

Hiperparatiroidismo Secundario después de Trasplante Renal

Paratiroidectomía y Autoinjerto de Paratiroides

R.A. CALA, M.D., G. GAMARRA, M.D., A. ORDOÑEZ, M.D., J. VALDERRAMA, M.D., V. CASTILLO, M.D., R. SANJUAN, M.D., I. JARAMILLO, M.D.

Palabras Claves: Glándulas paratiroides, Trasplante renal, Hiperparatiroidismo secundario, Hiperplasia paratiroidea, Osteodistrofia, Miopatía invalidante, Hipercalcemia, Parathormona, Azul de metileno, Paratiroidectomía, Autoinjerto de paratiroides.

Se presenta un caso de hiperparatiroidismo secundario después de un trasplante renal. Los hallazgos clínicos más importantes fueron: osteodistrofia, miopatía severa invalidante, fracturas óseas, hipercalcemia, aumento de la fosfatasa alcalina y de los niveles séricos de la hormona paratiroidea.

Se le practicó una paratiroidectomía con hallazgo de hiperplasia de las paratiroides; para prevenir la hipocalcemia se le realizó al mismo tiempo un autoinjerto de paratiroides en el extremo distal del brazo, entre los fascículos musculares. Sin embargo, todas las manifestaciones del hiperparatiroidismo se mantuvieron sin modificación y fue necesario practicar la extirpación del autoinjerto, para lograr la mejoría clínica y la bioquímica normal de la paciente. Los estudios histológicos demostraron tejido paratiroideo activo y funcionando con signos de hiperplasia.

Se revisa el tema del hiperparatiroidismo secundario, con especial énfasis en los mecanismos fisiopatológicos de la hiperplasia paratiroidea y los mecanismos de la hipercalcemia. Se incluyen algunas ideas recientes sobre la vitamina D₃ (1.25 (OH)₂D₃) y su relación con la secreción de las glándulas paratiroides y su uso terapéutico para bajar los niveles de la parathormona.

La discusión incluye conceptos generales sobre la paratiroidectomía para la corrección del hiperparatiroidismo secundario y la combinación con autoinjerto de paratiroides para prevenir el desarrollo de hipocalcemia. Se presentan algunas ideas sobre el uso del azul de metileno para facilitar la identificación de las paratiroides durante el procedimiento quirúrgico.

Doctores: Roso Alfredo Cala Hederich, Germán Gamarra Hernández, Alvaro Ordóñez Gómez, Joaquín Valderrama Chaparro, Víctor Castillo Mantilla, Reynel Sanjuán A. y Libardo Jaramillo, grupo de trasplante renal, Hospital Ramón González Valencia, Bucaramanga, Colombia.

INTRODUCCION

Es un hecho universalmente aceptado que los pacientes que cursan con insuficiencia renal crónica, desarrollan con frecuencia como complicación de su enfermedad, un hiperparatiroidismo secundario (1, 2), que muchas veces puede pasar inadvertido; en otras ocasiones se manifiesta como una enfermedad severa que tiene componentes metabólicos, óseos y que a su vez puede agravar seriamente la función renal (3).

Las manifestaciones clínicas más importantes en pacientes con hiperparatiroidismo secundario son las alteraciones esqueléticas y musculares que producen dolor como manifestación subjetiva más notoria (4), hipercalcemia, elevación de la fosfatasa alcalina y niveles elevados de hormona paratiroidea como índice bioquímico de la función exagerada de las glándulas paratiroides y cuyos parámetros diagnósticos más importantes son la histología ósea, los signos radiológicos de osteopatía y los niveles elevados del calcio y de la fosfatasa alcalina en la sangre (5).

Según De Luca (6) el mecanismo de acción en la producción del hiperparatiroidismo secundario consistiría en una resistencia a cantidades fisiológicas de vitamina D con una degradación anormal y una disminución del calcio sérico que llevaría a hiperfunción de las glándulas paratiroides con la producción del cuadro clínico de hiperparatiroidismo.

Bricker y sus colaboradores, desde 1969 (7) proponen como mecanismo en la génesis de la enfermedad, la retención del fosfato debido a la pérdida de nefrones, que recíprocamente produciría una disminución del calcio iónico, que a su vez, estimularía la secreción de la hormona paratiroidea, hecho este que empieza a ser notorio una vez que la función renal disminuye del 80 por ciento de lo normal, en lo que concuerdan Reiss, Cantembury y Cater (8).

Aunque existen medidas terapéuticas conservativas para tratar estos pacientes, como son el uso de quelantes del fosfato en el intestino, la administración de calcio y vitamina D, sin embargo, como lo expresó Alfrey en 1968 (9), el trata-

miento ideal para el hiperparatiroidismo secundario a la insuficiencia renal, sería el trasplante renal.

Pero aun después de realizado el trasplante, puede presentarse el hiperparatiroidismo secundario como una enfermedad persistente cuando la hipercalcemia no mejora, o aparece como una enfermedad nueva, días o años después de realizado el trasplante renal (10), hecho este igualmente reconocido por Geiss desde 1973, cuando afirma que si el hiperparatiroidismo persiste, es causa importante de morbilidad, aun cuando se presente hasta cinco años después del trasplante y aun en presencia de calcemias normales (1). Su experiencia en Denver indica que cerca del 20% de los pacientes trasplantados sostienen su hiperparatiroidismo secundario después del trasplante renal.

Aunque se había tenido una actitud expectante, puesto que se pensaba que en cerca de dos tercios de los pacientes la hipercalcemia se resolvía espontáneamente (11), se considera que el mejor tratamiento en estos casos sería la paratiroidectomía total o subtotal, sobre todo cuando existe hipercalcemia pronunciada o riesgos en el curso clínico del trasplante (12-14). Desde 1969 se ha practicado la paratiroidectomía total como procedimiento recomendado, combinándola con autoinjerto de paratiroides para prevenir la hipocalcemia que ocurre ocasionalmente en estos casos (2, 4, 15).

Como el hallazgo intraoperatorio de las glándulas paratiroides es a veces difícil durante la exploración del cuello, algunos autores han informado sobre la conveniencia de utilizar colorantes que destaquen la presencia de las glándulas y faciliten su visualización.

Se ha utilizado el azul de metileno intravenoso, para localizar las glándulas paratiroides, método que se ha generalizado y sobre el cual existen informes confirmatorios (16-18).

Wells y colaboradores de Durham en 1979 informan sus experiencias obtenidas desde 1974 para conservar el tejido paratiroideo congelándolo para tenerlo disponible y trasplantarlo al mismo paciente más tarde, si después de la paratiroidectomía se presentan manifestaciones sostenidas de hipocalcemia (19), técnica que facilitaría su tratamiento sin necesidad de recurrir a la terapia permanente de sustitución.

En el programa de trasplante renal de Bucaramanga, hemos tenido el caso de una paciente quien después de recibir un trasplante renal cadavérico, desarrolló un hiperparatiroidismo secundario, manifestado clínicamente por enfermedad ósea y metabólica severa, y a quien fue necesario practicarle una paratiroidectomía. Durante el procedimiento quirúrgico se le inyectó azul de metileno intravenoso con el propósito de lograr una mejor visualización de las glándulas paratiroides y al finalizar la resección quirúrgica se le practicó un autoinjerto con pequeños fragmentos de una de las glándulas extirpadas.

El curso clínico de esta paciente, los resultados de los estudios obtenidos, la valoración de su estado actual, así como una revisión de los temas enunciados, constituyen el propósito de esta presentación.

