

27 11236
2ej



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Centro Médico Nacional
MANUEL AVILA CAMACHO
Hospital de Especialidades

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO:
*Frecuencia en el Hospital de
Especialidades C. M. N.*

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener la especialidad en:
OTORRINOLARINGOLOGIA

Presenta:
Dr. Mario José Ricalde Franco



FALLA DE ORIGEN

Puebla, Pue.

1991.



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 está 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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**Facultad de Medicina
División de estudios de Postgrado
Instituto Mexicano del Seguro Social
Centro Médico Nacional
Manuel Avila Camacho
Hospital de Especialidades**

**HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO: FRECUENCIA
EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M.N.**

TESIS DE POSTGRADO

que para obtener la especialidad en:

OTORRINOLARINGOLOGIA

P R E S E N T A :

DR. MARIO JOSE RICALDE FRANCO

I N D I C E

Tema	Página
INTRODUCCION	1
EMBRIOLOGIA DE LAS PARATIROIDES	3
ANATOMIA DE LAS PARATIROIDES	6
HISTOLOGIA DE LAS PARATIROIDES	8
HORMONA PARATIROIDEA	9
HIPERCALCEMIA	13
HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO	
DEFINICION	14
HISTORIA	14
EPIDEMIOLOGIA	14
ETIOLOGIA	15
ANATOMIA PATOLOGICA	15
MANIFESTACIONES CLINICAS	16
DIAGNOSTICO POR LABORATORIO	22
DIAGNOSTICO POR GABINETE	25
TRATAMIENTO	29
MATERIAL Y METODOS	36
RESULTADOS	37
DISCUSION	41
CONCLUSIONES	45
BIBLIOGRAFIA	47

INTRODUCCION

El Hiperparatiroidismo primario era considerado, hasta hace algunas décadas, como una enfermedad poco común, y con mucha frecuencia pasaba inadvertida, siendo incluso tratada como alguna otra enfermedad. Los conceptos actuales del Hiperparatiroidismo primario han cambiado; ya no se considera una simple enfermedad de desmineralización ósea y litiasis renal. La frecuencia con que se diagnostica la enfermedad ha presentado un marcado aumento; este aumento de frecuencia de la enfermedad es quizás atribuible a un mayor conocimiento médico y más precisos métodos de medición de calcio sérico que ahora pueden ser aplicados en forma rutinaria a pacientes.

El cuadro clínico de la enfermedad se ha identificado mejor con el incremento de la frecuencia. Muchos síntomas que fueron considerados inespecíficos, son ahora parte constante del cotejo sintomático de la enfermedad; estos incluyen fatiga, cefalea, debilidad muscular, y cambios neurológicos, neuromusculares y psiquiátricos.

A pesar de los reportes en la literatura de múltiples casos, no se ha realizado un estudio sobre la frecuencia, distribución y manifestaciones del Hiperparatiroidismo primario en nuestro medio.

El interés del presente trabajo es, además de revisar la anatomía, histología y embriología de las glándulas paratiroides, conocer la fisiopatogenia y cuadro clínico del hiperparatiroidismo primario, y saber si el tratamiento quirúrgico que se lleva a cabo en el Centro Médico Nacional Puebla es el adecuado.

Se presentan siete casos de Hiperparatiroidismo primario, los

métodos diagnósticos utilizados y los criterios en el tratamiento quirúrgico, terminando con el resultado obtenido del mismo. Se realiza una correlación entre estos resultado y los descritos en la literatura.

EMBRIOLOGIA DE LAS GLANDULAS PARATIROIDES

Aunque Askenasy y Virchow reconocieron las glándulas paratiroides en el hombre, la primera descripción completa de éstas fué la de Sandström en 1880 (1,2).

Quando el feto mide unos 10 mm, los esbozos del timo, que se forman a partir de la tercera bolsa faríngea, comienzan a emigrar hacia la posición ventral e inferior. En este momento también aparece un pequeño brote lateral de células que se bifurcan y representa la primera evidencia de un tejido paratiroideo inferior.

Poco después, en la etapa de 13 a 16 mm, la migración hacia abajo del elemento tiroideo lateral se adosa sobre la cara dorsal de las alas laterales de la masa celular tiroidea medial; ocurre la fusión y entonces la diferenciación de los elementos tiroideos laterales se acelera para igualar la madurez del componente tiroideo medial. Al mismo tiempo, la porción paratiroidea del brote de la cuarta bolsa migra hacia abajo, afuera y detrás de la masa del tejido tiroideo lateral, donde se encuentra por el resto de la vida embriológica y de la vida del adulto. Esta porción paratiroidea adquiere su propia circulación a partir de los vasos del cayado aórtico y forma su propia cápsula de tejido conectivo fino. Estas glándulas paratiroides inferiores (IV) tienen una localización anatómica final más constante, tal vez porque su migración descende y dorsal es más corta, pero pueden estar en la profundidad, dentro del parénquima tiroideo, rodeadas por completo por la cápsula (1,3,4,5).

La migración a mayor distancia del tejido derivado de la tercera bolsa faríngea, produce una localización menos constante

de la glándula paratiroides inferior (III).(1,3,4,5).

En la etapa de 13 mm, el pedículo celular comunicante del complejo timo-paratiroides se separa de la bolsa faríngea, permitiendo la libre migración del complejo celular en dirección inferomedial. La migración se consuma mediante el desplazamiento celular a través del tejido y una incesante proliferación de células en la cara inferomedial de la masa celular, - que elonga el primordio tímico. Eventualmente, la mayoría de las porciones inferomediales de cada primordio tímico se reúnen en la línea media, por delante y encima del cayado aórtico, formando una estructura en forma de Y. La posición de las paratiroides en esta masa celular es alta, en la punta superior de la Y, a cada lado. Al mismo tiempo, después de la etapa de 23 mm, el tejido paratiroideo se separa de la porción tímica y se sitúa abajo y detrás de la glándula tiroides en vías de desarrollo.(1,3,4,5).

La relación entre la glándula paratiroides inferior, el timo y los polos inferiores de la glándula tiroides es muy variable. Estas glándulas pueden hallarse incluidas por completo en la sustancia tiroidea, en la cápsula tímica o en la profundidad del mediastino anterior. No es inusual encontrar tejido tímico contiguo a la glándula paratiroides inferior y con mucha frecuencia ésta no se separa del elemento tímico, sino que desciende al mediastino anterior junto con él.

Si se comprende el íntimo origen embriológico de estos tejidos y el recorrido de su migración, no sorprende encontrar glándulas paratiroideas mediastinales o tejido tímico cervical en el adulto (1,3,4,5).

En muchos casos en los cuales se describen más de cuatro glándulas o glándulas paratiroideas accesorias, es posible

que el grupo de células paratiroides se dividiese accidentalmente durante su migración o que un vaso sanguíneo en desarrollo fraccionase en distintas partes una masa primordial paratiroidea, permitiendo que se formen dos o más glándulas a partir de un solo primordio (1).

Los estudios paratiroides sugieren que es probable que el tejido paratiroideo comience a funcionar cuando el embrión mide unos 180 mm desde la cabeza hasta las nalgas, ya que en esta etapa se comenzaron a encontrar células claras acuosas en el parénquima paratiroideo; pero no se ha demostrado la síntesis de hormona paratiroidea en esta etapa del desarrollo (1).

En la figura No. 1 se muestran las etapas principales del desarrollo embriológico de las glándulas paratiroides.

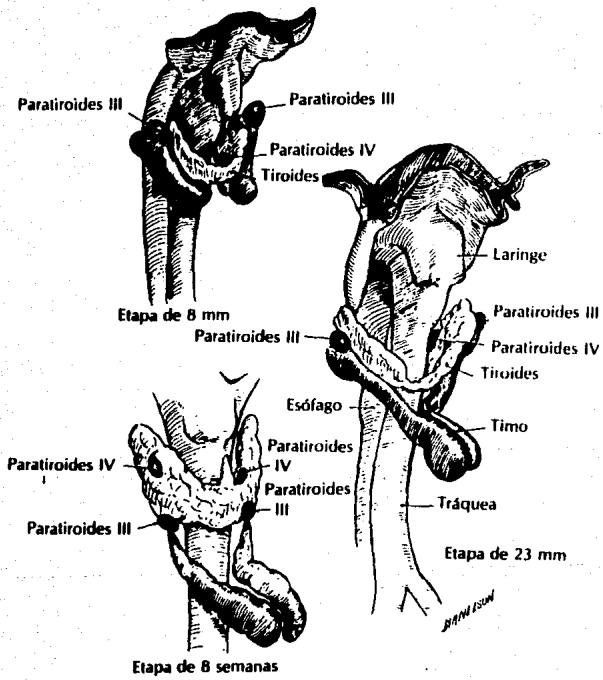


FIGURA No. 1

ANATOMIA DE LAS GLANDULAS PARATIROIDES

Las glándulas paratiroides superiores generalmente se localizan una a cada lado de la cápsula dorsal de la glándula tiroidea, en el nivel del borde inferior del cartilago cricoides - y cerca de la unión de la arteria tiroidea media y del nervio laríngeo recurrente. Pueden encontrarse aplastadas contra la cápsula tiroidea posterior o, más raramente, en el espesor de la glándula tiroidea. El aporte sanguíneo se deriva frecuentemente de la arteria tiroidea inferior (1,3,5,6,7).

Las glándulas paratiroides inferiores, como ya se ha mencionado, presentan una posición más variable, puesto que sufren una migración considerable. Generalmente se encuentran laterales a la tráquea, en el polo inferior del tiroides, pero pueden localizarse en el mediastino anterior. Otras localizaciones aberrantes incluyen la bifurcación carotídea, en el tronco carotídeo, pericardio y, muy excepcionalmente, la mucosa faríngea. El aporte sanguíneo suele derivarse de la arteria tiroidea inferior, pero las glándulas aberrantes en el mediastino anterior, en ocasiones reciben su aporte sanguíneo de una rama de la arteria mamaria interna (1,3,5,6,7).

