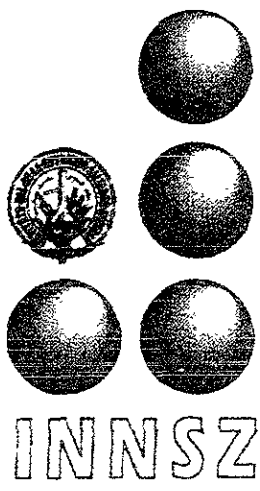


11209



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina

112

División de Estudios de Postgrado  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición  
Salvador Zubirán

“Características clínicas y evolución de la  
hipercalcemia grave por hiperparatiroidismo  
primario en pacientes intervenidos  
quirúrgicamente”

TESIS DE POSTGRADO

Para obtener el título de Especialista en

CIRUGIA GENERAL

presenta

DR. DAVID VELAZQUEZ FERNANDEZ



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE SERVICIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACION

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACIONES  
MEDICAS

CHICHO FMED/SEM/1468/00

ASUNTO: Autorización del trabajo de investigación  
del Dr. David Meléndez Fernández.

DR. CESAR AUGUSTO COLINA RAMÍREZ  
SECRETARIO DE SERVICIOS ESCOLARES  
DE LA FACULTAD DE MEDICINA  
Presente.

Estimado Dr. Colina Ramírez:

Me permito informarle a usted que el Dr. David Meléndez Fernández, alumno del curso de especialización en Cirugía General en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición "Dr. Salvador Zubirán", presenta el trabajo de investigación intitulado "Características clínicas y evolución de la hipercalcemia grave por hiperparatiroidismo primario en pacientes intervenidos quirúrgicamente".

De conformidad con el artículo 21 capítulo 5º. de las Normas Operativas del Plan Único de Especializaciones Médicas (PEM) se considera que cumple con los requisitos para validarlo como el trabajo formal de investigación que le otorga el derecho de la diplomación como especialista.

Sin otro particular de momento, reciba un cordial saludo.

Atentamente

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU"

Cd. Universitaria, D. F. a 14 de diciembre del 2000

JEFE DE LA SUBDIVISION

DR. LEOBARDO C. RUIZ PEREZ

c.c.p.- Dr. Alejandro Crayfuro Q.- Director de la Facultad de Medicina. Presente.  
Dr. Eliso Aréchiga U.- Jefe de la División de Estudios de Posgrado e Investigación. Presente.  
Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez.- Subdirector de Enseñanza de Instituto Nacional de Ciencias

Diciembre 4, 2 000.

**Dr. Hugo Aréchiga Urtuzuástegui**  
Jefe de la División de Estudios de Postgrado e Investigación  
Facultad de Medicina  
U. N. A. M.  
México, D. F.

Estimado Dr. Aréchiga:

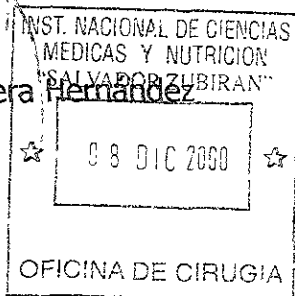
A través de estas líneas me permito hacer **CONSTAR** que el trabajo presentado por el **DR. DAVID VELAZQUEZ FERNANDEZ** con el título de "*Características clínicas y evolución de la hipercalcemia grave por hiperparatiroidismo primario en pacientes intervenidos quirúrgicamente*" y publicado en La Revista de Investigación Clínica 2 000; 52(6):618-24, cumplió con todos los requisitos establecidos y es un estudio original llevado a cabo en el departamento de cirugía de esta institución.

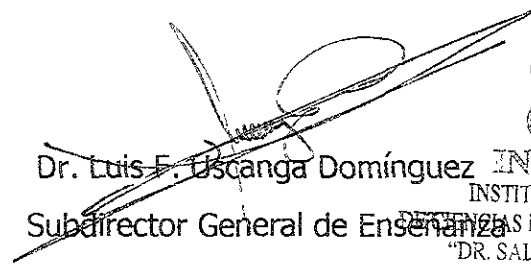

Se extiende la presente a solicitud del interesado y para los fines que al mismo convengan.

Atentamente,

  
Dr. Miguel F. Herrera Fernández

Asesor



  
Dr. Luis F. Escanga Domínguez  
Subdirector General de Enseñanza  
  
INCMNSZ  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA  
México, D.F.



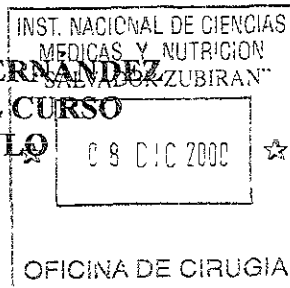
**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION  
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"  
DIRECCION DE ENSEÑANZA  
México, D.F.

  
**DR. LUS F. ESCANGA DOMINGUEZ**  
**SUBDIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA**

  
**DR. HECTOR OROZCO ZEPEDA**  
**SUBDIRECTOR GENERAL DE CIRUGÍA**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO**

11 03 2000

  
**DR. MIGUEL F. HERRERA HERNANDEZ**  
**PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO**  
**ASESOR DEL ARTICULO**



# La Revista de Investigación Clínica

Organo Oficial del  
Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán

EDITOR

Dr. Gerardo Gamba

EDITORES ASOCIADOS

Dr. Mario Cardiel

Dr. Ricardo Correa

Dr. Miguel Herrera

Dr. Fernando Larrea

Dr. Armando Tovar

10 de julio de 2000.

Dr. Miguel F. Herrera  
Departamento de Cirugía  
Instituto

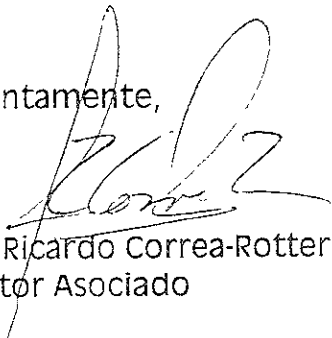
99-039

Estimado Dr. Herrera:

El Comité Editorial ha decidido aceptar para publicación su artículo intitulado: **"Características clínicas y evolución de la hipercalcemia grave por hiperparatiroidismo primario en pacientes intervenidos quirúrgicamente"**, el cual aparecerá publicado próximamente.

Gracias por contribuir con *La Revista*. Esperamos contar nuevamente con su valiosa colaboración.