HISTORIA CLINICA

Paciente de 49 años de edad, casada, madre de cuatro hijos, con una historia familiar de enfermedad poliquística renal

que ha afectado a varios miembros de su familia, quien es atendida desde el año de 1971 fundamentalmente para control de hipertensión arterial y episodios repetidos de infección urinaria. Todos sus embarazos habían transcurrido normalmente.

Desde el punto de vista funcional se mantiene en forma relativamente normal con valores de hematocrito superiores a 40% y cifras de creatinina plasmática entre 1.0 y 1.5 mg. % hasta el año 1982. Durante este período de tiempo su control médico se reduce al tratamiento de la hipertensión que oscila entre 140/90 y 180/100 mmHg.

Su estado general y sus condiciones físicas se mantienen estables siendo capaz de realizar sus labores domésticas y sociales.

A partir de julio de 1982 su función renal se deteriora progresivamente hasta llegar a valores de creatinina plasmática de 8.0 mg. %, con una disminución también progresiva del volumen globular. Su estado clínico igualmente se deteriora, hasta que en agosto de 1984 es necesario incluirla en el programa de hemodiálisis periódica en preparación para un futuro trasplante renal.

Durante el tiempo que transcurre en diálisis, la enferma acusa frecuentes dolores óseos particularmente en la región costal y lumbar que se atribuyen a lesiones de osteoporosis demostrada radiológicamente en varias ocasiones. Como resultado de traumas mínimos, presentó colapso de una vértebra dorsal y en otra oportunidad, fractura de costillas que obligaron a la inmovilización y al uso de aparatos ortopédicos. Las Figs. 1 y 2 demuestran algunas de estas lesiones detectadas radiológicamente.

El día 10. de abril de 1986 es trasplantada con un riñón cadavérico que funciona satisfactoriamente desde un principio, con mejoría consecutiva de su estado clínico y funcional. La evolución general en el postrasplante es satisfactoria, conservando una función renal adecuada, sostenida con la

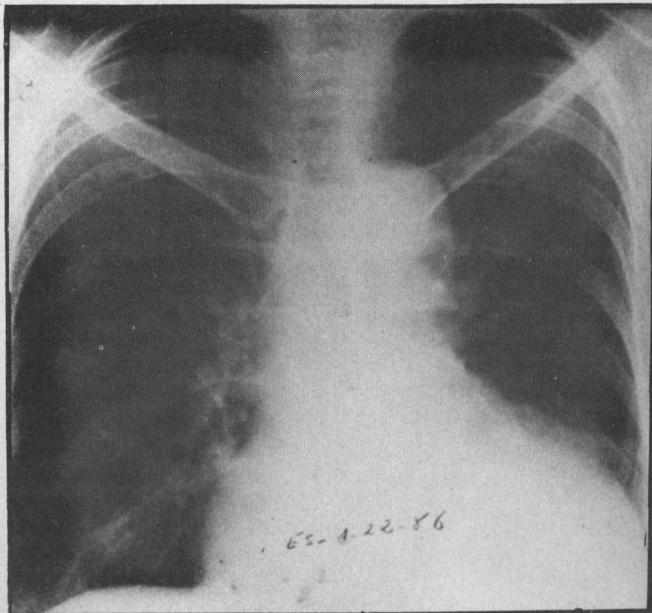


Fig. 1. Tórax: Osteoporosis generalizada. Adelgazamiento cortical de la reja costa.

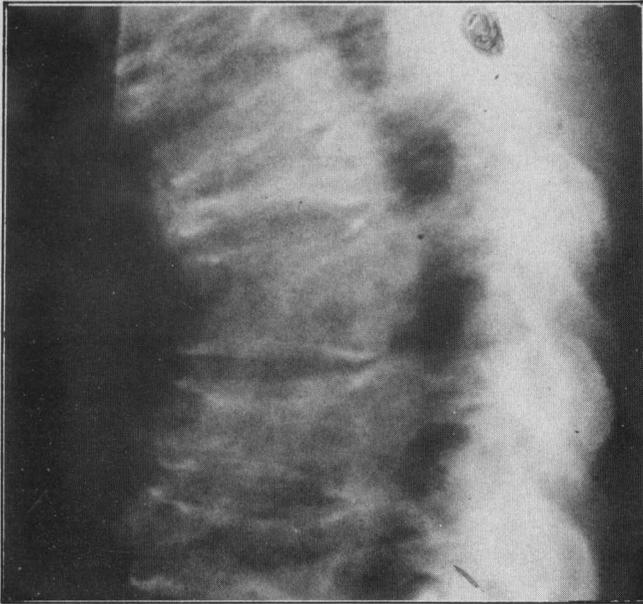


Fig. 2. Aplastamiento de los cuerpos vertebrales dorsales. Reabsorción subcortical. Fragmentación de la cortical y del periostio.

terapia inmunosupresora a base de esteroides-azatioprina asociada a la medicación antihipertensiva que requiere para el control de la hipertensión arterial.

Dos meses después del trasplante renal, empieza a presentar dolores óseos continuos y severos particularmente en las costillas, columna dorsolumbar y pelvis, asociados a dolores musculares en las extremidades que limitaban mucho su función motora. Presentó durante este tiempo nuevas fracturas costales y las lesiones de aplastamiento vertebral se hicieron más notorias. Los estudios radiológicos practicados revelaron lesiones severas de osteoporosis y signos incipientes de resor-



Fig. 3. Manos: Reabsorción subperióstica y cortical. Ensamamiento de la medular. Desfilado del borde interno de la cortical (signo del encaje). Osteoporosis generalizada de las falanges.

ción subperióstica en los huesos de las falanges de las manos (Fig. 3). La función renal, sin embargo, se mantenía normal. Se continuó la terapia inmunosupresora en forma rutinaria. Desde el punto de vista motor la paciente llegó a un grado casi completo de invalidez y necesitó ayuda para movilizarse, lo que le aumentó marcadamente los dolores osteomusculares.

Durante este tiempo los resultados de los exámenes de laboratorio evidenciaron elevación de las cifras del calcio y de la fosfatasa alcalina pero con valores normales del hematócrito y la creatinina plasmática (Tabla 1).

Tabla 1. Resumen de los datos de laboratorio.

Fecha	Hct. %	Pcr. mgr. %	Ca ⁺⁺ mgr. %	P- mgrs %	PO ₄ Alcal. U/L	PTH nanog./ml.	Observaciones
Nov./71	46	1.1					
Jul./82		2.3					
Jul./83	29	4.6					
Jul./84	23	12.0	7.9	6.9	170		Hemodiálisis
Nov./85	23	6.4	9.4	4.3	228		
Abr./86	22	7.8	10.2	2.6	403		Trasplante renal
May./86	37	0.9	10.3		510		
Ago./86	44	0.9	11.0	3.6	522		
Sep./86	40	0.8				2.4	Paratiroidectomía más autoinjerto
Sep./86	42	0.9	8.6	2.9	500		
Oct./86	41	0.9	10.8	2.8	304		
Oct./86	41	0.8	10.8	5.2	466		
Ene./87	40	0.8	14.4	3.1	475	2.3 1.2	B D (autoinjerto) B I
Feb./87	41	0.9					Paratiroidectomía del injerto
Mar./87	41	0.9	9.6	3.3	266		
May./87	40	0.8	10.1	3.1	179	0.32	B D B I
Abr./88	40	1.1	7.5	3.2	142		

Los valores de hormona paratiroidea en la sangre, demostraron cifras elevadas. Se hizo entonces el diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario.

