

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO NORMOCALCÉMICO

FRANCISCO R. SPIVACOW, ANA SAPAG DURÁN, MARÍA B. ZANCHETTA

Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM), Cátedra de Osteología y Metabolismo Mineral, Universidad del Salvador (USAL), Buenos Aires, Argentina

Resumen Presentamos las características clínicas, bioquímicas y densitométricas de 35 pacientes con hiperparatiroidismo primario (HPP) normocalcémico, que se caracteriza por un nivel elevado de hormona paratiroidea intacta (PTHi) con el calcio sérico y iónico persistentemente normales, una vez descartadas posibles causas de hiperparatiroidismo secundario. Del total, 30 fueron mujeres (90%) y 5 varones (10%). Se seleccionó un grupo control de 55 pacientes con hiperparatiroidismo primario hipercalcémico: 51 mujeres (93%) y 4 varones (7%). El promedio de edad al diagnóstico de HPP normocalcémico fue de 61.4 ± 11.7 años y del HPP hipercalcémico de 56.4 ± 11.3 años. Además de las diferencias esperables de la calcemia, el calcio iónico, el fósforo y la calciuria de 24 horas, no encontramos cambios significativos en el resto de las variables bioquímicas. Tampoco encontramos diferencias en los valores densitométricos, la presencia de osteopenia u osteoporosis y el número de fracturas entre ambos tipos de HPP. Sí hubo una diferencia significativa en la presencia de litiasis renal entre el HPP normocalcémico (11.4%) vs el HPP clásico (49.1%), $p < 0.0005$, en parte vinculada a la presencia de hipercalciuria en el HPP clásico. Dos de los 35 pacientes con HPP normocalcémico evolucionaron al HPP hipercalcémico durante un seguimiento de 4 años. Nuestros resultados apoyan la hipótesis que el HPP normocalcémico podría ser una forma temprana del HPP clásico, teniendo ambos similares repercusiones clínicas a nivel renal y óseo.

Palabras clave: hiperparatiroidismo normocalcémico, hormona paratiroidea intacta, calcemia, calcio iónico

Abstract *Normocalcemic primary hyperparathyroidism.* This report shows our conclusions on the clinical, biochemical and densitometry characteristics of 35 normocalcemic primary hyperparathyroidism (PHPT) patients. This condition is defined by a high level of intact parathyroid hormone (iPTH) with persistently normal serum and ionized calcium in the absence of secondary hyperparathyroidism. Our selection consisted of 30 women (90%) and 5 men (10%). The control group of 55 hypercalcemic patients with primary hyperparathyroidism included 51 women (93%) and 4 men (7%). The average age at diagnosis of normocalcemic PHPT was 61.4 ± 11.7 years and 56.4 ± 11.3 years in hypercalcemic PHPT. Besides the expected differences in serum calcium, ionized calcium, phosphorus and 24 h urinary calcium, we found no significant changes in other biochemical variables, and no differences in densitometry evaluations such as the presence of osteopenia or osteoporosis and the number of fractures in the two types of PHPT. But there was a significant difference in the presence of renal lithiasis between normocalcemic PHPT (11.4%) and classic PHPT (49.1%) $p < 0.0005$, to some extent associated to the presence of hypercalciuria in classic PHPT. Two of the 35 patients with normocalcemic PHPT became classic hypercalcemic PHPT over a 4 year follow-up period. Our findings support the hypothesis that the normocalcemic PHPT could be an early stage of the classic PHPT, both having similar clinical effects to metabolic renal and bone levels.

Key words: normocalcemic hyperparathyroidism, intact parathyroid hormone, calcemia, ionic calcium

El hiperparatiroidismo primario (HPP) es la segunda enfermedad endocrina más frecuente, diagnosticada mediante la demostración de hipercalcemia persistente asociada a niveles inapropiados de hormona paratiroidea (PTHi)¹. La incidencia estimada es de 1 caso por cada

