

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO *

DR. JORGE SOLÍS **
DR. J. A. GARCÍA REYES ***
DR. RODOLFO DE CASTRO ****
DR. F. CHÁVEZ PEÓN *****

EL HIPERPARATIROIDISMO primario es una enfermedad relativamente frecuente, potencialmente fatal, que si es tratada oportunamente es curable en la mayoría de los casos. Tanto el diagnóstico como el tratamiento no son especialmente difíciles de establecer cuando se tiene en mente esta posibilidad.

El conocimiento correcto de la enfermedad se inició hace aproximadamente 30 años,^{1, 2} pasando de ser un hallazgo de autopsia a una entidad nosológica perfectamente bien diferenciada. La falta de aplicación de estos conocimientos es responsable de que el Hiperparatiroidismo Primario no sea reconocido en la mayoría de los casos, por considerarlo un padecimiento raro, sin importancia o interés clínico.

Para establecer correctamente el diagnóstico se necesita la estrecha colaboración del urólogo, el ortopedista, el radiólogo, el endocrinólogo, el cirujano, el patólogo, así como un laboratorio bioquímico experimentado.

Los eslabones más importantes de la cadena clínica son el urólogo y el ortopedista, pues a ellos les corresponde, en sus enfermos con manifestaciones urológicas u óseas de hiperparatiroidismo, iniciar el estudio que conduzca a la correcta identificación de la enfermedad. Todo enfermo con litiasis urinaria o quistes óseos es sospechoso de padecer Hperparatiroidismo Primario mientras no se demuestre lo contrario.

Con objeto de despertar interés sobre este padecimiento y para recalcar la importancia clínica y académica que tiene, se originó la idea de dar a conocer

* Leído en la sesión del 3 de abril de 1963.

** Cirujano del Hospital de Enfermedades de la Nutrición.

*** Endocrinólogo del Hospital de Enfermedades de la Nutrición.

**** Radiólogo del Hospital de Enfermedades de la Nutrición.

***** Médico Residente del Hospital de Enfermedades de la Nutrición.

los aspectos esenciales de Hiperparatiroidismo Primario, y proporcionar al médico un conocimiento actualizado, que ayude a descubrir a este padecimiento en etapa temprana, para establecer oportunamente el tratamiento y disminuir la morbilidad y mortalidad causadas por él.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para la elaboración de este trabajo se realizó una extensa revisión bibliográfica sobre la historia, fisiología, patología, cuadro clínico y tratamiento de este padecimiento.

Además se estudiaron siete casos de Hiperparatiroidismo Primario que fueron diagnosticados y tratados quirúrgicamente en fechas comprendidas entre 1951 y 1962. Cuatro de ellos fueron estudiados en el Hospital de Enfermedades de la Nutrición y tres en la consulta privada de uno de nosotros (JS).

FISIOPATOLOGÍA

En condiciones normales, de acuerdo con las variaciones en las cifras de calcio sérico se produce o inhibe la secreción de las hormonas paratiroides, parathormona y calcitonina. (Figura 1.)

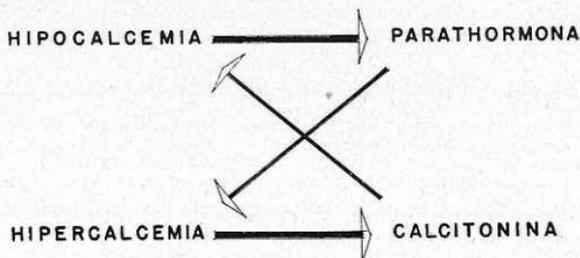


FIGURA 1

Cuando las cifras de calcio en sangre disminuyen, esta hipocalcemia estimula a las glándulas paratiroides y se produce un aumento en la secreción de parathormona, la cual moviliza calcio del hueso, elevándose entonces la cifra de calcio en sangre. Cuando los niveles de calcio alcanzan cierto nivel, las glándulas paratiroides se estimulan secretando entonces calcitonina, que disminuye las cifras de calcio.^{3, 4}

La parathormona tiene tres acciones fundamentales: *a)* Moviliza calcio del hueso. *b)* Disminuye la reabsorción tubular de fósforo. *c)* Moviliza mucopolisacáridos del tejido conectivo.

La única acción conocida de la calcitonina es que produce disminución de

las cifras de calcio en sangre, pero su modo de acción es todavía motivo de especulación.

El Hiperparatiroidismo Primario es debido al aumento en la cantidad de parathormona circulante, aumento causado por hiperfunción de adenoma, hiperplasia o cáncer de las glándulas paratiroides. El aumento en la cantidad de hormona circulante se traduce en una exageración de sus acciones metabólicas, lo que origina las alteraciones renales y óseas características de este padecimiento. En el Hiperparatiroidismo Primario, la secreción de parathormona es independiente del estímulo de las variaciones en los niveles de calcio sanguíneo, escapando a los mecanismos normales de control. La o las glándulas hiperfuncionantes son autónomas y según sea mayor o menor la cantidad de parathormona secretada se producirán mayores o menores manifestaciones clínicas y patológicas.

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO metabolismo de calcio y hueso

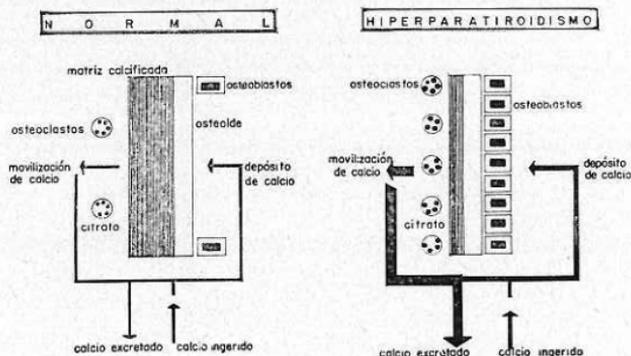


FIGURA 2

Al aumentar la cantidad de parathormona circulante se produce una excesiva movilización de calcio del hueso, debido al aumento del número y de la actividad de los osteoclastos, que produce por mecanismos enzimáticos desmineralización ósea y movilización de la matriz proteica. La parathormona aumenta la producción de ácido cítrico en el hueso (ciclo de Krebs), disminuyendo el pH en las zonas de reabsorción.⁵ El citrato también actúa como agente quelante (transportador).

En el Hiperparatiroidismo Primario la actividad osteoclastica es mayor que la osteoblástica; por lo tanto, la cantidad de mineral removido del hueso es mayor que la depositada (Figura 2). Las zonas de reabsorción lacunar no son reparadas eficazmente por los osteoblastos, produciendo alrededor de ellas intensa

reacción fibrosa y dando lugar a un conjunto de quistes llenos de líquidos que constituyen la osteítis fibrosa quística.

Lo avanzado de la lesión ósea es un signo del balance de calcio en el organismo. Así, cuando la dieta contiene calcio en abundancia, no se producen las lesiones óseas típicas. En cambio cuando la dieta es pobre en calcio, los balances son negativos y la cantidad de este ion movilizada de los huesos es mayor que la depositada, produciéndose las lesiones descritas. El depósito de mineral disminuye, ya que el producto iónico calcio-fósforo se encuentra por debajo de 40.⁶

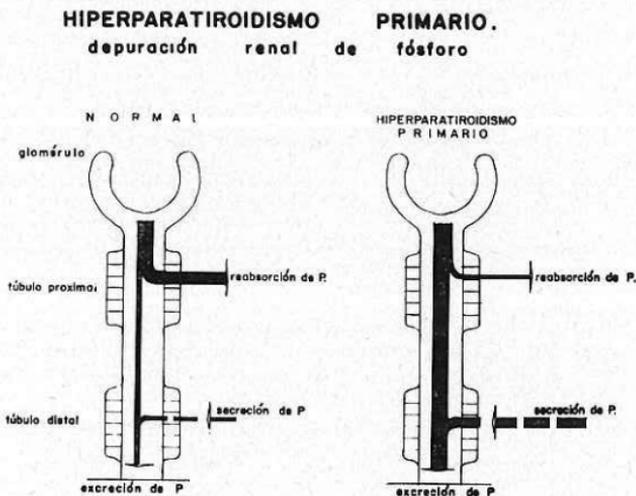


FIGURA 3

Al elevarse la cantidad de calcio en sangre, principalmente a expensas de la porción difusible (calcio iónico y unido a agentes quelantes) el umbral de filtración renal (10 mg.) es sobrepasado, aumentando la excreción urinaria de calcio.⁷ La parathormona aumenta la cantidad de calcio reabsorbido por el túbulo, pero esta acción⁸ es muy débil en comparación con la gran cantidad de calcio filtrado, dando como resultado excreciones urinarias muy elevadas. Debido a la gran cantidad de calcio urinario basta una elevación del pH urinario para que las sales de calcio se precipiten sobre gránulos porteicos o cilindros tubulares y den origen a cálculos de oxalato o fosfato de calcio (Fig. 3).

