

11213



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.**

**"CORRELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE
PARATHORMONA Y CALCIO SÉRICOS Y EL
DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DEL
HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO"**

**TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER
EL DIPLOMA DE:
MÉDICO ESPECIALISTA EN
NUTRICIÓN Y ENDOCRINOLOGÍA
P R E S E N T A
DR. LUIS DAVID CHÁVEZ ROMERO**

SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
ORGANISMO GENERALIZADO



DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

Eulalia Valdes Liaz
DIRECTOR DE TESIS:

DRA. EULALIA VALDES LIAZ



MÉXICO, D.F.

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. FRANCISCO HIGUERA RAMIREZ
DIRECTOR
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.

SUBDIRECCIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

DR. EDUARDO DE ANDA BECERRIL
JEFE DE ENSEÑANZA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.



DRA. SARA ARELLANO MONTANO
JEFE DE SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA



DRA. EULALIA VALDES LIAZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA

INDICE

Pròlogo	1
Resumen	2
Marco teórico	5
Planteamiento del problema	10
Justificaciones	10
Hipótesis	11
Objetivos	11
Material y métodos	12
Resultados y análisis	13
Tablas y gràficas	15
Discusión	25
Conclusiones	26
Sugerencias	27
Bibliografía	28
Anexos	30

PRÒLOGO

El presente trabajo es un esfuerzo màs por llegar al conocimiento por la via científica. En esta ocasi3n, en el terreno apasionante que constituye el estudio de las glàndulas paratiroides y las repercusiones sobre el metabolismo del calcio. Una vez màs, queda manifiesto lo difìcil que es investigar cuando no se cuenta con los recursos necesarios para hacerlo, pero tambièn, queda claro que es posible llegar al conocimiento cuando en verdad se desea.

RESUMEN

ANTECEDENTES.

El hiperparatiroidismo primario es un trastorno de las glándulas paratiroides en el cual una o más de ellas están crecidas y/o hiperactivas. Se define como la presencia de hipersecreción de paratohormona con la consecuente hipercalcemia que se desarrolla. El hiperparatiroidismo primario es la causa más común de hipercalcemia. Hay tres causas de hiperparatiroidismo primario: adenoma, hiperplasia y cáncer de paratiroides. Se ha relacionado el nivel sérico de paratohormona con la presencia de una u otra patología, lo mismo ha sucedido con el calcio sérico.

OBJETIVO

Determinar si existe correlación entre los niveles de paratohormona y calcio séricos y la etiología del hiperparatiroidismo primario.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, transversal y observacional. Se realizó revisión de expedientes y estudios anatomopatológicos de los pacientes con hiperparatiroidismo primario del servicio de Endocrinología y Unidad de Patología del Hospital General de México a partir del año de 1987 y se recabaron los niveles de paratohormona, calcio sérico y resultado final del estudio de patología, además de los datos generales de los pacientes y estudios básicos como química sanguínea y albúmina sérica. Se determinó el índice de correlación de Pearson para determinar el grado de relación entre las variables.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 18 pacientes, de los cuales 6 fueron del sexo masculino (33%) y 12 fueron del sexo femenino (66%). Se encontraron como causa al adenoma hiperparatiroideo en 13 casos (72%) y a la hiperplasia paratiroidea en 5 casos (22%). No se encontró un sólo caso de cáncer paratiroideo. El índice de correlación entre el nivel sérico de calcio y de paratohormona fue de 0.12, en el caso de los niveles de paratohormona y el diagnóstico de adenoma fue de 0.18. y con el de hiperplasia fue de 0.31. En el caso del calcio sérico, las correlaciones para adenoma e hiperplasia fueron respectivamente de 0.34 y 0.38.

Para todos los casos, la correlación fue muy pobre, si bien positiva. Lo que queda de manifiesto es que no se demuestra, por lo menos, que los niveles elevados de paratohormona y calcio séricos, se relacionen con el diagnóstico de cáncer de paratiroides ya que se encontraron niveles hasta de 2000 pg/ml de PTH en pacientes con adenoma, sucediendo lo mismo para la hiperplasia.

CONCLUSIONES

Los niveles séricos de paratohormona y calcio tienen una correlación muy baja con el diagnóstico etiológico del hiperparatiroidismo primario.

MARCO TEÓRICO

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es un trastorno de las glándulas paratiroides en el cual una o más de ellas están crecidas y/o hiperactivas reflejándose esto como un exceso en la secreción de paratohormona.

La hormona paratiroidea es necesaria para mantener el correcto balance de calcio y fósforo corporales (1).

El hiperparatiroidismo secundario se define como la presencia de hipersecreción de paratohormona (PTH) por otra causa y es explicada por la presencia de resistencia a la acción de la propia PTH. Este trastorno es visto usualmente cuando los niveles de vitamina D son bajos o cuando el calcio no es apropiadamente absorbido a nivel intestinal.

El hiperparatiroidismo terciario es definido como una producción incrementada de PTH aún cuando los niveles de calcio se han corregido. Un ejemplo de hiperparatiroidismo secundario y terciario es el que se presenta en pacientes con insuficiencia renal (1).

La causa más común de hipercalcemia es el hiperparatiroidismo primario. Los niveles de calcio se encuentran elevados prácticamente en la totalidad de los pacientes con HPTP con valores por encima de 10.5 mg/dl (2), y en muchas ocasiones es a través del hallazgo de hipercalcemia que se inicia el protocolo de estudio en estos pacientes ya que en muchos casos no hay síntomas presentes de forma inicial.(2)

En 80 a 85% de las personas con HPTP sólo una glándula es afectada; en 15 a 20 % 2 o más glándulas son afectadas , y en 0.5 a 4 % un carcinoma paratiroideo es la etiología del hiperparatiroidismo (1).