1000 hombres y de 2 a 3 casos por cada 1000 mujeres². Un estudio realizado en nuestro medio por Mautalen y col.³ describe una frecuencia de un caso cada 2520 pacientes estudiados. Una forma distinta de presentación clínica del hiperparatiroidismo primario ha sido descrita en la última década⁴⁻⁶. Se caracteriza por concentraciones de calcio sérico e iónicos normales y elevados niveles de PTHi. Estos pacientes no tienen causas claras que justifiquen elevaciones secundarias de la PTHi, tales como daño renal crónico⁷, deficiencia de vitamina D (menor 30 ng/ml)⁴, hipercalciuria renal⁸ o fármacos⁹. Aunque el hiperparatiroidismo primario normocalcémico fue pri-

Recibido: 19-III-2014

Aceptado: 19-IX-2014

Dirección postal: Dr. Francisco R. Spivacow, Instituto de Investigaciones Metabólicas, Libertad 836, 1012 Buenos Aires, Argentina
e-mail: spiva@idim.com.ar

mero reconocido formalmente en el *Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism* en 2008¹⁰, la entidad se mantiene aún incompletamente descrita, en particular en cuanto a su epidemiología, historia natural y manejo¹¹. El reconocimiento de este nuevo fenotipo del hiperparatiroidismo primario se apoya en un concepto, primero propuesto por Rao y col.¹², que describen una cronología bifásica en su desarrollo clínico, con progresión de un desorden clínicamente no reconocido con niveles normales de calcio y elevados de PTHi (fase 1), seguido de una fase más tardía con alteraciones bioquímicas características dando lugar a la aparición de hipercalcemia (fase 2).

Los objetivos del presente trabajo fueron: 1- describir la presentación clínica, el compromiso óseo, los marcadores del metabolismo fosfocálcico y del remodelado óseo en los pacientes con HPP normocalcémico; 2- comparar los resultados con un grupo de pacientes con HPP hipercalcémicos.

Materiales y métodos

Los pacientes fueron seleccionados, en forma retrospectiva, de aquellos que consultaron para valorar su estado óseo, o para profundizar el diagnóstico de osteopenia, osteoporosis, presencia de fracturas o de litiasis renal y que fueron asistidos en el Instituto de Investigaciones Metabólicas (IDIM) desde enero del 2002 a febrero del 2013. Se incorporaron al estudio solo aquellos que presentaron criterios clínicos y bioquímicos de hiperparatiroidismo primario clásico o normocalcémico y que tuvieran completos todos los parámetros considerados en el estudio. Es de destacar que, dadas las características de nuestra población, existió un predominio de mujeres sobre los hombres.

Se seleccionaron 35 pacientes con HPP primario/normocalcémico. Del total, 30 fueron mujeres (90%) y 5 varones (10%) relación M/V: 6.0: 1.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años, niveles séricos elevados de parathormona intacta (PTHi) con valores de calcio sérico e iónico normales confirmados en dos ocasiones por separado. Se excluyeron pacientes con causas secundarias de hiperparatiroidismo como enfermedad renal, hepática, gastrointestinal con síndrome de malabsorción u otra enfermedad metabólica que pudiera elevar los niveles de PTHi, como pacientes con niveles de 25-hidroxivitamina D sérica < 30 y/o con hipercalcemia.

Se seleccionó un grupo control de 55 pacientes con HPP hipercalcémico o clásico, estudiados en el IDIM en el mismo período que los normocalcémicos, y que se compararon con los pacientes con HPP normocalcémicos. Del total, 51 fueron mujeres (93%) y 4 varones (7%), relación M/V 12.7: 1.0. Para este último grupo se consideraron las mismas variables mencionadas previamente en los normocalcémicos. Se definió HPP primario hipercalcémico a la presencia de calcio iónico o calcio sérico total elevados y niveles inadecuados de PTHi, en por lo menos dos oportunidades.

Se consideraron las siguientes variables clínicas: edad, sexo, edad al diagnóstico del hiperparatiroidismo, presencia de fracturas relacionadas a disminución de la densidad mineral ósea y el antecedente de litiasis renal.

