

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
FUNDACION JIMENEZ DIAZ

1/2385

**EVOLUCION A LARGO PLAZO DEL
HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO CON TRATAMIENTO
QUIRURGICO O MEDICO. BASES PARA LA INDICACION
TERAPEUTICA.**

TESIS DOCTORAL

EMILIO GONZALEZ PARRA

MAYO 1993

UNIVERSIDAD
AUTONOMA
DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
BIBLIOTECA

**A Mabel, Emilio y M^a del Mar por su cariño
y paciencia en tantas horas de espera.**

A mis padres y hermanas

AGRADECIMIENTOS

Quiero hacer una especial dedicatoria al **Dr. Aurelio Rapado**. A él, personalidad científica y humana, le agradeceré siempre la confianza y el apoyo prestado para la realización de esta tesis. Su gran capacidad de trabajo y su constancia ha hecho posible la realización de este estudio. No quiero olvidar a su brazo derecho, **Mayte**, sin la cual nada habría sido posible.

Al **Dr. M. Diaz Curiel** de la Unidad Metabólica de la Fundación Jimenez Diaz, siempre colaborador. Sus conocimientos en la patología ósea, especialmente en el control del contenido mineral óseo, han sido de gran ayuda en la realización de este trabajo.

A los demás miembros de la Unidad metabólica de la Fundación Jimenez Diaz, **Doctoras Concha de la Piedra y Marisa Traba** y **Doctor Pedro Esbrit**, junto con **Mª Victoria y Enrique Lopez** gran equipo sin el cual no se puede entender la realización de cualquier estudio.

A **Braulio Peramo** por su ayuda en la informatización y análisis estadístico.

A **Valentin**, bibliotecario de la Fundación Jimenez Diaz, de inestimable ayuda en la realización de una buena búsqueda bibliográfica.

A **Magdalena**, mi hermana, por sus consejos en la corrección del texto.

Al servicio de Nefrología del Hospital del Aire, al cual pertenezco, **Antonio Mendez, Miguel Rodeles, Arturo Ortiz, Charo, Carmen, Angelines y Eusebio**. Gracias.

Por último quiero dedicar un sentido homenaje a la **Dra. M^a Eugenia Gomez Carretero**, directora de mi tesina y profesor titular de Anatomía de la Facultad de Medicina de Valladolid, recientemente fallecida.

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS que han sido utilizadas en la presente tesis doctoral

AMPC:	Adenosin monofosfato cíclico
BM:	Biopsia muscular
BO:	Biopsia ósea
Ca:	Calcio
Car.A:	Carboxiapatita
CCr:	Aclaramiento de creatinina
CelPh:	Celulosa fosfato
Cl:	Cloro
CMO:	Contenido mineral óseo
Col:	Colesterol
Cols:	Colaboradores
Cort:	Cortisol
Cr:	Creatinina
DMO:	Densitometría ósea
Eca:	Eliminación urinaria de calcio
FA:	Fosfatasa alcalina
FAM:	Fosfato amónico magnésico
FCa:	Fosfato cálcico
FJD:	Fundación Jiménez Díaz
FR:	Función renal
Gast:	Gastrina
Glu:	Glucosa
Hp:	Hidroxiprolina urinaria
Hp/Cr:	Hidroxiprolina/ Creatinina
HPP:	Hiperparatiroidismo primario
HTA:	Hipertensión arterial
IECa:	Indice de excreción de calcio
IEMg:	Indice de excreción de magnesio
LR:	Litiasis renal
MEA:	Adenomatosis endocrina múltiple
Mg:	Magnesio
mg:	Miligramos

mmol: Milimoles
nmol: Nanomoles
OE: Orina elemental
OFQ: Osteitis fibroso quística
OSC: Osteocalcina
OSP: Osteoporosis
OxCaD: Oxalato cálcico dihidrato
OxCaM: Oxalato cálcico monohidrato
P: Fósforo
PIV: Pielografía intravenosa
pmol: Picomoles
PTH: Parathormona
PTX: Paratiroidectomia
R: Rango
RA: Reserva alcalina
RSP: Reabsorción subperiostica
RTP: Reabsorción tubular de fosfato
Rx: Radiología
SS: sistemático de sangre
TAC: Tomografía axial computarizada
TAD: Tensión arterial diastólica
TAS: Tensión arterial sistólica
TER: Termografía
Tg: Triglicéridos
UI: Unidades internacionales
UKA: Unidades King Amstrom
 μ mol: Micromoles
Vit.D: Vitamina D

INDICE

INDICE

INTRODUCCION

1.-	Introducción.....	11
1.1	Definición del hiperparatiroidismo.....	11
1.2	Historia.....	12
1.3	Formas clínicas del hiperparatiroidismo.....	14
1.3.1	Introducción.....	14
1.3.2	Formas sintomáticas.....	15
1.3.2.1	Forma ósea	
1.3.2.2	Forma renal	
1.3.2.3	Forma hipercalcémica	
1.3.2.4	Forma normocalcémica	
1.3.3	Forma asintomática.....	23
2.-	Tratamiento del hiperparatiroidismo.....	26
2.1	Tratamiento quirúrgico.....	26
2.1.1	Indicaciones	
2.1.2	Complicaciones	
2.2	Tratamiento médico.....	30
2.2.1	Indicaciones.....	30
2.2.2	Medidas terapéuticas.....	31
2.2.2.1	Principios generales	
2.2.2.2	Tratamiento farmacológico	
2.2.2.2.1	Tratamiento seguro	
2.2.2.2.2	Tratamiento probable	
2.2.2.2.3	Tratamiento futuro	
2.2.3	Complicaciones.....	36
2.2.4	Otras formas no quirúrgicas.....	36
3.-	Comparación de ambos tratamientos del HPP moderado o asintomático.....	37
3.1	Análisis sobre criterios actuales	
3.1.1	Criterios quirúrgicos	
3.1.2	Criterios médicos	

3.1.3 Estudios comparativos

OBJETIVOS.....	45
MATERIAL Y METODOS.....	47
Material	
1.- Selección de pacientes.....	48
1.1 Definición de hiperparatiroidismo primario	
1.2 Definición del tiempo de evolución	
2.- Datos para el análisis.....	49
2.1 Definición de datos clínicos	
2.2 Definición de datos exploratorios	
2.3 Definición de controles bioquímicos	
2.4 Definición de datos instrumentales	
Metodos	
1.-Selección de pacientes.....	53
2.-Determinación de datos para análisis.....	55
2.1 Datos clínicos.....	55
2.2 Datos de exploración.....	55
2.3 Datos analíticos.....	56
2.1.1 Datos de función renal	
2.2.2 Datos de metabolismo mineral	
2.3.3 Datos de remodelamiento óseo	
2.4.4 Otros datos analíticos	
2.5.5 Datos hormonales	
2.4 Datos instrumentales.....	63
2.4.1 De repercusión	
2.4.1.1 Radiológicos	
2.4.1.2 Densitometría	
2.4.2 De localización	
3.-Metodología estadística.....	69
RESULTADOS.....	71
1.-Definición de la historia natural del HPP en nuestro medio.....	72

1.1	Características clínicas.....	72
1.2	Características analíticas.....	74
1.3	Características clínicas y analíticas que definen el HPP en nuestro medio.....	75
1.3.1	Datos más frecuentes	
1.3.2	Datos analíticos y su repercusión	
1.3.3	Hallazgos radiológicos y su correspondencia analítica.	
2.-	Análisis del tratamiento conservador.....	81
2.1	Características generales.....	81
2.2	Datos clínicos.....	82
2.3	Datos bioquímicos.....	82
2.4	Tipo de tratamiento elegido.....	83
2.4.1	Razones en la elección de tratamiento	
2.4.2	Complicaciones del tratamiento	
3.-	Análisis de la población quirúrgica.....	89
3.1	Características generales.....	89
3.2	Datos clínicos y analíticos.....	90
3.3	Relación con la anatomía patológica.....	91
4.-	Análisis de los pacientes que comenzaron con tratamiento conservador y fueron posteriormente PTX.....	97
4.1	Razones para la supresión del tratamiento médico.....	97
4.2	Comparación con la evolución quirúrgica....	99
4.3	Razones de la selección quirúrgica como segunda opción.....	99
5.-	Comparación de las poblaciones con tratamiento conservador versus quirúrgico.....	103
5.1	Grupo con tratamiento conservador.....	103
5.2	Grupo con tratamiento quirúrgico.....	104
5.3	Comparación final de ambos tratamientos...104	
5.4	Evolución de los distintos criterios para la selección terapéutica quirúrgica, en el HPP asintomático tratado médicamente.....	105
5.4.1	Litiasis renal	
5.4.2	Función renal	
5.4.3	Hipertensión arterial	
5.4.4	Contenido mineral óseo	

DISCUSION.....	124
1.-Definición del HPP en nuestro medio.....	125
1.1 Introducción.....	125
1.2 Formas clínicas.....	125
1.2.1 Forma ósea	
1.2.2 Forma renal	
1.2.3 Forma hipercalcémica	
1.2.4 Forma normocalcémica	
1.3 HPP asintomático.....	129
2.-Tratamiento del HPP.....	131
2.1 Tratamiento quirúrgico.....	131
2.1.1 Indicaciones	
2.1.2 Complicaciones	
2.2 Tratamiento médico.....	133
2.2.1 Indicaciones	
2.2.2 Complicaciones	
3.-Comparación de ambos tratamientos en el HPP moderado y asintomático.....	134
3.1 Comparación clínica.....	134
3.1.1 Masa ósea	
3.1.2 Hipertensión arterial	
3.1.3 Insuficiencia renal	
3.1.4 Litiasis renal	
3.2 Comparación analítica.....	141
3.3 Criterios actuales.....	142
3.3.1 Criterios quirúrgicos	
3.3.2 Criterios médicos	
3.3.3 Estudios comparativos	
3.4 Valoración.....	147
CONCLUSIONES.....	149
BIBLIOGRAFIA.....	152

INDICE DE TABLAS Y GRAFICOS

TABLAS

Tabla I	Tratamiento conservador del HPP.....	32
Tabla II	Comparación clínica del HPP tratado de forma médica y quirúrgica.....	40
Tabla III	Comparación de ambos tratamientos.....	41
Tabla IV	Protocolo seguido en esta tesis doctoral..	50
Tabla V	Valores normales de datos analíticos.....	52
Tabla VI	Criterios para la selección terapéutica quirúrgica.....	54
Tabla VII	Datos analíticos estudiados.....	57
Tabla VIII	Métodos usados para la determinación de parathormona.....	60
Tabla IX	Datos instrumentales analizados.....	64
Tabla X	Valores normales de CMO.....	65
Tabla XI	Características anatomopatológicas.....	70
Tabla XII	Características generales del grupo total.	77
Tabla XIII	Características clínicas del grupo total..	78
Tabla XIV	Tipos de cálculos eliminados.....	79
Tabla XV	Características analíticas del grupo.....	80
Tabla XVI	Características generales del grupo médico.....	85
Tabla XVII	Características clínicas del grupo médico.	86
Tabla XVIII ...	Características analíticas del grupo médico.....	87
Tabla XIX	Datos iniciales según el tratamiento médico empleado.....	88
Tabla XX	Características generales del grupo quirúrgico.....	92
Tabla XXI	Características clínicas del grupo quirúrgico.....	93
Tabla XXII	Características analíticas del grupo quirúrgico.....	94
Tabla XXIII ...	Datos iniciales según la anatomía patológica.....	95

Tabla XXIV	Datos finales según anatomía patológica...	96
Tabla XXV	Características generales del grupo operado trastratamiento médico.....	100
Tabla XXVI	Datos iniciales y prequirúrgicos del grupo operado tras tratamiento médico.....	101
Tabla XXVII	Datos postquirúrgicos del grupo operado tras tratamiento médico.....	102
Tabla XXVIII ..	Comparación clínica inicial y final con tratamiento médico y quirúrgico.....	108
Tabla XXIX	Comparación analítica inicial y final con tratamiento médico.....	109
Tabla XXX	Comparación analítica inicial y final con tratamiento quirúrgico.....	110
Tabla XXXI	Valores medios de densitometría ósea.....	111

GRAFICOS

Gráfico I	Evolución del cólico renal.....	112
Gráfico II	Evolución de dolor óseo.....	113
Gráfico III ...	Evolución del ulcus.....	114
Gráfico IV	Evolución de la hipertensión arterial....	115
Gráfico V	Evolución del calcio.....	116
Gráfico VI	Evolución del fósforo.....	117
Gráfico VII ...	Evolución del fosfatasa alcalina.....	118
Gráfico VIII ..	Evolución del hidroxiprolina urinaria....	119
Gráfico IX	Evolución del índice de excreción de calcio.....	120
Gráfico X	Evolución de la parathormona	121
Gráfico XI	Evolución del CMO radial.....	122
Gráfico XII ...	Evolución del CMO lumbar.....	123

INTRODUCCION

INTRODUCCION

1. INTRODUCCION

1.1 DEFINICION DEL HIPERPARATIROIDISMO

El hiperparatiroidismo primario(HPP) es la enfermedad endocrina más frecuente después de la diabetes en la edad adulta. Se trata de una hiperfunción de las glándulas paratiroides cuyo substrato anatomopatológico es en un 75% un adenoma único, en un 20% una hiperplasia de las 4 glándulas y en un 5% un carcinoma paratiroideo. Los datos analíticos más característicos son la hipercalcemia e hipofosfatemia (144).

Tiene una incidencia mujer/hombre de 2/1 y una edad media de aparición de $48,5 \pm 15,8$ años (143). La incidencia anual de HPP en hombres y mujeres en edades inferiores a 40 años es aproximadamente de 10 casos por 100.000 habitantes. Mientras que en edades superiores a 60 años es 188 casos por 100.000 en mujeres y 92 por 100.000 en hombres. La incidencia media es de $51,1 \pm 9,6$ casos por 100.000 habitantes (68). Se estima que en el Reino Unido se producen, aproximadamente, 10.000 nuevos casos al año. La incidencia de hospitalización por HPP en Estados Unidos en 1986 fue de 6.6 por 100.000 personas, con una mortalidad de 0.54 por millón y año (104).

El HPP está aumentando en ancianos. Este aumento progresivo con la edad se cree puede deberse a que el HPP no se ha reconocido en el pasado por los análisis de rutina (64,136).

1.2 HISTORIA

La glándula paratiroidea fue identificada por primera vez por Sir Richard Owen en 1850 al realizar la necropsia de un rinoceronte indio adquirido por la Sociedad Zoológica de Londres. Describió las paratiroides como un tejido glandular pequeño, compacto y amarillo situado sobre el tiroides en el lugar que emergen las venas tiroideas. Lo describió en marzo de 1852 en su trabajo "On the Anatomy of the Indian Rhinoceros" (119).

Ivar Sandstrom publicó en 1877, mientras realizaba la carrera de medicina en el Upsala Lakareforenings Forhandlinger, sobre una "nueva glándula en hombre y mamíferos, la glándula Paratiroides" (165). El sugirió el nombre de glándula paratiroides, lo que expresaba la característica de estar junto a la tiroides. El enfatizó que aunque una glándula accesoria del tiroides se encontró en 1 de 10 casos, todos los individuos tienen varias glándulas de ese tipo. No postuló nada acerca de la función de esa glándula, pero sí especuló sobre su relevancia clínica, así señaló: " Quiero puntualizar sobre la proximidad de las glándulas al esófago y al nervio recurrente, así, en casos de crecimiento patológico podría comprimir primero y paralizar después"(170).

Los primeros en identificar que la tetania que se producía tras la tiroidectomía se debía a la ausencia de las paratiroides fueron Vassale y Generali (191) quienes observaron que la tiroidectomía producía mixedema y la paratiroidectomía, tetania.

Collip (30) demostró que los extractos paratiroideos corregían la tetania en animales de experimentación actuando a través del metabolismo cálcico.

Las primeras descripciones clínicas sobre el HPP fueron realizadas por Selwyn Taylor quien citó las alteraciones óseas de la osteítis fibrosa en un indio prehistórico de Norte América (184). Con posterioridad fue Friederick Daniel Von Recklinghausen (195) quien describió las manifestaciones predominantes del HPP a las que llamó osteítis fibrosa o osteosarcoma múltiple y que sería lo

que ahora se conoce como osteítis fibroso quística de Von Recklinghausen. En 1904 Askanazy (11) fue el primero en relacionar la osteítis fibrosoquística con la presencia de tumor paratiroideo.

Un cirujano vienes Felix Mandl extirpó en 1925 con anestesia local, un tumor paratiroideo a un enfermo que padecía una osteítis fibrosoquística que le había producido una fractura en una pierna. A los pocos días el enfermo mejoró y comenzó a eliminar menos calcio por la orina. Después de 6 años, el mismo enfermo empeoró teniendo litiasis renal, hipercalcemia, hipofosfatemia y los huesos se descalcificaron. Se volvió a someter al paciente a cirugía no pudiendo encontrar ningún otro tumor y el paciente falleció un año después.

En 1929 Barr, Bulger and Dixon (14) publicaron un caso en el Journal Medical Association al que llamaron "hiperparatiroidismo" en el que exponían la relación entre la osteomalacia, tumor paratiroideo o hiperplasia paratiroidea, con alto calcio sérico y cambios fisiológicos que ocurrían cuando había un exceso de parathormona. Los datos clínicos que citaban incluían alteraciones óseas, quistes óseos, hipotonía muscular, anormal excreción renal de calcio con formación de litiasis renal y anormal elevación del calcio sérico.

Desde que Isaac Y. Olch (207) extirpó en 1928 un carcinoma paratiroideo con gran mejoría de la clínica durante 12 años del enfermo, numerosos autores han descrito diferentes casos que mejoraban tras la paratiroidectomía, aunque muchos de ellos recidivaban con el tiempo. Otra complicación que se encontraron fue la tetania, que con frecuencia se producía en el postoperatorio inmediato.

1.3 FORMAS CLINICAS DEL HPP

1.3.1 Introducción

Desde su descubrimiento ha llamado la atención la presentación del HPP de dos formas clínicas principales: La que cursa con afección renal y la que se manifiesta preferentemente por una participación ósea. Se han barajado dos teorías patogénicas para explicar esta doble forma de presentación (42): 1º La existencia de una doble hormona y 2º los niveles séricos de 1,25 dihidroxi-vitamina D, ya que los que cursan con elevación de vitamina D se manifiestan por hipercalciuria, lo que desarrollaría un nefrolitiasis.

Actualmente la detección del HPP se realiza de forma muchas veces fortuita, al realizar una analítica de rutina (144). Por tal motivo, la enfermedad se reconoce con calcemias elevadas moderadamente, sin los clásicos signos de implicación ósea y renal. Es interesante igualmente que esta detección precoz del HPP se ha acompañado de grandes avances en la implicación multiorgánica del HPP. Así se sabe que no solo afecta al hueso como se conocía, sino al sistema gastrointestinal, sistema nervioso, neuromuscular, hematopoyético, cardiovascular y articular. Otra forma menos frecuente de presentación es el HPP agudo (133,147).

Así ahora el HPP se presenta la mayoría de las veces de una forma asintomática, aunque puede presentar datos tan sutiles que antes pasaban desapercibidos y que ahora podemos identificar, por lo que a veces no podemos definirlos como totalmente asintomáticos. Además, es imposible saber la historia natural de estos HPP, los cuales podrían continuar así, o sufrir una esteriorización de la clínica (151).

Según la forma de presentación del HPP, Albright y Reifenstein en 1948 (6) distinguieron tres formas clínicas, así una forma ósea, una renal y otra exclusivamente hipercalcémica.

Rapado y Cols. (143) distinguen las siguientes

formas clínicas :

- Litiasis renal: Es la forma más frecuente, cursa con hipercalciuria.

- Forma ósea: Descrita como osteitis fibroso quística cada vez más rara y de presentación sobre todo juvenil.

- Asintomática: Es la forma hipercalcémica que cursa sin clínica y se detecta preferentemente por encima de los 60 años.

- Normocalcémico: Se llama también hipercalcemia cíclica y se manifiesta como LR tras la provocación de hipercalciuria tras el tratamiento crónico con tiazidas.

- Poliadenomatosis endocrina múltiple

- Familiar: Puede formar parte a su vez de cualquiera de los anteriores, pero tiene antecedentes familiares de la misma enfermedad, sin patología de otras glándulas endocrinas.

En un estudio de 570 pacientes (199) se ha visto relación entre la forma histológica del HPP y la forma clínica que predomina. Así, la forma renal es más frecuente en pacientes jóvenes (7) con hipercalcemia moderada (126) e hiperplasia de paratiroides (127), mientras que la forma neuromuscular y psiquiátrica son más frecuentes en mujeres mayores con altos niveles de calcio, que coincide con adenomas (4,198).

1.3.2 Formas sintomáticas

1.3.2.1 Forma ósea

En la historia fueron las manifestaciones óseas las que primero se describieron en estos enfermos. Es corriente que tengan una historia larga de molestias y dolores imprecisos. A veces hay fracturas patológicas que llevan a dolores intensos selectivos.

Antaño, para hacer el diagnóstico de HPP se buscaban lesiones destructivas óseas palpables (osteitis fibroso quística generalizada). Actualmente son más frecuentes los casos con osteoporosis, con pocas descalcificaciones esqueléticas, que requieren prodigar exploraciones óseas ya sean radiológicas o con medios densidométricos (123).

Las manifestaciones óseas en mujeres jóvenes normalmente se han ignorado y si no lo han sido se han atribuido a stress, estado postmenopáusico, etc. Si se descubriera la enfermedad, podríamos impedir la pérdida de hueso que causa y que se añade, y es indistinguible de los síntomas y radiología de osteoporosis postmenopáusica o senil.

Desde el punto de vista radiológico las lesiones óseas pueden agruparse:

- Reabsorción subperióstica de los huesos: según Steinbach y Cols. (180) la primera alteración radiológica del HPP es la reabsorción subperióstica del extremo distal de la clavícula y de las caras laterales de las falanges medias y distales. El suave borde periostal es suplantado por el característico aspecto en sierra. También se describe como signo inicial la desaparición de la lámina dura de los dientes (65).

- Osteítis fibroso-quística: Se debe a un exceso de actividad osteoclástica con capacidad osteoblástica para rellenar los lugares desocupados. Tiene lugar en zonas subcondrales de los cuerpos vertebrales, el esternón y pubis (2). Como consecuencia aparecen grandes deformidades con disminución de la talla por el colapso vertebral.

- Desmineralización generalizada, osteoporosis (40): Para que aparezca radiológicamente es necesario la pérdida de un 30% de la sustancia ósea. Es, sin embargo, fácilmente objetivable por DMO (152).

- Lesiones destructivas localizadas: Son tumores pardos que pueden sufrir degeneración quística.

Díaz Curiel y Cols. (41) han realizado un estudio prospectivo midiendo la cantidad de mineral óseo en huesos mediante densitometría, comparando los resultados en hueso cortical y hueso trabecular. Han visto que la pérdida de hueso es cortical y trabecular simultáneamente. Existe discrepancia por lo que respecta a cuál de los dos tipos de hueso se pierde en mayor cantidad en el HPP. Así, algunos autores han visto mayor pérdida de hueso cortical (177), mientras que otros, entre los que se encuentran estos

autores, han observado que es el trabecular el más afectado (156,71). Esta pérdida no solo se ha objetivado por radiología y densitometría, sino también por biopsia ósea y por análisis de activación de neutrone. (77).

Parisien y Cols.(130) han visto cómo en el HPP asintomático existe un incremento del turnover óseo, con pérdida de hueso cortical y un descenso del volumen óseo esponjoso sin descenso de su CMO. Este descenso es distinto al visto en los enfermos controles de la misma edad. Estos autores llegan a la conclusión de que el HPP asintomático podría tener cierto efecto proteccionista sobre el hueso trabecular, al preservar los platos trabeculares (197), por lo que las mujeres postmenopáusicas con HPP tienen un menor riesgo de desarrollar fracturas vertebrales. El HPP moderado aunque debería ser considerado como un agente terapéutico en enfermedades que desarrollan reducción del hueso trabecular, tal como la osteoporosis postmenopáusica (154,179), los efectos adversos, por exceso de PTH sobre el hueso cortical deben ser tenidos en cuenta.

La constatación de la desmineralización del hueso cortical en el HPP parece clara, siendo ésta igual en enfermos con y sin nefrolitiasis (178). La fisiopatología de la afectación ósea y renal en el HPP es menos independiente de lo que se creía, como lo evidencia el que exista un aumento de la hidroxiprolina urinaria en pacientes con nefrolitiasis (177) y que el calcio urinario no solo refleje la vitamina D sérica, sino la reabsorción ósea también (178).

Además de lesiones óseas se describe con gran frecuencia la presencia de calcificaciones de cartílagos articulares (condrocalcinosis) sobre todo en rodillas y codos, aun en presencia de otras lesiones óseas (43). Esta condrocalcinosis, a veces puede plantear difícil diagnóstico diferencial con la gota úrica, que a su vez se asocia con gran frecuencia con el HPP (145).

1.3.2.2. Forma renal

No hay duda que la litiasis renal es la manifestación clínica más frecuente del HPP. Hace 30 años la nefrocalcinosis y nefrolitiasis ocurría en la mayoría de los pacientes con HPP, pero esa complicación ha disminuido un 20% gracias a la detección precoz de la enfermedad. Ya sea por esta causa o porque la mayoría de las litiasis renales desaparecen rápidamente o son muy pequeñas para obstruir el tracto urinario, lo cierto es que el número de HPP con litiasis renal que requieren cirugía ha disminuido (194).

Actualmente se recomienda explorar la existencia de HPP en todos los enfermos que tienen litiasis.

La urolitiasis ocurre normalmente en pacientes con HPP moderado con elevaciones leves de la calcemia. Así Keating y cols.(85) han definido estos límites en sus pacientes con calcio de 10,1 mg/dl en mujeres y 10-10,4 en hombres. Según Dent, (37) un 20% de las mujeres y un 3% de los hombres con litiasis renal tienen un HPP. Este porcentaje se eleva cuando se estudian enfermos que tienen litiasis recurrente (113). La posibilidad de que muchas litiasis con hipercalciuria idiopática representan un estado subclínico obliga a estudiar profundamente a estos enfermos con vistas a su diferente enfoque terapéutico (65). El HPP debe ser considerado como el 2% de todos los pacientes formadores de litiasis renal y un 5-10% de los formadores recurrentes (18). Diferentes autores han demostrado que la naturaleza de estos cálculos es de oxalato y fosfatocálcico, esto es, radiopacos.

Otra patología frecuente del HPP es la nefrocalcinosis, que es la calcificación difusa del parénquima renal y del epitelio de los túbulos colectores. En los casos de larga evolución, los depósitos calcáreos (carbonato y fosfato cálcicos) son predominantemente intersticiales y con frecuencia asociados a pielonefritis. Esta se manifiesta por incapacidad renal para concentrar la orina, con diuresis elevada, isostenuria y elevación de la urea. A veces en la necropsia se ha revelado como

necrosis tubular, vasculitis necrotizante y trombosis vascular. Según algunos autores (8), la nefrocalcinosis microscópica sería mucho más frecuente que la litiasis renal en el HPP.

La nefrocalcinosis se ha encontrado en frecuencias diferentes según las series, así Hawkins y Cols.(65) la encuentran en un 35%, Keating y Cols.(84) en un 8%. Por lo que respecta a la litiasis renal, Hawkins y Cols. encuentran un 60%, Cope (32) un 57%, Dent y Cols. (37) en un 58% y Casanova y Cols. en un 70%.

Por lo que respecta a la función renal, diversos autores (93,50) han llegado a la conclusión de que existe, al igual que en otras formas de hipercalcemia, una alteración de la capacidad de concentración urinaria en estos enfermos, pero una función glomerular mantenida. Se explica esta alteración debido a una resistencia tubular al ADH, así como un descenso de la osmolaridad urinaria inducida por la hipercalcemia (59,98). Kristoffersson y cols.(79) no han detectado ningún daño en las células de túbulo proximal midiendo la eliminación de β 2-microglobulina, al igual que observan otros autores(62).

1.3.2.3. Forma hipercalcémica

Esta es la forma de HPP en la cual se suelen poner de manifiesto las alteraciones clínicas y analíticas que incluyen a las propias de las demás formas clínicas vistas. En esta forma, además de clínica renal y ósea, podremos encontrar el resto de los datos analíticos típicos del HPP, como alteraciones digestivas, psiconeurológicas, calcificaciones metastásicas, alteraciones cardiovasculares y hematopoyéticas. Los pacientes con hipercalcemias severas tienen una mayor mortalidad a largo plazo por causas cardiovasculares (95).

a) Síntomas digestivos: Los síntomas digestivos más corrientes del HPP son estreñimiento, náuseas y vómitos, anorexia marcada, dolor de tipo ulceroso y dolor difuso abdominal. Al mismo tiempo se acompaña de pérdida de peso.

La incidencia de ulcus gástrico varía según

autores entre un 5 a un 15% (86,163,84,65) que comparada con la incidencia de la población general es significativo.

El dolor abdominal suele deberse a una pancreatitis o una hipertoniá del tracto gastrointestinal por disminución de la excitabilidad neuromuscular debida a la hipercalcemia. La pancreatitis se ha encontrado en un 4% según Kelly y Cols.(86) o un 2% según Russell (163), siendo la media de un 7% según Targarona y Cols.(183)

Pero más frecuente que la pancreatitis aguda, es la forma crónica, con dolor intermitente, esteatorrea, pérdida de peso y frecuentemente diabetes mellitus (84). Parece claro que el calcio es esencial en la secreción de la insulina según varios estímulos, por lo que en el HPP la secreción de insulina está elevada (214).

b) Síntomas psíquicos: La hipercalcemia afecta al sistema nervioso produciendo cambios en la personalidad del paciente, que a veces se convierten en los más importantes. Estas manifestaciones varían desde la apatía y depresión hasta verdaderas psicosis con fenómenos de agitación y alucinación (95). Parece que incluso estos desórdenes evolucionan junto con la hipercalcemia hasta alcanzar un estado de confusión, desorientación y finalmente coma y muerte (78).

c) Síntomas neuromusculares: El síndrome neuromuscular típico del HPP consiste en fatigabilidad fácil, debilidad en músculos proximales y atrofia muscular. Se asocia con signos neurológicos como hiperreflexia, fasciculaciones de la lengua y alteraciones de la marcha. Los electromiogramas son típicos con pequeños potenciales polifásicos. Los músculos presentan una atrofia de tipo II (189). Hoy en día al producirse el diagnóstico del HPP en procesos iniciales o en formas asintomáticas, este cuadro se considera desaparecido.

d) Calcificaciones metastásicas: Además de la nefrocalcinosis hay calcificaciones en otros tejidos, como córneas (queratopatía en banda) que asientan en la zona media y lateral del limbo corneal, lo que la diferencia de otros procesos de opacificación.

Otras calcificaciones descritas son la condrocalcinosis (43) que puede llegar a un 18% de los enfermos. Igualmente calcificación de pulmones, arterias, corazón, glándula pineal (82). En estadios finales estas calcificaciones llegan incluso a la piel ocasionando prurito, hígado y musculatura esquelética (76).

1.3.2.4. Forma normocalcémica

Se considera la hipercalcemia el signo principal dentro de los datos analíticos, por los que se sospecha la existencia de HPP. Este es un índice diagnóstico fundamental y suele situarse entre 10,5 y 12 mg pudiendo llegar hasta 18 mg en los casos más graves (25). Sin embargo, sabemos que no es un signo exclusivo del HPP y el calcio puede ser normal igualmente.

Por lo que respecta a la parathormona (PTH) no se ha comprobado que sea el test diagnóstico definitivo para discriminar un HPP de otra hipercalcemia (51). Así Lafferty y Cols. (88) muestran en una amplia serie un 36% de HPP comprobados quirúrgicamente una PTH normal, comprobado mediante radioinmunoensayo. Este problema ha sido también relatado previamente por otros autores (9,115), oscilando entre un 13-70% de pacientes con HPP comprobado quirúrgicamente, con PTH normal.

Hollenberg y Cols. (74) publicó un caso de HPP con PTH normal y propuso como posibles causas las siguientes: a) Que exista un inhibidor periférico de la PTH, b) Que existiera un péptido semejante a la PTH (PTHrP), lo cual no pudo demostrar, c) Que la secreción pulsátil de la PTH fuera la responsable y d) Que fuera una molécula anormal de PTH que presentara actividad incrementada.

La forma normocalcémica del HPP es aquella que cursa con hipercalcemia intermitente y cuya única manifestación suele ser la litiasis renal. Tiene hipercalciuria persistente y tendencia a la hipofosforemia (111). Este cuadro es en ocasiones idéntico a la llamada hipercalciuria idiopática y solo se diferencia de ella en la aparición ocasional de hipercalcemia (148,182).

Este tipo de HPP fue descrito en 1969 por Willis

y Cols.(210) cuando detectaron 2 casos de adenoma y uno de hiperplasia acompañados de aumento de PTH con calcio normal y litiasis renal recurrente.

Sobre las causas que podrían ser responsables de esta entidad permanecen desconocidas aunque varias hipótesis han sido planteadas: a) La existencia de alto calcio ultrafiltrable o ionizado a expensas de calcio unido a proteínas (112) b) Secreción de PTH en límites prácticamente normales (210,75,203) c) Alteración de las causas que determinan la hipercalcemia como la reabsorción ósea, absorción intestinal o reabsorción tubular.

El hecho de que pacientes con normocalcemia la PTH y AMPcN estén elevados y la vitamina D esté en niveles normales, hace pensar que el origen sea una alteración en las causas que determinan la hipercalcemia. Hay autores como Gardin y Cols.(58) que llegan a la conclusión de que los pacientes presentan un descenso o una reabsorción tubular normal de calcio. Esto se debería a una resistencia tubular a la PTH, al calcio, pero no en el Tm del fósforo. Así, la hipercalciuria renal, debida a una disminución de la reabsorción tubular de calcio, ha sido presentada como la causa de ausencia de hipercalcemia (15). Pero Gardin y Cols. (58) observan que solo la mitad de los enfermos con HPP normocalcémicos tendrían hipercalciuria. Igualmente estudiaron la posibilidad de que otros factores hormonales (calcitonina) o no hormonales, como la deplección de fosfato, excreción urinaria de sodio o hipomagnesemia influyeran con la PTH a ocasionar hipercalciuria. Esta posibilidad fue descartada por los mismos autores. Por todo ello, aunque se sabe que el factor tubular es fundamental, no se aclara cuál puede ser la causa de HPP normocalcémico.

Según Broadus (21) el diagnóstico de este cuadro es sencillo mediante la prueba de sobrecarga oral de calcio ya que permite diferenciar individuos normales, de hipercalciuria idiopática y el HPP. Este autor encontró en estos enfermos un aumento de la calcemia superior a 11,5 mg/dl, además de una anormal supresión de la función paratiroidea medida por AMPc nefrogénico y la PTH. En

todos se elevó la 1,25 (OH) vitamina D Moreno y cols. (110, 144) confirmaron los estudios de Broadus en el diagnóstico del HPP en presencia de litiasis renal con hipercalcemia cíclica. Esta respuesta anormal revierte tras la extirpación quirúrgica de la patología subyacente. La sobrecarga oral de calcio además provoca en estos pacientes un aumento del índice de excreción de calcio (IECa) un descenso del AMPc y de la PTH ligero. Concluyen estos autores que esta prueba es útil en el diagnóstico del HPP que cursa con hipercalcemia intermitente cuando se objetiva un aumento de la calcemia superior a 11 mg/dl sin supresión de la función paratiroidea.

Otros autores como McHenry y Cols. (105) llegan a la conclusión de que la sobrecarga oral de calcio no añade información adicional al diagnóstico del HPP que no pueda ser establecido por el calcio sérico y PTH basales.