Las venas paratiroides desembocan en los plexos venosos tiroideos superior, medio e inferior; y la inervación de las glándulas paratiroides proviene en particular de las fibras simpáticas del plexo perivascular. Los linfáticos van a ganglios paratraqueales, los que drenan a la cadena yugular profunda (3).

Generalmente se detectan cuatro glándulas paratiroides; y hasta el 6% de los individuos pueden presentar más de cuatro glándulas. Las glándulas supernumerarias se han atribuido -

a la división de una o más glándulas principales durante el desarrollo.

Las glándulas paratiroides aumentan de peso hasta que alcanzan un máximo entre la tercera y cuarta décadas de la vida. - El peso total medio de las cuatro glándulas es de 120 mgs en los varones y de 140 mgrs en las mujeres. Las glándulas tienen un color entre pardo oscuro y amarillo, dependiendo de su contenido en grasas. El tamaño y la forma varían ampliamente, siendo más común la ipsoide, teniendo como dimensiones medias 6 x 5 x 2 mm; pero las glándulas paratiroides pueden presentarse aplanadas o alargadas, por estructuras adyacentes. En la figura No. 2 se aprecia la anatomía de las glándulas paratiroides, vista posterior.

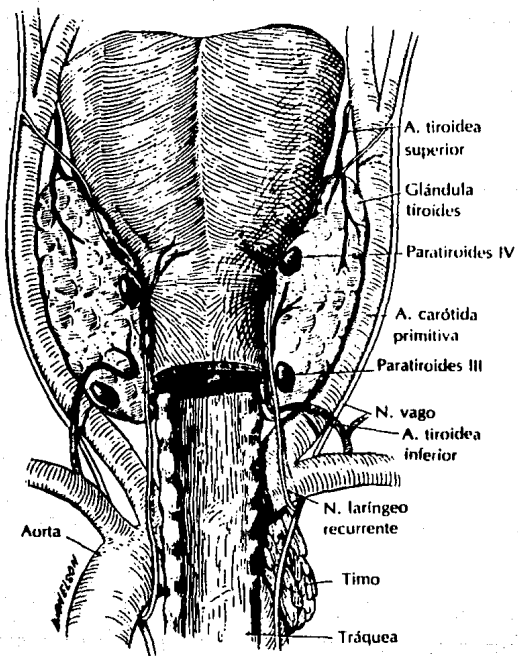


FIGURA No. 2

HISTOLOGIA DE LAS GLANDULAS PARATIROIDES

La histología revela que las glándulas paratiroides están encapsuladas por una fina pared de colágena de la cual parten unos delicados tabiques fibrosos que compartimentalizan el parénquima. Más o menos la mitad del área de corte consiste en adipocitos maduros y el tejido remanente es tejido vascular y parénquima paratiroideo distribuido en trabéculas, alvéolos o acinos (1,3,5,8).

La célula parenquimatosa más importante se llama célula principal y los otros dos tipos son la gran célula parenquimatosa poliédrica vacuolada, conocida comúnmente como célula clara acuosa, y la gran célula oxifílica poliédrica, por su citoplasma eosinófilo intenso. A la célula principal se le considera responsable de la síntesis y secreción de la hormona paratiroidea; sobre las funciones de las células claras acuosas y las oxifílicas no existe un acuerdo unánime (1,3,4,5,8). La cantidad de grasa que contiene la glándula paratiroides varía según la edad. En niños de corta edad hay poco tejido adiposo y fibroso, pero en la segunda infancia y en el adulto se depositan más adipocitos hasta que la grasa llega a representar el 50% del volumen de la glándula en el adulto (3,4,5). Las células oxifílicas de las paratiroides normales no sintetizan ni secretan hormona paratiroidea; pero en las glándulas paratiroides hiperplásicas o adenomatosas, las células oxifílicas pueden ocasionalmente tener una apariencia bien diferente y estar activamente comprometidas en la síntesis y secreción de la parathormona (1,4,9).

HORMONA PARATIROIDEA

Generalidades:

La función principal de las glándulas paratiroideas es su participación en la homeostasis del calcio y del fosfato mediante la acción de la hormona paratiroidea. La concentración del calcio sérico se mantiene dentro de los límites normales por la interacción de una vitamina y dos hormonas: la vitamina D, que estimula la absorción gastrointestinal de calcio y su resorción ósea y renal; la calcitonina, cuya función es la de disminuir la absorción de calcio gastrointestinal y su resorción ósea y renal; y la hormona paratiroidea (1,4,5,10,11).

Antecedentes históricos:

En la última parte del siglo XIX se reconoció que un extracto de glándula paratiroides podía contrarrestar la tetania que seguía a la paratiroidectomía experimental. En 1910, se supo que este efecto era debido a la influencia sobre el calcio sérico. El espectro total de los efectos biológicos de la hormona paratiroidea (PTH) se descubrió secuencialmente a lo largo del medio siglo siguiente y apenas hace 15 años se pudo tener un cuadro detallado del control ejercido por la PTH sobre el metabolismo del fósforo y del calcio (4).

Química y metabolismo:

La hormona paratiroidea es un polipéptido que contiene 84 aminoácidos, y se sintetiza por las células principales. Inicialmente se forma una prehormona u hormona preparatiroidea; posteriormente se transforma en hormona preparatiroidea y finalmente en PTH permaneciendo encerrada en gránulos secre

torios hasta que se libera a la circulación. Ninguna de las prehormonas aparece en el plasma (1,4,5,10,11).

Después de la secreción, ya en sangre, la PTH se divide por lo menos en dos fragmentos principales: uno biológicamente activo y otro inactivo, que es el fragmento medido principalmente por inmunoanálisis. Posteriormente se produce división en fragmentos más pequeños, en tejidos como hígado y riñón (4,5)

Control de la secreción de PTH:

La secreción de parathormona se encuentra controlada por varios factores: el primero es la concentración de calcio sérico, que constituye un factor importante de control por retroalimentación negativa; el cAMP intracelular paratiroideo es un importante regulador celular de la secreción de PTH; y por último, las catecolaminas beta-adrenérgicas, la dopamina, la seretina y la prostaglandina E₁ activan la adenilciclasa y dan lugar a concentraciones elevadas de cAMP en las células paratiroideas, que a su vez estimulan la liberación de PTH.

Por el contrario, ciertos agentes que inhiben la liberación o la secreción de PTH como el calcio, las catecolaminas alfa-adrenérgicas y la prostaglandina F₂, inhiben la acumulación de cAMP en las células paratiroideas (1,4,5,10,11).

Acciones de la PTH:

La influencia de la PTH se encuentra sobre tres tejidos distintos: riñón, intestino y huesos.

A pesar de que la PTH disminuye la reabsorción de calcio en el túbulo renal proximal, su reabsorción en el túbulo distal aumenta marcadamente por la acción de la PTH y, en circunstancias normales, este efecto es el que predomina (1,4,5,10).

También la PTH provoca una reducción neta en la reabsorción de fosfato en los túbulos renales proximal y distal, lo que favorece la eliminación de fosfato por el riñón (1,4,5,10,11). Otro de los efectos de la PTH es inhibir la reabsorción de bicarbonato en el túbulo renal proximal, produciendo alcalinización de la orina y dando lugar a un tipo de acidosis tubular renal (1,4,5).

Así mismo, la PTH inhibe la resorción de sodio en el túbulo renal proximal, pero casi todo es reabsorbido en el túbulo distal. El agua asociada con el sodio se reabsorbe en forma incompleta dando lugar a un incremento neto del flujo urinario. También la PTH aumenta la actividad de la enzima 1-alfa hidroxilasa que origina un incremento en la producción de -- 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,4,5).

El efecto de la PTH sobre la absorción gastrointestinal de calcio, está mediado indirectamente a través de la regulación de la síntesis de 1,25-hidroxicolecalciferol en el riñón. Este último metabolito de la vitamina D es el que promueve la absorción de calcio en el tubo digestivo, reflejando el estado paratiroideo, ya que la reabsorción es escasa en el hipoparatiroidismo y elevada en el hiperparatiroidismo (1,4,5,10).

El efecto catabólico de la PTH en la movilización del calcio a partir del hueso, se produce en dos fases: una fase temprana caracterizada por la movilización de calcio desde el hueso hacia el líquido extracelular con presencia constante de PTH; y una fase tardía caracterizada por un aumento en la síntesis de enzimas lisosómicas asociadas a la reabsorción ósea. La PTH afecta los tres tipos principales de células del hueso: estimula la actividad de osteocitos y osteoclastos, e inhibe la formación de colágeno en el hueso por los osteoblastos (1,

4,5,10,11).

El mecanismo del efecto anabólico de la PTH está todavía en - investigación activa, pero hay pruebas de que la PTH induce - un aumento en el número de osteoblastos activos, junto con un incremento en la maduración del cartilago y formación de osteoide dentro de la diáfisis del hueso (1,4,5,10,11).

Las acciones de la PTH sobre el hueso, afectan directa o indirectamente a todos los procesos que intervienen en la formación y destrucción del esqueleto, y se pueden clasificar en - anabólicas y catabólicas. Surge así el hecho de que la acción de la PTH sobre la formación ósea es bifásica. Las acciones anabólicas de la PTH, que tienen un período latente de varias horas, se ven favorecidas con niveles casi normales y exposición crónica, mientras que las altas concentraciones sanguíneas producen efectos catabólicos de latencia breve, que pueden obscurecer la respuesta anabólica (1,4,5).

HIPERCALCEMIA

Cuando el ingreso de calcio en la sangre excede a su eliminación, ocurre un aumento de la concentración sérica del mismo. La concentración elevada de calcio sérico puede resultar de uno de tres mecanismos o una combinación de los mismos: aumento de la absorción gastrointestinal de calcio, mayor resorción ósea, o mayor resorción tubular de calcio (4,5,10).