El día 24 de septiembre de 1986 se le practica una paratiroidectomía durante la cual se le inyecta una ampolla de azul de metileno I.V. en D5%AD con el propósito de colorear las glándulas paratiroides y facilitar así su exposición durante la cirugía.

En el acto quirúrgico se encuentra la paratiroides inferior derecha marcadamente aumentada de tamaño, aproximadamente de 1 cm. de diámetro. La inferior y superior izquierdas se encontraron de tamaño normal y no pudo demostrarse la glándula superior derecha a pesar de una minuciosa disección. Las paratiroides encontradas habían tomado una coloración parduzca que hizo fácil su identificación. Se extirpó todo el tejido paratiroideo encontrado.

Durante el mismo acto quirúrgico, varios fragmentos pequeños de tejido paratiroideo se implantaron en el extremo distal del músculo biceps del brazo derecho entre sus fascículos musculares a través de una incisión de 3 cms. de extensión. Los estudios histopatológicos informaron hiperplasia de todas las glándulas extirpadas (Fig. 4).

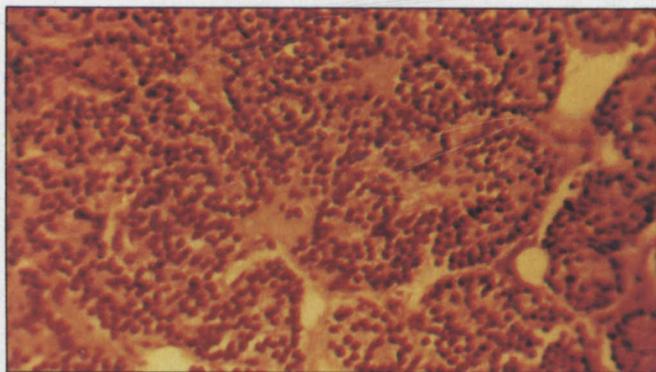


Fig. 4. Glándula Paratiroides: Hiperplasia de células principales.

El curso postoperatorio de la paciente fue satisfactorio. Tres o cuatro días después de la cirugía, los dolores óseos empezaron a disminuir notoriamente, recuperando progresivamente su capacidad motora y mejorando notablemente su estado general. La paciente pudo volver a su trabajo doméstico y familiar. Igualmente, los dolores musculares y la sensación de cansancio mejoraron, aunque persistieron por algún tiempo. La terapia inmunosupresora se continuó durante todo este tiempo en forma rutinaria. En ningún momento después de la paratiroidectomía, la paciente experimentó fenómenos de hipocalcemia, ni ha requerido por lo tanto terapia de sustitución.

Aunque la mejoría clínica fue notoria, en el mes de enero de 1987 los valores del calcio y la fosfatasa alcalina en sangre se mantuvieron elevados. Una nueva dosificación de hormona paratiroidea tomada separadamente, demostró cifras elevadas en ambos brazos pero sensiblemente más elevadas en el brazo derecho, tomada en una vena proximal al sitio donde se implantó el tejido paratiroideo durante la paratiroidectomía en el mes de septiembre anterior, como lo demuestra el cuadro que resume los datos de laboratorio. Varios estudios radiológicos continuaban mostrando las mismas lesiones de osteoporosis.

En la segunda semana del mes de febrero de 1987 se le practicó la extirpación del tejido paratiroideo implantado en el brazo derecho cuyo estudio histológico evidenció tejido paratiroideo entre los haces musculares mostrando hiperplasia de células principales dispuestas en cordones y masas sólidas (Fig. 5).

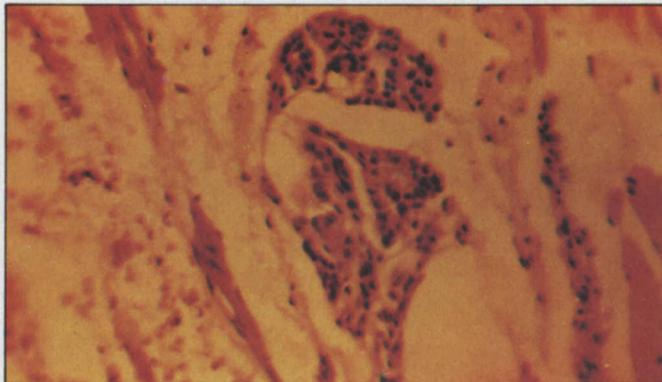


Fig. 5. Tejido paratiroideo implantado entre fascículos musculares, cinco meses después de la paratiroidectomía. Hiperplasia de células principales.

A partir de entonces, el estado clínico de la paciente es satisfactorio. La función renal es normal y las manifestaciones de dolores osteomusculares, el cansancio y la debilidad se han controlado en forma completa. La paciente lleva una vida normal en su casa y su función motora se ha restablecido. Desde el punto de vista bioquímico los valores de calcio y fósforo y de la fosfatasa alcalina se han normalizado. Igualmente, tres meses más tarde los valores de la hormona paratiroidea en sangre se normalizaron completamente. Estudios radiográficos a finales del mes de mayo, y otros tomados posteriormente demuestran mejoría de las lesiones de osteoporosis y demás manifestaciones del hiperparatiroidismo. (Figs. 6-8).



Fig. 6. Reja costal: Acumulación de calcio en el borde superior de las costillas.

na D. Por otra parte, se acepta que la disminución del calcio iónico en la sangre es posiblemente el único factor conocido importante, que estimula la secreción de la hormona paratiroidea y que lleva a la hiperplasia de las glándulas paratiroides.

Sin embargo, en este sentido existen algunos conceptos que cuestionan si en realidad es la hipocalcemia el único factor que interviene en la hiperfunción de las glándulas paratiroides. Ya desde 1974 Hartenbower y sus colaboradores (27), utilizando dietas altas en calcio en animales con insuficiencia renal crónica, lograron mantener niveles elevados de calcio y, al mismo tiempo, aumento de los niveles de la hormona paratiroidea, sugiriendo que la hipocalcemia no es el único factor responsable de la producción del hiperparatiroidismo y que posiblemente existe un mecanismo anormal de la secreción de las células paratiroides en tales animales urémicos. Estos mismos resultados han sido observados por López-Hilker e incluidos en su informe de 1986, ya mencionado (23).

Las experiencias de estos estudios en animales urémicos, han sido demostrados por Grandowska y colaboradores desde 1973 (28), cuando igualmente informan sobre la existencia de hipercalcemia y niveles elevados de hormona paratiroidea en animales de experimentación con insuficiencia renal, comprobando la posible existencia de otros factores distintos a la hipocalcemia, comprometidos en el desarrollo del hiperparatiroidismo secundario.

Estas experiencias, han sido realizadas también por el grupo de Slatopolski en San Louis, y en el informe de López-Hilker (23) anotan los hallazgos de niveles elevados de calcio y de hormona paratiroidea en estos animales cuando los mantienen con dietas ricas en calcio, sugiriendo una regulación defectuosa en la secreción de parathormona por las glándulas paratiroides.

Estos mismos autores encuentran que en los animales urémicos con cifras normales de calcio y valores elevados de hormona paratiroidea, los niveles de la vitamina D₃ se encuentran por debajo de lo normal, sugiriendo entonces que niveles bajos de vitamina D₃ podrían influir la secreción de la parathormona, pudiéndose consecuentemente evitar su aumento con la administración de vitamina D₃.

