



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“LITIASIS RENAL ASOCIADA A HIPERPARATIROIDISMO  
PRIMARIO. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: IVÁN PATRICIO GÓMEZ YANZA**

**DIRECTOR: ANDRES SANTIAGO BUENOS CASTRO**

**CUENCA - ECUADOR**

**2023**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“LITIASIS RENAL ASOCIADA A HIPERPARATIROIDISMO  
PRIMARIO. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: IVÁN PATRICIO GÓMEZ YANZA**

**DIRECTOR: DR. ANDRES SANTIAGO BUENO CASTRO**

**CUENCA - ECUADOR**

**2023**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

## DECLARATORIA



### DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

**IVÁN PATRICIO GÓMEZ YANZA** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1400730253**. Declaro ser el autor de la obra: “**LITIASIS RENAL ASOCIADA A HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO**”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, **06 de octubre del 2023**

F:   
**Iván Patricio Gómez Yanza**  
C.I. **1400730253**

[www.ucacue.edu.ec](http://www.ucacue.edu.ec)

Cuenca: Av. de las Américas y Tarqui. Telf: 2830751, 2824365, 2826563 Azogues: Campus Universitario "Luis Cordero El Grande", (Frente al Terminal Terrestre).  
Telf: 593 (7) 2241 - 613, 2243-444, 2245-205, 2241-587 Cañar: Calle Antonio Ávila Clavijo. Telf: 072235268, 072235870 San Pablo de la Troncal: Cdia. Universitaria  
km.72 Quinceava Este v Primera Sur. Telf: 2424110 Macas: Av. Cap. José Villanueva s/n Telf: 2700393, 2700392

## CERTIFICACIÓN



### CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "LITIASIS RENAL ASOCIADA A HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO. REVISION BIBLIOGRAFICA" realizado por IVÁN PATRICIO GOMEZ YANZA con documento de identidad No. 1400730253, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 06 de octubre de 2023

  
F: .....  
**Dr. Andrés Santiago Bueno Castro**  
DIRECTOR / TUTOR

[www.ucacue.edu.ec](http://www.ucacue.edu.ec)

Cuenca: Av. de las Américas y Tarqui. ☎ Telf: 2830751, 2824365, 2826563 Azogues: Campus Universitario "Luis Cordero El Grande", (Frente al Terminal Terrestre).  
☎ Telf: 593 (7) 2241 - 613, 2243-444, 2245-205, 2241-587 Cañar: Calle Antonio Ávila Clavijo. ☎ Telf: 072235268, 072235870 San Pablo de la Troncal: Cda. Universitaria  
km. 72 Quinceava Este v Primera Sur ☎ Telf: 2424110 Macas: Av. Cap. José Villanueva s/n ☎ Telf: 2700393, 2700392

## **DEDICATORIA**

A mi familia, mi madre, a Dios. Les dedico este logro ya que han sido mi motivación diaria y me han brindado su apoyo incondicional.

Dedico de manera muy especial a mis abuelos SR. Carlos Tarquino Gómez Yanza y la Sra. Inés Carmelina De Gómez que cada día han esperado verme en este punto de mi vida y hoy lo estoy logrando gracias a sus palabras de aliento y oraciones, sé que se sienten orgullosos porque cada día luche por mis sueños y objetivos, espero haber cumplido con sus expectativas y que se sientan felices y tranquilos.

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco a Dios por darme la fortaleza para cumplir una meta, a pesar de las caídas y tropiezos que tuve en el camino sé que me ha demostrado su amor incondicional y me ayudado a seguir adelante.

Agradezco a mi familia especial mente a mi tía Gioconda Moreno y mi primo Mauricio Gómez que han sido un apoyo fundamental en este tiempo que nunca me han dejado solo y con palabras de aliento siempre confiaron en mí.

Agradezco a mi prima Jessica Gomez y a mi tía Ana Zuñiga por siempre estar pendiente de mi cuando me encontraba lejos de mi hogar por brindarme siempre un plato de comida es grato contar con ese apoyo que desde el día uno se vio reflejado

Agradezco a mi mama la Sra. Miriam Piedad Gómez Yanza por ser mi más grande apoyo en todo este camino por ser la inspiración que necesitaba en momentos difíciles por sin su ayuda, su amor, comprensión, sus sabias palabras no hubiera estado en el lugar que me encuentro.

## **RESUMEN**

El presente trabajo proporciona una revisión bibliográfica narrativa sobre el hiperparatiroidismo primario y su relación con la litiasis renal. Se mencionan los métodos utilizados para llevar a cabo la revisión bibliográfica, la extracción de datos y el análisis de los mismos. También se aborda la fisiopatología, las manifestaciones clínicas y el diagnóstico del hiperparatiroidismo primario, así como las técnicas de imagen utilizadas. Además, se menciona el tratamiento y se presentan algunas consideraciones éticas y limitaciones del estudio.

Para el desarrollo del mismo, se describe el hiperparatiroidismo primario como un trastorno endocrinológico caracterizado por la elevación de calcio y hormona paratiroidea haciendo énfasis en las causas más comunes del hiperparatiroidismo primario, como los adenomas paratiroideos y los casos esporádicos, destacando así las manifestaciones clínicas más frecuentes, como la nefrolitiasis.

Además, se proporcionan datos sobre la incidencia y prevalencia del hiperparatiroidismo primario en diferentes poblaciones, así como de manera específica se describe la anatomía y fisiología de las glándulas paratiroideas describiendo también las alteraciones genéticas asociadas al hiperparatiroidismo primario, como las mutaciones en los genes MEN1 y RET.

La litiasis renal es una complicación frecuente del hiperparatiroidismo primario, los mecanismos de formación de cálculos y los factores de riesgo asociados a los mismos, son de vital importancia en el diagnóstico y tratamiento de la nefrolitiasis en pacientes con hiperparatiroidismo primario.

En cuanto al tratamiento se describen los tratamientos alternativos como el uso de bifosfonatos, pero también las recomendaciones de resolución quirúrgica, importantes acorde a las nuevas guías de HPTP.

## **PALABRA CLAVE**

Hipercalcemia, hipercalciuria, hiperparatiroidismo primario, litiasis, osteopenia.

## **ABSTRACT**

This paper presents a narrative literature review on primary hyperparathyroidism and its association with renal lithiasis. The methods employed for the literature review, data extraction, and analysis are mentioned. The pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of primary hyperparathyroidism are discussed, along with the imaging techniques utilized. Additionally, the treatment options are addressed, and ethical considerations and study limitations are acknowledged.

The study describes primary hyperparathyroidism as an endocrinological disorder characterized by elevated calcium and parathyroid hormone levels, emphasizing common causes like parathyroid adenomas and sporadic cases. It highlights prevalent clinical manifestations, including nephrolithiasis.

Furthermore, the paper offers data on the incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in various populations. It also provides a detailed account of the anatomy and physiology of the parathyroid glands, along with a description of the genetic alterations linked to primary hyperparathyroidism, such as mutations in the MEN1 (Multiple Endocrine Neoplasia) and RET(Rearranged During Transfection) genes.

Renal lithiasis is a frequent complication of primary hyperparathyroidism. Understanding the mechanisms of stone formation and the associated risk factors proves crucial diagnosing and treating of nephrolithiasis in individuals with primary hyperparathyroidism.

In terms of treatment, the paper covers alternative approaches, like the use of bisphosphonates, while also outlining the recommendations for surgical intervention in line with the updated HPTP guidelines.

## **Keywords**

Hypercalcemia, hypercalciuria, primary hyperparathyroidism, lithiasis, osteopenia.

## ÍNDICE

RESUMEN.....	7
ABSTRACT.....	8
ÍNDICE.....	9
INTRODUCCIÓN.....	11
MÉTODOLÓGÍA.....	12
Revisión bibliográfica narrativa.....	12
Extracción de datos.....	12
Análisis de datos.....	12
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	13
LIMITACIONES.....	13
DESARROLLO DEL TRABAJO.....	14
Marco Teórico.....	14
Epidemiología.....	16
Anatomía de las glándulas paratiroides.....	17
Fisiología de las glándulas paratiroides.....	18
Las acciones de la PTH se encuentran:.....	20
Fisiopatología.....	20
Manifestaciones clínicas del hiperparatiroidismo.....	21
Tabla 1 Manifestaciones clínicas del hiperparatiroidismo primario.....	22
Nefrolitiasis.....	24
Nefrocalcinosis.....	26
Manifestaciones óseas.....	26
Manifestaciones cardiovasculares.....	27
Diagnóstico del hiperparatiroidismo primario y la diferenciación con otras causas.....	27
Tabla 2 Hallazgos típicos en hiperparatiroidismo primario.....	28
Hiperparatiroidismo normocalcémico.....	30
Técnicas de imagen en el diagnóstico del hiperparatiroidismo primario.....	30
Ecografía de alta resolución.....	31
Gammagrafía Tc99m SESTAMIBI.....	31
1. Tratamiento.....	32
Discusión.....	34
Conclusiones.....	38

Recomendaciones .....	39
Bibliografía .....	40
AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN.....	47

## INTRODUCCIÓN

El hiperparatiroidismo primario afecta el metabolismo del calcio debido a la hipersecreción de hormona paratiroidea en una o todas las cuatro glándulas paratiroides, esta elevación de la hormona lleva al aumento del calcio sérico es por esto que se considera la “causa más común de hipercalcemia en pacientes en consulta externa” (1). El 80% de los casos de dicha patología ocurren por la aparición de un adenoma benigno, los carcinomas representan el 1 al 3 % y el 15% de puede deberse a una hiperplasia de toda la glándula.(2)

Las principales manifestaciones clínicas generalmente se deben a la secreción de calcio por la orina o a la elevación de este electrolito en la sangre, además la osteopenia secundaria a la movilización del calcio en los huesos. La forma clínica de la enfermedad se divide en 3 una forma renal, otra humoral y otra forma ósea (3).