Basadas en su mecanismo principal de producción, las causas de hipercalcemia se pueden clasificar en cuatro: entre las que aumentan la absorción gastrointestinal de calcio se encuentran la intoxicación por vitamina D, la sarcoidosis y la tuberculosis; las que producen una mayor resorción ósea de calcio como el hiperparatiroidismo primario, las neoplasias malignas con metástasis óseas, las neoplasias malignas sin metástasis óseas con secreción ectópica de PTH, el mieloma múltiple, la leucemia, los linfomas, la inmovilización crónica, el hipertiroidismo y la intoxicación por vitamina A; las que incrementan la resorción tubular renal de calcio como la terapia con tiazidas; y las que tienen mecanismo incierto como el síndrome leche-alcalinos, la insuficiencia suprarrenal, la hemodiálisis crónica, el trasplante renal y la fase poliúrica de la insuficiencia renal aguda. (4,5,10,12).

Las neoplasias son la causa más común de hipercalcemia en pacientes hospitalizados, pero es el Hiperparatiroidismo primario, la causa más común de hipercalcemia en la población general (12).

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Definición:

El hiperparatiroidismo primario puede definirse como un síndrome caracterizado por hipersecreción crónica, mal regulada, de la hormona paratiroidea. El término primario implica que el problema radica en las glándulas paratiroides mismas (1,4, 5).

Historia:

El hiperparatiroidismo primario fué reconocido por primera vez en 1925 por Fuller Albright, aunque fué considerada como una enfermedad rara y severa del hueso: la osteitis fibrosa quística. Posteriormente, Albright y su grupo reconocieron una presentación clínica diferente del hiperparatiroidismo primario en pacientes con cálculos renales sin evidencia de enfermedad ósea franca. A partir de entonces, se ha estudiado cada vez más esta enfermedad, y aunque sus manifestaciones clínicas ya se conocen con exactitud, algunos mecanismos fisiopatológicos permanecen oscuros (4,13).

Epidemiología:

El hiperparatiroidismo primario fué considerado inicialmente como raro. Durante las tres décadas pasadas, sin embargo, las cifras estimadas de incidencia del hiperparatiroidismo primario han estado ascendiendo sostenidamente, y se reconoce ahora que la enfermedad es relativamente común, debido a un mejor conocimiento médico de las diversas presentaciones clínicas de la enfermedad, exámenes rutinarios de calcio sérico, y a métodos mejorados de diagnóstico específico. Las es-

timaciones modernas indican que la incidencia del hiperparatiroidismo primario es de aproximadamente 1:1000 en la población general (14,15). El hiperparatiroidismo primario es una enfermedad del adulto, y se descubre con mayor frecuencia entre la tercera, cuarta, quinta y sexta décadas de la vida, — aunque ocasionalmente se ve en niños y ancianos (14,15). En todas las edades, las mujeres con esta enfermedad sobrepasan a los hombres en una proporción de 2 a 1 (14,15).

Etiología:

La etiología de esta enfermedad no ha sido establecida (4,5). Se han implicado factores genéticos en ciertos casos, secretagogos potenciales de PTH, hiperparatiroidismo secundario de larga evolución, enfermedad renal crónica y síndrome de Conn (1,4,16,17). Hay un creciente número de informes en la literatura médica que sugieren que la irradiación previa de cabeza y cuello se asocia con una incidencia creciente del hiperparatiroidismo primario (18,19,20,21).

Anatomía patológica:

La hipersecreción de la hormona paratiroidea en el hiperparatiroidismo primario, puede ser causada por un adenoma, una hiperplasia primaria de células principales o claras, o un carcinoma. En series realizadas por diversos autores, se han encontrado adenomas en un 80%, hiperplasia en un 17% y carcinoma en menos del 3% (1,3,4,5,10,22,23,24). Se ha reportado incluso un caso de carcinoma y adenoma paratiroideos en un mismo paciente, lo cual es todavía más raro (25).

Los adenomas paratiroideos típicos pesan entre 0.5 y 5 grs; — raramente llegan a ser tan grandes como 10 a 25 grs, y el ade

noma más grande conocido fué de 120 grs (4,5).

Histológicamente, los adenomas paratiroides pueden estar compuestos de células principales, formas transicionales entre células principales y células oxifílicas y, más raramente, únicamente por células oxifílicas (4,5,9). Puede existir un intenso pleomorfismo celular con numerosas atipias. En ocasiones, como único hallazgo se encuentra que la fracción celular de grasas se encuentra reducida (4,5).

Microscópicamente no es posible diferenciar un adenoma de una hiperplasia. La diferencia está en que un adenoma solo afecta a una glándula paratiroidea, mientras que en una hiperplasia se encuentran comprometidas dos o más glándulas (1,4,5). Hay dos grandes variantes histológicas en la hiperplasia paratiroidea: la hiperplasia de células principales, en la cual las cuatro glándulas están frecuentemente comprometidas en forma desigual por el proceso hiperplásico, y la hiperplasia de células claras en las que las cuatro glándulas se encuentran muy comprometidas (1,4,5,22).

El carcinoma paratiroideo, macroscópicamente se caracteriza por la adherencia del tejido glandular a las estructuras que lo rodean, la lesión crece lentamente y metastatiza por vía linfática a ganglios locorreionales. Raramente el carcinoma es no funcionante y/o sigue un curso fulminante con metástasis hematógenas diseminadas a pulmón, hígado y hueso. Histológicamente, presenta fibrosis, figuras mitóticas y, el dato más importante, invasión capsular o de vasos sanguíneos por células malignas (1,4,5,25,26,27).

Manifestaciones clínicas:

El sinnúmero de signos y síntomas clínicos que acompaña al hi

perparatiroidismo primario, ha hecho que este transtorno se le considere "un gran simulador". Sus manifestaciones clínicas varían desde casos auténticamente asintomáticos, hasta — síntomas y signos sistémicos intensos como debilidad, fatigabilidad, cefalea, pérdida de peso y depresión.

La enfermedad tiende a dividirse en tres categorías sobre la base de su presentación clínica. En la forma más leve, pueden no existir síntomas ni signos, y su detección se basa en la determinación sistémica elevada de calcio sérico. La segunda forma se desarrolla insidiosamente en el período de varios años y se presenta fundamentalmente como cólico renal — por litiasis. En el tercer grupo, el intervalo entre el desarrollo de los síntomas y el diagnóstico puede ser mucho más corto, con hipercalcemia intensa, debilidad, dolores óseos y, en ocasiones, fracturas en terreno patológico. Pueden desarrollarse síntomas como polidipsia, poliuria, prurito, anorexia, náusea y vómito (1,4,5,28,29).

La litiasis renal es una de las manifestaciones más frecuentes del hiperparatiroidismo primario, produciéndose en el 25 al 30% de los casos. Otras manifestaciones renales del hiperparatiroidismo primario incluyen nefrocalcinosis y acidosis metabólica. La mayoría de los cálculos en esta enfermedad son de oxalato de calcio, pero también pueden detectarse cálculos de fosfato cálcico. La hipercalciuria es el factor de riesgo más importante que predispone a la formación de cálculos. Los disturbios de la acidificación tubular renal en el hiperparatiroidismo primario, deben considerarse como un factor posible, pero no comprobado, de riesgo para la formación de cálculos en la enfermedad (1,4,5,28,29,32,33).

La afectación ósea en el hiperparatiroidismo primario, puede

presentarse clínicamente como dolor óseo, fracturas en terreno patológico de los huesos largos y fracturas por aplastamiento de la columna vertebral, deformaciones esqueléticas por los efectos de la resorción ósea provocada por el exceso de PTH en la sangre. Sin embargo no está aclarada la fisiopatología de los cambios esqueléticos de esta enfermedad.

También se describen artralgias inespecíficas que afectan a todas las articulaciones de las manos y en ocasiones se centran en las articulaciones interfalángicas proximales.

En décadas pasadas, los pacientes con hiperparatiroidismo primario que presentaban manifestaciones esqueléticas eran de aproximadamente un 50%. Desde hace dos décadas, los pacientes con manifestaciones esqueléticas son de menos del 9% (1,4,5,28,29,34,35).

La úlcera péptica se produce con una frecuencia superior en pacientes con hiperparatiroidismo primario con respecto a la población general, ya que la hipercalcemia puede, por sí misma, producir un aumento de la gastrina sérica, así como un incremento en la secreción gástrica. La pancreatitis crónica puede verse asociada con el hiperparatiroidismo primario, desconociéndose la fisiopatología que da lugar a esta asociación (1,4,5,28,29).

Las anomalías neurológicas del hiperparatiroidismo primario, incluyen labilidad emocional, retraso mental, pérdida de la memoria, depresión, alteraciones psiquiátricas, pérdida de la audición, disfasia, anosmia y disestesias. Las anomalías neuromusculares como el dolor, debilidad y fatigabilidad muscular son de naturaleza neuropática más que miopática. Aunque una relación cuantitativa entre el nivel del calcio sérico y el grado de daño mental es predecible, algunos pacientes es-

tán perfectamente lúcidos con calcio sérico muy elevado, mientras que otros están marcadamente confusos con niveles séricos levemente aumentados; sin embargo, la patogénesis del proceso neuropático de esta enfermedad, permanece desconocida (1, 4, 5, 28, 29).

Dentro de las afecciones endocrinas y metabólicas asociadas se ha descrito una incidencia esporádica de enfermedad de Hashimoto, síndrome de Cushing, síndrome de Zollinger-Ellison, tumores pituitarios y adrenales, feocromocitoma y carcinoma medular del tiroides, en el hiperparatiroidismo primario (1, 4, 5, 30).

Otras manifestaciones asociadas son frecuentes, como la poliuria y la polidipsia, así como el estreñimiento, y todos estos síntomas pueden atribuirse a la hipercalcemia. El electrocardiograma puede poner de manifiesto una reducción del intervalo Q-T. Otras anomalías poco frecuentes de la hipercalcemia incluyen queratopatía en banda, prurito, depósitos subconjuntivales de calcio y calcificaciones ectópicas en riñones, pulmones, arterias y piel. En un porcentaje significativo de pacientes se encuentra anemia, aumento de la velocidad de sedimentación globular y pérdida de peso. Entre el 20 y el 60% de los pacientes presentan hipertensión arterial sistémica, pero la corrección del hiperparatiroidismo primario, no suele modificarla (1, 4, 5, 28, 29, 31).