Sin embargo, dentro de estos mismos experimentos, comenta López-Hilker, que a pesar de administrar dosis elevadas de vitamina D₃, no ha sido posible bloquear completamente la secreción de la hormona paratiroidea, lo que podría indicar que en la insuficiencia renal crónica, además del calcio y de la vitamina D₃, posiblemente existan otros factores que influyen también la secreción de la hormona paratiroidea.

Son también interesantes al respecto las ideas propuestas por Slatopolski en 1984 (29), cuando informa sus resultados obtenidos al administrar vitamina D₃ a pacientes con uremia en hemodiálisis. Con la administración oral de 1.25 (OH)₂D₃ logra mantener niveles elevados de calcio en estos pacientes pero sin suprimir la secreción de hormona paratiroidea.

Pero si la administración de 1.25 (OH)₂D₃ se hace endovenosa, además de mantener niveles normales de calcio en la sangre, se suprimen marcadamente los niveles de hormona paratiroidea sugiriendo, como el mismo autor lo propone, que la vitamina D₃ endovenosa produce un mayor aporte del metabolito de los "órganos blancos" periféricos logrando un mejor efecto terapéutico.

Las alteraciones en el metabolismo de la vitamina D se reflejan en anomalías en la regulación del calcio en la insuficiencia renal crónica. La vitamina D se altera en el curso de la insuficiencia renal toda vez que se produce una disminución en la síntesis de la 1.25 hidroxicolecalciferol, metabolito más activo de la vitamina D en el riñón, lo que lleva a una mala absorción del calcio en el intestino y a una resistencia del esqueleto a la acción calcémica de la hormona paratiroidea (23). Estas ideas han sido expuestas desde 1974 por Brumbaugh y colaboradores (30) cuando afirman que en la uremia terminal los niveles de 1.25 (OH)₂D₃ se encuentran bajos y que esta disminución contribuye a la mala absorción intestinal del calcio, a una mala respuesta del calcio a la hormona paratiroidea y al retardo del crecimiento en los niños con insuficiencia renal crónica, alteraciones estas que según Brickman (31) y Chesny (32) podrían corregirse con la administración de vitamina D₃. Massry y sus colaboradores por otra parte, desde 1973 y más tarde en 1976, han demostrado que en pacientes con insuficiencia renal se requieren niveles más elevados de hormona paratiroidea para lograr mantener más elevada la calcemia, defecto este debido a la resistencia del esqueleto a la acción calcémica de la hormona paratiroidea (33, 34).

A pesar de todo, como recientemente lo afirma Sherwood (24), no está todavía claro cuál es la relación existente entre la vitamina D₃ (1.25 (OH)₂D₃) y la función de las glándulas paratiroides.

Interpretando esta relación, Slatopolski y sus colaboradores (28) mencionan que las glándulas paratiroides tienen receptores específicos para la vitamina D₃ y una proteína atrapadora para el calcio. Comentan estos autores que sería interesante observar si la vitamina D₃ por sí sola, independientemente de la calcemia, tendría algún papel en la regulación de la secreción de la hormona paratiroidea.

En este estudio y tratando de explicar esta hipótesis, más recientemente Sherwood ya mencionado (24) e igualmente Korkor de Winsconsin (3) en 1987, comentan los informes de investigaciones que demuestran que la vitamina D₃ y sus metabolitos suprimen los niveles de RNA mensajero (m-RNA) para la síntesis de pre-proparathormona, precursor sintético de la hormona paratiroidea. Igualmente, se piensa que existe una disminución en el acoplamiento de la vitamina D₃ en el tejido paratiroideo de pacientes con insuficiencia renal crónica.

Este efecto como lo comenta López-Hilker (23) no ha sido demostrado en vivo, pero se sabe que se necesitan niveles más altos de calcio para frenar la secreción de parathormona; pero si los animales han sido tratados previamente con vitamina D₃ la sensibilidad a la secreción de la hormona paratiroidea se hace más manifiesta. Es decir, con niveles más bajos de calcio se puede estimular su secreción.

Es posible, como lo afirma Slatopolski (26), que la vitamina D₃ haga más sensible las paratiroides al efecto del calcio. En efecto, comentan que las glándulas paratiroides obtenidas de pacientes urémicos tienen una desviación en el *set-point* para el calcio, requiriendo una concentración mayor de calcio iónico que las paratiroides normales para suprimir la secreción de hormona paratiroidea.

Todos estos mecanismos propuestos son factores patogénicos importantes en la producción del hiperparatiroidismo secundario y como lo afirma Coburn, operan temprano en el curso de la insuficiencia renal, antes que se demuestren en el paciente los signos de la enfermedad ósea (2). Bricker

ha sostenido que posiblemente estos mecanismos que producen la hipercalcemia y el aumento de la parathormona operan ya desde cuando la función renal desciende del 80% de lo normal.

El fosfato es indispensable en el riñón para la síntesis de la $1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (vitamina D_3) a través de la 1 alfa-hidroxilasa; así la manipulación del fósforo dietético tiene efecto en la regulación de los niveles de vitamina D_3 . Por consiguiente, la restricción temprana del fosfato en la dieta durante el curso de la insuficiencia renal, podría hacer aumentar los niveles de calcio sérico y de la vitamina D_3 y, por consiguiente, evitar la hipersecreción de la hormona paratiroidea.

Geiss y Popovtzer desde 1973 han expresado que casi todos los pacientes que cursan con insuficiencia renal crónica desarrollan hiperparatiroidismo (1). Así, Ingham y Col. (35) basados en estudios óseos han demostrado que el 60% de los pacientes con insuficiencia renal crónica tienen hiperparatiroidismo secundario antes de iniciar diálisis, el cual se desarrolla temprano en el curso de aquella, observándose niveles elevados de hormona paratiroidea cuando la filtración glomerular está en 70 ml/minuto, fenómeno este que clásicamente ha sido atribuido a la presencia concomitante de hipocalcemia (36).

El diagnóstico, de acuerdo a las ideas expresadas por Coburn (2), debe sospecharse en pacientes con uremia y elevación de la calcemia, enfermedad ósea con fracturas, calcificaciones en tejidos blandos, hiperfosfatemia que no responde a los retenedores de fosfato en el intestino, presencia de calcifilaxia; radiografías del esqueleto que muestren reabsorción subperióstica, elevación de los niveles de la hormona paratiroidea e hipercalcemia persistente después del trasplante renal.

Según este mismo autor los niveles del calcio iónico elevado son indispensables para el diagnóstico, siendo el hallazgo más frecuentemente observado, los cambios histológicos de las glándulas paratiroides en todos sus casos examinados. Para Rothmud y Wagner, los parámetros diagnósticos más importantes serían la histología ósea, los signos radiológicos de osteopatía y los niveles elevados del calcio y de la fosfatasa alcalina (5). Según estos autores, la elevación de la fosfatasa alcalina es un índice de más valor que la elevación de la hormona paratiroidea, y sería el dato bioquímico más importante a menos que existan valores progresivamente elevados de la parathormona.

Los componentes óseos y musculares son importantes como expresión clínica del hiperparatiroidismo. El signo clínico más prominente de la osteopatía es el dolor óseo en la columna vertebral, en las caderas y costillas, agravando frecuentemente con los cambios de posición. Sin embargo, no siempre están presentes y en ocasiones no guardan relación con los hallazgos radiológicos. Rothmud en 1983 afirma que aunque el dolor óseo es el síntoma más importante que exhibe el paciente, no refleja siempre la severidad de la enfermedad (5).