El 40 % de los adenomas se deben a reordenamientos por los cuales el gen de la PTH, normalmente en la región 11p15, se yuxtapone al proto oncogen ciclina D1/PRAD1 (en 11q13) el cual codifica una ciclina reguladora de la mitosis, esto provoca la sobreexpresión de la ciclina y con ello la multiplicación celular paratiroidea.

La hiperplasia glandular se encuentra en el 12 a 15 % ,y hasta 20 % en algunas series (2) de los pacientes con HPTP y cursa con afección de múltiples glándulas. Suele ser un proceso hereditario que muchas veces va asociado a otras alteraciones endocrinas.

El carcinoma paratiroideo es excepcional. Como sucede con otros tumores endocrinològicos, el diagnòstico histològico es difícil.

Existen, por otra parte, síndromes hereditarios en los que el HPTP es parte integral. La neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1) o síndrome de Wermer consiste en la asociación de HPTP (85% de los casos), con tumores hipofisiarios (prolactinoma en el 25 %), tumores enteropancreáticos (síndrome de Zollinger Ellison en el 35 %) y otros tumores. Esta causado por una mutación del gen MEN1 localizado en el brazo largo del cromosoma 11q13 consideràndose un gen supresor de tumor, su herencia es autosòmica dominante.

En el caso de la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2), hay asociación de carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma e hiperparatiroidismo en el 25 a 35 % de los casos. Su herencia es autosòmica dominante y se debe a una mutación en el dominio extracelular del proto oncogen RET localizado en la región 10q11.2. En el 95 % de los casos, las mutaciones RET asociados a MEN2a se localizan en los exones 10 y 11 del gen. La presencia de HPTP y feocromocitoma en MEN2a se asocia a mutaciones del codon 634 en el exon 11.

El hiperparatiroidismo en ambos síndromes se presenta a edades màs tempranas en comparaciòn con el hiperparatiroidismo esporádico, generalmente antes de los 40 años.

La hipercalcemia hipocalciùrica familiar (HHF) es una enfermedad genética de herencia autosòmica dominante que se caracteriza por la presencia de hipercalcemia con excreciòn normal o baja de calcio. El defecto primario consiste en un estímulo anormal del calcio sèrico sobre las paratiroides y el túbulo renal que ocasiona respectivamente una secreciòn inapropiada de PTH y una reabsorciòn excesiva de calcio en el riñòn y se debe a una mutación que inactiva el gen del receptor sensor de calcio (CaR) en 3q21-24 (si bien hay otros locus para esta enfermedad en las regiones 19p13.3 y 19q13).

El hiperparatiroidismo primario neonatal se presenta en la primera semana de vida con una hipercalcemia considerable, superior a 20 mg/dl y con graves signos òseos, hipotonía, distrès respiratorio y síntomas digestivos. Se hereda como rasgo autosòmico recesivo y se debe a mutaciones que inactivan el gen del CaR.

El síndrome de HPT – tumor mandibular es raro, causado por una mutaciòn en un gen denominado HRPT2 en el cromosoma 1 (1q21 – q31) y su herencia es autosòmica dominante.

Se caracteriza por HPTP, tumores fibro-òseos de la mandíbula, quistes renales, tumor de Wilms y hamartomas renales. Los tumores mandibulares son benignos mientras que las características de los tumores paratiroides pueden ser tanto de un adenoma como de carcinoma (2,3,4).

Durante muchos años, el diagnóstico de hiperparatiroidismo se ha hecho a partir de estudios realizados por la presencia de signos y síntomas clásicos como litiasis renal y afección ósea, cuya máxima expresión era la osteítis fibrosa quística. Actualmente esto ha cambiado, debido en parte, a la inclusión de la determinación de calcio sèrico en los estudios bioquímicos y en los nuevos ensayos para determinación de parathormona lo que ha hecho que el espectro de presentación clínica se haya modificado desde el cuadro clínico clásico hasta cuadros totalmente asintomático (3,4).

Algunos estudios muestran que la mayoría de los pacientes con HPTP bioquímico y asintomático prácticamente no sufren cambios o progresión de los parámetros bioquímicos y/o clínicos durante un seguimiento de 10 años (5,6).

Las principales manifestaciones clínicas del hiperparatiroidismo primario son las siguientes:

MANIFESTACIONES ÒSEAS. La manifestación clínica característica del HPT es la osteítis fibrosa quística, presente en el 25 % de los casos antes de la década de los 70s, actualmente muy rara.

Los estudios por absorciometría por rayos X de doble nivel (DEXA) muestran que la densidad cortical òsea està reducida mientras que la del hueso trabecular se encuentra conservada. Hay resorciòn periòstica a lo largo de la cara radial de falanges medias y distales así como del extremo distal de la clavícula. En casos avanzados, puede observarse otro signo radiològico característico; el "cráneo en sal y pimienta".

MANIFESTACIONES RENALES. 20 % de los pacientes con HPT tienen litiasis (cálculos de oxalato o fosfato càlcico). 2% de los pacientes con litiasis renal presentan HPT. Otros síntomas renales son poliuria y polidipsia.

MANIFESTACIONES NEURO-PSIQUIÀTRICAS. Pueden presentarse cuadros de pèrdida de memoria, depresiòn, psicosis y labilidad emocional. Mialgias y debilidad de los músculos proximales son los síntomas neuromusculares mäs frecuentes en hiperparatiroidismo.

MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES. Consisten en dolor abdominal asociado a nàusea y vòmito, anorexia y pèrdida de peso. La ùlcera dudodenal es un hallazgo frecuente. La pancreatitis puede presentarse en pacientes con HPT.

MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES. La hipertensión arterial sistémica (HAS) aparece en el 75 % de los pacientes adultos con HPTP. Se debe probablemente al efecto vasoconstrictor del calcio. Puede observarse una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma y, ocasionalmente, bradicardia u otras arritmias.