En el cuadro No. 1 se resumen los signos y síntomas del hiperparatiroidismo primario de acuerdo a los sistemas afectados (28). Y en el cuadro No. 2 se resumen los signos y síntomas del hiperparatiroidismo primario de acuerdo al efecto de la PTH o de la hipercalcemia (3).

Cuadro No. 1:

GENERAL:	Somnolencia, letargia, debilidad.
RENAL:	Polidipsia, poliuria, nefrolitiasis, nefrocalcinosis, falla renal.
GASTROINTESTINAL:	Anorexia, náusea, vómito, constipación, dolor abdominal, úlcera péptica, pancreatitis.
NEUROLOGICO:	Hiporreflexia, miopatía, estupor, coma, ocasionalmente signos localizados, anomalías visuales, conducta psicótica.
OSAS:	Fracturas, dolor, deformidades esqueléticas, pérdida de peso, osteosclerosis.
CARDIACAS:	Acortamiento del intervalo Q-T, bradicardia, taquicardia, arritmia, hipertensión arterial.
ENDOCRINOPATIAS ASOCIADAS:	Síndrome de Zollinger-Ellinson, enfermedad de Hashimoto, síndrome de Cushing, - tumores pituitarios y adrenales, feocromocitoma, carcinoma medular de tiroides.
OTROS:	Turgencia pobre de la piel, calcinosis - ectópicas, queratopatía en banda, anemia.

Quadro No. 2:

EFECTOS DE EXCESO DE PTH	EFECTOS DE LA HIPERCALCEMIA
<p>Hipercalcemia, hipercalcemia. Hipofosfatemia, hiperfosfatemia. Hipercloremia. Glucosuria. Cálculos renales.</p>	<p>Intervalo Q-T acortado en EKG. Irritabilidad miocárdica. Sensibilidad digitalica. Litiasis renal, nefrocalcinosis. Menor capacidad tubular renal para concentrar orina. Poliuria, polidipsia y deshidratación. Mialgias, debilidad muscular. Artralgias, gota y pseudogota.</p>
<p>Aumento de la hormona paratiroidea circulante.</p>	<p>Hipersecreción gástrica. Náuseas, anorexia, estreñimiento. Pancreatitis. Depresión del SNC, trastornos psiquiátricos. Queratitis en banda.</p>
<p>Osteítis, dolores óseos. Pérdida de la lámina dura. Tumores pardos de huesos. Ligamentos laxos. Hernias espontáneas e incisionales. Venas varicosas, hemorroides Ulceras pépticas. (?) Pancreatitis. (?)</p>	

Diagnóstico por pruebas de laboratorio:

El calcio y fosfato séricos, el radioinmunoanálisis de la PTH, la excreción urinaria de 3,5 cAMP, la determinación sérica de 1,25-Dihidroxicolecalciferol, la absorción gastrointestinal - de calcio, la eliminación de fosfato urinario y algunas otras pruebas, pueden encontrarse alteradas en el hiperparatiroidismo primario.

En el hiperparatiroidismo primario, casi siempre se detectan niveles elevados de calcio en la sangre. Sin embargo, en cualquier paciente individual, los análisis observados pueden mostrar fluctuaciones de calcio sérico fuera y dentro de los límites normales. Así, ciertos casos de hiperparatiroidismo normocalcémicos, representan artefactos de la muestra (análisis del calcio sérico próximo al nadir de dichas fluctuaciones)(36). Sin embargo, se han encontrado pacientes normocalcémicos con corroboración quirúrgica del hiperparatiroidismo primario (37,38). En un estudio reciente, se ha encontrado que el calcio ionizado sérico es un indicador de mayor sensibilidad para el hiperparatiroidismo primario, en pacientes - con fluctuaciones dentro y fuera de los límites normales del calcio sérico total (39).

La acumulación de fragmentos inertes inmunorreactivos de la - hormona en circulación, la ausencia de referencias uniformes, marcadores radioactivos y antisueros dificultan la interpretación de los resultados de los radioinmunoensayos, haciendolos en ocasiones imposibles. También es evidente las notables discrepancias entre distintos laboratorios, en los resultados del radioinmunoensayo. A la vista de los grandes problemas que representan los resultados de los radioinmunoensayos, parece arriesgado asumir que se puede diferenciar, me-

dianete los mismos, la PTH en el plasma periférico de producción ectópica, de la producida por la propia glándula (5). - Los valores del radioinmunoanálisis en el hiperparatiroidismo primario, se encuentran generalmente dentro del rango normal (40).

Dado que ciertas células del túbulo renal son portadoras de receptores específicos para PTH, éstas responden a la hormona incrementando la concentración de cAMP y elaborando directamente el cAMP al líquido luminal y en consecuencia, la tasa de excreción de cAMP en orina, refleja la concentración circulante de la PTH biológicamente activa. En el hiperparatiroidismo primario, la excreción total de cAMP en la orina se ve aumentada, y basándose en esta observación, se ha empleado como parámetro de actividad secretoria paratiroidea. En estudios recientes se ha utilizado para valorar el tratamiento quirúrgico, durante y después del mismo (5,41,42,43).

La influencia de la PTH en la regulación de la producción de 1,25-dihidroxicolecalciferol en el riñón por medio de la enzima 1-hidroxilasa, se hace evidente en el hiperparatiroidismo primario y en este sentido se han descrito concentraciones aumentadas de metabolitos de 1,25-dihidroxicolecalciferol en el plasma. Existe sin embargo, una considerable superposición entre individuos normales e individuos hiperparatiroides. La tecnología altamente especializada requerida para estos análisis, no permite su empleo generalizado (1,4,5).

La absorción gastrointestinal de calcio se encuentra aumentada en el hiperparatiroidismo primario. La retención corporal total de calcio radioactivo, administrado por vía oral, que constituye un índice de la reabsorción de calcio, se encuentra aumentada en el hiperparatiroidismo y tiende a volver a

sus valores normales tras la corrección quirúrgica de la enfermedad. La complejidad de las técnicas necesarias para la determinación de la absorción gastrointestinal de calcio, la gran superposición de individuos normales con los de hiperparatiroidismo y la incompleta correlación existente entre otros parámetros del estado secretor de la PTH, limitan la utilidad de esta técnica para fines diagnósticos sistemáticos (1,4,5).

Se han ideado diversos métodos para determinar el manejo renal de fosfato: la depuración de fosfato, índice de eliminación de fosfato, la resorción tubular máxima de fósforo, y la resorción tubular de fosfato (RTP). Se ha dicho que esta última tiene el valor diagnóstico más elevado, pero también tiene sus limitaciones: con ingestiones normales de fósforo, 6% de los sujetos normales pueden tener RTP sugerentes de hiperparatiroidismo primario, el 19% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario pueden tener RTP normal y no dar resultados de importancia en presencia de función renal alterada. La RTP del paciente normal es de un 80 al 90%, en la dieta -- promedio; 95% en la dieta con bajo residuo de fosfatos; y un 75% en la dieta rica en fosfatos que rara vez disminuye a esta cifra, mientras que en los sujetos hiperparatiroides puede descender a 65% o menos. Son útiles para la diferenciación de la hipercalcemia relacionada con las paratiroides de aquella, debida a causas no paratiroides (1,4,5,53).

En el hiperparatiroidismo primario se ha descrito, frecuentemente, la hipercloremia con reducción de la concentración de bicarbonato plasmático, mientras que en la hipercalcemia independiente de la paratiroides, se detecta alcalosis metabólica con baja concentración de cloruro plasmático. La pro-

La PTH influye sobre el túbulo renal desencadenando una reducción de la reabsorción proximal de bicarbonato (1,4,5). Es poco frecuente la hipopotasemia en el hiperparatiroidismo, pero ésta puede agravarse en el curso del tratamiento de los pacientes mediante fosfato. Existe una tendencia generalizada a la hipomagnesemia en el hiperparatiroidismo primario, y en ocasiones esta se agrava tras la corrección quirúrgica de la enfermedad. También parece haber una mayor incidencia de hiperuricemia en el hiperparatiroidismo. Así mismo, se detecta anemia y aumento de la velocidad de sedimentación globular (1,4,5).

Diagnóstico por pruebas de gabinete:

Radiológicamente, el hiperparatiroidismo primario se caracteriza por desmineralización ósea, erosión de la superficie cortical interna y externa, fracturas y deformidades, lesiones localmente destructivas, condrocalcinosis y calcificación de los tejidos blandos. La desmineralización es irregular con apariencia apolillada o de vidrio molido en el cráneo. Las erosiones corticales externas se relacionan con la resorción subperióstica y puede ser demostrable en la pelvis y en las superficies mediales de la tibia y del húmero, en los extremos externos de las clavículas, los bordes superiores de las costillas y los huesos del metacarpo y falanges de las manos. Las lesiones localmente destructivas comprenden dos tipos de lesionesísticas: quistes óseos verdaderos y "tumores pardos". Los primeros son quistes verdaderos llenos de líquido, y los últimos están compuestos fundamentalmente por osteoclastos, entremezclados con hueso entretejido, pobremente mineralizado, a los que a veces se designa como osteoclastomas. Es-

tas dos lesiones tienen la misma apariencia radiológica, pero los quistes óseos quedan sin cambios después de un tratamiento quirúrgico exitoso, mientras que los tumores pardos, se resuelven y mineralizan. Un tumor pardo en la mandíbula o maxilar (épulis) es una forma rara de presentación del mal en el hiperparatiroidismo primario severo. La pérdida de la lámina dura de los dientes puede observarse. Con excepción de los quistes óseos verdaderos, virtualmente todos los hallazgos radiográficos de la osteítis fibrosa quística son reversibles - (1,4,5).

También se utilizan técnicas especiales de localización, que incluyen métodos no invasivos y métodos invasivos.