Sitges-Serra y sus colaboradores (37) afirman que es precisamente en el esqueleto en donde se observan los cambios preponderantes del hiperparatiroidismo secundario después del trasplante renal. La mayor parte de sus pacientes en Minneapolis presentan cifras de calcio de 12 o más miligramos por ciento y elevación significativa de la fosfatasa alcalina que en concepto de estos autores es índice de hiperpa-

radioidismo severo, ya que la enzima tiende a normalizarse después del trasplante.

La miopatía es otra manifestación prominente en el hiperparatiroidismo secundario. Se presenta insidiosamente; suele ser de tipo proximal y los síntomas que la caracterizan son el dolor y la debilidad muscular. Mallette y sus colaboradores (4) dicen que la disfunción neuromuscular en pacientes con hiperparatiroidismo secundario se asocia con debilidad, atrofia y fatiga de los músculos proximales particularmente de las extremidades inferiores.

Su identificación debe ser clínica, ya que los valores de las enzimas musculares suelen ser normales y los cambios electromiográficos no suelen ser específicos. La causa de la miopatía y de la debilidad muscular del hiperparatiroidismo se atribuye a la depleción de fosfato y a las anomalías en el metabolismo de la vitamina D (2).

Ya se han comentado anteriormente las ideas de Alfrey y sus colaboradores cuando afirman que el trasplante renal es el tratamiento ideal para el hiperparatiroidismo (9). Geiss y Popovtzer en 1973, sostienen que después del trasplante renal este problema se controla y que la paratiroidectomía rara vez es necesaria (1). Basados en los datos de hipocalcemia, David y sus colaboradores en 1973 (38), estiman que el hiperparatiroidismo secundario después del trasplante renal ocurre en un 25 al 50 por ciento. Pero si se toman los estudios histológicos como indicadores más precisos para el diagnóstico, entonces cerca del 70 por ciento de pacientes en trasplante renal muestran evidencia de hiperparatiroidismo (11).

Así mismo Rothmud dice que el hiperparatiroidismo puede ocurrir después del trasplante renal como enfermedad persistente o como entidad nueva y que en el 2.3 a 5% de los pacientes con hiperparatiroidismo puede producirse una enfermedad ósea severa, calcificaciones en los tejidos blandos y pancreatitis, pudiéndose comprometer la función del riñón trasplantado debido a cálculos o a nefrocalcinosis (10).

Sin embargo, estos mismos autores afirman que en muchas oportunidades el hiperparatiroidismo sólo se manifiesta después del trasplante renal debido quizás al uso de los corticoides como terapia inmunosupresora que produce una estimulación de la hormona paratiroidea.

En 1963 Goar (39), introdujo el término de hiperparatiroidismo terciario para denominar aquellos casos en los que la hiperfunción paratiroidea no se suprimía después del trasplante renal sugiriendo que la función de las paratiroides se había hecho autónoma.

Diethelm y sus colaboradores en Alabama, en 1981 manifiestan la dificultad que existe para predecir cuáles pacientes evolucionan hacia el hiperparatiroidismo terciario (15). Sin embargo, Coburn (2) prefiere no usar el término porque es difícil determinar el grado de autonomía de las paratiroides, y reserva el hiperparatiroidismo terciario para aquellos pacientes que desarrollan adenoma paratiroideo, lo que es raro.

Existe la hipótesis de que la hormona paratiroidea sea responsable de muchas de las manifestaciones presentes en los pacientes urémicos. Así lo postula Massry en 1978 (40) y afirma que de comprobarse esta idea podría pensarse en una terapéutica más racional y práctica para el control de las manifestaciones urémicas.

En este sentido se ha descrito que el contenido de calcio de varios tejidos, la piel, los vasos sanguíneos y cerebro, se debe al hiperparatiroidismo secundario. Se le atribuye también a la hormona paratiroidea los cambios electroencefalográficos que ocurren en la uremia, así como la anemia, la hiperlipidemia y el aumento de calcio en los niveles periféricos. El problema y la consideración de que la hormona paratiroidea sea la toxina responsable de muchas de las manifestaciones urémicas como lo afirma Coburn (2) no se ha dilucidado y es de interés.

El tratamiento médico del hiperparatiroidismo secundario incluye las medidas tendientes al mantenimiento de los niveles del calcio y del fósforo dentro de lo normal, la supresión de la hormona paratiroidea, el restablecimiento del esqueleto a lo normal y a la prevención de los depósitos extra-esqueléticos del calcio. Lo más importante sería la disminución de los niveles de fósforo en la sangre lo que se logra con el control del fosfato en la dieta y con la administración de hidróxido de aluminio para retener el fosfato intestinal y prevenir su absorción. Igualmente deben tenerse en cuenta los resultados de las investigaciones de Slatopolski (29), sobre el uso de la vitamina D₃.

Queda, sin embargo, como medida definitiva la consideración de la paratiroidectomía para aquellos pacientes con evidencia clara de hiperparatiroidismo secundario con hipercalcemia persistente, calcificaciones tisulares, con producto de calcio-fósforo elevado o con calcifilaxia (1, 2, 4) y enfermedad ósea.

Hasta hace algunos años se tenía una actitud conservativa ante este problema, hecho que es explicado por Sitges-Serra y su grupo recientemente en 1986 desde Minneapolis (37), confirmando la idea de que evidentemente el hiperparatiroidismo después del trasplante renal puede producir enfermedad ósea, calcificaciones vasculares, calcinosis del injerto y deterioro de su función debido a la hipercalcemia.

Ellos personalmente no han observado en su grupo de pacientes el empeoramiento de la función renal del injerto en el hiperparatiroidismo y están de acuerdo con que la hipercalcemia moderada no es lesiva para la función del riñón trasplantado; pero otra cosa, en su opinión, es la hipercalcemia de niveles superiores a los 12 mg./%, lo cual sí puede lesionar la función renal, condición esta en la cual la paratiroidectomía está indicada.

Es interesante observar el comportamiento de las paratiroides. Afirma Diethelm (15) que aunque la respuesta paratiroidea es debida a la hipocalcemia y a la hiperfosfatemia, cada glándula se hipertrofia diferentemente en forma y tamaño. En algunos de sus casos una de las cuatro glándulas puede ser notoriamente más grande que las demás y puede tener el aspecto de un adenoma, mientras las otras aparecen más pequeñas o de apariencia nodular. Llamen la atención sobre los varios grados de hipertrofia en cada una de las glándulas identificadas en cada paciente.

El tratamiento ideal del hiperparatiroidismo secundario que ocurre después del trasplante renal es la paratiroidectomía. En palabras de Sitges-Serra y sus colaboradores (37), las indicaciones obvias de la paratiroidectomía en estos casos serían, la presencia de enfermedad ósea, cálculos o nefrocalcinosis del injerto, alteración en la función del injerto e hipercalcemia severa. Calculan estos autores mencionados que cerca del 2 al 10% de los pacientes trasplantados requieren paratiroidectomía.

Existe sin embargo alguna controversia sobre la manera como debe practicarse la extirpación. Inicialmente predominó la idea de la paratiroidectomía subtotal pero más tarde se ha generalizado la práctica de la paratiroidectomía total, a la que como medida para prevenir la hipocalcemia, se le combinó el autotrasplante de tejido paratiroideo.