1.3.3. HPP asintomático

En el HPP existe una importante proporción de enfermos en los que se descubre casualmente la enfermedad y que carecen de toda sintomatología. Especial importancia ha tenido la incorporación de autoanalizadores en la práctica clínica habitual, que permite detectar esas hipercalcemias asintomáticas (153). Así en un editorial del Lancet de 1961 (48) se estimó que la frecuencia de HPP descubiertos por casualidad es de 10 por millón de personas y año. Con posterioridad a este artículo empezaron a publicarse una serie de trabajos como los de Randall y Keating (140) o de Dent (36) empezando a preocuparse por este tema y que ha llevado a que hoy en día el HPP sea detectado antes del comienzo de la sintomatología. Se estima que las formas asintomáticas ocurren en un 40-60% de los HPP. Actualmente parece claro que la evolución del HPP asintomático no tiene que ser necesariamente benigno, y junto con otras enfermedades como la hipertensión arterial y la hipercolesterolemia, es una entidad con significada morbi-mortalidad (124). La incidencia de HPP asintomático es de 47% de todos los HPP.

Parece claro que el 90% de los casos de hipercalcemia asintomática se deben a HPP o a tumores (68). Gracias a la determinación de PTH podemos aclarar a cuál de las dos entidades se trata. Además, una clínica de rápida evolución nos indicará el proceso tumoral.

En un estudio prospectivo realizado por Scholz y Cols. (169) en la Clínica Mayo, entre los años 1968 y 1978, se intentó el determinar con cuanta frecuencia el HPP asintomático evolucionaba a sintomático o precisaba cirugía, si se dejaba sin ningún tratamiento, y reconocer cuáles de estos HPP evolucionan con el tiempo a formas sintomáticas.

Seleccionaron 142 pacientes en los que se demostró una hipercalcemia, en la cual se había descartado cualquier otra causa de la misma y tenía las siguientes características:

- Calcio inferior a 11 mg/dl
- Función renal normal
- Ausencia de daños óseos radiológicos
- Ausencia de litiasis y nefrocalcinosis
- Elevación de la PTH

Todos los enfermos fueron catalogados de HPP bioquímico. De los 142 pacientes seleccionados, 32 fallecieron durante el estudio, 19 abandonaron el protocolo, 33 fueron intervenidos(23%), no pudieron ser seguidos 9 . Del total, 42 no fueron intervenidos durante el seguimiento.

De los 33 enfermos intervenidos, 24 pacientes (17%) lo fueron por empeoramiento de la enfermedad, 4(3%) por causas psicológicas y 4 (3%) lo fueron por causa desconocida achacable a los cirujanos.

Entre los 32 fallecidos ninguno murió por causa de su HPP. De todos los pacientes seguidos solo 1 sufrió un cuadro severo de complicación , que consistió en una crisis hipercalcémica.

De todos los enfermos no operados, durante los 10 años de la experiencia, solo en uno ha subido la creatinina sérica sin una subida concomitante de los niveles de calcio.

Estos datos hicieron que los autores concluyeran que no es posible definir unos criterios mediante los cuales podamos predecir que pacientes con HPP requerirán cirugía.

Wilson y Cols. (211) han realizado un estudio sobre la evolución de las complicaciones óseas en pacientes con HPP asintomático, a los cuales no intervenían. En ellos se sabe, por otros autores, que continúa la pérdida de hueso cortical (142). Estudiaron 174 pacientes donde notaron un aumento de las complicaciones óseas coincidiendo con su diagnóstico que persistía durante la evolución. Observaron estos autores que el riesgo de fracturas no está aumentado en estos pacientes con respecto a un grupo control; Debido a las diferencias entre sus datos con otros de la literatura, especularon que podría deberse al uso de controles inapropiados, a la inclusión de pacientes con HPP severo, o a una alteración de la dieta por motivos geográficos.

Mitlak y Cols.(107) han estudiado los datos clínicos y analíticos de 68 pacientes con HPP asintomático. No observaron diferencias en la TA con respecto a la población control, pero sí una pérdida significativa de CMO radial. Igualmente los valores de Cr y CCr indican peor función renal con respecto a los controles. Por esto, concluyen que el HPP asintomático y leve no complicado causa osteopenia y/o función renal deteriorada de forma prematura.

2. TRATAMIENTO DEL HPP

2.1 TRATAMIENTO QUIRURGICO

2.1.1 Indicaciones

Durante muchos años el único tratamiento planteable en el HPP fue la cirugía. Aún hoy, aunque no es el único, es la forma terapéutica fundamental, usándose en todos los tipos de HPP. El aumento de la detección de HPP asintomático y oligosintomático, ha comenzado a plantear dudas sobre el uso de la cirugía como tratamiento exclusivo en el HPP. Esta indicación se destina fundamentalmente a evitar la progresión de las complicaciones de esta enfermedad. Así los principales motivos son:

1.- Evitar la progresión del daño óseo en ausencia de síntomas, lo que conduce a osteopenia con riesgo de fracturas (135). Como hemos visto anteriormente, aunque no hay igualdad de criterios, se produce pérdida de hueso trabecular, ocasionando un aumento del índice de fractura vertebral que en estos enfermos es del 4%, para un 0,2% en la población control (211). Se ha demostrado que después de la cirugía la masa ósea mejora, aunque sólo moderadamente (102), mejoría que no se mantiene 6 meses o un año después de la intervención. Esto indica que la paratiroidectomía detiene la pérdida ósea, aunque no mejora de una forma importante la pérdida ya producida.

2.- Hipertensión. Desde que este dato fue descrito por Hellstron en 1958 (69) diferentes autores han descrito esta relación siendo hipertensos entre un 10-60% de los pacientes con HPP. La existencia de hipertensión se puso en relación con la existencia de nefropatía, pero distintos autores han demostrado la ausencia de esta relación. El calcio juega un importante papel al intervenir en la excitación y contracción de las células musculares lisas y estriadas. Igualmente, se ha detectado

un aumento de los niveles de catecolaminas y sus metabolitos junto con una reactividad aumentada a las infusiones de noradrenalina (166). Parece demostrarse que la HTA no mejora tras la PTX (88,164), aunque hay autores que encuentran una normalización de la TA hasta en el 50% (139). Esta mejora podría deberse a factores inespecíficos, junto con la hospitalización sobre la hipertensión.

3.- Deterioro de la función renal de forma silente. Parece clara la afectación renal en el HPP no tratado, aunque no siempre se relaciona con la presencia de piedras en ese riñón (142). Kristoffersson y Cols.(87) han estudiado la evolución de la función renal en 19 pacientes, por cinco parámetros distintos un año antes y después de la cirugía, observando que la cirugía mejora la capacidad de concentración renal. La función renal no se modificaba pues no estaba alterada previamente. Entre un 6-60%, según autores (19,94,13), tienen alteración de la creatinina sérica previa a la cirugía que mejora en un 0-60% de ellos tras la misma.

4.-Síntomas psiquiátricos como depresión, astenia y disminución de la capacidad de concentración. Pero no esta demostrada la relación entre los datos psiquiátricos con el HPP.

Actualmente se están usando como criterios universales, con ligeras variaciones según autores, para intervenir un HPP los siguientes (169):

- Calcio sérico mayor de 11 mg/dl
- Evidencia radiográfica de enfermedad ósea:
 - Reabsorción subperióstica
 - Quistes óseos
 - Desmineralización y osteoporosis
- Descenso de la función renal
- Litiasis renal activa o infectada
- Síntomas de difícil control: psiquiátricos, ulcus y pancreatitis.

2.1.2 Complicaciones

El tratamiento quirúrgico tiene una serie de complicaciones como son:

- Mortalidad

Distintos autores se han preocupado del estudio de la mortalidad en la paratiroidectomía, así Palmer y Cols. en 1987 (125) estudiaron 441 pacientes que fueron operados durante un período de 22 años. Observaron que la mortalidad es significativamente más alta de lo esperado durante el primer año después de la operación, tanto para hombres como para mujeres. Esto es debido, según los autores, a una alta incidencia de alteraciones vasculares. El riesgo de muerte desciende 5-8 años después de la operación, si lo comparamos con la población sana. La concentración preoperatoria de calcio no parece influir en la supervivencia. El HPP no tratado lleva a un incremento del riesgo de muerte por causa cardiovascular, pero este riesgo desciende gradualmente tras la cirugía. De los 441 enfermos seguidos, 100 morían durante el estudio, el 61% por causa cardiovascular. De ellos, un 1,8% murieron en el primer mes postcirugía, cuando tenían todas edades comprendidas entre los 70 y 80 años.

-Trastornos de la calcemia

En el postoperatorio inmediato existen una serie de cambios en la calcemia del enfermo, unas veces transitorios y otras definitivos, que pueden complicar la evolución del mismo. Estudios realizados por Purnell y Cols. (137) determinaron que la 1-2 semana postcirugía un 34% hacían hipocalcemia, un 63% normocalcemia y un 3% hipercalcemia.

Por lo que respecta a la hipocalcemia, se interpreta como la captación masiva del calcio por el hueso, "hueso hambriento". Estos normalmente tienen unos niveles de PTH postcirugía altos, y corresponden a un 59% de ellos. El resto, 41%, tiene la PTH baja y se debe probablemente a un hipoparatiroidismo al que se asocia el "síndrome de hueso hambriento". En todos ellos este cuadro

es transitorio recuperándose los niveles normales de calcemia en un año. No es raro que como consecuencia de la paratiroidectomía quede un hipoparatiroidismo permanente, que varía según las series, oscilando alrededor del 18% (112).

Los pacientes normocalcémicos tienen en un 60% niveles de PTH desproporcionadamente altos, si lo comparamos con los niveles de calcio. Se explicaría por qué el tejido paratiroideo que persiste tras la cirugía aumenta la secreción de PTH, de forma transitoria, al no disminuir los niveles de calcio normales.

En un estudio realizado por Katz y cols.(83) observaron en 550 pacientes operados de HPP que 42 de ellos lo eran por segunda vez. De ellos, 35 eran HPP persistentes y 7 recurrentes, siendo el 75% adenomas y el resto hiperplasias. La incidencia de HPP persistente es de alrededor del 5%, según otros autores (161,22,200).

Wallfelt y Cols.(199) han relacionado la forma histológica del HPP con el éxito de la cirugía. Así, de 410 adenomas operados el 91% tenía una normocalcemia postquirúrgica. En los 17 pacientes que no habían mejorado, la cirugía había fallado en la identificación de las 4 glándulas (55). En las hiperplasias un 80% de las 93 operadas tenían normocalcemia postquirúrgica, siendo este dato significativo con respecto a los adenomas (112). Esta recurrencia fue mayor en los que tenían unas glándulas más pequeñas (23). Paradójicamente tienen mayor recurrencia los operados de 3-3.5 glándulas que los que se quitaban 2-2.5 (3,161). Un 33% de los pacientes con MEA y HPP familiar recidiva.

-Otras complicaciones

Los fallos en la intervención incluyen la exploración negativa en un 3% (206), un HPP persistente (1%) y un HPP recurrente (4,4%), lo que supone un total de 8,4%. De los 862 pacientes estudiados por Bruinig y Cols.(22), 89 tenían fallo en la cirugía, de ellos 37 lo fueron por inexperiencia del cirujano, 36 por dificultad en la localización y 39 por enfermedad multiglandular.

El grupo de cirugía de nuestra clínica (186) ha

estimado que las recidivas cervicales son el 2.4%, y de u. 9% en mediastino. Las recidivas corresponden a hiperplasia 6% y en el 40% de los carcinomas. La curación de la enfermedad por cirugía primaria es del 95%, mientras que en las recidivas es del 80%.

La parálisis de las cuerdas vocales de forma transitoria durante un tiempo inferior a 6 meses ocurren en un 2%, mientras que en un 4,4% esta parálisis fue de corta duración, con variación del tono de voz. Las parálisis definitivas son excepcionales.

Se puede concluir que la morbilidad por cirugía de paratiroides es del 16% de los intervenidos, aunque estas cifras varían según el equipo quirúrgico, fundamentalmente.

2.2 TRATAMIENTO MEDICO

2.2.1 Indicaciones

Debido a la detección precoz del HPP, se detectan con mayor frecuencia las formas asintomáticas, lo que ha hecho que se abran nuevas perspectivas en el tratamiento del HPP. En el apartado anterior hemos visto como la cirugía constituye la forma terapéutica fundamental. Sin embargo hay cuatro grupos de pacientes en los cuales la cirugía no constituye una clara opción, y es el tratamiento médico el que podría ser usado. Estos grupos son:

a) Pacientes que rehusan al tratamiento quirúrgico.

b) Pacientes con otra patología asociada que hace peligrosa la cirugía.

c) Pacientes con HPP recurrente y persistente que han sido operados y no se encontró la glándula responsable.

d) El HPP incurable como el carcinoma.

e) El mayor grupo son aquellos enfermos con HPP asintomático o tienen una hipercalcemia leve que

produce escasa sintomatología.

Es difícil para un médico recomendar una u otra forma de tratamiento. En estos grupos si se descarta la cirugía, hay que tratar las consecuencias no predecibles de la hipercalcemia crónica (47).

2.2.2 Medidas terapéuticas (Tabla I)

El tratamiento médico que debe realizarse en el HPP, es de dos tipos, unas medidas generales y un tratamiento farmacológico, todos ellos encaminados a reducir la calcemia.

2.2.2.1 Principios generales del tratamiento médico

a) Mantener una adecuada hidratación ambulatoria.

b) Restringir la dieta rica en calcio: Dado que en algunos HPP está aumentada la absorción intestinal de calcio, debe procurarse evitar la absorción intestinal de calcio en las formas de HPP que lo tengan. Para ello se mantendrá una dieta baja en calcio, siempre y cuando no aumente el nivel de PTH o de 1,25 vitamina D. Se tiende a usar solo en aquellos pacientes que esta medida disminuya el calcio sérico y el calcio urinario sin aumentar la PTH (110).

c) Evitar la inmovilidad.

2.2.2.2 Tratamiento farmacológico

2.2.2.2.1.- Tratamientos Seguros

A.- Actuando sobre el compartimento renal. Diuréticos de asa.

Los diuréticos, como la furosemida, favorecen la excreción renal de calcio, lo que contribuiría a mantener niveles de calcio aceptables, pero produciendo un balance negativo de calcio por lo que tampoco debería usarse (108). El tratamiento con algunos diuréticos, tiazidas,

Tabla I

TRATAMIENTO CONSERVADOR DEL HPP

1.-Principios generales

- Hidratación.
- Dieta baja en calcio.
- Evitar inmovilidad.

2.-Farmacológico

- a.-Tratamientos seguros:
 - *Riñón: Diuréticos.
 - *Intestino: fosfatos orales.
 - *Hueso: Estrógenos, calcitonina, Difosfonatos.
- b.-tratamientos probables:
 - *Vitamina D.
 - *Inhibidores periféricos: Betaadrenérgicos.
- c.-Tratamientos futuros:
 - *Nitrato de galio.
 - *WR 2721

puede ser peligroso en estos pacientes pues puede elevar la cifra de calcio. Además, los diuréticos pueden producir hipocaliemia. En especial el tratamiento con tiazidas debe ser proscrito por disminuir la excreción renal de calcio (32).

B.- Actuando sobre el compartimento intestinal.

Fosfatos orales (celulosa fosfato)

Su efecto se consigue al disminuir los niveles de calcio, como describió Albright con el primer caso de HPP que describió (5). Según este autor, el fosfato aumenta el producto $Ca \times P$ lo que lograba que se depositara en el hueso.

Ha sido demostrado que la administración de fosfatos en el HPP con absorción intestinal de calcio elevada y con niveles de 1,25 vitamina D altas logra reducir el calcio sérico y urinario así como la vitamina D (173). Se puede interpretar que o bien disminuye la absorción intestinal de calcio o por disminuir la formación de metabolitos activos de la vitamina D (1,25 vitamina D). Uno de los problemas que plantea la administración de fosfatos de forma crónica es el de ocasionar calcificaciones ectópicas en tejidos blandos (46).

C.- Actuando sobre compartimento óseo

C.1- Estrógenos

Deben ser mencionados como tratamiento médico en mujeres postmenopáusicas con HPP (100). Los estrógenos disminuyen las acciones de la PTH en hueso y disminuyen la reabsorción ósea por lo que cae el calcio sérico y urinario (56, 57, 99). Así recientemente se ha descrito como el tratamiento con ¿noretindrone? y etinil estradiol en pacientes con HPP postmenopáusicas, produce una ganancia de hueso que se objetiva a los 2 años (212,171).

C.2- Calcitonina

Es una hormona que inhibe la reabsorción ósea e incrementa el aclaramiento de calcio (192). Se ha usado en el Paget y otras moderadas o graves hipercalcemias, pero no en el HPP leve debido a su gasto, necesidad de administrarlo parenteralmente y sus efectos transitorios

(35). Otros autores han especulado con la posibilidad de que descienda la secreción de hormona paratiroidea (176).

C.3- Difosfonatos

Tienen una gran afinidad por el hueso y parece que actúan disminuyendo la acción de los osteoclastos (53). El primero usado fue el EHDP (Etano Hidroxi 1,1 difosfonato) que no reduce mucho el calcio sérico quizás por disminuir la mineralización ósea a la vez de disminuir su reabsorción.

Se usa, sin embargo, el Diclorometil difosfonato (Cl2 MBP) que se ha comprobado que reduce la reabsorción ósea, tanto en el mieloma ,cáncer de pulmón y enfermedad de Paget (44,45). Se ha visto que en el HPP disminuye el calcio sérico y urinario así como la eliminación renal de hidroxiprolina pues solo disminuye la reabsorción ósea sin alterar su mineralización (174). Parece que debe ser usado en el HPP durante un período corto de tiempo pues no disminuye los niveles de PTH, que sigue actuando sobre otros órganos diana, en tratamientos a largo plazo no se recomienda por esa causa (1,157). Se está probando con el Aminoprilino difosfonato (AP) en el que se ha observado que pese a reducir el calcio plasmático, no mejora el cuadro clínico (167).

2.2.2.2.2. Tratamientos probables

A.- Vitamina D

Hay formas de HPP que cursan con niveles bajos de vitamina D (172). Las glándulas paratiroideas de estos pacientes no son sensibles al calcio y sí que lo son a la vitamina D, por lo que actualmente se está planteando el uso de vitamina D en estos pacientes (49).

B.-Inhibidores periféricos

B.1- Inhibidores betaadrenérgicos

Los inhibidores betaadrenérgicos, como el propanolol, parece que inhiben la secreción de PTH y disminuyen el nivel de calcio sérico, según unos autores (27), mientras que otros dicen lo contrario (141). Ellos lo justifican al decir que las paratiroides anormales

tienen alterada su respuesta a las catecolaminas, lo que haría que los inhibidores puedan o no actuar (196).

B.2- Antagonistas de los receptores H2

La histamina estimula la secreción de PTH, lo que impide la cimetidina. Hay autores que demuestran una disminución de la PTH y del calcio sérico (175), mientras que la mayoría parecen indicar que no es efectiva la cimetidina en la disminución del calcio sérico (94,158).

2.2.2.2.3 Tratamientos futuros

A.-Nitrato de Galio

Es un metal que recientemente ha demostrado su acción antihipercalcemiante. In vitro, el Galio es capaz de inhibir el crecimiento de varios tumores como el carcinoma de Walker 253, mamario y osteosarcoma 124F (54), al igual que ocurre in vivo (202). Parece tener un efecto directo sobre la PTH o linfokinas que estimulan la reabsorción ósea. Así el nitrato de Galio induce hipocalcemia aumentando la resistencia a la PTH y aumenta la pérdida de calcio por el riñón (33).

B.-WR-2721

Como el nitrato de galio, el tiofosfato WR-2721 (S,2,3 ácido aminopropilamino-etil-fosforiotico) ha sido utilizado recientemente en las hipercalcemias, incluido el HPP. Muchos estudios han sido hechos para averiguar la fisiopatología de la hipocalcemia inducida por este tiofosfato, así como sus efectos secundarios. In vivo se ha visto como el WR-2721 reduce rápidamente la secreción de PTH (60). In vitro inhibe directamente la secreción de PTH en células paratiroides humanas y bovinas (204,90). Igualmente reduce la reabsorción tubular de calcio independientemente de la PTH (72). Igualmente in vitro es capaz de inhibir la reabsorción ósea mediada por osteoclastos (11). Esta potente reducción de la secreción de PTH lo hace potencialmente útil en el HPP, y se ha usado en carcinomas paratiroides (61,73). Sus efectos secundarios son náuseas y vómitos, descenso de la TA, somnolencia aunque todos en pequeña cantidad.

2.2.3 Complicaciones

Podemos distinguir en las complicaciones del tratamiento médico dos grandes grupos. El primero incluye los fallos del tratamiento médico y el segundo, los efectos secundarios de los distintos fármacos usados.

Los fallos del tratamiento médico provocan que el HPP siga su curso natural evolucionando hacia las complicaciones vistas con anterioridad. Lafferty y Cols.(89), en un estudio de 107 pacientes con HPP moderado, estudiaron su evolución durante 10 años. Vieron que de ellos un 22% precisó cirugía, 48% no empeoró y un 30% murió de otra causa. Concluyeron que no hay ninguna forma fiable de predecir cuáles serán los enfermos que sufrirán complicaciones o no.

Por lo que respecta a los efectos secundarios de la terapéutica farmacológica, además de los propios de los betabloqueantes y antihistamínicos, los fosfatos producen calcificaciones ectópicas (46), los estrógenos tienen riesgo carcinogénico, calcitonina con sus efectos digestivos, intolerancia e hipocalcemia. Los difosfonatos tienen efectos secundarios escasos (160).

2.2.4 Otras formas no invasivos

Se ha practicado recientemente por Karstrup y Cols.(81) el tratamiento de tumores solitarios de paratiroides, verificados por biopsia, con inyección percutánea de etanol (96%). Consiguieron normocalcemia en 8/12 enfermos con mejoría clínica en 7 de ellos. La única complicación fue una parálisis permanente unilateral de una cuerda vocal por afectación del nervio recurrente laríngeo. Este tratamiento, aunque ha sido usado con éxito, está aún en fase experimental.

3. COMPARACION DE AMBOS TRATAMIENTOS EN EL HPP MODERADO Y ASINTOMATICO

En los últimos años distintos autores y grupos de trabajo se han planteado distintas cuestiones acerca de la indicación del tratamiento médico o quirúrgico en el HPP asintomático o con alteraciones clínicas y analíticas moderadas. El uso de la cirugía como método más eficaz para el tratamiento del HPP no se ha sido discutido, pero el impedir de forma no cruenta, el avance del HPP es un problema que continua sin respuesta.

Purnell y Cols. en 1971 (137) comenzaron un estudio prospectivo en el cual se hacían tres preguntas fundamentales:

-¿ Puede el HPP asintomático o no complicado progresar a sintomático o complicado necesitando ser intervenido ?

-¿ Es posible desarrollar criterios por los que pacientes con HPP progresivo pueden ser reconocidos antes de que avance ?

-¿ Qué tratamiento, si hay alguno, es el apropiado en pacientes que permanecen libres de sintomatología y complicaciones durante años ?

Este mismo autor 10 años después (138), llega a la conclusión de que la forma asintomática puede evolucionar a sintomática si no es tratada de ninguna forma. Cree que no es posible que se pueda predecir cuáles de las formas asintomáticas empeorarán. Por todo ello recomienda operar todas las formas de HPP, incluso las asintomáticas y si no puede realizarse deberá ser controlado de forma estrecha.

Potts y Cols. en 1990 (135) se plantearon igualmente cuestiones similares:

-¿ Con cuánta frecuencia es el HPP benigno y durante cuánto tiempo ?

-¿ Cuándo y por qué debería recomendarse la cirugía ?

-Si la cirugía no se recomienda, ¿ qué tratamiento médico debe seguirse, y cómo debería controlarse a esos pacientes para detectar deterioro silente u otros problemas ?

Más recientemente (31) el National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases y la Office of Medical Applications of Research of the National Institutes of Health, reunidos entre el 29-31 de octubre de 1990 han propuesto un estudio multicéntrico durante el cual estudiarán las principales cuestiones de actualidad sobre el HPP:

-¿ Hay pacientes con HPP asintomático que puedan ser seguidos sin cirugía ?

- Si no son operados ¿ cómo deben de ser seguidos y tratados ?

-¿ Cuáles son las indicaciones de cirugía en pacientes con HPP asintomático ?

-¿ Qué debe controlarse para clarificar el diagnóstico y tratamiento del HPP ?

Estas cuestiones resumen el estado actual en la definición del tratamiento del HPP asintomático.

3.2 ANALISIS SOBRE CRITERIOS ACTUALES

3.2.1 Criterios Quirúrgicos

Actualmente se considera que todos los pacientes con HPP son candidatos a la cirugía (29), pero hay un grupo de los que forman parte del HPP asintomático que podrían beneficiarse del tratamiento no quirúrgico.

Hemos visto como el HPP sintomático evoluciona hacia complicaciones como la pérdida de masa ósea (135), evolución a la insuficiencia renal (70), y otros síntomas. La intervención quirúrgica frena la pérdida de masa ósea (41), la IR (124), y reduce drásticamente la sintomatología aunque no siempre. En las formas asintomáticas plantean dudas sobre la terapéutica. Se tiende a operar a los que tengan una calcemia elevada, disminuya el aclaramiento de creatinina, aumente la calciuria o disminuya sustancialmente la masa mineral ósea. Igualmente suele incluirse a los enfermos jóvenes para evitar complicaciones (135).

3.2.2 Criterios médicos

Se está intentando definir cuáles de los enfermos con HPP asintomáticos deben ser tratados médicamente. Suelen incluirse a los enfermos que no quieran ser intervenidos, que sean asintomáticos sin repercusión analítica ni visceral y personas mayores, por encima de 60 años, especialmente mujeres postmenopáusicas (131,66). No se ha analizado por ningún grupo la posibilidad de que enfermos oligosintomáticos, fundamentalmente los normocalcémicos, que presentan exclusivamente litiasis renal por hipercalciuria, fueran tratados de forma médica, evitando esa hipercalciuria.

De los datos analizados, serían candidatos a cirugía de los enfermos con HPP asintomático los que tengan una pérdida de masa ósea más intensa, ya que este es el único dato objetivo observado en la evolución de estos enfermos. La elección de tratamiento conservador no excluye un seguimiento estricto de estos enfermos para detectar cualquier empeoramiento que obligue al cambio de terapéutica (Tabla II).

3.2.3 Estudios comparativos

Los estudios realizados hasta ahora, sobre la evolución del HPP asintomático con distintos tratamientos son los siguientes (Tabla III):

1.- El primer estudio realizado durante un largo período de tiempo fue el de Scholz y Purnell en 1981 (169), como ya ha sido comentado en la forma asintomática del HPP. No comparan datos clínicos, ni analíticos con ambos tratamientos, sino que su estudio está dirigido a estudiar la evolución del HPP asintomático con tratamiento conservador.

Estos autores analizaron la evolución de 142 pacientes con HPP durante un período de diez años, con tratamiento conservador. De todos ellos 33 (23%) fueron operados durante el estudio, 29 por causas derivadas del

Tabla II

COMPARACION CLINICA EN EL HPP ASINTOMATICO TRATADO DE FORMA MEDICA Y QUIRURGICA

1.- Masa ósea

	Mejoría	Igual	Empeora
Médico			101, 135, 102
Quirúrgico	142, 109, 41, 75		

2.- HTA

	Mejoría	Igual	Empeora
Médico		89,159,39,190	
Quirúrgico	92	146, 34	134, 164

3.- Insuficiencia renal

	Mejoría	Igual	Empeora
Médico		141, 134, 124	137
Quirúrgico		134, 212	

4.- Litiasis renal

	Mejoría	Igual	Empeora
Médico		150, 122	
Quirúrgico		34, 114	

5.- Psiquiátricos

	Mejoría	Igual	Empeora
Médico			
Quirúrgico		189, 29, 78, 89, 66	

Tabla III

ESTUDIOS COMPARATIVOS

AUTOR	n° pacientes	Tiempo	Tto médico	Tto quirúrgico
Scholez	142	10 Años	42	33
Lafferty	68	4,3 Años	0	68
Vant Hoff	92	4,2 Años	32	60
Posen	232	Q=7,8 M=5,2 Años	90	142
Parra	159	Q=8,4 M=8,7 años	85	54

HPP y 4 por causas desconocidas. Del resto, 32 fallecieron por causas ajenas al HPP. Solo 42 pacientes pudieron ser seguidos durante estos años sin problemas en la evolución de su HPP. Los criterios usados para realizar la PTx son los mismos a los seguidos en la actualidad.

2.- Lafferty y Cols.(89) estudiaron a 68 pacientes con HPP operados entre los años 1974-78, durante una media de 4.3 años. En su seguimiento detectó complicación postquirúrgica en 13 pacientes (19%).

Este autor analizó la variación de los síntomas y signos tras la cirugía. Encontró mejoría en la OFQ y en la litiasis renal recurrente. Mejoraron poco los síntomas psiquiátricos y nada la HTA y la insuficiencia renal.

Encontró un 9% de casos con pancreatitis aguda inmediatamente después de la cirugía. Encontró un 16% de ulcus, que mejoraron en un 45% tras la PTX. 30 de sus pacientes(48%) presentaban HTA, 2 mejoraron con la PTX, pero de los no hipertensos, 9 (28%) desarrollaron HTA tras la intervención.

Compara sus resultados con los de otros autores que han usado un tratamiento médico , concluyendo que el tratamiento conservador en el HPP asintomático es una opción con el mismo índice de complicaciones que la PTX. Aconseja el control periódico del enfermo incluyendo densitometría ósea. Igualmente es partidario de un tratamiento activo del HPP con dieta adecuada, líquidos abundantes, eliminar fármacos hipercalcemiantes y estrógenos cuando sea preciso.

3.- Van't Hoff y Cols.(190) estudiaron a 32 pacientes con HPP tratados médicamente durante un tiempo medio de 4.2 años y lo compararon con 60 pacientes con HPP operados. De los tratados de forma conservadora, 27 eran asintomáticos, cuatro con nefrolitiasis y uno con pancreatitis. La edad media era de 59 años. Tres pacientes fallecieron durante el estudio por causas no relacionadas con el HPP.

No encontraron diferencias en la presión arterial

ni en la función renal entre ambos grupos, tanto al comienzo como final del tratamiento. Vieron un descenso de la calcemia en el grupo operado que no se repitió en los del tratamiento conservador, donde se estabilizaron.

Concluyen que los pacientes con HPP asintomáticos, sin evidencia de enfermedad renal o litiasis renal recurrente, deben ser tratados de forma conservadora. Hay que operar a los que tienen una calcemia mayor a 11 mg% y en pacientes jóvenes, debajo de 50 años.

4.- Salomon Ponsen (134) ha comparado el tratamiento quirúrgico con la ausencia de tratamiento en este tipo de enfermos.

De este trabajo resaltamos las diferencias que observó entre 142 enfermos tratados quirúrgicamente y 90 no tratados seguidos un tiempo medio de $7,8 \pm 4,8$ y $5,2 \pm 3,4$ años respectivamente. Observó entre otras las siguientes conclusiones:

- Los enfermos no tratados tenían una edad media significativa mayor que los operados. Además estos tenían una menor incidencia (27,8 frente a 69,7%) de litiasis renal frente a los operados.

- El calcio sérico fue significativamente mayor en enfermos operados que en los no tratados antes del tratamiento al igual que la PTH y calcio urinario lo que no ocurrió con la creatinina. Tras la terapéutica se invirtieron los datos siendo todos superiores en los no tratados.

- No se observaron diferencias en la incidencia de HTA en ambos grupos.

- El CMO radial fue mayor en los pacientes operados, siendo la diferencia significativa.

- No observaron diferencias radiológicas entre ambos grupos. No se demuestran efectos beneficiosos de la PTX en la evolución de la HTA y de la insuficiencia renal.

- La frecuencia de litiasis renal tiene un 50% de posibilidades de recidivar tras la paratiroidectomía.

- La osteopatía y miopatía hipercalcémica desaparecen tras la cirugía.

Este autor recomienda la cirugía a los pacientes jóvenes y pacientes con calcemias superiores a 12 mg/dl.

No hay evidencia de que la PTX pueda prolongar la vida o curar la multiplicidad de síntomas no específicos. Los teóricos peligros de la ausencia de tratamiento no aparecieron en estos enfermos.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

En esta tesis doctoral nos hemos propuesto los siguientes objetivos:

1.-Definir la historia natural del HPP en nuestro medio.

2.-Sentar las bases de las indicaciones del tratamiento quirúrgico del HPP, así como la evolución de ese tratamiento.

3.-Planteamiento de otras terapéuticas no quirúrgicas en ciertos casos de HPP.

4.-Comparación de los efectos clínicos y bioquímicos entre una actitud médica o una actitud quirúrgica.

5.-Análisis de los fracasos del tratamiento médico.

6.-Papel del médico responsable en la elección del tratamiento del HPP.

MATERIAL Y METODOS

MATERIAL

Para la realización del presente estudio hemos realizado en primer lugar la selección de los pacientes que queremos estudiar, y en segundo hemos recopilado una serie de datos para el posterior análisis.

1.- SELECCION DE PACIENTES

1 Definición de hiperparatiroidismo primario

El HPP es una alteración generalizada del metabolismo del calcio, fósforo y del hueso que resulta de un aumento de la secreción de la hormona paratiroidea, en ausencia de insuficiencia renal que pueda originarlo.

2 Definición del tiempo de evolución

Se trata de un estudio retrospectivo para el cual los pacientes seleccionados con HPP para el estudio, han sido aquellos con HPP seguidos durante un mínimo de 5 años en la Unidad Metabólica de la Fundación Jiménez Díaz, independientemente del método terapéutico elegido.

Dependiendo de la terapéutica elegida, se han diferenciado 3 grupos:

-Médico: Son aquellos tratados de forma médica durante al menos 5 años de seguimiento.

-Quirúrgico: Se intervinieron al hacer el diagnóstico.

-Médico-Quirúrgico: En este grupo hemos incluido a los pacientes que fueron tratados de forma médica al principio y que fueron posteriormente intervenidos quirúrgicamente.

2.- DATOS PARA EL ANALISIS

2.1 Definición de datos clínicos

En todos los enfermos se realizó un protocolo estándar basado en la historia personal y en los que se incluían síntomas osteoarticulares, digestivos, circulatorios, neurológicos, psiquiátricos, dérmicos y urinarios, así como un detenido interrogatorio de antecedentes familiares. (Tabla IV)

2.2 Definición de datos exploratorios

Se realizó una exploración clínica completa incluyendo estudio oftalmológico para descartar calcificaciones ectópicas, palpación de cuello, auscultación cardiopulmonar, palpación abdominal y exploración del sistema nervioso y locomotor. Se incluyeron la toma de constantes, talla y peso.

2.3 Definición de controles bioquímicos

Las determinaciones analíticas incluían, al menos, dos muestras de orina de 24 horas y sangre en ayunas para la determinación de:

-Sistemático de sangre y orina

-Pruebas de función renal: creatinina, aclaramiento de creatinina.

-Metabolismo fosfocálcico: calcio, fósforo y magnesio séricos. Reabsorción tubular de fosfatos, eliminación de calcio y el índice de excreción de magnesio en orina.

-Remodelamiento óseo: Fosfatasa alcalina sérica y sus isoenzimas en caso de estar elevada aquella, así como la hidroxiprolina urinaria y el cociente hidroxiprolina-creatinina.