Atentamente,



Dr. Ricardo Correa-Rotter  
Editor Asociado

Agradezco primero a Dios por todo lo que he recibido  
Gracias a mis padres y hermanos por su amor, lealtad y apoyo incondicionales  
Gracias al Dr. Herrera por su paciencia y apoyo  
Gracias a todos y cada uno de ustedes, amigos y compañeros,  
sin su ayuda todo esto hubiera sido imposible.

# Características clínicas y evolución de la hipercalcemia grave por hiperparatiroidismo primario en pacientes intervenidos quirúrgicamente

David Velázquez,\* Rosa Gamino,\* Alfredo Reza-Albarrán,\*\* Miguel F. Herrera\*

\* Departamento de Cirugía.

\*\* Departamento de Endocrinología. Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.

*Clinical characteristics and outcome of surgically treated severe hypercalcemia: due to primary hyperparathyroidism*

## RESUMEN

### ABSTRACT

**Aim.** To describe presentation, diagnosis, management and outcome of severe hypercalcemia due to primary hyperparathyroidism in a series of patients. **Methods.** Clinical characteristics, presentation, diagnosis, acute preoperative medical management, surgical findings and strategy, short outcome and complications of a cohort of 21 patients with primary hyperparathyroidism (HPT) and severe hypercalcemia (serum calcium  $\geq 14$  mg/dL) were analyzed. This group was selected from a total of 118 patients who underwent surgery for HPT in the time period. **Results.** Mean age was  $47 \pm 17$  years-old and the male:female ratio was 4:17. A total of 95% of patients presented one or more symptoms related to hypercalcemia while 62% had an abnormal EKG and 76% also had radiological abnormalities. All patients received intense hydration often associated to diuretics. Uniglandular disease was found in 13 patients, multiglandular involvement was identified in 4 and parathyroid carcinoma was documented in other 4. Normalization of the calcemia was achieved in all patients with benign disease. **Conclusions.** Severe hypercalcemia was relatively frequent in our patients with HPT. Most patients were symptomatic and presented radiological or cardiac abnormalities. Surgical normalization of the calcemia was achieved in all patients with benign disease.

**Key words:** Primary hyperparathyroidism, hypercalcemia, parathyroid glands.

**Objetivo.** Describir la forma de presentación, diagnóstico, tratamiento y evolución de la hipercalcemia grave asociada a hiperparatiroidismo primario (HPTP) en una serie de pacientes. **Material y métodos.** Se evaluaron las características clínicas, forma de presentación, hallazgos quirúrgicos, tratamiento, evolución y complicaciones de 21 pacientes con HPT cuyo calcio sérico fue igual o superior a 14 mg/dL. El grupo fue tomado de un total de 118 enfermos intervenidos quirúrgicamente por HPTP en el periodo de estudio. **Resultados.** La edad promedio fue de  $47 \pm 17$  años y la relación M:F de 4:17. El 95% de los pacientes tuvo uno o más síntomas, el 62% mostró alteraciones en el electrocardiograma y el 76% mostró alteraciones radiológicas. Todos los pacientes recibieron hidratación intensa durante el preoperatorio, con frecuencia asociada a la administración de diuréticos. Se estableció el diagnóstico de enfermedad uniglandular (adenoma) en 13, enfermedad multiglandular (hiperplasia) en 4 y carcinoma en 4. En todos los pacientes con enfermedad benigna se logró la normalización de las cifras de calcio. **Conclusiones.** La hipercalcemia grave es una entidad relativamente frecuente en la población de enfermos con HPTP en nuestro hospital. La mayor parte de pacientes presentó manifestaciones clínicas o paraclínicas atribuibles a la enfermedad. Los resultados del tratamiento quirúrgico son extraordinarios en pacientes con enfermedad benigna.

**Palabras clave:** Hiperparatiroidismo primario, hipercalcemia, glándulas paratiroides.

### ANTECEDENTES

Entre el 80 y el 90% de las hipercalcemias son causadas por dos entidades patológicas, el hiper-

paratiroidismo primario (HPTP) y las neoplasias malignas. El otro 10 a 20% lo ocasionan otras enfermedades como la sarcoidosis, la hipervitaminosis D, el síndrome leche álcali, el hipertiroidismo,



# Características clínicas y evolución de la hipercalcemia grave por hiperparatiroidismo primario en pacientes intervenidos quirúrgicamente

David Velázquez,\* Rosa Gamino,\* Alfredo Reza-Albarrán,\*\* Miguel F. Herrera\*

\* Departamento de Cirugía.

\*\* Departamento de Endocrinología. Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.

*Clinical characteristics and outcome of surgically treated severe hypercalcemia: due to primary hyperparathyroidism*

## ABSTRACT

**Aim.** To describe presentation, diagnosis, management and outcome of severe hypercalcemia due to primary hyperparathyroidism in a series of patients. **Methods.** Clinical characteristics, presentation, diagnosis, acute preoperative medical management, surgical findings and strategy, short outcome and complications of a cohort of 21 patients with primary hyperparathyroidism (HPT) and severe hypercalcemia (serum calcium  $\geq 14$  mg/dL) were analyzed. This group was selected from a total of 118 patients who underwent surgery for HPT in the time period. **Results.** Mean age was  $47 \pm 17$  years-old and the male:female ratio was 4:17. A total of 95% of patients presented one or more symptoms related to hypercalcemia while 62% had an abnormal EKG and 76% also had radiological abnormalities. All patients received intense hydration often associated to diuretics. Uniglandular disease was found in 13 patients, multiglandular involvement was identified in 4 and parathyroid carcinoma was documented in other 4. Normalization of the calcemia was achieved in all patients with benign disease. **Conclusions.** Severe hypercalcemia was relatively frequent in our patients with HPT. Most patients were symptomatic and presented radiological or cardiac abnormalities. Surgical normalization of the calcemia was achieved in all patients with benign disease.