La parathormona moviliza mucoproteínas tanto de la matriz proteica como del tejido conectivo, las cuales se depositan en la membrana basal de los túbulos renales constituyendo una lesión previa a la precipitación del calcio. La hiper-

calcemia sostenida es necesaria para que se produzcan las lesiones de nefrocalcinosis.

La acción más directa de la parathormona es sobre el túbulo proximal, disminuyendo la reabsorción tubular de fósforo. (Figura 3.)

En condiciones normales, del 85 al 98 por ciento del fósforo filtrado en el glomérulo es reabsorbido por el túbulo proximal. El resto es excretado.^{9, 10, 11} Cuando la cantidad de parathormona circulante aumenta, la reabsorción tubular de fósforo disminuye por abajo del 85 por ciento.¹² Esto produce fosfatúria y balances negativos de fósforo.¹³ La fosfatúria sostenida produce finalmente disminución de las cifras sanguíneas de fósforo.^{14, 15} Posiblemente la parathormona produce aumento de la secreción de fósforo a nivel del túbulo distal.¹⁶ Es posible que la parathormona actúe como tóxico sobre la membrana basal tubular, bloqueando la reabsorción de fosfatos, ya sea por sí misma o a través de la movilización y depósito de mucopolisacáridos en el túbulo proximal.^{17, 18}

La hipercalcemia, unida al depósito de mucopolisacáridos en las células parietales y principales del estómago son los factores que condicionan las manifestaciones digestivas de este padecimiento.^{19, 20, 21, 22}

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO tipo de enfermedad

	número de casos	%
Enfermedad Osea Pura	1	14.3 %
Enfermedad Osea y Urinaria	3	42.8 %
Enfermedad Osea, Urinaria y Digestiva	1	14.3 %
Enfermedad Urinaria Pura	2	28.6 %
T O T A L	7	100 %

FIGURA 4

CUADRO CLÍNICO DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Las manifestaciones clínicas del Hiperparatiroidismo pueden dividirse en cuatro grandes grupos:

- 1) Enfermos con manifestaciones de hipercalcemia.
- 2) Enfermos con manifestaciones urinarias.
- 3) Enfermos con manifestaciones óseas.
- 4) Enfermos con manifestaciones digestivas.

Es sumamente frecuente observar combinaciones de dos o más de los grupos arriba mencionados, constituyendo las llamadas formas mixtas.

De los siete casos estudiados, dos presentaron enfermedad urinaria, uno enfermedad ósea y cuatro enfermedad mixta (urinaria y ósea). (Figura 4.)

Para sospechar el diagnóstico de Hiperparatiroidismo Primario no debe esperarse a que aparezcan los síntomas de lesiones renales u óseas que corresponden al cuadro típico de esta enfermedad. Con frecuencia cuando la enfermedad ha llegado a ese punto puede haber producido daño irreversible, principalmente sobre el aparato urinario.^{23, 24} Es la sagacidad del clínico para valorar sus manifestaciones tempranas la que permite el diagnóstico correcto y oportuno.

Los síntomas debidos a hipercalcemia aparecen cuando los niveles de calcio sérico se elevan por arriba de 11 mg. por ciento. Los más aparentes son polidipsia y poliuria. (Figura 5.)

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO síntomas de hipercalcemia

	número de casos	%
Poliúria	5	71 %
Polidipsia	5	71 %
Astenia	4	57.5 %
Trastornos Neurológicos	4	57.5 %
Trastornos Psiconeuróticos	4	57.5 %
Constipación y Meteorismo	3	43.5 %
Náusea	3	43.5 %
Anorexia	3	43.5 %
Vómitos	2	28 %
Adinamia	1	14 %
Prurito	1	14 %

FIGURA 5

La poliuria no puede ser explicada simplemente por el efecto osmótico de una gran excreción de calcio, pues se produciría orina isotónica. Característicamente, la orina en el Hiperparatiroidismo Primario es hipotónica, con densidad alrededor de 1010. La densidad se mantiene baja aun cuando la cantidad de orina eliminada sea escasa. Probablemente esto sea efecto de una disminución en la respuesta a la hormona antidiurética.^{25, 26}

La polidipsia puede ser causada por la poliuria, pero este no es el único mecanismo, pues existe una acción directa de la hipercalcemia sobre el centro hipotalámico de la sed.²⁷

La hipercalcemia disminuye la excitabilidad de la placa neuromuscular produciendo hipotonía, lo que explica la debilidad muscular, el cansancio, la constipación, anorexia, náusea y vómito. A veces se presenta prurito.

En los estadios avanzados de la enfermedad se pueden descubrir cambios en la personalidad y trastornos psiconeuróticos. Por ello se ha recomendado investigar Hiperparatiroidismo en todo paciente neurótico.²⁸

Cuando la concentración de calcio en sangre se eleva por arriba de 17 mg. por ciento, se produce el cuadro de Hiperparatiroidismo agudo, caracterizado por confusión mental y coma. Esta posibilidad debe tenerse en mente en todo paciente en estado de coma,²⁹ principalmente si es ulceroso y ha estado sometido a tratamiento.

Pacientes embarazadas, con hiperparatiroidismo, pueden presentar durante el parto hipotonía muscular uterina. Se han descrito casos de Hiperparatiroidismo en los que la primera manifestación de la enfermedad fue dar a luz a un producto con tetania. La hipercalcemia materna produce atrofia de las paratiroides del producto.³⁰ Uno de nuestros pacientes presentó esta contingencia cinco años antes de que su padecimiento fuera correctamente diagnosticado.

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO enfermedad urinaria

	número de casos	%
Litiasis Urinaria	5	83.2 %
Nefrocalcinosis	4	66.6 %
Infección Urinaria	4	66.6 %
Hidronefrosis	2	33.3 %

FIGURA 6

El aumento en el catabolismo proteico puede producir un cuadro de desnutrición avanzada. Uno de nuestros casos fue descubierto en una paciente que ingresó al hospital con un cuadro de desnutrición, a la cual se le diagnosticó el Hiperparatiroidismo después de un estudio metabólico completo.

Los signos clínicos de la hipercalcemia son: hipotonía muscular, manifestada también por hiporreflexia osteotendinosa.

Se ha descrito que la hipercalcemia produce cambios electrocardiográficos manifestados por acortamiento del espacio P-R. Ninguno de nuestros pacientes presentó este dato.

Las manifestaciones urinarias son: a) Litiasis urinaria. b) Nefrocalcinosis y fibrosis renal. c) Infección de las vías urinarias. Las lesiones urinarias del Hiperparatiroidismo son las que se observan con mayor frecuencia.^{31, 32} Nosotros las observamos en seis de nuestros casos (85 por ciento).

La excreción elevada de calcio y fósforo, unida a obstrucción, infección y disminución del pH urinario ocasionan la precipitación de sales de calcio que dan

origen a cálculos. En nuestra serie se observó litiasis urinaria en cinco pacientes (71 por ciento). En todos estos casos la litiasis fue recurrente, manifestando uno de ellos haber expulsado más de 100 cálculos. Fue más frecuente en pacientes del sexo masculino.

Del total de casos con litiasis urinaria, el cinco por ciento de ellos es causado por Hiperparatiroidismo. Cuando se trata de litiasis recurrente la frecuencia se eleva al 16 por ciento,²⁴ datos que obligan a la investigación sistemática de hiper-

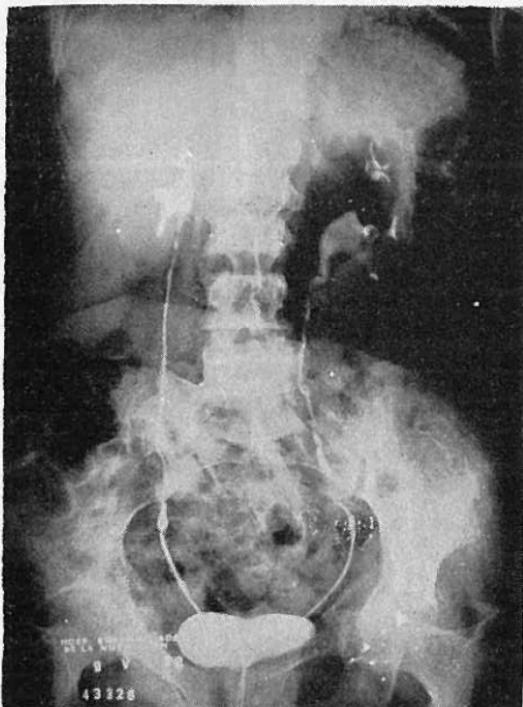


FIG. 7. Pielografía ascendente que muestra obstrucción del uréter derecho por un cálculo radiopaco impactado en el tercio inferior de éste. Se observa también ureteritis quística de tipo inflamatorio, y además considerable desmineralización esquelética.

paratiroidismo en este grupo de pacientes. El diagnóstico de hiperparatiroidismo puede ser establecido por el urólogo cuidadoso, que practica determinaciones de calcio y fósforo sanguíneo a todos sus enfermos litiasicos.