HIPERPARATIROIDISMO ASINTOMÁTICO. Actualmente, en la mayoría de las ocasiones, se descubre la presencia de hipercalcemia a partir de los resultados de pruebas bioquímicas realizadas durante el estudio de otros procesos distintos al hiperparatiroidismo, la hipercalcemia es leve y el paciente no presenta síntomas específicos relacionados con ésta hasta en el 80 % de los casos, sin embargo, cuando se realiza una minuciosa valoración clínica se observan síntomas constitucionales que mejoran tras la paratiroidectomía (2).

En cuanto al diagnóstico bioquímico, debido a la variabilidad en los niveles séricos de calcio, cuando un nivel elevado de calcio es identificado, algunos autores sugieren realizar nuevas determinaciones, sin olvidar la determinación de albúmina ya que si ésta es menor de 4 mg/dl, la cifra de calcio debe ser corregida. Igualmente, las determinaciones de calcio ionizado deben realizarse.

Después de que el diagnóstico de hipercalcemia es realizado, el paso siguiente es determinar la causa. La causa más común de hipercalcemia es el hiperparatiroidismo primario. La tríada diagnóstica para hiperparatiroidismo primario incluye: niveles elevados de calcio, elevación en las cifras de parathormona y disminución en los niveles de fósforo (7).

El grado de elevación de parathormona se sugirió correlaciona, en términos generales, con varios estadios y tipos de enfermedad. Elevaciones en el límite superior normal es vista en pacientes con adenomas paratiroides y la hiperplasia familiar paratiroidea (no MEN) así como en HHF. Moderadas elevaciones son comunes en pacientes con adenomas paratiroides e hiperplasia paratiroidea. Niveles extremadamente elevados de PTH son usualmente asociados con el raro carcinoma paratiroideo (7), en rangos de 15 a 31 veces superiores al límite normal (8). Otros reportes señalan también una correlación entre los niveles de calcio sérico y la incidencia de cáncer paratiroideo contemplando 13 mg/dl como punto de corte, e igualmente, una cifra de PTH mayor de 500 pg/ml parecen estar relacionados con la presencia de cáncer de paratiroides. (9.10.11) En un estudio, Mozes reportó 166 pacientes con HPT encontrando que los pacientes que tenían una cifra de PTH < 6 pmol/l la lesión tenía un peso < 400 mg, mientras que en los pacientes que tenían una cifra mayor de 18 pmol/l de PTH la lesión pesó >800

mg, en el resto de pacientes (los que tenían entre 6 y 18 pmo/l de PTH) no se demostró una correlación entre el nivel de PTH y el tamaño de la glándula (4). En otros estudios (4, 15, 16) la correlación que se ha encontrado entre el nivel de PTH y el tamaño de la glándula fue más convincente en pacientes que tenían enfermedad ósea contrario a pacientes con nefrolitiasis (4)

Otros datos bioquímicos que pueden ayudar al diagnóstico de hiperparatiroidismo son: hipofosfatemia, hipercloremia, cifras bajas de bicarbonato y aumento en las cifras de fosfatasa alcalina séricas, así como calcio normal o aumentado, fósforo y AMPc elevados en orina.

Los marcadores de recambio óseo, tanto los índices de formación ósea (fosfatasa alcalina, osteocalcina sérica y péptido procolágeno tipo 1), como los índices de resorción ósea (enlaces cruzados de hidroxipiridina de colágeno y los telopéptidos de colágeno tipo 1) muestran la existencia de un incremento del recambio óseo detectado en la mayoría de los pacientes con hiperparatiroidismo primario (2).

El diagnóstico diferencial del hiperparatiroidismo primario es básicamente etiológico e implica el determinar si la causa de éste es un adenoma, una hiperplasia o bien un carcinoma paratiroides. Sin embargo, con la hipercalcemia, el diagnóstico diferencial es más amplio y es de vital importancia empezar descartando otras causas de hipercalcemia antes de considerar el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario.

La hipercalcemia debida a HPT y la hipercalcemia tumoral representan el 95 % de todos los casos. El HPTP es la primera causa de hipercalcemia en pacientes ambulatorios mientras que en pacientes hospitalizados la primera causa de hipercalcemia es la tumoral. Ambas pueden diferenciarse por los niveles de PTH ya que en la hipercalcemia tumoral los niveles se encuentran disminuidos (excepto en cáncer paratiroideo obviamente). Los ensayos actuales para la determinación de parathormona no presentan reacción cruzada con la proteína relacionada con la PTH.

Otro discriminador bioquímico en la ausencia de PTH son los niveles de albúmina sérica, normales en el HPTP y bajos en el caso de hipercalcemia tumoral. Aunque la hipercalcemia secundaria a la ingesta de litio se asocia a niveles elevados de PTH, el diagnóstico diferencial es asequible a través de la historia clínica.

La hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) es a veces difícil de diferenciar del HPTP, sobre todo en aquellos casos en los que no se observa una hipocalciuria franca. El cociente entre el aclaramiento de calcio y el de

creatinina (Ca en orina de 24 h x Cr sèrica / Cr en orina de 24 h x Ca sèrico) con un punto de corte de 0.01 nos ayudarà a distinguir la HHF del HPTP, aunque puede haber un solapamiento de los valores de este cociente entre las dos entidades. La existencia de hipercalcemia en otros miembros de la familia o la historia de un fracaso quirùrgico en una familiar con hipercalcemia nos debe alertar sobre la presencia de la enfermedad. la existencia de niveles previos de calcio normales excluye el diagnóstico de HHF.