**Key words:** Primary hyperparathyroidism, hypercalcemia, parathyroid glands.

## ANTECEDENTES

Entre el 80 y el 90% de las hipercalcemias son causadas por dos entidades patológicas, el hiper-

## RESUMEN

**Objetivo.** Describir la forma de presentación, diagnóstico, tratamiento y evolución de la hipercalcemia grave asociada a hiperparatiroidismo primario (HPTP) en una serie de pacientes. **Material y métodos.** Se evaluaron las características clínicas, forma de presentación, hallazgos quirúrgicos, tratamiento, evolución y complicaciones de 21 pacientes con HPT cuyo calcio sérico fue igual o superior a 14 mg/dL. El grupo fue tomado de un total de 118 enfermos intervenidos quirúrgicamente por HPTP en el periodo de estudio. **Resultados.** La edad promedio fue de  $47 \pm 17$  años y la relación M:F de 4:17. El 95% de los pacientes tuvo uno o más síntomas, el 62% mostró alteraciones en el electrocardiograma y el 76% mostró alteraciones radiológicas. Todos los pacientes recibieron hidratación intensa durante el preoperatorio, con frecuencia asociada a la administración de diuréticos. Se estableció el diagnóstico de enfermedad uniglandular (adenoma) en 13, enfermedad multiglandular (hiperplasia) en 4 y carcinoma en 4. En todos los pacientes con enfermedad benigna se logró la normalización de las cifras de calcio. **Conclusiones.** La hipercalcemia grave es una entidad relativamente frecuente en la población de enfermos con HPTP en nuestro hospital. La mayor parte de pacientes presentó manifestaciones clínicas o paraclínicas atribuibles a la enfermedad. Los resultados del tratamiento quirúrgico son extraordinarios en pacientes con enfermedad benigna.

**Palabras clave:** Hiperparatiroidismo primario, hipercalcemia, glándulas paratiroides.

paratiroidismo primario (HPTP) y las neoplasias malignas. El otro 10 a 20% lo ocasionan otras enfermedades como la sarcoidosis, la hipervitaminosis D, el síndrome leche álcali, el hipertiroidismo,

# Características clínicas y evolución de la hipercalcemia grave por hiperparatiroidismo primario en pacientes intervenidos quirúrgicamente

David Velázquez,\* Rosa Gamino,\* Alfredo Reza-Albarrán,\*\* Miguel F. Herrera\*

\* Departamento de Cirugía.

\*\* Departamento de Endocrinología. Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.

*Clinical characteristics and outcome of surgically treated severe hypercalcemia: due to primary hyperparathyroidism*

## ABSTRACT

**Aim.** To describe presentation, diagnosis, management and outcome of severe hypercalcemia due to primary hyperparathyroidism in a series of patients. **Methods.** Clinical characteristics, presentation, diagnosis, acute preoperative medical management, surgical findings and strategy, short outcome and complications of a cohort of 21 patients with primary hyperparathyroidism (HPT) and severe hypercalcemia (serum calcium  $\geq 14$  mg/dL) were analyzed. This group was selected from a total of 118 patients who underwent surgery for HPT in the time period. **Results.** Mean age was  $47 \pm 17$  years-old and the male:female ratio was 4:17. A total of 95% of patients presented one or more symptoms related to hypercalcemia while 62% had an abnormal EKG and 76% also had radiological abnormalities. All patients received intense hydration often associated to diuretics. Uniglandular disease was found in 13 patients, multiglandular involvement was identified in 4 and parathyroid carcinoma was documented in other 4. Normalization of the calcemia was achieved in all patients with benign disease. **Conclusions.** Severe hypercalcemia was relatively frequent in our patients with HPT. Most patients were symptomatic and presented radiological or cardiac abnormalities. Surgical normalization of the calcemia was achieved in all patients with benign disease.

**Key words:** Primary hyperparathyroidism, hypercalcemia, parathyroid glands.

## ANTECEDENTES

Entre el 80 y el 90% de las hipercalcemias son causadas por dos entidades patológicas, el hiper-

## RESUMEN

**Objetivo.** Describir la forma de presentación, diagnóstico, tratamiento y evolución de la hipercalcemia grave asociada a hiperparatiroidismo primario (HPTP) en una serie de pacientes. **Material y métodos.** Se evaluaron las características clínicas, forma de presentación, hallazgos quirúrgicos, tratamiento, evolución y complicaciones de 21 pacientes con HPT cuyo calcio sérico fue igual o superior a 14 mg/dL. El grupo fue tomado de un total de 118 enfermos intervenidos quirúrgicamente por HPTP en el periodo de estudio. **Resultados.** La edad promedio fue de  $47 \pm 17$  años y la relación M:F de 4:17. El 95% de los pacientes tuvo uno o más síntomas, el 62% mostró alteraciones en el electrocardiograma y el 76% mostró alteraciones radiológicas. Todos los pacientes recibieron hidratación intensa durante el preoperatorio, con frecuencia asociada a la administración de diuréticos. Se estableció el diagnóstico de enfermedad uniglandular (adenoma) en 13, enfermedad multiglandular (hiperplasia) en 4 y carcinoma en 4. En todos los pacientes con enfermedad benigna se logró la normalización de las cifras de calcio. **Conclusiones.** La hipercalcemia grave es una entidad relativamente frecuente en la población de enfermos con HPTP en nuestro hospital. La mayor parte de pacientes presentó manifestaciones clínicas o paraclínicas atribuibles a la enfermedad. Los resultados del tratamiento quirúrgico son extraordinarios en pacientes con enfermedad benigna.

**Palabras clave:** Hiperparatiroidismo primario, hipercalcemia, glándulas paratiroides.

paratiroidismo primario (HPTP) y las neoplasias malignas. El otro 10 a 20% lo ocasionan otras enfermedades como la sarcoidosis, la hipervitaminosis D, el síndrome leche álcali, el hipertiroidismo,

la inmovilización y la ingesta de diversos fármacos.<sup>1-4</sup>

El HPTP de manera frecuente se presenta como hipercalcemia crónica leve con manifestaciones poco específicas.<sup>5-9</sup> Cuando ocurre una elevación del calcio sérico por arriba de los 14 mg/dL se denomina crisis hipercalcémica o hipercalcemia grave. Las manifestaciones clínicas son muy evidentes a nivel del tracto gastrointestinal, existe debilidad acentuada, e incluso manifestaciones neurológicas y cardíacas graves que pueden llegar a ser fatales. Se reconoce como causa principal de la hipercalcemia grave o las crisis hipercalcémicas, a la presencia de enfermedad maligna,<sup>1,9,10</sup> ocurriendo sólo en 0.1 a 0.2% de los pacientes con HPTP, los que generalmente son mayores de 65 años.<sup>9,11</sup> Dentro del grupo de pacientes con HPTP, el HPTP agudo y el carcinoma paratiroideo, son las formas clínicas que con mayor frecuencia se asocian a crisis hipercalcémicas,<sup>11,12</sup> aunque su larga evolución también puede condicionar hipercalcemia grave.<sup>7</sup>

## OBJETIVO

Determinar la frecuencia, presentación, tipo de enfermedad glandular, respuesta al tratamiento y evolución a corto plazo de las crisis hipercalcémicas en la población de enfermos con HPTP, intervenidos quirúrgicamente entre 1991 y 1998, en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se seleccionó una cohorte de 21 pacientes cuyo calcio sérico al ingreso fue igual o superior a 14 mg/dL, de un total de 118 pacientes operados por HPTP durante el periodo de estudio. Se evaluaron sexo, edad, forma de presentación clínica, alteraciones bioquímicas, hallazgos electrocardiográficos y radiológicos, tratamiento médico, localización preoperatoria, tratamiento quirúrgico, evolución a corto plazo y complicaciones.

