

DIAGNÓSTICO DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Diagnosis of primary hyperparathyroidism

Manuel DELGADO-GOMEZ¹; Sonsoles DE LA HOZ-GUERRA²; María GARCIA-DUQUE¹;
María VEGA-BLANCO¹; Iruñe BLANCO-URBANEJA¹

¹Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Salamanca. España

²Atención Primaria. Área de Salud de Béjar. Salamanca. España.

Correspondencia: mmdelgado@saludcastillayleon.es

Fecha de recepción: 14 de septiembre de 2019

Fecha de aceptación: 15 de septiembre de 2019

Fecha de publicación: 19 de septiembre de 2019

Fecha de publicación del fascículo: 1 de septiembre de 2020

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Imágenes: Los autores declaran haber obtenido las imágenes con el permiso de los pacientes

Política de derechos y autoarchivo: se permite el autoarchivo de la versión post-print (SHERPA/RoMEO)

Licencia CC BY-NC-ND. Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional

Universidad de Salamanca. Su comercialización está sujeta al permiso del editor

RESUMEN: Introducción y objetivo: Describir la etiopatogenia y el diagnóstico diferencial entre el hiperparatiroidismo primario y otras causas de hipercalcemia. Síntesis: El hiperparatiroidismo primario (HPP) es una enfermedad endocrina frecuente, que se define de forma convencional como la existencia de hipercalcemia en presencia de niveles elevados de hormona paratiroidea (PTH). Aunque la forma más común de presentación en la actualidad sea como hipercalcemia asintomática, la elevada morbilidad asociada con esta patología requiere que se realice un diagnóstico precoz y preciso, tanto de la etiología como de sus complicaciones, para poder llevar a cabo un manejo adecuado de los pacientes afectados.

PALABRAS CLAVE: hiperparatiroidismo primario; hormona paratiroidea; PTH; hipercalcemia; hipercalciuria; vitamina D.

SUMMARY: Introduction and objective: To describe the etiopathogenesis and differential diagnosis between primary hyperparathyroidism and other causes of hypercalcemia. Synthesis: Primary hyperparathyroidism (PHPT) is a common endocrine disease, which is conventionally defined as the existence of hypercalcemia in the presence of elevated levels of parathyroid hormone (PTH). Although the most common form of

DIAGNÓSTICO DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

DELGADO-GOMEZ M; DE LA HOZ-GUERRA S; GARCIA-DUQUE M; VEGA-BLANCO M; BLANCO-URBANEJA I

presentation nowadays is as asymptomatic hypercalcemia, the high morbidity associated with this pathology requires that an early and precise diagnosis be made, both of the etiology and its complications, in order to carry out an adequate management of the affected patients.

KEYWORDS: primary hyperparathyroidism; parathyroid hormone; PTH; hypercalcemia; hypercalciuria; vitamin D.

INTRODUCCIÓN

EPIDEMIOLOGÍA, ETIOLOGÍA

El hiperparatiroidismo primario (HPP) es la causa más común de hipercalcemia. Es una enfermedad endocrina frecuente que se caracteriza por la existencia de hipercalcemia en presencia de secreción crónica autónoma de PTH. Esto da lugar a que se objetiven niveles elevados de esta hormona, o, en ocasiones, inapropiadamente normales en relación con las cifras de calcio circulante [1-3]. La prevalencia estimada es muy variable, dependiendo de la región y del método utilizado para su detección. Varía entre 1/1000 y un 21/1000 y su incidencia actual se estima entre 10-15 casos/100.000-año, objetivándose en España cifras muy similares [3-6].

Las mujeres se ven más afectadas que los varones (2-3:1) y típicamente más del 50 % de los casos se presentan entre los 50 y 60 años, en la primera década tras la menopausia, [1,3,4].

Respecto a la etiología del HPP, el adenoma paratiroideo único es la causa más frecuente y constituye entre el 80-85 % de los casos, si bien pueden ser adenomas múltiples hasta en un 5-10 % de las ocasiones. La hiperplasia glandular acontece en un 10-15 % y en menos de un 1 % se trata de un carcinoma paratiroideo [1,3,5,6].