En un elevado por ciento de casos, el diagnóstico de Hiperparatiroidismo es establecido después de que el paciente ha sufrido varias intervenciones urológi-

cas y ha perdido uno de sus riñones y tiene el otro gravemente lesionado. En tres de nuestros enfermos se realizaron varias intervenciones urológicas antes de que el diagnóstico fuera correctamente establecido. (Figura 7.)

La hipercalcemia produce depósitos de sales de calcio en diferentes órganos. Los depósitos de calcio en el parénquima renal constituyen la nefrocalcinosis, la que es más frecuente en el Hiperparatiroidismo que en otros padecimientos que cursan con hipercalcemia, debido probablemente a la movilización y previo depósito de mucopolisacáridos en el túbulo renal producido por acción de la parathormona.

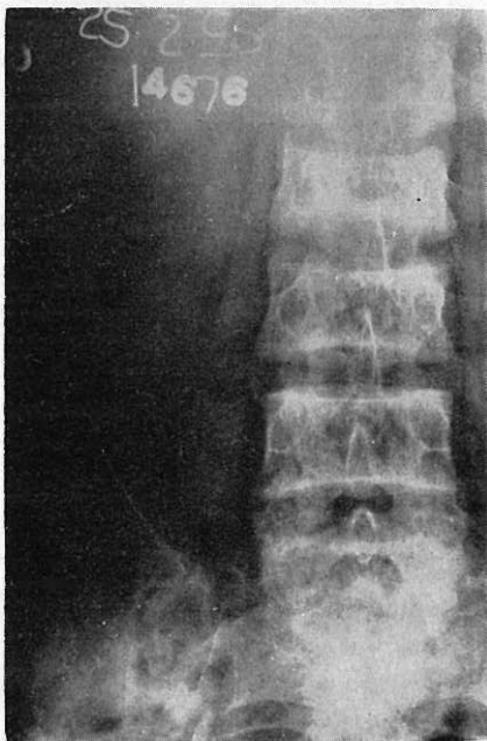


FIG. 8. Nefrocalcinosis en la sombra del riñón derecho.

Tres de nuestros pacientes presentaron datos radiológicos de nefrocalcinosis. La nefrocalcinosis y el daño renal causado por la obstrucción e infección de las vías urinarias son los responsables de la mortalidad de este padecimiento. Es ne-

cesario prevenir la etapa de daño renal irreversible. El daño renal es predominantemente tubular con mínima lesión glomerular. La nefrocalcinosis puede pasar inadvertida durante mucho tiempo. Conforme progresa la lesión aparecen síntomas y signos de insuficiencia renal (Fig. 8).

El diagnóstico de nefrocalcinosis se establece mediante el estudio radiológico de las siluetas renales, tal y como se observan en la radiografía simple de abdomen. La apariencia es la de un moteado difuso, con zonas de mayor opacidad. En ocasiones, este dato radiológico es el hallazgo que sugiere la posibilidad diagnóstica.

La infección urinaria se puede incluir dentro de las lesiones producidas por el Hiperparatiroidismo Primario, porque la parathormona tiene una acción directa sobre el pH urinario³³ que favorece la infección, la que posteriormente perpetúa la alcalinidad urinaria.

En cuatro de nuestros pacientes se encontró infección urinaria asociada a litiasis y/o nefrocalcinosis.

Las manifestaciones en el sistema óseo, producidas por el Hiperparatiroidismo Primario constituyen el complejo sindromático llamado osteítis fibrosa quística generalizada o enfermedad de Von Recklinghausen.^{34, 35, 36, 37} (Figura 9.)

Sus principales manifestaciones son: a) Desmineralización ósea generalizada. b) Osteítis fibrosa quística. c) Tumores cafés o pardos.*

Las alteraciones óseas del padecimiento fueron encontradas en cinco de nuestros pacientes. (Figura 9.) Cuatro de ellos pertenecían al sexo femenino y uno al masculino.

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO enfermedad ósea

	número de casos	%
Osteítis Fibrosa Quística Generalizada	4	80 %
Desmineralización Generalizada	5	100 %
Tumores Cafés	1	20 %
Enfermedad Osea Mixta	4	80 %

FIGURA 9

La desmineralización fue el hallazgo más frecuente, pues se encontró en todos los casos. (Figura 10.) Radiológicamente se observa menor densidad en todo el hueso. En las zonas de fractura el callo es defectuoso.

En la radiografía de maxilares se observa la desaparición de la lámina dura

* Del inglés "Brown tumor".

de todos los dientes, dato de gran utilidad diagnóstica. Debe tenerse en cuenta que la lámina dura también desaparece en las enfermedades propias de los dientes (obturaciones, infección, etc.).

La apariencia radiológica del cráneo se ha comparado a la imagen de vidrio esmerilado (Figura 9) con zonas como carcomidas. La tabla interna del hueso desaparece radiológicamente y se observa disminuida la densidad ósea, sobre todo

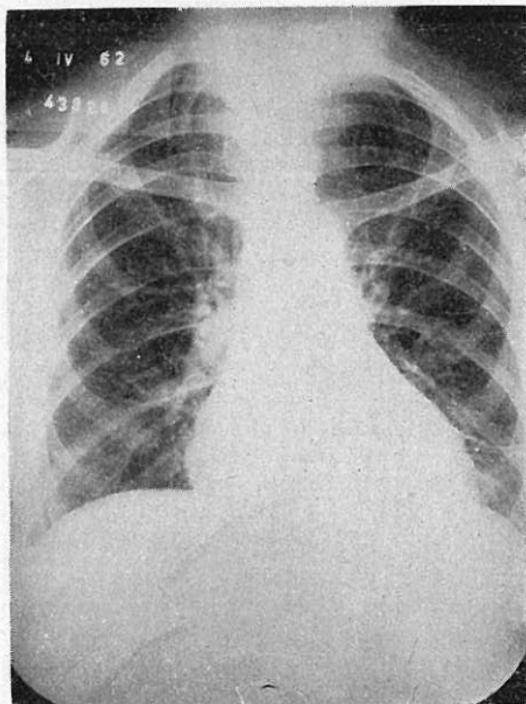


Fig. 10. Tele-radiografía de tórax que muestra desmineralización avanzada. Nótese la transparencia de las sombras costales.

en la periferia. Se puede observar erosión de la silla turca en los casos de adenomatosis poliendocrina.³⁸

Ocasionalmente se observan calcificaciones en las zonas correspondientes a los ganglios basales del cerebro.

Los quistes óseos son debidos a reabsorción lacunar subperióstica, y se presentan fundamentalmente en los huesos largos.

Cuatro pacientes presentaron osteítis fibrosa quística. En dos de ellos, la pri-



FIG. 11. Desaparición de la lámina dura de los dientes. Obsérvese la imagen normal (derecha).

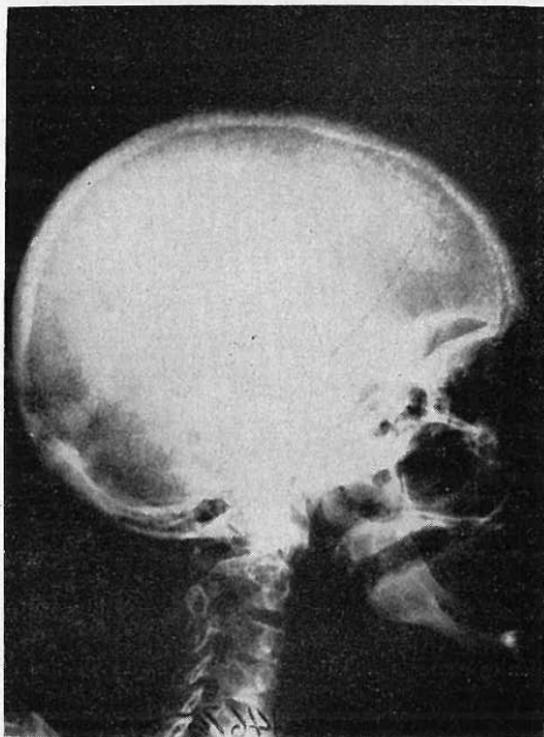


FIG. 12. Nótese la imagen de "vidrio esmerilado" a nivel de la bóveda craneana.

mera manifestación fue la rotura de un quiste rotuliano. En ninguno de los dos el ortopedista sospechó el diagnóstico correcto.