La evaluación de otras entidades asociadas a los síndromes de neoplasia endocrina múltiple se efectúa a través de las manifestaciones clínicas, datos bioquímicos e historia familiar así como del resultado de exámenes genéticos específicos actualmente disponibles(2).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existe correlación entre los niveles de paratohormona y calcio séricos prequirùrgicos y la causa del hiperparatiroidismo primario en pacientes del servicio de Endocrinología del Hospital General de Mèxico?

JUSTIFICACIONES

Actualmente el hiperparatiroidismo primario y sus formas de tratamiento son altamente dependientes de la habilidad del cirujano para detectar intraoperatoriamente la glàndula afectada. Por lo anterior, mientras más herramientas se tengan preoperatoriamente se podrà tener un mejor pronóstico para el paciente. Por otra parte, la técnica quirùrgica a emplear también es diferente según sea el diagnóstico ya que cambia radicalmente de tener un adenoma ùnico a tener un carcinoma paratiroideo. La técnica mínimamente invasiva aplicada a este tipo de padecimientos, requiere la localización exacta de la glàndula afectada y descartar hiperplasia de dos o más glàndulas paratiroides, por esto, es importante encontrar herramientas que permitan el

identificar el número de glándulas afectadas así como la presencia o no de carcinoma. Los niveles de parathormona son una herramienta asequible y actualmente ya perfeccionada por lo que consideramos útil el determinar la viabilidad de su uso para diagnóstico preoperatorio del hiperparatiroidismo primario.

HIPÓTESIS

Según se ha postulado en la bibliografía revisada, los niveles de parathormona y calcio séricos parecen guardar una relación con el diagnóstico etiológico del hiperparatiroidismo primario ya que niveles más elevados de parathormona y calcio estarían en relación con carcinoma y niveles moderados o bajos estarían en relación con adenoma o hiperplasia paratiroideo.

OBJETIVOS

GENERALES

- Determinar la correlación que existe entre los niveles de parathormona sérica preoperatoria y la causa del hiperparatiroidismo primario
- Determinar la correlación que existe entre los niveles de calcio sérico preoperatorio y la causa del hiperparatiroidismo primario

ESPECÍFICOS

- Frecuencia por etiología del hiperparatiroidismo primario
- Frecuencia por edad y sexo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes hospitalizados en el servicio de Endocrinología del Hospital general de México de acuerdo con los siguientes criterios:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario
- Que hayan sido operados en el Hospital General de México
- Que cuenten con diagnóstico histopatológico

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Falta de estudio histopatológico
- Pacientes con sospecha o certeza de ser portadores de neoplasia endocrina múltiple
- Antecedentes familiares de hipercalcemia
- Insuficiencia renal crónica
- Ingesta de diuréticos

TIPO DE ESTUDIO. Observacional, descriptivo, retrospectivo, analítico

LÍMITE DE ESPACIO. Pacientes hospitalizados en el servicio de Endocrinología del Hospital General de México.

DISEÑO DEL ESTUDIO. Se revisaron expedientes clínicos a partir de 1987 (fecha de estandarización de la prueba de análisis inmunoradiométrico de doble anticuerpo) detectándose a los pacientes con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario. Se tomó nota de edad, sexo, niveles de calcio iniciales así como niveles de paratohormona. Igualmente se revisó el diagnóstico histopatológico final. Se procedió al análisis de la información.

Se definieron así las siguientes variables:

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO. Se identificarà con este diagnóstico a los pacientes que cumplan con los siguientes criterios:

- a) Niveles de calcio sèrico de 10.5 mg/dl o mayores
- b) Niveles de paratohormona de 65 pg/ml o mayores

- c) Calcio urinario de 24 horas mayor de 300 mg
- d) Diagnóstico histológico confirmatorio

Hiperparatiroidismo primario se define como una variable dependiente.

HIPERCALCEMIA. Cifras mayores de 10.5 mg/dl (corregido con albúmina).
Esta es una variable cuantitativa continua independiente

ELEVACIÓN DE PARATOHORMONA. La paratohormona será medida por el método inmunoradiométrico de doble anticuerpo. Se considerará elevación de paratohormona un nivel mayor de 65 pg/ml.

Esta se define como una variable cuantitativa continua independiente
Hiperparatiroidismo primario, hipercalcemia y elevación de paratohormona son variables interdependientes.

EDAD. Variable cuantitativa continua independiente

SEXO. Variable cualitativa nominal independiente

Se tabularon datos relacionados con edad y sexo de los pacientes con sus respectivos porcentajes a través de tablas de contingencia. A través de tablas similares se tabularon los datos relacionados con el nivel de paratohormona y el diagnóstico histopatológico del hiperparatiroidismo primario.

Se utilizó el coeficiente de Pearson para la correlación entre los niveles de paratohormona y los estándares diagnósticos de hiperparatiroidismo para sus principales formas: adenoma, hiperplasia y carcinoma paratiroidesos.

RESULTADOS Y ANÁLISIS

Se encontraron un total de 32 pacientes con hiperparatiroidismo desde 1987 hasta la fecha, de los cuales se incluyeron 18 en vista de que sólo este número completaba los criterios de inclusión. La frecuencia por sexo muestra un predominio en mujeres de 66% vs 33% en hombre (tabla 1). La distribución por grupo etáreo mostró un predominio, si bien leve, en pacientes entre los 26 y los 35 años con 44% de todos los casos en este grupo de edad. El rango de edad estuvo entre 21 y 60 años de edad. (Tabla 1 y Gráfica 1).

En cuanto a la distribución por patología se encontró que el adenoma paratiroideo se encontró en el 72% de los casos y en 22% de los casos se encontró hiperplasia, sin encontrarse un solo caso de cáncer (tabla 3)

En la tabla 2 se muestran los niveles de paratohormona y calcio sèricos así como el diagnòstico histològico final de cada uno de los pacientes.

La cifra promedio de calcio sèrico encontrada fue de 13 mg/dl, con un rango de 11 a 21 mg/dl. Para PTH la media fue de 445 pg/ml con un rango de 66 a 2365 pg/ml.(Tablas 4 y 5).