Rothmud y Wagner en 1983 en Alemania (5) y Zdon y sus colaboradores de Kansas City en 1984 (13), han resumido las ideas existentes sobre este punto. Recuerdan que Stambury en 1960, fue el primero en informar el tratamiento exitoso de un paciente con insuficiencia renal crónica y enfermedad ósea severa con la paratiroidectomía subtotal (3.1/2 de las glándulas hiperplásicas). Geiss y su grupo piensan que el tratamiento quirúrgico de la hiperplasia paratiroidea es la extirpación de 3 de las 4 glándulas y resección subtotal de la que queda, para evitar el hipoparatiroidismo (1). Este procedimiento se convirtió así en lo ideal para esta condición. Se cita también la experiencia de Ogg (41) en 1967 con la paratiroidectomía total, técnica que más tarde fue complementada con autotrasplante de tejido paratiroideo, la que en 1973 es practicada por Geiss (1), y en 1975 por Wells como procedimiento ideal (42).

Sitges-Serra más recientemente en 1984 en Barcelona (12) cree que es mejor practicar la paratiroidectomía subtotal porque así no es necesaria la terapia de reemplazo con calcio, ya que la total, aun con autotrasplante de paratiroides, es seguida frecuentemente por hiperparatiroidismo.

En igual forma se manifiestan Zdon y sus colaboradores (13) al afirmar que en su experiencia la paratiroidectomía subtotal ha sido efectiva en el tratamiento inicial de los pacientes con hiperparatiroidismo secundario y piensan que la paratiroidectomía total con autotrasplante debe reservarse para pacientes que presentan recurrencias después de una paratiroidectomía subtotal. En 1983, Rothmud y sus colaboradores (5) han propuesto definitivamente la paratiroidectomía total con auto-injerto de tejido, practicado como tratamiento del hiperparatiroidismo secundario y terciario, y afirman que lo más importante es la selección adecuada de los casos teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, bioquímicas radiológicas e histológicas.

Más recientemente, en 1986 Dubost y colaboradores de París (43) al revisar el tema, concluyen que no es fácil resolver el dilema en relación con las técnicas de la paratiroidectomía, y sobre con cuál de las dos se presenta más frecuentemente la necesidad de reoperar por hiperparatiroidismo secundario.

De todas maneras el punto final en el tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo secundario es todavía difícil de definir. El éxito del mismo depende en gran parte de la habilidad que se tenga para la identificación de las glándulas paratiroides durante la exploración del cuello. No siempre es fácil la localización de todo el tejido paratiroideo, debido al tamaño reducido de las glándulas, a su variedad anatómica y a la difícil diferenciación del tejido graso que las rodea. Desde 1966 se han utilizado colorantes que administrados intravenosamente logran una coloración particular en las glándulas que facilita su localización. En el citado año, Kloppper y Moe (17) informan sobre el uso del azul de toluidina para colorear las glándulas paratiroides, hallazgo que un año más tarde es confirmado por Hurvitz y colaboradores (44) pero se demostró que este colorante podría provocar arritmias y aun paro cardíaco. Posteriormente en 1971, Dudley (18) propone una nueva técnica para colorear el tejido pa-

ratiroideo y lograr una mejor localización quirúrgica utilizando el azul de metileno como otra alternativa, con la ventaja de no presentar complicaciones.

Más recientemente en 1982, Weeler y Wade de Cardiff (16) han presentado sus resultados con el uso del azul de metileno en 90 pacientes sometidos a cirugía del cuello por hiperparatiroidismo con resultados excelentes, pues han logrado identificar un promedio de 3.4 glándulas por paciente, que obtienen una coloración azul oscura.

Igualmente en 1985, Bland, Tidwell y Von Franhofer y colaboradores de Gainesville y Kentucky (45) informaron sus experiencias con el uso del azul de metileno intravenoso en casos específicos de hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal crónica, logrando la coloración de las glándulas paratiroides de un color azul púrpura que resalta durante la exploración quirúrgica del cuello. Según los autores citados, con esta técnica se reduce el tiempo operatorio notablemente, no encuentran complicaciones y afirman que parece ser la preparación ideal disponible para localizar intraoperatoriamente las glándulas paratiroides. De todas maneras su utilización dependerá de la experiencia y habilidad de cada grupo quirúrgico.

La técnica de la infusión es fácil y está claramente descrita en las observaciones anotadas (16, 44). Se recomienda aplicarla una hora antes de la exposición de las glándulas, utilizando solución de azul de metileno al 1%, administrando 5 mg. por kilogramo de peso corporal, mezclados con 300 ml. de glucosa al 5% y de solución salina al 0.25%.

Los resultados de la paratiroidectomía son satisfactorios en la gran mayoría de los casos y resuelven los problemas clínicos, bioquímicos y radiológicos del hiperparatiroidismo secundario. Diethelm y sus colaboradores (15) afirman que los síntomas más aliviados por la paratiroidectomía son los dolores óseos, el prurito, las calcificaciones de los tejidos blandos, la debilidad muscular y la cicatrización de las fracturas. Los dolores óseos, según ellos, se alivian a las 24 o 48 horas después de la operación. En el mismo sentido, concuerdan con este concepto las ideas expresadas por Rothmud (5) cuando dice que los dolores óseos desaparecen en un 80% de los casos después de la operación en el término de pocas semanas.

Los artículos anteriormente citados señalan que la paratiroidectomía total se combina con autotrasplante de tejido paratiroideo. La explicación racional dada por Coburn en 1980 (2) es la de evitar la necesidad de repetir la exploración del cuello, si el hiperparatiroidismo recurre, o también, para colocar el tejido paratiroideo en un sitio accesible en caso de requerirse su extirpación posterior.

Wells y colaboradores (46) en 1979 describen la técnica del autoinjerto de tejido paratiroideo, implantado entre los fascículos musculares del músculo esternocleidomastoideo en el cuello o en el supinador largo del antebrazo.

Rothmud (5) afirma que el tejido injertado secreta una adecuada cantidad de hormona paratiroidea sin que exista el riesgo de hiperparatiroidismo, y que la función del tejido implantado en el antebrazo puede controlarse fácilmente con determinaciones de la hormona en la sangre venosa de esa extremidad.

Desde el punto de vista funcional, este tejido paratiroideo autotrasplantado asegura la conservación de una calcemia

normal. Según Wells, Gunnells y Gutman (19) el éxito en el funcionamiento del tejido trasplantado puede valorarse por la conservación de los niveles sanguíneos normales del calcio; por la demostración de niveles de hormona paratiroidea más elevados en la vena del antebrazo en donde se trasplantó el tejido paratiroideo, comparativamente con el brazo opuesto y, finalmente, por la observación microscópica de un tejido implantado normal.

Wells ya mencionado (46) sugiere como método para valorar la función del tejido trasplantado en el antebrazo, medir los niveles de la hormona paratiroidea en la vena de la flexura del codo del brazo donde se ha localizado el injerto, en la cual los niveles de la hormona deben ser superiores de 2 a 10 veces en comparación con el brazo opuesto, observación que según estos autores se logra desde el 7o. al 10o. día después de la operación.

Sinembargo, en algunos casos la función del injerto no se logra rápidamente y así Rothmud y Wagner (5) han observado casos en los cuales la función paratiroidea demoró hasta un año para lograr mantener niveles normales de calcio. Dentro de este orden de ideas, Mozes y sus colaboradores en 1980 (47) han propuesto que si después de 6 meses del autotrasplante los niveles de calcio continúan bajos, entonces debe hacerse un retrasplante. Pero también se han escrito casos de hiperparatiroidismo recurrente que depende del autoinjerto y que sería tratado con resección parcial o total del injerto (5, 46).