Las técnicas no invasivas son la deglución de bario solo útil en lesiones grandes en el surco traqueoesofágico; el centelleograma con selenometionina, el cual es útil solo en lesiones superficiales, ya que no solo es incorporada a las glándulas paratiroides, sino también por las glándulas tiroideas, glándulas salivales, tejido cicatrizal y ganglios linfáticos. La termografía tiene la desventaja de ser positiva a todo aquello que pueda aumentar la actividad metabólica o disminuir la circulación sanguínea, y por ello ser positivos en lesiones tiroideas, ganglios inflamatorios o tejido cicatrizal. La tomografía computada axial, que tiene resolución relativamente pobre para tejidos blandos posee un valor relativo; la ultrasonografía tiene una resolución muy pobre; y el centelleograma con talium-tecnecio que está aún en estudio, aunque con resultados esperanzadores. Aunque las técnicas no invasivas antes mencionadas tienen la gran ventaja de seguridad para el paciente, su frecuencia de interpretaciones falso-positivas y falso-negativas ha limitado seriamente su valor en la locali-

zación de tumores y también para la diferenciación entre la enfermedad de una y varias glándulas (1,4,5,45).

Dentro de los métodos invasivos, únicamente la arteriografía y la cateterización venosa selectiva con radioinmunoanálisis de la PTH, aporta resultados satisfactorios en la localización preoperatoria de lesiones paratiroides. El costo relativamente elevado de estas técnicas, y el hecho de que la gran mayoría de los casos de hiperparatiroidismo primario en la población general pueda atribuirse a un adenoma, va en contra de la aplicación de estas técnicas de forma sistemática - en todos los casos y deberán reservarse para aquellos casos de hiperparatiroidismo primario recurrente o persistente a la exploración quirúrgica cervical inicial (1,4,5).

En el cuadro No. 3 aparece un resumen de las pruebas de laboratorio y gabinete para el hiperparatiroidismo primario (5).

Cuadro 3**PRUEBAS DE LABORATORIO EN EL HIPERPARATIROIDISMO (HPT)**

Calcio sérico total	Casi siempre aumentado; puede ser intermitente; enmascarado en déficit coexistente de vitamina D; hipoalbuminemia
Radioinmunoensayo de PTH*	Normal compatible con HPT; ↑ = diagnóstico con hipercalcemia significativa y ausencia de disfunción renal
cAMP urinario UcAMP/dl G17** NcAMP/dl G17†	↑ = diagnóstico de HPT si se excluye neoplasia ↓ = excluye HPT si función renal normal
Excreción urinaria de calcio	Generalmente ↑; ↓ en IIHF; máximo en hipercalcemia independiente de la hormona paratiroidea
Fosfatasa alcalina	Aumento de la fracción ósea indica afectación ósea (osteitis fibrosa quística)

Menor importancia

Estímulo con prednisona (30 mg/d × 10)	Apenas efecto en el HPT; si el Ca se normaliza, sospechar intoxicación por vitamina D o sarcoidosis, o meloma (ocasionalmente) o "síndrome lacto-alcalino"
Electroforesis proteica; médula ósea; proteína de B. J.	Ayuda a descartar la hipercalcemia secundaria a neoplasia
Radiología ósea	Puede mostrar signos de HPT: resarcina subperióstica; "cráneo en sal y pimienta"; y quistes óseos
Arteriografía (selectiva)	Ayuda a descartar neoplasia
Cateterización venosa (selectiva)	Indicada para localizar tejido PT antes de repetir la intervención quirúrgica tras un proceso operatorio

Complementarios

Gammagrafía tiroidea	Indicado previamente a arteriografía/venografía
Gastrina sérica	↑ si Z. E. coexistente
Aclareamiento TRP/fosfato	Anormal en 50-60 % de casos
Test de absorción de calcio (Ca ⁴⁵)	↑ en HPT
Hematología	↑ velocidad de sedimentación; anemia en el 25 % de HPT
Química sérica	↑ cloro; ↑ CO ₂ en algunos casos; ocasionalmente ↑ K
Radiología renal	Si sospecha de nefrolitiasis/nefrocalcinosis
Fosfato sérico	Generalmente disminuido, normal o ↓ si afección renal coexistente; si ↑ o normal, sospechar hipercalcemia no paratiroidea
Ensayo de 1,25-dihidroxi-vitamina D	↑ en HPT; no disponible hasta la fecha para su empleo generalizado
Calcio ionizado	↑ en HPT; puede ser el test de elección en el futuro, pero generalmente no equivalente a la determinación de la Ca total como parámetro diagnóstico
Magnesio sérico	Generalmente normal o ↓; puede estar ↓ en IIHF

Tratamiento:

La disponibilidad general de análisis automatizados fiables - de calcio sérico, ha facilitado el descubrimiento de hipercalcemia en individuos asintomáticos con hiperparatiroidismo primario (1,4,5,46). La experiencia más reciente de la hipercalcemia asintomática hace probable suponer que cifras significativas de pacientes con formas moderadas de hiperparatiroidismo primario, gozan de vidas completamente normales y están libres de síntomas o signos de la enfermedad. El tratamiento - de los casos de hiperparatiroidismo primario asintomático - verdadero, constituye un problema, puesto que se desconoce el riesgo auténtico de desarrollo de complicaciones renales y óseas en un paciente determinado (5). Los investigadores de - la Clínica Mayo, consideran que hasta un 20% de los individuos asintomáticos pueden mostrar una progresión de la enfermedad en el curso de los 5 años siguientes a su detección (5). Actualmente se lleva el siguiente criterio de manejo: primero, realizar pruebas de función renal, excreción urinaria de calcio y tomar radiografías esqueléticas, si todos son normales, deberá posponerse la cirugía, pero se deberá reevaluar al paciente cada seis a doce meses. La evidencia significativa de progresión de la enfermedad en exámenes posteriores, deberá constituir una indicación de la intervención quirúrgica. Los individuos con alteraciones de la función renal o esquelética, aún cuando se muestren clínicamente asintomáticos, deberán - considerarse como candidatos para el acto quirúrgico. Generalmente, no es necesario tomar decisiones urgentes en estos individuos (5).

La deshidratación, la hipercalcemia progresiva y el deterioro de la función renal, constituyen los problemas principales -

que pueden amenazar la vida de los pacientes con hiperparatiroidismo primario. Ciertos pacientes con hiperparatiroidismo primario, han sido tratados mediante la administración oral de fosfatos durante períodos de hasta 6 meses, en espera de clarificar la presencia de otras complicaciones, antes de llevar a cabo la cirugía. La calcitonina no se ha mostrado eficaz en el control de la hipercalcemia en el hiperparatiroidismo primario. Se ha empleado mitramicina con resultados a corto plazo, pero su empleo repetido puede ser nocivo para los elementos hematopoyéticos. Los corticosteroides no son eficaces en el control de la hipercalcemia en el hiperparatiroidismo primario (1,4,5).

Ocasionalmente la hipercalcemia puede hacerse progresiva e intensa (crisis hipercalcémica), dando lugar a una gran debilidad, deterioro mental, coma, uremia progresiva y provoca la muerte. En estos casos, se requiere un tratamiento agresivo mediante líquidos intravenosos, furosemida y administración oral de fosfatos, así como la administración de mitramicina. Algunas veces, puede requerirse diálisis con baño pobre en calcio. Generalmente, el empleo agresivo de estas medidas permitirá la estabilización del estado clínico en espera de cirugía definitiva (1,4,5).

En el cuadro No. 4 se resumen los tratamientos médico útiles para la hipercalcemia con sus respectivas indicaciones y principales toxicidades (1).

Cuadro No. 4

Terapia	Dosis	Indicaciones particulares	Complicaciones	Precauciones
Hidratación Na urinario elevado	p.r.n. 300 mEq/día de Na excretado	Universal Universal	— —	— —
Furosemida o ácido etacrínicico	40-160 mg/día 50-200 mg/día	Universal	K y mg	Medir K y Mg sericos
Prednisona o equiva- lente	5-15 mg/6 horas	Cáncer de mama Linfomas Leucemias Mieloma múltiple Envenenamiento con vitamina D Sarcoide Tuberculosis "Tumor humoral"	Síndrome de Cush- ing si Rx crónicas	Rx en días alternados para uso crónica
Indometacina	25 mg/6 horas por boca	Universal	Retención de Na Encías sangrantes Dolor de cabeza	Control
Mitramicina	10-25 µg/kg e.v., re- petir p.r.n.	Universal	Toxicidad hepática Toxicidad renal Toxicidad medular	Rx p.r.n. Control de plaque- tas, CBC, BUN, SGOT
Fosfato	250-750 mg/P/6 horas por boca	P sérica < 3 mg/dl o 1 mM/litro	Calcificación ectopi- ca	Conservar el P sérico por debajo de 5-6 mg/dl
Diuresis forzada	4-6 litros líquido e.v./día contienien- do: 600-900 mEq Na más Furosemida/2-4 horas más, co- mo mínimo 60 mEq/K/día más, como mini- mo 60 mEq Mg/día	Universal	Edema pulmonar K y mg	Control intensivo, in- clusa presión vena sa y K y K sericos
Calcitonina	2 unidades/kg/4 ho- ras subcutáneas	Parálisis Inmovilización Envenenamiento con vitamina D		
Dialisis	Baño pobre en Ca	Insuficiencia renal aguda	Múltiples	Control del P sérico después de la diá- lisis