-Hormonas :*Parathormona inmunoreactiva medida por diferentes anticuerpos (c-terminal, fragmentos medios, n-terminal)

TABLA IV

NOMBRE:

SERVICIO/DOCTOR: INICIAL: FINAL: SEXO: EDAD:

FORMA CLINICA: L: H: A: O. NC: MEA: F:

INDICACION: MEDICA QUIRURGICA AÑOS

INICIAL:

FINAL:

CLINICA	INICIAL	TRATAMIENTO		FINAL
		MEDICO	QUIRURGICO	
AÑOS PRIMER SINTOMA COLICO RENAL INF. URINARIA EXP. CALCULOS (Nº) CIRUGIA CALCULOS COMPOSICION DOLORES OSEOS FRACTURAS OSEAS SINT. ARTICULAR ULCUS DUODENAL PIROSIS ESTREÑIMIENTO POLIDIPSIA/URIA ASTENIA MIOPATIA CALCIFICACIONES CONDROCALCINOSIS HTA DIABETES MELLITUS MENOPAUSIA ALT. TIROIDEAS AL. SSPP. HIOPARATIROIDISMO OPERACIONES MEA <u>EXPLORACION</u> TALLA/PESO TA:				

ANTECEDENTES FAMILIARES: HPP: LR: HTA: BOCIO: ULCUS: MEA:
DMID: E. OSEA: NEFROPATIA: OTRAS:

TTO. MEDICO

CELULOSA FOSFATO

FOSFATO ORAL

ESTROGENOS

CALCITONINA

OTROS: BETABLOQUEANTES CIMETIDINA ESTEROIDES FUROSEMIDA

OTRO: NINGUNO:

TTO. QUIRURGICO

AÑOS DE PRIMER SINTOMA:

AÑOS PRIMERA VISITA:

	DURANTE		FINAL
	MEDICO	QUIRURGICO	
S.S.			
O.E.			
CA			
CR CCR			
P			
RTP			
AU			
FA			
MG			
GLU			
COL			
TG			
CL			
CO2			
CL/P			
AU/CR			
Eca			
IECa			
IEMg			
EHp			
Hp/CR			
PTH			
AMPc			
OSC			
1,25 VIT.D			
CA-47			
GAST.			
PLT			
CORT			
DOL/ZOL			
DOL/ZOR			
ECG			
EMG			
BO/BM			
ECO			
TAC			
TER			
<u>RADIOL</u>			
CRANEO			
TORAX			
MANOS			
COLUMNA			
ABDOMEN			
PIV			
H. LARGOS			
<u>CLASIF: OFQ/RSP/OSP</u>			
<u>OBSERVACIONES:</u>			

*Vitamina D determinando en plasma 1,25-dihidroxicolecalciferol y midiendo la absorción intestinal de Ca-47.

Se completó el estudio determinando el AMPc nefrogénico, osteocalcina y gastrina, prolactina y cortisol en los casos de sospecha de poliadenomatosis.

Los valores de la normalidad de todos estos datos están expresados en la **tabla V**.

2.4 Definición de los datos instrumentales

2.4.1 Datos instrumentales de repercusión

Se han centrado en tres sistemas fundamentalmente: hueso, riñón y digestivo.

La repercusión ósea se objetivó con una serie radiográfica lateral de cráneo, posteroanterior de torax, lateral de columna dorsal centrada en D8 y lumbar en L2, pelvis tercio superior de fémures, manos, rodillas. Igualmente, para medir el contenido mineral óseo se realizó densitometría ósea.

El estudio renal incluía radiografía simple de abdomen; pielografía intravenosa, cistografía o eco abdominal en los casos en que fuera preciso. Igualmente, en caso de eliminación de cálculos se realizó el análisis de los mismos.

El estudio digestivo incluyó un tránsito gastroduodenal y eventualmente gastroscopia con muestras biópsicas.

2.4.2 Datos instrumentales de localización

La localización preoperatoria del tumor incluía gammagrafía tiroidea, radiografía de mediastino, termografía o ecografía de cuello. En ciertos casos se practicó cateterismo de venas tiroideas inferiores para determinación local de parathormona inmunoreactiva N-terminal.

TABLA V

VALORES NORMALES DE DATOS ANALITICOS

	LABORATORIO		SIS. INTERNACIONAL
-Función renal			
Creatinina sérica	0,77-1,16	mg/dl	50-110 mmol/l
Aclaramiento de creat.		80-125 ml/min	
-Metabolismo fosfocálcico			
Calcio sérico	9,1-10,4	mg/dl	2,2-2,58 mmol/l
Eliminación de calcio	H<300 M<250	mg/24h	1-10 mmol/24h
Índice Excreción calcio	H<0,175 M<0,150	mg%	<37,5 mmol/l
Fósforo sérico	2,7-4,4	mg/dl	0,8-1,6 mmol/l
Reab. Tubular fósforo	79-89	%	-
Magnesio sérico	1,77-2,12	mg/dl	0,8-1,2 mmol/l
Ind. Excreción magnesio	0,025-0,100	mg% FG	20,6 mmol/l
-Remodelamiento óseo			
Fosfatasa alcalina	2,3-10,3	UKA	30-120 U/l
Hidroxirolina orina	20-50	mg/24h	0,305 mmol/24h
Hidroxirolina/creatin.	<0,030		<0,022
-Otros			
A.Úrico	H=2,4-5,7 M=3,6-7,2	mg/dl mg/dl	1,2-4,2 mmol/l
Úrico/Creatinina	0,400-0,600		< 1,0
Cloro	95-105	meq/l	95-105 mmol/l
Glucosa	50-80	mg/dl	3.9-6.1 mmol/l
Colesterol	<200	mg/dl	<5.20 mmol/l
Triglicéridos	<160	mg/dl	<1.80 mmol/l
Reserva alcalina	21-30	meq/l	21-30 mmol/l
-Hormonales			
Parathormona	10-85	pmol/ml	
AMPc: - plasmático	16,76 +8,75	pmol/ml	
- nefrogénico	1,45 +0,92	mol/gr de creatinina	
- % nefrogénico	42,9+14,9	%	
Osteocalcina	4,2+1,2	ngr/ml (r: 0,8-3,7 ng/ml)	
Vitamina D	35+11	pgr/ml (r: 26-65 pgr/ml)	
Calcio 47	0,6+0,2	h (r: 0,4-0,8 h)	
Gastrina	< 200	pmol/ml	
Prolactina	H=5,2+2,1	ngr/ml	M=10,7+5,8
ngr/ml			
Cortisol	H=10-14	ugr/dl	M= 4-7 ugr/ml

METODOS

1) SELECCION DE PACIENTES

Establecido el diagnóstico en cada caso de hiperparatiroidismo primario y cumpliendo los requisitos ya expuestos, los criterios para la selección terapéutica quirúrgica de los pacientes fueron las siguientes (**Tabla VI**):

- Hipercalcemias sintomáticas o persistente superiores a 11,5 mg/dl
- Disminución de la función renal global (Ccr< 60 ml/min)
- Litiasis renal metabólicamente activa o infectada
- Ulcus activo, pancreatitis recidivante.
- Enfermedad crónica con grave riesgo quirúrgico
- Mal control evolutivo del enfermo.

El tratamiento quirúrgico fue realizado por el servicio de cirugía general de la Fundación Jiménez Díaz. En los casos de hiperplasia se practicó una resección quirúrgica subtotal, dejando la mitad de una de las glándulas. En los casos de adenoma y carcinoma se resecó la tumoración realizando exploración del resto para descartar otra. Para todo ello fue necesaria la realización de una biopsia intraoperatoria para etiquetar el tipo histológico del HPP.

Los pacientes que no cumplían estos criterios fueron tratados médicamente. Lo fueron con dieta pobre en calcio sobrecarga hídrica y fármacos hipocalcemiante, como la celulosa fosfato, estrógenos, fosfato oral, furosemida y calcitonina dependiendo de cada enfermo.

Tabla VI

CRITERIOS PARA LA SELECCION TERAPEUTICA QUIRURGICA

1.-Hipercalcemias sintomáticas o persistentes superiores a 11.5 mg/dl.

2.-Disminución de la función renal (Ccr < 60 ml/min)

3.-Litiasis renal metabólicamente activa o infectada.

4.-Úlcus activo, pancreatitis recidivante.

5.-Enfermedad crónica con grave riesgo quirúrgico.

6.-Mal control evolutivo del enfermo.

2) DETERMINACION DE DATOS PARA ANALISIS

Todos los enfermos, tanto en la primera visita como en sucesivas, se les sometió a una serie exploraciones:

- Datos clínicos
- Datos de exploración
- Datos analíticos
- Datos instrumentales
- Datos anatomopatológicos

2.1 Datos Clínicos

La recogida de datos clínicos se realizó por interrogatorio directo con el paciente realizando especial mención a una serie de datos concretos, siguiendo un protocolo predefinido para la posterior informatización del mismo.

-Digestivos: Ulcus, pirosis, dolor abdominal y estreñimiento.

-Osteoarticular: Dolor óseo, dolor articular y fracturas.

-Urinarios: Cólico renal, expulsión de cálculos, cirugía de cálculos.

-Otros: polidipsia, poliuria, astenia y miopatía.

2.2 Datos de exploración

La exploración física por aparatos se realizó por los métodos habituales, incluyendo la medida de constantes, talla y peso, para lo cual se uso siempre el mismo aparato de medida.

2.3 Datos analíticos (Tabla VII)

2.3.1 Datos de la función renal

La creatinina sérica y urinaria la modificación de Owen (1954) de la metódica del pitrato (120).

2.3.2 Datos del metabolismo mineral

-El calcio en sangre y orina fue determinado en sangre y orina por espectrofotometría de absorción atómica, empleando óxido de lantano como disolvente del suero, técnica de Willis (1960) modificada (10), con un aparato Perkin Elmer modelo 305 B.

-La calciuria ha sido expresada como índice de excreción (IECa), expresión utilizada por Nordin y Cols. (117)(1967), como forma de expresar la eliminación urinaria de una sustancia en razón a la cantidad en 100 ml de filtración glomerular y se puede considerar como una medida indirecta del manejo tubular de dicha sustancia. El IECa ha sido calculado según la siguiente expresión (116):

$$\text{IECa: } \text{CaO} \times \text{CrS} / \text{CrO}$$

Donde: CaO: Concentración de Ca en orina

CrS: Creatinina en sangre

CrO: Creatinina en orina

-El fósforo se determinó, en ambos casos, por la metódica de Fiske y Subbarow (1925) (52). El método consiste en la combinación del anión fosfato con el ácido molíbdico en medio sulfúrico y posterior reducción del fosfomolibdanato obtenido con ácido 1-amino,2nafto sulfónico. La intensidad del color azul producido se determina mediante espectrofotocolorimetría.

-La Reabsorción Tubular de Fosfatos se hizo mediante la determinación simultánea en sangre y orina de creatinina y fósforo con arreglo a la siguiente fórmula:

$$\text{RTP: } (1 - \text{Cp} / \text{Ccr}) \times 100$$

Tabla VII

DATOS ANALITICOS ESTUDIADOS

1.- Datos de la función renal

-Creatinina sérica y urinaria: Técnica de pitrato modificada.

2.- Datos de metabolismo mineral

- Calcio:Espectrofotometria de absorción atómica.**
- Fósforo:Metódica de Fiske y Subbarow.**
- Magnesio:Espectrofotometría de absorción atómica.**
- Otras:IECa,IEMg,RTP.**

3.- Datos de remodelamiento óseo.

- Fosfatasa alcalina: Metodo de Bessey-Lowry modificado.**
- Hidroxi prolina urinaria: Tecnica de Le Roy.**

4.- Determinaciones hormonales.

- Parathormona: Ver grafico de distintas técnicas.**
- AMPc: Método de competición proteica.**
- Vitamina D: Método de Reinhart.**
- Ca-47: Absorción intestinal de Ca-47.**
- Osteocalcina: Radioinmunoensayo.**
- Otras: Gastrina. Cortisol. Prolactina.**

5.- Otras

Urico,cloro,glucosa,colestrol,trigl y reserva alcalina.

Donde: RTP: Reabsorción tubular de fosfatos en tanto por ciento.

Cp : Aclaramiento de fosfato = P en orina (mg / 100 ml) multiplicado por el volumen minuto urinario y diluido por el P en sangre (mg /100 ml)

Ccr: Aclaramiento de creatinina que se obtiene de modo similar al fosfato expresado antes.

-El magnesio se determinó por espectrofotometría de absorción atómica con un aparato Perkin Elmer modelo 305 B. Se utiliza, igual que con el calcio, el óxido de lantano como disolvente del suero, técnica de Willis modificada.

-El índice de excreción de magnesio se determinó de igual forma al de calcio expresado anteriormente mediante la fórmula:

$$\text{IEMg} = \text{MgO} \times \text{CrS} / \text{CrO}$$

Donde IEMg: Índice de excreción de magnesio

MgO : Concentración de magnesio en orina

CrS : Creatinina en sangre

CrO : Creatinina en orina

2.3.3 Datos del remodelamiento óseo:

-Fosfatasa Alcalina: Se determinó por el método de Bessey-Lowry (17), modificada. El resultado se expresó en King-Amströn. Para ello se usa como sustrato p-nitrofenilfosfato y midiendo por fotocolorimetría, el color amarillo en solución alcalina, procedente del p-nitrofenol liberado por la acción enzimática de la fosfatasa alcalina.

-Hidroxirolina urinaria: Se midió por la técnica de Le Roy (1967) (91). Este dato de hidroxiprolina se calculó en cifras absolutas y como Hp/Cr.

2.3.4 Otras determinaciones analíticas

El ácido úrico, Cloro, Glucosa, Colesterol, triglicéridos y reserva alcalina se hicieron desde 1975 con Technicon SMAC 20 hasta septiembre de 1990 en el cual comenzó a usarse el Technicon Dax 72.

2.3.5 Datos hormonales

Dentro de las determinaciones hormonales realizadas destaca la determinación de PTH y de su acción renal a través del AMPc; la vitamina D(1-25 dihidroxivitamina D) y de la absorción intestinal de calcio con Ca47; igualmente se midió la osteocalcina, además de gastrina, cortisol y prolactina en adenomatosis múltiples.

- Parathormona (PTH):

Desde el comienzo de la determinación de la PTH en nuestro laboratorio se han ido usando distintos métodos de radioinmunoensayo que han sido resumidos en la **tabla VIII**. Los valores se homogeneizaron matemáticamente, usando un factor de corrección en base al límite superior de la normalidad de cada técnica, según el antisuero usado a lo largo de los años, estableciendo el valor normal en 10-85 pmol/l.

-AMPc:

La determinación del AMPc en sangre y orina se hizo por el método de competición proteica, utilizando el kit de Amersham, que tiene una proteína ligadora de músculo bovino, como trazador H3-adenosin fosfato cíclico 3-5 y como estandar adenosin fosfato cíclico 3-5. Una vez determinado el AMPc urinario (AMPcU) y el plasmático (AMPcN), se calcula el tanto por ciento de AMPc nefrogénico (AMPcN) según esta fórmula (188):

Tabla VIII

METODOS USADOS PARA LA DETERMINACION DE PARAHORMONA

Fecha Estandar Trazador Antisuero Especificidad Valor

<i>Fecha</i>	<i>Estandar</i>	<i>Trazador</i>	<i>Antisuero</i>	<i>Especificidad</i>	<i>Valor</i>
<2-78	BPTH 1-84	I-BPTH 1-84	CH 4M	C-terminal (C.D. Arnaud)	165-525 pg/ml
2-78/12-79	BPTH 1-84	I-BPTH 1-84	GP500MA	C-Terminal (C.D. Arnaud)	300-825 pg/ml
1-80/12-80	HPTH 1-34	I-HPTH 1-34	PINKEY	N-Terminal (EPSG)	220-350 pg/ml
1-81/8-82	HPTH 65-84	I-HPTH 65-84	e 29	C-Terminal (Inmuno Nuclear)	150-207 pg/ml
8-82/10-85	BPTH 1-84	I-HPTH 1-84	O17	Fragmentos medios (EPSG)	300-750 pg/ml
10-85/10-89	HPTH 44-68	I-HPTH 44-68	-	Fragmentos medios (Inmuno Nuclear)	10-85 pmol/l
>11-89	HPTH 44-68	I-HPTH 44-68	-	C-Terminal y fragmentos medios. (Nichols)	61-315 pg/ml

Entre paréntesis se expresa la persona, institución o casa comercial que proporcionó el producto.

$$\text{AMPC} = (\text{AMPCU} \times \text{CrS/CrO} - \text{AMPCP}) \times 100$$

En nmol de AMPC / 100 ml Filtración Glomerular.

Donde: AMPCU: AMPC urinario expresado en nmol/ml

AMPCP: AMPC plasmático expresado en nmol/ml

CrS: Creatinina en sangre en mg/dl

CrO: Creatinina en orina en mg/dl

-Vitamina D

Reinhart y Cols.(155) han desarrollado una técnica en que la cuantificación de la 1,25 dihidroxivitamina D se realiza mediante un radio-receptoranálisis utilizando como agente ligante un receptor de timo de ternera específico para la 1,25(OH)₂D. Este agente ligante tiene la propiedad de ser muy estable y mide simultáneamente la 1,25 (OH)₂D₃ y la 1,25 (OH)₂D, y es altamente específico para la 1,25 (OH)₂D.

Se ha usado un kit comercial de Instar (1,25 dihidroxivitamina D) RRA n°catálogo 60065-Stillwater. Minnesota. Este kit consta de un proceso de extracción con acetonitrilo, luego una purificación en columnas de octadecilsilano sílica. Posteriormente se determina la concentración de 1,25 (OH)₂D por análisis por radioreceptor.

-Ca-47

En los casos de litiasis renal se realizó la prueba de Absorción Intestinal con Ca-47 que permite estudiar el papel del intestino en el manejo del calcio y determinar así la importancia de un componente absorptivo en su etiopatogenia. La elección del isótopo se realizó en función de su corta vida media y su fácil manejo.

Para la realización de la prueba, los pacientes fueron sometidos a una dieta basal estándar con contenido aproximado en calcio de 400 mg/día. La mañana de la prueba el enfermo acude al laboratorio en ayunas y tras el vaciamiento espontáneo de la vejiga, se administran 5 u de Ca-47 en 50 mg de cloruro cálcico, como vehículo, en 20 ml de agua.

-Otras: Gastrina, Cortisol y Prolactina

Estas hormonas fueron determinadas en aquellos pacientes que presentaban un cuadro compatible con MEA.

La gastrina se determinó por radioinmunoanálisis según el método descrito por Bryant con ligeras modificaciones (162). Se utilizó gastrina-17 (cedida por el Dr.S.R.Bloom. Londres) como estándar, gastrina-17 (Calbiochem) para preparación del trazador radioactivo y suero antigastrina (cedido por el Dr.S.R.Bloom. Londres).

El cortisol se calculó por radioinmunoanálisis usando el kit comercial Ganmacoat I-125 (Baxter), usando como trazador cortisol-I-125 y suero anti-cortisol de conejo. Como estándar contiene cortisol humano.

La prolactina, igualmente, se determinó por RIA usando el kit comercial Prolk-Pr (Sorin). El trazador es prolactina-I-125, con suero antiprolactina de conejo. Como estándar prolactina humana.

2.4 Datos Instrumentales (Tabla IX)

2.4.1 Datos instrumentales de repercusión

2.4.1.1.-Radiológicos

Para control de la repercusión ósea de la enfermedad se realizaron controles radiológicos en los que se incluían cráneo, tórax, columna, abdomen, huesos largos y manos. En todos ellos fueron definidas determinadas alteraciones características del HPP para la informatización de los mismos. Finalmente se diferenciaron tres grandes grupos de acuerdo a la lesión predominante, estos son: osteoporosis, osteitis fibroso quística y reabsorción subperiostica.

2.4.1.2.-Densitometría

Para medir el contenido mineral óseo (Dr. Díaz Curiel) se utilizaron como detectores primero, un aparato que medía hueso cortical (radial) hasta 1988, y con posterioridad uno que medía hueso trabecular (lumbar). Con los resultados obtenidos en gramos de mineral óseo por cm² se ha calculado el Z-score, esto es, la desviación de los mismos con respecto a la media en personas controles de la misma edad y sexo, de esta forma, los valores corregidos de los enfermos pueden compararse entre sí, eliminando esas dos variables. En la **Tabla X** se muestran los valores de la normalidad de ambas modalidades de DMO.

-Radial:

Se ha utilizado un detector de mineral óseo "Digital Rameter Sc-55" de la casa Gambro Lundia, que utiliza como fuente el americio-241 (Am-241) de vida mayor de 450 años el cual emite rayos gamma a 59,6 kiloelectron-voltio (KeV). Como detectores de centelleo lleva cristales de ioduro sódico (INa), acoplados a fotomultiplicadores, y estos a un contador digital que está conectado a una computadora "Hewlett Packard 9815 A" que es previamente programada.

Tabla IX

DATOS INSTRUMENTALES ANALIZADOS

Datos instrumentales de repercusión.

1.-Radiológicos:

Craneo Torax
Columna Abdomen
Huesos larg. Manos

2.-Densitometría:

Radial: Hasta 1988
 Digital Rameter Sc-55
Lumbar: Doble fotón
 Novo BMC-LAB 22a

Datos instrumentales de localización.

- Ecografía**
- Tomografía axial computerizada.**
- Termografía.**

Tabla X
VALORES NORMALES DE CMO

Radial (g/cm²)

Edad

Varones

Mujeres

20-30

0.781 ± 0.1

0.722 ± 0.09

31-40

0.760 ± 0.12

0.701 ± 0.04

41-50

0.751 ± 0.11

0.703 ± 0.09

51-60

0.730 ± 0.08

0.653 ± 0.04

61-70

0.720 ± 0.08

0.635 ± 0.07



Edad	Varones	Mujeres
20-30	0.917 + 0.09	0.906 + 0.078
31-40	0.899 + 0.093	0.892 + 0.065
41-50	0.877 + 0.08	0.862 + 0.072
51-60	0.801 + 0.074	0.765 + 0.07
61-70	0.765 + 0.109	0.712 + 0.074

Las medidas se realizan, en tercio distal del radio derecho, a 5 centímetros de la apófisis estiloides. Posteriormente este segmento se rodea de un manguito lleno de agua, al tiempo que se inmoviliza el antebrazo durante la medición.

La fuente y el detector están colimados y en posición vertical a una distancia variable dependiendo del grosor del antebrazo. Ambos se mueven sincrónicamente y a una velocidad constante de sesenta milímetros por minuto.

El aparato mide la alteración de la intensidad de radiación transmitida y calcula automáticamente el contenido mineral óseo (CMO) por unidad de longitud (gr/cm) y por unidad de área (gr/cm²), así como la anchura del hueso medido (cm).

Este modo de DMO mide hueso cortical y fue empleado hasta 1988, en que comenzó a usarse el lumbar.

-Lumbar

Para esta medida se ha usado un densitómetro de doble fotón (Dual Photon bone densitometer), el tipo Novo BMC-LAB 22a.

Este consta de una fuente de Gadolinio 153 que es un material con buena emisión gamma. Tienen unas energías de alrededor de 100 KeV y una conversión interna causa la emisión de energía de las características de los rayos X de alrededor de 44 KeV. Estos dos canales de energía son los que forman el doble fotón. La vida media del Gadolinio son 242 días, aunque la vida media práctica es de 12-24 meses.

La información recogida por el receptor es mandada a una computadora Hewlett Packard 85.

Mide hueso trabecular, para lo cual se realiza sobre la columna lumbar, a nivel de L2-L3-L4, a las cuales mide independientemente y calcula la media.

El resultado viene dado en unidades de gramos de hidroxiapatita por unidad de longitud (gr/cm) o de superficie (gr/cm²).

2.4.2.-Datos instrumentales de localización

Para la localización preoperatoria de las paratiroides se han usado tres métodos fundamentalmente: ecografía, tomografía axial computerizada y termografía. Estos datos no han sido analizados en la presente tesis doctoral, al no ser uno de nuestros objetivos. No obstante indico en este apartado como se realizó.

-Ecografía

Se basa en la creación de imágenes mediante ultrasonidos. De las distintas modalidades que existen se ha usado el modo B con escala de grises bien con transductores de 5 MHz, en contacto directo con el cuello del paciente, o con transductores de 10 MHz.

-Tomografía Axial Computerizada (TAC)

Parece demostrarse muy útil en la localización de las paratiroides mediastínicas y comienza a dar buenos resultados en la localización preoperatoria de las paratiroides.

-Termografía

Se ha usado la teletermografía dinámica por infrarrojos. Para ello se ha usado un receptor a distancia de tipo cuántico de la radiación infrarroja, sistema termovisión 680 de la casa sueca AGA.

2.5 Datos Anatomopatológicos

Para la valoración histo-patológica del grupo de pacientes intervenidos quirúrgicamente, se han seguido los criterios usados por el departamento de anatomía patológica de la F.J.D. (Tabla XI).

3) METODOLOGIA ESTADISTICA

El análisis estadístico de los resultados se realizó utilizando el programa SIGMA en un ordenador IBM AT. Este permite entre otras, realizar las siguientes determinaciones estadísticas:

-Estadística básica que analiza la media, desviación estándar, valores mínimo y máximo y coeficiente de variación.

-Estudio de chi cuadrado, para comparar una variable cualitativa frente a otra variable cualitativa.

-Comparación entre dos medias independientes (Test de Student no emparejado)

-Análisis de la varianza para la comparación de dos medias.

Además, se obtienen representaciones gráficas de las correlaciones entre las distintas variables

Tabla XI

CARACTERISTICAS ANATOMOPATOLOGICAS

Adenoma	Macroscópico <ul style="list-style-type: none">-Encapsulado con restos periféricos de glándulas.-Resto de glándulas atroficas.
	Microscópico <ul style="list-style-type: none">-Uno o varios tipos celulares.-Ordenación difusa o modular.-Pleomorfismo celular con núcleos grandes y multinucleadas.-Fenómenos degenerativos frecuentes.
Hiperplasia	Macroscópico <ul style="list-style-type: none">-Las cuatro glándulas aumentadas de tamaño.
	Microscópico <ul style="list-style-type: none">-Predominio de células principales.-Ordenación difusa o modular.-Uniformidad celular.-Fenómenos degenerativos infrecuentes.
Carcinoma	<ul style="list-style-type: none">-Invasión vascular.-Invasión capsular.-Mitosis.-Pleomorfismo discreto.-Fibrosis.

RESULTADOS

1.-DEFINICION DE LA HISTORIA NATURAL DEL HPP EN NUESTRO MEDIO

En este primer apartado, analizamos las características generales del HPP en nuestro medio. Para ello hemos realizado un análisis de los datos clínicos y bioquímicos de los 159 enfermos con HPP, que hemos seguido al inicio del tratamiento. Estos datos, debido a lo amplio de la muestra, pueden extrapolarse al resto de la población con HPP en nuestra zona de influencia.

Comenzando con las características generales del grupo (Tabla XII), observamos que existe una mayor incidencia en mujeres, presentando una proporción superior a 2/1, pues un 30% son varones y un 70% mujeres. La aparición de la enfermedad es más frecuente entre la cuarta y quinta década, con una edad media de aparición a los 47.1 años, aunque observamos una gran variabilidad, con unos extremos de 15 y 77 años. Del total de mujeres un 58.7% eran postmenopáusicas cuando se detectó la enfermedad.

Dentro de las formas clínicas del HPP, la litiásica, con un 35%, es la más frecuente, seguida con menor incidencia las formas hipercalcémicas y asintomáticas con un 18% en ambas. La forma familiar del cuadro es la más rara ocurriendo solo en un 4% de los casos. Entre estas formas están las óseas, normocalcémicas y el síndrome poliendocrino que en nuestra población afecta a un 9.4% del total.

1.A.-Características Clínicas (Tabla XIII)

Los rasgos clínicos más frecuentes en nuestra población con HPP son los renales. Así, los cólicos renales ocurrieron en 101 enfermos (63.5%), con un 54% que eliminaron cálculos. La composición de los mismos fue, como vemos en la tabla siguiente, fundamentalmente de oxalato cálcico mono y dihidrato, junto con cálculos mixtos que tienen en parte oxalato cálcico y otro componente (Tabla XIV).

Menos frecuente es la patología general y digestiva que deriva de la hipercalcemia. Dentro de estos, la astenia es la más frecuente, afectando a un 61% de los enfermos, seguido de la pirosis, estreñimiento y polidipsia que afectan entre un 45 y un 50% del total. La patología osteoarticular tiene una menor expresión, con un dolor óseo en un 32% y síntomas articulares en un 52%.

Hemos realizado un análisis de correlación para variables cualitativas (χ^2), observando una buena correlación entre la existencia de cólico renal, polidipsia y Paget ($p < 0.005$), así como con estreñimiento y astenia ($p < 0.005$). Una buena correlación, sin llegar a ser significativa ($p < 0.1$), se ha visto entre cólico renal y dolor óseo y diabetes con polidipsia, por motivos conocidos. No existe correlación entre los demás datos clínicos.

Una de las complicaciones mas frecuentes del HPP son las calcificaciones. En nuestro estudio un 34% de los enfermos las presentaban. Dentro de la localización de las mismas, es la nefrocalcinosis la más frecuente en un 7.6% del total, seguido por las oculares y articulares en un 5.5%; menos frecuente se encuentran las calcificaciones generales y de otras localizaciones.

La incidencia de hipertensión arterial es de un 22% (35 enfermos), mayor de la población general. Otras enfermedades habitualmente relacionadas con esta enfermedad son la diabetes pancreatitis y el Paget, que ocurren en un 11 y 2.5% respectivamente.

Hemos analizado igualmente, los antecedentes familiares de estos enfermos. Los datos más destacables son la existencia de antecedentes de HPP en un 11%. Igualmente tienen una alta incidencia de HTA (46%), ulcus (43%) y litiasis renal (23%). Es difícil valorar la importancia de estos, sin confirmar si estos datos sugestivos de hipercalcemia corresponden o no a HPP.

Estudiamos la incidencia de neoplasias de todo el grupo. De los 159, 26 (16.35%) presentaron algún tipo de tumor, siendo 15 encuadrados en algún tipo de MEN, y 11 (6.92%) a tumores malignos de otros órganos. No

encontramos una mayor incidencia de neoplasias en estos pacientes, si los comparamos con la población general de nuestro medio de similares características de edad y sexo.

Durante este estudio han fallecido 8 pacientes, 5 por un tumor maligno, 1 por un ACVA y en dos casos por causa desconocida.

1.B.-Características Analíticas (Tabla XV)

Por lo que respecta a los datos característicos del HPP observamos un Ca 11.7 mg/dl, con un P 2.6 mg/dl, FA de 11.9 UKA y una ECa de 304.3 mg/24 horas. Otros parámetros menos comunes como son el colesterol y triglicéridos eran de 217 y 125 mg/dl respectivamente, o la glucemia con 114 mg/dl. El resto de los parámetros están detallados en la tabla 2.

Hemos observado una correlación estadísticamente significativas entre las siguientes valores analíticos:

El calcio se correlaciona con la Cr (0.26), FA (0.48), EH_p/Cr (0.29) y con la PTH (0.35). No se correlaciona con el resto de parámetros.

La Cr además de con el Ca, se correlaciona con el P (0.27), FA (0.24), H_p/Cr (0.18), PTH(0.22), VitD (0.34).

El P con el ECa (0.18). La FA con H_p/Cr (0.33), PTH (0.46). El ECa con la vitD (0.39). La H_p/Cr con la PTH (0.35).

La PTH molécula intacta media es de 328.3 pmol/ml al detectar la enfermedad. De la 159 medidas, solo 15 fueron normales, lo que supone un 10% del total. Estos datos coinciden con los de otros autores como hemos señalado en la revisión bibliográfica.

Por último, presentamos los datos del contenido mineral óseo, medido por DMO en hueso radial y lumbar, corregido para la edad y sexo con el z-score. Observamos una pérdida de hueso en el HPP si lo comparamos con la población control. Esta pérdida es mayor en el hueso trabecular que en el cortical.

1.C.-Características Clínicas y Analíticas que definen el HPP en nuestro medio.

1.C.A.-Datos más frecuentes

Como se observa en la tabla XV, es la hipercalcemia el dato más característico del HPP (90%) en nuestra población. En este apartado definimos las probabilidades de que un paciente tenga una o varios defectos clínicos y analíticos.

Los datos clínicos más frecuentes son el cólico renal y la astenia (63-61%), solo un 38.7% de los pacientes tendrán ambas, y un 19.5% si añadimos sintomatología articular. Los síntomas, teóricamente hipercalcémicos, ulcus, polidipsia y estreñimiento ocurren conjuntamente en un 3.1%. Otra asociación frecuente es los síntomas articulares y la astenia que coinciden en un 33.9%.

Mientras que la hipercalcemia y la hipofosforemia ocurre en un 61.6%, si añadimos una FA alta cae a un 15.1%, o a un 26.4% si es una elevación del IECa.

1.C.B.-Datos analíticos y su repercusión

Hemos determinado si existen diferencias entre los valores analíticos más significativos y la existencia o no de rasgos clínicos de los que son responsables.

El calcio no difiere en los pacientes que padecieron o no ulcus, litiasis renal, síntomas articulares, HTA y diabetes. Pero si en los que padecen polidipsia ($p < 0.01$), astenia ($p < 0.001$), estreñimiento ($p < 0.1$) con los que no lo tienen.

La fosfatasa alcalina es estadísticamente superior en pacientes con dolor óseo ($p < 0.05$), que en los que no lo tienen. Esto no sucede con las molestias articulares, lo que indica la escasa importancia, en los casos de osteopenia, de este síntoma. Esto se debe probablemente a la subjetividad y origen múltiple de las molestias articulares.

Ni la Cr, ni su aclaramiento se diferencian entre los pacientes con o sin afectación renal (Cólico, infecciones, extirpación quirúrgica del cálculo).

La PTH no se diferencia en ninguno de los datos clínicos estudiados, salvo ligeramente en la astenia ($p < 0.1$).

Por último hemos visto como el ZOR no difiere entre los enfermos con o sin dolor óseo y con o sin síntomas articulares, como si fuera independiente de este dato.

1.C.C.-Hallazgos radiológicos y su correspondencia analítica

Con el fin de observar si las variaciones de datos analíticos mas significativos, correspondian a hallazgos radiológicos, contrastamos la diferencia de medias de estos con las formas radiológicas mas usuales, que predominan en un enfermo.

La PTH y el calcio son significativamente mas altos ($p < 0.01$) en los enfermos con OFQ que las formas OSP, o sin alteraciones, no diferenciandose con las esclerosis y RSP.

La FA es mas selectiva pues es mayor ($p < 0.01$) en los OFQ, con respecto a los normales, OSP, RSP y esclerosis. Lo mismo ocurre con la EHp que no solo diferencia la OFQ de las demás, sino la esclerosis de la normal, OSP y RSP.