En más del 90 % de los pacientes, el HPP acontece de forma esporádica y se desconoce la causa de su desarrollo. En algunas series se ha involucrado a la exposición a radiaciones ionizantes, tratamiento crónico con litio o déficits graves de vitamina D. A pesar de tratarse de casos esporádicos, también se han objetivado varias anomalías genéticas *de novo* (algunas de ellas también descritas en algunas formas familiares) hasta en el 12-40 % de los pacientes [1,3,5].

En cuanto a las formas familiares o hereditarias, constituyen entre un 5-10 % de los casos. En general se heredan de forma autosómica dominante y pueden cursar con la afectación de varias glándulas endocrinas (MEN 1, MEN 2 y MEN 4), ocasionar hiperparatiroidismo de forma aislada (hiperparatiroidismo familiar aislado, hiperparatiroidismo familiar grave e hipercalcemia hipocalciúrica familiar) o asociarse a otros tumores benignos y malignos de diferentes localizaciones como ocurre en el síndrome hiperparatiroidismo-tumor mandibular (*familial hyperparathyroidism-jaw tumor*). En esta última forma, cabe destacar que, entre un 15-20 % de los casos, la lesión paratiroidea puede tratarse de un carcinoma [1,3,5].

Tabla 1. Principales formas hereditarias de hiperparatiroidismo primario.

Síndrome Familiar	Manifestaciones clínicas	Genes involucrados
MEN 1	HPP (95 %), adenomas hipofisarios (30 %), tumores pancreáticos neuroendocrinos (40 %) y otros	<i>MEN1</i>
MEN 2A	Carcinoma medular de tiroides (90 %), Feocromocitoma (50 %), HPP (20 %)	<i>RET</i>
MEN 4	Similar a MEN 1 (HPP 80 %)	<i>CDKN1B</i>
Hiperparatiroidismo Familiar Aislado	HPP (100 %) de forma exclusiva	<i>MEN1</i> <i>CaSR</i> <i>GCM2</i> <i>HRPT2</i> <i>CDKN1B</i>

DIAGNÓSTICO DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

DELGADO-GOMEZ M; DE LA HOZ-GUERRA S; GARCIA-DUQUE M; VEGA-BLANCO M; BLANCO-URBANEJA I

Síndrome Familiar	Manifestaciones clínicas	Genes involucrados
Hiperparatiroidismo primario-tumor mandibular	HPP (80 % adenomas / 20 % carcinomas), fibromas osificantes mandibulares (>30 %), tumores renales, fibromas uterinos y otros	<i>HRPT2</i> (<i>CDC73</i>)
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar	HPP leve, asintomático, junto con hipocalciuria muy significativa (razón Ca/Cr en orina < 0.01)	<i>CaSR</i> (<i>paratiroides y riñón</i>)
Hiperparatiroidismo primario grave neonatal	Hipercalcemia grave, hipotonía, <i>distress</i> respiratorio	<i>CaSR</i>

MEN: neoplasia endocrina múltiple; HPP: hiperparatiroidismo primario.

Modificada de Ref. [1,5].

Comentar en profundidad estas enfermedades escapa del alcance de esta revisión. En la Tabla 1 se reflejan algunas características adicionales de estos hiperparatiroidismos familiares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL HIPERPARATIROIDISMO

Las manifestaciones clínicas y analíticas del HPP derivan tanto de la hipercalcemia a la que dan lugar, como de la acción específica del exceso de PTH sobre los órganos diana (Tabla 2). En la actualidad se consideran tres escenarios diferentes, que comportan distintas manifestaciones clínicas y bioquímicas y conllevan un riesgo desigual en cuanto al desarrollo de complicaciones [1-3,5-7].

Tabla 2. Manifestaciones clínicas y analíticas de la hipercalcemia y del hiperparatiroidismo primario.