El cuadro clínico producido por las formaciones quísticas está dado por la tendencia a la fractura de las zonas afectadas. No se observan deformaciones óseas a menos que exista consolidación defectuosa de las fracturas.

Rdiológicamente se observan zonas de menor densidad, de apariencia quística y de localización subperióstica. Los quistes pueden variar en tamaño desde unos cuantos milímetros hasta llegar a abarcar todo un hueso largo. Las localizaciones más frecuentes son la segunda y tercera falanges de las manos. (Figura 13), y por ello las radiografías de mano deben ser obtenidas rutinariamente en todo paciente sospechoso de hiperparatiroidismo.



Fig. 13. Obsérvese la reabsorción subperióstica y la presencia de numerosos quistes, típicos de osteitis fibrosa quística.

Puede también encontrarse reabsorción subperióstica a nivel de la articulación acromio-clavicular, por lo que esta región debe ser revisada rutinariamente en toda telerradiografía de tórax.³⁹

Los tumores cafées son masas de tejido fibroso no calcificado, formados por células de soporte medular, osteoblastos y osteoclastos.

Uno solo de nuestros pacientes presentó este tipo de lesión, localizado en el maxilar inferior. (Figura 14.) Estos tumores son generalmente asintomáticos. Pueden ser descubiertos por las deformaciones que producen en regiones poco distensibles.

Radiológicamente, los tumores café del maxilar pueden ser confundidos con quistes verdaderos, y el diagnóstico de certeza sólo se establece después de extirpar la lesión paratiroidea. Cuando el hiperparatiroidismo desaparece, los tumores café se calcifican y recobran una apariencia radiológica normal, mientras que los quistes verdaderos persisten a pesar de la corrección del trastorno metabólico.



FIG. 14. Radiografía de cráneo que muestra un tumor café localizado en el maxilar inferior.

Otras alteraciones óseas que deben establecer la sospecha de hiperparatiroidismo son: consolidación defectuosa de fractura, aplastamientos vertebrales (xifosis), herniación del núcleo pulposo, vértebras en "espina de pescado" o fracturas patológicas.

Invariablymente, los enfermos con hiperparatiroidismo primario han sido considerados como enfermos con trastornos funcionales del aparato digestivo. La constipación, las náueas y los vómitos son hallazgos frecuentes.

En cinco de nuestros enfermos se observó constipación, que apareció años antes que las lesiones óseas o urinarias. La constipación desapareció después de la extirpación de la lesión paratiroidea. En cinco casos se encontró polidipsia y poliuria. En tres casos se observó flatulencia. Otro hallazgo frecuente fue la anorexia.

Es de importancia clínica el hecho de que algunos enfermos tienen avidez por comer sustancias ricas en calcio, tales como tierra, ladrillo, etc. Característicamente presentan erosión de sus pizetas dentarias.

La frecuencia de úlcera péptica en el hiperparatiroidismo primario es de aproximadamente 20 por ciento.^{31, 32, 39} Solamente en un caso se encontró úlcera duodenal. Se ha descrito úlcera péptica en los casos de poliadenomatosis endocrina, pero entonces tiene las características que se han atribuido al llamado síndrome de Zollinger y Ellison.^{40, 41}

En algunas ocasiones los síntomas de una úlcera péptica son la primera manifestación del hiperparatiroidismo. Frame⁴² encontró hiperparatiroidismo en el 1 por ciento de 300 casos con diagnóstico clínico de úlcera péptica. Debe sospecharse este diagnóstico cuando la sintomatología de pacientes ulcerosos empeore durante el tratamiento de dieta láctea. Deben practicarse rutinariamente determinaciones de calcio y fósforo sanguíneos en todo paciente ulceroso y estudio radiológico gastroduodenal en todo enfermo con hiperparatiroidismo.

Recientemente, Cope⁴³ describió la frecuente asociación de pancreatitis con hiperparatiroidismo, que él encontró en el 11 por ciento de sus casos. Se puede observar cualquier forma de pancreatitis y puede ser una grave complicación postparatiroidectomía.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

El diagnóstico de hiperparatiroidismo primario es sospechado por la clínica y establecido por el laboratorio.

Los hallazgos químicos más constantes son la combinación de hipercalcemia e hipofosfatemia.¹⁵ Cifras de calcio superiores a 10.5 mg. e inferiores a 3 mg. por ciento de fósforo son fuertemente sugestivas de hiperparatiroidismo.

Los niveles séricos de calcio en todos nuestros casos se encontraron elevados por arriba de 11 mg. por ciento y los niveles de fósforo se encontraron por debajo de 3 mg. por ciento en seis de los siete casos estudiados. (Figura 15.)

En cada enfermo deben practicarse varias determinaciones, pues los errores por desviación standard son de más/menos 1 mg. por ciento aun en los laboratorios más experimentados. Una sola determinación puede conducir a errores de

diagnóstico. Se recomienda practicar un mínimo de cuatro determinaciones serias antes de poder expresar con certeza el diagnóstico e indicar una exploración quirúrgica.

La valoración correcta de las cifras de calcio sérico requiere tomar en cuenta la cantidad de proteínas en sangre, sobre todo de las albúminas, ya que aproximadamente la mitad de la cifra total de calcio se encuentra unido a las proteínas plasmáticas. Por ello cuando existe algún padecimiento agregado capaz de producir hipoproteinemia se observa una disminución en las cifras de calcio a expensas de la porción unida a la proteína. Casos de Hiperparatiroidismo Primario

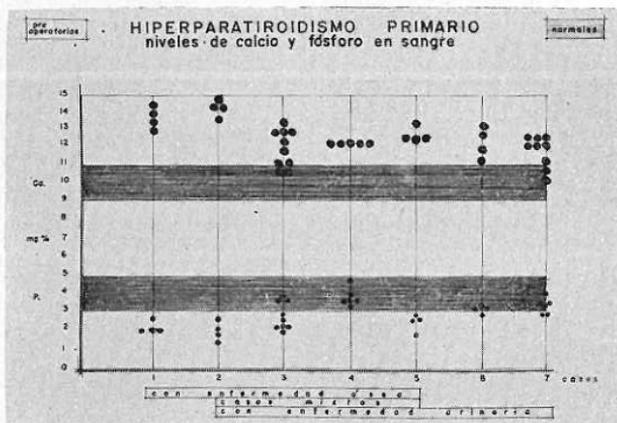


FIG. 15. Niveles pre-operatorios de calcio y fósforo.

que cursan con hipoproteinemia pueden presentar cifras normales de calcio sérico o muy ligeramente elevadas.⁴⁴

Se han desarrollado ya técnicas para determinar únicamente las cifras de calcio ionizado, que es la fracción que se eleva en este padecimiento. Este método pronto será adoptado como una rutina en el estudio de nuestros pacientes.

La excreción de calcio urinario se encuentra muy elevada. En todos nuestros enfermos se observaron excreciones por arriba de lo normal. Estudios de balance de calcio deben hacerse rutinariamente en todo sospechoso.

La base de estos estudios es corroborar la movilización de calcio óseo. Al administrar una dieta pobre en calcio, cualquier cantidad excretada en exceso de la cantidad ingerida tiene que provenir de una fuente endógena, el hueso.

Para hacer los estudios de balance se administra durante cinco días una dieta hipocálcica que contiene 140 mg. de calcio, y durante los últimos tres días del estudio se dosifican cuantitativamente las cantidades de calcio excretadas en la

orina. La interpretación de la prueba se hace de acuerdo con el siguiente esquema:

Excreciones de calcio menores de 100 mg. por día	NEGATIVA
Excreciones de calcio entre 100 y 200 mg. por día	DUDOSA
Excreciones de calcio mayores de 200 mg. por día	POSITIVA

La fosfatasa alcalina se eleva en el hiperparatiroidismo con lesión ósea. La elevación es proporcional al grado de lesión y es índice de actividad osteoblástica. (Figura 16.) Las cifras elevadas de fosfatasa alcalina deben hacer temer severa tetania postoperatoria.