Las correlaciones fueron bajas para todos los parámetros comparados. La correlación entre los niveles de calcio sèrico y de paratohormona fue de $r=0.12$. La gráfica 5 muestra un diagrama de dispersión muy ilustrativo al respecto ya que es evidente que no existe ningún patrón característico por lo que es esperable que el índice sea muy cercano a cero. Asimismo, también los índices de correlación fueron muy bajos entre los niveles sèricos de calcio y el diagnòstico final, encontrándose para adenoma una $r=0.15$ y para hiperplasia de 0.19, ninguna de ellas significativa lo que es más evidente aún en las gráficas 2 y 6 donde se ve el patrón heterogéneo de distribución. En el caso de PTH los hallazgos fueron similares. Para adenoma se encontró una $r= 0.32$ y para hiperplasia una $r= 0.21$. La gráfica 7 muestra el diagrama de dispersión de los niveles de PTH y el diagnòstico de adenoma paratiroideo no mostrando algún patrón característico.

Lo que es evidente es que aunque no se encontró ningún caso de cáncer paratiroideo, lo que confirma la rareza de éste, es que ciertamente no hay una relación digna de tomarse en cuenta entre los niveles de calcio y de paratohormona sèricas con el diagnòstico final ya que encontramos pacientes con niveles muy elevados de paratohormona, que harían pensar en cáncer, y que sin embargo se presentaron en pacientes tanto con adenoma como con hiperplasia de paratiroides. Aunque definitivamente el número de pacientes no es el adecuado como para concluir algo definitivo, si queda claro que debe tenerse precaución al tratar de etiquetar a un paciente con cáncer de paratiroides sólo con niveles sèricos de paratohormona o calcio.

TABLAS Y GRÁFICAS

<i>EDAD</i>	MASCULINO	%	FEMENINO	%	TOTAL
21 – 25	1	5.5	1	5.5	2
26 – 30	3	16.6	1	5.5	4
31 – 35	1	5.5	3	16.6	4
36 – 40			2	11.1	2
41 – 45			3	16.6	3
46 – 50	1	5.5			1
51 – 55					
56 – 60			2	11.1	2
TOTAL	6	33.1	12	66.4	18

Tabla 1. Distribución por grupo etáreo de pacientes con hiperparatiroidismo primario

No Pac	Ca sérico(mg/dl)	PTH (pg/ml)	Dx Histológico
1	13.4	184	Adenoma
2	12.3	300	Adenoma
3	13.6	354	Adenoma
4	13.4	311	Adenoma
5	15.6	1188	Hiperplasia
6	11.5	256	Adenoma
7	15.8	2004	Adenoma
8	11.6	126	Hiperplasia
9	14.1	73	Hiperplasia
10	11.2	216	Adenoma
11	12.6	2365	Adenoma
12	21.5	66	Adenoma
13	11.3	68	Hiperplasia
14	11.0	105	Adenoma
15	11.0	78	Adenoma
16	12.2	126	Adenoma
17	11.4	132	Hiperplasia
18	11.0	74	Adenoma

Tabla 2. Calcio sérico, hormona paratiroidea y diagnóstico histológico de pacientes con hiperparatiroidismo primario

<i>Adenoma</i>	<i>%</i>	<i>Hiperplasia</i>	<i>%</i>	<i>TOTAL</i>
13	72.2	5	22.2	18

Tabla 3. Etiología del hiperparatiroidismo primario

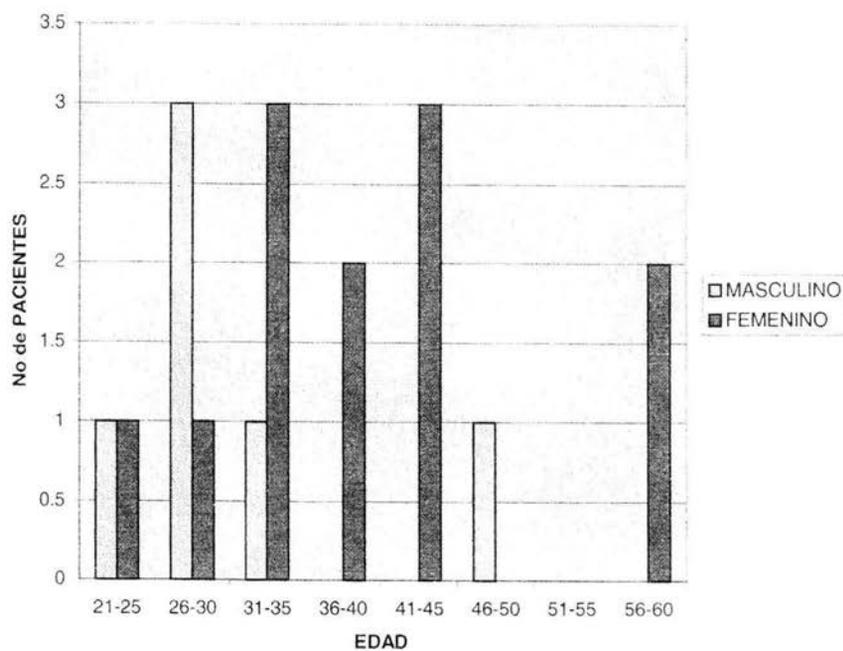
<i>Ca sérico(mg/dl)</i>	<i>Adenoma</i>	<i>Hiperplasia</i>	<i>Total</i>	<i>%</i>
11 - 12	5	3	8	44.4
12 - 13	3		3	16.6
13 - 14	3		3	16.6
14 - 15	1	1	2	11.1
15 - 16		1	1	5.5
16 - 17				
17 - 18				
18 - 19				
19 - 20				
20 - 21				
21 - 22	1		1	5.5
TOTAL	13	5	18	100