Se determinaron los siguientes estudios complementarios, en sangre: creatinina (VN: 0.6-1.2 mg/dl, método cinético de Jaffé), calcio total (VN: 8.8-10.5 mg/dl, método ISE), calcio iónico (VN:

4.5-5.2 mg%, método: electrodo ion selectivo, sin corrección de pH, en un instrumento AVL de diagnóstico, Roche), fósforo (VN: 2.7-4.5 mg/dl, método cinético), PTHi (VN: 10-65 pg/ml, método electroquimioluminiscencia), 25- hidroxivitamina D (VN: mayor a 30 ng/dl, método radioinmunoanálisis), fosfatasa alcalina total (FAL, VN: 90-280 U/l, método cinético) y β -crosslaps sérico (CTX, VN: 556 \pm 226 pg/ml, método electroquimioluminiscencia). En orina se determinó la calciuria de 24 horas (VN: menor a 220 y 300 mg/24 h en mujeres y hombres respectivamente, método ISE).

La densidad mineral ósea (DMO) fue medida en todos los pacientes en columna lumbar y cuello de fémur izquierdo. Los equipos utilizados fueron Lunar DPX IQ y Lunar Prodigy (Lunar Corp. of Madison, WI) y Hologic Delphy A (Hologic Inc. of Waltham, MA) sometidos a calibración y control de calidad diarios. Los criterios diagnósticos de masa ósea se basaron en la clasificación densitométrica establecida en 1994 por la Organización Mundial de la Salud (OMS), referida al número de desvíos estándar en que se aleja la DMO de la media de una población joven normal (T-score) tomada como referencia. En el caso de mujeres premenopáusicas y varones menores de 50 años se utilizó el Z-score considerando baja masa ósea a valores menores a -2.

La interpretación en los varones mayores de 50 años se asimiló a los de las mujeres postmenopáusicas. DMO: Normal: entre +1 y -1 DS del promedio de la población adulta joven. Osteopenia: entre -1 y -2.5 DS del promedio de población adulta joven. Osteoporosis (OP): menor a -2.5 DS del promedio de población adulta joven. Osteoporosis grave: DMO menor a -2.5 DS del promedio de población adulta joven y una o más fracturas vinculadas a la osteoporosis.

Los datos fueron volcados en una base de datos y luego analizados empleando el software estadístico EPIINFO Versión 3.5.1. Se estimó el promedio con desviación estándar (DS) o las medidas estadísticas de porcentajes, con sus respectivos intervalos de confianza del 95%, siendo el nivel de significancia establecido en $p < 0.05$. Cuando fue necesario, dependiendo del tipo de variable, se utilizaron el test de Student, Chi cuadrado con corrección de Yates, test de Mann Whitney y test de Fisher.

Resultados

El promedio de edad al diagnóstico de HPP normocalcémico fue de 61.4 \pm 11.7 años y del HPP hipercalcémico de 56.4 \pm 11.3 años.

Las características bioquímicas y su significancia estadística según el tipo de HPP se expresan en la Tabla 1. Además de las diferencias significativas esperables en los valores de calcemia, calcio iónico y fósforo, no encontramos cambios significativos en el resto de los parámetros del remodelado óseo, como tampoco en los niveles de PTHi, de 25 OHD o creatinina sérica entre ambos tipos de HPP.

De los pacientes con HPP hipercalcémico, 35 pacientes (64.8%) tenían hipercalcemia.

En cuanto a las otras variables clínicas, la litiasis renal estuvo presente en 27 pacientes (49.1%) de los hipercalcémicos y 4 pacientes (11.4%) de los normocalcémicos ($p < 0.005$). Las fracturas (muñeca y vertebrales) se observaron en 7 pacientes hipercalcémicos (12.7%) y 7 pacientes (20%) normocalcémicos ($p = 0.261$). En estos últimos, 2 pacientes (28.5%) tenían fractura de muñeca

TABLA 1.— Características bioquímicas según tipo de hiperparatiroidismo

Variable	Normocalcémico	Hipercalcémico	p
Calcemia mg/dl	9.6 ± 0.4	11.1 ± 1.4	0.000
Ca iónico mg%	4.7 ± 0.4	5.6 ± 0.4	0.000
Fósforo mg/dl	3.4 ± 0.5	3.0 ± 0.6	0.001
PTHi pg/ml	116.8 ± 71.6	125.6 ± 56.5	0.19
Creatinina mg/dl	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.30
25OHD ng/dl	34.2 ± 8.3	34.0 ± 24.3	0.09
FAL UI/l	192.0 ± 40.6	191.8 ± 75.3	0.29
CTX pg/ml	432.7 ± 256.6	528.6 ± 295.1	0.19
Calciuria 24 h (mg)	151.2 ± 50.6	323.4 ± 167.3	0.000