Tabla XII

CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL GRUPO

Número de Pacientes	159
---------------------	-----

SEXO

	Numero	(%)
Varones	48	30.2
Mujeres	111	69.8

EDAD MEDIA

Edad	Límites
47.1 ± 14.5	15 - 77

FORMA CLINICA

Tipo	Pacientes	(%)
Litiasis Renal	56	35.2
Hipercalcemia	29	18.2
Asintomática	30	18.9
Osea	7	4.4
Normocalcémica	15	9.4
M.E.N.	15	9.4
Familiar	7	4.4

Tabla XIII

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE TODO EL GRUPO
Numero de pacientes:159

	Número	(%)
Cólico renal	101	63.5
Inf.Urinaria	37	23.3
Exp.cálculos	86	54.1
Num.cálculos	-	-
Cir.cálculos	55	35
Dolor óseo	51	32.1
Fracturas	11	6.9
Sint.Articulares	83	52.2
Ulcus	26	16.3
Pirosis	77	48.4
Estreñimiento	79	49.7
Polidipsia	74	46.5
Astenia	97	61
Calcificación	30	18
Paget	4	2.5
HTA	35	22.1
Diabetes	17	10.7
Menopausia	64	58.7
Pancreatitis	4	2.5

Tabla XIV

TIPOS DE CALCULOS ELIMINADOS

Tipo de cálculo	Pacientes	(%)
Oxalato Calcic.monohidrato	24	32.4
Oxalato cálcico dihidrato	9	12.2
Carboxi apatita	9	12.2
Fosfato amónico magnésico	7	9.4
Urico	2	2.7
Fosfato cálcico	7	9.4
Cistina	1	1.3
Mixto	15	20.3

Tabla XV

CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS DE TODO EL GRUPO
Numero de pacientes:159

	Analítica	Rango	% Patológicos
Ca (mg/dl)	11.7±1.1	8.5-16	90.5
Cr (mg/dl)	1.03 ± 0.3	0.6-2.4	27.6
Ccr (ml/min)	86.8 ± 23.1	17-39	37.1
P (mg/dl)	2.6 ± 0.5	1.3-4.9	65.4
RTP (%)	69.7±11.2	38.2-89.9	75.4
AU (mg/dl)	6.03 ± 1.7	2.6-10.8	52.2
F.A. (UKA)	11.9 ± 8.6	3.3-64.7	41.5
Mg (mg/dl)	1.9 ± 0.2	0.8-2.7	10.7
Glu (mg/dl)	114.3 ± 43.1	36-397	47.8
Col (mg/dl)	217.1 ± 51.9	119-370	49
Tg (mg/dl)	125 ± 77.7	34-392	20
Cl (meq/l)	106.1 ± 4.6	92-117	49.7
R.A. (meq/l)	24.1 ± 3.2	16-36.8	37.1
Cl/P	43.3 ± 10	23.3-82.3	45.3
Au/Cr	0.50 ± 0.1	0.034-0.933	27.6
Eca (mg/24h)	304.3 ± 127	41.4-727	42.7
IECa (mg %)	0.26 ± 0.12	0.061-0.734	74.9
IEMg (mg %)	0.08 ± 0.07	0.012-0.71	20
EHp (mg/24h)	52.7 ± 28.4	17.4-199	40.2
Hp/Cr	0.46 ± 0.02	0.015-0.19	23.9
PTH (pmol/ml)	328.3 ±452.6	23-3360	85
AMPc (pmol/ml)	82.7 ± 10.4	57-99.2	96
OSC (ngr/ml)	7.5 ± 5.2	1.2-25	73.2
Vit.D (pgr/ml)	42.5 ± 17.0	20.2-104.8	65.5
Ca47 (h)	0.9 ± 0.4	0.13-1.7	73.4

CONTENIDO MINERAL OSEO

Valores Medios de densitometria ósea

Radial (z-Score)	-1.05 ± 1.03 (-5.1 a 1.08)
Lumbar (z-Score)	-2.04 ± 1.55 (-3.9 a 2.85)

2.- ANALISIS DEL TRATAMIENTO CONSERVADOR

A.- Características generales (Tabla XVI)

En este apartado se seleccionaron los enfermos que comenzaron a ser tratados de forma conservadora al menos 5 años antes del comienzo del estudio. Un total de 85 pacientes fueron incluidos en este grupo. La proporción entre hombres y mujeres coincide con la habitual en el HPP, un 27% de varones (n=23) y un 73% de mujeres (n=62).

Otras características generales del grupo son: una edad media de 49.3 ± 14.6 años, siendo las edades extremas 15 y 77 años respectivamente. Han sido seguidos un tiempo medio de 8.74 ± 3.5 años.

Entre las formas clínicas del HPP que presentan estos pacientes destacan la forma de litiasis renal con un 28% (n=24) y la forma asintomática con un 25% (n=21). Otras menos frecuentes fueron la hipercalcémica 20%, normocalcémica 14%, M.E.N. 9% y la forma familiar 3%, destacando la ausencia de forma ósea.

Dentro de estos enfermos se han diferenciado, por motivos de análisis, dos grupos. Uno los enfermos que permanecieron siendo tratados de forma médica y otro, aquellos que fueron operados después de llevar algún tiempo con este tratamiento. Así, 31 enfermos (36.5%) fueron paratiroidectomizados, tras un tiempo medio de tratamiento médico antes de ser operados de 6.2 ± 4.2 años (1 a 16). Este grupo será estudiado con detenimiento en el apartado 3.

El tratamiento médico seleccionado fue fundamentalmente con celulosa fosfato (5 gramos después de cada comida), como fármaco que disminuye la absorción de calcio, aplicándose a 38 enfermos (32%). En algunas enfermas postmenopáusicas (n=8) se emplearon estrógenos (Succinato de estriol 2 mg/ 1 ó 2 veces al día) lo que supone un 7%. A todos los enfermos se les instauró una dieta restringida en calcio, independientemente del fármaco usado.

B.- Datos Clínicos (Tabla XVII)

Al inicio del tratamiento la clínica que presentaban estos 85 enfermos fue la siguiente:

-Sintomatología renal: La litiasis fue el dato más frecuente de todos, ocurriendo en 51. De ellos, 42 expulsaron cálculos y 22 precisaron cirugía de los cálculos. La infección urinaria, aunque ocurrió en menor medida, afectó a 20 enfermos.

-Sintomatología ósea: El dolor articular fue el síntoma más frecuente de este tipo, ocurriendo en 43 de ellos. Sin embargo este dato debe de ser interpretado con cautela, pues debido a la edad elevada de estos enfermos, el que tengan estos dolores no puede ser interpretado únicamente como originado por el HPP. El dolor óseo en 22 y las fracturas en 6 son otros síntomas menos frecuentes.

-Sintomatología digestiva: La pirosis en 45 y el estreñimiento en 37 son los más frecuentes. El ulcus en 13 aunque ocurre en menor medida, tiene una alta incidencia si se compara con la población sana.

-Otras: La astenia en 50 enfermos es, tras la litiasis, el dato más frecuente. En menor proporción la hipertensión arterial, en 17. Incluimos en este apartado la concurrencia con otras enfermedades como el Paget en 3 y diabetes en 8.

C.-Datos Bioquímicos (Tabla XVIII)

La media de los datos analíticos más característicos en estos enfermos es, una calcemia de 11.3 mg/dl con una hipofosforemia de 2.6 mg/dl y una FA de 9.1 UKA que está en los límites altos de la normalidad. La PTH es de 275 pmol/ml aunque con gran desviación estándar, debido a los datos muy elevados de los casos más graves que contrastan con los enfermos con PTH normal, que es de un 13% del total.

La función renal inicial, medida por el aclaramiento de creatinina, estaba conservada siendo de 88 ml/min. Igualmente existe una desviación estándar elevada por

aclaramientos bajos que nunca fueron inferiores a 50 ml/min.

Otros datos a tener en cuenta es la RTP que está descendida a 70%, la ECa elevada con 294 mg% al igual que el IECa de 0.250 mg%. La Hp urinaria al igual que la FA se encuentra en el límite alto de la normalidad con 46 mg/24 horas.

El contenido mineral óseo corregido para edad y sexo mediante un z-score indica, al igual que ocurría con todo el grupo de HPP, una mayor afectación de hueso trabecular. La media de pérdida de contenido mineral óseo es menor que la observada en el grupo total, lo que indica una mayor incidencia de tratamiento médico entre los enfermos con mejor DMO.

D.-Tipo de tratamiento elegido (Tabla XIX)

Como hemos descrito, los tratamientos fundamentales usados han sido la celulosa fosfato (Cel.Ph) y la dieta baja en calcio, siendo otros, como los estrógenos, usados en situaciones muy concretas.

Los criterios para que un paciente fuera tratado de forma conservadora se basan en la ausencia de alguno de todos los siguientes datos:

- 1.-Hipercalcemia sintomática o persistente superior a 11.5 mg/dl.
- 2.-Disminución de la función renal global (Ccr<60 ml/min)
- 3.-Litiasis renal metabólicamente activa o infectada
- 4.-Ulcus activo, pancreatitis recidivante.
- 5.-Enfermedad crónica con grave riesgo quirúrgico.
- 6.-Mal control evolutivo del enfermo.

D.1.-Razones para la elección de tratamiento

En este apartado analizamos las razones para la elección de tratamiento, que pese a la gran cantidad de años transcurridos entre los primeros enfermos vistos y los últimos, no ha sufrido cambios.

No existen diferencias en los datos clínicos ni analíticos entre los distintos grupos al inicio del tratamiento, lo que indica una gran homogeneidad entre ellos. Sin embargo, existe una tendencia hacia alguno de los tipos de tratamiento, según esos criterios, que constituyen las razones de selección de uno u otro.

-Litiasis renal: Existe una mayor incidencia de cólico renal en los tratados con CelPh, así como de eliminación de cálculos.

-Otros datos clínicos de interés: Una mayor incidencia de estreñimiento y astenia en el grupo tratado con CelPh.

-Datos analíticos: La calcemia, fosforemia es semejante, pero la RTP es menor en los tratados con Cel.Ph (72% vs 69%), mientras que la ECa y IECa ocurre lo contrario, siendo mayores en este grupo (264 vs 316 mg/24h y 0.24 vs 0.26 mg%). Igualmente es paradójico que en enfermos tratados con dieta tengan una PTH mayor que los de la Cel.Ph (461 vs 205 pmol/ml).

Por estos resultados podemos concluir que los datos clínicos sin afectación ósea, y los analíticos de hipofosfaturia e hipercalciuria han sido los elementos empleados en mayor medida para la selección del tipo de tratamiento.

D.2.-Complicaciones del tratamiento

Ningún tratamiento hubo de ser suspendido por efecto secundario del fármaco. Como únicas complicaciones cabe destacar el fracaso del tratamiento y que analizaremos en el siguiente apartado.

Tabla XVI

CARACTERISTICAS GENERALES DEL GRUPO MEDICO

NUMERO DE ENFERMOS: 85

SEXO

Varones	23	27.1
Mujeres	62	72.5

EDAD MEDIA

Edad	Limites
49.3 ± 14.64	15 - 77

FORMA CLINICA

Tipo	Pacientes	(%)
Litiasis renal	24	28.2
Hipercalcemia	17	20
Asintomática	21	24.7
Osea	0	0
Normocalcémica	12	14.1
M.E.N.	8	9.4
Familiar	3	3.5

PACIENTES QUE TRAS TRATAMIENTO MEDICO FUERON OPERADOS

Numero	(%)	Años de Tratamiento
31	36.5	6.2 ± 4.2 (1-16)

TIPO DE TRATAMIENTO

Celulosa Fosfato	38	32.3
Estrógenos	8	6.8
Dieta	39	60.9

Tabla XVII

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL GRUPO MEDICO

Número de Pacientes: 85

	Número	(%)
Cólico renal	51	60
Inf. Urinaria	20	23.5
Exp. Cálculos	42	49.4
Num. Cálculos	-	-
Cirug. de cálculos	22	25.8
Dolor óseo	26	30.5
Fracturas	6	7
Sint. Articular	43	50.6
Ulcus	13	15.3
Pirosis	45	52.9
Estreñimiento	37	43.5
Polidipsia	31	36.5
Astenia	50	58.8
Calcificación	16	18.8
Paget	3	3.5
HTA	17	20
Diabetes	8	9.4

Tabla XVII

CARACTERISTICAS ANALITICAS DEL GRUPO MEDICO

Número de Pacientes: 85

	Analítica	Rango	% Patológicos
Ca (mg/dl)	11.3 ± 0.9	9.4 - 14.3	87
Cr (mg/dl)	1 ± 0.3	0.6 - 2.2	25.8
Ccr (ml/min)	88.2 ±21.1	37 - 135	34.1
P (mg/dl)	2.6 ± 0.5	1.8 - 3.9	61.2
RTP (%)	70.7± 10.3	38.7 - 89.9	78.8
AU (mg/dl)	5.82 ± 1.7	2.6 - 10.5	47.1
F.A. (UKA)	9.1 ± 4.35	3.3 - 24	23.5
Mg (mg/dl)	1.9 ± 0.23	1 - 2.7	14.1
Glu (mg/dl)	115.9±40.5	76 - 340	51.8
Col (mg/dl)	219.7±50.5	121 - 355	67.6
Tg (mg/dl)	129 ± 50.5	34 - 392	22.2
Cl (meq/l)	105.5 ± 5	92 - 115	47.1
R.A. (meq/l)	24.6 ± 3.3	16 - 36.5	5.8
Cl/P	41.7 ± 8.2	24.9 - 62.8	52.9
Au/Cr	0.502 ±0.2	0.167-0.915	29.4
Eca (mg/24h)	294.8 ±114	92 - 582	36.5
IECa (mg%)	0.25 ±0.09	0.061-0.463	74.1
IEMg (mg%)	0.09 ±0.08	0.012-0.078	17.6
EHp (mg/24h)	46.2 ±19.2	17.4 -124.1	37.6
Hp/Cr	0.04 ±0.02	0.016-0.121	65.8
PTH (pmol/ml)	275.4 ±279	24 - 1260	80.3
AMPc (pmol/ml)	82 ± 11.3	57 - 99	100
OSC (ngr/ml)	5.8 ± 2.5	1.2 - 10	56
Vit.D(pgr/ml)	41.6 ±13.7	20.2 - 72.5	23.1
Ca47 (h)	0.9 ± 0.4	0.13 - 1.67	61.3

CONTENIDO MINERAL OSEO

Valores Medios de densitometria ósea

Radial (z-Score)	-0.94 ± 1.04 (-2.4 a 0.77)
Lumbar (z-Score)	-1.8 ± 1.27 (-3.9 a 1.5)

Tabla XIX

GRUPO MEDICO Datos iniciales según tipo de tratamiento

	Celulosa Ph n = 38	Significación	Dieta n = 47
Col.Renal	26		15
Inf.Urinaria	8		8
Exp.Cálculo	21		12
Cir.Cálculo	12		8
Dolor óseo	10		5
Fracturas	3		0
Sint. articu	16		13
Ulcus	5		3
Pirosis	21		10
Estreñimiento	16		13
Polidipsia	15		8
Astenia	20	*	18
Ca (mg/dl)	11.4 ± 1		11.5 ± 0.7
Cr (mg/dl)	1.03 ± 0.3		0.97 ± 0.2
Ccr (ml/min)	88.8 ± 23.1		86.9 ± 19.2
P (mg/dl)	2.6 ± 0.4		2.6 ± 0.4
RTP (%)	69.6 ± 10.9		72.02 ± 8.3
F.A (UKA)	8.3 ± 3.7		8.5 ± 3.5
Eca (mg/24h)	316.4 ± 123.1		264.1 ± 77.2
IECa (mg %)	0.26 ± 0.1	*	0.24 ± 0.08
IEMg (mg %)	0.09 ± 0.1		0.08 ± 0.03
EHp (mg/24h)	45.1 ± 18.1		47.3 ± 23.9
Hp-Cr	0.03 ± 0.01		0.04 ± 0.02
PTH (pmol/ml)	205.2 ± 248.9	**	461.4 ± 354.3

Significación: *p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

3.- ANALISIS DE LA POBLACION QUIRURGICA

3.A.- Características generales (Tabla XX)

Se han estudiado un total de 74 enfermos, que fueron PTX como primer tratamiento. Este grupo estaba formado por 25 varones y 49 mujeres, con una edad media de 44.5 años. Este grupo ha sido estudiado durante un tiempo medio de 8.36 ± 3.5 (5-18) años. Las formas clínicas más frecuentes en este grupo son la de litiasis renal con un 43% y la hipercalcémica en el 16%, las más comunes, destacando la forma asintomática en un 12%.

Solo 2 casos del total (2.7%), debieron ser reintervenidos por haber fracasado la primera intervención. Estas PTX fue realizadas fuera de la institución.

Las forma anatomopatológica más frecuente fue el adenoma con un 80%, seguido de la hiperplasia en un 17% y del carcinoma en un 3% .

Los motivos por lo que fueron intervenidos nuestros pacientes cuando fueron explorados por primera vez son los siguientes:

- Calcio superior a 11 mg% en 12 casos
- Enfermedad ósea en 4 casos
- Litiasis activa o infectada en 4 casos
- Ningún caso fue operado por deterioro en su función renal. Un paciente presentó una Cr de 2 pero con un aclaramiento de 17 ml/min, que indica una mala recogida de la orina. Este enfermo no tenía litiasis, pero fue intervenido pues padecía una nefropatía que podría evolucionar mal con la hipercalcemia.

- En 32 casos se intervino por padecer dos o más de los criterios antes señalados.

- Los restantes 21 casos: 3 son MEA jóvenes, sin otro criterio para ser intervenidos. Otros 9 son pacientes mayoritariamente jóvenes, sin ningún motivo de los anteriormente expuestos. Existe un grupo de 9 enfermos que

fueron operados solo por presentar nefrolitiasis, pero sin criterios de ser metabólicamente activa.

Bajo nuestro punto de vista se han operado los pacientes que reunían los requisitos vigentes en la actualidad, los MEA y los jóvenes, existiendo un grupo de 9 pacientes con litiasis que no cumplían ningún requisito.

3.b.-Datos clínicos y analíticos

La población que inicialmente fue tratada quirúrgicamente, tenían como datos clínicos más relevantes los renales, presentando un 67% de ellos cólicos renales y un 60% con expulsión de cálculos. Menor incidencia tienen las molestias osteoarticulares, con dolor óseo en un 39% y articular en un 54% de ellos. Otros datos frecuentes son la astenia, en un 63%, y polidipsia en un 58%. Un 39% tenían calcificaciones ectópicas y un 25% eran hipertensos (Tabla XXI).

Los datos analíticos eran los más llamativos, así la calcemia media sobrepasaba los 12 mg % y el fósforo era inferior a 2.5 mg%. La reabsorción ósea era importante con una FA de 15.2 UKA y una eliminación de Hp de 61 mg/24 horas (Tabla XXII).

Existe una pérdida de contenido mineral óseo importante, tanto radial como lumbar, siendo una de las indicaciones principales de cirugía.

3.C.- Fracasos, complicaciones y recidivas

La técnica quirúrgica presenta una serie de complicaciones, que obligan a su uso de forma estudiada. Las incidencias de toda intervención quirúrgica pueden ponerse de manifiesto en esta intervención. Sin embargo, en nuestro caso no se ha producido ninguna complicación, dependiente de la cirugía en las 105 realizadas, incluyendo aquí, no solo a los intervenidos de forma inicial sino a los enfermos operados tras tratamiento conservador.

Se han producido 8 (7%) exploraciones en blanco, derivadas de la dificultad en localizar las glándulas. En un caso existía una glándula paratiroidea única. De las 8, tres se produjeron en otros hospitales. Tres de ellas se volvieron a operar y cinco no, por lo que fueron tratadas médicamente. De todos ellos solo uno se trataba de un carcinoma de paratiroides.

Otra complicación es el hipoparatiroidismo, que en nuestro caso ocurrió en 4 casos (3.5%). Dos de estos casos son exploraciones blancas reintervenidas.

3.D.- Relación con la anatomía patológica

Hemos observado una serie de diferencias entre los datos clínicos y analíticos según la anatomía patológica que, como veremos en la discusión, coinciden con las expresadas por otros autores (**Tabla XXIII**).

En las formas hiperplásicas existe una mayor incidencia de cólico renal (92 % vs 61%) (MEN), así como expulsión de cálculos (76% vs 54%) y de necesidad de cirugía de esta litiasis (66% vs 32%). Las diferencias bioquímicas se resumen al mejor aclaramiento de creatinina en la hiperplasia (98.4 vs 82.9), y una menor reabsorción ósea, con una FA (11.2 vs 15.4) y una EHp (49.4 vs 61.8).

Después de la intervención la respuesta fue diferente en ambos grupos de tal forma que en los adenomas existía más pirosis (0 vs 3.3%), estreñimiento (8.3% vs 24.6%) y polidipsia (0 vs 11.5%). Salvo la calcemia, no existen diferencias analíticas entre ambos grupos. Así el calcio de la forma hiperplásica es estadísticamente superior (10.2 vs 9.7) (**Tabla XXIV**).

CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL GRUPO QUIRURGICO

Número de enfermos: 74

SEXO

	Numero	(%)
Varones	25	33.8
Mujeres	49	66.2

EDAD MEDIA

Edad	Límites
44.5 ± 13.9	15 - 77

FORMA CLINICA

Tipo	Numero	(%)
Litiasis Renal	32	43.2
Hipercalcemia	12	16.2
Asintomática	9	12.2
Osea	7	9.4
Normocalcémica	3	4.1
M.E.N.	7	9.4
Familiar	4	5.4

	Numero	(%)
FRACASO QUIRURGICO	2	2.7

ANATOMIA PATOLOGICA

	Pacientes	(%)
Adenoma	59	79.7
Hiperplasia	13	17.6
Carcinoma	2	2.7

Tabla XXI

CARACTERISTICAS CLINICAS DEL GRUPO QUIRURGICO
Número de Pacientes: 74

	Número	(%)
Cólico renal	50	67.5
Inf.Urinaria	17	22.9
Exp.Cálculos	44	59.4
Num.Cálculos	7.2	-
Cirug. de cálculos	29	39.2
Dolor óseo	29	39.2
Fracturas	5	6.7
Sint. Articular	40	54
Ulcus	13	17.5
Pirosis	32	43.2
Estreñimiento	42	56.7
Polidipsia	43	58.1
Astenia	47	63.5
Calcificación	28	37.8
Paget	1	1.3
HTA	18	24.3
Diabetes	9	12.1

Tabla XXII

CARACTERISTICAS ANALITICAS DEL GRUPO QUIRURGICO

Número de Pacientes: 74

		Rango	% Patológicos
Ca (mg/dl)	12.1±1.2	8.5 - 16	94.6
Cr (mg/dl)	1 ± 0.3	0.6 - 2.4	29.7
Ccr (ml/min)	86.5±29.7	17 - 139	40.5
P (mg/dl)	2.5 ± 0.6	1.3 - 4.9	70.3
RTP (%)	68.5± 12.2	38.2 - 87.2	71.6
AU (mg/dl)	6.2 ± 1.7	2.8 - 10.8	58.1
F.A. (UKA)	15.2± 10.9	3.5 - 64.7	62.2
Mg (mg/dl)	2 ± 0.25	0.8 - 2.5	7.7
Glu (mg/dl)	112.5±46.1	36 - 397	43.2
Col (mg/dl)	214.2±53.7	119 - 370	54.8
Tg (mg/dl)	115.1±62.8	58 - 260	12.5
Cl (meq/l)	106.8± 4.2	98 - 117	52.7
R.A. (meq/l)	23.5 ± 3.2	16 - 30.2	12.1
Cl/P	45.1± 11.6	23.3 - 82.3	63.5
Au/Cr	0.511 ±0.2	0.034 - 0.93	25.7
Eca (mg/24h)	315.2 ±141	41.4 - 727	50
IECa (mg%)	0.28 ±0.14	0.068 - 0.73	75.7
IEMg (mg%)	0.085±0.06	0.018 - 0.04	22.4
EHp (mg/24h)	60.8 ±35.2	17.6 - 199	43.2
Hp/Cr	0.06 ±0.02	0.015 - 0.19	83.3
PTH (pmol/ml)	390 ±592.6	23 - 3360	68.7
AMPc (pmol/ml)	83.6 ± 9.1	64.8 - 99.2	100
OSC (ngr/ml)	11.21 ±7.2	2.6 - 25	75
Vit.D(pgr/ml)	46.6 ±28.7	29 - 104	16.6
Ca47 (h)	0.9 ± 0.4	0.3 - 1.7	53.3

CONTENIDO MINERAL OSEO

Valores medios de densitometría ósea

Radial (z-Score)	-1.60 ± 1.27 (-5.05 a 1.08)
Lumbar (z-Score)	-1.52 ± 1.42 (-3.9 a 0)

Tabla XXIII

GRUPO QUIRURGICO
Resultados según anatomía patológica
ADENOMA VS HIPERPLASIA
RESULTADOS INICIALES

Cólico renal	P<0.01	Ca (mg/dl)	No signif.
Infc.Urinaria	No signif.	Cr (mg/dl)	No signif.
Exp. cálculos	P<0.1	Ccr (ml/mn)	P<0.05
Cir.Cálculos	P<0.05	P (mg/dl)	No signif.
Dolor óseo	No signif.	RTP (%)	No signif.
Fracturas	No signif.	Au (mg/dl)	No signif.
Sin.Articular	No signif.	F.A. (UKA)	P<0.1
Ulcus	No signif.	Mg (mg/dl)	No signif.
Pirosis	No signif.	Glu (mg/dl)	No signif.
Estreñimiento	No signif.	Col (mg/dl)	No signif.
Polidipsia	No signif.	Cl (meq/l)	No signif.
Astenia	No signif.	R.A. (meq/l)	No signif.
Paget	No signif.	Cl/P	No signif.
Hipertensión	No signif.	Au/Cr	No signif.
Diabetes	No signif.	Eca (mg/24h)	No signif.
		IEca (mg %)	No signif.
		IEmg (mg %)	No signif.
		EHp (mg/24h)	P<0.1
		Hp/Cr	No signif.
		PTH (pmol/ml)	No signif.
		AMPc (pmol/ml)	No signif.

Tabla XXIV

GRUPO QUIRURGICO
Resultados según anatomía patológica
ADENOMA VS HIPERPLASIA
RESULTADOS FINALES

Cólico renal	No signif.	Ca (mg/dl)	P<0.05
Infc.Urinaria	P<0.01	Cr (mg/dl)	No signif.
Exp. cálculos	No signif.	Ccr (ml/mn)	No signif.
Cir.Cálculos	No signif.	P (mg/dl)	No signif.
Dolor óseo	No signif.	RTP (%)	No signif.
Fracturas	No signif.	Au (mg/dl)	No signif.
Sin.Articular	No signif.	F.A. (UKA)	No signif.
Ulcus	No signif.	Mg (mg/dl)	No signif.
Pirosis	P<0.001	Glu (mg/dl)	No signif.
Estreñimiento	P<0.1	Col (mg/dl)	No signif.
Polidipsia	P<0.01	Cl (meq/l)	No signif.
Astenia	No signif.	R.A. (meq/l)	No signif.
Paget	No signif.	Cl/P	No signif.
Hipertension	No signif.	Au/Cr	No signif.
Diabetes	No signif.	Eca (mg/24h)	No signif.
		IEca (mg %)	No signif.
		IEmg (mg %)	No signif.
		EHp (mg/24h)	No signif.
		Hp/Cr	No signif.
		PTH (pmol/ml)	No signif.
		AMPc (pmol/ml)	No signif.

4.-ANALISIS DE LOS PACIENTES QUE COMENZANDO CON TRATAMIENTO CONSERVADOR FUERON POSTERIORMENTE OPERADOS

4-1.-Razones de la supresión del tratamiento médico

De los 85 enfermos que fueron tratados inicialmente de forma conservadora 31 (36,5%) fueron operados con posterioridad, cuando llevaban una media de 6.16 años (1-16 años) de tratamiento.

El grupo está formado por 25 mujeres (80%) y 6 hombres(20%), con una edad media de 45 ± 14 años. La forma clínica mas frecuente fue la normocalcémica con 9 casos (29%), seguido de la forma hipercalcémica y la asintomática en 7 casos (22%), cada una. De los 31 casos solo uno (3.2%), fracasó en la primera intervención, teniendo que volver a ser intervenido (Tabla XXV). El tipo anatomopatológico de HPP es semejante al del grupo quirúrgico, con un 73% de adenomas, un 23% de hiperplasias y un 3% de carcinomas.

Si analizamos la totalidad de los enfermos , al comienzo del tratamiento, frente a los datos recogidos justo antes de operarse (tabla XXVI), no observamos diferencias significativas ni en la clínica ni en la bioquímica. Es más, los únicos datos estadísticamente significativos lo son de mejoría. Esta semejanza induce a pensar que no es el empeoramiento sino la no mejoría la que ha inducido a decantarse por la cirugía. Parece que el hecho de tratarse de una población de pacientes más joven, que en los no operados (47 vs 51 años), fuera un factor determinante.

Hemos analizado individualmente los factores que han determinado en cada enfermo la suspensión del tratamiento médico y la realización de la cirugía. En este análisis pormenorizado de las causas destacan las siguientes:

1.-Persistencia de la actividad de la litiasis renal: En 7 casos, la repetición de cólicos fue la causa de la suspensión del tratamiento médico.

2.-La pérdida de hueso objetivada por DMO en 7 ocasiones, aunque a estos hay que añadir otros 3, que fueron operados por persistir dolores osteoarticulares, sin una objetivación densitométrica. Se tuvo en cuenta una pérdida acelerada en personas, fundamentalmente jóvenes.

3.-Hipercalcemias importantes en 5 casos que empeoraron durante el tratamiento conservador. A estos hay que añadir otros 2 con bioquímicas alteradas, de forma mantenida, y que no era la calcemia (PTH y ECa). Un caso fue intervenido, por presentar un cuadro agudo de astenia, poliuria y síntomas digestivos de probable causa hipercalcémica.

4.-Existe un grupo de 7 enfermos, que por causas diversas, fueron operados, estando clínicamente asintomáticos, con unos datos analíticos aceptables, sin pérdida ósea, ni empeoramiento de la función renal. Este grupo tiene una especial importancia, pues valora la subjetividad en la selección del tratamiento. La decisión de suprimir el tratamiento viene indicado, de forma personal, sin tener causa objetivable alguna. Igualmente el cambio de actitud del paciente se observa en este grupo, indicando al médico su preferencia por la opción quirúrgica.

6.-En todos estos enfermos existe la posibilidad de no realización del tratamiento. Este es un factor difícilmente cuantificable y que, sin embargo, tiene gran importancia. Como se trata de una enfermedad que precisa un tratamiento crónico, este es mal llevado por algunos de ellos.

4.B.-Comparación con la evolución quirúrgica (Tabla XXVII)

Este grupo de pacientes, tras la intervención quirúrgica, han sido seguidos durante una media de 4.62 ± 4.3 años, evolucionando de la siguiente forma:

Clínicamente se demostró una mejoría generalizada que fue significativa exclusivamente en los síntomas urinarios, especialmente cólicos renales, expulsión de cálculos e infecciones urinarias. El resto de la sintomatología no sufrió variaciones estadísticamente significativas.

Estas diferencias fueron mayores en los datos analíticos, de tal forma que estas fueron significativas en el calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, eliminación urinaria de calcio, e índice de excreción de calcio. Otros parámetros no lo fueron, como creatinina, aclaramiento de creatinina y eliminación de hidroxiprolina urinaria. Esta diferencia entre la fosfatasa alcalina, que mejora, y la hidroxiprolina urinaria, dificulta el concretar que la reabsorción ósea mejorara de una forma sustancial.

4.C.-Razones de la elección quirúrgica como segunda opción

Este grupo de pacientes fue tratado de forma conservadora, por la ausencia de sintomatología, o la benignidad clínica y analítica. El determinar las causas de la elección quirúrgica, como segunda opción, es analizar las causas del fracaso médico o determinar porqué 7 enfermos que no se ajustaban a los criterios fueron operados. Ya hemos analizado las razones del fracaso médico, pero falta el análisis del grupo no definido.

Tabla XXV

CARACTERISTICAS GENERALES DEL GRUPO DE FRACASO MEDICO
Número de enfermos: 31

SEXO

Varones	6	19.4
Mujeres	25	80.6

EDAD MEDIA

Edad	Límites
45.7 ± 14.3	18 - 77

FORMA CLINICA

Tipo	Pacientes	(%)
Litiasis renal	5	16.1
Hipercalcemia	7	22.6
Asintomática	7	22.6
Osea	0	0
Normocalcémica	9	29
M.E.N.	3	9.6
Familiar	0	0

Número (%)

FRACASO Q.	1	3.2
------------	---	-----

ANATOMIA PATOLOGICA

	Pacientes	(%)
Adenoma	22	73.3
Hiperplasia	7	23.3
Carcinoma	1	3.3

Tabla XXVI

GRUPO DE FRACASO MEDICO

	INICIAL	Significación	PREQUIRURGICO
Col.Renal	18	**	8
Inf.Urinaria	7		3
Exp.Cálculo	15		7
Cir.Cálculo	9		0
Dolor óseo	8		10
Fracturas	2		0
Sint. articu	15		10
Ulcus	5		4
Pirosis	22		7
Estreñimiento	14	*	6
Polidipsia	11		3
Astenia	19	***	7
Ca (mg/dl)	11.54 ± 1.1		11.4 ± 1.41
Cr (mg/dl)	1.0 ± 0.2		1.03±0.02
Ccr (ml/min)	91.4 ± 20.6		85.3 ± 24.7
P (mg/dl)	2.5 ± 0.4		2.7 ± 0.4
RTP (%)	69.9 ± 11.2		73.01 ± 7.5
F.A (UKA)	9.3 ± 4.5		12.4 ±8.2
Eca (mg/24h)	289.3 ± 0.17		266.7±122.7
IECa(mg %)	0.251 ± 0.11		0.219±0.08
IEMg(mg %)	0.085 ± 0.03		0.06 ± 0.03
EHP (mg/24h)	48.9 ± 17.10	*	39.1 ± 9.2
HP-Cr	0.041 ± 0.02		0.033± 0.01
PTH (pmol/ml)	332.9± 346.9		403.2±798.9

Significación *p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

Tabla XXVII

DATOS TRAS LA CIRUGIA EN EL GRUPO DE FRACASO MEDICO

Col.Renal	0	Ca (mg/dl)	9.71±0.61
Inf.Urinaria	1	Cr (mg/dl)	1.02±0.17
Exp.Cálculo	1	Ccr (ml/min)	85.88±27.51
Cir.Cálculo	0	P (mg/dl)	3.4±0.51
Dolor óseo	10	RTP (%)	79.3±5.8
Fracturas	1	F.A (UKA)	7.6±2.05
Sint. articu	13	Eca (mg/24h)	165.2±104.6
Ulcus	2	IECa (mg %)	0.129±0.08
Pirosis	3	IEMg (mg %)	0.075±0.03
Estreñimiento	4	EHp (mg/24h)	36.15±18.8
Polidipsia	0	Hp/cr	0.03±0.012
Astenia	10	PTH (pmol/ml)	-

5.-COMPARACION DE LAS POBLACIONES CON TRATAMIENTO CONSERVADOR VERSUS QUIRURGICO

En este apartado estudiaremos las diferencias observadas con el tratamiento conservador y quirúrgico tras 8.7 y 8.4 años de seguimiento respectivamente.

5.A.- Grupo con tratamiento conservador

Todos los datos clínicos mejoraron tras el tratamiento conservador (**Tabla XXVIII**). Es especialmente significativa la mejoría de los síntomas renales y de estado general. De tal forma los cólicos renales, expulsión de cálculos y la cirugía de los mismos descendieron con una significación de $p < 0.001$. Los síntomas generales, dependientes de la hipercalcemia, como la astenia, estreñimiento, ulcus y la polidipsia mejoraron con una diferencia estadísticamente significativas de $p < 0.001$. Mejoraron igualmente, aunque no de forma significativa, los datos subjetivos de afectación osteoarticular (**Gráficos I al IV**)

Otro dato que merece comentario aparte es el aumento de enfermos hipertensos, que se pone en relación no solo con los datos bioquímicos, sino también con la edad de los enfermos. Con posterioridad veremos cómo en el grupo quirúrgico ocurre el mismo aumento de casos en el tiempo de seguimiento.

En los bioquímicos se produce una mejoría en prácticamente todos los datos (**Tabla XXIX**), aunque solo el Ca, Mg, y PTH son estadísticamente significativos para una $p < 0.05$ y la ECa con una $p < 0.01$. La FA aumenta significativamente pasando de 8.7 a 10.7 UKA, lo que no se corrobora con otros datos de reabsorción ósea como la EHp que pasa de 44.7 a 39.8 mg/24h (**Gráficos III a X**).