La cuantificación de la PTH se realizó midiendo su molécula intacta (PTH-MI) en el laboratorio de nefrología, empleando un método estandarizado radioinmunométrico (IRMA). Antes de 1996 se empleó el estuche INCSTAR y posterior a esta fecha el DSL. Ambos tienen los mismos rangos de normalidad (12 - 53 pg/mL). La medición del calcio sérico total se realizó por los métodos habituales en el mismo laboratorio, con un límite normal superior de 10.2 mg/dL. Las cifras de calcio se corrigieron para las cifras de albúmina empleando la siguiente ecuación:

$$(\text{Ca sérico} + 3.5) - (\text{Albúmina} \times 0.8) = \text{Ca corregido}$$

## RESULTADOS

La edad promedio de los pacientes fue de 47 años con una desviación estándar (DE) de  $\pm 17$  años, (rango de 16 a 78 años); 17 fueron mujeres y 4 hombres. El calcio sérico corregido al ingreso fue de 15.5 mg/dL con una DE de  $\pm 1.5$  mg/dL y las cifras de PTH - MI de 435 pg/mL con una DE de  $\pm 464$  pg/mL. La creatinina sérica fue superior a su valor normal máximo (1.2 mg/dL) en 9 pacientes (43%). En 4 de ellos (19%) la creatinina fue superior a 2.0 mg/dL. Las formas de presentación clínica se enlistan en el cuadro 1.

El estudio electrocardiográfico en 6 pacientes (28%) fue normal. En 13 pacientes (62%) se encontraron diversas anormalidades tales como intervalo Q-T acortado en 5, intervalo P-R prolongado en 2, taquicardia sinusal en 2 más, cambios inespecíficos de la repolarización en 3, hipertrofia ventricular izquierda en 2, y bloqueo de la rama derecha del haz de His en 1.

El hallazgo radiológico más frecuente fue la resorción subperióstica en las falanges distales y las clavículas en 11 pacientes (52%), seguido por nefrolitiasis en 10 (48%). Se encontraron además datos radiológicos compatibles con osteítis fibrosa quística en 8 pa-

Cuadro 1. Presentaciones clínicas

	N	%
Estreñimiento	12	57
Dolor óseo	12	57
Debilidad muscular	11	52
Náusea	10	48
Nefrolitiasis	10	48
Vómito	9	43
Dispepsia	7	33
Fatiga	7	33
Cefalea	4	19
Insuficiencia renal	4	19
Polidipsia	4	19
Poliifagia	4	19
Depresión mayor	3	14
Pancreatitis	3	14
Fracturas patológicas	2	9
Hematuria	2	9
Letargia	2	9
Mareo	2	9
Pseudogota	2	9
Vértigo	1	5
Hipersomnia	1	5
Parestesias miembros inferiores	1	5
Asintomática	1	5

cientes (38%), osteopenia significativa en 7 (33.4%), lesiones en sal y pimienta en 2 (10%) condrocalcinos y fractura patológica de clavícula en 1 paciente cada una. Se realizó gammagrafía ósea en un solo paciente, demostrándose desmineralización ósea importante. En otros dos pacientes (9.5%) se demostró la presencia de osteoporosis importante mediante densitometría ósea.

En cuanto a estudios de localización preoperatoria, se practicaron en 17 pacientes (81%) cuya distribución y resultados se muestran en el cuadro 2. En éstos, encontramos que el ultrasonido fue el de mayor sensibilidad (92%), seguido por la tomografía computada (74%), y por último la gammagrafía con talio-tecnecio (70%).

Como tratamiento preoperatorio todos los pacientes recibieron hidratación intensa con solución salina al 0.9%. Se les administró además furosemide en dosis variables a 14 pacientes (66.7%). Cinco pacientes recibieron calcitonina (23.8%), y a uno se le administraron además esteroides (4.8%) y etidronato a 400 mg en 24 horas (4.8%). Fue necesario hemodializar a un paciente. Con este tratamiento se logró una reducción promedio de las cifras de calcio de 2.5 con una DE de  $\pm 2$  mg/dL, lográndose una disminución mayor (3.6 con una DE de  $\pm 2$  mg/dL) en los pacientes en los que se utilizó hidratación intensa más la combinación de otros agentes farmacológicos tales como diuréticos, calcitonina y esteroides. La disminución mayor del calcio (6.3 mg/dL) se logró en un paciente mediante la utilización combinada de hidrocortisona con calcitonina y furosemide, además de hidratación intensa.

Se practicó exploración bilateral de cuello a todos los enfermos estableciéndose el diagnóstico de enfermedad uniglandular (adenoma) en 13 (62%), multiglandular (hiperplasia) en 4 (19%), y carcinoma en 4 (19%). El peso promedio de las glándulas extirpadas fue de 19.4 g, con un rango de 0.85 a 180g. El tiempo promedio entre el diagnóstico de las crisis hipercalcémica y la intervención quirúrgica fue de 8 días. En los 17 pacientes con enfermedad benigna se normalizaron las cifras de calcio

en un promedio de 24 horas después de la intervención y permanecieron normales durante un seguimiento promedio de 1.5 años. En los 4 pacientes con carcinoma paratiroideo el calcio se normalizó después de la intervención, recurriendo la enfermedad en 3 de ellos, de los cuales ya han fallecido dos.

En todas las intervenciones se realizó estudio histopatológico transoperatorio para confirmar la naturaleza del tejido, sin embargo, se estableció el diagnóstico de adenoma o hiperplasia de acuerdo al aspecto macroscópico de las glándulas. Se consideró como adenoma el crecimiento de una sola glándula e hiperplasia cuando 2 o más estaban crecidas. En esta serie la evaluación fue hecha siempre por el mismo observador. En los casos de adenoma únicamente se extirpó la glándula anormal y en los de hiperplasia se resecaron 3 glándulas y un fragmento de la cuarta, conservándose *in situ* la cantidad de tejido equivalente a una glándula normal.