TABLA 2.— Descripción de pacientes con fracturas en HPP normocalcémico

Nº Paciente	Sexo	Edad	Tipo de fractura	DMO columna g/cm ²	DMO cadera g/cm ²
1	F	72	Vertebral	0.901	0.609
2	F	69	Muñeca	1.022	0.807
3	F	71	Vertebral	0.860	0.680
4	F	57	Vertebral	0.827	0.683
5	F	72	Vertebral	0.858	0.719
6	F	71	Muñeca	0.891	0.719
7	F	63	Vertebral	0.686	0.607

DMO: Densidad mineral ósea

y 5 pacientes (71.5%) tenían fracturas vertebrales (Tabla 2). De los 7 pacientes con HPP normocalcémico que se fracturaron, 2 presentaban osteoporosis y 5 osteopenia en columna lumbar, mientras que en cadera, 2 presentaron osteoporosis, 4 osteopenia y uno fue normal.

Los valores de la DMO en columna lumbar y cuello de fémur no mostraron diferencias significativas entre ambos tipos de HPP (Tabla 3).

En relación al diagnóstico de osteopenia u osteoporosis, 21 pacientes (60%) con HPP normocalcémico, y 33 (60%) con HPP hipercalcémico tenían osteopenia u osteoporosis en columna lumbar ($p = 0.55$), mientras que 22 normocalcémicos (62.8%) y 29 hipercalcémicos (52.7%) tenían osteopenia u osteoporosis en cuello femoral, $p = 0.62$. De los 35 pacientes con HPP normocalcémico, 2 evolucionaron a HPP hipercalcémico en un período de seguimiento de 4 años aproximadamente. Estos dos presentaron como elemento diferencial con

los que se mantuvieron normocalcémicos, la presencia de litiasis renal y un valor de PTHi menor al promedio de los restantes pacientes.

Discusión

El hiperparatiroidismo primario es la principal causa de hipercalcemia en el ámbito ambulatorio. Recientemente, se ha reconocido una nueva forma normocalcémica de la enfermedad, la cual a menudo es subdiagnosticada e infravalorada. Diversos estudios han demostrado tanto alteraciones óseas como metabólicas asociadas con el HPP normocalcémico. Hagstrom y col.¹³ mostraron que los pacientes con HPP normocalcémico tienen anomalías metabólicas (incremento de las lipoproteínas proaterogénicas, el índice de masa corporal y los niveles de glucosa) que pueden aumentar el riesgo cardiovascular comparado con los controles y que mejoraban algunas

TABLA 3.- DMO en ambas formas de hiperparatiroidismo primario

Variable	Hipercalcémico n = 55	Normocalcémico n = 35	p
*DMO columna	1.008 ± 0.198	0.976 ± 0.165	0.32
*DMO cuello femoral	0.802 ± 0.143	0.775 ± 0.112	0.48

*Expresada en g/cm².

de estas alteraciones, en forma significativa, cuando se les realizaba paratiroidectomía.

Se conoce poco de la epidemiología del HPP normocalcémico. Lundgren y col.¹⁴, reportaron 5202 mujeres postmenopáusicas entre 55 y 75 años de edad, de las cuales 109 pacientes tenían PTHi elevada y de estas el 16% tenían PTHi elevada con calcio normal, aunque en este estudio no se midió el nivel de vitamina D.

Muchos factores han sido considerados para explicar el valor persistentemente normal del calcio sérico en el HPP normocalcémico.

Se postula que el HPP normocalcémico es una forma temprana o leve del HPP clásico¹². En el estudio de Lundgren y col.¹⁴, se encontró que el peso del tejido paratiroideo extirpado era menor en pacientes con normocalcemia que en pacientes con hipercalcemia y que el tejido paratiroideo anormal de los pacientes normocalcémicos tenía las mismas características que los hipercalcémicos pero con cambios morfológicos y funcionales menos extensos.