Los datos de masa ósea (**Tabla XXXI**), medidos con densitometría a nivel radial, detectan un empeoramiento que no es estadísticamente significativo, en el tiempo estudiado. El empeoramiento del hueso a nivel lumbar es significativo ($p < 0,01$) (**Gráficos XI y XII**).

5.B.-Grupo con tratamiento quirúrgico

La mejoría en los datos clínicos es general (**Tabla XXVIII**) siendo los datos renales y los generales los mas beneficiados. Igualmente mejoran estadísticamente, aunque en menor medida, los síntomas óseos. Llama la atención un aumento de la incidencia de hipertensión en estos enfermos (**Gráficos I al IV**).

Los datos bioquímicos, al igual que los clínicos, mejoran de forma significativa (**Tabla XXX**). Se incluyen los marcadores de reabsorción ósea, tanto la FA como la EHp, al igual que la Ca, P y ECa. Como ocurría con el tratamiento conservador no se deteriora la función renal medida por el aclaramiento de creatinina (**Gráficos III a X**).

La DMO media (**Tabla XXXI**), tanto en hueso radial como lumbar, sufren una mejoría inicial, estadísticamente significativa ($p < 0.001$) para el CMO lumbar, en los pacientes paratiroidectomizados. Esta mejoría no alcanza, al menos en la media de años estudiados, a los valores normales para la población. Esto demuestra una detención del deterioro de la masa ósea, pero no una recuperación de ésta a niveles normales (**Gráficos XI y XII**).

5.C.-Comparación final de ambos tratamientos

En el análisis de los diferentes datos estudiados, al final de ambos tratamientos, no se observan diferencias significativas por lo que respecta a los datos clínicos.

Los bioquímicos son significativamente mejores en el grupo quirúrgico, especialmente el Ca, P, RTP, con una $p < 0.001$. Otros igualmente significativos son la FA, ECa, IECA. Desciende la progresión tanto de la afectación renal como de la Ca responsable de parte de la nefrolitiasis.

En los pacientes con cólico renal postratamiento, tanto médicos como quirúrgicos, no hay diferencias ni de la Ca, ni de la ECa. La calcemia, sin embargo, es significativamente mayor en el grupo de tratamiento

conservador, en los enfermos con dolor óseo($p < 0.001$), articular($p < 0.001$), pirosis($p < 0.05$), astenia($p < 0.01$) e HTA ($p < 0.01$). Esto indica que estos síntomas no son necesariamente dependientes de la calcemia, sino que dependen de otros múltiples factores.

No hay diferencias en la FA ni en EHp en los pacientes con dolor óseo, al final de ambos tratamientos, ni del Cr y Ccr en pacientes con recidiva de la litiasis.

Estos datos explican que pese a una notoria mejoría bioquímica del HPP, tras la cirugía, no se diferencia clínicamente del conservador. Es decir, el tratamiento conservador de las formas de HPP leve o asintomático, mejora o impide que empeore este clínicamente, con una mejoría menos importante, que el quirúrgico, de los mecanismos bioquímicos responsables.

5.D.-Evolución de los distintos criterios para la selección de terapéutica quirúrgica en el HPP asintomático tratado médicamente.

En este apartado analizaremos la evolución de los rasgos clínicos y analíticos que inducen a la selección de una terapéutica quirúrgica. Así, veremos la evolución de la litiasis renal, función renal, hipertensión y pérdida del contenido mineral óseo.

1.-Litiasis renal:

De los 159 enfermos estudiados, 101 (63.5%) presentaban LR inicialmente. De ellos 50 fueron operados como primer tratamiento, no siendo la LR la única causa en todos ellos. De ellos 8 (16%) recidivaron durante el seguimiento efectuado.

El resto de enfermos, 51, comenzaron a ser tratados médicamente. Al permanecer metabólicamente activa la LR fueron operados 7, posteriormente, otros 11 fueron operados por otras causas y 33 han permanecido con tratamiento médico durante más de 5 años. De estos, 4 casos permanecen metabólicamente activos. Así 11 (19%) de los 51 casos presentaron LR metabólicamente activa.

Tanto el tratamiento médico como conservador han sido eficaces en el tratamiento de la litiasis renal. Por eso la PTX es necesaria en los casos de LR metabólicamente activa, aunque el control médico de la calcemia se ofrece tan eficaz como el quirúrgico en las formas no activas. Esto nos hace concluir que la LR no es indicación obligatoria de PTX.

2.-Función renal

Hemos analizado la evolución de la función renal, medida con la Cr y el CCr, en ambos grupos. Después del seguimiento los 54 pacientes con tratamiento conservador, la Cr pasó de 1.01 ± 0.29 a 1.17 ± 0.61 , y el CCr de 86.7 ± 22.2 a 85.2 ± 31.6 . En el grupo operado la Cr varió de 1.05 ± 0.39 a 1.14 ± 0.91 , y el CCR de 85.2 ± 25.2 a 91.8 ± 29.1 . No apreciamos un deterioro de la función renal a lo largo del tiempo estudiado, con ninguno de los dos tratamientos. Esto nos hace concretar que el deterioro de la función renal no es un criterio para la intervención quirúrgica en un paciente con HPP.

3.-Hipertensión arterial

La distribución de las cifras de TA sistólica (TAS) superior a 150 y diastólica (TAD) superior a 95 mmHg en ambos grupos es la siguiente:

Tratamiento conservador: TAS > 150 en 20.37%, y TAD > 95 en 20.37% al inicio del tratamiento, permaneciendo en idénticas cifras después del tratamiento.

Tratamiento quirúrgico: TAS > 150 en 24.3% y TAD > 95 en 24.3%, pero tras el tratamiento descendió a un 18.7% de ellos.

Con estos datos concluimos que la tensión arterial no es un criterio absoluto para la selección quirúrgica en estos pacientes, pues el tratamiento médico ha controlado la HTA en el HPP moderado o asintomático.

4.-Contenido mineral óseo

El contenido mineral óseo medido por densitometría nos muestra un deterioro tanto del hueso radial como lumbar tras el tratamiento médico. Mientras, esta pérdida se frena e incluso se recupera tras el tratamiento quirúrgico (**Tabla 3**).

La pérdida acelerada del CMO, o un bajo CMO inicial al detectarse el HPP, es un parámetro a tener en cuenta a la hora de selección del tipo de terapéutica.

Tabla XXVIII

DATOS CLINICOS

	MEDICOS (n=54)		QUIRURGICO (n=74)	
	INICIAL/FINAL		INICIAL/FINAL	
Cólico Renal	33 / 4	***	50 / 6	***
Infec.Urinaria	13 / 8		17 / 7	*
Exp.Cálculos	27 / 4	***	44 / 4	***
Num.Cálculos	3.7±5.3 / 0		7.2±12.9 / 0	***
Cirugía cálculos	17 / 0	***	29 / 0	***
Cálculo:OxCaM	42.8 %		22 %	
OxCaD	19.0 %		11 %	
Car.A.	9.5 %		11 %	
F.A.M.	4.7 %		11 %	
FCa	9.5 %		14 %	
Mixto	9.5 %		25 %	
Otros	5 %		5.5 %	
Dolor óseo	14 / 9		29 / 20	
Fracturas	4 / 0	*	5 / 1	
Sint.Articular	28 / 26		40 / 1	***
Ulcus	13 / 3	***	13 / 2	**
Pirosis	8 / 8		32 / 10	***
Estreñimiento	23 / 9	***	42 / 16	***
Polidipsia	20 / 2	***	43 / 8	***
Astenia	31 / 10	***	47 / 24	***
Calcificaciones	14 / 7		28 / 12	**
Paget	3 / 3		1 / 1	
Hipertensión	8 / 14		18 / 39	**
Diabetes	8 / 7		9 / 10	

Significación: *p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

Tabla XXIX

GRUPO MEDICO
Número de Pacientes: 54
Datos Analíticos

	INICIAL	FINAL	% Patológicos Inicial/Final
Ca (mg/dl)	11.3±0.7	10.8±0.7 **	88.9 / 64.8
Cr (mg/dl)	1.1 ± 0.3	1.1±0.59	24.1 / 29.6
Ccr (ml/min)	87.1±23.2	85.2±31.6	48.1 / 51.8
P (mg/dl)	2.7 ± 0.5	2.7±0.6	51.9 / 46.3
RTP (%)	71.2± 9.8	71.2±14.8	81.5 / 68.5
AU (mg/dl)	5.7 ± 1.9	5.3±1.2	42.6 / 35.2
F.A. (UKA)	8.7± 4.3	10.7±5.1 *	20.4 / 37
Mg (mg/dl)	1.9 ± 0.2	2 ±0.2	14.8 / 9.2
Glu (mg/dl)	120.7±49.1	113.7±39	44.4 / 31.5
Col (mg/dl)	211.8±51.2	209 ±44.7	57.4 / 60
Tg (mg/dl)	128.5±99	160.8±108	21.4 / 33.3
Cl (meq/l)	105.4± 5	105 ±5	44.4 / 42.8
R.A. (meq/l)	24.8 ± 3.6	23.3±3.3	7.4 / 12.5
Cl/P	41 ± 8.4	42.47±9.2	50 / 40
Au/Cr	0.51 ±0.2	0.37±0.1	29.6 / 57.4
Eca (mg/24h)	297.8±122	240.4±167 *	38.9 / 37
IECa (mg%)	0.24 ±0.1	0.16±0.07	74.1 / 51.8
IEMg (mg%)	0.08±0.09	0.08±0.04	12.9 / 33.3
EHp (mg/24h)	44.7 ±20.3	39.8±15.9	40.7 / 23.4
Hp/Cr	0.06 ±0.02	0.03±0.01	61.1 / 47.8
PTH (pmol/ml)	243.4±232	153.5±141 **	80.5 / 51.3
AMPc (pmol/ml)	81.9 ±11.3		96.5 / -
OSC (ngr/ml)	4.9 ±2.4		41.1 / -
Vit.D(pgr/ml)	39.1 ±11.2		11.1 / -
Ca47 (h)	0.9 ± 0.4		61.9 / -

Significación: *p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

Tabla XXX

GRUPO QUIRURGICO
Número de Pacientes: 74
Datos Analíticos

	INICIAL	FINAL	% Patológicos
Ca (mg/dl)	12.1±1.2	9.8±0.9 ***	94.6 / 10.8
Cr (mg/dl)	1 ± 0.3	1.1±0.9	29.7 / 27
Ccr (ml/min)	86.5±29.7	91.8±29	40.5 / 39.2
P (mg/dl)	2.5 ± 0.6	3.4±0.7 ***	70.3 / 10.8
RTP (%)	68.5± 12.2	79.3±9 ***	71.6 / 37.8
AU (mg/dl)	6.2 ± 1.7	5.6±1.6 *	58.1 / 50
F.A. (UKA)	15.2± 10.9	8.9±4.5 ***	62.2 / 24.2
Mg (mg/dl)	2 ± 0.25	1.9±0.2	7.7 / 2.7
Glu (mg/dl)	112.5±46.1	112±27.8	43.2 / 50
Col (mg/dl)	214.2±53.7	209.2±54	54.8 / 54.7
Tg (mg/dl)	115.1±62.8	123±108.5	12.5 / 18.2
Cl (meq/l)	106.8± 4.2	102.6±4.7	52.7 / 12.4
R.A. (meq/l)	23.5 ± 3.2	23.5±3.1	12.1 / 15.4
Cl/P	45.1± 11.6	31.7±9 ***	63.5 / 20
Au/Cr	0.511 ±0.2	0.39±0.1	25.7 / 35.6
Eca (mg/24h)	315.2 ±141	182.8±121 ***	50 / 13.5
IECa (mg%)	0.28 ±0.14	0.14±0.1 ***	75.7 / 25.7
IEMg (mg%)	0.085±0.06	0.08±0.03	22.4 / 20.3
EHp (mg/24h)	60.8 ±35.2	37.5±24 ***	43.2 / 20.7
Hp/Cr	0.06 ±0.02	0.03±0.01 ***	83.3 / 100
PTH (pmol/ml)	390 ±592.6		68.7 / -
AMPc (pmol/ml)	83.6 ± 9.1		100 / -
OSC (ngr/ml)	11.21 ±7.2		75 / -
Vit.D(pgr/ml)	46.6 ±28.7		16.6 / -
Ca47 (h)	0.9 ± 0.4		53.3 / -

Significación: *p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

Tabla XXXI

VALORES MEDIOS DE DENSITOMETRIA OSEA

MEDICO

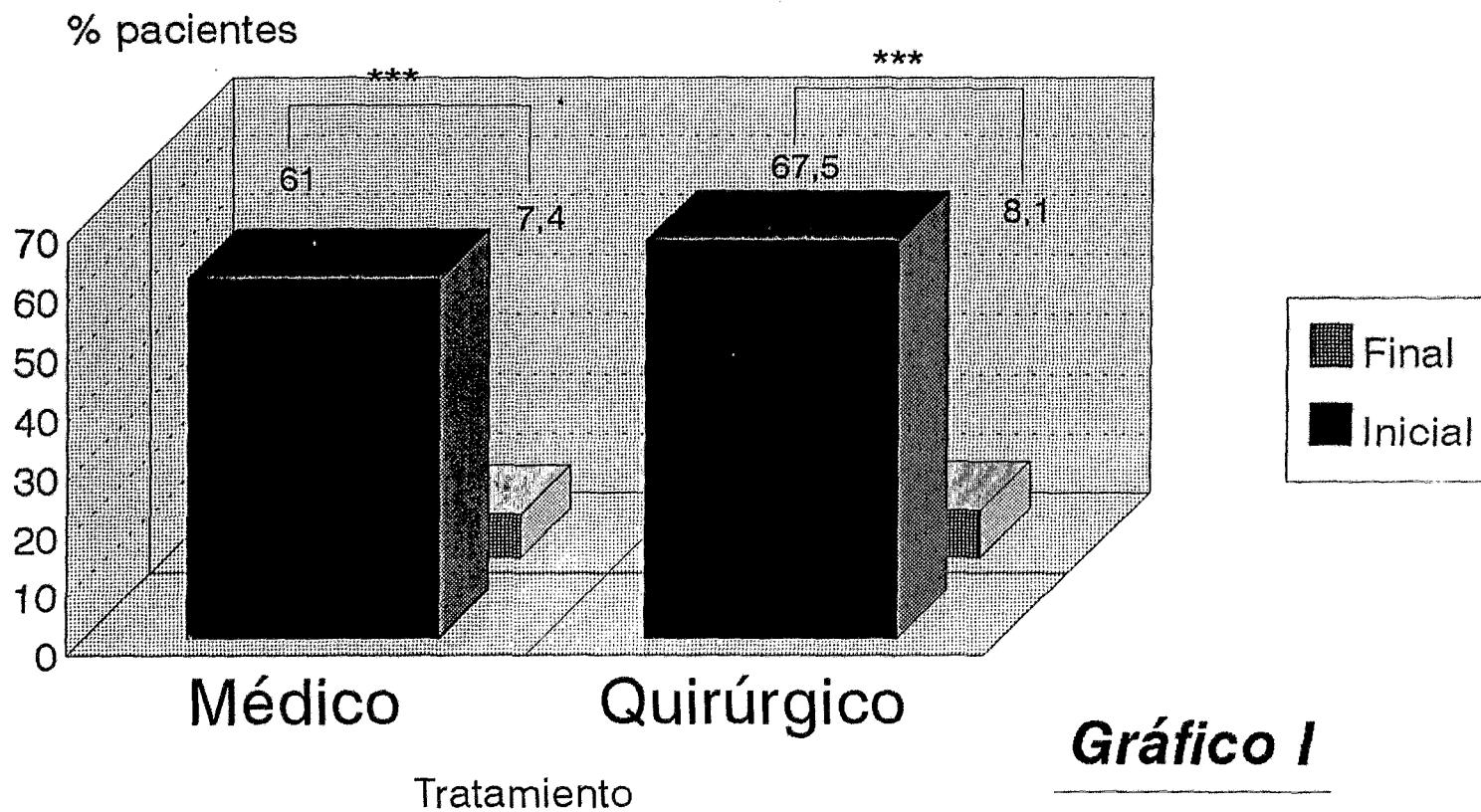
	INICIAL	FINAL
Radial (z-Score)	-0.94 ± 0.95 (-2.37 a 0.77)	-1.18 ± 1.09 (-5.1 a -0.44)
Lumbar (z-Score)	-1.8 ± 1.27 (-3.2 a 0.43)	-2.06 ± 1.18 (-3.96 a 1.74)

QUIRURGICO

	INICIAL	FINAL
Radial (z-Score)	-1.05 ± 1.27 (-5.05 a 1.08)	-0.88 ± 0.89 (-3.65 a 0.3)
Lumbar (z-Score)	-3.16 ± 1.02 (-3.9 a 0)	-2.08 ± 0.58 (-3.9 a 2.85)

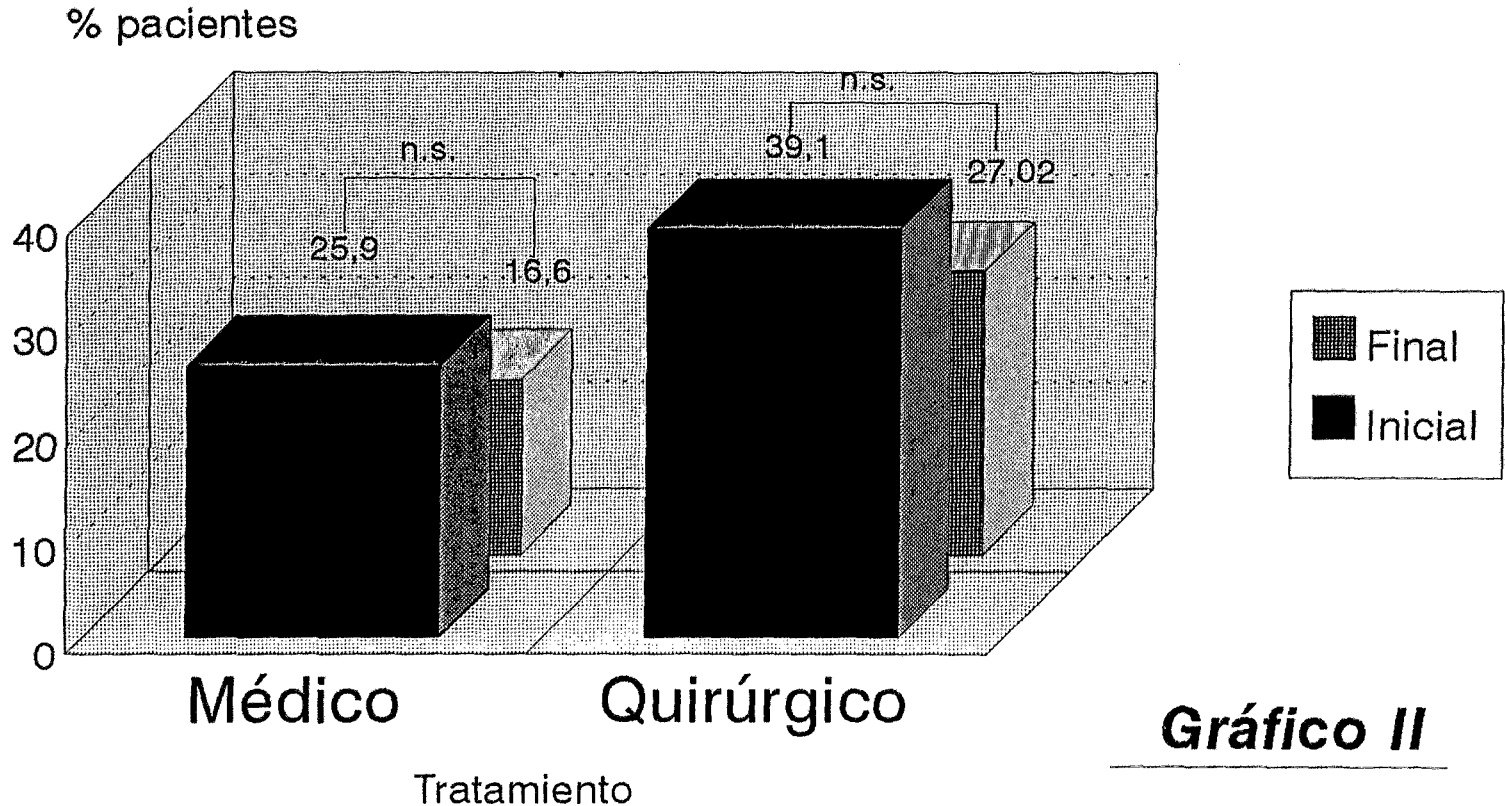
EVOLUCION CLINICA SEGUN TRATAMIENTO

Cólico renal



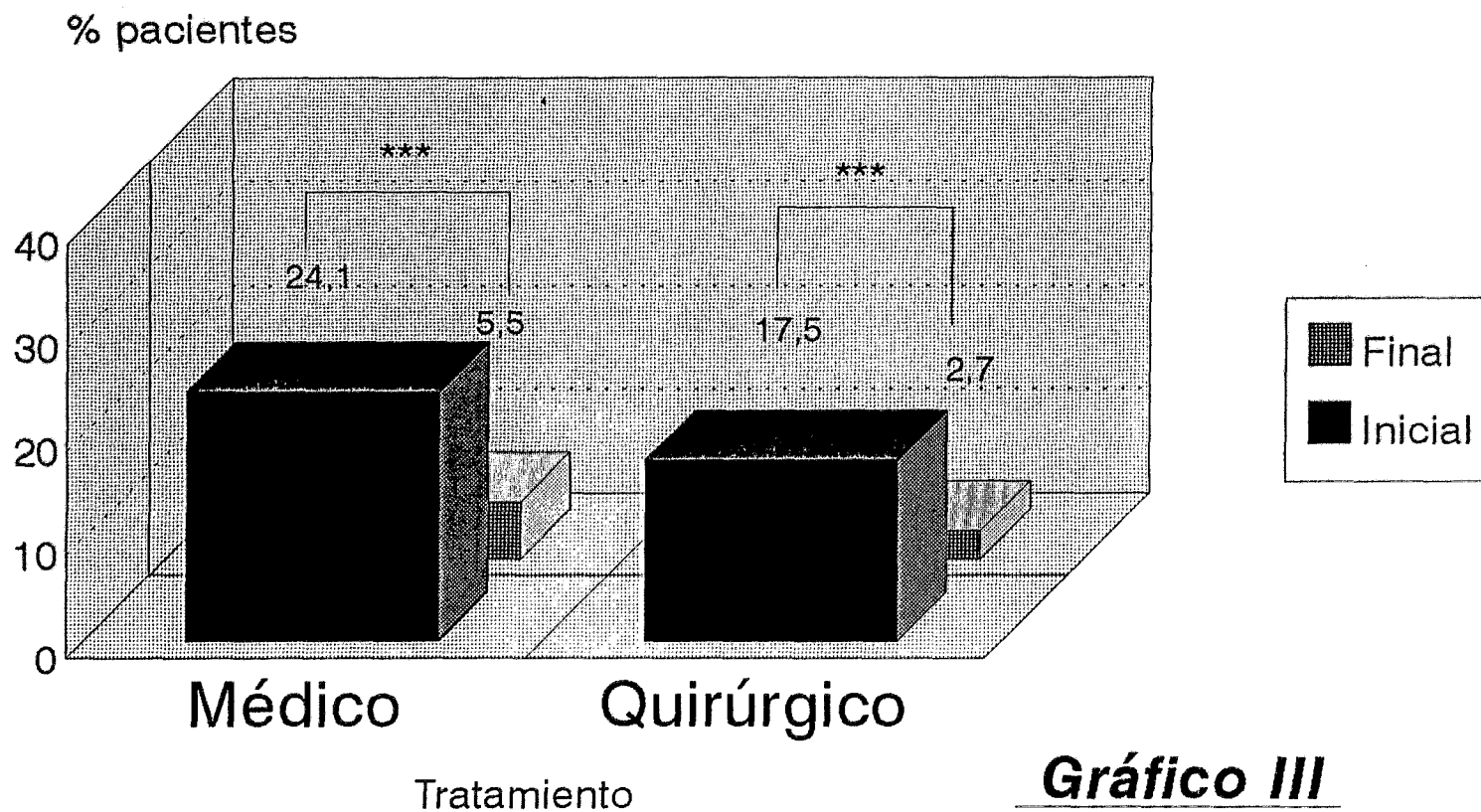
EVOLUCION CLINICA SEGUN TRATAMIENTO

Dolor óseo



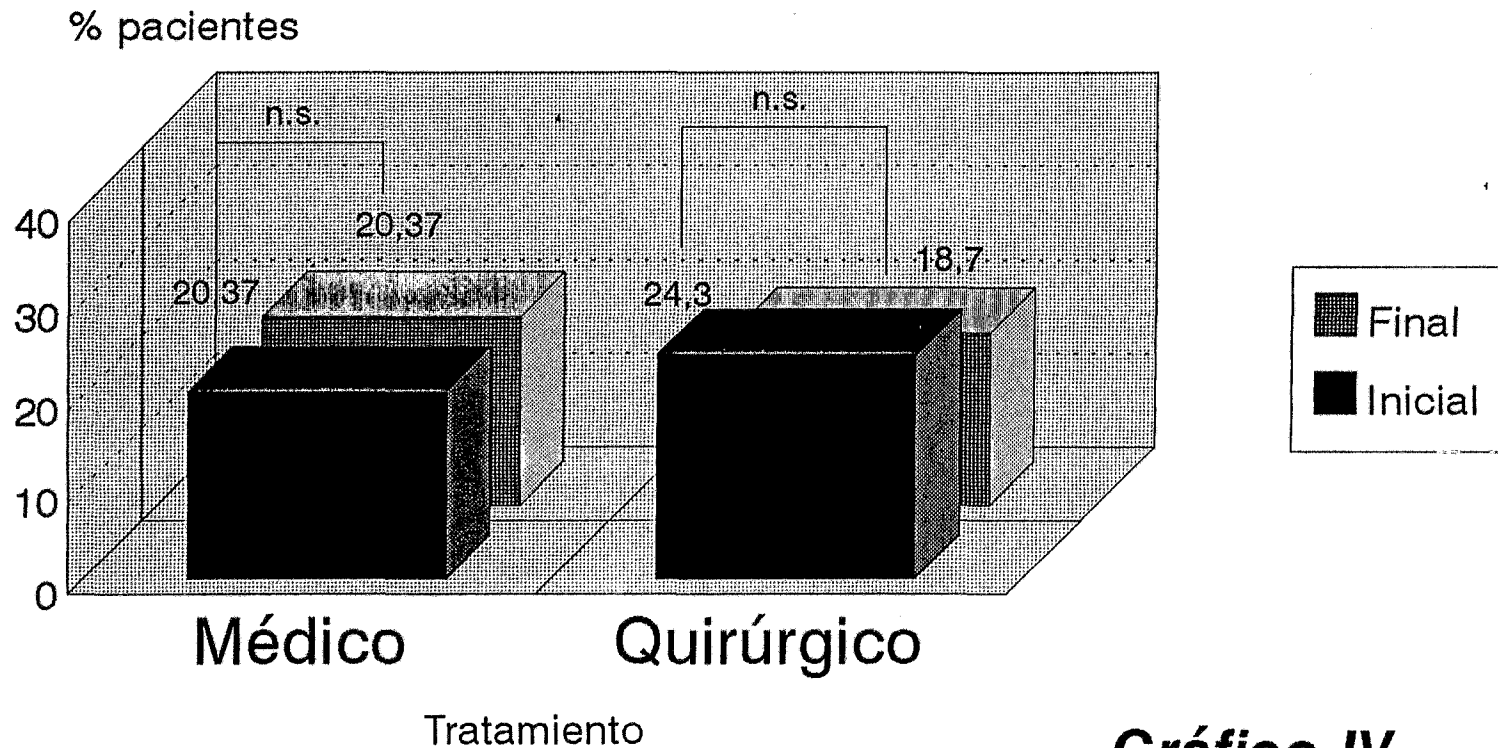
EVOLUCION CLINICA SEGUN TRATAMIENTO

Ulcus



EVOLUCION CLINICA SEGUN TRATAMIENTO

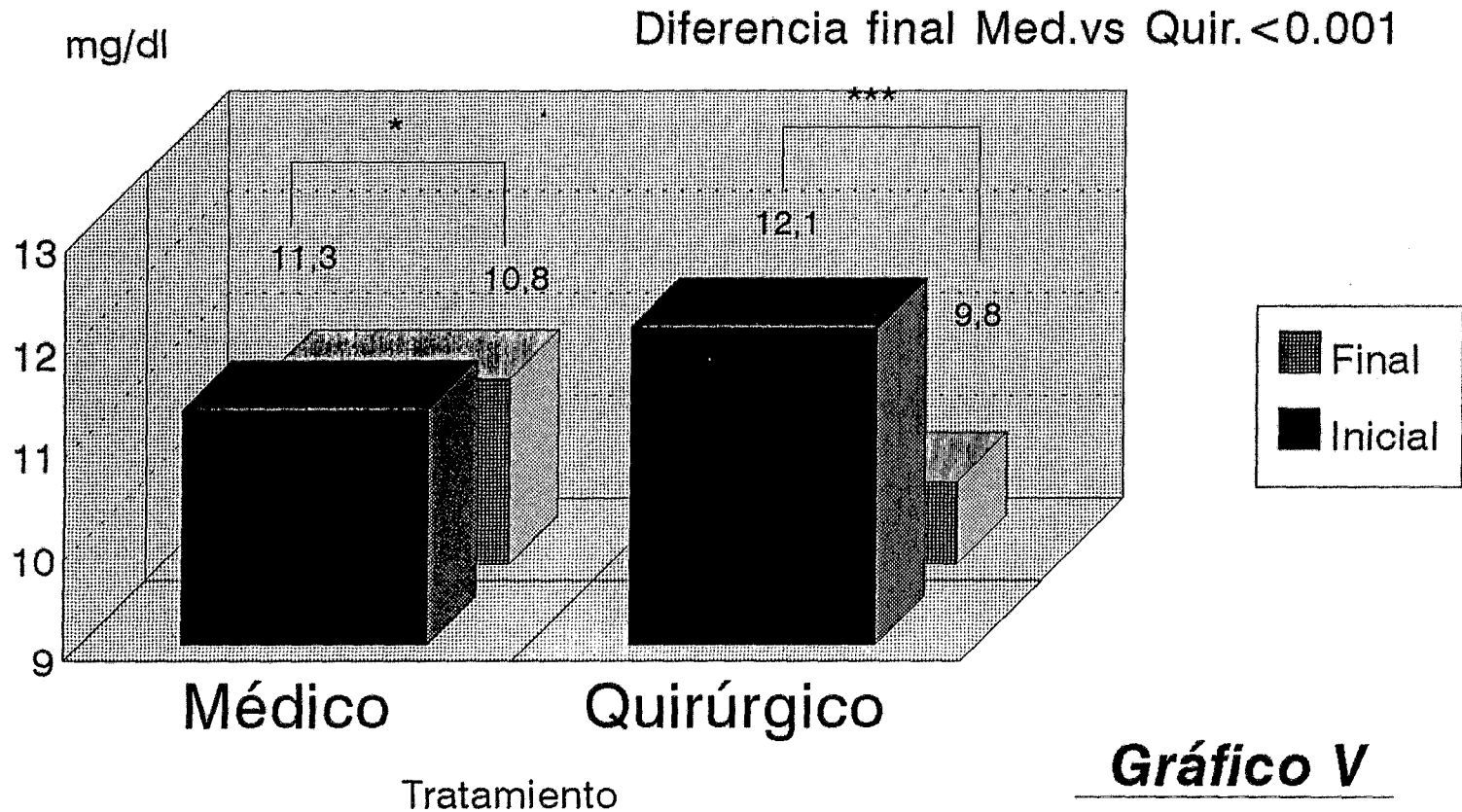
Hipertensión arterial



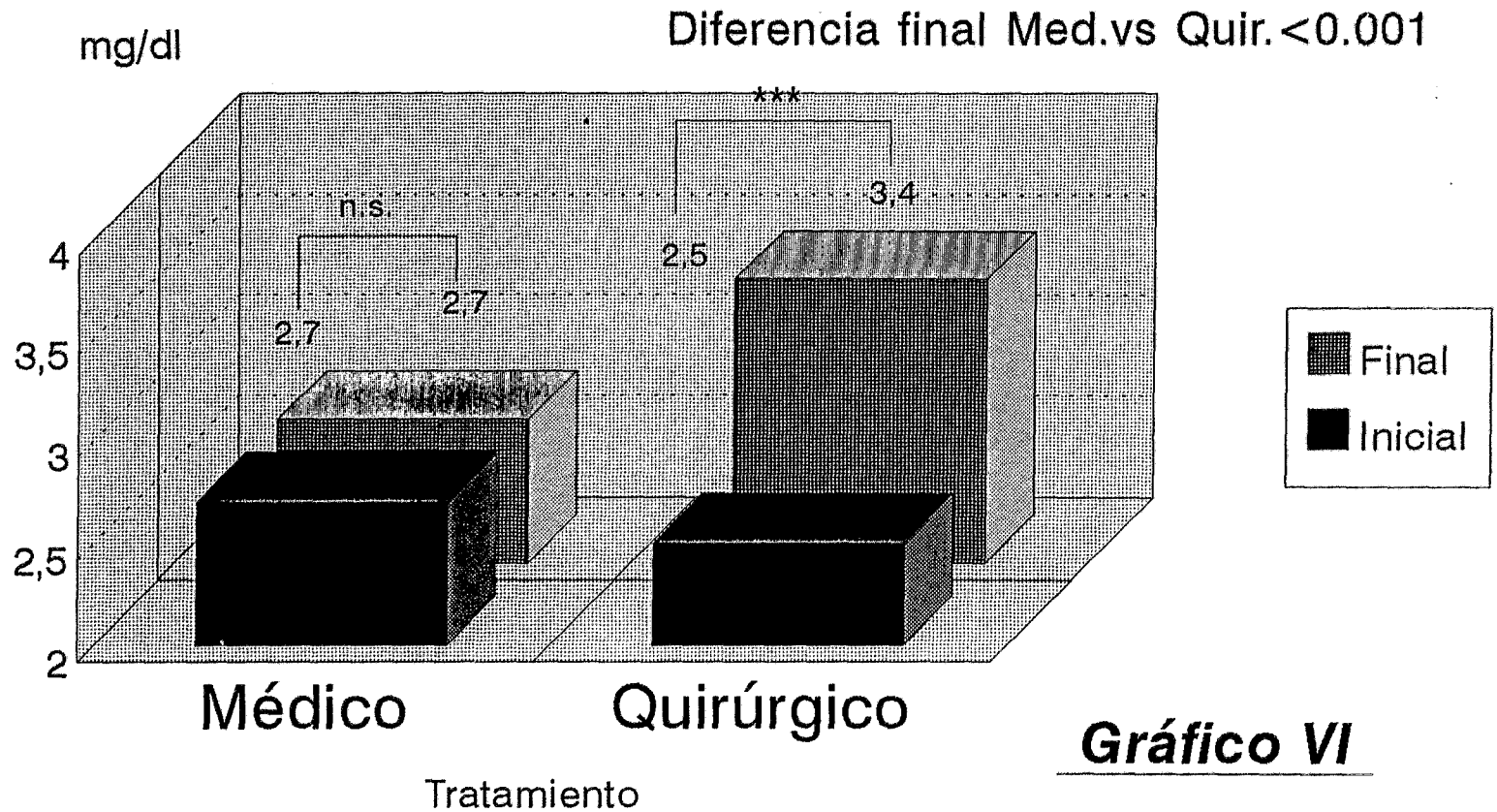
PAS > 150 mm Hg

Gráfico IV

EVOLUCION ANALITICA SEGUN TRATAMIENTO Calcio

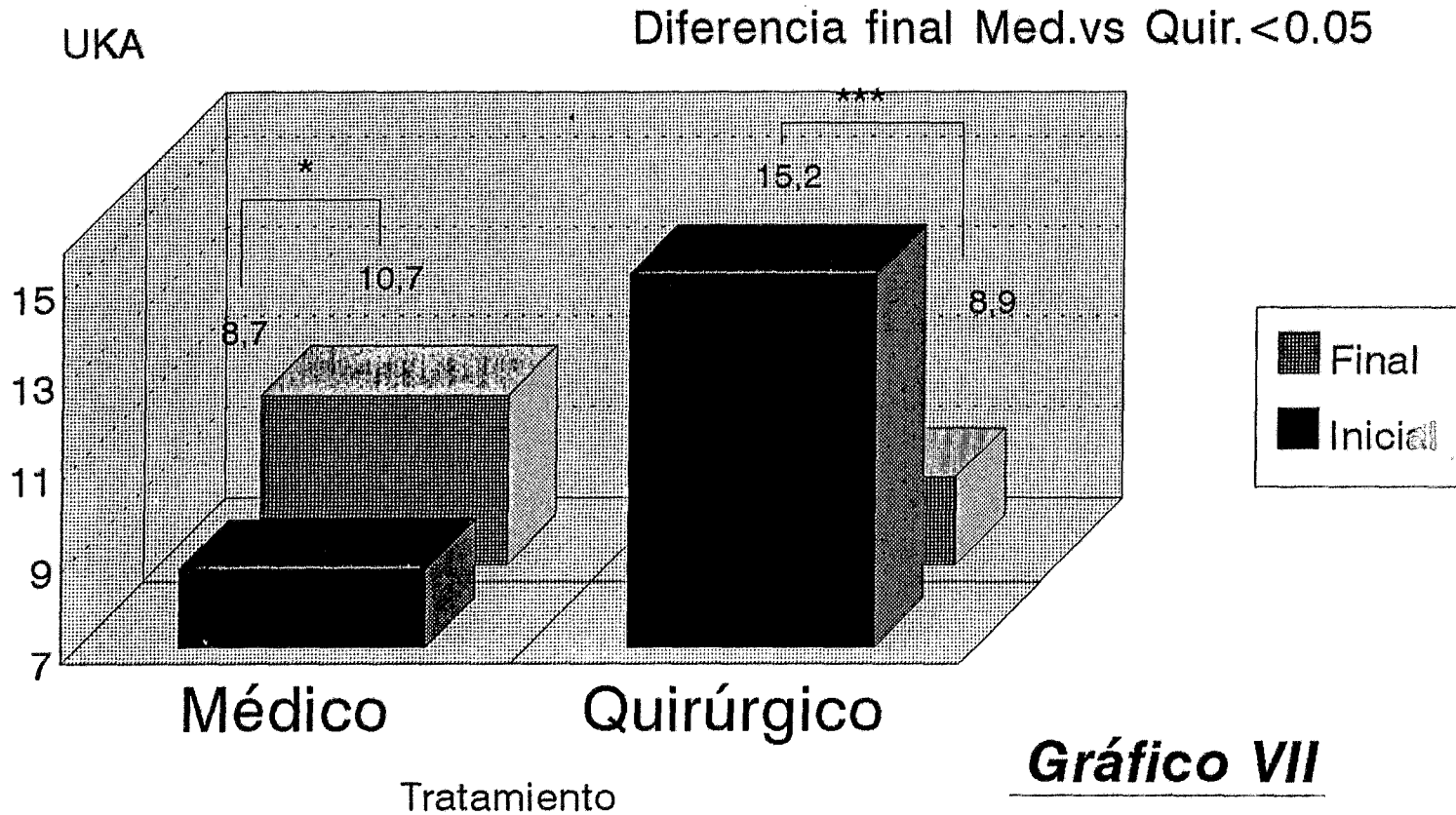


EVOLUCION ANALITICA SEGUN TRATAMIENTO Fósforo



EVOLUCION ANALITICA SEGUN TRATAMIENTO

Fosfatasa alcalina



EVOLUCION ANALITICA SEGUN TRATAMIENTO Hidroxi prolina urinaria

mg/24 h. Diferencia final Med.vs Quir. n.s.