En la actualidad, los cirujanos coinciden en que hay que inspeccionar bien todas las glándulas paratiroides antes de eliminar cualquiera de ellas, y la presencia de una glándula aumentada de volumen no significa que la enfermedad se limite a una glándula. Las frustraciones técnicas que acompañan la exploración paratiroidea pueden ser abrumadoras. Cuando se aíslan tres glándulas, en particular si una de ellas parece alojar un adenoma o a simple vista es más grande que las otras, se siente la tentación de abandonar la exploración porque se ha utilizado tanto tiempo y esfuerzo en localizar las tres, - pero es necesario tratar de localizar la cuarta glándula, ya que puede encontrarse afectada y ser la causa del fracaso quirúrgico, ya que el diagnóstico de adenoma contra hiperplasia se logra solo en histopatología, y es necesario contar con biopsia de por lo menos dos glándulas, para descartar la segunda y poder llegar al diagnóstico de adenoma por exclusión. En caso de no haber escisión de todo el tejido paratiroideo, es necesario marcar las glándulas remanentes con cabos de una sutura permanentemente contrastada. Los cabos de esa sutura se pueden dejar lo suficientemente largos para facilitar la identificación del sitio de la glándula residual o de una porción de la glándula en caso de que con posterioridad, se requiera una exploración. En la actualidad, los autotransplantes de tejido paratiroideo, se hacen como rutina en los casos en que se identifican las glándulas paratiroides, al hacer la tiroidectomía total o subtotal; los fragmentos de tejido se implantan en el músculo esternocleidomastoideo (1,3,4,5,22,47). El hiperparatiroidismo primario recurrente, el cual es menos común, y se cree que resulta de un desarrollo subsecuente de hiperfunción anormal del tejido glandular paratiroideo previa

mente observado como normal; se debe diferenciar de la hipercalcemia persistente después de una exploración quirúrgica - por probable hiperparatiroidismo primario, lo cual implica - un fracaso diagnóstico o quirúrgico (48). Se han realizado diversos estudios sobre las causas del fracaso en las operaciones paratiroides iniciales, en pacientes que posteriormente requirieron reoperaciones por persistente hiperparatiroidismo primario.

En el cuadro No. 5 se presentan las razones de fracaso en las operaciones paratiroides, en uno de esos estudios con un total de 89 reoperaciones (6).

En el cuadro No. 6 se presenta un resumen del tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo primario (52).

Quadro No. 5

Múltiples glándulas anormales	
Hiperplasia	30
Adenoma secundario	20
Posición ectópica	
Mediastinal	22
Cervical profundo	9
Intratiroideo	7
Falta de descenso	2
Glándulas paratiroides supernumerarias	17
Cirujano inexperto	12
Cáncer paratiroideo metastásico	4
Error diagnóstico	4

Cuadro No. 6

Hiperparatiroidismo	Tratamiento recomendado
Adenoma simple	-Biopsia de 2 glándulas para verificación histológica. -Escisión del adenoma.
Hiperplasia	-Biopsia de las 4 glándulas para verificación. -Paratiroidectomía total y autotransplante.
Carcinoma paratiroideo	-Escisión del tumor.
Persistente o recurrente:	
Con una sola glándula agrandada, tejido persistente en cuello.	-Escisión e inmediato transplante a antebrazo.
Con número desconocido de glándulas en cuello.	-Escisión de glándula agrandada y criopreservación.

Tras la extirpación satisfactoria del adenoma paratiroideo se produce una rápida corrección de la mayor parte de las anomalías bioquímicas del hiperparatiroidismo primario. El calcio sérico comienza a disminuir en el curso de unas horas, pudiendo alcanzar valores normales o subnormales entre las 4 y las 12 horas siguientes al acto quirúrgico, estabilizándose por completo de 4 a 7 días después.

Inmediatamente después de la cirugía se produce un incremento transitorio del calcio urinario. Posteriormente el calcio urinario se reduce en forma abrupta a niveles indetectables, a medida que se instaura la hipocalcemia.

La excreción urinaria de fosfato se reduce precozmente tras la paratiroidectomía, pero es más intensa la reducción de cAMP urinario, lo cual puede utilizarse como índice intraope-

ratorio de una paratiroidectomía satisfactoria (1,4,5,42,43). Puede desarrollarse una hipocalcemia intensa y prolongada como consecuencia de varias alteraciones metabólicas posibles: la causa más común consiste en una captación esquelética acelerada de calcio; la hipomagnesemia puede interferir con la secreción o acción de la PTH a partir de glándulas normales residuales; y por último, un tejido paratiroideo residual insuficiente, trauma operatorio o isquemia, o simplemente a recuperación demorada o tardía de la función secretoria de las glándulas normales residuales. Los signos definitivos de recuperación suelen instalarse en el curso de los 7-10 días siguientes a la cirugía. Probablemente resulte más adecuado permitir cierto grado de hipocalcemia en tanto se controlan los síntomas, puesto que la hipercalcemia tendería a inhibir la recuperación del tejido paratiroideo remanente. Deberá evitarse el exceso de calcio o vitamina D. El suplemento oral de calcio puede ser suficiente como tratamiento para la hipocalcemia sintomática leve en el período posoperatorio. Si la hipocalcemia es severa y/o continúa, es necesario el calcio endovenoso para evitar las serias consecuencias de la tetania, el espasmo de la laringe y las convulsiones. Pueden ser necesarios 10 días o más para que se manifieste la acción de aumento de calcio por las grandes dosis de vitamina D más calcio oral, por lo que se prefieren derivados de la vitamina D que tienen una acción más rápida (24-48 horas). El déficit de magnesio deberá corregirse mediante administración intravenosa, si la función renal es buena (1,4,5).

Otras complicaciones del período posoperatorio incluyen gota, pseudogota, pancreatitis, fracturas de huesos y agravamiento de la acidosis metabólica (1,4,5).

MATERIAL Y METODOS

Fueron incluidos en el presente trabajo, siete pacientes captados en la Unidad Metabólica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Puebla, en el período comprendido entre el 10. de enero de 1983 y el 31 de agosto de 1990, en los que se diagnosticó hiperparatiroidismo primario por clínica y laboratorio con determinaciones en sangre y orina de calcio y fósforo, fosfatasa alcalina, RFP, principalmente; así como por radiografías de huesos largos, y que fueron intervenidos quirúrgicamente por el servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello, de una exploración cervical para descubrir las 4 glándulas paratiroides, lo cual nos da el diagnóstico de certeza. Se llevó el siguiente manejo en la cirugía: Se realiza excéresis de la glándula que parezca más afectada y de otra, realizándose un estudio histopatológico transoperatorio, si una — glándula se encuentra afectada y la otra sana se marcan con — seda las otras dos glándulas y se da por terminada el procedimiento quirúrgico; en caso de tener las dos glándulas afectadas, se extrae una tercera y se realiza nuevo estudio histopatológico transoperatorio, si está afectada se retira la mitad de la cuarta y se transplanta el resto de la glándula al músculo esternocleidomastoideo. Posteriormente se valoraron las determinaciones en sangre del calcio y del fósforo a la — semana y al mes de la intervención quirúrgica. Fueron utilizados exclusivamente los datos encontrados en los expedientes clínicos de los pacientes.

RESULTADOS.

Epidemiología: De los siete pacientes estudiados, seis son femeninos y solo uno es masculino. La edad varió entre 19 y 53 años de edad. En la tabla 1 se presentan los resultados obtenidos.

Tabla No. 1

CASO	SEXO	EDAD
1	Masculino	19 años
2	Femenino	43 años
3	Femenino	45 años
4	Femenino	30 años
5	Femenino	36 años
6	Femenino	52 años
7	Femenino	53 años

Datos clínicos: De los siete pacientes estudiados, en 4 de ellos se presentó litiasis renal, en 4 astenia y en 4 adinamia, siendo estas tres manifestaciones clínicas las más frecuentes presentadas. Asimismo en dos pacientes se presentó pérdida de peso y un paciente, dolor epigástrico. También se presentó dolor óseo, cefalea, constipación, poliuria, polidipsia, insuficiencia renal, mialgias, artralgias, fractura patológica, e incluso se presentó en un paciente el síndrome de Zollinger-Ellison.

En la tabla No. 2 se resumen el número de casos en que se presentó cada síntoma.

Tabla No. 2

SINTOMA	No. CASOS
Litiasis renal	4
Astenia	4
Adinamia	4
Pérdida de peso	2
Dolor epigástrico	1
Dolor óseo	1
Cefalea	1
Constipación	1
Poliuria	1
Polidipsia	1
Mialgias	1
Artralgias	1
Fractura patológica	1
Insuficiencia renal	1
Síndrome de Zollinger-Ellison	1

Datos de laboratorio preoperatorios: El calcio sérico encontrado entre los pacientes, fluctuó entre 5.6 y 18.0 mg/dl, - con un promedio de 11.8; en seis pacientes se encontraron niveles elevados y solo en uno dentro de los límites normales. Los niveles de fósforo sérico fueron de 1.3 a 4.7 mg/dl, con un promedio de 2.5; en cuatro pacientes se encontraron niveles disminuidos y en tres pacientes dentro de límites normales. La resorción tubular de fosfato (RTP) se encontró con valores entre el 30 al 85%, siendo el promedio de 55%; en cinco pacientes se encontró el RTP disminuido, en uno se encontró en límites normales inferiores y no se realizó en un paciente por padecer insuficiencia renal. La fosfatasa alcalina se encontró elevada en los siete pacientes estudiados. En la tabla No. 3 se presentan los datos preoperatorios de laboratorio.

Tabla No. 3

CASO	Ca SERICO mg/dl	P SERICO mg/dl	RTP	F. ALCALINA Ul/ml
1	9.0-16.6	1.3-2.9	54%	86 (a)
2	7.6-12.8	1.8-2.9	30%	74 (a)
3	12.1-14.4	2.7-3.0	52%	9.7 (b)
4	12.4-13.0	1.7-2.9	60%	11.6 (b)
5	9.0-18.0	2.7-4.7	52%	209 (c)
6	10.0-14.6	2.3-3.0	85%	144 (c)
7	5.6-10.8	1.5-3.2	-	70 (a)
VALORES				13-40 (a)
NORMA-	9.0-11.0	2.4-4.7	85-95%	0.8-2.3 (b)
LES				45-60 (c)

Hallazgos radiológicos: En todos los casos las radiografías de huesos largos mostraron datos de osteoporosis, y un caso presentó un tumor pardo en rama izquierda de maxilar inferior.