La forma renal representa el 70% de la clínica donde se puede evidenciar disfunciones tubulares, la insuficiencia renal y las calcificaciones urinarias (4).

La insuficiencia renal está presente en el 75% de los casos. Es bien evidente la relación directa que existe entre insuficiencia renal y nefrocalcinosis extensa o litiasis infectada (5).

En cuanto a la litiasis sabemos que “la litiasis renal se presenta en el 20 al 50% de los pacientes, es la complicación más frecuente del hiperparatiroidismo primario y la forma de presentación que predomina en los menores de 60 años” (6).

Para realizar un diagnóstico se debe considerar la normalidad en el fósforo y cloro, pero con aumento del calcio en los exámenes de laboratorio (7). Es importante la detección de la morfología de las glándulas paratiroides por lo que las técnicas de imagen se han vuelto una necesidad, sin embargo “la gammagrafía con la combinación  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi es la que más se recomienda” (8).

## **MÉTODOLOGÍA**

### **Revisión bibliográfica narrativa**

1. Se llevará a cabo una exhaustiva revisión bibliográfica utilizando de manera adecuada las bases de datos especializadas en ciencias de la salud como: Pub Med, Scopus, Web of Science, Elsevier, UpToDate, Taylor&Francis.
2. Se utilizarán palabras claves, relevantes provenientes de los descriptores bibliográficos como DeCS y MeSH: "litiasis", "hiperparatiroidismo primario", "tratamiento", "hipercalciuria", "diagnostico", "gammagrafia" entre otras.
3. Se seleccionarán estudios publicados en los últimos 5 años para asegurar la actualidad de la información recopilada.
4. Se incluirán estudios observacionales, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis que aborden el tema presentado.
5. Se excluyen los estudios que no estén relacionados con el tema, estudios con muestras no representativas, aquellos no actualizados o los que carezcan de información relevantes.

### **Extracción de datos**

1. Se realizará una extracción de datos sistemática y estandarizada de los estudios seleccionados.
2. Se recopilarán datos relevantes, como el diseño del estudio, el tamaño de la muestra, las características de los participantes, los criterios de inclusión y exclusión, las complicaciones, factores de riesgos identificados y los resultados de aplicar ciertos métodos diagnósticos.

### **Análisis de datos**

1. Se llevará a cabo un análisis descriptivo de los datos recopilados.
2. Se identificará la relación que existe la litiasis renal y el hiperparatiroidismo primario
3. Se analizará los factores relacionados a la litiasis renal asociada al hiperparatiroidismo primario.
4. Se comparará los diferentes estudios que nos ayudaran al diagnóstico utilizando los datos disponibles en las revisiones.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

1. La presente es una revisión bibliográfica que no considera una aprobación ética adicional. Los datos utilizados son obtenidos de fuentes disponibles y previamente revisadas.

## **LIMITACIONES**

1. La dependencia de la calidad y la disponibilidad de la lectura completa de los estudios seleccionados serán reconocidos como una limitación.
2. La ausencia de datos de manera más estándar, en ciertos estudios puede limitar el análisis comparativo uno y otro.

## DESARROLLO DEL TRABAJO

### MARCO TEÓRICO

El hiperparatiroidismo está definido como un trastorno endocrinológico que se caracteriza como ya hemos mencionado anteriormente por elevación de calcio y de hormona paratiroidea que resulta de una secreción excesiva de PTH que puede ser de una o varias glándulas paratiroideas. Con respecto a las causas hay estudios que refieren que un 85% se debe a unos adenomas y un 95% de los casos son esporádicos, es decir sin idiopáticos. La presentación en la mayoría de los pacientes es asintomática, sin embargo, cuando existen síntomas,, estos pueden ser, lesión renal, donde la nefrolitiasis es la manifestación más frecuente.(11)

Esta enfermedad se describió por primera vez en Europa y en Estados Unidos en la década de los 30, como una enfermedad “grave y sintomática” , caracterizada por presentar cálculos en los riñones, y osteopenia y el 80% de los casos están asociados a adenoma paratiroideo solitario.(12)

La mayor incidencia de HPTP es en mujeres, afroamericanos y ancianos. Además, que 50% de los casos ocurren en la mujer, ocurre en posmenopáusicas. La estimación de su incidencia varía entre 0,4% y 82% casos por cada 100 mil habitantes. En los Estados Unidos la prevalencia es del 0.86% y en España las cifras van de los 10 a 15 casos por cada 100 mil habitantes.(13)

En 1970 el HPTP era considerado raro y sintomático, hasta que de manera habitual se empezaron a medir los niveles séricos de calcio, volviéndolos rutinarios fue que se consiguió identificar estos casos asintomáticos con un aumento inicial de hasta 5 veces los valores normales. A partir de entonces la incidencia de HPTP tuvo una tendencia a disminuir en los EEUU hasta 1998 cuando se observó otro fuerte aumento atribuible a la introducción de pautas para detectar osteoporosis y exámenes especialmente dirigidos a personas con osteoporosis.(13)

En América Latina, en un estudio realizado por eufrazino et al. que nos presenta “en una muestra de 4207 pacientes que evidenciaron una prevalencia de PHTP del 0.78% donde solo el 18,2 eran asintomáticos con una proporción mujeres: hombres de 7,2:1 siendo el 89,7 de las mujeres posmenopáusicas, además que la edad

oscilo entre 25 y 88 años con una media de 61,12 años y que el 44% presento nefrolitiasis” (14).

El hiperparatiroidismo primario se caracteriza por una producción autonómica excesiva de la hormona paratiroidea esta aumenta los niveles de PTH y calcio debido a una regulación deficiente del metabolismo del Ca o niveles no tan apropiados del Ca o PTH (15).

El HPTP es la tercera enfermedad más común de hipercalcemia. El 80% al 85% el HPTP es causado por un adenoma paratiroideo único, el 4 al 5 % se debe a un adenoma doble, el 19% ha hiperplasia multiglandular (15).

Muchos pacientes en la historia eran diagnosticados en base a signos y síntomas evidentes de PHPT. A principios de la década de 1970 se generalizo el uso de analizadores de sangre y aumento el número de pacientes diagnosticados durante los análisis de sangre de rutina, en la actualidad existen muchos pacientes que no presentan los signos y síntomas clásicos asociados con esta enfermedad. La paratiroidectomía está indicada para todos los pacientes sintomáticos con manifestaciones renales y óseas. En cambio, para el tratamiento del HPPT asintomático existen criterios para una indicación quirúrgica(16).

La nefrolitiasis es una enfermedad urológica común y podría ser secundaria a un hiperparatiroidismo primario, es frecuente en estudios que evalúan baja masa ósea. Pero ningún estudio hasta el momento considera la nefrolitiasis con un HPTP normocalcémico (16). La hipercalciuria se considera un factor de riesgo importante de formación de cálculos. En pacientes con HPTP hipercalcémico después de la cirugía, la excreción renal de calcio y la tasa de recurrencia de cálculos se reduce, pero se mantiene por encima de los controles normales de salud. Este hallazgo implica que las anomalías no causadas por PHPT probablemente también afectan a la formación de cálculos(17).

La presencia de cálculos indica la necesidad de paratiroidectomía con pacientes con HPTP hipercalcémico o normocalcémico. Además, debido a la disminución, pero significativamente mayor frecuencia de nefrolitiasis por encima de los controles sanos los pacientes aún deben estar en tratamiento para prevenir la aparición de cálculos(18).

## Epidemiología

La incidencia de PHPT varía de 0,4 a 82 casos por cada 100.000. antes de la pesquisa rutinaria de los niveles séricos de calcio, 5 siglos atrás, el HPTP era un trastorno raro y sintomático, sin embargo, al generalizar la evaluación de rutina del calcio, se lograron identificar casos asintomáticos esto hizo que haya un aumento inicial de cinco veces mayor en cuanto a su incidencia. Desde entonces esta enfermedad disminuyó en los EE.UU. hasta la década de los 90 desde cuando se observó otro fuerte aumento debido a que se introdujeron pautas de detección de osteoporosis y las pruebas dirigidas a estas personas(15).