Maruani y col.⁵, postulan que en pacientes con HPP normocalcémico existe una resistencia en los tejidos blancos tanto renal como óseo. Otro concepto relevante en la fisiopatología del HPP normocalcémico es el manifestado por Parfitt y col.¹⁵, quienes proponen que el HPP tiene un curso bifásico, desde un desorden clínicamente no reconocido con niveles normales de calcio y elevados de PTHi (fase 1), seguido de una fase tardía con alteraciones bioquímicas características, dando lugar a la aparición de hipercalcemia (fase 2). Un concepto similar es expresado por Bilezikian y col.⁴, quienes sugieren que existen dos formas de esta entidad; la primera, en pacientes que permanecen asintomáticos, y la segunda en aquellos que desarrollan características clínicas similares a la forma hipercalcémica. En cuanto a esto último, diversos estudios clínicos han demostrado que la forma normocalcémica del HPP puede tener repercusiones clínicas importantes a nivel óseo y renal^{6, 16, 17}.

Es de destacar que los pacientes, durante el período silente de la fase 1, no reciben atención médica porque los niveles de calcio sérico son normales; sin embargo, si se midieran en forma conjunta los niveles de PTHi, se podría diagnosticar más temprano esta enfermedad.

La edad al diagnóstico del HPP normocalcémico fue significativamente más alta que la del hipercalcémico,

debido probablemente al diagnóstico más tardío de la enfermedad. En forma similar al presente trabajo Amaral y col.¹⁶ en un estudio retrospectivo encuentran una frecuencia del 47% de HPP normocalcémico, mientras que Maruani y col.⁵, encuentran una frecuencia más baja del HPP normocalcémico (20%).

El 11.4% de nuestros pacientes con HPP normocalcémico tuvieron litiasis renal contra un 49.1% de los pacientes hipercalcémicos, $p < 0.005$. En la literatura, la prevalencia de litiasis renal en pacientes normocalcémicos varía según las series publicadas del 14%¹⁷ al 28.6%¹⁸. Estas diferencias pueden ser debidas al grupo étnico, a la ingesta de calcio, proteínas animales, sal o estar relacionadas con la selección de pacientes, puesto que no excluyeron pacientes con hipercalcemia. En el estudio de Amaral y col.¹⁶, en el cual se excluyeron pacientes con hipercalcemia en ambos grupos, se observó una prevalencia de alrededor de 18% de litiasis renal tanto en pacientes normocalcémicos como hipercalcémicos. Queda claro en nuestro estudio que ambos tipos de HPP tuvieron litiasis renal pero fue más prevalente en los pacientes hipercalcémicos, muchos de los cuales presentaban hipercalcemia.

Las fracturas fueron más frecuentes en el grupo de pacientes normocalcémicos (20% versus 12.7% de hipercalcémicos), aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, tal cual lo publicado en otros estudios^{16, 17}. Lowe y col.¹⁷ mostraron una frecuencia de fracturas por fragilidad en el 11% de los pacientes normocalcémicos.

La disminución de la masa ósea (osteopenia y osteoporosis) se observó en el 60% de los pacientes normocalcémicos e hipercalcémicos en columna lumbar, y en un 62.8% y 52.7% en cuello femoral, respectivamente, sin significancia estadística entre ambos grupos. Lowe y col.¹⁷, observó que el 57% de sus pacientes con HPP normocalcémico tenían osteoporosis (34% en columna, 38% en cadera), mientras que Marques y col.¹⁸, mostraron una prevalencia del 35.7% de osteoporosis en el total de sus pacientes. Estos datos son similares a los publicados por otros autores¹⁶, demostrando que ambas formas de HPP primario tienen una importante repercusión sobre la densidad mineral ósea. Los marcadores del remodelado óseo no variaron entre ambos tipos de HPP y fueron