Hallazgos quirúrgicos: En el estudio histopatológico de los siete pacientes estudiados, cinco presentaron adenoma paratiroideo, en uno se encontró hiperplasia paratiroidea y en uno carcinoma paratiroideo. La glándula paratiroides más frecuentemente afectada fué la superior izquierda, seguida en frecuencia por la inferior derecha; en el paciente con carcinoma fué la inferior izquierda y en el de la hiperplasia se encontró una glándula paratiroides ectópica dentro de la glándula tiroides.

En la Tabla No. 4 se presentan estos datos.

Tabla No. 4

CASO	RADIOGRAFIA	DX HISTOPATOLOGICO	GLANDULA AFECTADA
1	Osteoporosis	Adenoma	Superior izquierda
2	Osteoporosis	Adenoma	Superior izquierda
3	Osteoporosis	Adenoma	Inferior derecha
4	Osteoporosis	Adenoma	Superior izquierda
5	Osteoporosis	Carcinoma	Inferior izquierda
6	Osteoporosis	Hiperplasia	Ectópica (tiroides)
7	Osteoporosis	Adenoma	Inferior derecha

Datos de laboratorio posoperatorios: A la semana de la intervención quirúrgica se encontró una disminución de calcio sérico en todos los pacientes, con valores de 5.4 a 8.0 mg/dl y - con un promedio de 7.0 . El fósforo sérico aumento en aquellos pacientes que lo tenían disminuido, fluctuando entre 1.8 a 3.4 mg/dl, con un promedio de 2.9 . Al mes de la cirugía, el calcio sérico aumentó hasta casi límites normales en todos los pacientes con niveles de 7.9 a 9.2 mg/dl, con un promedio de 8.3 . El fósforo sérico, aumentó en dos pacientes, disminuyó en cuatro y permaneció sin cambio en uno. En la tabla - No. 5 se presentan los datos del calcio y fósforos séricos a la semana y al mes de la intervención quirúrgica.

Tabla No. 5.

CASO	A LA SEMANA		AL MES	
	Ca SERICO mg/dl	P SERICO mg/dl	Ca. SERICO mg/dl	P SERICO mg/dl
1	8.0	3.4	8.0	3.1
2	7.9	3.1	8.2	3.1
3	5.4	1.8	7.9	6.9
4	7.9	3.1	8.0	2.9
5	6.4	2.7	8.4	3.3
6	7.4	3.4	9.2	3.0
7	6.0	3.0	8.2	1.4

DISCUSION

En los reportes de la literatura médica, se ha mencionado que en el hiperparatiroidismo primario la incidencia de la enfermedad en pacientes del sexo femenino es de 2:1 con respecto a los de sexo masculino, y la edad más frecuente de presentación es en la cuarta y quinta décadas de la vida (1,4,5), nuestros resultados coincidieron con los antes mencionados en cuanto a ser más frecuente en el sexo femenino, pero la relación fué de 6:1, y la edad más frecuente de presentación fué en la cuarta, quinta y sexta décadas de la vida.

En cuanto al cuadro clínico, las manifestaciones más frecuentemente encontradas en el estudio fueron la astenia, la adinamia y la litiasis renal en un 56% de los pacientes, pérdida de peso en un 28%, presentándose el resto de las manifestaciones clínicas en distintos pacientes. Estos datos coinciden con lo reportado por otros autores (1,4,5,14,24,28,29,32,33), pero es de notarse que no se encontró en nuestros pacientes ningún síntoma psiquiátrico, posiblemente porque no se orientó el interrogatorio hacia la búsqueda del mismo. El dolor en el epigastrio, se ha demostrado que es por hipergastrinemia (1,4,5). La única paciente de nuestro estudio que presentó dolor en epigastrio, fué tratada inicialmente como una gastritis, posteriormente presentó úlcera y estenosis duodenal, que fué diagnosticada por serie gastroduodenal y gastroduodenoscopia. Se le realizaron dos intervenciones quirúrgicas por la misma patología, encontrándose un gastrinoma en cola de páncreas, ya sospechado por hallarse aumentada la determinación sérica de gastrina. En estudios subsecuentes se encontró hipercalcemia, motivo por el cual fué enviada. Todos los pacientes con litiasis renal fueron enviados por el servicio -

de Urología, teniendo ya, en dos de ellos, tratamiento quirúrgico previo para la misma, por lo que se sospecha que no se piensa en una alteración del metabolismo del calcio en forma inicial.

El signo más constante hallado en nuestros pacientes, fué el de aumento del calcio sérico en muestras seriadas, siendo la determinación más alta en una paciente con carcinoma paratiroideo, excluyendo a la paciente con adenoma paratiroideo que tenía una insuficiencia renal secundaria al hiperparatiroidismo primario, y que fué la única que tuvo niveles séricos normales e incluso inferiores de calcio, lo cual es frecuente - según reportes de otros autores (37,38,39).

El fósforo sérico, se encontró disminuido en algún momento de la evolución clínica en un 56% de los pacientes; en el 44% restante los valores obtenidos se encontraban dentro de los límites normales, por lo que se considera como un parámetro que en combinación con el calcio elevado ayuda al diagnóstico de la enfermedad (1,4,5).

La resorción tubular de fosfato (RTP) es otra prueba diagnóstica para el hiperparatiroidismo primario, ya que es empleada como guía para la actividad de la PTH, ya que una baja puede verse en la sarcoidosis, algunos carcinomas, intoxicación por vitamina D, mieloma múltiple, síndrome de Toni-Fanconi, mixe-dema, hipertiroidismo, linfoma, leucemia, síndrome de Burnett, insuficiencia suprarrenal, hipercalcemia idiopática de la lactancia, osteomalacia, hipocalciuria idiopática, cirrosis, gota, síndrome de Cushing y pielonefritis (53). Se realizó en todos los pacientes, a excepción del que tenía insuficiencia renal, ya que la misma inutiliza el valor diagnóstico de la prueba (53). En cinco de los seis pacientes en los que se -

realizó, la resorción tubular de fosfato se encontró por debajo del 60% y en una sola ocasión se encontró en límites normales inferiores, en el paciente con hiperplasia paratiroidea. A pesar de que casi en todos los pacientes se encontraba alterada, la RTP no se debe de tomar como indicadora de diagnóstico definitivo, ya que se ha reportado como normal hasta en un 19% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario (53). La fosfatasa alcalina, que nos indica el grado de reabsorción y afectación ósea (1,5,4), se encontró elevada en todos los pacientes, sin poderse determinar el grado de alteración, ya que fueron utilizados tres distintos métodos para determinarla.

Nuestros resultados radiológicos fueron de nuevo semejantes a lo reportado por otros autores (1,4,5,15,44), encontrándose datos de osteoporosis en huesos largos y clavículas, con mayor afectación ósea en la paciente con carcinoma de paratiroides que además tenía la determinación más alta de calcio sérico. Este signo radiológico se encontró en todos los pacientes estudiados, quizás porque los mismos fueron enviados al servicio de Endocrinología en un estado ya avanzado de la enfermedad, por lo que el valor de la radiología en los estadios tempranos de la enfermedad nos es desconocido.

En cuanto al resultado histopatológico, en cinco pacientes -- (70%) se encontró un adenoma con afectación a la glándula paratiroidea superior izquierda en tres de ellos, y a la inferior derecha en dos. La hiperplasia paratiroidea se encontró en un solo paciente (15%) con afectación principal en una -- glándula ectópica incluida dentro de la tiroides, y un carcinoma paratiroideo (15%) con afectación en glándula paratiroides inferior izquierda. Se nota un predominio de los adeno-

mas paratiroides en la glándula superior izquierda que, aunque no se sabe la causa, coincide con lo reportado en la literatura médica (22). La frecuencia con que se ha reportado el adenoma paratiroideo en el hiperparatiroidismo primario, es semejante a la obtenida en nuestros resultados, aunque el carcinoma paratiroideo se reporta con una incidencia algo menor (22).

Para valorar la respuesta del paciente a la cirugía, se utilizaron las determinaciones séricas de calcio y fósforo a la semana y al mes de la misma. Como se ha podido observar en los resultados, los pacientes respondieron favorablemente una semana después de la cirugía, con una marcada disminución del valor sérico de calcio y un leve aumento del fósforo sérico, valores que fueron a la normalidad, sin llegar a ella, al mes de la cirugía. Es importante hacer notar que la paciente con adenoma paratiroideo que tenía insuficiencia renal, se encontraba con valores séricos de calcio y fósforo dentro de lo normal, los cuales no sufrieron modificaciones importantes con la cirugía, considerándose que la intervención quirúrgica fué indicada por el cuadro clínico, con posterior desaparición de casi toda la sintomatología, permaneciendo solo las relativas a la insuficiencia renal y a la diabetes mellitus secundaria a la cirugía de páncreas. El resto de los pacientes, al mes se encontraban asintomáticos.

Es lamentable que no se encontraran valores de determinaciones posteriores a la cirugía, de fosfatasa alcalina y de la resorción tubular de fosfato, impidiéndonos comparar su efectividad como método de valoración hacia la normalidad del paciente. Asimismo, dado a que algunos pacientes no regresaron a controles posteriores, no se determinó su mejoría radiológica.

CONCLUSIONES

- 1.- La mayor frecuencia del hiperparatiroidismo primario es - en el sexo femenino y en la cuarta, quinta y sexta décadas de la vida.
- 2.- Las manifestaciones clínicas más frecuentes, en el hiperparatiroidismo primario, son astenia, adinamia y litiasis renal.
- 3.- En ocasiones no se piensa en el hiperparatiroidismo primario en forma inicial, y solo se tratan las manifestaciones clínicas secundarias.
- 4.- El aumento del calcio sérico continúa siendo el hallazgo más constante del hiperparatiroidismo primario.
- 5.- La disminución del fósforo sérico solo tiene valor relativo en el diagnóstico del hiperparatiroidismo primario, y su normalidad no descarta la enfermedad.
- 6.- La resorción tubular de fosfato como prueba diagnóstica - única, no tiene gran valor, pero puede ser un auxiliar útil en el diagnóstico del hiperparatiroidismo primario.
- 7.- La elevación de la fosfatasa alcalina, en el hiperparatiroidismo primario, solo tiene valor diagnóstico si se acompaña de otras alteraciones.
- 8.- La osteoporosis radiológica es un signo tardío constante en el hiperparatiroidismo primario.
- 9.- El adenoma paratiroideo es la causa más frecuente de hiperparatiroidismo primario.
- 10.- Las manifestaciones clínicas, las alteraciones radiológicas y de laboratorio, son más severas en el carcinoma paratiroideo, que en el adenoma o la hiperplasia.