La enfermedad es mayor en mujeres y afroamericanos, no así en hombres y otras edades o nacionalidades distintas. La gran mayoría de las pacientes son mujeres que cursan su etapa posmenopáusica, sin embargo, el trastorno se presenta a cualquier edad.(15)

El PHPT a menudo se diagnostica dentro de la primera década, postmenopausia, y tiene relación con las acciones esqueléticas conocidas de los estrógenos que van a contrarrestar los efectos hipercalcémico del exceso de PTH en los huesos(19).

La forma renal representa el “70% de la clínica donde se puede evidenciar disfunciones tubulares, la insuficiencia renal y las calcificaciones urinarias”(5).

La insuficiencia renal está presente en el 75% de los casos. Es bien evidente la relación directa que existe entre insuficiencia renal y nefrocalcinosis extensa o litiasis infectada. (5)

Cuando hablamos de litiasis renal, evidenciamos una presentación en el 20 al 50% de los pacientes, lo que le atribuye como la complicación más frecuente al hablar de hiperparatiroidismo primario, es la forma de presentación predominante en menores de 60 años(5).

La nefrolitiasis es una enfermedad frecuente que afecta a casi toda la población del mundo, esta presenta una prevalencia de por vida de aproximadamente el 11% en hombres y 7% en mujeres según lo informado en estados unidos. En 1930 en el hospital general de Massachusetts más del 50% de los pacientes padecían nefrolitiasis, desde que comenzaron las pruebas bioquímicas de detección en 1970 la forma predominante de HPTP ha cambiado claramente de trastorno sintomáticos

como nefrolitiasis y enfermedad ósea a trastornos asintomáticos en todo el mundo excepto en algunos países subdesarrollados.(5)

Actualmente en el occidente, 70 al 80% de los pacientes con HPTP no muestran síntomas evidentes de la enfermedad y el 20 al 30% de los pacientes sintomáticos manifiestan con mayor frecuencia nefrolitiasis, aunque el HPTP asintomático se denomina en ausencia de nefrolitiasis, la detección de nefrolitiasis por imágenes se informó parcialmente en el 7 al 15% de los pacientes con este trastorno(5). El HPTP sintomático y asintomático se caracteriza por hipercalcemia, pero recientemente se reconoció oficialmente un nuevo fenotipo de normocalcemia durante el tercer taller internacional sobre el manejo de PHPT asintomático en el 2008, (12).

La mayoría de los informes sobre el HPTP normocalcémico se limitaron a estudios que evaluaron la baja masa ósea, la prevalencia de esta varía entre el 0,4% y el 8,9% que alto y variado debido al sesgo de selección.(5)

En América Latina, el 47 % de los pacientes presentaron enfermedad asintomática en una serie de casos de 124 pacientes, mientras que el 25 % tenía manifestaciones esqueléticas evidentes. (5)

Según Spivacow et al. “el 44% de las personas con HPTP tenían cálculos renales en el momento de la presentación” (20). En Brasil, en cambio, Eufrazino et al, mencionan que “ el 81,8% de los pacientes estaban asintomáticos en el momento de la presentación” (14). Para Bilezikian et al, “los cálculos renales y la osteítis fibrosa quística (una complicación distinta asociada con el PHP que se relaciona con pérdida ósea, fibrosis excesiva de la matriz de colágeno y formación de quistes óseos) se presentan en el 18,2 % y el 6,1 % de los pacientes. La edad media fue de 61,1 años ( $\pm 16$  años)” (21).

### **Anatomía de las glándulas paratiroides**

Estas glándulas son pequeñas ya que pesan aproximadamente entre 30 y 50 mg, se caracteriza por presentar un color amarillento o café que puede ir cambiando con el paso del tiempo, más oscuras en los jóvenes y claras en los mayores, debido a la cantidad de grasa que tiende a aumentar con el paso de los años. (22)

Tenemos 4 glándulas paratiroides, siendo dos superiores y dos inferiores, como mencionan Carcedo Sañudo et al. *“estas glándulas se encuentran situadas posteriormente a la glándula tiroidea y su relación es con el nervio laríngeo recurrente (NLR), es así que las glándulas superiores se ubican de manera profunda al NLR y las inferiores se las evidencias ventrales a este. Las paratiroides superiores son cercanas a la capsula posterior de la tiroides y se cubren por una extensión de la fascia paratraqueal. Por otra parte, las paratiroides inferiores suelen ser más variables debido a su embriología, ya que migran desde el saco faríngeo cercano al timo, se encuentran cerca del polo inferior de la glándula tiroidea”*.(22)

En relación a la vascularización, esta “se da por la arteria tiroidea inferior como principal afluente, la misma que es rama del tronco tirocervical, hasta el 10% de las glándulas paratiroides inferiores están irrigadas por la arteria tiroidea superior. el drenaje venoso esta dado por las venas tiroideas superior, media e inferior y por último, el drenaje linfático por parte de los nódulos pretraqueales, prelaríngeos y yugulo digástricos” (22).

### **Fisiología de las glándulas paratiroides**

De la misma forma, al hablar de la fisiología tenemos que “la parathormona es secretada por las células principales de las glándulas paratiroides, que se dan en respuesta a las variaciones séricas de calcio. El gen de la PTH está localizado en el cromosoma 11 y es sintetizado inicialmente una pre-pro-hormona que tiene 115 aminoácidos y se procesa para formar la parathormona, una proteína de 84 aminoácidos”. (23)

Peña S. también indica que “Esta hormona se guarda en gránulos y vesículas de las células principales previo a su secreción, tiene una vida media de 2 minutos luego de ser secretadas y un 70% de degradación hepática más un 20% renal, actúa sobre PTH1R que es un receptor acoplado a la proteína G, encontrada en los huesos y riñones”. (23)

Además, el calcio es su regulador principal. “El del líquido extracelular se une a los receptores sensor de calcio a una proteína G que activa la fosfolipasa C y

bloquea la producción de AMP cíclico, inhibiendo la secreción de PTH degradando la PTH bioactiva dentro de los gránulos y vesículas lo que termina por inhibir la transcripción de su gen. Cuando hay normo calcemia, la biosíntesis de PTH y la secreción se reducen” (23).

**Las acciones de la PTH se encuentran:**

Riñón: donde estimula “la reabsorción del calcio, en el túbulo contorneado distal, por los canales TRPV5 Y TRPV6, la inhibición de la reabsorción de fosfato a nivel tubular proximal y distal se produce al bloquear los transportadores de sodio-fosfato, la transcripción de la 1-alfa-hidroxilasa es la que se encarga de la transformación de 25(OH)D a 1,25(OH)2D3, inactiva la enzima 24-hidroxilasa que inactiva la vitamina D e inhibe la reabsorción de agua, sodio y bicarbonato en el túbulo proximal” (24).

A nivel del hueso se promueve la diferenciación de los osteoblastos colaborando a la mineralización ósea, donde los osteoblastos y osteocitos, que son estimulados por la PTH aumentan la producción de la citoquina, ligando como “receptoractivador para el factor nuclear KB este se une a al receptor nuclear KB en el osteoclasto y promueve la diferenciación por lo tanto la resorción ósea”.(24)

Los efectos catabólicos suelen predominar de manera sostenida, mientras que de forma intermitente se producen los anabólicos.(24)

**Fisiopatología**

Como ya sabemos es un trastorno metabólico que se va a localizar en las glándulas paratiroides y se debe a la pérdida en cuanto se refiere al control de la síntesis y secreción de la PTH, “más del 80% de los casos se detectan una hipercalcemia asintomática”(4) , lo que se asocia a una elevación de la PTH pero que puede presentarse con valores normales o mínimamente elevados. (4)

El hiperparatiroidismo primario normocalcémico es una de las formas de presentación en el que existen pruebas repetidas, y donde se evalúan niveles elevados de PTH con calcio sérico normal. Para poder hablar de un diagnóstico se debe eliminar varias causas como la enfermedad renal previa o como el déficit de vitamina o algún tipo de medicamentos. (4)

Alrededor del 86% de los casos de esta enfermedad es causada por un adenoma único de paratiroides, si se trata de un carcinoma por lo general hay órganos blancos comprometidos y suele presentarse, osteoporosis, fractura patológica, urolitiasis, pancreatitis, en muchos casos el nivel de calcio sérico está por encima de 14 mg-dl y la PTH intacta elevada más de 4 veces su valor normal.(4)

Cabe recalcar que se han descrito varios casos de alteraciones genéticas producidas por mutaciones que afectan a la ciclina D1, RET o genes supresores tumorales como son el MEN1 Y HRPT2, “en los adenomas e hiperplasias existen señalizaciones anormales de la vía WnT con mutaciones del gen del correceptor LRP5 y acumulación de beta catenina”. (4)

La proteína KLOTTHO interviene en la regulación del calcio sérico, esta puede estar disminuida y en varias ocasiones coexiste valores disminuidos de 25-OH vitamina D. (25)

La mayoría de los casos de HPP son esporádicos, pero se puede describir un subgrupo considerado como formas familiares, entre los que destaca la neoplasia endocrina múltiple tipo uno, donde las personas presentan un tumor de la paratiroides, hipófisis y tejido endocrino, la causa suele deberse a una mutación del gen MEN1 que codifica la proteína menina en el cromosoma 11. (25)

En cuanto a la condición llamada “Neoplasia endocrina múltiple tipo 2 A”, sabemos que es un trastorno caracterizado por la predisposición de desarrollar carcinoma de tiroides y feocromocitomas, según De la Cruz et al, “El síndrome se hereda de forma autosómica dominante y el defecto genético se relaciona con una mutación del protooncogén RET y solo el 20% de los casos desarrollan hiperparatiroidismo” (25).