La información obtenida y actualizada sobre la función adecuada de este tejido paratiroideo implantado, está igualmente respaldada por observaciones histológicas hechas de este autoinjerto. Diethelm (15) en su informe de 1981, demuestra que el tejido glandular trasplantado en el músculo, al examen histológico se encuentra sin cambios degenerativos y con una vascularidad normal.

El autotrasplante de tejido paratiroideo puede ser realizado durante el mismo acto quirúrgico de la paratiroidectomía. Sinembargo, algunos prefieren conservar el tejido e implantarlo posteriormente para el caso en que surjan fenómenos clínicos de hipocalcemia como expresión de un hiperparatiroidismo.

Las glándulas paratiroides o fragmentos de ellas pueden conservarse por congelación, para lo cual existen métodos y técnicas descritos por Wells y Christiansen desde 1974 (48) que aseguran la integridad funcional del tejido.

La ventaja de preservar tejido paratiroideo consiste en que después de una cirugía de paratiroides, cuando no se está seguro del comportamiento del calcio o cuando sobrevengan estados hipocalcémicos, se puede autotrasplantar el tejido paratiroideo que se ha preservado (19, 47).

Sinembargo, por ser la técnica de criopreservación un poco complicada, parece ser más práctico realizar el autoinjerto durante la paratiroidectomía. Según Wells y sus colaboradores en comentarios publicados en 1977 (19), la preservación de tejido paratiroideo estaría indicada en caso de que posteriormente se observe que el tejido injertado haya sido insuficiente o que el lecho del injerto se infecte.

En resumen: las dos anomalías más importantes en la patogenia del hiperparatiroidismo secundario son la producción defectuosa de 1.25 (OH)₂D₃ (Vitamina D₃), determinada por la pérdida progresiva de la masa renal funcional, y la hiperfosfatemia resultante de la incapacidad del

rión para excretar el fosfato. Esta hiperfosfatemia disminuye consecuentemente los niveles del calcio iónico. A su vez la concentración disminuida de la vitamina D₃, igualmente produce una mala absorción del calcio en el intestino. La resultante de estos dos mecanismos es la aparición de la hipocalcemia, que a su vez provoca una secreción aumentada de la hormona paratiroidea y un aumento en la reabsorción del hueso produciendo así el cuadro del hiperparatiroidismo secundario (29).

En consecuencia, como medida terapéutica racional para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en la insuficiencia renal crónica, son válidos los hallazgos de Slatopolski ya anteriormente mencionados, en los que se ha demostrado que la administración endovenosa de vitamina D₃ reduce los niveles sanguíneos de la hormona paratiroidea en pacientes en diálisis (49), resultados estos igualmente observados más recientemente por Goodman y colaboradores de Los Angeles y Boston (50) y por Mercke y colaboradores en Heilderberg quienes experimentalmente han demostrado que la vitamina D₃ previene la proliferación de las células paratiroideas y disminuye la secreción de la hormona.

Igualmente, como medida profiláctica para prevenir el desarrollo del hiperparatiroidismo secundario, la atención se ha dirigido a lograr el atrapamiento del fosfato en el intestino con hidróxido de aluminio o más efectivamente con citrato de calcio sin aluminio, medida que ha demostrado ser efectiva para controlar la hiperfosfatemia y la hipocalcemia en pacientes con insuficiencia renal crónica (51), precisamente los dos mecanismos más importantes en el desarrollo del hiperparatiroidismo secundario.

ABSTRACT

A case of secondary hyperparathyroidism after renal transplantation is presented. The most important clinical findings were signs of osteodistrophy, severe incapacitating miopathy, bone fractures, hypercalcemia, increased alkaline phosphatase and elevated level of serum parathyroid hormone (PTH).

A parathyroidectomy was performed for parathyroid hyperplasia and a parathyroid autograft was implanted within muscle fibers in the lower end of the right arm. However, all manifestations of hyperparathyroidism were maintained and removal of the autograft was necessary to improve the clinical and biochemical manifestations of her disease. Histological studies demonstrated active, functioning parathyroid tissue with signs of hyperplasia.

The subject of secondary hyperparathyroidism is reviewed emphasizing the pathophysiology of parathyroid hyperplasia and the mechanisms of hypercalcemia. Recent concepts of the relation of Vitamin D₃: 1.25 (OH)₂D₃ are included, particularly its relation with the parathyroid secretion and its therapeutic use to decrease the PTH level.

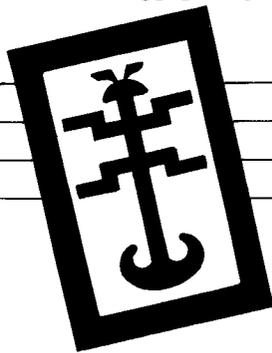
This discussion includes general concept about parathyroidectomy for correction for secondary hyperparathyroidism and the combined use of parathyroid autograft to prevent the development of hypocalcemia. A few ideas are discussed in relation with the use of methylene blue to facilitate the identification of the parathyroid glands during the surgical procedure.

BIBLIOGRAFIA

- Geiss, W.P., Popovtzer, M. et al.: The diagnosis and treatment of hyperparathyroidism after renal homotransplantation. *Surg. Gynec. and Obst.* 1973; 137: 997-1010.
- Coburn, J. W.: Renal osteodistrophy. *Nephrology Forum, Kid, Int.* 1980; 17: 677-693.
- Korkor, A. B.: Reduced binding of (³H) 1.25 hydroxyvitamin D₃ in the parathyroid gland of patients with renal failure. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 1573-1577.
- Mallette, L.E., Patten B. J. and Engle, W. K.: Neuromuscular disease in secondary hyperparathyroidism. *Ann. Int. Med.* 1975; 82: 474-483.
- Rothmud, M. and Wagner, P. K.: Total parathyroidectomy and autotransplantation of parathyroid tissue for renal hyperparathyroidism. A one to six year follow-up. *Ann. Surg.* 1983; 197: 7-16.
- De Luca, H. F.: Role of kidney tissue in metabolism of vitamin D. *N. Engl. J. Med.* 1971; 284: 554-555.
- Bricker, N. S., Slatopolski, E., Reiss, E. et al.: Calcium, phosphorus and bone in renal disease and transplantation. *Arch. Int. Med.* 1969; 123: 543-553.
- Reiss, E., Cantembury, J. M. and Cater, A.: Circulating parathyroid hormone concentration in chronic renal insufficiency. *Arch. Int. Med.* 1969; 124: 417-422.
- Alfrey, A. C., Jenks, D., Groth, C. G. et al.: Resolution of hyperparathyroidism, renal osteodistrophy and metastatic calcification after renal homotransplantation. *N. Engl. J. Med.* 1968; 279: 1349-1356.
- Rothmud, M.: Invited commentary. *International Assoc. of Endocrine Surgeons. Paris. Sept. 1985. World J. Surg.* 1968; 10: 666-667.
- Kleerekoper, M., Ibels, A.S., Ingham J. P. et al.: Hyperparathyroidism after renal transplantation. *Brit. Med. J.* 1975; 3: 680-682.
- Sitges-Serra, A., Esteller, E., Ricart, M. J. and Caralps, A.: Indications and late results of subtotal parathyroidectomy for hyperparathyroidism after renal transplantation. *World J. Surg.* 1984; 8: 543-539.
- Zdon, M. J., Iliopoulos, J. I., Thomas, J. H. et al.: Subtotal parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *Surgery.* 1984; 96(5): 1103-1108.
- Dubost, C., Kracht, M. and Asseus, P.: Reoperation for secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *World J. Surg.* 1986; 10: 654-660.
- Diethelm, A. G., Adams, P. L., Murad, T. M. et al.: Treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic renal failure by parathyroidectomy and parathyroid autograft. *Ann. Surg.* 1981; 193(6): 777-791.
- Weeler, M. H., Wade, J. S. J.: Intraoperative identification of parathyroid glands; Appraisal of Methylene blue staining. *Ann. J. Surg.* 1982; 143: 713-716.
- Klopper, P. J. and Moe, R. E.: Demonstration of the parathyroids during surgery in dogs with preliminary report of results in some clinical cases. *Surgery.* 1966; 59: 1101-1107.
- Dudley, N. E.: Methylene Blue for rapid identification of the parathyroids. *Brit. Med. J.* 1971; 3: 680-681.
- Wells, S.A., Gunnells, J. C., Gutman, R. A. et al.: The successful transplantation of frozen parathyroid tissue in man. *Surgery.* 1977; 81: 86-90.
- Pappenheimer, A. M. and Wilens, S. L.: Enlargement of the parathyroid glands in renal disease. *Ann. J. Path.* 1935; 11: 73-91.
- Stambury, S. W. and Lumb, G. A.: Bone disease in uremia. *Am. J. Med.* 1968; 44: 714-724.
- Massry, S. G., Coburn, J. W., Popovtzer, M. M. et al.: Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure; the clinical spectrum in uremia during hemodialysis and after renal transplantation. *Arch. Int. Med.* 1969; 124: 431-441.
- López-Hilker, S., Galceran, T. et al.: Hypocalcemia may not be essential for the development of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *J. Clin. Inv.* 1986; 78: 1097-1102.
- Sherwood, L. M.: Vitamin D, parathyroid hormone and renal failure. *N. Engl. Med.* 1987; 316: 1601-1603.
- Armand, C. D.: Hyperparathyroidism and renal failure. *Kid. Int.* 1973; 4: 89-95.
- Slatopolski, E., Caglar, S., Pennell, J. P. et al.: On the pathogenesis of hyperparathyroidism in chronic experimental renal insufficiency in the dog. *J. Clin. Inv.* 1971; 50: 492-499.
- Hartenbower, D. L., Coburn, J. W., Reddy, C. R. et al.: Calciferol metabolism and intestinal calcium transport