En nuestros casos se observó una elevación mayor en aquellos pacientes con lesión mixta que en los que presentaron lesión ósea pura. Aun en nuestros casos considerados como urinarios puros se apreciaron elevaciones en las cifras de fosfatasa alcalina. Probablemente esto es debido a la poca sensibilidad de los métodos radiológicos para evidenciar lesiones incipientes, que sí son demostradas por métodos químicos.

La prueba de la cortisona se utiliza para el diagnóstico diferencial entre diversas causas de hipercalcemia. Dent^{45, 46} encontró que en casos de sarcoidosis con hipercalcemia, ésta desapareció al administrar cortisona a dosis elevadas. Se aplicó este conocimiento a otras causas de hipercalcemia tales como intoxicación por vitamina D, síndrome leche-álcali de Burnett, inmovilización con o sin fracturas, lesiones óseas osteolíticas de cáncer prostático y mamario, sarcoidosis, mielomatosis, terapia andrógeno estrógeno en cáncer, etc., observándose que la hipercalcemia disminuía al administrar cortisona a dosis de 150 mg. diarios durante 7 a 15 días. Esto probablemente es debido a inactivación de la vitamina D, inhibiéndose así el transporte de calcio en el intestino.⁴⁷

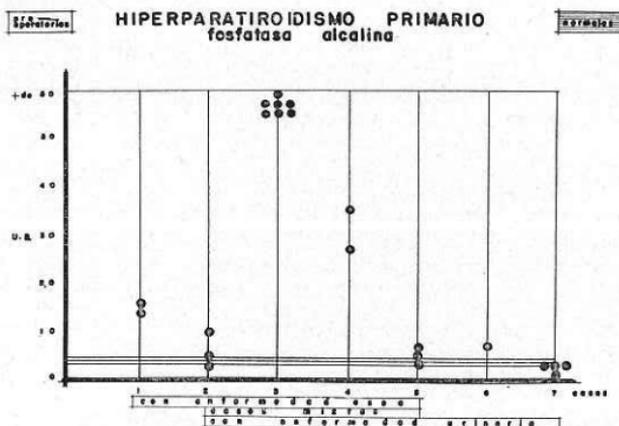
En contraste con lo anterior, la cortisona no modifica la hipercalcemia producida por el hiperparatiroidismo, probablemente porque la acción de la parathormona se ejerce directamente sobre el hueso.

Esta prueba fue practicada en uno solo de nuestros casos y no se observó modificación en las cifras de calcio sérico.

La excreción renal de fosfatos inorgánicos expresada en porcentaje de reabsorción tubular (RTP%), depuración de fosfatos (Clp) o la reabsorción tubular máxima de fosfatos (Tmp) se ha usado como dato útil para medir la actividad de las glándulas paratiroides.^{48, 10} Como la parathormona bloquea la reabsorción tubular de fosfatos en el hombre, cada una de las pruebas anteriores ha sido usada para determinar hiperparatiroidismo.

Un valor disminuido de reabsorción tubular de fósforo en ausencia de retención nitrogenada obliga a considerar el diagnóstico de hiperparatiroidismo. La mayoría de los autores consideran esta prueba como útil, sobre todo en los casos dudosos que no han producido alteraciones francas de hiperparatiroidismo.

Esta prueba se practicó en una enferma, encontrando, con dieta rica en fósforo, 74 por ciento de reabsorción tubular de fósforo y con dieta pobre en este ion 79 por ciento de reabsorción. Las cifras normales oscilan entre 85 y 98 por ciento.



La prueba de depuración renal de fósforo aporta más o menos los mismos datos que la reabsorción tubular de fósforo, pero en ella se elimina el factor variable de la creatinina.

Las pruebas de sobrecarga de calcio se basan en que teóricamente, el tejido paratiroideo patológico no responde bien a los mecanismos fisiológicos reguladores. Así, un aumento brusco del calcio sérico inhibe la producción de parathormona, originando disminución de la excreción de fósforo y aumento de este ion en la sangre. Por el contrario, en pacientes con hiperparatiroidismo no se observan estas alteraciones.⁴⁹ Esta prueba no ha sido utilizada por nosotros.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial debe ser establecido principalmente con otros padecimientos que cursan con hipercalcemia o producen lesiones urinarias u óseas semejantes a las del Hiperparatiroidismo. Las principales son: Hipervitaminosis D, Mieloma Múltiple, Sarcoidosis, Carcinomatosis osteolítica y el síndrome leche-álcali de Burnett, que ha sido considerado recientemente como una variedad de Hiperparatiroidismo.⁵⁰

TRATAMIENTO DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

El tratamiento del hiperparatiroidismo primario consiste en la extirpación quirúrgica de la lesión o lesiones hiperfuncionantes. Las entidades patológicas capaces de producir hiperparatiroidismo primario son las que se especifican en la figura 17.

	número de casos	%
Adenoma Único	5	71.4 %
Probable Adenoma Único no Identificado	1	14.3%
Adenomas Múltiples	1	14.3%
Hiperplasia de Células Claras	-	-
Hiperplasia de Células Principales	-	-
Carcinoma	-	-
T O T A L	7	100%

FIGURA 17

El tratamiento quirúrgico varía según la causa, y cada entidad debe ser tratada específicamente, para poder obtener un buen resultado metabólico.

Un sabio axioma de Cope⁵¹ es que la exploración quirúrgica nunca debe efectuarse sin un diagnóstico clínico definitivo de Hiperparatiroidismo Primario. La primera exploración es la única oportunidad para curar al enfermo. Las re-exploraciones fracasan aun en las manos más hábiles y experimentadas. Por ello, el cirujano debe estar absolutamente convencido de que el enfermo padece hiperparatiroidismo, para que, basado en esa convicción, no dé por terminada su exploración, no importa qué tan larga sea ésta, sino hasta el momento en que la lesión o lesiones hayan sido correctamente identificadas y extirpadas.

Cuando existan dudas diagnósticas, el enfermo debe observarse durante varios meses y estudiarse nuevamente, hasta tener la certeza diagnóstica. No está justificada la exploración quirúrgica cuando existe duda diagnóstica.

Como las lesiones paratiroides pueden encontrarse situadas en la región cervical o en el mediastino, la exploración quirúrgica debe dividirse en dos etapas:

- 1) Exploración cervical. Cuando la lesión causante del Hiperparatiroidismo Primario no es identificada en la región cervical, meses después debe procederse a
- 2) Exploración mediastinal. (Fig. 18).

La gran mayoría de las lesiones que producen Hiperparatiroidismo Primario se encuentran localizadas en la región cervical.^{52, 53}

En seis de nuestros casos la lesión pudo ser extirpada a través de la incisión cervical. En el caso restante no se pudo identificar la lesión causante del Hiperparatiroidismo, pero es muy posible que su localización haya sido cervical, ya que

la respuesta metabólica postoperatoria fue muy satisfactoria. Es probable que durante la meticulosa disección cervical, el pedículo vascular de un pequeño adenoma haya sido destruido ocasionando necrosis del mismo y curación del enfermo.

Una vez expuesta la región, teniendo especial cuidado en practicar una hemostasia muy rigurosa, se procede a practicar una exploración metódica, que no debe darse por terminada hasta haber identificado correctamente por lo menos cuatro glándulas paratiroides. La disección debe siempre iniciarse por el lado derecho, ya que estadísticamente son más frecuentes los adenomas de este lado⁵⁴ y con mayor frecuencia los inferiores que los superiores.

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO tratamiento quirúrgico

	número de casos	%
Exploración Cervical	7	100%
Exploración Mediastínica	—	—
Extirpación de un Adenoma	5	71.4%
Extirpación de dos Adenomas	1	14.3%
Exploración Negativa	1	14.3%

FIGURA 18

En cuatro de nuestros casos la localización fue inferior, dos de ellos derecha, uno izquierda y el caso restante, que tuvo dos adenomas, éstos se encontraron en glándulas inferiores. Los otros dos casos fueron superior izquierdo y superior derecho.

Los adenomas son identificados merced a su forma redondeada y su coloración café. Su localización es la misma de la glándula que le dio origen, pero cuando son grandes pueden desplazarse hacia abajo y aun introducirse en el mediastino superior. Debe tenerse en cuenta que pueden estar situados en el interior o en los surcos del tiroides. Cuando se han desplazado hacia el mediastino, deben buscarse pedículos vasculares que se originen en las arterias tiroides y se desplacen hacia abajo, en el extremo de ellos y pendiendo como una cereza de su tallo, se encuentra el adenoma.

En cuatro de nuestros casos el adenoma se encontró insinuado hacia el mediastino superior. Todos ellos fueron localizados a través de la incisión cervical.

El peso de los adenomas extirpados varió entre 3.5 y 7.5 mg y sus dimensiones entre 2 y 5 cm.