Posterior a la cirugía se estableció el diagnóstico de síndrome de "hueso hambriento" cuando los enfermos desarrollaron hipocalcemia e hipofosfatemia asociados a manifestaciones clínicas de hipocalcemia tales como parestesias o bien la presencia de los signos de Chovstek o Trousseau. Esta alteración fue diagnosticada en 11 pacientes (52.4%). No hubo mortalidad operatoria ni casos de hipoparatiroidismo o lesión permanente de nervios recurrentes.

Para el seguimiento se cuantificó calcio sérico corregido y PTH-MI en forma anual. En 6 y 8 pacientes respectivamente no pudieron documentarse calcio ni PTH. El comportamiento posoperatorio del calcio y la PTH se muestran en las figuras 1 y 2. En ninguno de los 13 pacientes en los que fue posible obtener seguimiento con cifras de calcio, se ha demostrado recurrencia de la enfermedad.

## DISCUSIÓN

En nuestra institución, la crisis hipercalcémica ocurre con frecuencia en la población de enfermos con HPTP. Del total de pacientes intervenidos quirúrgicamente por esta entidad entre 1991 y 1998 en el Instituto, se documentó crisis hipercalcémica en 18%. La etiología más frecuente en nuestra serie fue la enfermedad paratiroidea benigna, predominando los casos de adenoma (81%). En forma global se refiere en la literatura que las crisis hipercalcémicas se presentan con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad maligna.<sup>1,3,10,13-15</sup> La alta frecuencia de crisis hipercalcémica en pacientes con enfermedad benigna en nuestro estudio, creemos que se explica en

Cuadro 2. Estudios de localización.

Estudio	n	Verdaderos Positivos
Ultrasonido	16	14 (87%)
TAC	6	4 (67%)
Gammagrafía con talio tecnecio o sestamibi	6	5 (83%)

cientes (38%), osteopenia significativa en 7 (33.4%), lesiones en sal y pimienta en 2 (10%) condrocalcinosi y fractura patológica de clavícula en 1 paciente cada una. Se realizó gammagrafía ósea en un solo paciente, demostrándose desmineralización ósea importante. En otros dos pacientes (9.5%) se demostró la presencia de osteoporosis importante mediante densitometría ósea.

En cuanto a estudios de localización preoperatoria, se practicaron en 17 pacientes (81%) cuya distribución y resultados se muestran en el cuadro 2. En éstos, encontramos que el ultrasonido fue el de mayor sensibilidad (92%), seguido por la tomografía computada (74%), y por último la gammagrafía con talio-tecnecio (70%).

Como tratamiento preoperatorio todos los pacientes recibieron hidratación intensa con solución salina al 0.9%. Se les administró además furosemide en dosis variables a 14 pacientes (66.7%). Cinco pacientes recibieron calcitonina (23.8%), y a uno se le administraron además esteroides (4.8%) y etidronato a 400 mg en 24 horas (4.8%). Fue necesario hemodializar a un paciente. Con este tratamiento se logró una reducción promedio de las cifras de calcio de 2.5 con una DE de  $\pm 2$  mg/dL, lográndose una disminución mayor (3.6 con una DE de  $\pm 2$  mg/dL) en los pacientes en los que se utilizó hidratación intensa más la combinación de otros agentes farmacológicos tales como diuréticos, calcitonina y esteroides. La disminución mayor del calcio (6.3 mg/dL) se logró en un paciente mediante la utilización combinada de hidrocortisona con calcitonina y furosemide, además de hidratación intensa.

Se practicó exploración bilateral de cuello a todos los enfermos estableciéndose el diagnóstico de enfermedad uniglandular (adenoma) en 13 (62%), multiglandular (hiperplasia) en 4 (19%), y carcinoma en 4 (19%). El peso promedio de las glándulas extirpadas fue de 19.4 g, con un rango de 0.85 a 180g. El tiempo promedio entre el diagnóstico de las crisis hipercalcémica y la intervención quirúrgica fue de 8 días. En los 17 pacientes con enfermedad benigna se normalizaron las cifras de calcio

en un promedio de 24 horas después de la intervención y permanecieron normales durante un seguimiento promedio de 1.5 años. En los 4 pacientes con carcinoma paratiroideo el calcio se normalizó después de la intervención, recurriendo la enfermedad en 3 de ellos, de los cuales ya han fallecido dos.

En todas las intervenciones se realizó estudio histopatológico transoperatorio para confirmar la naturaleza del tejido, sin embargo, se estableció el diagnóstico de adenoma o hiperplasia de acuerdo al aspecto macroscópico de las glándulas. Se consideró como adenoma el crecimiento de una sola glándula e hiperplasia cuando 2 o más estaban crecidas. En esta serie la evaluación fue hecha siempre por el mismo observador. En los casos de adenoma únicamente se extirpó la glándula anormal y en los de hiperplasia se resecaron 3 glándulas y un fragmento de la cuarta, conservándose *in situ* la cantidad de tejido equivalente a una glándula normal.

Posterior a la cirugía se estableció el diagnóstico de síndrome de "hueso hambriento" cuando los enfermos desarrollaron hipocalcemia e hipofosfatemia asociados a manifestaciones clínicas de hipocalcemia tales como parestesias o bien la presencia de los signos de Chovstek o Trousseau. Esta alteración fue diagnosticada en 11 pacientes (52.4%). No hubo mortalidad operatoria ni casos de hipoparatiroidismo o lesión permanente de nervios recurrentes.

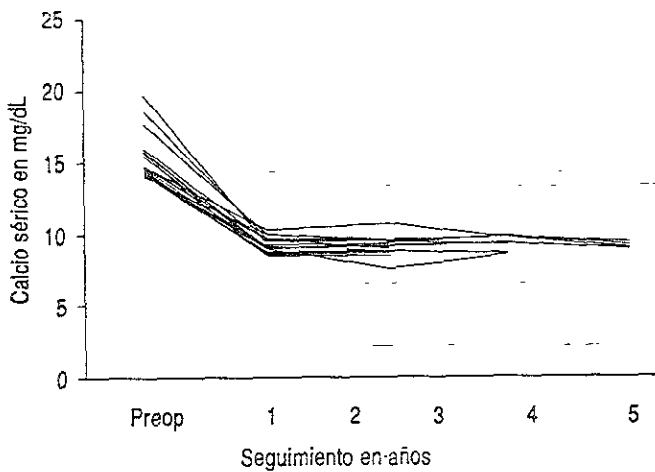
Para el seguimiento se cuantificó calcio sérico corregido y PTH-MI en forma anual. En 6 y 8 pacientes respectivamente no pudieron documentarse calcio ni PTH. El comportamiento posoperatorio del calcio y la PTH se muestran en las figuras 1 y 2. En ninguno de los 13 pacientes en los que fue posible obtener seguimiento con cifras de calcio, se ha demostrado recurrencia de la enfermedad.