La hipercalcemia hipocalciuria familiar es un “trastorno autosómico dominante que explica el 2% de los casos de HPP. Los pacientes con FHH presentan formas leves o asintomáticas de dicha enfermedad y lo característico es calciuria inapropiadamente baja” (25).

### **Manifestaciones clínicas del hiperparatiroidismo**

La clínica y analítica del HPP se producen por la hipercalcemia y por la acción específica del exceso de PTH, que se dan en órganos específicos de igual manera entre las cuales destacan cambios clínicos y bioquímicos que conllevan a un riesgo para desarrollar complicaciones. (26)

Para Walker, entre las manifestaciones clínicas frecuentes del hiperparatiroidismo con hipercalcemia, están: “anorexia, fatiga muscular, dolor abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento, polidipsia, nicturia, poliuria, nefrolitiasis, síndrome

depresivo y confusión mental; el aumento de PTH en cambio, se relaciona con la afectación ósea”. Además de “alteraciones cardiovasculares, la pancreatitis aguda o crónica calcificante y la condrocalcinosis”. (26)

**Tabla 1 Manifestaciones clínicas del hiperparatiroidismo primario**

	HIPERCALCEMIA	HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO
METABOLISMO	HIPERCALCEMIA	HIPERCALCEMIA, HIPOFOSFATEMIA, HIPERURICEMIA CON AUMENTO DE LOS MARCADORES DE REMODELADO OSEA.
MUESCULOESQUELE TICO	DEBILIDAD MUSCULAR	OSTEOPENIA, OSTEOPOROSIS, DOLOR  OSEA, RIESGO INCREMENTADO DE  FRACTURAS
RENAL	POLIURIA, DIABETESINSIPIDA, NEFROGENICA, NEFROLITIASIS, NEFROCALCINOSIS , INSUFICIENCIA RENAL  CRONICA Y AGUDA	NEFROLITIASIS, ACIDOSIS TUBULAR RENAL PROXIMAL
CARDIOVASCULAR	HIPERTENSION ARTERIAL, CALCIFICACIONES VALVULARES,	HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA

	BRADICARDIA, ACORTAMIENTO DEL INTERVALO QT	
--	---	--

Fuente: Delgado-Gomez et al. (8)

## Nefrolitiasis

La litiasis renal está presente en el 5 al 12% de la población de países industrializados, en estados unidos se presenta al menos un episodio sintomático antes de los 70 años. (10)

En norteamérica 3 de cada diez pacientes con síndrome metabólico presentan litiasis renal, asociado a las potenciales secuelas como es el dolor, la infección, obstrucción o abuso de antiinflamatorios, todos ellos son factores de riesgo importante para desarrollar enfermedad renal crónica. (10)

La litogénesis pasa por una secuencia de etapas que concurren en la formación y crecimiento del cálculo. En primera instancia está la sobresaturación de la orina, la segunda fase es la de germinación cristalina y la siguiente es la que produce aumento de tamaño de las partículas formadas, sea esta por el crecimiento de los cristales o puede ser por la agregación de estos entre sí; por último la nucleación del cálculo es una etapa que sucede al retener partículas formadas en los túbulos o las paredes de las papilas. (8)

Se han identificado tres vías de formación de los cálculos:

- Sobrecrecimiento de las placas intersticiales.
- Depósitos en forma de cristales en los túbulos
- Cristalización libre en solución

La formación de cálculos responde a los siguientes mecanismos y es secundario a la cristalización y saturación de la orina, pasando por:

- Elevación de la concentración urinaria de los cristales o disminución de la diuresis
- Modificaciones en el pH urinario favoreciendo la formación de cálculos de ácido úrico
- Disminución en la concentración de inhibidores urinarios de la formación de cristales.

El diagnóstico se sospecha cuando se presenta uno o varios cólicos nefríticos, sin embargo, no se puede confirmar el mismo sin una evidencia de la formación o la salida de un cálculo por la vía urinaria, o en su defecto el uso de la ecografía nos ayuda a visualizar los cálculos, siendo más sensible que la radiografía simple de abdomen para detectarlos. (8)

La incidencia es de un 20 al 30% de los pacientes con HPT asintomático y debe ser indagado en todos los pacientes con niveles elevados de calcio sérico, además hay que tener en cuenta que existen casos con niveles variables y pueden mostrarse como normo cálcicos. Muchos estudios describen elevaciones moderadas de calcio sérico con niveles de 10,2 a 11 mg/dl en 639 como este de Campos-Márquez et al. que concluyen una “relación directa entre los niveles elevados de calcio sérico y la nefrolitiasis” (27).

Los cálculos renales incluida la micro litiasis se ha informado en el 8 al 20% de los pacientes con PHPT y representan las complicaciones más comunes de la enfermedad, puede ser silenciosa en el 7 al 11% y bilaterales en el 16.4% de los pacientes. (27)

En el estudio de Minisola et al. Aunque se detectaron más cálculos renales en pacientes sintomáticos con un 78%, la incidencia de cálculos renales entre los pacientes asintomáticos fue mayor de la esperada, con el tiempo estos pacientes pueden desarrollar presentaciones clínicas más graves. (28) Además, los cálculos renales ocurren con una prevalencia similar en pacientes normocalcémicos llegando al 15% e hipercalcémicos llegando al 19%.

En su gran mayoría los litos son de oxalato de calcio, pero se producen también de fosfato cálcico debido a la alcalosis urinaria. El principal factor es el aumento de la excreción del calcio por la orina que evidencia en más del 35% de los casos debido al “aumento del calcio filtrado y de la absorción intestinal de calcio causado por el incremento de los niveles del 25(OH) 2D3 que contrarrestan el aumento de la reabsorción tubular de calcio inducido por la PTH”. (27)

Los cálculos renales y los depósitos altos de calcio en los riñones representan las manifestaciones más comunes de esta enfermedad, la radiografía renal, la tomografía computarizada o la ecografía se recomiendan en la evaluación de

estos pacientes. (27)

Un hallazgo incidental de cálculos renales o depósitos alto de calcio en los riñones es una indicación para la cirugía. Estos pacientes con nefrolitiasis asociada con la PHPT deben recibir tratamiento tanto para la nefrolitiasis como el hiperparatiroidismo primario, el principio de que los cálculos asociados con esta patología son similares a los asociados con otras patologías, generalmente se basa en varios aspectos como es la composición del cálculo, el tamaño del mismo y los síntomas. (27)

La presencia de cálculos indica la necesidad de para tiroidectomía en estos pacientes sintomáticos, asintomáticos o normocalcémicos, estos pacientes después del procedimiento todavía deben estar en constante chequeos para explorar estrategias de prevención. (27)

La conferencia de consenso de los institutos nacionales de salud de los EE.UU. y las pautas de la asociación estadounidense de cirujanos endocrinos nos propone que los pacientes con PHPT se benefician desde el punto de vista sintomático, metabólico y de supervivencia después de la cirugía. (27)

Mollerup et al., publicaron un estudio con “una serie de 297 pacientes intervenidos de hiperparatiroidismo entre los cuales 151 casos con litiasis donde se observó que tras la resolución quirúrgica, la incidencia de recidiva litiásica se producía en el 30% y era similar a la tasa de recurrencia de las personas formadoras de cálculos pero sin enfermedad subyacente” (27).