	Hipercalcemia	Hiperparatiroidismo primario
Metabolismo	Hipercalcemia	<i>Hipercalcemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia, acidosis hiperclorémica, ratio Cl/P en sangre > 33, hiperuricemia, aumento de los marcadores de remodelado óseo, elevación de niveles de 1,25 (OH)₂-D₃, anemia, alteraciones del metabolismo hidrocarbonado</i>
Musculoesquelético	Debilidad muscular (proximal)	<i>Osteopenia-Osteoporosis, dolor óseo, riesgo incrementado de fracturas, osteítis fibrosa quística, pseudogota, gota úrica</i>
Renal	Poliuria, hipostenuria (diabetes insípida nefrogénica), nefrolitiasis, nefrocalcinosis, insuficiencia renal (aguda y crónica)	<i>Nefrolitiasis, Acidosis tubular renal proximal</i>
Cardiovascular	Hipertensión arterial, calcificaciones valvulares, bradicardia, acortamiento del intervalo QT	<i>Hipertrofia ventricular izquierda</i>
Gastrointestinal	Anorexia, náuseas, vómitos, estreñimiento, pancreatitis, úlcera péptica	
Neuropsiquiátricos	Astenia, dificultad de concentración, alteraciones cognitivas, confusión, afectación del estado de ánimo, irritabilidad, alteraciones del sueño...	
Oculares	Queratopatía en banda, calcificaciones conjuntivales	

Cl: cloro; P: fósforo; 1,25 (OH)₂-D₃: 1,25-dihidroxitamina D₃.
Ref. [1-7].

HPPT CLÁSICO. El HPP clásico es muy infrecuente en países occidentales hoy en día. De las manifestaciones típicas, la predominante es la afectación renal con nefrolitiasis sintomática (5-20 %) acompañada por hipercalciuria significativa en aproximadamente un 40 % de los casos. Menos frecuentes son la nefrocalcinosis, trastornos tubulares y la reducción del filtrado glomerular. La osteítis fibrosa quística afecta en la actualidad a menos del 2 % de los pacientes. Resulta mucho más frecuente la reducción de la densidad mineral ósea (DMO) que afecta fundamentalmente en forma de osteoporosis (40-63 %) a huesos de predominio cortical (tercio distal del radio) y a vértebras, y promueve mayor riesgo de fracturas patológicas. Otras manifestaciones frecuentes, derivadas de la hipercalcemia y que se observan fundamentalmente en ancianos, son la debilidad muscular y trastornos neuropsiquiátricos (ansiedad, trastornos cognitivos, depresión), así como la poliuria y las molestias gastrointestinales (estreñimiento y riesgo de pancreatitis). Existe también un riesgo incrementado de morbilidad cardiovascular, como consecuencia de hipertensión arterial, hipertrofia ventricular izquierda y calcificaciones tanto a nivel de las válvulas cardíacas como de las arterias carótidas. Es posible, aunque resulta excepcional en nuestros días, la presentación en forma de crisis hipercalcémica.

HPP ASINTOMÁTICO. En la actualidad es la forma más frecuente de presentación del HPP (>80 %) y el diagnóstico suele ser casual, ante la objetivación de una hipercalcemia en una analítica de rutina. Estos pacientes presentan osteoporosis trabecular y cortical con mayor frecuencia (15 %) y, por tanto, mayor riesgo de fracturas patológicas vertebrales y en tramos distales de huesos largos. También se llega a detectar litiasis renal asintomática hasta en un 7 % de los pacientes [8].