- 11.- La cirugía es el tratamiento del hiperparatiroidismo primario bien diagnosticado.
- 12.- Con el tratamiento quirúrgico adecuado, el paciente debe quedar en normocalcemia.
- 13.- Es necesario realizar un mejor interrogatorio y exámen físico, en todos aquellos pacientes en los que se sospecha hiperparatiroidismo primario.
- 14.- La prueba de calcio sérico se debe pedir en forma rutinaria en pacientes con litiasis renal.
- 15.- No solo deberían realizarse estudios para diagnosticar el hiperparatiroidismo primario, sino también para valorar el regreso de los mismos a la normalidad después del tratamiento quirúrgico.
- 16.- Es necesario tener un seguimiento, por varios años, a los pacientes de hiperparatiroidismo primario tratados en forma quirúrgica, para valorar alguna posible reactivación de la enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- De Groot LJ: "Endocrinología". Editorial Médica Panamericana; Argentina 1981, tomo II; pags: 788-987.
- 2.- Testut L y Jacob B: "Anatomía topográfica". Salvat Editores S.A., España 1979, tomo I, pags: 681-683.
- 3.- Nyhus IM y Baker RJ: "El dominio de la cirugía". Editorial Médica Panamericana; Argentina 1989; pags: 249-279.
- 4.- Felig P, et al: "Endocrinología y metabolismo". Editorial McGraw Hill de México S.A. 1983; pags: 1023-1110.
- 5.- Williams RH: "Tratado de Endocrinología". Editorial Espor técnica S.A., Madrid 1984; pags: 1006-1070.
- 6.- Levin KE and Clark OH: "The reasons for failure in parathyroid operations". Arch Surg 1989; 124:911-915.
- 7.- Akerström G, et al: "Surgical anatomy of human parathyroid glands". Surgery 1984; 95(1): 14-21.
- 8.- Ham AW: "Tratado de Histología". Editorial Interamericana S.A.; México 1975; pags: 763-764.
- 9.- Poole GV, et al: "Oxyphil cell adenoma and hyperparathyroidism". Surgery 1982; 92(5): 799-805.
- 10.- Jubiz W: "Endocrinología clínica". Editorial Manual Moderno SA.; México 1981; Pags: 215-259.
- 11.- Goodman A, Goodman L y Gilman A: "Las bases farmacológicas de la terapéutica". Editorial Médica Panamericana SA; México 1982; pags:1492-1496.
- 12.- Zawada ET; et al: "Causes of hypercalcemia". Postgraduate Medicine 1979; 66(44): 91-100.
- 13.- Hecht A; et al: "Primary hyperparathyroidism". JAMA 1975; 233(6): 519-526.

- 14.- Chavez-Carballo E and Hayles AB: "Parathyroid adenoma in children: report of three cases with unusual articular - manifestations in one case". *Am J Dis Child* 1966;112:553.
- 15.- Genant HK; et al: "Primary hyperparathyroidism". *Radiology* 1973; 109: 513-524.
- 16.- McPhaul JJ; et al: "Autonomous secondary (renal) parathyroid hyperplasia". *N Eng J Med* 1964; 271(26): 1342-1345.
- 17.- Fertig A; et al: "Primary hyperparathyroidism in a patient with Conn's syndrome". *Postgraduate Medical Journal* - 1980; 56: 45-47.
- 18.- Schachner SH and Hall A: "Parathyroid adenoma and previous head and neck irradiation". *Ann Int Med* 1978; 88: 804.
- 19.- Hedman I and Tisell L: "Associated hyperparathyroidism -- and nonmedullary thyroid carcinoma: the etiologic role of radiation". *Surgery* 1984; 95(4): 392-397.
- 20.- Bondenson A; et al: "Hyperparathyroidism after treatment with radioactive iodine: not only a coincidence?". *Surgery* 1989; 106(6): 1025-1027.
- 21.- Esselstyn GB; et al: "Hyperparathyroidism after radioactive iodine therapy for Graves disease". *Surgery* 1982; - 92(5): 811-813.
- 22.- Thompson NW; et al: "The anatomy of primary hyperparathyroidism". *Surgery* 1982; 92(5): 814-821.
- 23.- Verdonk CA and Edis AJ: "Parathyroids double adenoma: fact or fiction?". *Surgery* 1981; 90:523-526.
- 24.- Wang Ch; et al: "Surgical management of hyperparathyroidism due to primary hyperplasia". *Ann Surg* 1982; 195(4): 384-392.
- 25.- John K; et al: "Parathyroid carcinoma: the Lahey clinic - experience". *Surgery* 1985; 98:1095-1100.

- 26.- Cogas J; et al: "Functioning metastatic parathyroid carcinoma". *Am Surg* 1975; 41:419-421.
- 27.- Aldinger KA; et al: "Parathyroid carcinoma: a clinical - study of seven cases of functioning and two cases of non-functioning parathyroid cancer". *Cancer* 1982; 49:388-397.
- 28.- Myers WP: "Differential diagnosis of hypercalcemia and - cancer". *Cancer Journal for clinicians* 1977; 27:258-267.
- 29.- Aurbach GD; et al: "Hyperparathyroidism: recent studies". *Ann Int Med* 1973; 59: 566-581.
- 30.- Akgun S and Eartel NH: "Hyperparathyroidism and coexisting diabetes mellitus". *Arch Int Med* 1978; 138:1500-2.
- 31.- Cohen AM; et al: "Metastatic pulmonary calcification in primary hyperparathyroidism". *Arch Int Med* 1977; 137: 520-522.
- 32.- VanHeerden JA; et al: "Primary hyperparathyroidism and urolithiasis". *Surgery* 1989; 106(6): 992-996.
- 33.- Lennquist P; et al: "Urolithiasis with primary hyperparathyroidism". *Scand Urol Nephrol* 1976; 10: 239-242.
- 34.- Dauphine RT: "Back pain and vertebral crush fractures: an unemphasized mode of presentation for primary hyperparathyroidism". *Arch Int Med* 1975; 83: 365-367.
- 35.- Genant HK: "Osteosclerosis in primary hyperparathyroidism". *Am J Med* 1975; 59: 104-113.
- 36.- Lobaugh B: "Circadian rhythms for calcium, inorganic phosphorus and parathyroid hormone in primary hyperparathyroidism: functional and practical considerations". *Surgery* - 1989; 106(6): 1009-1017.
- 37.- Grimelius L; et al: "Normocalcemic primary hyperparathyroidism". *Acta Chir Scand* 1973; 339: 42-44.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 38.- Wills MR; et al: "Normocalcemic primary hyperparathyroidism". *Am J Med* 1969; 47: 384-391.
- 39.- Forster J; et al: "A comparative study of serum ultrafiltrable ionized and total calcium in the diagnosis of primary hyperparathyroidism in patients with intermittent or no elevation in total calcium". *Surgery* 1988;104:1137-42.
- 40.- Arnaud CD; et al: "Radioimmunoassay of human parathyroid hormone in serum". *J Clin Invest* 1971; 50: 21-34.
- 41.- Anderson R; et al: "Grouping of patients with hyperparathyroidism by clinical signs, correlated to some biochemical findings". *Acta Chir Scand* 1976; 142: 567-573.
- 42.- Kaplan EL; et al: "Serum calcium, parathyroid hormone, - and urinary cyclic adenosine monophosphate after parathyroidectomy". *Surgery* 1982; 92(5): 822-826.
- 43.- Darling GE; et al: "Prospective analysis of intraoperative and postoperative urinary cyclic adenosine 3'5'-monophosphate levels to predict outcome of patients undergoing reoperations for primary hyperparathyroidism". *Surgery* 1988; 104 (6): 1128-1136.
- 44.- Teplick JG; et al: "Erosion of the sternal ends of the clavicles: a new sign of primary and secondary hyperparathyroidism". *Radiology* 1974; 113: 323-326.
- 45.- Foster GS; et al: "Preoperative imaging in primary hyperparathyroidism: role of thallium-technetium subtraction scintigraphy". *Arch Otol Head Neck Surg* 1989; 115: 1197-1202.
- 46.- Boonstra CE and Jackson CE: "Hyperparathyroidism detected by routine serum analysis: prevalence in a clinic population". *Ann Int Med* 1965; 63(3): 468-474.

- 47.- Saxe A: "Parathyroid transplantation: a review". Surgery 1984; 95(5): 507-525.
- 48.- Martin JK; et al: "Persistent postoperative hyperparathyroidism". Surg Gyn Obst 1980; 151(6): 764-768.
- 49.- Allen J; et al: "Adenoma o hiperplasia paratiroidea intra tiroidea: causa de fracaso quirúrgico en el hiperparatiroidismo primario que ocasionalmente pueden pasar desapercibidas". JAMA 1975; 204: 1029-1033.
- 50.- Livesey LJ and Mulder DG: "Recurrent hyperparathyroidism". Arch Surg 1976; 111: 688-691.
- 51.- Spiegel AM; et al: "Intrathyroidal parathyroid adenoma or hyperplasia: an occasionally overlooked cause of surgical failure in primary hyperparathyroidism". JAMA 1975; 234 - (10): 1029-1033.
- 52.- Thawley SE and Panje WR: "Comprehensive management of head and neck tumors". W.B. Saunders Company 1987; Philadelphia USA; pag: 1667.
- 53.- Dillon R: "Endocrinología". Editorial Manual Moderno, México 1976; pags: 216-217.