### **Nefrocalcinosis**

Es más rara y al tratarse la insuficiencia renal, se evidencia que es poco frecuente en los casos de hipercalcemia moderada, observándose mayormente en los casos calcio elevado. La obstrucción y las infecciones renales terminan por deteriorar la función renal a largo plazo. (29)

### **Manifestaciones óseas**

Las densitometrías óseas suelen mostrar un catabolismo de la porción cortical del

hueso, evidenciado en el tercio distal del antebrazo generalmente, mientras que a nivel vertebral las alteraciones son menores, aunque paradójicamente se presenta un aumento de las fracturas vertebrales. La prevalencia de osteoporosis varía entre distintos estudios. (29)

### **Manifestaciones cardiovasculares**

La hipertensión arterial, hipertrofia del ventrículo izquierdo, disfunción ventricular diastólica y rigidez vascular, son las principales manifestaciones, los posibles mecanismos de estas alteraciones no son claros, aunque varias investigaciones señalan “la posibilidad de que estén relacionadas con el aumento de la onda del pulso” que suele ser secundario a la rigidez vascular causada por la hipercalcemia. Las paratiroidectomía no mejora la hipertensión arterial, pero si tiene que ver con la hipertrofia del ventrículo izquierdo, disminuyendo la misma y generando una mejor funcionalidad. (29)

### **Diagnóstico del hiperparatiroidismo primario y la diferenciación con otras causas**

La litiasis renal, osteoporosis, fracturas patológicas o la presencia de lesiones sugerentes con osteítis fibrosa so sugerentes de HPP, descartando de igual forma una secreción de PTH inadecuada, puesto que, al tener el calcio elevado, sintomática o no, es la causa más frecuente junto con la hipercalcemia tumoral, representando más del 90% de las hipercalcemias. (29)

Hacer un diagnóstico de hipercalcemia requiere observar los niveles de calcio que, se encontrará elevado (corregido por albumina) o determinar directamente el calcio iónico en dos etapas de control. La hipofosfatemia marginal juntos con niveles de cloro normal /alto nos orientarnos a un hiperparatiroidismo primario, cuando el índice cloro-fosforo en sangre es más alto que 33, tiene una sensibilidad mayor al 90% para el diagnóstico de HPP y la sensibilidad aumenta en caso de niveles séricos altos con fosfatasa alcalina total (mayor a 70 UI/L). (8)

Mediante la determinación de PTH podemos llegar al diagnóstico de HPP

evidenciando elevación de la primera, incluso, cuando se obtienen niveles altos de calcio se recomienda realizar la cuantificación de PTH “intacta” mediante inmunoanálisis de segunda y tercera generación. La gran mayoría de pacientes entre el 80 al 90% con HPP se podrá observar PTH significativamente elevados y unos 10 al 20% presentan valores normales o levemente elevados, niveles inferiores a 20-25 pg/ml debe hacernos sospechar causas de hipercalcemia no medidas por PTH. (8)

En primera instancia la PTH se midió con radioinmunoanálisis donde se utilizaron diferentes “anticuerpos policlonales dirigidos contra epítomos ubicados en el fragmento carboxi medio y terminal de la molécula de PTH” (8) conocidos como de primera generación. Luego se sustituyó por inmunometría o conocida como la técnica del sándwich que va utilizar “dos anticuerpos diferentes dirigidos contra epítomos distintos dentro de la misma molécula de PTH estos son los análisis de segunda y tercera generación que va a tener una mayor sensibilidad y especificidad” (29).

Los métodos de “segunda generación miden PTH 1-84 y otros fragmentos C-terminales, los de tercera generación o bioactivos solo detectan PTH 1-84 y fragmentos no C-terminales” (8) estos últimos son mayores en pacientes con insuficiencia renal.

Para descartar tumores de PTH se realiza mediante la historia clínica y paraclínicos, sin embargo, existiendo situaciones que dificultaran el diagnóstico, la hipercalcemia hipocalciuria familiar y el hiperparatiroidismo primario normocalcémico en estos casos es importante ahondar en nuevas pruebas complementarias para sustentar la sospecha clínica.

**Tabla 2 Hallazgos típicos en hiperparatiroidismo primario**

HALLAZGOS	HIPERPARATIROI DISMO PRIMARIO	HIPERCALCE MI A	HIPERPARATIROI SM O
		HIPOCALCIU RI	NORMOCALCEMIC O

		A FAMILIAR	
HISTORIA FAMILIAR	NO	SI	NO
HIPERCALCEMIA DESDE LA INFANCIA	NO	SI	NO
NIVLES DE PTH	ELEVADOS	NORMAL, NORMAL ALTA	ELEVADA
CALCEMIA	ELEVADO	NORMAL-ALTA	NORMAL
FOSFOREMIA	NORMAL-BAJA O NORMAL		NORMAL-BAJA
25- HIDROXIVITAMINAD	NORMAL	NORMAL	NORMAL
1,25- DIHIDROXIVITAMIN A D	ELEVADA	NORMAL	VARIABLE, PERO NOBAJA
DENSIDAD MINERAL OSEA	BAJA EN HUESO CORTICAL	NORMAL	BAJA
CALCIURIA DE 24 HORAS	ORINANORMAL ELEVADA	OMUY BAJA	NORMAL ELEVADA

Fuente : Insogna K. (30)

## **Hiperparatiroidismo normocalcémico**

El diagnóstico de esta patología se investigó recientemente y se caracteriza por la elevación de PTH asociado a normocalcemia además de la exclusión de causas que alteren la PTH y la eleven de manera secundaria: (29)

Al reducir los niveles de 25-OH D se produce un incremento de la secreción de PTH, es por ello que hay que prestar atención al déficit de vitamina D que es una de las causas de HPTP, la IRC (Insuficiencia Renal Crónica) se presenta al evidenciar filtrados glomerulares menores a 70, de la misma forma se describe que la hipercalcemia primaria se producen efectos compensadores de PTH asociado a un HPTP incrementando la tasa de aclaramiento urinario de calcio, sin embargo responden al tratamiento con tiazidas, las mismas que al incrementar la reabsorción de calcio en los túbulos, desenmascara la hipercalcemia en el HPTP. (29)

## **Técnicas de imagen en el diagnóstico del hiperparatiroidismo primario**

El uso de las técnicas de imágenes no contempla el diagnóstico de esta patología ya que este, es clínico y bioquímico, ni si quiera en definir las diferencias entre adenoma e hiperplasia esta nos ayuda en facilitar la tarea al cirujano para que conozca la localización de las glándulas. (31)

La cirugía de mínima invasión en el tratamiento de HPP requiere una especial ubicación de las glándulas, debido a que el procedimiento se lo realiza con mayor cuidado y menor invasión, además que disminuiría el tiempo de la cirugía y aumentaría el porcentaje de éxito.(31)

Los estudios de imagen, al no ser invasivos, han tomado importancia en el diagnóstico, mientras que los invasivos como la arteriografía o el cateterismo venoso han decaído, dentro de los primeros se encuentra la ecografía, la tomografía, resonancia magnética y la gammagrafía con Tc99m-SESTAMBI, la condición de su uso depende de varios factores a saber, la disponibilidad, fiabilidad, precio y al ser operador dependiente, van a ser sujetas a uso por la experiencia, “las pruebas determinan con exactitud la localización de aquellos casos en los que el origen de

la patología sea un adenoma” (32).

El Gold estándar para la detección adecuada de la localización de las glándulas es “la asociación de la gammagrafía Tc99m-SESTAMIBI y de la ecografía de alta resolución con una sensibilidad del 96%” (32).

### **Ecografía de alta resolución**

Es una técnica que nos ayuda en la evaluación de las glándulas paratiroides esta es una técnica no invasiva muy sencilla de realizar y se encuentran disponible en la mayoría de hospitales. Esta nos permitirá un análisis anatómico adecuado de las glándulas y del tejido tiroideo adyacente, las paratiroides normales no se visualizarán ecográficamente pero cuando existe patología “aparecerán como una lesión nodular de márgenes bien definidos con una ecogenicidad menor a la del tejido cercano” (33).

En el estudio ecográfico del cuello se presentarán ciertas limitaciones como las mencionaremos a continuación:

- Identificaciones de glándulas hiperplásicas: la ecografía de alta resolución es capaz de identificar glándulas inferiores a 5mm de diámetro (33)
- Resulta difícil identificar glándulas ectópicas retro esofágicas, o retro traqueales. (33)

### **Gammagrafía Tc99mm SESTAMIBI**

Esta es una prueba localizadora, a continuación, se describirá dos de las técnicas más utilizadas:

- Técnica de doble fase con Tc99mm en cual se va a administrar 740 a 1. 11<sup>o</sup> MBq vía intra venosa, este radiofármaco se va a localizar en un tejido tiroideo como paratiroideo, pero habitualmente “se elimina su actividad de forma más prolija que en el anormal. Por tanto, la técnica consiste en tener dos imágenes planares, precoz y tardía centradas en las regiones cervicales y

mediastínicas, la precoz a los 10 a 30 minutos de la inyección del trazado y la tardía una a dos horas después” (33).