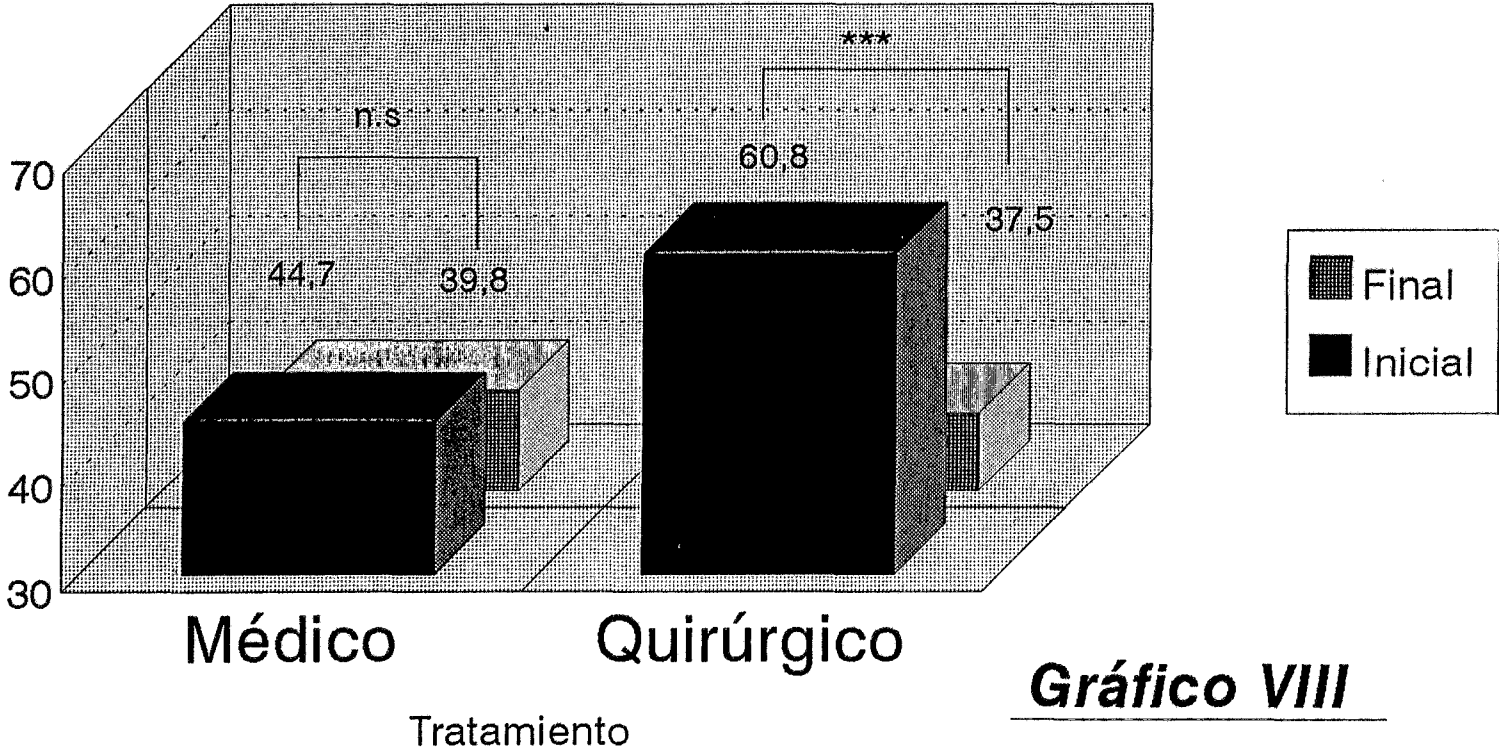
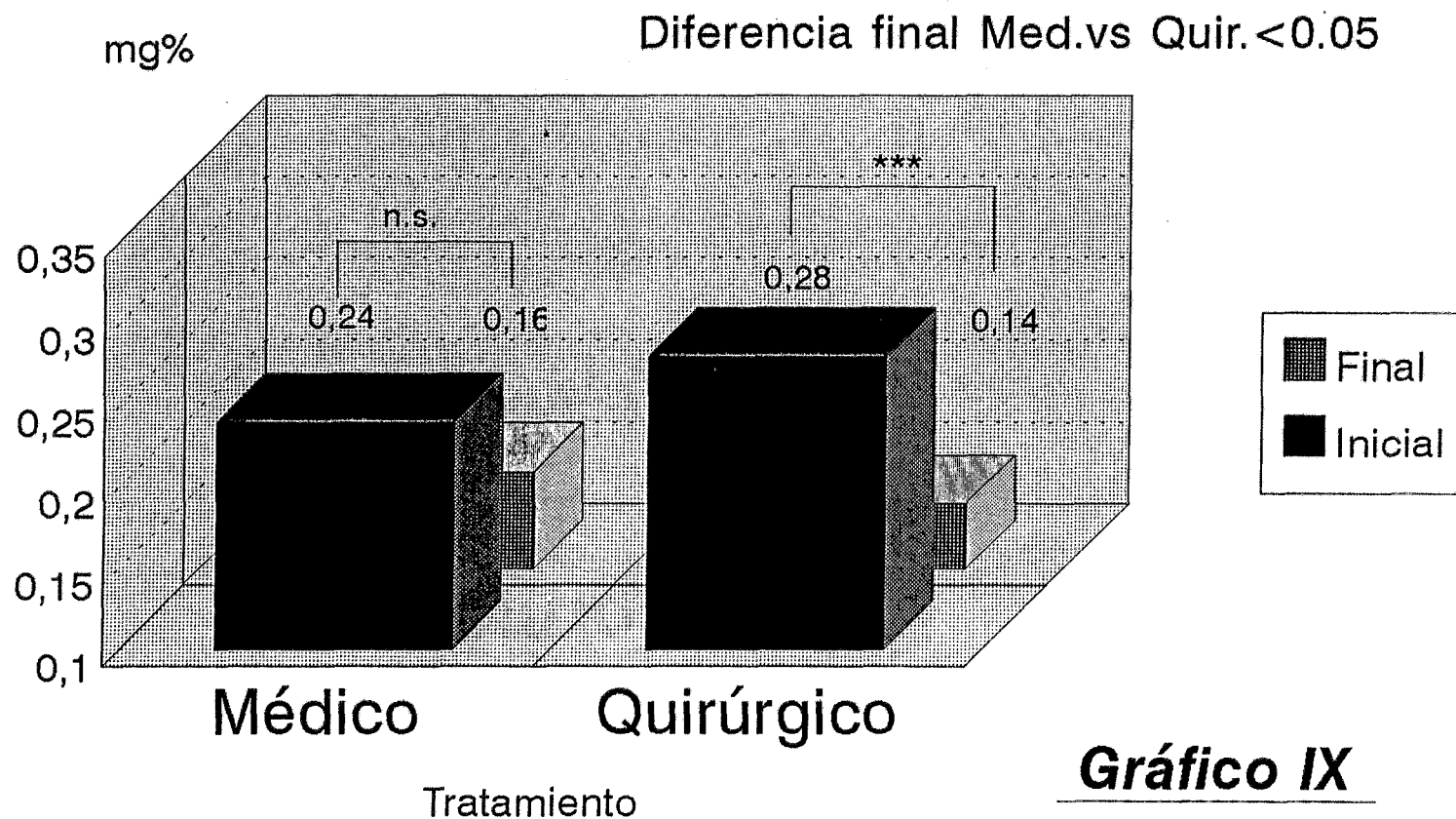


Gráfico VIII

EVOLUCION ANALITICA SEGUN TRATAMIENTO

Indice de excreción de calcio



EVOLUCION ANALITICA SEGUN TRATAMIENTO Parathormona

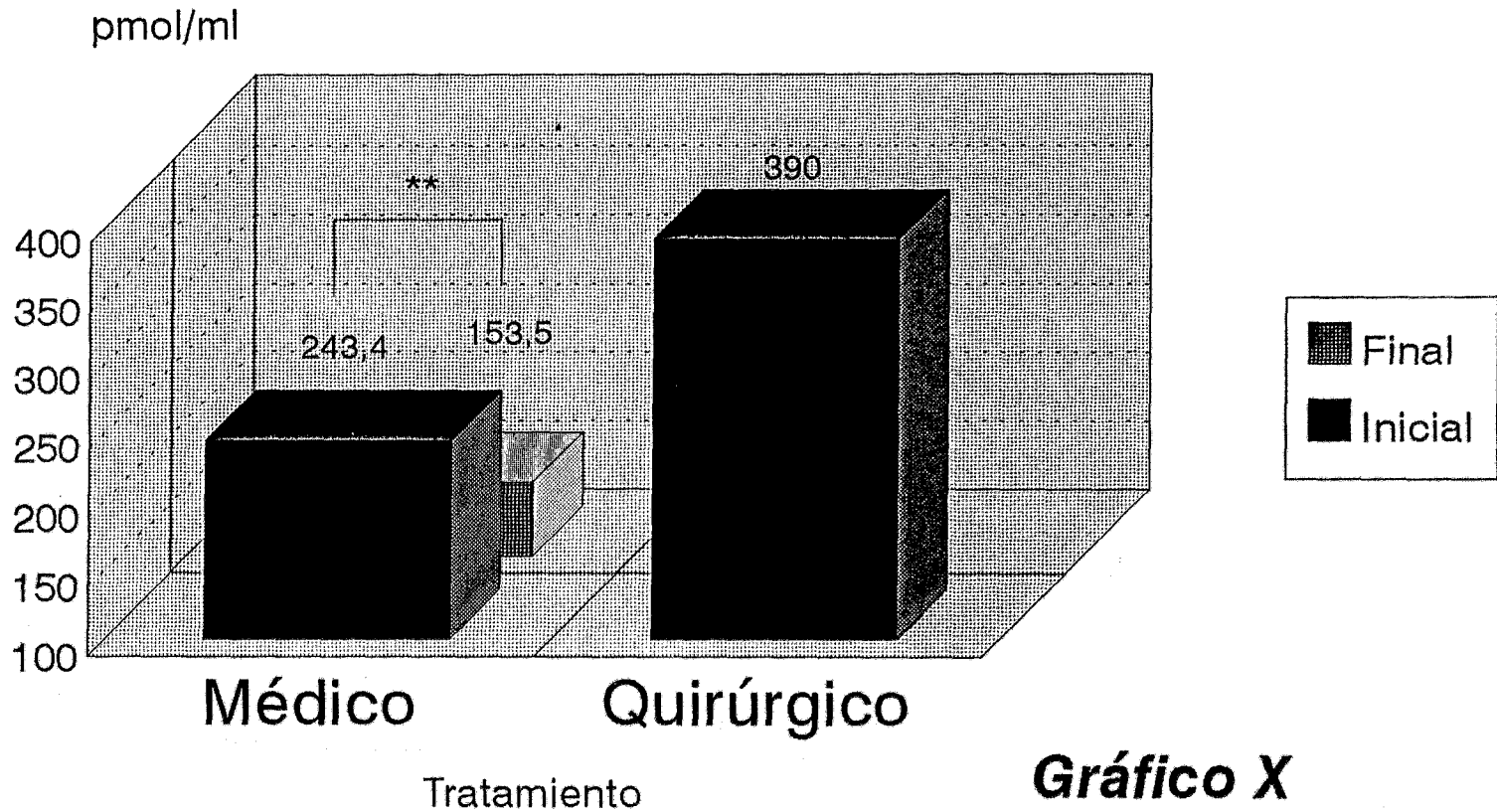
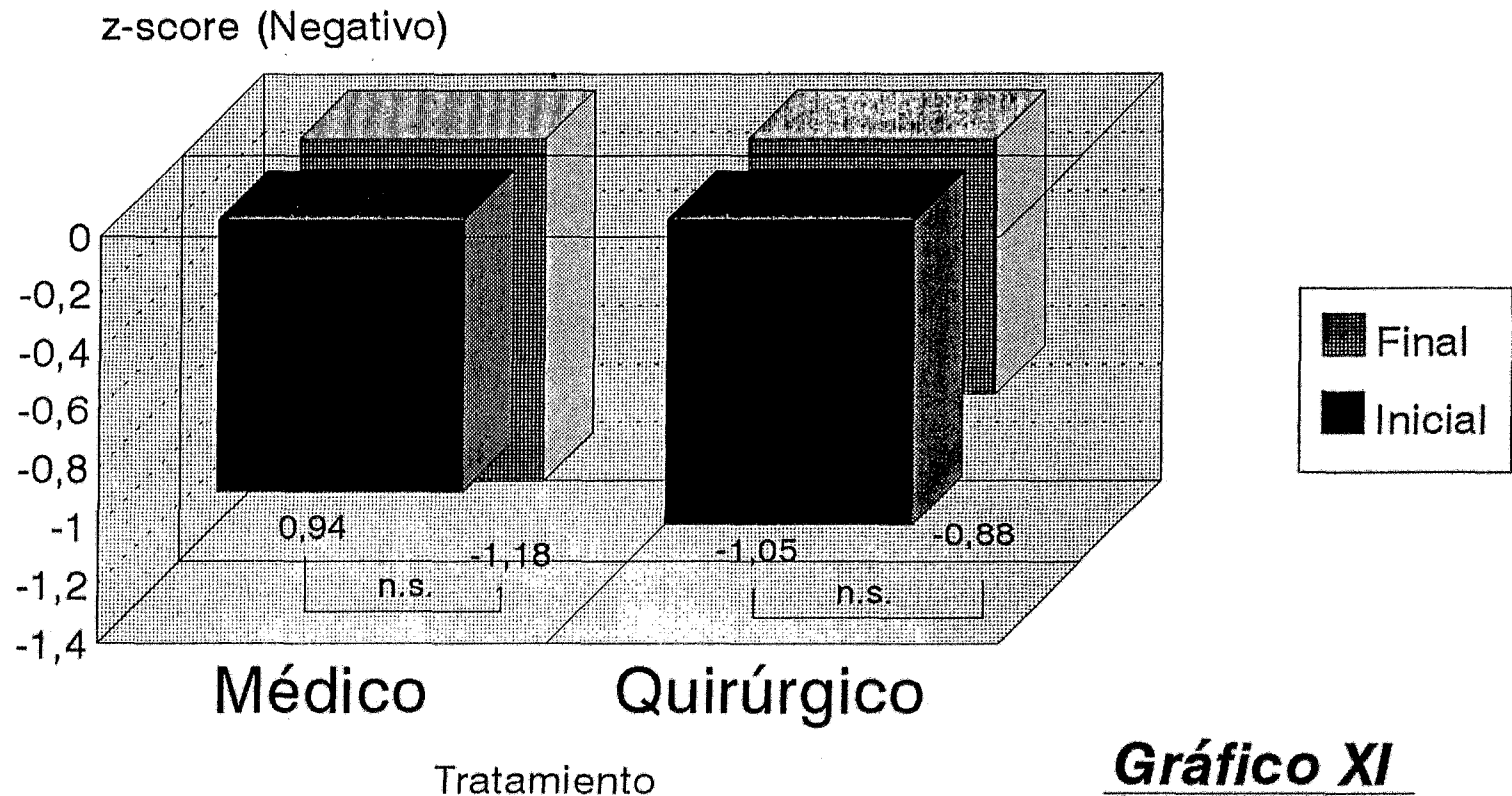


Gráfico X

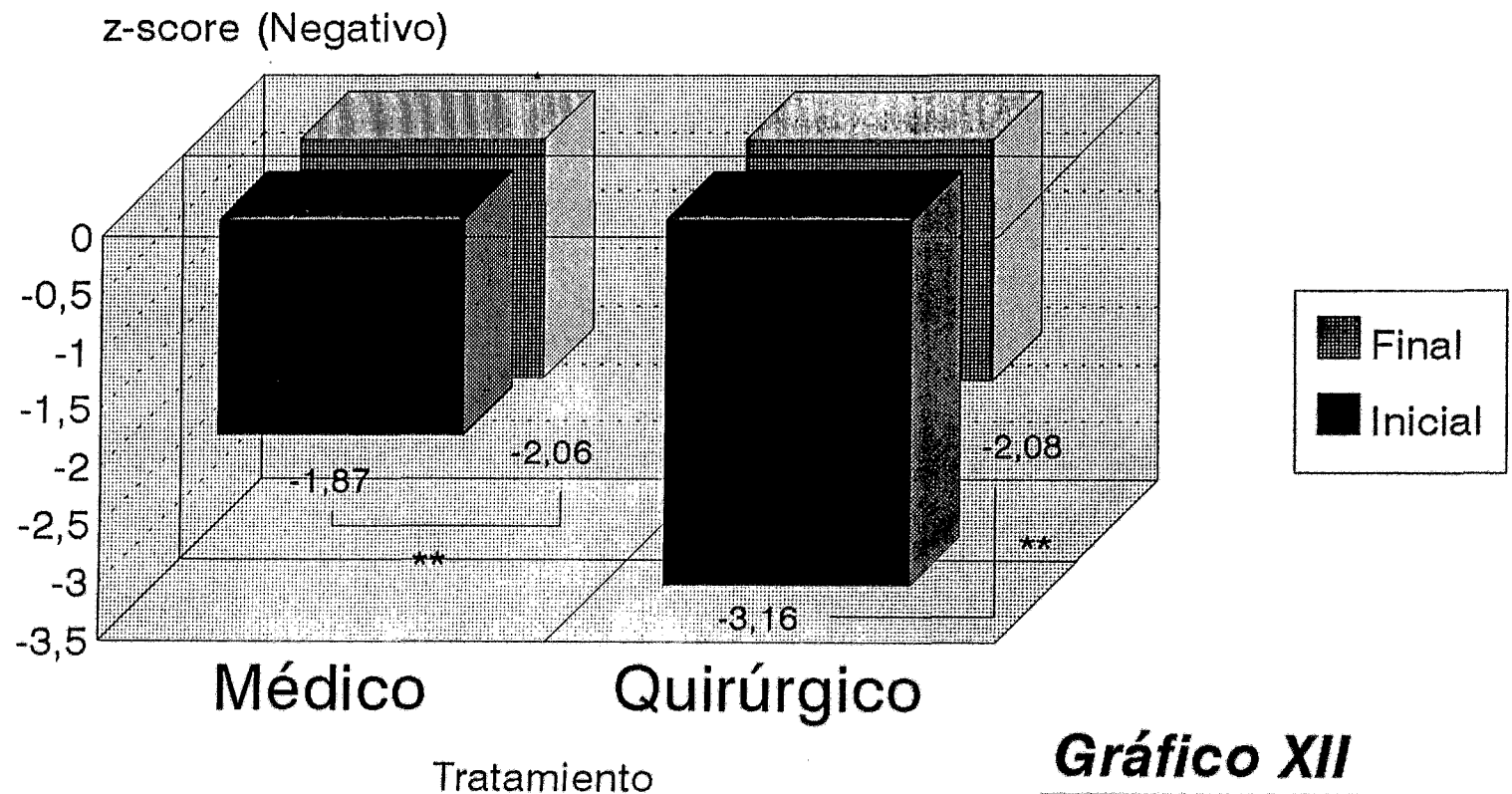
EVOLUCION OSEA SEGUN TRATAMIENTO

Contenido mineral óseo radial



EVOLUCION OSEA SEGUN TRATAMIENTO

Contenido mineral óseo lumbar



DISCUSSION

DISCUSION

1.-DEFINICION DE HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO EN NUESTRO MEDIO

1.1.-INTRODUCCION

En la definición de la historia natural del HPP, nuestros datos coinciden con los observados por otros autores, en otras zonas geográficas (143,16,104).

Así hemos comprobado una mayor frecuencia en la mujer que en el hombre con una proporción 2/1, y con una edad media de 47 años.

1.2.- FORMAS CLINICAS

Dentro de las formas clínicas hemos de destacar la gran cantidad de pacientes en los que el HPP fue detectado por una analítica de rutina. Así, un 19% son asintomáticas y un 18% son hipercalcémicas. No podemos incluir aquí las normocalcémicas puesto que todas presentaban litiasis renal y no se detectaron en una analítica de rutina. En algunas series las formas asintomáticas alcanzan el 45-47% (124,66).

Al igual que otros autores hemos observado cómo los enfermos con forma litiásica tienen una edad menor (46 vs 51 años), con una calcemia menor (11.8 vs 12.3 mg%), y con un predominio mayor de hiperplasia en la anatomía patológica (16 vs 0%) que en los pacientes con formas hipercalcémicas y óseas (199, 7, 126, 127, 4, 198).

1.2.1.- Forma ósea

Hasta ahora se detectaba el HPP por grandes lesiones óseas, siendo este el signo principal de la enfermedad tal como fue descrito por Von Recklinghausen

(195). En nuestro estudio radiológicamente presentan en un 10.9% una OFQ, un 4.3% una RSP, un 53.3% una OSP, esclerosis un 3.3% y sin alteraciones radiológicas un 28.7% . Hoy en día la incidencia de OSP es mucho mayor a la de la OFQ, que es rara. El HPP empeora además la OSP de otros procesos como la postmenopáusica (114).

Esta forma ósea aparece en 7 pacientes; 2 de ellos varones y 5 mujeres, con una edad media de 44 años, que es inferior a la del resto del grupo.

En la OSP del HPP, hemos comprobado una mayor pérdida de hueso trabecular que cortical (z-score de -2.04 vs -1.05), al igual que otros autores (41, 156, 71), aunque la pérdida era importante en ambos huesos. Otros autores encuentran mayor pérdida cortical (213, 177, 16). Esta pérdida de hueso trabecular, según unos autores, no incrementa el riesgo de fractura vertebral (211, 114), mientras que otros sí que lo relacionan (213), pudiéndose deber estas discrepancias al método de selección de los enfermos.

Algunos autores piensan que la fisiopatología ósea y renal del HPP es menos independiente de lo supuesto (177, 178), y han visto un aumento de la Eca en las formas óseas y de Hp urinaria en las litiásicas. En nuestro estudio se confirma este punto con una Hp en forma litiásica de 51.2 y una Eca en las óseas de 296.4, que aunque son inferiores a la media están muy elevadas. Bilezikian y Cols.(16) no han detectado diferencias mediante DMO, ni histomorfometría entre los pacientes con o sin nefrolitiasis.

Se ha sospechado que el desarrollo de la forma ósea o renal en el HPP estaba mediada por los niveles séricos de vitamina D, siendo estos más altos en la forma litiásica (21). Nuestro grupo ha descrito recientemente (42) unos mayores niveles de vitamina D en los enfermos con HPP, que en los controles, así como la ausencia de diferencias entre las formas ósea y litiásica de la enfermedad.

1.2.2.- Forma renal

En este apartado distinguiremos dos procesos diferentes, uno es la nefrolitiasis y el otro es la insuficiencia renal.

La litiasis renal es la forma clínica más frecuente de HPP, si excluimos a la forma asintomática. En nuestro caso, un 35% de los enfermos presentaban esta forma, aunque un 75% presentaron litiasis. Estos datos son superiores a los de Cope (30) 57% y Dent (37) del 58%. Esto se debe a que ciertas formas como la normocalcémica, por ejemplo, cursan la mayoría con litiasis.

Esta forma ocurre preferentemente en HPP con elevaciones leves de la calcemia (85,37), como formas normocalcémicas. En nuestro caso la calcemia media de pacientes con LR es de 11.6 mg/dl, lo que no difiere del resto de las formas. Sin embargo, hay que observar cómo los 15 casos con normocalcemia tenían LR, y fueron confirmados al detectar PTH elevada y/o una sobrecarga oral de calcio o prueba de las tiazidas positivas. De todas formas hay que sospechar un HPP en una LR recidivante, aunque tenga una calcemia normal.

En el grupo de formas con LR, un 11% presentaban nefrocalcinosis semejante a la revisión de Keating y Cols. (85) de un 8%. En una revisión anterior nuestro grupo describió este cuadro en un 35% de estos enfermos (65), disminuyendo en la actualidad hasta un 11%.

La función renal, salvo un caso, no está descendida en ninguno de nuestros pacientes, al igual que han visto otros autores (70, 50, 87): Este único caso, con insuficiencia renal moderada, se debió a un cuadro glomerular de otro tipo. Este paciente no fue retirado del grupo de pacientes seleccionados, y fue operado pese a lo cual su función renal empeoró durante la evolución.

1.2.3.- Forma hipercalcémica

En nuestra población un 18% presentaban la hipercalcemia como síntoma principal, aunque todos, excepto 15, presentaron la calcemia elevada. La relación de la hipercalcemia con ciertos síntomas no parece tan clara como piensan algunos autores (67). Así Clark y Cols.(29) observan que solo la astenia, dolor óseo y pérdida de peso, se correlacionan con la hipercalcemia, mientras que otros como estreñimiento, síntomas psiquiátricos o nefrolitiasis no lo son. En nuestro caso esta correlación la encontramos con la polidipsia, astenia y estreñimiento.

-Síntomas digestivos: De los síntomas relacionados con la hipercalcemia, en nuestro estudio solo el estreñimiento, se encuentra correlacionado con la calcemia. Ni la anorexia ni el ulcus lo están. Sin embargo, la incidencia de ulcus en nuestra población es del 16%, lo que se asemeja a otros autores, en los cuales oscilaba entre 5 y un 15% (86, 163, 84, 65), pero dobla la incidencia de ulcus en la población general. La incidencia de pancreatitis es, según Targarona y Cols. del 7% (183), autores como Russell (163) encuentran un 2.5%, y Kelly(86) un 4%, esto indica que no existen datos fiables que permitan considerar el HPP como responsable del desarrollo de pancreatitis.

-Síntomas psíquicos: El cuadro de apatía y depresión ha sido caracterizado en nuestro estudio como astenia. Esta ocurría en un 61% de los casos. Estos síntomas dependen de la hipercalcemia en los casos de HPP severo, pues mejoran con la PTX, mientras que en las formas moderadas no mejoran tras la cirugía (114). Otros autores creen que la existencia de síntomas psiquiátricos es un criterio de PTX (205)

-Calcificaciones metastásicas: Las han tenido un 36% de los HPP. Así, un 7.6% de nefrocalcinosis, o un 5.7% de condrocalcinosis que difiere del 18% descrita por otros autores (20). Otras menos frecuentes son oculares (5.1%).

1.2.4.- Forma normocalcémica

Como sabemos esta forma fue descrita por primera vez por Willis y Cols. en 1969 (210). Cursa con hipercalcemia cíclica, siendo la mayor parte litiásicos (111, 148, 182). De nuestros pacientes, 15 (9.4%) pertenecen a este grupo, habiéndose confirmados todos quirúrgicamente.

De los 15 pacientes todos, menos uno, tenían litiasis renal. Tenían hipercalciuria patológica el 60%, que es semejante a al 50% descrito por Gardin y Cols. (58). La sospecha clínica de HPP se realizó ante pacientes con Ca normal, P permanentemente bajo y una RTP incrementada. Como hemos dicho se confirmó con la PTH, prueba de sobrecarga oral de calcio o test de las tiazidas.

Otro datos de interés es que 3 casos tenían la PTH normal. Estos enfermos tenían una litiasis renal recidivante, normocalcémicos, hipercalciuria, hipofosforemia en múltiples controles. En ellos se realizó TAC cervical observando unos hallazgos compatibles con tumoración paratiroidea, por lo que los tres fueron operados. El AMPcN fue patológico en el 83% de los pacientes de este grupo.

1.3.- HPP asintomático

Algunos autores han estimado que el 45-47% de todos los HPP son asintomáticos (124, 66). En nuestro caso ha sido un 19% de todos los enfermos recogidos. Otros autores (29) estiman esta incidencia en un 2%. Sin embargo, el concepto de asintomático puede ampliarse a ciertos enfermos, que sin presentar sintomatología importante, tengan unas manifestaciones clínicas mínimas, es decir, oligosintomáticos. Así, si recogemos pacientes con esta característica, un total de 17 pacientes pueden ser añadidos al grupo. Son 13 hipercalcémicos, con escasa sintomatología clínica, fundamentalmente estreñimiento y astenia, 2 MEA y una forma familiar totalmente asintomáticos, que fueron diagnosticados por estudio de su

familia. Por último, existe un caso de normocalcémicos, el único que no presentaba litiasis, pero que fue diagnosticado por presentar un Paget con PTH elevada, siendo operado posteriormente. Esto hace que sumando todos, sea un 36% de pacientes los que sean asintomáticos o oligosintomáticos, y que fueron detectados en un control analítico rutinario. Por este motivo, opinamos que la realización de calcemias en los controles habituales es importante en la detección precoz de esta enfermedad. Estos datos se aproximan más a los dados por la mayoría de autores (124, 66).

De los 30 pacientes que pertenecen a la forma asintomática, 14 (46%) fueron tratados de forma médica, 7 (23%) comenzaron a ser tratados de esta forma pero fueron operados con posterioridad y 9 (31%) fueron operados de entrada. De los 7 que comenzaron tratamiento médico, 3 fueron operados por comenzar con sintomatología ósea sin objetivación densitométrica, 2 presentaron esta osteopenia objetivada y 2 no presentaban ningún criterio para ser intervenidos, pues estaban asintomáticos, sin serias alteraciones analíticas. El tiempo de tratamiento conservador fue superior a 9 años, salvo en un caso que fue intervenido a los 2 años, sin dato alguno que lo justifique. Los 9 que fueron intervenidos cuando acudieron a nuestra consulta, 3 lo fueron por hipercalcemia, 4 por bajo contenido mineral óseo, 1 con un MEA y 1 sin causa aparente, salvo que tenía 28 años. Aunque la edad media de los pacientes con formas asintomáticas operados es de 45 años (rango 22-69), al igual que el grupo quirúrgico, 3 de los pacientes tienen menos de 30 años lo que indica una tendencia a operar estos enfermos jóvenes, con criterios más flexibles que en otros de mayor edad.

En un estudio similar Scholz y Cols.(169) encontraron que de los pacientes con HPP asintomático, un 23% fueron operados, de los cuales el 12% lo fue por causas desconocidas, y el 88% restante por empeoramiento psíquico y físico. Wilson y Cols.(178) estudiaron las complicaciones óseas en el HPP asintomático, observando que no eran mayores que en el grupo control. En nuestro

estudio 9 (29%) enfermos precisaron ser intervenidos por empeoramiento del contenido mineral óseo, por dolor óseo o fracturas.

2.- TRATAMIENTO DEL HPP

2.1.- TRATAMIENTO QUIRURGICO

2.1.1.- Indicaciones

Actualmente se tiende a intentar delimitar qué pacientes deben o no operarse. Son las formas oligo y asintomáticas las que plantean problemas al no estar clara su indicación. No todos los pacientes con HPP asintomático deben tratarse médicamente, sino que hay un grupo que debe ser intervenido (31, 129, 103). Estos son aquellos pacientes:

- Con hipercalcemias severas
- Con reducción del aclaramiento de creatinina
- Litiasis renal o hipercalciuria marcada
- Pérdida de masa ósea por debajo de 2 desviaciones estándar con respecto a su edad y sexo
- En jóvenes pues no se sabe la evolución a lo largo de varias décadas del tratado médicamente.

Los que no son operados, deberían ser vistos cada 6 meses, realizándose una encuesta clínica y analítica, incluyendo la medida de la densidad ósea (29). Hay que fijarse especialmente en la existencia de síntomas, función renal y pérdida de masa ósea (181).