Tabla 4. Calcio sérico en pacientes con adenoma e hiperplasia paratiroidea

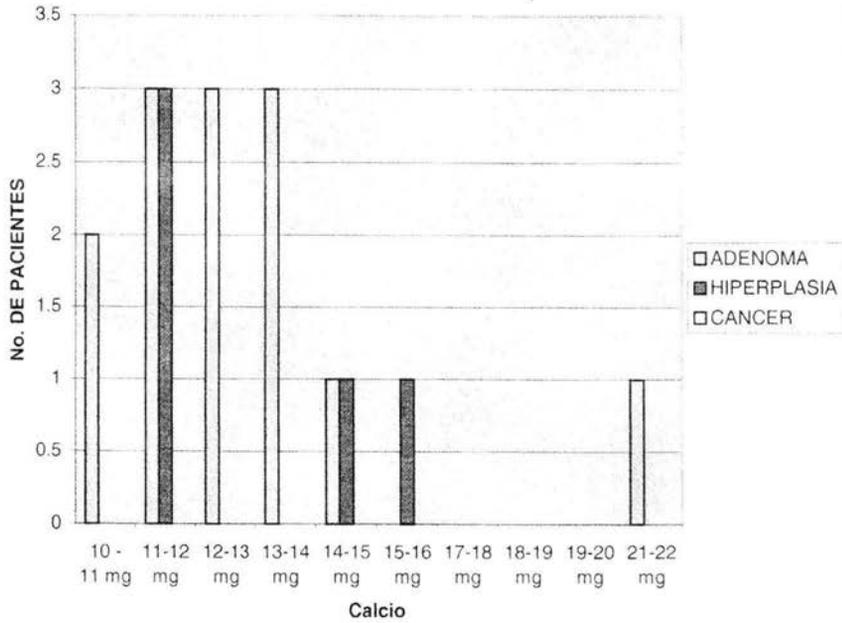
<i>PTH sérica(pg/ml)</i>	<i>Adenoma</i>	<i>Hiperplasia</i>	<i>Total</i>	<i>%</i>
65 – 200	6	4	10	55
201 – 500	5		5	27.7
Más de 1000		1	1	5.5
Más de 2000	2		2	11.1
TOTAL	13	5	18	100

Tabla 5. Hormona paratiroidea en pacientes con adenoma e hiperplasia paratiroidea

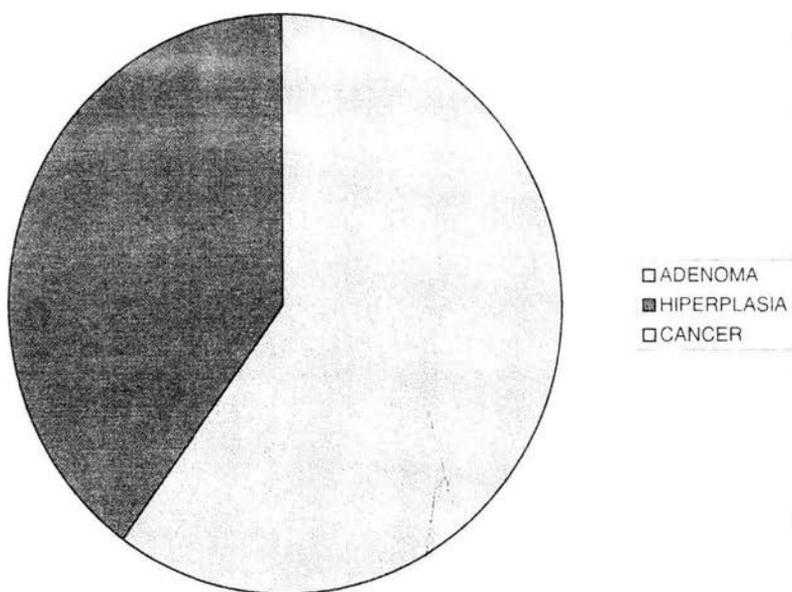
Gráfica 1. Distribución por grupo etáreo



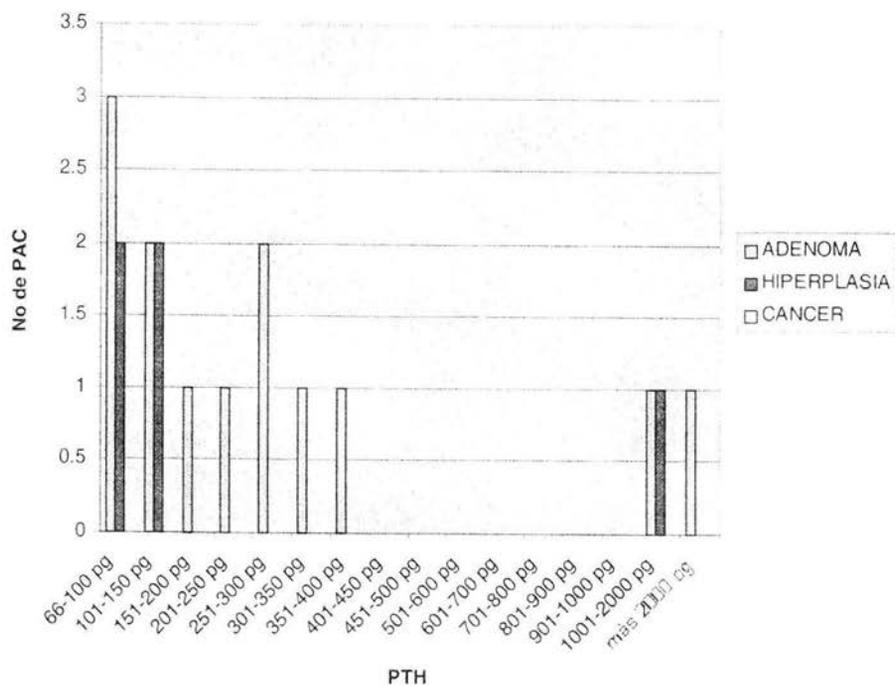
Gráfica 2. Niveles de calcio y diagnóstico final