HPP NORMOCALCÉMICO. Se trata de una entidad descrita en la pasada década y formalmente reconocida durante el *Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism* en 2008 [9]. Se caracteriza por niveles persistentemente elevados de PTH en presencia de valores normales de calcemia. Para establecer correctamente su diagnóstico, primero se deben excluir todas las causas que puedan originar elevaciones secundarias de la PTH y se requiere que los niveles de calcio iónico sean normales. Debido a que virtualmente todos los pacientes son diagnosticados como consecuencia de una complicación (osteoporosis, litiasis), se desconoce cuál es su prevalencia real, y en la literatura aparecen cifras muy dispares (0,5-16,7 %). Entre las series recogidas parece afectar de forma mayoritaria a mujeres en edad posmenopáusica (47-100 %) y se asocia fundamentalmente con osteoporosis (15-57 %) y nefrolitiasis (9-25 %) [2]. También se conoce poco de su historia natural y su etiopatogenia permanece oscura. Algunos autores apuntan la posibilidad de que pueda tratarse de una forma de resistencia a la PTH en tejidos periféricos [10], mientras que otros apuntan a pudiera más bien tratarse de una fase muy precoz de un hiperparatiroidismo clásico, dado que en torno a un 20 % de los casos pueden llegar a desarrollar hipercalcemia [2]. Por tanto, no está claro si en realidad constituye una entidad independiente, o más bien se trata de un HPP clásico detectado precozmente como consecuencia de una actitud diagnóstica proactiva ante el estudio de los pacientes que presentan complicaciones clásicas del HPP, pero en los que no se constata hipercalcemia. Se estima que en torno al 10 % de las pacientes posmenopáusicas con osteoporosis pueden presentar un HPP normocalcémico [11] y otro tanto sucede con los pacientes que cursan con nefrolitiasis de repetición [12].

DIAGNOSTICO DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

ESTABLECIMIENTO DEL DIAGNÓSTICO DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CON OTRAS CAUSAS DE HIPERCALCEMIA

Debemos descartar la presencia de un HPP en todo paciente en el que se objetive la presencia de litiasis renal, osteoporosis, fracturas patológicas o la presencia de lesiones sugerentes de osteítis fibrosa quística [1,3]. También debemos descartar la existencia de secreción autónoma de PTH en toda situación de hipercalcemia, sintomática o no, ya que el HPP es la causa más frecuente que origina esta situación [7] y constituye, junto con la hipercalcemia tumoral, más del 90 % de los casos de hipercalcemia [3].

Para el diagnóstico inicial de hipercalcemia debería constatar la presencia de niveles de calcio total elevado (corregido por albúmina) (Figura 1) o la determinación directa del calcio iónico, en al menos dos determinaciones [1,3,5-7]. La hipofosfatemia marginal (o niveles de fósforo plasmático en el límite bajo de la normalidad), junto con niveles de cloro en el rango alto de la normalidad, pueden resultar orientativos de HPP. En este sentido, un índice cloro/fosfato en sangre mayor de 33 presenta una sensibilidad >90 % para el diagnóstico de HPP [13], que parece incrementarse aún más en presencia de niveles séricos elevados de fosfatasa alcalina total (>70 UI/L) [14].

$$\text{Calcio corregido (mg/dL)} = (4,0 - \text{albúmina sérica [g/dL]}) \times 0,8 + \text{Calcio total (mg/dL)}$$

Figura 1. Corrección de la calcemia total mediante los niveles de albúmina sérica.

El diagnóstico de HPP se confirmará mediante la determinación de PTH, que debe encontrarse elevada o inadecuadamente no suprimida en presencia de hipercalcemia. Se recomienda realizar la determinación de PTH intacta mediante

técnicas de inmunoanálisis (*sandwich*), de segunda o tercera generación, que mantienen una elevada fiabilidad incluso en situaciones de insuficiencia renal. La gran mayoría (80-90 %) de los pacientes con HPP cursan con niveles de PTH significativamente elevados y en torno a un 10-20 % presentan valores normales o solo ligeramente superiores al límite alto de la normalidad. Niveles inferiores a 20-25 pg/mL (límite inferior de la normalidad en la mayor parte de los ensayos) deben hacer sospechar causas de hipercalcemia no mediadas por PTH (Tabla 3) [15].

Tabla 3. Causas de hipercalcemia.