- in the chick with reduced renal function. *J. Lab. Clin. Med.* 1974; 83: 38-45.
28. Gradowska, L., Oglar, S., Rutherford, E. et al.: On the mechanism of the phosphaturia of extracellular fluid volume expansion in the dog. *Kid. Int.* 1973; 3: 230-237.
29. Slatopolski, E., Weert, C., Thielam, J. et al.: Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1.25 dehydrocoleciferol in uremia patients. *J. Clin. Inv.* 1984; 74: 2136-2143.
30. Brumbaugh, P. F., Haussler, D. J., Bresler, R. et al.: Radioreceptor assay for 1, alpha, 25 dehydroxy-vitamin D₃. *Science*, 1974; 183: 1089-1091.
31. Brickman, A. S., Coburn, J. W., Norman, A. W.: Action of 1.25 dehydroxycoleciferol, a potent produced metabolite of vitamin D₃ in uremic man. *N. Engl. J. Med.* 1972; 287: 891-895.
32. Chesney, R. W., Moorthy, A. V., Eisman, J. A. et al.: Increased growth after long term oral 1, alpha, 25 vitamin D₃ in childhood renal osteodistrophy. *N. Engl. J. Med.* 1978; 298: 238-242.
33. Massry, S. G., Coburn, J. W., Lee, D. B. N. et al.: Skeletal resistance to parathyroid hormone in renal failure: Study in 105 human subjects. *Ann. Int. Med.* 1973; 78: 357-364.
34. Massry, S. G., Stein, R., Gart, J. et al.: Skeletal resistance to the calcemic action of parathyroid hormone in uremia: role of 1.25 (OH)₂D₃. *Kid. Int.* 1976; 9: 467-474.
35. Ingham, J. P., Stewart, J. H. and Possen S.: Quantitative skeletal histology in untreated end stage renal failure. *Brit. Med. J.* 1973; 2: 745-748.
36. Llach, F., Massry, S. G.: On the mechanism of secondary hyperparathyroidism in moderate renal insufficiency. *J. CL. Endocr. Metab.* 1985; 61: 601-606.
37. Sitges-Serra, A., Gores, P., Hesse, U. et al.: Serum calcium as an indicator for surgical treatment of hyperparathyroidism after renal transplantation. *World J. Surg.* 1986; 10: 661-667.
38. David, D. S., Sakai, S., Breman, B. L. et al.: Hypercalcemia after renal transplantation: Long term follow-up data. *N. Engl. J. Med.* 1973; 289: 398-401.
39. Case Records of the Massachusetts General Hospital (Case 29, 1963). *N. Engl. J. Med.* 1963; 268: 943-953.
40. Massry, S. G., Goldstein, D. A.: Role of parathyroid hormone in uremic toxicity. *Kid. Int.* 1978; 13, Suppl. 8, S39-42.
41. Ogg, C. S.: Total parathyroidectomy in treatment of secondary (renal) hyperparathyroidism. *Brit. Med. J.* 1967; 4: 331-334.
42. Wells, S. A., Gunnells, J. C., Shelbourne, J. D. et al.: Transplantation of parathyroid glands in man: Clinical indications and results. *Surgery*, 1975; 78: 34-44.
43. Dubost, C., Kracht, M., Assens, P. et al.: Reoperation for secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *World J. Surg.* 1986; 10: 654-660.
44. Hurvitz, R. J., Hurvitz, J. S. and Morgenstern, L.: In vivo staining of the parathyroid glands and pancreas. *Arch. Surg.* 1967; 95: 274-277.
45. Bland, K. J., Tidwell, S., von Fraunhofer, J. A. et al.: Intraoperative localization of parathyroid glands using methylothionine chloride tetramethylthionine chloride in secondary hyperparathyroidism. *Surg. Gynec. and Obst.* 1985; 160: 42-48.
46. Wells, S. A., Ross, A. J., Dale, J. K. et al.: Transplantation of the parathyroid glands. *Current Status. Surg. Clin. N. A.* 1979; 59: 167-177.
47. Mozes, M. F., Soper, W. D., Jonasson, O. and Lang, G. R.: Total parathyroidectomy and autotransplantation in secondary hyperparathyroidism. *Arch. Surg.* 1980; 115: 378-384.
48. Wells, S. A. and Christiansen, C.: The transplanted parathyroid gland: Evaluation of cryopreservation and other environmental factors which affect its function. *Surgery*, 1974; 75: 49-55.
49. McCarthy, J. T. and Kumar, R.: Behavior of Vitamin D endocrin system in the development of renal osteodistrophy. *Seminars in Nephrology*, 1986; Vol. 6 No. 1: 21-30.
50. Goodman, W. G., Salusky, I. B., Horst, R. et al.: Intravenous calcitriol: Plasma kinetics and acute effect on serum PTH in normal and dialyzed subjects. *Kid. Int. Abst.* 1988; 33: 339.
51. Cusher, H. M., Copley, J. B., Lindberg, J. S. et al.: Calcium citrate, a nonaluminum-containing phosphate-binding agent for treatment of CRF. *Kid. Int.* 1988; 33: 95-99.

XV Congreso Nacional de Cirugía



**Colegio
Colombiano
de Cirujanos**

**Hotel Tequendama
Centro de Convenciones
Gonzalo Jiménez de Quesada
Bogotá, 2-3-4 y 5 de noviembre
de 1988**