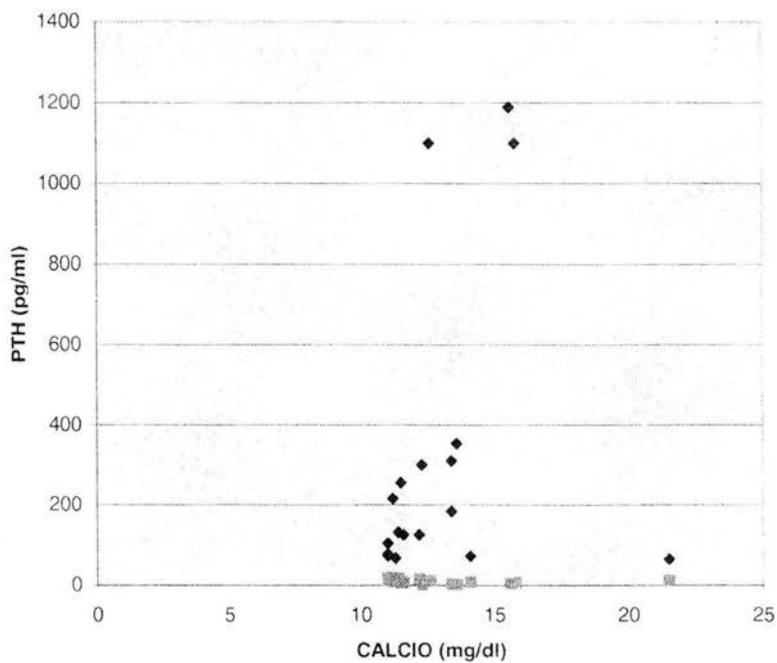
Gràfica 3. Distribució per diagnòstics



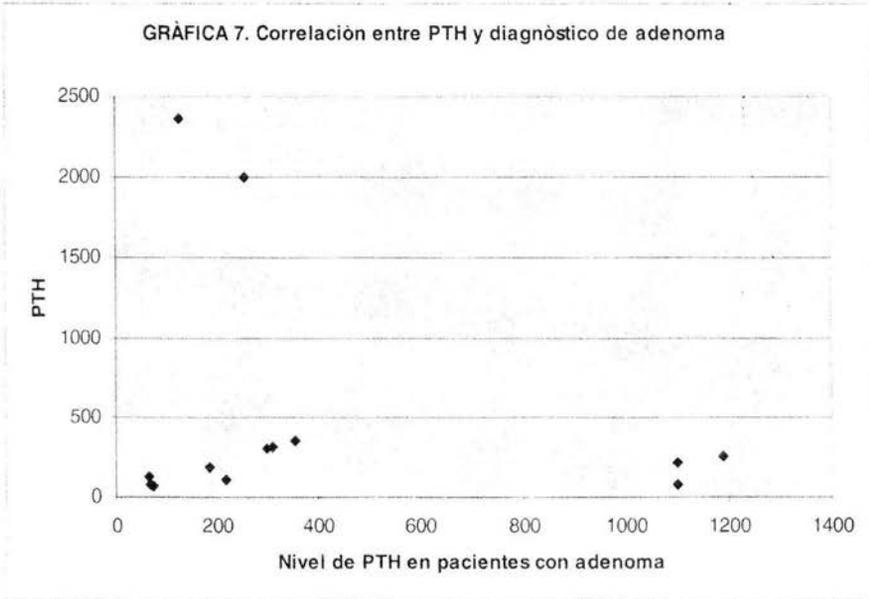
Gráfica 4. Niveles de PTH y diagnóstico final



Gráfica 5. Correlación entre PTH y calcio



GRÁFICA 7. Correlación entre PTH y diagnóstico de adenoma



DISCUSIÓN

El presente estudio presenta una casuística de 32 pacientes con hiperparatiroidismo primario. Finalmente sólo 18 pacientes cubrieron los criterios de inclusión. 14 pacientes fueron excluidos en vista de que no contaban con determinación de paratohormona o bien no fueron operados en esta institución. En cuanto a sexo y frecuencia no hay diferencias notables en relación a lo reportado en la literatura. La búsqueda se centro en encontrar o confirmar la potencial relación entre los niveles elevados de calcio y hormona paratiroidea con la presencia de adenoma, hiperplasia o cáncer de paratiroides como lo reporta la literatura sobre todo en relación al cáncer ya que la diferencia entre adenoma e hiperplasia en cuanto a niveles séricos de PTH y calcio ha sido menos clara en la literatura.

Si bien no se encontró un sólo caso de cáncer de paratiroides, sorprende el encontrar niveles tan elevados de paratohormona en pacientes con adenoma solamente o bien hiperplasia lo que va en contra de lo comúnmente reportado en la literatura en relación a que niveles elevados de hormona paratiroidea serían un dato de cáncer paratiroideo sucediendo lo mismo cuando se habla de calcio, tomando para la primera un corte de 500 pg/ml y para el segundo de 13 mg/dl.