- La técnica de doble trazador se da con Tc99m-MIBI y Tcm99O4 donde “el pertecnetato es captado por el tejido tiroideo, difiere del Tc99m, en esta técnica se adquieren dos imágenes planares, una con cada trazador y se sustrae la imagen del pertecnetato, la actividad residual se debe a un adenoma paratiroides”. (33)

Las dos técnicas han demostrado ser de gran utilidad en el diagnóstico de localización del HPTP, pero el uso de una y otra dependerá de las necesidades de los establecimientos médicos. (33)

En cuanto a la realización de la técnica de doble trazador frente a la de doble fase en pacientes con patología tiroidea asociada es una tendencia debido a que con esta se distingue de mejor manera los nódulos. (33)

Ventajas: mejor resolución y contraste, aumenta la sensibilidad y nos ayuda en la localización anatómica, nos ayuda en algunas patologías como adenomas ectópicos, patologías tiroideas asociada. (33)

Falsos positivos y negativos de la gammagrafía:

- Falsos negativos: se dan en adenomas pequeño, enfermedad multiglandular, áreas necróticas o quísticas dentro e interferencia de estructuras cercanas.
- Falsos positivos tenemos el nódulo tiroideo. (33)

## 1. Tratamiento

El tratamiento definitivo del HPTP es la paratiroidectomía (34), sin embargo se ha descrito en la literatura distintos tratamientos que pueden ser coadyuvantes y alternativos a la cirugía, entre los que destaca evitar los factores agravantes de la hipercalcemia como por ejemplo el uso de las tiazidas, el litio, la depleción de volumen en caso de enfermedades agudas, por lo contrario en enfermedades crónicas evitar la inactividad o encamamiento prolongado, esto sumado a una dieta rica en calcio (>1000mg/día), así mismo se recomienda la actividad física evitando la resorción ósea

y asegurar una correcta hidratación lo que disminuye la posibilidad de nefrolitiasis asociada.(34)

También se sugiere mantener una ingesta de calcio de no más de 1000mg/día, puesto que la restricción aumenta la PTH, sin embargo, en caso de calcitriol alto, se debe restringir la ingesta de calcio a menos de 800mg/día, porque en ese caso aumenta la hipercalcemia y la hipercalciuria.(35)

Otra de las necesidades en el manejo de estos pacientes es “una ingesta adecuada de vitamina D (800-1000UI/día) para tener niveles de mínimo 20-30ng/mL, puesto que su déficit estimula la PTH”(36).

En este contexto, los fármacos más usados en el tratamiento alternativo son los bifosfonatos que son “potentes inhibidores de la resorción ósea”, lo que es útil para mejorar la DMO de pacientes con HPP no intervenidos. Entre ellos , el más estudiado es el alendronato en dosis de 10mg diarios.(37)

De la misma forma el cinacalcet, un agente calcimimético es un modulador alostérico y aumenta la sensibilidad de los receptores del calcio (Ca SR) al calcio extracelular, de tal forma que reducen la PTH sérica y por ende la reabsorción tubular de calcio, terminando por reducir el calcio en un 70 a 80%, además la reducción de la secreción de PTH (38).

Hay estudios que recomiendan la combinación de alendronato y cinacalcet, que, si bien no son estudios randomizados, son observacionales y cuya evidencia menciona la disminución de calcemia y mejoría de DMO en doce meses de tratamiento. (39)

## DISCUSIÓN

En un estudio en Ecuador en 2017 en un estudio donde se detectaron 27 pacientes con HPTP “se confirmó el diagnóstico bioquímico de HPTP por la elevación de PTH en dos o más ocasiones (IC 95%: 105,01-124,18), función renal conservada (IC 95%: 0,765-0,915) y suficiencia de VD total ( $\geq 30$  ng/ml) (IC 95%: 39,12-55,09). “En 25 casos (93%) el calcio iónico estaba en rangos normales (IC 95%: 5,0-5,29) y solo 2 (mujeres) presentaron valores mínimamente elevados (5,89 y 5,95 mg/dl, respectivamente)”. El HPTP se diagnosticó con más frecuencia en mujeres que en hombres (4 hombres y 23 mujeres), con una relación 6:1; la mayoría de las mujeres (87%) eran menopáusicas (n=20) (40), la edad de presentación esta sobre los 60 años”. (40)

En relación a esto, Yeh MW et al. comentan sobre la incidencia en los hispanos y con prevalencia ajustada a la edad de “169,4 y de 54,8 por 100.000 mujeres y hombres” (41), respectivamente, lo que concuerda con los datos encontrados en el Ecuador; De la misma forma, Press et al. concluyen que el hiperparatiroidismo primario prevalece alrededor de 0.86% respecto a la población en general (42).

Al realizar un cribado de pacientes debe considerarse también que al tener tiroidectomías, pueden encontrarse “adenomas paratiroides en individuos normocalcémico, sin embargo estos pacientes no pueden estar considerados dentro de los casos de HPTP”(43): más los pacientes con calcemia elevada deben entrar dentro del cribado de la patología mencionada, en cuanto a las pruebas de radiología, estas no se consideran como un método adecuado debido a su baja sensibilidad y especificidad (44).

Sin embargo, acorde a una serie de estudios revisados, se recomienda que “la detección de casos con HPTP en estudios epidemiológicos realicen usando una combinación de fuentes de datos bioquímicos (45), histopatológicos (46), radiológicos y clínicos (47)”. (48)

Pero una vez diagnosticado, para Rejnmark et al. mencionan que los pacientes con diagnóstico de HPTP deben ser evaluados inicialmente por calcificaciones renales mediante tomografía computarizada helicoidal sin contraste, si existen calcificaciones,

se recomienda la paratiroidectomía (49) , puesto que el hiperparatiroidismo primario (HPPT) es un factor de riesgo conocido de nefrolitiasis, con una prevalencia que va del 2% al 8% (50).

En un estudio de casos y controles en Dinamarca con 674 pacientes consecutivos con cirugía por hiperparatiroidismo primario verificado, se evidencio que el riesgo relativo de un episodio de cálculos fue de 40 (95% intervalo de confianza 31 a 53) antes de la cirugía y 16 (12 a 23) después de la cirugía. El riesgo se incrementó 10 años antes de la cirugía, y se normalizó más de 10 años después de la cirugía con una supervivencia sin cálculos 20 años después. Antes de la cirugía, los hombres tuvieron más episodios de cálculos que las mujeres y los pacientes más jóvenes tuvieron más episodios de cálculos que pacientes mayores, después de la cirugía, edad temprana, cálculos preoperatorios y las estenosis ureterales fueron los factores de riesgo significativos para presentar cálculos renales.(51)

El diagnostico se basa en algunos métodos, como por ejemplo, el US cuando se identifica un adenoma paratiroideo único (52), sin embargo la gammagrafía sestanibi es fundamental, según Yip et al clasifican los resultados asociados a “SPECT en: 0 = negativo, 1 = posible, 2 = probable, 3 = definitivamente adenoma o 4 = enfermedad multiglandular” (53).

Se ha encontrado en el siguiente estudio, “un adenoma único en 211/262 (81 %) de los 0-1 frente a 263/288 (91 %) de 2-3 ( $p < 0,001$ ); enfermedad multiglandular fue confirmada en 31/144 (22%) pacientes grado 0 versus 13/166 (8%) pacientes de grado 3 ( $p = 0,0005$ ); por otro lado, sólo 7/27 (26%) pacientes clasificados como 4 en realidad tenían enfermedad multiglandular”.(52)

Sin embargo para Wimmer et al., es importante asociar todos los métodos de imagen con el objetivo de encontrar las mejores posibilidades en la localización preoperatoria del adenoma, para una resolución quirúrgica adecuada y con mejores resultados. (54)

En un estudio con 3200 pacientes con hipercalcemia (calcio sérico  $>10,5$  mg/dL), con pacientes cuya edad media fue de 61 a 16,5 años, el 68 % eran mujeres y el 55 % eran blancos. “La mitad tenían  $\geq 1$  calcio elevado que su atención primaria no detectó, además la hipercalcemia se atribuyó a causas distintas al hiperparatiroidismo, incluido el uso de diuréticos (12 %), los suplementos de calcio (12 %), la deshidratación (5 %)

y el daño renal (3 %)” (55). En la pesquisa de los historiales médicos el diagnóstico se pasó por alto o se retrasó en el 40% de los pacientes incluso con la PTH elevada. “Al 22% de los pacientes se les ofreció tratamiento médico u observación, y el 8% optó por no ver a un cirujano lo que retrasa el tratamiento. Solo el 20% de los pacientes fueron derivados para resolución quirúrgica” (55).

De la misma manera, en un estudio observacional con 116 pacientes consecutivos se dividieron en 4 grupos, hipercalcemia con criterios de tratamiento quirúrgico (CTQ) , 84 pacientes (72,4%) tenían calcemias previas, 66 (56,9%) con hipercalcemia, de ellos 43 (37%) con CTQ no fueron valorados, fueron remitidos al servicio de endocrinología con un retraso de 5 años, concluyendo que el desconocimiento o inadvertencia de los CTQ han retrasado la derivación y por ende la resolución de los cuadros de manera oportuna.(56)

Múltiples estudios concluyen que los pacientes con nefrolitiasis tienen tumores más pequeños y concentraciones séricas de calcio más bajas (57); sin embargo para Asban et a., no es concluyente dicha información por lo que se requiere indagar de manera más específica en lo antes enunciado. (55)

Al hablar de las recomendaciones terapéuticas, es importante tomar en cuenta que la mayor parte de casos se dan sobre la cuarta o quinta década de la vida, es donde se evidencia por ejemplo, que en los ancianos requiere muchos meses de reposición de dosis adecuadas de vitamina D para revertir el hiperparatiroidismo secundario, como indica Fleiuss de Farias (52), en consonancia con este criterio Need et. al mencionan que la principal determinante de HPT en ancianos es la disminución de vitamina D. (58)

El retraso en el tratamiento quirúrgico aumenta el riesgo de la asociación de morbilidades como osteopenia y alteraciones renales, mismas que aparecen generalmente 8 años (59) después de instaurada la enfermedad pero que se vuelven severas alrededor de los 10 a 15 años posteriores(60).