## DISCUSIÓN

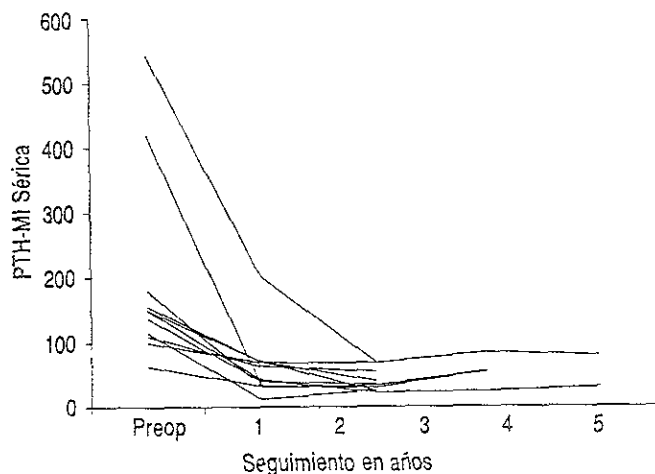
En nuestra institución, la crisis hipercalcémica ocurre con frecuencia en la población de enfermos con HPTP. Del total de pacientes intervenidos quirúrgicamente por esta entidad entre 1991 y 1998 en el Instituto, se documentó crisis hipercalcémica en 18%. La etiología más frecuente en nuestra serie fue la enfermedad paratiroidea benigna, predominando los casos de adenoma (81%). En forma global se refiere en la literatura que las crisis hipercalcémicas se presentan con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad maligna.<sup>1,3,10,13-15</sup> La alta frecuencia de crisis hipercalcémica en pacientes con enfermedad benigna en nuestro estudio, creemos que se explica en

Cuadro 2. Estudios de localización.

Estudio	n	Verdaderos Positivos
Ultrasonido	16	14 (87%)
TAC	6	4 (67%)
Gammagrafía con talio tecnecio o sestamibi	6	5 (83%)



**Figura 1.** Evolución posoperatoria de la paratohormona (molécula intacta) en 13 pacientes vigilados por más de 2 años. Se excluyeron 2 pacientes con carcinoma paratiroideo y 8 pacientes de quienes no contamos con niveles de PTH.



**Figura 2.** Evolución posoperatoria del calcio sérico corregido en 15 pacientes vigilados por más de 2 años. Se excluyeron 2 pacientes con carcinoma paratiroideo y 4 pacientes con enfermedad benigna de quienes no contamos con niveles de calcio.

el hecho de que nuestro hospital es un centro de referencia de problemas complejos de salud, y que probablemente no corresponda a la frecuencia esperable en población abierta.

En cuanto a la sintomatología, más de la mitad de los pacientes presentaron inicialmente o al momento del diagnóstico, síntomas vagos tales como estreñimiento, dolor óseo mal localizado y debilidad muscular. En cambio, otras alteraciones ocurrieron con menor frecuencia y así por ejemplo se diagnosticó nefrolitiasis en 10 pacientes (48%), insuficiencia renal en 4 (19%), pancreatitis en 3

(14%), fracturas patológicas en 2 (9%) y hematuria en 2 más (9%).

Algunos autores sugieren la posibilidad de predecir al HPTP como la causa etiológica de una crisis hipercalcémica cuando existen nefrolitiasis o hallazgos radiológicos compatibles con osteítis fibrosa.<sup>7,16,17</sup> Estos hallazgos sugirieron la etiología en cerca de la mitad de nuestros enfermos.

Los cambios óseos observados en pacientes con HPTP, tales como resorción ósea y osteoporosis, están más bien relacionados con la cronicidad del padecimiento que con la severidad de la hipercalcemia.<sup>3,4,10,18,19</sup> La alta frecuencia de estos hallazgos en nuestro grupo apoya la larga evolución del padecimiento.

Con relación a los cambios en el electrocardiograma, observamos diversas alteraciones debidas ya sea a irritabilidad miocárdica como Q-T acortado y taquicardia sinusal<sup>20</sup> o bien a depresión miocárdica como son el P-R prolongado,<sup>4</sup> el bloqueo de rama o los cambios en la repolarización.<sup>4</sup> Estas alteraciones fueron variables en su frecuencia de presentación e intensidad probablemente en relación con la magnitud de la deshidratación y las cifras de calcio.

Existe prácticamente un consenso de que el uso de los estudios de localización debe limitarse a pacientes que hayan sido sometidos a cirugía tiroidea o paratiroidea previa, y que generalmente son innecesarios en los enfermos que se someten a la exploración cervical inicial por HPT,<sup>21,22</sup> este criterio se basa en el hecho de que ninguna prueba de localización es tan específica para identificar glándulas anormales como la exploración por un cirujano experto.<sup>22-24</sup>

Los estudios de localización son particularmente útiles en la identificación de glándulas con localización ectópica, en pacientes con enfermedad monoglandular y en glándulas francamente aumentadas de tamaño. En nuestra serie, la mayor utilidad de los estudios de localización se demostró en 3 casos (14.3%), en los que se detectaron: una glándula mediastinal, una glándula en el surco tiroideo-esofágico, y otra intratiroidea.

El tratamiento inicial de la hipercalcemia grave incluye hidratación intensa mediante soluciones cristaloides isotónicas y el uso de calciuréticos (Cuadro 3). Diversas combinaciones que emplean hidratación aguda más diuréticos,<sup>7,10,24,25</sup> pamidronato más calcitonina<sup>26,27</sup> o calcitonina más glucocorticoides<sup>10,11</sup> han demostrado reducir considerablemente las cifras de calcio en el tratamiento agudo, por lo que se recomiendan en la fase terapéutica inicial.<sup>7,21,23</sup> Su uso crónico es limitado debido a resistencia que con frecuencia se genera a los pocos días de su uso, particularmente cuando se emplea calcitonina.<sup>9</sup>

Cuadro 3. Modalidades terapéuticas.