Una vez identificado el adenoma, se observa si existe invasión local o metástasis a ganglios regionales, datos que permiten establecer el diagnóstico de carcinoma.

Este diagnóstico no puede basarse en hallazgos microscópicos, ya que el pleomorfismo celular, la invasión vascular, las figuras mitóticas y la invasión de la cápsula son comunes a adenomas y carcinoma. Incluso un patólogo quirúrgico de gran experiencia como Broders⁵⁵ llegó a considerar a los adenomas de la paratiroides como carcinomas de baja malignidad.

A continuación se procede a la extirpación de los adenomas, teniendo especial cuidado en no desgarrar la cápsula. Se han reportado varios casos en los que el desgarro capsular ha sembrado fragmentos tumorales que han causado recidiva del hiperparatiroidismo.⁵⁶ El pedículo vascular del adenoma es cuidadosamente diseccionado y seccionado entre pinzas a nivel de su origen vascular.

El resto de las glándulas paratiroides debe ser cuidadosamente investigado. Su identificación es difícil, ya que se encuentran atróficas, siendo de muy pequeño tamaño y de color que fácilmente se confunde con los tejidos vecinos. Algunos cirujanos⁵⁷ han aconsejado su biopsia para obtener la certeza histológica, pero este procedimiento es condenable, puesto que puede ocasionar necrosis isquémica de las glándulas y provocar tetania permanente. Un cirujano con experiencia debe ser capaz de identificar correctamente las glándulas atróficas y tener la certeza, al terminar la intervención, de no haber dejado desapercibido otro adenoma.

Uno de nuestros enfermos presentó dos adenomas originados en las glándulas inferiores, que fueron correctamente identificados y extirpados. Las dos glándulas restantes se encontraron atróficas.

En los casos de hiperplasia, todas las glándulas se encuentran afectadas. La hiperplasia de células claras se caracteriza macroscópicamente por la presencia de cuatro glándulas de color café chocolate, de aspecto acuoso, lobuladas y que presentan en su superficie surcos profundos y proyecciones semejantes a pseudopodos.^{52, 58} Pueden dos de ellas fusionarse en una sola masa de tejido. El peso total del tejido hiperplásico varía entre lo normal y más de 52 gm.⁵² Microscópicamente, la única célula que se encuentra es la de protoplasma claro. Mide aproximadamente 20 micras. Su núcleo está orientado hacia alguno de los polos, lo cual da la impresión de tejido pseudoglandular o acinar.

La hiperplasia de células principales es todavía sujeto de controversia, y por ello simplemente será mencionada.^{53, 59, 60, 61}

El tratamiento consiste en la extirpación total de tres glándulas conservando aproximadamente la mitad de la cuarta. Cuando las glándulas hiperplásicas son pequeñas pueden extirparse tres y conservar la totalidad de la cuarta.

Cuando durante la exploración se encuentren las características macroscópicas de cáncer, el tratamiento consiste en la resección en bloque de la lesión primaria y de sus vías de diseminación linfática, propósito que sólo es alcanzable si se practica disección radical homolateral de cuello, además de extirpar la lesión maligna y el lóbulo tiroideo correspondiente.^{53, 62, 63, 65} La recurrencia del cán-

cer paratiroideo es sumamente frecuente cuando se utilizan simplemente procedimientos de resección local.

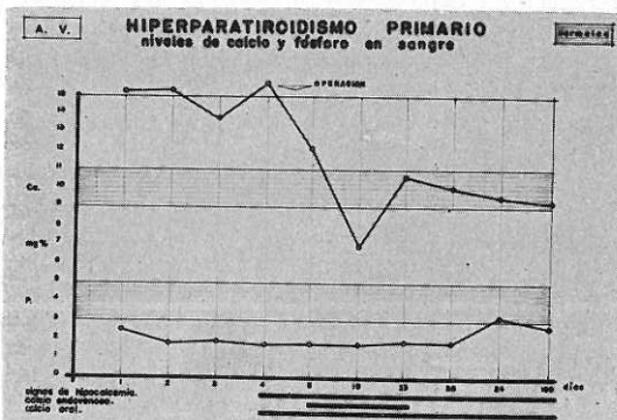


FIG. 19. Evolución postoperatoria de las cifras de calcio y fósforo.

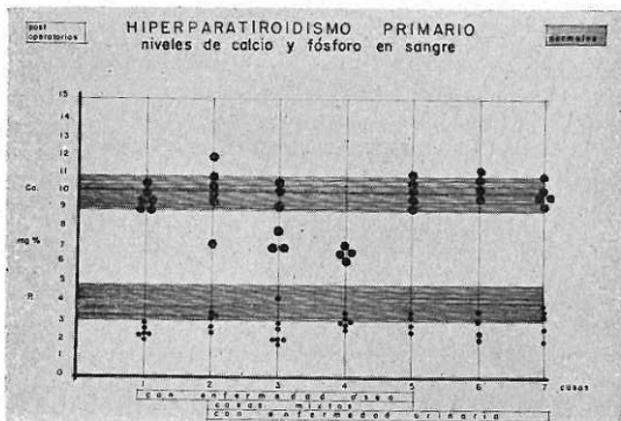


FIG. 20. Cifras postoperatorias de calcio y fósforo sanguíneos.

Ninguno de nuestros pacientes presentó hiperplasia o cáncer de las glándulas paratiroides.

En ninguno de nuestros casos fue necesario practicar exploración mediastinal y al lector interesado lo referimos a fuentes originales.^{51, 64}

CUIDADOS POSTOPERATORIOS

La respuesta metabólica a la extirpación quirúrgica es muy rápida. Los niveles de calcio en sangre disminuyen rápidamente, pudiendo alcanzar cifras de hipocalcemia pocas horas después. (Figura 19.) Esto es debido a la avidéz que presentan los huesos, libres ya del exceso de parathormona, por el calcio sérico, reabsorción que puede durar varios meses y ocasionar fenómenos prolongados de tetania hipocalcémica.

La hipocalcemia que se observa en el postoperatorio se debe a que las glándulas son atróficas e hipofuncionantes y por ello hasta que la hipocalcemia no las estimula y normaliza, las cifras de calcio permanecen bajas.

Además, la actividad osteoblástica de los huesos se aumenta en forma notable, hecho que es corroborado por el estudio postoperatorio de las cifras de fosfatasa alcalina. (Figura 21.)

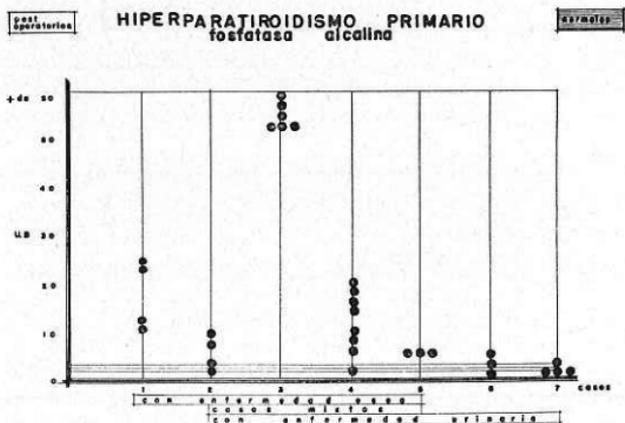


FIG. 21. Cifras postoperatorias de fosfatasa alcalina.

Clínicamente, el signo más típico de hipocalcemia es la tetania. Antes de que aparezca la tetania clínica es posible observar que los signos de Trousseau y Chvostek se hacen positivos y la reacción de Sulkowich se negativiza, todos ellos datos de importancia, puesto que indican hipocalcemia importante y demandan la administración parenteral de calcio. Estos enfermos deben mantenerse en niveles moderados de hipocalcemia, pues debe recordarse que el mejor estímulo para las glándulas atróficas es el déficit de este ion.

De los casos estudiados por nosotros, solamente aquellos con lesión ósea, fosfatasa alcalina elevada y cifras de calcio superiores a 12 mg. por ciento presen-

taron síntomas y signos importantes de hipocalcemia, siendo su severidad proporcional a lo avanzado de la lesión ósea y al aumento de actividad osteoblástica, expresado por la elevación de las cifras preoperatorias de fosfatasa alcalina.

La vía de administración y la cantidad de calcio variaron de acuerdo con los requerimientos particulares de cada caso.

Cuando la hipocalcemia es de difícil control puede recurrirse a la administración de dosis altas de vitamina D o de AT 10 (dehidrotaquisterol), que facilitan el manejo postoperatorio.