Como se ha mencionado en la presente revisión bibliográfica, el Gold estándar del tratamiento es la intervención quirúrgica con la resección completa de las paratiroides(61), sin embargo existen autores como Díaz et al. que recomiendan el uso de dos fármaco combinados con el objetivo de mejorar los valores de calcio y

fosforo (62), de la misma manera Sánchez et al. convienen que el tratamiento médico se realice con el uso combinado entre bifosfonatos y cinacalcet (34), pero ninguno de los dos concluye que los pacientes pueden ser curados al 100%, requiriendo en una fase avanzada el tratamiento quirúrgico.

## CONCLUSIONES

El HPTP está subdiagnosticado y por lo tanto subtratado, es la razón fundamental por la que consideramos se debe reconocer la hipercalcemia de manera inmediata, para lo cual existen varios métodos repasados en esta investigación, es por ello que la mayoría de estudios deben realizarse usando una combinación entre los paraclínicos, histopatológicos, radiológicos y clínicos.

En Ecuador prevalencia de HPTP es baja siendo esta de mayor frecuencia en mujeres y en pacientes de la tercera edad principalmente, pero también de edad avanzada, la forma de presentación más frecuente del HPTP es la normocalcémica; en esta investigación hemos hecho énfasis en la nefrolitiasis, la misma que debe sospecharse e investigarse en todos los pacientes con HPTP, ya que al ser un hecho, se requiere su resolución, conociendo que posterior al tratamiento quirúrgico esta patología se reduce sustancialmente.

Se ha evidenciado que los pacientes formadores de cálculos y los que no lo son, tienen el mismo riesgo de tener complicaciones esqueléticas en el HPTP, como es sabido, el retraso en el diagnóstico empeora el pronóstico del paciente con una progresión a enfermedad severa en 10 años.

Muchos tratamientos se han mencionado sin embargo es determinante concluir que el tratamiento definitivo recomendado por la mayor parte de estudios revisados en el presente trabajo, es la paratiroidectomía.

## RECOMENDACIONES

Considero se deben realizar estudios de prevalencia e incidencia en el Ecuador debido a que en la búsqueda realizada apenas hemos encontrado uno de características macro, realizado en guayaquil, esto permitirá poder contar con guías de práctica clínica que den paso a normatizar la derivación oportuna de pacientes con sospecha de HPTP a servicios de endocrinología y por ende un tratamiento oportuno y evitar los retrasos mencionados en la presente investigación.

Además, consideramos que se debe dotar a los centros médicos de las pruebas bioquímicas necesarias para la detección del HPTP, así mismo como evaluar a todos los pacientes con HPTP por posibles calcificaciones renales mediante tomografía sin contraste.

Es importante conocer los criterios de tratamiento quirúrgico, además de realizar tiroidectomía a todo paciente con calcificaciones renales secundarias a HPTP, como objetivo terapéutico definitivo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Arias Loyola ML, Rojas J, Bermudez V. Hiperparatiroidismo primario con nefrolitiasis en mujer menopáusica, a propósito de un caso. *Archivos venezolanos de farmacología y terapéutica*. 2019;38(3).
2. Saad A. Primary Hyperparathyroidism: Review on Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Journal of Research in Medical and Dental Science*. 2022;10(1):210–5.
3. Oberger Marques JV, Moreira CA. Primary hyperparathyroidism. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2020 Jun;34(3):101514.
4. Muñoz-Torres M, García-Martín A. Hiperparatiroidismo primario. *Medicina Clínica*. 2018 Mar;150(6):226–32.
5. Campos CL, Herring CT, Ali AN, Jones DN, Wofford JL, Caine AL, et al. Pharmacologic Treatment of Hypertensive Urgency in the Outpatient Setting: A Systematic Review. *J GEN INTERN MED*. 2018 Apr;33(4):539–50.
6. Reid LJ, Muthukrishnan B, Patel D, Seckl JR, Gibb FW. Predictors of Nephrolithiasis, Osteoporosis, and Mortality in Primary Hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019 Sep 1;104(9):3692–700.
7. Rodríguez M, García A, Rosillo M, Jiménez L. Litiasis urinaria: epidemiología y clasificación del cálculo urinario. *Bioquímica clínica comunicación breve*. 2018;52(1):15–21.
8. Delgado-Gómez M, De La Hoz-Guerra S, Garcia-Duque M, Vega-Blanco M, Blanco-Urbaneja I. Diagnóstico del hiperparatiroidismo primario. *Rev ORL*. 2019 Sep 19;11(3):12.
9. Machado NN, Wilhelm SM. Diagnosis and Evaluation of Primary Hyperparathyroidism. *Surgical Clinics of North America*. 2019 Aug;99(4):649–66.
10. García P, Luis M, García V. Litiasis Renal. *Nefrología al día*. 2023;

11. Rappoport Wurgaft DA, Caballero Quintana MG, Cortés Bórquez NJ, Cabané Toledo PE, Gac Espinoza PJ, Rodríguez Moreno FJ. Hiperparatiroidismo primario. *Rev Cirugia [Internet]*. 2021 Mar 20 [cited 2023 Jul 12];73(2). Available from: <https://www.revistacirugia.cl/index.php/revistacirugia/article/view/910>
12. Sánchez-Marcos AI, Corrales-Hernández JJ, Herrero-Ruiz A, Iglesias-López RA, Mories-Álvarez MT, Sánchez-Marcos AI, et al. Tratamiento médico del hiperparatiroidismo primario. *Revista ORL*. 2020 Sep;11(3):361–8.
13. Uludag M. Preoperative Localization Studies in Primary Hyperparathyroidism. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2019;53(1):7–15.
14. Eufrazino C, Veras A, Bandeira F. Epidemiology of Primary Hyperparathyroidism and its Non-classical Manifestations in the City of Recife, Brazil. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2013 Jan;6:CMED.S13147.
15. Walker MD, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism: recent advances. *Curr Opin Rheumatol*. 2018 Jul;30(4):427–39.
16. Mallick R, Chen H. Diagnosis and Management of Hyperparathyroidism. *Adv Surg*. 2018 Sep;52(1):137–53.
17. Martínez Díaz-Guerra G, Jódar Gimeno E, Reyes García R, Gómez Sáez JM, Muñoz-Torres M. Hiperparatiroidismo primario normocalcémico: recomendaciones acerca del manejo y seguimiento. *Endocrinol Nutr*. 2013 Oct 1;60(8):456.e1-456.e6.
18. Bandeira F, Cassibba S. Hyperparathyroidism and Bone Health. *Curr Rheumatol Rep*. 2015 Jun 24;17(7):48.
19. Muñoz-Torres M, García-Martín A. Hiperparatiroidismo primario. *Medicina Clínica*. 2018 Mar;150(6):226–32.
20. Spivacow FR, Martínez C, Polonsky A. [Primary hyperparathyroidism: postoperative long-term evolution]. *Medicina (B Aires)*. 2010;70(5):408–14.
21. Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, Liu JM, Marcocci C, Bandeira F. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 May 19;2(1):16033.

22. Gil Carcedo-Sañudo E, Heras-Florez P, Herrero Calvo D, Fernandez-Cascón S, Vallejo-Valdezate L. Anatomía Quirúrgica de las glándulas tiroides y paratiroides. *Revist de Otorrinolaringologia Universidad de Salamanca*. 2020;11(2):161–78.
23. Santiago-Peña LF. Fisiología de la glándula tiroides. Disfunción y parámetros funcionales de laboratorio en patología de tiroides. *Rev ORL*. 2019 Dec 26;11(3):4.
24. Sahid M, AShraf M, Sharma S. Physiology, Thyroid Hormone [Internet]. StatPearls. 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500006/>
25. De la cruz M, Salas M, Benito S, Pérez A, Del amo C, Ormazabal M. Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (síndrome de Werner) una afectación rara pero importante. [Internet]. Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (síndrome de Werner) una afectación rara pero importante. 2022. Available from: <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/neoplasia-endocrina-multiple-tipo-1-sindrome-de-werner-una-afectacion-rara-pero-importante/>
26. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Feb;14(2):115–25.
27. Campos-Márquez GP, Téllez-Arce G, Rodríguez-Rivera JA, García-González EA, Cabeza-Bucio E, Farias-Cortés JD. Litiasis ureteral bilateral en un paciente con hiperparatiroidismo primario. *Rev Mex Urol*. 2022 Jun 30;82(3):1–9.
28. Minisola S, Gianotti L, Bhadada S, Silverberg SJ. Classical complications of primary hyperparathyroidism. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018 Dec;32(6):791–803.
29. Baraquiso Pazos M, Corella Solano AJ. Abordaje moderno del hiperparatiroidismo primario. *Rev.méd.sinerg*. 2021 Apr 1;6(4):e626.
30. Insogna KL. Primary Hyperparathyroidism. Solomon CG, editor. *N Engl J Med*. 2018 Sep 13;379(11):1050–9.