Modalidad	Dosis	Tiempo de acción	Ventajas	Desventajas
Sol. salina 0.9%	4-6 L IV	horas - días	Rehidratación Protección renal	Sobrecarga hídrica Alteraciones electrolíticas Respuesta parcial No-protección cardíaca
Diuréticos de asa - Furosemide - Acido Etacrínico - Bumetanide	Hasta lograr calciuresis 400-800 mg/d	Efecto Dosis	Protección renal Fácil uso Efecto rápido	Alteraciones electrolíticas Hipocalemia grave Agrava cardiopatías Uso limitado en nefrópatas Puede empeorar deshidratación
Plicamicina	50 mg/kg. IV	24-48 horas	Muy efectiva	Insuficiencia renal + proteinuria Daño hepático Hemorragia Disfunción plaquetaria
Calcitonina Calcimiméticos (NMFA)	2-8 U/kg IV SC IM 50-100 mg cada 6 horas	mins-72 horas	Efecto rápido Sinérgica con esteroides No tóxico	Disminuye Ca temporal Taquifilaxis Dolor abdominal Náusea y rubor facial
Bifosfonatos - Etidronato - Clodronato - Pamidronato	7.5 mg/kg 2.5 mg/kg 60-90 mg IV	24-48 horas	Efecto más duradero Reduce 80-100% Ca Efecto por meses Menor morbilidad Menor dolor	Hiperfosfatemia Infusión continua por 5 días Fiebre Liberación de citocinas Hipomagnesemia Linfopenia Daño hepático
Galio	200 mg/m <sup>2</sup> /5 días	Días	Más efectivo que Calcitonina Utilidad en combinación	Infusión por 5 días Nefrotoxicidad potencial Efectividad limitada Efectos colaterales diversos
Glucocorticoides - Hidrocortisona	100-300 mg IV	5-7 días	Muy efectivo en hipercalcemia por Vit. D Útiles en nefrópatas	Efectividad limitada Efectos colaterales diversos
Diálisis - DPCA - Hemodíalisis	Sol. Hipertónicas Habitual	24-48 horas Horas	Efectividad a largo plazo Control crónico	Alteraciones electrolíticas Descompresión cardiovascular Hemorragia Bacteremias
PGE2	No especificada	Horas	Útiles en hipercalcemia por enfermedad maligna Respuesta rápida	Respuesta parcial y temporal Fiebre Taquicardia Rubor facial

\* Tomado de 5,7,10,11 y 28.

El empleo de estrógenos o bien calcimiméticos (fármacos que mimetizan el efecto del calcio sobre los receptores de calcio en las células paratiroides y su producción de PTH) tales como el N-1@ 3-metoxifeniletíl-3-2-clorofenil-1-aminopropano, tienen un valor muy limitado en el tratamiento de las crisis hipercalcémicas y hasta la fecha no hay evidencia suficiente que justifique su uso de manera primaria.<sup>28,29</sup> En nuestra institución el principal tratamiento consistió en hidratación intensa con cristaloides y el uso simultáneo de diuréticos. La utilidad de otros medicamentos como es el caso de

los bifosfonatos, está limitada por su baja disponibilidad y su alto costo.<sup>30,31</sup>

Cuando ya se ha establecido el diagnóstico de hipercalcemia grave secundaria a HPT, la exploración quirúrgica para el tratamiento efectivo y definitivo de la enfermedad se torna urgente,<sup>8,11,32</sup> tomando en cuenta que el tratamiento médico reduce el calcio sérico sólo de manera parcial.<sup>7,14</sup> En fecha reciente se ha propuesto el empleo de PTH bovina con el objeto de estimular la producción de autoanticuerpos contra PTH. Estudios preliminares en humanos, han demostrado disminución de la hipercalcemia a las 4 semanas de tratamiento.<sup>17</sup>

Esta serie permite confirmar lo descrito por otros autores con relación a que la cirugía es el tratamiento más efectivo en pacientes con HPT sintomático con calcio sérico superior a los 12 mg/dL.<sup>10,16,21,23,28,32-34</sup> En cuanto al diagnóstico, encontramos proporciones similares a las informadas en otras series (adenoma 80%, hiperplasia 15-20% y carcinoma entre 0.1 y 5%).<sup>12,23</sup>

En nuestro estudio, con el tratamiento quirúrgico logramos corregir la hipercalcemia en el 100% de los pacientes con enfermedad paratiroidea benigna. Este resultado es similar al obtenido en otras series.<sup>11,23,33</sup> Sin embargo, en los casos con enfermedad maligna, sólo logramos un 25% de control de la hipercalcemia, con un 75% de recurrencia de la hipercalcemia grave a corto plazo y una mortalidad del 50% relacionada directamente con la enfermedad.

### CONCLUSIONES

La crisis hipercalcémica en pacientes con HPTP de nuestra serie tuvo una incidencia del 18%. Los síntomas más frecuentes fueron estreñimiento y dolor óseo inespecífico o mal localizado en 12 casos cada uno (57%). La alteración asociada más frecuentemente encontrada fue la nefrolitiasis en 10 casos (48%). El tratamiento médico inicial disminuyó la hipercalcemia de manera transitoria, requiriéndose de tratamiento quirúrgico para su control. La mayor frecuencia de crisis hipercalcémica se presentó en enfermedad benigna (81%), obteniéndose una eficacia de la cirugía para el control de la hipercalcemia grave del 100%.