Estos criterios son seguidos por la Conferencia Consenso (31) realizada en 1990, para el estudio de la indicación terapéutica del HPP. Básicamente se pretende evitar la progresión del daño óseo, la hipertensión arterial, deterioro de la función renal y los síntomas psiquiátricos. En último apartado de esta discusión analizaremos detenidamente cuál de estos aspectos, a nuestro juicio, debe o no ser usado como criterio de selección y por qué.

En los resultados analizamos los criterios

seguidos en nuestro estudio para la PTX. Vimos como de los 5 criterios, el más frecuente fue la hipercalcemia severa o mantenida, y la concurrencia de varios de ellos en el mismo enfermo. Existe un grupo de 9 enfermos con nefrolitiasis, sin ningún criterio para ser intervenidos.

Esto nos hace estar de acuerdo con los autores que indican la PTX cuando exista una pérdida de CMO (135, 211, 102, 109). No hemos observado ningún caso de evolución de la insuficiencia renal, como encuentran otros autores (19, 94, 13). Davies y Cols. (34) creen que debe operarse a todo HPP pues mejora los síntomas, les previene y prolonga la vida.

2.1.2.- Complicaciones

Dentro de las complicaciones de la PTX tenemos:

-Mortalidad operatoria: En ningún caso ocurrió el fallecimiento de un paciente como consecuencia de la cirugía.

-Mortalidad durante la evolución: De los 105 pacientes operados fallecieron 4 casos(3.8%). Dos por complicaciones neoplásicas de su MEA, ambos 14 y 9 años después de la cirugía, y otros dos por neoplasias. Si se compara con el estudio realizado, con Palmer y Cols.(125), que estudiaron la mortalidad en 441 operados durante un período de 22 años, observamos unos resultados mucho mayores pues fallecían 100 (23%). Hay que señalar que la edad media de los pacientes fallecidos es muy alta (entre 70-80 años), lo que diferencia claramente nuestra población de la suya, pues solo 2 de los pacientes operados tenían más de 70 años. Otras series estiman una mortalidad del 2-4% (29,193)

-Operaciones en blanco: 5 casos (5.4%), idéntico al 5% encontrados por otros autores (83, 161, 22, 200, 29). Hay que tener en cuenta que nuestro hospital es centro de referencia de otros muchos centros, y que 3 casos, además de los descritos, ya venían con una exploración en blanco anterior.

-Recidivas: El grupo de cirujanos de nuestro hospital tiene una recidiva de adenomas de 1.4%, de hiperplasias de 6% y de los carcinomas de un 40% (186).

-Hipoparatiroidismos: En nuestro caso es de 4 casos (3.5%), que difiere del 18% dado por otros autores (112).

-Parálisis permanente de cuerdas vocales: No se ha visto en ningún caso, como se observa en otras series (22, 161).

2.2.- TRATAMIENTO MEDICO

2.2.1.- Indicaciones

Las indicaciones del tratamiento conservador ya han sido expuestas en el capítulo correspondiente de la introducción. Básicamente se han tratado los pacientes que no reunían los criterios quirúrgicos, o los pacientes que se negaban a ser paratiroidectomizados.

En los pacientes con litiasis renal, o con hipercalciuria, se ha usado la celulosa fosfato; en las formas postmenopáusicas los estrógenos y en el resto, la dieta baja en calcio.

2.2.2.- Complicaciones

Durante el tiempo de estudio no se ha presentado complicación alguna motivada por el tratamiento.

No hemos observado ninguna complicación con el tratamiento con celulosa fosfato, como son la retención de sodio, la hipertensión arterial, ni la insuficiencia cardiaca por retención hidrosalina.

3.- COMPARACION DE AMBOS TRATAMIENTOS EN EL HPP MODERADO Y ASINTOMATICO

Los pacientes tratados médicamente son aquellos que no cumplían los criterios de PTX. Vamos a analizar las diferencias entre ambos grupos para definir cuáles son los criterios de PTX en el HPP.

3.1.-COMPARACION CLINICA

En este apartado compararemos los resultados del tratamiento conservador, con los pacientes operados y los de la literatura. Como sabemos, es la cirugía el tratamiento indicado en el HPP, pero en ciertos pacientes, existe la polémica sobre si el tratamiento conservador es igualmente válido. Diversos autores abogan por una generalización del tratamiento quirúrgico (137, 138) y otros por un tratamiento conservador en algunos tipos de HPP (34, 129).

Algunos autores (95) han descrito cómo los enfermos hipercalcémicos no tratados, tienen una supervivencia menor que los operados a los 10 años. La causa de fallecimientos se ha debido a problemas cardiovasculares y a una mayor incidencia de neoplasias. No menciona en su trabajo qué sucede si se controla la hipercalcemia con métodos conservadores. En nuestro caso ya hemos visto que no existen mayores problemas cardiovasculares entre ambos grupos.

Vamos a comparar nuestros resultados con los de otros autores en los aspectos ya descritos como característicos del HPP, según un tratamiento u otro.

3.1.1.- Masa ósea

La osteopenia y el riesgo de fractura pueden hacer que el médico se decida por recomendar. La masa ósea, después de la paratiroidectomía generalmente, mejora

pero modestamente, pero esta mejoría no continúa después de 6 meses un año (135, 102). Esto hace pensar que hay otros factores implicados como la vitamina D y el nivel de estrógenos. Parece que hay una osteopenia dependiente de la PTH y que se corrige con la cirugía, pero esto es limitado. La PTX puede mejorar la osteitis fibrosa quística aunque las deformidades, fracturas, osteosclerosis y quistes persisten (89).

Martin y Cols.(102) han mostrado como la recuperación de la masa ósea tras la cirugía es parcial durante 8-14 meses y que después se estabiliza y algunos pacientes, después de 36 meses, vuelve a caer el CMO. Así, pacientes con severa osteopenia preoperatoria recuperan de forma incompleta la masa ósea a largo plazo, tanto en el hueso trabecular como cortical. Los pacientes más osteopénicos recuperan más hueso que en el resto (201). Las razones que se esgrimen para que los pacientes que más ganan no lo hagan de forma total son: El suplemento de calcio de la dieta es insuficiente para mantener la mineralización durante un tiempo prolongado, y además el que las trabéculas destruidas nunca se reconstruyen (139).

Los pacientes tratados médicamente tienen una pérdida de hueso cortical antes del tratamiento, pero esta pérdida desciende (142, 109). Estos hallazgos se contraponen con los estudios realizados en pacientes no tratados y en los cuales la pérdida de hueso era superior al 3% anual.

Díaz Curiel y Cols.(41), han encontrado una progresiva pérdida de hueso trabecular en pacientes con HPP tratados médicamente y un aumento en los intervenidos. Los pacientes tratados médicamente tienen por término medio un 12,5% de pérdida ósea si se compara con los controles, aunque otros autores han encontrado hasta un 27,4% (75). Estos autores sugieren que la densitometría podría ser un mecanismo de decisión entre el tratamiento médico y quirúrgico en estos pacientes. Los pacientes asintomáticos con pérdida ósea progresiva deben de ser operados, mientras que los pacientes sin pérdida excesiva pueden ser tratados de forma más conservadora.

Se ha demostrado que hay relación directa entre el contenido mineral óseo y el riesgo de fractura, por lo que los enfermos con HPP asintomático tendrán conservado el riesgo de fractura después de la cirugía. Esto indica que los enfermos en los que no se encuentran criterios para tratamiento quirúrgico debe controlarse el CMO y un deterioro excesivo sería causa de PTX. Esto no excluye que el tratamiento con calcio o vitamina D tras la cirugía no mejore el contenido mineral óseo.

La osteopenia importante, con un CMO por debajo de 2 desviaciones estándar de lo normal para su edad y sexo, o la pérdida importante de CMO son criterios aceptados para la indicación de cirugía. Igualmente se especula con la posibilidad de que la ganancia de contenido mineral óseo con la PTX sea transitoria durante el primer año y luego se mantiene estable en años sucesivos (129, 102), aunque impide la pérdida acelerada del mismo. Esta estabilización contrasta con la pérdida de CMO en pacientes con tratamiento conservador (109, 107)

En nuestro caso hemos observado una estabilización de la pérdida de CMO tras el tratamiento quirúrgico medido tras un mínimo de 5 años, mientras que los pacientes tratados médicamente pierden hueso especialmente cortical. Estos datos son semejantes a los recogidos por otros autores (103, 139, 142, 41, 75). Pese a la pérdida de CMO ninguno de nuestros enfermos sufrió ninguna fractura.

Esta diferencia nos hace continuar indicando la PTX, en pacientes con CMO bajo, especialmente si son jóvenes. Pese a todo el tratamiento conservador en los pacientes en los que se decida, tendremos que seguir su CMO periódicamente y realizar las recomendaciones encaminadas a evitar fracturas. Esto ha evitado la existencia de fracturas en nuestros enfermos pese la osteopenia.

3.1.2.- Hipertensión arterial

La HTA es dos veces más frecuente en el HPP que en el resto de la población. La asociación entre HPP y HTA está bien documentada, de tal forma que se considera que entre un 35-54% de estos pacientes son hipertensos (160). El mecanismo responsable del mismo parece ser la hipercalcemia, pues aumenta la contractilidad miocárdica y el tono vasomotor, al igual que la litiasis renal (28, 63). Otros factores son la edad de la enfermedad paratiroidea (168), sistema renina angiotensina (20), niveles de PTH y la movilización de sodio esquelético. Según algunos autores la HTA no mejora tras la PTX (88, 164) aunque hay otros que encuentran una mejoría de hasta un 50% (166, 92). Parece no haber suficientes datos para recomendar la PTX para corregir la HTA.

Van't Hoff y Cols.(190) no observaron en 32 pacientes tratados médicamente ningún cambio en las cifras de tensión arterial tras una media de 4.2 años de seguimiento.

La mayoría de las series estudiadas muestran una mejoría en la HTA de los HPP tratados médicamente. Esta mejoría oscila entre un 0-7% hasta un 48% en otros (89, 159, 39, 190). Esto corrobora que la HTA no sea una indicación de cirugía.

Posen y Cols. (134) estudiaron la HTA en enfermos con HPP tratados quirúrgicamente. Los analizaron durante $7,8 \pm 4,8$ años. Observaron que tras este tiempo un 46,9% de los enfermos eran hipertensos. Igualmente vieron que la HTA de pacientes con HPP no tratados, después de 5,2 años de seguimiento era un 53,7%. La diferencia entre ambos datos no fue significativa.

Al igual que la HTA, diabetes e hiperlipemia, hoy se considera al HPP como factor de riesgo cardiovascular. Algunos autores (92) consideran que la cirugía no elimina el elevado índice de riesgo cardiovascular. Otros autores opinan lo contrario y piensan que la PTX reduce el riesgo cardiovascular (29).

Por todo ello se descarta que la HTA sea causa de PTX por la similitud en su evolución en pacientes no tratados.

Se considera que entre un 35-54% de los HPP son hipertensos (160, 164), en nuestro caso hemos encontrado una incidencia inicial de un 22.1%. La HTA mejora, según unos autores, tras la PTX (84), se mantiene según otros (146, 34), y empeora según otros (134, 164). En nuestro estudio desciende levemente la incidencia (24 a 18 %) de HTA tras la PTX, que es similar a lo encontrado por varios grupos (89, 159, 39, 190).

No hemos visto diferencias entre ambos grupos antes y después del tratamiento. Por ese motivo pensamos que la HTA no debe ser considerada como factor determinante de uno u otro tratamiento, como ya opinan la mayoría de los autores (205). El tratamiento de la HTA es fundamental para no añadir un factor más al riesgo de enfermedad cardiovascular de estos pacientes.

3.1.3.- Insuficiencia renal

Palmer y Cols. (124) estudiaron la función renal medida por creatinina en 97 enfermos hipercalcemia no tratada, observando que de todos, 15 tenían la creatinina en valores superiores a la normalidad y de ellos solo 3, todas mujeres, tenían concentraciones muy elevadas. De ellas 2 tenían 92 y 86 años y la tercera tenía antecedentes de abuso de fenacetina. La mayoría de los estudios sugieren que la función renal permanece estable si no hay litiasis renal (142, 190). El curso de la función renal permanece inalterable si se controla la tensión arterial más que si se controla el calcio sérico, pues este influye en mayor medida en la capacidad de concentración urinaria.

Ponsen y Cols. (134) vieron en su estudio con más de 7 años de seguimiento como en los pacientes operados tenían una creatinina de $0,12 \pm 0,12$ mientras que los no operados tenían Cr $0,11 \pm 0,05$ no siendo la diferencia significativa. El mantenimiento de la función renal es

importante y un control adecuado del HPP evita su evolución hacia insuficiencia renal. Sin embargo, un deterioro progresivo de la misma es indicación de cirugía. En un HPP no tratado la evolución hacia la insuficiencia renal a largo plazo es más probable (137).

Al igual que ocurre con la HTA en nuestra experiencia no existen diferencias después de ambos tratamientos, en la función renal, medido por el aclaramiento de creatinina.

Observamos, sin embargo, un alto índice de creatininas patológicas en ambos grupos, que se mantenían después del tratamiento (24 vs 29%). No se relaciona con la existencia de litiasis renal. Estos datos son similares a los de Mitlak y Cols.(107) que encontró un 27% y son distintos a los recogidos por Palmer y Cols.(124), que encontraban un 13% de creatininas patológicas. Pero si determinamos cuántos enfermos tenían una creatinina superior a 1.5 mg%, observamos que solo 7 casos en total la tienen(4.4%). Tras el tratamiento ningún paciente empeoró su función renal, salvo en uno, que fue operado y debido a causas ajenas al HPP. Wells y Cols. (205) hacen ver que pacientes con HPP con creatininas elevadas raramente descienden tras la cirugía, aunque evita su progresión; en nuestro caso, con el tratamiento conservador ocurrió lo mismo.

Otro dato importante es el alto índice de aclaramientos de creatininas patológicos (48 vs 40%), con creatininas normales. Esto indica una mala recogida de la orina por todos estos enfermos.

Existe, por lo tanto, con ambos tratamientos un estancamiento de la función renal, durante el período de seguimiento. Al no haber diferencias entre ambos grupos creemos que la función renal no debe de ser un parámetro para la determinación del tipo de terapéutica.

3.1.4.-Litiasis renal

Rapado y Cols.(150) han tratado con celulosa fosfato 19 enfermos con HPP (9 con litiasis renal y 10 con

hipercalcemia sintomática) durante tiempos que oscilan entre 10 y 84 meses. En 7 casos se inactivó la litiasis renal. En 4 pacientes apareció HTA. Observaron una disminución significativa de la calcemia (149), magnesemia, índice de excreción de calcio y magnesio, así como la PTH sérica. Concluyen que en ciertas formas de HPP, especialmente en las litiásicas, puede ser tratado médicamente con celulosa-fosfato (122).

En nuestro trabajo no observamos diferencias entre los pacientes que recidiva la litiasis con ambos tratamientos. Así, un 16% de los operados con litiasis y un 19% de los tratados médicamente recidivó la litiasis. Al igual que otros autores (34, 114) pensamos que la litiasis metabólicamente activa, es criterio para PTX, pero la litiasis aislada no lo es, pues tiene buenos resultados con celulosa fosfato.

3.1.5 Síntomas psiquiátricos

Los síntomas psiquiátricos acompañados de depresión, fatiga y torpeza mental, se beneficiaron de PTX (29), pero no hay datos concluyentes publicados que sugieran una relación causa-efecto entre el HPP y los síntomas psiquiátricos.

Recientemente Joborn y Cols.(78) encontraron síntomas neurosiquiátricos en 18 de 32 pacientes con HPP y un test psicológico anormal en 30 de 32. Estas mejorarán en 1-1,5 años después de la paratiroidectomía en el 93% de los pacientes, pero estos autores no consiguieron relacionar los síntomas con los niveles séricos de calcio.

Los síntomas psíquicos, al igual que ocurre con la afectación neuromuscular (dolor muscular, atrofia, cambios mentales), son muy leves o inexistentes en el HPP asintomático (189). Por ese motivo, la actitud quirúrgica, aunque se justifica por esta clínica, es menos frecuente que en otras formas de HPP.

3.2.-COMPARACION ANALITICA

Diversos autores han demostrado que tras la PTX se normalizan todas las pruebas analíticas (79). Esto es de esperar al suprimirse la causa responsable de ello.

Por lo que respecta al tratamiento médico se ha publicado abundante información sobre el efecto de los estrógenos en mujeres postmenopáusicas con HPP (212), observando una reducción de la calcemia de forma mantenida, mejorando además la clínica. Otros fármacos han sido menos estudiados. Así, los betabloqueantes parecen reducir de forma importante la parathormona (27) al igual que el calcio sérico, pero los estudios existentes son a corto plazo por los efectos secundarios. La cimetidina igualmente reduce la PTH según Sherwood y Cols.(175), aunque otros autores no opinan lo mismo viendo que el calcio se mantiene en niveles altos (208, 158).

El fosfato oral ha sido estudiado por Broadus y Cols. (21) quienes han observado que disminuyen no solo el calcio sérico sino la vitamina D también en pacientes con HPP, con alta absorción intestinal de calcio y niveles altos de vitamina D.

Los difosfonatos finalmente, como el CL2MDP, parecen disminuir el calcio sérico y urinario, excreción de hidroxiprolina, aunque no varían los niveles de PTH.

Vant Hoff y Cols.(190). estudió 32 pacientes tratados médicamente una media de 4.2 años y los comparó con 60 pacientes paratiroidectomizados. Observó como la función renal no empeoraba en ningún grupo tras el seguimiento. El calcio plasmático no varió significativamente, mientras que el grupo quirúrgico descendía a valores normales. En este trabajo no menciona parámetros de repercusión ósea.

Con tratamiento conservador el único trabajo similar al nuestro fue el realizado por Posen (134), en el que tras una media de 5.2 años con tratamiento conservador, observó cómo descendía el Ca, la ECa; la Cr se mantenía y la PTH subía ligeramente. El tiempo de seguimiento de estos enfermos no fue superior a 5 años en

todos sino que muchos llevaban 1 año de tratamiento, lo que le hace diferente al nuestro. Igualmente no analizó otros parámetros analíticos. En nuestro trabajo el descenso es significativo con el Ca, Eca y PTH, manteniéndose el resto de los parámetros salvo la FA que se incrementa ligeramente.

La mejoría de los parámetros bioquímicos es contrastada por diversos autores (79), e igualmente nosotros detectamos una mejoría significativa en todos los parámetros bioquímicos.

La paratiroidectomía es, desde el punto de vista analítico, la mejor forma terapéutica del HPP. Salvo los datos de reabsorción ósea, todos los datos bioquímicos con repercusión clínica mejoran con el tratamiento conservador.

El tratamiento conservador tiene buenos resultados analíticos en las formas en las que se ha usado.

3.3.-CRITERIOS ACTUALES

3.3.1.- Criterios quirúrgicos

Uno de los propósitos de esta tesis es delimitar los criterios de tratamiento quirúrgico y médico. Los criterios de tratamiento quirúrgico han sido (31, 34, 66):

-Hipercalcemias severas: Son pocos los pacientes que presentan de forma aislada este criterio en nuestro estudio (12 casos) y todos tenían un calcio superior a 12 mg/dl. Sin embargo, todos, menos 3 casos, presentaban un $Ca > 11$ mg/dl asociado a otros criterios (HTA, litiasis, osteopenia). De los 31 casos en los que fracasó el tratamiento médico en 8 casos (10% del total) el tratamiento quirúrgico fue implantado por hipercalcemia.

-Reducción del aclaramiento de creatinina (70, 139): Como hemos visto no existe un descenso de la función renal en la población tratada médicamente. Este criterio no ha sido preciso ser utilizado en ninguno de nuestros enfermos.

-Litiasis renal o hipercalciuria marcada: De los 74 enfermos operados, 50 presentaban litiasis. En 4 casos fueron operados por una litiasis metabólicamente activa y 9 casos presentaban nefrolitiasis, que en el momento de ser intervenido no eran metabólicamente activas. El resto presentaban otros criterios para ser operados como hipercalcemias, o varias a la vez, por lo que no fue esta la causa de cirugía. De los enfermos que fueron intervenidos tras el tratamiento conservador en 7 casos (9% del total) lo fueron por litiasis metabólicamente activa.

-Pérdida de masa ósea por debajo de 2 desviaciones estándar (135, 41, 109): Este criterio fue usado en 4 enfermos como única causa de intervención y en 32 asociado a otras causas. En 4 (5%) enfermos con tratamiento conservador fue preciso intervenir por esta causa.

-En nuestra serie no encontramos justificación aparente: En 13 (12%) casos, de los 105 operados, lo fueron sin causa alguna que lo justificara. En otros apartados ya se han expuesto las causas, especialmente el que enfermos diagnosticados de HPP sean mandados directamente a cirugía, por lo que es intervenido directamente. Algunos autores (115) incluyen a pacientes jóvenes para impedir complicaciones.

Otros motivos expuestos por los partidarios del tratamiento quirúrgico en los HPP asintomáticos son el incremento de la mortalidad cardiovascular, de cáncer, desórdenes psiquiátricos, HTA y la diabetes mellitus. Otros autores (129), no han encontrado este aumento en estos enfermos.

3.4.2.-Criterios Médicos

Se están tratando médicamente a pacientes que no quieran ser tratados quirúrgicamente, que no ha sido nuestro caso, pacientes mayores con riesgo quirúrgico y pacientes asintomáticos. Ningún grupo ha analizado la evolución de HPP oligosintomáticos, aunque lo hemos analizado en este trabajo, como ocurre con las litiasis

aisladas. En nuestro trabajo de los 85 tratados médicamente, 21 (24.7%) eran asintomáticos, siendo el resto oligosintomáticos.

De los 85 casos, 31 fueron operados con posterioridad aunque solo presentaban los criterios ya expuestos 24, pues 7 lo fueron sin motivo aparente.

Sobre la forma en que deben ser tratados médicamente estos enfermos hay autores, como Davies (34), que opinan que no debe emplearse la dieta baja en calcio, sino solamente seguir periódicamente a los mismos. Este mismo autor recomienda el tratamiento conservador en los casos ya dichos y en pacientes jóvenes con hipercalcemia moderada y ECa normal.

3.3.3.-Estudios comparativos

Vamos a comparar nuestros resultados con los trabajos similares que han realizado otros autores.

1.- Scholz y Purnell en 1981 (169) analizaron la evolución de 142 pacientes con HPP durante un período de diez años, con tratamiento conservador. Este trabajo fue realizado para ver la evolución de HPP asintomáticos no tratados. De todos ellos 33 (23%) fueron operados durante el estudio, 29 por causas derivadas del HPP y 4 por causas desconocidas. Del resto, 32 fallecieron por causas ajenas al HPP. Solo 42 pacientes pudieron ser seguidos durante estos años sin problemas en la evolución de su HPP. Los criterios usados para realizar la PTX son los mismos a los seguidos en la actualidad.

En nuestro estudio, los datos son similares a los encontrados por estos autores. De los 85 pacientes tratados inicialmente de forma conservadora, 31 (36%) fueron intervenidos durante la evolución. De todos, 7 casos fueron operados sin ninguno de los criterios para ser PTX.

2.- Lafferty y Cols.(89) estudiaron a 68 pacientes con HPP operados entre los años 1974-78, durante una media de 4.3 años. En su seguimiento detectaron

complicación postquirúrgica en 13 pacientes (19%), incluyendo parálisis de cuerda vocal (2%), hipoparatiroidismo (8.8%), hipercalcemia recurrente (4.4%) y exploración negativa (3%). Estos datos son semejantes a los encontrados por nosotros, como se ha indicado en las complicaciones de la PTX.

Este autor analizó la variación de los síntomas y signos tras la cirugía. Encontró mejoría en la OFQ y en la litiasis renal recurrente. Mejoraron poco los síntomas psiquiátricos y nada la HTA y la insuficiencia renal.

Encontró un 9% de casos con pancreatitis aguda inmediatamente después de la cirugía. Al igual que en nuestro estudio, encontró un 16% de úlcus, que mejoraron en un 45% tras la PTX. 30 de sus pacientes (48%) presentaban HTA, 2 mejoraron con la PTX, pero de los no hipertensos, 9 (28%) desarrollaron HTA tras la intervención.

Compara sus resultados con los de otros autores que han usado un tratamiento médico, concluyendo que el tratamiento conservador en el HPP asintomático es una opción con el mismo índice de complicaciones que la PTX. Aconseja el control periódico del enfermo incluyendo DMO. Igualmente es partidario de un tratamiento activo del HPP con dieta adecuada, líquidos abundantes, eliminar fármacos hipercalcemiantes y estrógenos cuando sea preciso.

3.- Van't Hoff y Cols. (190) estudiaron a 32 pacientes con HPP tratados médicamente durante un tiempo medio de 4.2 años y lo compararon con 60 pacientes con HPP operados. La edad media era de 59 años. Tres pacientes fallecieron durante el estudio por causas no relacionadas con el HPP.

Los datos que observaron tanto clínicos como analíticos son semejantes a los encontrados por nosotros. No encontraron diferencias en la presión arterial ni en la función renal, tanto al comienzo como final de ambos tratamientos. Vieron un descenso de la calcemia en el grupo operado que no se repitió en los del tratamiento conservador, donde se estabilizaron.

Concluyen que los pacientes con HPP asintomáticos, sin evidencia de enfermedad renal o litiasis renal recurrente, deben ser tratados de forma conservadora. Hay que operar a los que tienen una calcemia mayor a 11 mg% y en pacientes jóvenes, debajo de 50 años.

4.- Comparando nuestro trabajo con el realizado por Salomon Posen (134) observamos:

Este autor encontró una edad significativamente superior entre los tratados médicamente, lo que no ha sucedido en nuestra población (44.5 vs 49.3 años).

La cifra de Ca, Eca, PTH era mayor en los operados, al igual que hemos visto en nuestra población.

No observó, al igual que en nuestro trabajo, diferencias en la HTA.

La densitometría radial inicial en los operados era mayor, lo que no sucede en nuestro caso puesto que son similares.

No observó un efecto beneficioso de la PTX sobre la HTA y la insuficiencia renal.

La litiasis renal recidivó en un 50% de los casos tras la paratiroidectomía, mientras que en nuestro caso esto solo ocurrió en un 16% de los casos.

La osteopatía desapareció tras la cirugía.

3.4.- VALORACION

Con los resultados obtenidos en el presente trabajo intentaremos contestar las preguntas que hemos visto se hacían varios autores sobre el tratamiento del HPP.

Purnell y Cols.(137, 138), se preguntaron una serie de cuestiones, que ellos mismos intentaron responder 10 años después. Se preguntaron en primer lugar si el HPP moderado o asintomático puede evolucionar a sintomático, contestando ellos mismos que sí que podía. En nuestro trabajo no podemos contestar a este interrogante, pues todos los enfermos estaban tratados. Igualmente concluyeron que no es posible saber cual de estos pacientes evolucionará a sintomáticos. Sobre este punto nosotros aconsejamos, al igual que otros autores(181,129), el tratamiento de todos los pacientes con seguimiento detenido cada 6 meses de cada enfermo. Un empeoramiento de cualquiera de los parámetros que hay que seguir nos indicará un tratamiento médico distinto o el prescribir una paratiroidectomía. Por último, analizan cuál es el tratamiento apropiado para el HPP moderado o asintomático, y llegan a la conclusión de que debe operarse a todos los enfermos con HPP, puesto que no sabemos cómo van a evolucionar.

Nosotros pensamos que la mayor parte de los HPP deben ser operados ya que reúnen los criterios ya comentados, pero en las formas moderadas los resultados obtenidos son semejantes a los de la cirugía en los casos sintomáticos. En los casos tratados de forma médica, que sufrieron un deterioro o imposición del enfermo, fue intervenido sin ninguna complicación.

Potts y Cols.(135) se plantearon preguntas similares. ¿Cuándo y por qué debería indicarse la cirugía? Nosotros seguimos los criterios utilizados por varios centros entre los que se encuentran los de la Conferencia Consenso de 1990 (31), pero añadimos otros como los

pacientes jóvenes, los pacientes que elijan esa terapéutica, los que sigan mal el tratamiento.

Otra cuestión que se plantea es, si no se recomienda cirugía, ¿cuándo y cómo debería seguirse a estos pacientes?. En nuestro caso se ha realizado cada 6 meses, estudiando especialmente el contenido mineral óseo, función renal y balance óseo. Con estos estudios podemos detectar un deterioro sistémico, óseo y renal pudiéndose cambiar la terapéutica.

La Conferencia Consenso, celebrada en 1990 (31), se han planteado varias cuestiones que esta tesis contesta:

1.-¿Hay pacientes con HPP asintomático que puedan ser seguidos sin cirugía? Según nuestro estudio, esto es totalmente posible.

2.- Si no son operados ¿cómo deben de ser seguidos? Ya se ha contestado anteriormente.

3.- ¿Cuáles son las indicaciones de cirugía en pacientes con HPP asintomático ? Para nosotros, la evolución a sintomáticos, la elección del tratamiento por el propio paciente, y en enfermos jóvenes.

4.-¿Qué debe controlarse para clarificar el diagnóstico y tratamiento del HPP? En cuanto al diagnóstico, ya hemos expresado en las características de nuestra población el dato clínico mas frecuente es el cólico renal, la hipercalcemia y la elevación de la PTH (90-85%). Para clarificar el tratamiento debe tenerse en cuenta la clínica, la función renal, la calciuria y el zscore de contenido mineral óseo.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1.- La presentación del HPP en nuestro medio es similar a las descrita por otros autores en otras áreas geográficas.

-La forma litiasica es la mas frecuente.

-La incidencia de HTA es muy superior a la población general.

-La incidencia de HPP asintomático es menor que la detectada por otros autores.

-La afectación ósea más importante es la OSP.

-La pérdida de hueso trabecular es mayor que la pérdida de hueso de tipo cortical.

2.- Las indicaciones de tratamiento quirúrgico según nuestro estudio son:

-Hipercalcemias superiores a 12 mg/dl.

-Litiasis renal metabólicamente activa.

-Pérdida de CMO por debajo de 2 desviaciones estándar, o evolución acelerada.

-Pacientes jóvenes con CMO bajo.

-Estos criterios varían según el servicio al que sea enviado el paciente. Existe un grupo de pacientes que son tratados sin seguir unos criterios determinados.

3.- Las complicaciones de la PTX son mínimas, lo que facilita las indicaciones de esta terapéutica.

4.- El tratamiento conservador mejoró la sintomatología del HPP de forma importante. Los datos bioquímicos se estabilizaron o mejoraron significativamente tras el tratamiento. Así,

-La hipertensión arterial no es un criterio para la selección terapéutica, y de hecho no hubo diferencias a largo plazo según la elegida.

-La función renal no desciende con el tratamiento conservador del HPP por lo que alteraciones de esta no

debe ser un criterio de selección de terapéutica.

-Tanto el tratamiento médico como el quirúrgico han sido eficaces en el control de la litiasis renal del HPP. Por ese motivo la litiasis renal, inactiva, no debe ser criterio de paratiroidectomía.

5.- Las causas del fracaso del tratamiento médico han sido:

-Litiasis metabólicamente activa.

-Pérdida de hueso.

-Hipercalcemias importantes.

-Existe un grupo importante de pacientes que, tras un período de tratamiento conservador, fueron intervenidos sin empeoramiento clínico y analítico.

6.- Existe un grupo de enfermos oligo o asintomáticos que evolucionan a formas sintomáticas, por lo cual deben ser operados posteriormente. No se puede predecir cuales de estos enfermos evolucionarán a formas sintomáticas.

7.- Aconsejamos el tratamiento conservador en todos los pacientes con HPP, que no cumplan los criterios indicados para PTX. Estos deben de ser seguidos periódicamente, para detectar empeoramientos que requieran un cambio de actitud terapéutica.

UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA
DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1.- Adami S., Mian M., Bertoldo F. et al: Regulation of calcium-parathyroid hormone feedback in primary hyperparathyroidism: Effects of bisphosphonate treatment. Clin.Endocrinol.33:391-7. 1990

2.- Aitken R.E., Kerr J.L., Lloyd M.H.: Primary hyperparathyroidism correlation of roetgen, clinical and pathologic features. Am.J.Roent.86:329. 1961

3.- Akerström G., Malmaneus J., Bergström R.: Surgical anatomy of human parathyroid glands. Surgery 95:14-21. 1984

4.- Akerström G., Rudberg C., Grimelius L. et al. : Histologic parathyroid abnormalities in an autopsy series. Hum.Pathol. 17:520-7. 1986

5.- Albright F., Bauer W., Clafin D. et al: Studies in parathyroid physiology. J.Clin.Invest.11:411-435. 1932. Citado por C.Thomas (185)

6.- Albright F. y Reifenstein E.C.: Parathyroid glands and metabolic bone disease. Willians and Wilkins. Baltimore 1948. Citado por C.Thomas (185)

7.- Allo M., Thompson N.W., Harness J.K.et al: Primary hyperparathyroidism in children , adolescents and young adults. World J.Surg. 6:771-776. 1982

8.- Aponte G.E.: Nephrocalcinosis and nephrolitiasis in hyperparathyroidism. An Evaluation of Thyroid and Parathyroid Function. Ed.por F.W.Sunderman J.B.,Lippicott Comp. pág 256 Philadelphia. 1963

9.- Arnaud C.D., Goldsmith R.S., Sizemore G.W.: Studies on characterization of human parathyroid hormone in hyperparathyroid serum: practical considerations. Amsterdam, Excerpta Medica International Congress Series 270:281-290. 1973

10.- Arroyo M., Palenque E. y Valor R.: Comunicación de la X reunión de la sociedad Española de Medicina Interna. Madrid, Junio 1973. Bol.F.J.D. Vol.VI, n 4. Abril 1974.

11.- Askanazy M.: Uber ostitis deformans ohne ostoides.Gewebe.Arb.Geb.Path.Anat.Inst.Tubingen 4:398-422. 1904. Citado por C.Thomas (185)

12.- Attie M.F., Fallon D., Spar B.et al.: Bone and parathyroid inhibitory effects of S-2(3-aminopropylamino) ethylphosphorothiotic acid. Studies in experimental animals and cultured bone cells. J.Clin.Invest.75:1191-1197. 1985

13.- Augustin N., Wagner P.R., Rothmund M.: Asymptomatischer hyperparathyreoidismus. Indikation zur operation? Dtsch Med Wochenschr 112:636-41.1987. Abstrac tomado de Medline.

14.- Barr D.P., Bulger H.A., Dixon H.H.: Hyperparathyroidism. JAMA 92: 951-2. 1929. Citado por C.Thomas (185)

15.- Bardier P., Ryckewaert A., Gueris J. et al: On the pathogenesis of so called idiopathic hypercalciuria. Am.J.Med. 63: 398-409. 1977

16.- Bilezikian J.P., Silverberg S.J., Shane E. et al.: Characterization and evaluation of asymptomatic primary hyperparathyroidism. J.Bone.Min.Res. 6(Sup.2):S85-89.1991

17.- Bessey P., Lawry A., Brock M.: A method for the rapid determination of alkaline phosphatase with fine cubic milliliters of serum. J.Biol.Chem. 164:221-225. 1946

18.- Block M.A., Dailey G.E.: Bone demineralization, a factor of increasing significance in the management of primary hyperparathyroidism. Surgery 106(6): 1063-8. 1989.