31. Alted E, Bermejo S, Chico M. Actualizaciones en el manejo del traumatismo craneoencefálico grave. *Medicina Intensiva*. 2008;33(1):16–30.
32. García-Martín F, Guadalix S, García-Boyano F, Melón Peña N, Martínez Pueyo JI, Callejas Martínez R, et al. ¿Mejora la función renal tras la paratiroidectomía en el hiperparatiroidismo primario? *Nefrología*. 2019 Mar;39(2):160–7.
33. García-Talavera P, Diaz-González LG, Martín-Gómez E, Peñaherrera-Cepeda AC, López-Puche S, Tamayo-Alonso P. *Medicina Nuclear*. Diagnóstico de la patología de tiroides y paratiroides. *Rev ORL*. 2019 Sep 28;11(3):13.
34. Sánchez-Marcos AI, Corrales-Hernández JJ, Herrero-Ruiz A, Iglesias-Lopez RA, Mories-Alvarez MT. Tratamiento médico del hiperparatiroidismo primario. *Rev ORL*. 2019 Aug 24;11(3):7.
35. Locker, Rn, EdD FG, Silverberg, Md SJ, Bilezikian, Md JP. Optimal Dietary Calcium Intake in Primary Hyperparathyroidism. *The American Journal of Medicine*. 1997 Jun;102(6):543–50.
36. Rolighed L, Rejnmark L, Sikjaer T, Heickendorff L, Vestergaard P, Mosekilde L, et al. Vitamin D Treatment in Primary Hyperparathyroidism: A Randomized Placebo Controlled Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014 Mar 1;99(3):1072–80.
37. Rossini M, Gatti D, Isaia G, Sartori L, Braga V, Adami S. Effects of Oral Alendronate in Elderly Patients with Osteoporosis and Mild Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2001 Jan 1;16(1):113–9.
38. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, Guo MD, Turner SA, Shoback D. Cinacalcet Hydrochloride Maintains Long-Term Normocalcemia in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005 Jan;90(1):135–41.
39. Faggiano A, Di Somma C, Ramundo V, Severino R, Vuolo L, Coppola A, et al. Cinacalcet hydrochloride in combination with alendronate normalizes hypercalcemia and improves bone mineral density in patients with primary hyperparathyroidism. *Endocr*. 2011 Jun;39(3):283–7.

40. López Gavilanez E, Guerrero Franco K, Segale Bajaña A, Solórzano Romero N, Navarro Chavez M. Cribado y caracterización bioquímica del hiperparatiroidismo primario en Guayaquil (Ecuador). *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2017 Jun;9(2):82–8.
41. Yeh MW, Ituarte PHG, Zhou HC, Nishimoto S, Amy Liu IL, Harari A, et al. Incidence and Prevalence of Primary Hyperparathyroidism in a Racially Mixed Population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013 Mar 1;98(3):1122–9.
42. Press DM, Siperstein AE, Berber E, Shin JJ, Metzger R, Jin J, et al. The prevalence of undiagnosed and unrecognized primary hyperparathyroidism: A population-based analysis from the electronic medical record. *Surgery*. 2013 Dec;154(6):1232–8.
43. Carnaille BM, Pattou FN, Oudar C, Lecomte-Houcke MC, Rocha JE, Proye CA. Parathyroid Incidentalomas in Normocalcemic Patients during Thyroid Surgery. *World Journal of Surgery*. 1996 Jul 1;20(7):830–4.
44. Udelsman R, Pasiaka JL, Sturgeon C, Young JEM, Clark OH. Surgery for Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009 Feb 1;94(2):366–72.
45. Wermers RA. The Rise and Fall of Primary Hyperparathyroidism: A Population-Based Study in Rochester, Minnesota, 1965-1992. *Ann Intern Med*. 1997 Mar 15;126(6):433.
46. Adami S, Marcocci C, Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J Bone Miner Res*. 2002 Nov;17 Suppl 2:N18-23.
47. Muñoz Torres, E. Jodar Gimeno, R. Reyes Garcia, G. Martínez Diaz Guerra, J.A. Amado, S. Gaztambide, et al. Results from a national survey on the management of primary hyperparathyroidism. *Journal of Endocrinological Investigation* [Internet]. 2012 Dec [cited 2023 Jul 10];35(11). Available from: <https://doi.org/10.3275/8184>

48. Dedov II, Mokrysheva NG, Mirnaia SS, Rostomian LG, Pigarova EA, Rozhinskaia LI. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Russia (the first results from the database of Federal state institution «Endocrinological Research Centre»). *Probl Endokrinol (Mosk)*. 2011 Jun 15;57(3):3–10.
49. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Nephrolithiasis and Renal Calcifications in Primary Hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011 Aug;96(8):2377–85.
50. Martínez Pérez R. Revisión del tratamiento farmacológico de la urolitiasis. *Farmacéuticos de Atención Primaria*. 2012;10(1):18–24.
51. Mollerup CL. Risk of renal stone events in primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery: controlled retrospective follow up study. *BMJ*. 2002 Oct 12;325(7368):807–807.
52. Fleiuss de Farias M. Hiperparatireoidismo primário: importante confirmar primeiro, localizar depois. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2010;54(4).
53. Guidoccio F, Mazzarri S, Mazzeo S, Mariani G. Diagnostic Applications of Nuclear Medicine: Parathyroid Tumors. In: Strauss HW, Mariani G, Volterrani D, Larson SM, editors. *Nuclear Oncology* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [cited 2023 Jul 10]. p. 1–28. Available from: [https://link.springer.com/10.1007/978-3-319-26067-9\\_40-1](https://link.springer.com/10.1007/978-3-319-26067-9_40-1)
54. Wimmer G, Profanter C, Kovacs P, Sieb M, Gabriel M, Putzer D, et al. CT-MIBI-SPECT image fusion predicts multiglandular disease in hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg*. 2010 Jan;395(1):73–80.
55. Asban A, Dombrowsky A, Mallick R, Xie R, Kirklin JK, Grogan RH, et al. Failure to Diagnose and Treat Hyperparathyroidism Among Patients with Hypercalcemia: Opportunities for Intervention at the Patient and Physician Level to Increase Surgical Referral. *The Oncologist*. 2019 Sep 1;24(9):e828–34.
56. Paja-Fano M, Martínez-Martínez AL, Monzón-Mendiolea A. Diagnostic and treatment delay in primary hyperparathyroidism. A pending issue. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed)*. 2020 Jun;67(6):357–63.

57. Halabe A, Sutton A. Primary hyperparathyroidism as a cause of calcium nephrolithiasis. New York: Raven. 1992;
58. Need AG, O'Loughlin PD, Morris HA, Horowitz M, Nordin BEC. The Effects of Age and Other Variables on Serum Parathyroid Hormone in Postmenopausal Women Attending an Osteoporosis Center. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004 Apr 1;89(4):1646–9.
59. Bollerslev J, Jansson S, Mollerup CL, Nordenström J, Lundgren E, Tørring O, et al. Medical Observation, Compared with Parathyroidectomy, for Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: A Prospective, Randomized Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007 May 1;92(5):1687–92.
60. Ambrogini E, Cetani F, Cianferotti L, Vignali E, Banti C, Viccica G, et al. Surgery or Surveillance for Mild Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: A Prospective, Randomized Clinical Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007 Aug 1;92(8):3114–21.
61. Pulgar B D, Jans B J, D'Aguzan N, León R A, Goñi E I, González V G, et al. HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO: MANEJO QUIRÚRGICO. *Rev Chil Cir*. 2014 Aug;66(4):313–9.
62. Díaz Guardiola P, Vega Piñero B, Alameda Hernando C, Pavón De Paz I, Iglesias Bolaños P, Guijarro De Armas G. Hiperparatiroidismo primario. Una alternativa a la cirugía. *Endocrinología y Nutrición*. 2009 Mar;56(3):132–5.

## AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN



### AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

**IVÁN PATRICIO GÓMEZ YANZA** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 1400730253. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación "**LITIASIS RENAL ASOCIADA A HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO. REVISION BIBLIOGRAFICA**" de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **06 de octubre de 2023**

F:   
**Iván Patricio Gómez Yanza**  
C.I. 1400730253

[www.ucacue.edu.ec](http://www.ucacue.edu.ec)