### REFERENCIAS

- Zinser JW, Rolla AR. Hiperparatiroidismo primario e hipercalcemia asociada a malignidad. En: Herrera MF, Lerman I, Rull JA, Campuzano M. (Eds.) Endocrinología. Controversias médico-quirúrgicas. (Cap. 27). Editorial McGraw-Hill, Interamericana, México, 1996: 131-4.
- Correa-Rotter R, Kelber J. Crisis hipercalcémica. En: Herrera MF, Lerman I, Rull JA, Campuzano M. (Eds.) Controversias médico-quirúrgicas en Endocrinología. Cap. 28. Editorial McGraw-Hill, Interamericana, México, 1996: 135-7.
- Mundy GR. Hypercalcemia associated with malignant tumors. De: Mazzaferri and Samaan. Endocrine tumors. Cap 36. Editorial Blackwell Scientific Publications, USA 1993: 567-91.
- Aurbach GD, Marx S, Spiegel AM. Primary hyperparathyroidism. Parathyroid hormone, calcitonin and the calciferols. In: William M. William's textbook of endocrinology. Cap 27, Vol. I. Editorial Wilson and Foster. 8ª edición. USA 1992: 1429-56.
- Adlin VE Disorders of the parathyroid glands. Endocrine and metabolic diseases. In: Myers A. The National Medical Series for independent study: Medicine. Cap. 9. Editorial Harwal Publishing, International edition, 1994: 418-21.
- Wells SA. Hiperparatiroidismo e hipercalcemia. En: Sabiston and Lyerly. Tratado de patología quirúrgica. Tomo I. Cap. 23. Editorial Interamericana, México, 1994: 642-66.
- Nussbaum SR. Pathophysiology and management of severe hypercalcemia. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. *Endocrine Crisis* 1993; 22(2): 343-61.
- Obara T, Fujimoto Y. Diagnosis and treatment of patients with parathyroid carcinoma: An update and review. *World J Surg* 1991; 15: 738-44.
- Edelson GW, Kleerokoper M. Hypercalcemic crisis. *Med Clin North Am* 1995; 79(1): 79-92.
- Hehrmann R. Hypercalcemic crisis. Exacerbation of an existing hypercalcemia syndrome. *Fortschr Med* 1996; 114(10): 118-22.
- López CR, Sainz JL, Russell C. Tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo primario (adenoma). En: Herrera MF, Lerman I, Rull JA, Campuzano M. (Eds.) Controversias médico-quirúrgicas en Endocrinología. Cap. 30. Editorial McGraw-Hill, Interamericana, México, 1996: 143-8.
- Chan AK, Duh QY, Katz MH, Siperstein AE, Clark OH. Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. A case-control study. *Ann Surgery* 1995; 222(3): 402-14.
- Irvin G, Sfakianakis G, Yeung L, Deriso G, Fishman L, Molinari A et al. Ambulatory parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 1996; 131(10): 1074-8.
- Tisell LE, Hedback G, Jansson S, Lindstedt G, Zachrisson BF. Management of hyperparathyroid patients with grave hypercalcemia. *World J Surg* 1991; 15: 730-7.
- Christensen JH, Kristiansen JH. Combination therapy with pamidronate and calcitonin in hypercalcemic crisis caused by primary hyperparathyroidism. *Ugeskr-Laeger* 1996; 154(47): 3341-2.
- Ljunghall B, Hellman P, Rastad F, Kerstrum G. Primary hyperparathyroidism: Epidemiology, diagnosis and clinical picture. *World J Surg* 1991; 15: 681-7.
- Fenig J, O'Riordain DS. Tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo primario (hiperplasia). En: Herrera MF, Lerman I, Rull JA, Campuzano M. (Eds.) Controversias médico-quirúrgicas en Endocrinología. Cap. 31. Editorial McGraw-Hill, Interamericana, México, 1996: 149-54.
- Siclarí F, Herrmann G, Dralle H. Acute hypercalcemic crisis after an open-heart operation. *Ann Thorac Surg* 1990; 50(5): 831-2.
- Müller DL. Preoperative localization and interventional treatment of parathyroid tumors: When and how? *World J Surg* 1991; 15: 706-15.
- Gurbuz AT, Peetz ME. Giant mediastinal parathyroid cyst: an unusual cause of hypercalcemic crisis-case report and review of the literature. *Surgery* 1996; 120(5): 795-800.
- Ott SM. Calcimimetic- New drugs with the potential to control hyperparathyroidism (Editorial comment). *J Clin Endocrin and Metab* 1998; 83(4): 1080-2.
- Collins MT, Skarulins MC, Bilezikian JP, Silverberg SJ, Spiegel AM et al. Treatment of hypercalcemia secondary to parathyroid carcinoma with a novel calcimimetic agent. *J Clin Endocrin Metab* 1998; 83(4): 1083-8.
- Nishimura K, Nozawa M, Hara T, Sonoda T, Oka T. A case of primary hyperparathyroidism associated with marked hypercalcemic crisis. *Hinyokika Kyo* 1994; 40(8): 729-34.
- Radomski J, Cohn H. *Parathyroid glands. Endocrine disorders*. In: Jarrell B, Carabasi A. The National Medical Series for independent study: Surgery. Cap V. Editorial Harwal Publishing. International edition 1996: 317-23.
- Reza A, Wheeler MH. Hiperparatiroidismo primario asintomático. En: Herrera MF, Lerman I, Rull JA, Campuzano M. (Eds.) Controversias médico-quirúrgicas en Endocrinología. Cap. 29. Editorial McGraw-Hill, Interamericana, México, 1996: 138-42.
- Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med* 1999; 341(17): 1249-55.



27. Kebebew E, Clark OH. Parathyroid adenoma, hiperplasia and carcinoma: localization, technical details of primary neck exploration and treatment of hypercalcemic crisis. *Surg Oncol Clin North Am* 1998; 7(4): 721-48.
28. Sekine M, Takami H. Combination of calcitonin and pamidronate for emergency treatment of malignant hypercalcemia. *Oncol Rep* 1998; 5(1): 197-9.
29. Bradwell AR, Harvey TC. Control of hypercalcemia of parathyroid carcinoma by immunization. Comment. *Lancet* 1999; 353: 340.
30. Strewler GJ, Rosenblatt M. mineral metabolism hypercalcemia. En: Felig P, Baxter J, Frohman L. *Endocrinology and metabolism*. Cap 23. Editorial McGraw-Hill, International, 1995: 1407-1516.
31. van Heerden JA, Grant CS. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism: an institutional perspective. *World J Surg* 1991; 15: 668-92.
32. Kobayashi T, Yokoyama K. An emergency operation for a patient in hypercalcemic crisis - a case report. *Masui* 1994; 43(5): 774-7.
33. Tisell LE, Hedback G, Jansson S, Lindstedt G, Zachrisson BF. Management of hyperparathyroid patients with grave hypercalcemia. *World J Surg* 1991; 15: 730-7.
34. Consensus development conference panel. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: consensus development conference statement. *Ann Intern Med* 1991; 114: 593-7.

Reimpresos:

Dr. Miguel F. Herrera  
 Departamento de Cirugía,  
 Instituto Nacional de la Nutrición,  
 Vasco de Quiroga No. 15,  
 Tlalpan 14000, México, D.F.  
 Tel. (5) 573-1200, Ext. 2144 / Fax: (5) 573-9321  
 E-mail: herreram@quetzal.innsz.mx

Recibido el 09 de abril de 1999.  
 Aceptado el 10 de julio de 2000.

ESTA TESIS NO SALE  
 DE LA BIBLIOTECA