19.- Britton D.C., Johnston I.D.A., Thompson M.H.: Renal function following parathyroid surgery in primary hyperparathyroidism. Lancet ii:74-5.1971

20.- Britton G.S., Willians J., Largerquist L.D.: Hypertension in primary hyperparathyroidism. The role of the renin-angiotensin system . J.Clin.Endocr.Metab. 41:1025-29. 1975

21.- Broadus A.E.: Primary hyperparathyroidism viewed as a bihormonal disease process. Min.Electrolite.Metab.8: 199.1982

22.- Bruining H.A., Birkenhager J.C., Ong G.L.et al: Causes of failure in operations for hyperparathyroidism. Surgery 101:562-5. 1987

23.- Bruining H.A., Van Houten H., Juttman J.R. et al: Results of operative treatment of 615 patients with primary hyperparathyroidism. World.J.Surg. 5:85-90. 1981

24.- Bryant M.G., Aduser T.E.: Gastrin. In Radioimmunoassay of gut regulatory peptides. Ed. by S.C.Bloom, R.G.Long. Pag.51-59. W.P.Sander Company Ltd.London. 1982

25.- Cañadel J.M.: Diagnóstico del hiperparatiroidismo primario. Rev.Esp.Reumat.X (4):283-298. 1963

26.- Caraway M.T., Marable H.: Comparison of carbonate and uricase carbonate methods for determination of uric acid in serum. Clin.Chem. 12:18-23. 1966

27.- Caro J.F., Castro J.H., Glennan J.A.: Effect of long term propranolol administration on parathyroid hormone and calcium concentration in primary hyperparathyroidism. Ann.Intern.Med.91: 740-1. 1979.

28.- Chowdhury S.D., Gray J.G.: Renal function and hypertension in primary hyperparathyroidism. Br.J.Surg.60: 53-56. 1973

29.- Clark O.H., Wilkes W., Siperstein A.E., Duh Q.: Diagnosis and management of asymptomatic hyperparathyroidism: safety, efficacy, and deficiencies in our knowledge. J.Bone.Min.Res.6(Sup.2):S135-142. 1991

30.- Collip J.B.: Extraction of parathyroid hormone which will prevent or control parathyroid tetany and regulates level of blood calcium. J.Biol.Chem.63: 395-438. 1925. Citado por C.Thomas (185)

31.- Consensus Development Conference Panel: Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Consensus Development Conference Statement. Ann.Int.Med. 114(7). 593-7. 1991

32.- Cope O.: The story of hyperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital. N.Eng.J.Med. 274:1174-82. 1966

33.- Cournot-Witmer G., Bourdeau A., Lieberherr M. et al.: Bone modeling in Gallium nitrate-treated rats. Calcif.Tissue Int.40:270-5. 1987

34.- Davies M.: Primary hyperparathyroidism: aggressive or conservative treatment?. Clinical Endocrinology 36:325-332.1992.

35.- Deftos L.J., First B.P.: Calcitonin as a drug. Ann.Int.Med.95: 192-7.1981

36.- Dent C.E.: Parathyroid disease. Proc.R.Soc.Med.52: 993. 1959

37.- Dent C.E.: Hiperparatiroidismo primario, secundario y terciario. Rev.Clin.Esp. 116:103. 1970

38.- Deuxchaisnes C.N., Devogelaer J.P., Huaux J.P.: Long term follow up of untreated primary hyperparathyroidism. Br.Med.J.Med. 290: 64-65. 1985

39.- Diamond T.W., Botha J.R., Wing J. et al: Parathyroid hypertension: a reversible disorder. Arch.Intern.Med. 146:1709-12. 1986

40.- Díaz Curiel M., Rapado A.: Bone mineral content in women with primary hyperparathyroidism: changes after parathyroidism changes after parathyroidectomy and influence of menopause. Bone Mineral Measurement by Photon Absorptiometry. J.Dequeker,P.Geusens,H.W.Wahner editors. Leuven University Press 1988.

41.- Díaz Curiel M., Rapado A., Lopez-Gavilanes E. et.al: Type of bone loss involved in the follow-up of surgical or medical treatment of primary hyperparathyroidism. 3rd symposium on osteoporosis. Copenhagen.October. 1990

42.- Díez Lasbajo A., Traba M.L., Rapado A. et al: Nefrolitiasis y participación ósea en el hiperparatiroidismo primario. Papel relativo de la vitamina D. Rev.Clin.Esp. 190: 238-242. 1992

43.- Dodds W.P., Steinbach H.L.: Primary hyperparathyroidism and articular cartilage calcification. Am.J.Roent.104:884. 1968

44.- Douglas D.L., Duckworth T., Kanis J.A. et al: Biochemical and clinical responses to dichloromethylene (Cl₂ MDP) in Paget's disease of bone. Arthritis Rheum.23: 1185-92. 1980

45.- Douglas D.L., Russell R.G.R., Preston C. et al: Effect of dichloromethylene diphosphonate in Paget's disease of bone and in hypercalcemia due to primary hyperparathyroidism or malignant disease. Lancet i: 1043-47. 1980

46.- Dudley F.J., Blackburn C.R.B.: Extraskkeletal calcification complicating oral neutral-phosphate therapy. Lancet ii: 628-30. 1970

47.- Editorial: Medical management of primary hyperparathyroidism. Lancet ii:727. 1984

48.- Editorial: Primary Hyperparathyroidism. Lancet ii: 641. 1961

49.- Editorial: Primary hyperparathyroidism and 1,25-dihydroxyvitamin D. Lancet i:337. 1991

50.- Edwall C.A.: Renal function in hyperparathyroidism. A clinical study of 30 cases with special reference to selective renal clearance and renal vein catheterization. Acta Chir.Scand. 229(Suppl):1-56. 1958

51.- Esbrit P., Rapado A.: Utilidad y limitaciones de la determinación de parathormona sérica en el diagnóstico del hiperparatiroidismo primario. Rev.Clin.Esp. 163: 173-177. 1981

- 52.- Fiske C.H. and Subbarow: The colorimetric determination of phosphorus. J.Biol.Chem.66: 375.1925
- 53.- Fleisch H., Felix R.: Diphosphonates. Calcif.Tissue Int. 27:91-4. 1979
- 54.- Foster B.J., Clagett-Carr K., Hoth D. et al: Gallium nitrate: the second metal with clinical activity. Cancer Treatment Rep.70:11311-1319. 1986
- 55.- Fulmer D.H., Rothchild E.O., Myers W.P.L.: Recurrent parathyroid adenoma. Arch.Intern.Med. 124:495-501. 1969
- 56.- Gallagher J.C., Nordin B.E.C.: Treatment with estrogens of primary hyperparathyroidism in postmenopausal women. Lancet i: 503-7. 1972
- 57.- Gallagher J.C., Wilkinson R.: The effect of ethinylestradiol on calcium and phosphorus metabolism of postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. Clin.Sci.Mol.Med.45: 785-802.1973
- 58.- Gardin J.P., Paillard M.: Normocalcemic primary hyperparathyroidism: resistance to PTH effect on tubular reabsorption of calcium. Min.Electrolyte Metab.10: 301-8.1984
- 59.- Gill J.R., Barrter F.C.: On impairment of renal concentrating ability in prolonged hypercalcemia and hypercalciuria in man. J.Clin.Invest 40:716-22. 1961
- 60.- Glover D.J., Riley L., Carmichael K. et al: Hypocalcemia and inhibition of parathyroid hormone secretion after administration of WR-2721 (a radio prospective and chemoprotective agent). N.Eng.J.Med. 309:1137-41. 1983

61.- Glover D.J., Shaw L., Glick J.H. et al: Treatment of hypercalcemia in parathyroid cancer with WR-2721, S-2(3-aminopropylamino) ethyl-phosphothioic acid. Ann.Int.Med. 103: 55-57. 1985

62.- Goode A.W., Jenking B.J., Monson J.P. et al: The B2-microglobulin urine to serum ratio: an early marker of renal dysfunction in primary hyperparathyroidism. Surgery 102:914-6. 1987

63.- Grant C., Rapado A., Esbrit P.: Papel de las alteraciones del metabolismo mineral en la hipertensión arterial del hiperparatiroidismo primario. Análisis de 150 casos. Med.Clin. 89: 50-53. 1987

64.- Haff R.C., Black W.C., Ballinger W.F. II: Primary hyperparathyroidism: changing clinical, surgical and pathologic aspects. Ann.Surg.171:85-92. 1970

65.- Hawkins F.G., Rapado A., Cifuentes L.: Formas clínicas del hiperparatiroidismo primario (análisis de 20 casos). Bol.Fund.Jimenez Diaz III(5): 247.1971

66.- Heath D., Heath E.M.: Conservative management of primary hyperparathyroidism. J.Bone.Min.Res.6(Sup.2):S117-20.1991

67.- Heath III H.: Clinical spectrum of primary hyperparathyroidism evolution with changes in medical practice and technology. J.Bone.Min.Res. 6(Sup.2):S63-70.1991

68.- Heath III H., Hodgson J.F., Kennedy M.A.: Primary Hyperparathyroidism. N.Eng.J.Med. 302(4): 189-192. 1980

69.- Hellström J., Brike G., Edvall C.A.: Hypertension in hyperparathyroidism. Br.J.Urol. 30:13-24.1958

70.- Hellström J., Ivemark B.J.: Primary hyperparathyroidism. Clinical and structural findings in 138 cases. Acta Chir.Scand. 294(suppl):1-113. 1962

71.- Hesp R., Tellez M., Davidson L.et al: Trabecular and cortical bone in radii of women with parathyroid adenomata: a greater trabecular deficit, with a preliminary assesement of recovery after parathyroidectomy. Bone and Mineral 2: 301. 1987

72.- Hirschel-Scholz S., Caverzasio J., Bonjour J.P.: Inhibition of parathyroid hormone secretion and parathyroid hormone-independent diminution of tubular calcium reabsortion by WR-2721 a unique hypocalcemic agent. J.Clin.Invest.76: 1851-1856. 1985

73.- Hirschel-Scholz S., Jung A., Fisher J.A.et al: Suppression of parathyroid secretion after administration of WR-2721 in a patient with parathyroid carcinoma. Clin.Endocrinol. 23:313-318. 1985

74.- Hollenberg A.N., Arnold A.: Hypercalcemia with low-normal serum intact PTH: A novel presentation of primary hyperparathyroidism. Am.J.Med. 91: 547-548. 1991

75.- Howard J.E., Follins R.H., Yendt E.R. et al: Hyperparathyroidism case report illustrating spontaneous remision due to necrosis of the adenoma, and study of incidence of necroses in parathyroid adenomas. J.Clin.Endocr. 13: 997-1008. 1953

76.- Irnell I.: Saft tissue calcification in hyperparathyroidism. Acta Med.Scand.187: 145. 1970

77.- Jimenez L.E.: Total body calcium mass in primary hyperparathyroidism and long-term changes.Calcif. Tissue Int. 36:14-16. 1984

78.- Joborn C., Hetta J., Rastad J. et al: Psychiatric symptoms and cerebrospinal fluid monoamine metabolites in primary hyperparathyroidism. Biol.Psychiatry 23: 149-58. 1988

79.- Kaplan L., Katz A.D., Ben-Isaac C. et al: Malignant neoplasms and parathyroid adenoma. Cancer 28:401-7. 1971

80.- Kaplan R.A., Snyder W.H., Stewart A. et al: Metabolic effects of parathyroidectomy in asymptomatic primary hyperparathyroidism. J.Clin.Endocrinol Metab. 42(3): 415-26.1976

81.- Karstrup S., Holm H.H., Glenthoj A. et al: Non-surgical treatment of primary hyperparathyroidism with sonographically guided percutaneous injection of etanol: results in a selected series of patients. Am.J.Roegt.154: 1087-90. 1990

82.- Katz J.M., Dias S.M., Ferguson R.P.: Fatal cardiac calcifications secondary to primary hyperparathyroidism. Am.J.Med. 85:122-123. 1988

83.- Katz A.D., Formichella D.: Fifty-three reoperations for hyperparathyroidism. Am.J.Surg. 158: 385-387. 1989

84.- Keating R.F.: Diagnosis of primary hyperparathyroidism . JAMA 178:547. 1961

85.- Keating F.R., Jones J.D., Elveback L.R. et al: The relation age and sex distribution of values in healthy adults of serum calcium, inorganic phosphorous, magnesium, alkaline phosphatase, total proteins, albumin and blood urea. J.Lab.Med. 73:825-34. 1969

86.- Kelly T.R.: Primary hyperparathyroidism. Am.J.Surg.140: 632-5. 1980

87.- Kristoffersson A., Backman C., Granquist K. et al: Pre and postoperative evaluation of renal function with five different test in patients with primary hyperparathyroidism. J.Int.Med. 227:317-24. 1990

88.- Lafferty F.W.: Primary hyperparathyroidism: changing clinical spectrum, prevalence of hypertension, and discriminant analysis of laboratory test. Arch.Intern.Med.141: 1761-66. 1981

89.- Lafferty F.W., Hubay C.A.: Primary hyperparathyroidism. A review of the long-term surgical and non-surgical morbidities as a basis for a rational approach to treatment. Arch.Int.Med. 149:789-796. 1989

90.- Larsson R., Nygren P., Wallfelt C. et al: Dual effects of a new hypocalcemic agent, wr-2721, on cytoplasmic Ca²⁺ and parathyroid hormone release of dispersed parathyroid cells from patients with hyperparathyroidism. Biochem.Pharmacol. 35: 4237-4241. 1986

91.- Le Roy E.C.: The technique and significance of hydroxyproline measurement in man. Adv.Clin.Chem. 10:213-253.1967

92.- Lind L., Jacobsson S., Palmer M. et al: Cardiovascular risk factors in primary hyperparathyroidism a 15 year follow up of operated and unoperated cases. J.Intern.Med.230:29-35. 1991

93.- Lins L.E.: Reversible renal failure caused by hypercalcemia.A retrospective study. Acta Med.Scand. 203:309-14.1978

94.- Ljunghall S., Akerström G., Rudberg C. et al: Cimetidine in primary hyperparathyroidism. Lancet ii:480. 1980

95.- Ljunghall S., Jacobsson S., Joborn C. et al: Longitudinal studies of mild primary hyperparathyroidism. J.Bone Min.Res. 6(Sup.2):S111-16.1991

96.- Ljunghall S., Lithell H., Vessby B. et al: Glucose and lipoprotein metabolism in primary hyperparathyroidism. Effects of parathyroidectomy. Acta Endocrinol. 89:580-9. 1978

97.- Mallette L.E., Bilezikian J.P., Heath D.A. et al: Primary hiperparathyroidism: clinical and biochemical features. Medicine 53:127-146. 1974

98.- Mautalen C., Reyes H.R., Chiringheli G.et al: Cortical bone mineral content in primary hyperparathyroidism change after parathyroidectomy. Acta Endocrinol.111: 494. 1986

99.- Marcus R.: Estrogens and progestins in management of primary hyperparathyroidism. J.Bone.Min.Res. 6(Sup.2):S125-129. 1991

100.- Marcus R., Madving P., Crim M. et al: Conjugated estrogens in the treatment of postmenopausal women with hyperparathyroidism. Ann.Int.Med. 100:633-40. 1984

101.- Martin P., Bergmann P., Gillet C. et al: Partially reversible osteopenia after surgery for primary hyperparathyroidism. Arch.Int.Med. 146:869-91. 1986

102.- Martin P., Bergmann P., Gillet C.et al: Long term irreversibility of bone loss after surgery for primary hyperparathyroidism. Arch.Int.Med.150: 1495-7. 1990

103.- Mellish R.W.E., Garrahan N.J., Compston J.E: Age-related changes in trabecular with and spacing human iliac crest biopsies. Bone Mineral 6: 331-8.1989

104.- Melton III L.J.: Epidemiology of primary hyperparathyroidism. J.Bone.Min.Res. 6(Sup.2):S25-30.1991

105.- McHenry C.R., Posen I.B., Walfish P.G., Pollard A.: Oral calcium load test: diagnostic and physiologic implications in hyperparathyroidism. Surgery 108(6): 1026-32.1990

106.- Middler S.A., Pack C.Y.C., Bartter F.C.: Thiazides and calcium metabolism. N.Eng.J.Med. 287:199-200. 1972

107.- Mitlak B.H., Daly M., Potts J.T. et al: Asymptomatic primary hyperparathyroidism. J.Bone.Min.Res.6(Sup.2):S103-110. 1991

108.- Mohamadi M., Bivins L., Becker K.L.: Effect of thiazides on serum calcium. Clin.Pharmacol.Ther.26: 390-4.1979

109.- Mole P.A., Walkinshaw M.H., Gunn A., Paterson C.R.: Bone mineral content in patients with primary hyperparathyroidism: A comparison of conservative management with surgical treatment. Br.J.Surg.79:263-265.1992

110.- Moreno V., Rapado A., Traba M.L. et al: La sobrecarga oral de calcio en el diagnóstico del hiperparatiroidismo primario con hipercalcemia intermitente. Rev.Clin.Esp.173(5-6): 275-8.1984

111.- Muldowney F.P., Freaney R., McMullin J.P. et al: Serum ionized calcium and parathyroid hormone in renal stone disease. Q.J.Med. 45:75-86. 1976

112.- Muir J.W., Baker C.R.I.: Hypercalciuria and recurrent urinary stone formation despite successful surgery for primary hyperparathyroidism. Br.Med.J. 9 Sep:738-9. 1978

113.- Nichols A.L., Nelson J.C.: Radioimmunoassay Manual of Nichols Institute ed.4. San Pedro, Calif., Nichols Institute 275-288. 1977

114.- Niederle B., Roka R., Wolozezuk W. et al: Successful parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: A clinical follow up study of 212 consecutive patients. Surgery 102,903-909. 1987

115.- Nikkila M.T., Saaristo J.J., Koivula T.A.: Clinical and biochemical features in primary hyperparathyroidism. Surgery 105: 148-53. 1989.

116.- Nordin B.E.C.: Plasma calcium and plasma magnesium homeostasis. In Calcium, phosphate and magnesium metabolism, clinical physiology and diagnostic procedures. Ed. by B.E.C. Nordin Churchill Livingstone Edinburgh, London and New York.186.1976

117.- Nordin B.E.C., Hodgkinson A., Peacock M.: The measurement an the meaning of urinary calcium. Clin.Arth.Res. 52:293-309.1967

118.- Nordin B.E.C., Young M.M., Oxby C. and Bulusu L.: Calculation of calcium absorption rate from plasma radioactivity. Clin.Sci.,35:177.1968

119.- Owen R.: On the anatomy of the Indian Rhinoceros (Rh.Unicornus L.) Trans.Zool.Soc.Land.4: 31-58. 1852. Citada por C.Thomas (185)

120.- Owen J.A., Igg O.B., Scandrett F.J. and Stewart C.P.: The determination of creatinine in plasma or serum and in urine, a critical examination. Biochem.J. 58:426.1954

121.- Pak C.Y.C.: Effect of parathyroidectomy on crystallization of calcium salts in urine of patients with primary hyperparathyroidism. Invest.Urol.17:146-51. 1979

122.- Pak C.Y.C., Delea C.S., Bartter F.C. : Successful treatment of recidivant nephrolithiasis (calcium stones) with cellulose phosphate.N.Eng.J.Med. 290:175-80. 1974

123.- Pak C.Y.C., Kaplan R., Notz C. et al: Photon absorptiometric analysis of bone density in primary hyperparathyroidism. Lancet. ii 5:7. 1975

124.- Palmer M., Adami H.O., Bergström R. et al: Survival and renal function in untreated hypercalcemia. Lancet i: 59-62.1987

125.- Palmer M., Adami H.O., Bergström R. et al: Mortality after surgery for primary hyperparathyroidism: A follow-up of 441 patients operated on from 1956 to 1979. Surgery 102(1): 1-6. 1971

126.- Palmer M., Ljunghall S., Akerström G. et al: Patients with primary hyperparathyroidism operated on over a 24-year period: temporal trends of clinical and laboratory findings. J.Chron.Dis. 40(2): 121-130. 1987

127.- Paloyan E., Lawrence A.M., Oslapas R. et al: Subtotal parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. Long term results in 22 patients. Arch.Surg. 118:425-31. 1983

128.- Parfitt A.M., Kleerekoper M.: Clinical disorders of calcium, phosphorous and magnesium metabolism. In Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism. Ed. by M.M.Maxwell and L.R.Kleeman. McGrawhill New York. 3 ed.:947.1980

129.- Parfitt A.M., Rao D.S., Kleerekoper M.: Asymptomatic primary hyperparathyroidism discovered by multichannel biochemical screening: Clinical course and considerations bearing on the need for surgical intervention. J.Bone.Min.Res. 6(Sup.2):S97-101.1991

130.- Parisien M., Silverberg S.J., Shane E. et al: The histomorphometry of bone in primary hyperparathyroidism: preservation of cancellous bone structure. J.Clin.Endocrinol.Metab. 70 :930-38. 1990

131.- Paterson C.R., Burns J., Mowat E.: Long term follow up of untreated primary hyperparathyroidism. Br.Med.J. 289:1261-1263. 1984

132.- Peacock M.: Interpretation of bone mass determinations as they relate to fracture: Implications for asymptomatic primary hyperparathyroidism. J.Bone.Min.Res. 6(Sup.2):S77-82.1991

133.- Perez Barba C., Solera J., Rapado A.: Hiperparatiroismo agudo. Aportación de dos nuevos casos. Rev.Clin.Esp. 171: 41-45. 1983

134.- Posen S., Clifton-Bligh P., Reeve T.S.S. et al: Is parathyroidectomy of benefit in primary hyperparathyroidism?. Quaterly J.Med.54 (215): 241-51.1985

135.- Potts J.T.: Management of asymptomatic hyperparathyroidism. J.Clin.Endocrinol.Metab. 70(6):1489-93.1990

136.- Preisman R.A., Fehner J.H.: A plethora of primary hyperparathyroidism. Arch.Surg. 103:12-13. 1971

137.- Purnell D.C., Scholz D.A., Smith L.H. et al: Treatment of primary hyperparathyroidism. Am.J.Med. 56:800-809. 1974

138.- Purnell D.C., Smith L.H., Scholz D.A. et al: Primary hyperparathyroidism: a prospective clinical study. Am.J.Med.50:670-77. 1971

139.- Raisz L.G.: Local and systemic factors in the pathogenesis of osteoporosis. N.Eng.J.Med.318: 818-828. 1988

140.- Randall R.V., Keating F.R.: Serendipity in diagnosis of primary hyperparathyroidism. Am.J.Med.Sci. 236:575. 1978

141.- Rao D.S., Kleerekoper M., Parfitt A.M. et al: Effect of propranolol on serum calcium in patients with primary hyperparathyroidism. In:Copp D.H.,Talmadge R.V.,eds. Endocrinology of calcium metabolism. Amsterdam. Excerpta Medica :426. 1978

142.- Rao S., Wilson R.J., Kleerekoper M. et al: Lack of biochemical progression or continuation of accelerated bone loss in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism. Evidence for biphasic disease course. J.Clin.Endocrinol.Metab.67. 1988

143.- Rapado A.: Metabolismo óseo: Osteoporosis. Osteopatías Metabólicas. En:Medicina Interna en el paciente Geriátrico. Ed.Por Martin S.A.,Pg.232-243. 1989

144.- Rapado A.: Estudio crítico del diagnóstico bioquímico del hiperparatiroidismo primario. Cirugía Española 50(3):198-203.1991

145.- Rapado A.: La maladie de la goutte. Analyse clinique de 300 cas de gote urique. Rein et Foie II:63. 1968

146.- Rapado A.: Arterial hypertension and primary hyperparathyroidism. Am.J.Nephrol.6 (sup.1): 49-50. 1986

147.- Rapado A., Astigarraga B., Vargas J.C., Alberola M.L., et al.: Hiperparatiroidismo agudo en el anciano. Rev.Esp.Enf.Metab.Oseas. 1: 58-60. 1992

148.- Rapado A., Calle H., Castrillo J.M. et al: Litiasis renal hipercalciurica e hiperparatiroidismo. Europa Médica 13:55. 1976

149.- Rapado A., Castrillo J.M.: Avances en la fisiopatologia y tratamiento de las hipercalcemias. Rev.Clin.Esp. 153:243-248. 1979

150.- Rapado A., Castrillo J.M., Esbrit P. et al: Resultados de la administración de celulosa fosfato sódico como tratamiento médico del hiperparatiroidismo primario. Med.Clin.82: 702-4. 1984

151.- Rapado A., Díaz Curiel M., Vargas J.C., et al.: Cambios en la expresión clínica del hiperparatiroidismo primario en nuestro medio. Osteo Update 1: 1-5. 1992

152.- Rapado A., Díaz Curiel M., López Gavilanes E., et al.: Type of bone loss involved in primary hyperparathyroidism and its follow-up after surgical or medical treatment. En Osteoporosis 1990. Ed. por C.Christiansen, Overgaard K.Osteopress. Kovenhavn. 1560-1562. 1990

153.- Rapado A., San Román J.M.: 213 hiperparatiroidismos primarios operados. Algo más que una casuística. Rev.Clin.Esp. 154: 482-484. 1989

150.- Reeve J., Meunier P.J., Parsons J.A. et al: Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in evolutionary osteoporosis: a multicentre trial. Br.Med.J. 280:1340-4. 1980

155.- Reinhardt T.A., Horst R.L., Orf J.W., Hollis B.W.: A microassay for 1,25 dihydroxyvitamin D not requiring high performance liquid chromatography : application to clinical studies. J.Clin.Endocrinol.Metab. 58:91-95.1984

156.- Richardson M.I., Pozzi-Mucelli R.S., Kanter A.S. et al: Bone mineral changes in primary hyperparathyroidism. Skeletal Radiol. 15:85.1986

157.- Rico H., Cabranes J.A., Hernandez E.R. et al: Utilidad del clodronato (Cl2 MDP) en el tratamiento del hiperparatiroidismo postmenopausico. Med.Clin.90:535-537. 1988

158.- Robinson M.F., Hayles A.B., Heath H.III: Failure of cimetidine to affect calcium homeostasis in familial primary hyperparathyroidism. J.Clin.Endocrinol.Metab.51: 912-4.1980

159.- Roni-Sivula H., Sivula A.: Long term effect of surgical treatment on the symptoms of primary hyperparathyroidism. Ann.Clin.Res.17: 144-47. 1985

160.- Rosental F.D., Roy S.: Hypertension and hyperparathyroidism. Br.Med.J. IV:396-398. 1972

161.- Rudberg C., Akerstrom G., Palmer M. et al: Late results of operation for primary hyperparathyroidism in 441 patients. Surgery 101: 562-5. 1986

162.- Ruiz Grande M.C.: Variantes circulantes de la gastrina inmunoreactiva en el síndrome de Zollinger Ellison. Tesina. Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad Complutense de Madrid. 1985

163.- Russel C.F., Edis A.J.: Surgery for primary hyperparathyroidism: experience with 500 consecutive cases and evaluation of the role of surgery in the asymptomatic patient. Br.J.Surg. 69:244-47. 1982

164.- Sancho J.J., Rouco J., Navarro M.A. et al: Factores asociados a la hipertensión arterial en el hiperparatiroidismo primario. Cirugía Española 50(3):236-239. 1991

165.- Sandstrom I.V.: On a new gland in man and several mammals glandula parathyroideae. Upsala Läkareförenings Förhandlingar 15:441-71. 1880. Citado por C.Thomas (185)

166.- Sangal A.K., Beevers D.G.: Parathyroid hypertension. Br.Med.J. 286:498-9. 1983

167.- Schmidli R.S., Wilson I., Espiner E.A. et al: Aminopropylidina diphosphonate (APD) in mild primary hyperparathyroidism: Effect on clinical status. Clin.Endocrinol. 32:293-300. 1990

168.- Scholz D.A.: Hypertension and hyperparathyroidism. Archs Intern.Med.137: 1123-1124. 1974

169.- Scholz D.A., Purnell D.C.: Asymptomatic primary hyperparathyroidism. Mayo Clin.Proc.56:473-8.1981

170.- Seipel C.M.: An English translation of Sandstrom's glandulae parathyroideae. Bull Inst.Hist.Med.6: 179-22. 1938. Citado por C.Thomas (185)

171.- Selby P.L. and Peacock M. et al: Ethinyl estradiol and norethindrone in the treatment of primary hyperparathyroidism in postmenopausal women. N.Eng.J.Med.314(23):1481-85. 1986

172.- Shaker J.L., Krawczyk K.W., Findling J.W.: Primary hyperparathyroidism and severe hypercalcemia with low circulating 1,25-dihydroxyvitamin D. J.Clin.Endocrinol.Metab. 71:1305-09. 1990

173.- Shane E.: Medical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. J.Bone.Min.Res.6(Sup.2):S131-134.1991

174.- Shane E., Baquiran D.C., Bilezikian J.P.: Effects of dichloromethylene diphosphonate on serum and urinary calcium in primary hyperparathyroidism. Ann.Intern.Med. 95:23-27.1981

175.- Sherwood J.K., Ackroyd F.W., Garcia M.: Effect of cimetidine on circulating parathyroid hormone in primary hyperparathyroidism. Lancet i:616-20. 1980

176.- Sherwood J.K., Reinhard D., Garcia M.: Does cimetidine inhibit parathyroid hormone secretion ?. N.Eng.J.Med. 300(4):200-1. 1979

177.- Silverberg S.J., Shane E., de la Cruz L. et al: Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. J.Bone Miner.Res.4: 283-91. 1989

178.- Silverberg S.J., Shane E., Jacobs T.P. et al: Nephrolithiasis and bone involvement in primary hyperparathyroidism. Am.J.Med. 89:327-334. 1990

179.- Slovik D.M., Rosental D.I., Dopplet S.H. et al: Restoration of spinal bone in osteoporotic men by treatment with human parathyroid hormone (1-34) and 1,25-dihydroxyvitamin D. J.Bone Mineral Res. 1:377-81. 1986

180.- Steinbach H.L., Gordon G., Eisemberg E. et al: Primary hyperparathyroidism correlation of Roetgen, clinical and pathologic features. Am.J.Roent. 86:329. 1961

181.- Stevenson J.C., Lynn J.A.: Time to end a conservative treatment for mild hyperparathyroidism. Br.Med.J.296:1016-7.1988

182.- Steward A.F., Broadus A.E.: The regulation of renal calcium excretion: An approach to hypercalciuria. Ann.Rev.Med.32:457. 1981

183.- Targarona E.M., Fernández Cruz L.: Hipercalcemia y pancreatitis. Med.Clin. 85:102-105. 1985

184.- Taylor S.: Story of hyperparathyroidism. In: Farhtman EH, ed: Progress in surgery: paratiroid surgery 18. New York: S.Karger 1-12. 1986

185.- Thomas C.G.: The glands of Owen. A perspective on the history of hyperparathyroidism. Surgery 108(6): 939-950.1990

186.- Turrión Sanz F., Díaz-Miguel Maseda M., Ramos García Serrano F., San Roman Terán J.M.: Reintervenciones quirúrgicas en el hiperparatiroidismo. Cirugía Española 50(3):240-245. 1991

187.- Turrión F., Ramos F., San Roman J.M., Rapado A.: Diagnóstico y tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo. JANO 4: 1325-1330. 1991

188.- Traba M.L., Rapado A., De La Piedra C., Castrillo J.M. y Esbrit P. : Valor de la determinación de AMPc nefrogénico en el hiperparatiroidismo primario. Rev. Clín.Esp. 165(4): 251-254. 1982

189.- Turken S.A., Cafferty M., Silverberg S.J.et al: Neuromuscular involvement in mild, asymptomatic primary hyperparathyroidism. Am.J.Med. 87:553-7. 1989

190.- Van't Hoff W., Ballardie F.W., Bicknell E.J.: Primary hyperparathyroidism. The case for medical management. Br.Med.J. 207: 1605-08. 1983

191.- Vassale G.: Generalli F.fonction parathyroidienee et fonction thyreoiduene. Arch.Ital.Biol. 33:154-5. 1896. Citado por C.Thomas (185)

192.- Vaughn C.B., Vaitkevicius K.K.: The effects of calcitonin in hypercalcemia in patients with malignancy. Cancer 34: 1268-71. 1974

193.- Vigo F.C., Martínez J.I., Menéndez J.M. et al: Resultados del tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo primario. Cirugía Española 50(3):230-235. 1991

194.- Von Heerden J.A., Segura J.W., Grant C.S.: Primary hyperparathyroidism and urolithiasis:concomitant surgical management. Surgery 106:992-6. 1989

195.- Von Recklinhausen F.: Die fibrose oder deformierende ostitis,die osteomalacie und die osteoplastische carcinose, in ihren gegenseitigen beziehngen. Festchr.Rudolf.Virchow (Berlin).1-89. 1891. Citado por C.Thomas (185)

196.- Vora N.M., Kukreja S.C., Willians G.A. et al: Parathyroid hormone secretion: effect of b-adrenergic blockade before and after surgery for primary hyperparathyroidism. J.Clin.Endocrinol.Metab. 53:599-601. 1980

197.- Wakamatsu E., Sissons H.A.: The cancellous bone of iliac crest. Calcif.Tissue Res.4: 147-61. 1969

198.- Wallfelt C., Gylfe E., Larson R. et al: Relationship between external and cytoplasmic calcium concentrations, parathyroid hormone release and weight of parathyroid glands in human hyperparathyroidism. J.Endocrinol. 116:457-64. 1987

199.- Wallfelt C., Ljunghall S., Bergström R. et al: Clinical characteristics and surgical treatment of sporadic primary hyperparathyroidism with emphasis on chief cell hyperplasia. Surgery 107: 13-9. 1990

200.- Wang C.A.: Parathyroid re-exploration: a clinical and pathological study of 112 cases. Ann.Surg. 186: 140-5. 1977

201.- Warner J., Clifton-Bligh P., Posen S. et al: Longitudinal changes in forearm bone mineral content in primary hyperparathyroidism. J.Bone.Min.Res.6(Sup.2):S91-95.1991

202.- Warrell R.P., Bockman R.S., Coonley C.J. et al: Gallium Nitrate inhibits calcium resorption from bone and is effective treatment for cancer-related hypercalcemia. J.Clin.Invest. 73:1487-1490. 1984

203.- Watson L.: Primary hyperparathyroidism. Endocrin.Metab.3:215-235. 1974

204.- Weaver M.E., Monrrissey J., McConkey C. et al:
WR-2721 inhibits parathyroid adenylate cyclase.
Am.J.Physiol.252: E197-E201. 1987

205.- Wells S.: Surgical therapy of patients with
primary hyperparathyroidism: Long-Term benefits.
J.Bone.Min.Res. 6(Sup.2):S143-149.1991

206.- Wells S.A., Leight G.S., Hensley M., Dilley W.P.
et al: Hyperparathyroidism associated with the enlargement
of two or three parathyroid glands. Ann.Surg.202: 533-8.
1985

207.- Wilder R.M.: Hyperparathyroidism: tumor of glands
associated with ostitis fibrosa. Endocrinology 13:232-44.
1929. Citado por C.Thomas (185)

208.- Willians G.A., Longley R.S., Bowser E.N. et al:
Parathyroid cells in pathological human parathyroid
tissue. J.Clin.Endocrinol.Metab.51:1325-9.1980

209.- Willis M.R.: Normocalcemic primary
hyperparathyroidism. Am.J.Med. 47:384-91. 1969

210.- Willis M.R.: Normocalcemic primary
hyperparathyroidism. Lancet i:849-852. 1971

211.- Wilson R.J., Rao S., Ellis B. et al: Mild
asymptomatic primary hyperparathyroidism Is not a risk
factor for vertebral fractures. Ann.Int.Med. 109:959-962.
1988

212.- Wishart J., Morowitz M., Need A. et al: Treatment
of postmenopausal hyperparathyroidism with northindrone.
Long term effects on forearm mineral content.
Arch.Intern.Med.150: 1951-3. 1990

213.- Wishart J., Horowitz M., Need A. et al:
Relationship between forearm and vertebral mineral density
in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism.
Arch.Intern.Med.150:1329-31.1990

214.- Yasuda K., Harukawa Y., Okuyama M. et al: Glucose
tolerance and insulin secretion in patients with
parathyroid disorders. N.Eng.J.Med. March 6: 501-504. 1975

UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA
DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
ENFERMERIA