Los resultados del tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo son espectaculares. Si la exploración quirúrgica se practica en etapa temprana del padecimiento, la mayoría de sus manifestaciones desaparecen al suprimir la o las lesiones hiperfuncionantes, y desaparecen las alteraciones metabólicas. (Figura 21.)

Los resultados finales dependen del daño renal, producido por la nefrocalcinosis, litiasis e infección urinaria, que llegando a determinado punto se vuelven irreversibles y llegan finalmente a la insuficiencia renal.

La enfermedad ósea suele curar al desaparecer el exceso de parathormona. Los balances de calcio se hacen positivos y la remineralización ósea es perceptible radiológicamente tres o cuatro meses después del acto operatorio. Los tumores café se calcifican recobrando la apariencia normal de hueso, mientras que los quistes permanecen sin modificación a pesar de la supresión del hiperparatiroidismo.

Las lesiones digestivas, especialmente la úlcera péptica, mejoran considerablemente al extirpar la lesión paratiroidea, haciendo fácil su manejo por medios médicos. Todos los síntomas atribuibles a la hipercalcemia desaparecen.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

1.—Se estudiaron siete enfermos con hiperparatiroidismo primario, que fueron diagnosticados y tratados quirúrgicamente entre 1951 y 1962. Se llevó a cabo una revisión bibliográfica sobre los conceptos fundamentales y adelantos en la fisiología, bioquímica, patología, cuadro clínico y tratamiento del hiperparatiroidismo primario.

2.—Existe una segunda hormona paratiroidea llamada calcitonina, cuya acción es hipocalcemiante. Esta hormona existe en los extractos paratiroideos. Su acción es precoz e impide que los niveles de calcio se eleven por arriba de límites normales.

3.—El estímulo para la secreción de parathormona es la hipocalcemia y puede ser la hiperfosfatemia. El estímulo para la secreción de calcitonina es la hipercalcemia. Se postula un mecanismo de control hormonal.

4.—La parathormona ejerce su acción directamente sobre hueso y riñón. Su acción sobre el hueso se traduce en reabsorción y movilización de calcio y fósforo

hacia la sangre circulante. El mecanismo de acción íntimo es todavía desconocido, pero la evidencia sugiere que es mediado por depolimerización de la sustancia fundamental del hueso y desmineralización posiblemente debida a solubilización de las sales de apatita en pH ácido. Esta acción es mediada por el citrato.

5.—La parathormona disminuye la reabsorción tubular proximal de fósforo, en riñón, y posiblemente produce o aumenta la secreción distal. También disminuye la reabsorción tubular máxima de fósforo.

6.—La parathormona aumenta el transporte de calcio en el intestino, favoreciendo su absorción, y disminuye la secreción de calcio en la glándula mamaria durante la lactancia. La parathormona moviliza mucopolisacáridos del tejido colágeno.

7.—Las lesiones que producen hiperparatiroidismo primario son: adenomas (únicos y múltiples), hiperplasia (de células claras y principales) y carcinoma. Los adenomas únicos son la entidad más frecuente (80 a 90%); le siguen la hiperplasia (6 a 7%) y a continuación el carcinoma (0.5 a 5%).

8.—El hiperparatiroidismo produce manifestaciones de hipercalcemia, manifestaciones urinarias, manifestaciones óseas y manifestaciones digestivas. Pueden presentarse casos mixtos.

9.—En nuestros casos, 71% presentaron lesión urinaria; 57%, lesión ósea; 14%, digestiva, y 85%, lesión mixta.

10.—El hiperparatiroidismo fue más frecuente en mujeres que en varones. Las edades límites fueron 39 y 66 años, en el momento de ser estudiados. Posiblemente existe factor hereditario en dos de ellos.

11.—En todos los casos se presentaron manifestaciones de hipercalcemia. Las más frecuentes fueron polidipsia y poliuria. La constipación fue un hallazgo frecuente y precoz del padecimiento.

12.—Las cifras de calcio sérico se encontraron elevadas en todos los pacientes. Las de fósforo en seis de los siete enfermos. Los balances de calcio fueron negativos en todos los casos estudiados.

13.—La fosfatasa alcalina se encontró elevada en todos los casos. La mayor elevación correspondió a los casos mixtos (lesión ósea y urinaria).

14.—Las pruebas de excreción de fosfatos se practicaron en un solo enfermo. La reabsorción se encontró disminuida y la depuración también.

15.—La prueba de la cortisona fue negativa en un paciente con hiperparatiroidismo primario.

16.—El criterio diagnóstico mínimo se basó en la combinación de hipercalcemia e hipofosfatemia, en más de dos determinaciones.

17.—El diagnóstico diferencial debe hacerse con otros padecimientos que cursan con hipercalcemia. En los casos dudosos debe valorarse el caso desde el punto de vista metabólico y clínico, y no debe plantearse la intervención sin un diagnóstico seguro.

18.—El tratamiento consiste en la extirpación de la o las lesiones hiperfuncionantes. La hiperplasia requiere resección subtotal. El carcinoma, la disección radical de cuello. El adenoma puede encontrarse en situación mediastínica, requiriendo exploración del mediastino a través de esternotomía.

19.—En el postoperatorio pueden presentarse manifestaciones de hipocalcemia. Debe temerse esta complicación cuando los niveles preoperatorios de calcio y fosfatasa alcalina se encuentran muy elevados, y el adenoma paratiroideo es voluminoso.

20.—Las manifestaciones graves deben tratarse con sales de calcio por vía endovenosa. Las manifestaciones leves deben respetarse, pues la hipocalcemia es el mejor estímulo para las glándulas restantes atroficas.

21.—Los resultados finales del tratamiento quirúrgico correcto dependen del grado de lesión renal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hannon, P. R., Shorr, E., McLellan, W. S., Dubois, E. F.: *A case of osteitis fibrosa cystica (osteomalacia?) with evidence of hyperactivity of the parathyroid bodies*. Metabolic Study I. J. Clin. Invest. 8: 215, 1930.
2. Bauer, W., Albright, F., Aub, J. C.: *Osteitis fibrosa cystica (osteomalacia?) with evidence of hyperactivity of parathyroid bodies*. Metabolic Study II. J. Clin. Invest. 8: 229, 1929-30.
3. Copp, D. H., Davison, A. G.: *Direct humoral control of parathyroid function in the dog*. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 107: 342, 1961.
4. Copp, H., Cameron, E. C., Cheny, B.: *Evidence for calcitonin. A new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium*. Endocrinol. 70: 638, 1962.
5. Neuman W. F., Neuman M. W.: *The chemical dynamics of bone mineral*. University of Chicago Press, 1958.
6. William, R. H.: *Textbook of endocrinology*. Segunda edición, Filadelfia, Saunders, 1955.
7. Copp, H. P., Moghadam, H., Mensen, E. D., McPherson: *The parathyroids and calcium homeostasis*: in Greep, R. y Talmage, R. Symp. on adv. in parathyroid res., pp. 204, 1961.
8. Kleeman, R. C., Rockney, R. E., Maxwell, M. H.: *The effect of parathyroid extract on the renal clearance of diffusible calcium*. J. Clin. Invest. 37: 907, 1958.
9. Yendt, E. R., Jaworski, Z. F.: *The relationship of urinary phosphate changes to parathyroid activity*. In Greep, R. y Talmage, R. Symp. on adv. in parathyroid res. Springfield Ill. Thomas, pp. 439, 1961.
10. Schaaf, M., Kyle, L. H.: *Measurement of per cent renal phosphorus reabsorption in the diagnosis of hyperparathyroidism*. Amer. J. Med. Sci. 228: 262, 1954.
11. Longson, D., Mills, J. N., Thomas, S., Yates, P. A.: *Handling of phosphate by the human kidney at high plasma concentrations*. J. Physiol. 131: 55, 1956.
12. Williams, T. F., DeWalt, J. L.: *Comparison of methods for evaluating renal excretion of phosphate in hyperparathyroidism*. Clin. Res. Proc. 6: 248, 1958.
13. Collip, J. B., Clark E. P.: *The effect of parathyroid hormone on normal animals*. J. Biol. Chem. 63: 439, 1925.
14. Albright, F.: *The parathyroids: physiology and therapeutics*. J.A.M.A. 117-1: 527, 1941.
15. Albright, F., Reifenstein, E. C., Jr.: *The parathyroid glands and metabolic bone disease*. Williams Wilkings, Baltimore, Md.
16. Nicholson, T. F.: *Mode and site of renal action of parathyroid extraction dog*. Canad. J. Biochem. & Physiol. 37: 113, 1959.
17. Shetlar, M. R., Bradford, R. H., Joel, W., Howard, R. P.: *Effects of parathyroid extracts on glycoprotein and mucopolysaccharide components of serum and tissue:*