La correlación entre niveles séricos de calcio y de hormona paratiroidea (gráfica 5) nos muestra que no hay una correlación significativa entre ambos ya que el índice de Pearson fue de $r = 0.12$ lo que la hace nada significativa ya que para las variables medidas, un rango significativo implicaría cifras de $r = 0.7$ mínimo. Igualmente no se encontraron correlaciones en cuanto al nivel sérico de calcio y el diagnóstico de adenoma o hiperplasia (gráfica 6), el índice de Pearson es nuevamente no significativo y la gráfica así lo revela ya que encontramos niveles de calcio elevados en grado extremo en pacientes con determinación de paratohormona menores de 100 que indicarían más la presencia de adenoma o hiperplasia, siendo más evidente en la gráfica que a mayor nivel de paratohormona se aprecia una tendencia a la estabilidad en los niveles de calcio sérico, aunque nuevamente debemos tomar en cuenta que no contamos con el punto de comparación de un paciente con cáncer lo que limita la interpretación de estos hallazgos.

En lo que se refiere a los niveles de paratohormona tampoco es posible establecer una correlación ni positiva ni negativa. La gráfica 7 muestra de forma más representativa que pacientes con grados extremos de elevación de paratohormona se encuentran dentro del rango que haría pensar en una hiperplasia o un adenoma. Nuevamente aquí el índice de Pearson es no significativo. No encontramos una diferencia en cuanto a si es adenoma o es hiperplasia, ya que en ambos casos llegamos a encontrar elevaciones por arriba de 1000 pg/ml de paratohormona.

Desde luego que es una limitante para el estudio el que no se haya encontrado algún paciente con cáncer de paratiroides ya que no es posible la comparación con los pacientes de adenoma o hiperplasia lo que definitivamente nos hubiera podido dar más información. A este mismo respecto no podemos dejar de lado el potencial sesgo que implica hablar de una patología tan difícil de diagnosticar como el cáncer de paratiroides ya que estamos tomando en cuenta que se tomaron cortes que se revisaron en una sola ocasión sin análisis posterior lo que pudo haber implicado el pasar por alto el diagnóstico, sobre todo en esos pacientes con niveles de paratohormona y calcio tan elevados hubiera sido prudente el analizar nuevamente los cortes histológicos.

Los hallazgos dejan claro, en primer lugar, que los niveles elevados de paratohormona no implican el diagnóstico de cáncer como lo reporta la literatura y a este respecto, si bien tres casos puedan no ser representativos, si deben alertarnos acerca del hallazgo aquí comentado.

CONCLUSIONES

No se confirma la hipótesis planteada al inicio. La correlación entre los niveles de paratohormona y calcio séricos y el diagnóstico histológico final de pacientes con hiperparatiroidismo no es significativa en este estudio.

SUGERENCIAS

Será necesario el contar con un número mayor de pacientes y sobre todo el tratar de determinar el comportamiento de los pacientes con cáncer así como sus niveles de paratohormona y su evolución ya que pudiera haber otras variables que se pudieran medir en este tipo de pacientes sobre todo considerando que el pronóstico siempre será diferente si se trata de un cáncer de paratiroides a que si se trata de adenoma o hiperplasia. Las posibilidades de investigación en este grupo de pacientes es muy amplia, yendo desde la evaluación clínica tratando de encontrar diferencias en la presentación, ya sea, por ejemplo, litiasis renal como manifestación predominante o manifestaciones óseas, y tratando de relacionarlas con el diagnóstico histológico hasta tratar de determinar si los pacientes con niveles elevados de hormona paratiroidea y/o calcio, como en este estudio, pudieran estar en fases incipientes del cáncer para lo cual la determinación de oncogenes o proto oncogenes, como RET, pudieran ser de utilidad.

BIBLIOGRAFIA

1. Coburn JW y cols. "Hyperparathyroidism". *World J Surg* 2004; 4
2. Dieguez GC y cols. "Metabolismo fosfocàlcico"
Editorial McGraw- Hill – Interamericana. 2003
3. Szabo J, Heath B y cols. " Hereditary hyperparathyroidism –jaw tumor síndrome;the endocrine tumor gene HRPT2 maps to chromosome 1q21 – q31".
Am J Hum Genet 2002; 199 (56): 944
4. Clark OH. " Surgical treatment of primary hyperparathyroidism"
Adv Endocrinol Metab 1995; 6 (1).
5. Silverberg SL y cols. " A 10 year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery "
N Eng J Med 1999 ; 341 : 1249
6. Sholz D A y cols. "Asintomático primary hyperparathyroidism: a 10 year study prospective "
Mayo Clinic Proc 1981; 56 :473
7. Krempf G, Medina J y cols. " Current issues in hyperparathyroidism"
Otolaryngol Clin N Am 2003 ; 36 (1)
8. Ou HY. " Variability of clinical presentations in three case of parathyroid carcinoma "
J Formos Med Assoc ; 102 (4): 266-9
9. Clayman G y cols. " Parathyroid carcinoma: evaluation and interdisciplinary management "
Cancer 2004 ; 100 (5)

10. Hahasm AG y cols. " Parathyroid carcinoma: 50 year experience at The Cleveland Clinic Foundation"
Cleveland Clin J Med 1993; 60: 331 – 335
11. Anderson BJ y cols. " Parathyroid carcinoma: features and difficulties in diagnosis and management".
Surgery 1983 ; 94: 906 - 915

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE _____

EDAD _____

SEXO _____ EXPEDIENTE _____

FECHA DE ELABORACIÓN DEL DIAGNÓSTICO _____

MOTIVO DE CONSULTA INICIAL _____

DATOS CLÍNICOS RELEVANTES _____

PATOLOGÍAS AGREGADAS _____

A) _____

B) _____

C) _____

D) _____

CIFRA INICIAL DE CALCIO _____

CIFRA INICIAL DE PARATHORMONA _____

ESTUDIOS DE IMAGEN REALIZADOS _____

TRATAMIENTO _____

DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO FINAL Y HALLAZGOS _____

ANEXO 2.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

MES	AGOSTO				SEPTIEMBRE	
SEMANA	1ª	2a	3a	4a	1a	2a
Elaboración de protocolo	XX	XX				
Recolección Información			XX			
Análisis de Información				XX	XX	
Reporte final						XX