similares a los datos basales de 87 pacientes con HPP hipercalcémico, publicados recientemente por Spivacow y col.¹⁹. El diagnóstico de HPP normocalcémico suele ser establecido en instituciones especializadas en donde la determinación de la calcemia, el calcio iónico y la PTHi son parámetros de rutina en el estudio de estos pacientes. El seguimiento del HPP normocalcémico sería similar al del hiperparatiroidismo asintomático, excepto que se sugeriría un control más minucioso en cuanto a cambios en el cuadro clínico, los parámetros bioquímicos y/o densitométricos. En definitiva, el diagnóstico de HPP normocalcémico parecería tener repercusiones clínicas tanto a nivel metabólico, renal como óseo similar a los pacientes con HPP clásico. Se necesitan más estudios que permitan aclarar la evolución natural de esta variante y establecer factores pronósticos que ayuden a identificar los pacientes que presenten mayor riesgo de complicaciones.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Proceedings of the NIH Consensus Development Conference on diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. Bethesda, Maryland, October 29-31, 1990. *J Bone Miner Res* 1991; Suppl 2: S1-166.
2. Kearns AE, Thompson GB. Medical and surgical management of 1° hyperparathyroidism. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 87-91.
3. Mautalen CA, Gallo Morando C, Torres Agüero M, Barcat JA, Arata RO, Molins M. Tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo. *Medicina (B Aires)* 1972; 32: 150-8.
4. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010; 54: 106-9.
5. Maruani G, Hertig A, Paillard M, Houillier P. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: evidence for a generalized target-tissue resistance to parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4641-8.
6. Silverberg SJ, Bilezikian JP. "Incipient" primary hyperparathyroidism: a "forme fruste" of an old disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5348-52.
7. Isakova T, Wolf MS. FGF23 or PTHi: which comes first in CKD?. *Kidney International* 2010; 78, 947-9.
8. Levy FL, Adams-Huet B, Pak CY: Ambulatory evaluation of nephrolithiasis: an update of a 1980 protocol. *Am J Med* 1995; 98: 50-9.
9. Al-Azem H, Khan A. Primary hyperparathyroidism. *CMAJ* 2011; 183: E685-9.
10. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 335-9.
11. Cusano NE, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom* 2013; 16: 33-9.
12. Rao DS, Wilson RJ, Kleerekoper M, Parfitt AM. Lack of biochemical progression or continuation of accelerated bone loss in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: evidence for biphasic disease course. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 1294-8.
13. Hagstrom E, Lundgren E, Rastad J, Hellman P. Metabolic abnormalities in patients with normocalcemic hyperparathyroidism detected at a population-based screening. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 33-9.
14. Lundgren E, Hagstrom EG, Lundin J, et al. Primary hyperparathyroidism revisited in menopausal women with serum calcium in the upper normal range at population-based screening 8 years ago. *World Journal of Surgery* 2002; 26: 931-6.
15. Parfitt AM, Rao DS, Kleerekoper M. Asymptomatic primary hyperparathyroidism discovered by multichannel biochemical screening: clinical course and considerations bearing on the need for surgical intervention. *J Bone Miner Res* 1991; 6 (Suppl 2): S97-101.
16. Amaral LM, Queiroz DC, Marques TF, Mendes M, Bandeira F. Normocalcemic versus hypercalcemic primary hyperparathyroidism: more stone than bone? *J Osteoporos* 2012; 2012: 128352.
17. Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3001-5.
18. Marques TF, Vasconcelos R, Diniz E, Rego D, Griz L, Bandeira F. Normocalcemic primary hyperparathyroidism in clinical practice: an indolent condition or a silent threat? *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2011; 55: 314-7.
19. Spivacow FR, Martínez C, Polonsky A. Hiperparatiroidismo primario: evolución postoperatoria a largo plazo. *Medicina (B Aires)* 2010; 70: 408-14.

GALILEI: El sabio engreimiento es una de las principales causas de la pobreza en las ciencias. Su fin [de la ciencia] no es abrir una puerta a la infinita sabiduría, sino poner un límite al infinito error. Tomen nota.

Bertoldt Brecht (1898-1956)

Galileo Galilei (*Leben des Galilei*, versión de 1955; con música de Hanns Eisler, 1898-1962). Traducción castellana de Oswald Bayer. Buenos Aires: Nueva Visión, 1984. p 165