- in Greep, R. y Talmage, R. Symp. ond adv. in parathyroid res. Springfield, Ill. pp. 144, 1961.
18. Engel, M. D.: *Mobilization of mucoprotein by parathyroid extracts*. Arch. Path. 53: 339, 1952.
 19. Spiro, H. M.: *Hyperparathyroidism, parathyroid adenomas and peptic ulcer*. Gastroenterology. 39: 544, 1960.
 20. Lewinter, P., Spiro, H. M.: *Gastric chief cell hyperplasia induced by hypercalcemia*. Metabolism. 9: 847, 1960.
 21. Schiffring, M. S.: *Relationship between the parathyroids and gastric glands in the dog*. Am. J. Physiol. 135: 660, 1941.
 22. Neely, C., Goldman, L.: *Effect of calciferol induced chronic hypercalcemia on the gastric secretion from a Heidenhain pouch*. Ann. Surg. 155: 406, 1962.
 23. Albright, F., Baird, P. C., Cope, O., Bloomberg, E.: *Studies on the physiology of the parathyroid gland. IV Renal complications of hyperparathyroidism*. Am. J. Med. Sci. 187: 49, 1934.
 24. Black, B. M.: *Recognition of hyperparathyroidism*. Am. J. Surg. 96: 613, 1958.
 25. Cohen, S. I., Fitzgerald, M. G.: *Polyuria in hyperparathyroidism*. Quart J. Med. 26: 423, 1957.
 26. Yoffee, H., Dingman, J. F.: *Effect of hypercalcemia on antidiuretic action of vasopressin*. Metab. 9: 995, 1960.
 27. Fourman, P., Leeson, P. N.: *Thirst and polyuria, with a note on the effect of potassium deficiency and calcium excess*. Lancet. 1: 268, 1959.
 28. Murphy, Rosemary, Adams Herbert D.: *Hiperparatiroidismo primario*. Clínicas Quirúrgicas de Norte América. 633, junio de 1962.
 29. Lowenburg, H., Ginsburg, T. M.: *Acute hypercalcemia: reporte of case*. J.A.M.A. 99: 1166, 1932.
 30. Ludwig, G.: *Hyperparathyroidism in relation to pregnancy*. New England J. Med. 267: 637, 1962.
 31. Cope, O.: *Hyperparathyroidism: diagnosis and treatment*. Am. J. Surg. 99: 394, 1960.
 32. Black, B. M., Zimmer, J. F.: *Hyperparathyroidism, with particular reference to treatment*. Arch. Surg. 72: 830, 1956.
 33. Nordin, B. E.: *The effect of intravenous parathyroid extract on urine pH and bicarbonate and electrolyte excretion*. J. Endocrinol. 18: 25, 1959.
 34. Jaffe, H. L., Bodansky, A.: *Experimental fibrous osteodystrophy (osteitis fibrosa) in hyperparathyroid dogs*. J. Exper. Med. 52: 669, 1930.
 35. Jaffe, H. L., Bodansky, A., Blair, J. E.: *The influence of age and duration of treatment on the production and repair of bone lesions in experimental hyperparathyroidism*. J. Exper. Med. 55: 139, 1932.
 36. Jaffe, H. L., Bodansky, A., Blair, J. E.: *Fibrous osteodystrophy (osteitis fibrosa) in experimental hyperparathyroidism in guinea pigs*. Arch. Path. 11: 207, 1931.
 37. Von Reclinghausen, F. D.: *Die fibrose oder deformirende ostitis, die Osteomalacie, un die osteoplastische Carcinose in ihren gegenseitigen Beziehungen*. G. Reimer, Berlin, 1891.
 38. Underhal, L. O., Woolner, L. B., Black, B. M.: *Multiple endocrine adenomas. Report of eight cases which the parathyroids, pituitary and pancreatic islets were involved*. J. Clin. Endocrinol. 13: 20, 1953.
 39. Howard, J. E.: *The clinical picture of hyperparathyroidism*; in Greep, R. y Talmage, R. Symp on adv. in parathyroid res. Springfield, Ill, Thomas, pp. 460, 1961.
 40. Zollinger, R. M., Ellison, E.: *Primary peptic ulceration of the jejunum associated with islets tumor of the pancreas*. Ann. Surg. 142: 709, 1955.
 41. Sirota J. H.: *Renal tubule reabsorption of phosphate in hyperparathyroidism before and after removal of parathyroid adenomic*. Fed. Proc. 12: 133-140, 1953.
 42. Frame, B., Haubrich, W.: *Peptic ulcer and hyperparathyroidism*. Arch. Int. Med. 103: 538, 1960.
 43. Cope, O., Mixer, C. G., Keynes, M.: *Further experiences with pancreatitis as a diagnostic clue to hyperparathyroidism*. New England Journal Med. 266: 265, 1962.
 44. McLean, F. C., Hastings, A. B.: *Clinical estimation and significance of calcium-ion concentrations in the blood*. Amer. J. Med. Sci. 189: 601, 1935.
 45. Dent, C. E.: *The cortisone test for hyperparathyroidism*. Brit. Med. J. 1: 230, 1956.
 46. Dent, C. E., Martland, B. V., Hicks, J.: *Calcium in patients with hyperparathyroidism*. Lancet. 2: 336, 1961.

47. Collins, E.: *Effect of adrenal steroids on radio Ca⁴⁷ metabolism in dogs*. *Metabolism*. 11: 716, 1961.
48. Yamahiro, H. S., Reynolds, T. B.: *Phosphate excretion in normal and hyperparathyroid subjects with controlled phosphate intake*. *Metabolism*. 11: 213, 1962.
49. Howard J. E., Hopkins T. R., Connor T. B.: *Certain physiologic responses to intravenous injection of calcium salts into normal hyperparathyroid and hypoparathyroid persons*. *J. Clin. Endocr.* 13: 1-20, 1953.
50. Cope, O. Castleman, B., Mueller, Roth, S. I.: *Viscissitudes of parathyroid surgery*. *Ann. Surg.* 154: 493, 1961.
51. Cope, O.: *Surgery of hyperparathyroidism. The occurrence of parathyroid in the anterior mediastinum and division of the operation in two stages*. *Ann. Surg.* 114: 706, 1941.
52. Black, B. M.: *Hyperparathyroidism: in American lectures in endocrinology*. Springfield, Ill., Charles C. Thomas, 1953.
53. Black, B. M.: *The pathology and surgery of the parathyroid glands: in Greep, R. y Talmage, R. Symp. en adv. in parathyroid res*. Springfield, Ill., Thomas, pp. 427, 1961.
54. Norris, E.: *The parathyroid adenoma: Review of 322 cases*. *Internat. Abst. Surg. Gynec. & Obst.* 84: 1, 1947.
55. Black, B. K.: *Carcinoma of the parathyroid glands*. *Ann. Surg.* 139: 355, 1954.
56. Burk, L.: *Recurrent parathyroid adenoma*. *Surg.* 21: 95, 1947.
57. Churchill, E. D., Cope, O.: *Parathyroid tumors associated with Hyperparathyroidism: 11 cases treated by operation*. *Surg. Gynec. & Obst.* 58: 255, 1934.
58. Albright, F., Bloomberg, E., Castleman, B., Churchill, E. D.: *Hyperparathyroidism due to diffuse hyperplasia of all parathyroid glands rather than adenoma one*. *Arch. Int. Med.* 54: 315, 1934.
59. Cope, O., Keynes, M., Roth, S., Castleman, B.: *Primary chief hyperplasia of the parathyroid glands. A new entity in the surgery of hyperparathyroidism*. *Ann. Surg.* 148: 375, 1958.
60. Roth, S. J.: *Pathology of parathyroids in hyperparathyroidism. Whit a discussion of recent advances in anatomy and pathology of the parathyroid glands*. *Arch. Path.* 73: 495, 1962.
61. Danowski, T. S.: *Secondary hyperparathyroidism. In calcium, phosphorus, parathyroids and bone*. Baltimore. Williams & Wilkins Co. pp. 187, 1962.
62. Barnes, B. A., Cope, O.: *Carcinoma of the parathyroid glands*. *J.A.M.A.* 178: 557, 1961.
63. Rapoport, A.: *Carcinoma of the parathyroid glands with pulmonary metastases and cardiac death*. *Am. J. Med.* 28: 442, 1960.
64. Rienhoff, W. F.: *The surgical treatment of hyperparathyroidism: with a report of 27 cases*. *Ann. Surg.* 131: 917, 1950.
65. Cope, O.: *Treatment of cancer and allied diseases: in Pack, G. Harper & Brothers.* 3: 725, 1959.