Hiperparatiroidismo primario (PTH elevada o normal)	Hipercalcemias con PTH suprimida	
	Hipercalcemia tumoral	Otras causas
<ul style="list-style-type: none"> - Hiperparatiroidismo primario esporádico - Hiperparatiroidismo primario familiar (incluidas formas de MEN e Hipercalcemia hipocalciúrica familiar) - Hiperparatiroidismo terciario (insuficiencia renal crónica) - Tratamiento crónico con litio - Tumores secretores de PTH (<i>nativa</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> - Hipercalcemia tumoral humoral (<i>secreción de prPTH</i>): carcinomas como el epidermoide de pulmón, mama, renal - Hipercalcemia por osteolisis local: carcinoma de mama, neoplasias hematológicas - Hipercalcemia por aumento del metabolito activo de la vitamina D (1,25-(OH)₂D₃): linfomas 	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedades granulomatosas (aumento de 1,25-(OH)₂D₃) - Enfermedades y tumores endocrinos: hipertiroidismo, feocromocitoma, vipoma - Síndrome de leche y alcalinos - Fármacos: tiazidas, vitamina D, vitamina A, heparina (en pacientes inmovilizados) - Pseudohipercalcemia o hipercalcemia espuria

PTH: hormona paratiroidea; MEN: neoplasia endocrina múltiple; *prPTH*: proteína relacionada con la hormona paratiroidea; 1,25-(OH)₂D₃: 1,25-dihidroxitamina D₃. Ref. [1-7].

En cuanto a las hipercalcemias mediadas por PTH diferentes de las situaciones de HPP, los tumores secretores de PTH son extremadamente raros y el resto de las situaciones que cursan con PTH elevada (hiperparatiroidismo terciario por insuficiencia renal crónica, tratamiento crónico con litio) pueden descartarse mediante la historia clínica y las determinaciones analíticas pertinentes [1,3,5-7,15]. Sin embargo, existen dos situaciones en las que el diagnóstico diferencial podría llegar a ser complicado. Nos referimos a la hipercalcemia hipocalciúrica familiar y a los casos de hiperparatiroidismo primario normocalcémico. En estos casos, habitualmente deberemos recurrir a otras pruebas complementarias para sustentar el diagnóstico en uno u otro sentido. En las Tablas 4.1 y 4.2 se ofrecen datos adicionales para el diagnóstico diferencial de las patologías más frecuentes [6] y en la Figura 3 se propone un algoritmo diagnóstico simplificado para el estudio de las situaciones de hipercalcemia con o sin elevación concomitante de las cifras de PTH.

HIPERCALCEMIA HIPOCALCIÚRICA FAMILIAR (HHF)

Es un trastorno familiar que se hereda de forma autosómica dominante y que explicaría en torno a un 2 % de los casos de HPP. El trastorno está originado por mutaciones que dan lugar a la inactivación del gen *CaSR* tanto en glándula paratiroidea como a nivel renal. En la mayor parte de las ocasiones, cursan con elevaciones muy moderadas de la calcemia en presencia de niveles normales de PTH, aunque en algunos casos (15-20 %) pueden

tener elevaciones moderadas de esta hormona. Es una enfermedad benigna, que habitualmente cursa de forma indolente y no desarrolla las complicaciones del HPP clásico. La paratiroidectomía no está indicada dado que resulta inefectiva. De ahí la importancia de establecer el diagnóstico de forma adecuada. El mayor rasgo distintivo entre el HPP y la HHF se encuentra en la marcada hipocalciuria que presentan estos últimos. Para verificar un correcto diagnóstico, deben asegurarse tanto una ingesta adecuada de calcio, como el conseguir niveles normales de 25(OH)D₃ en los pacientes a estudio. Aún en estas condiciones, el 75 % de pacientes con HHF excretan <100 mg/día de calcio por la orina y presentan una razón de aclaramiento calcio/creatinina (Ca/Cr; ver Figura 2) urinaria <0,01 con una sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo superiores al 85 %.

$$\text{Razón de aclaramiento Ca/Cr orina} = (\text{Ca en orina 24 h} \times \text{Cr sangre}) \div (\text{Ca en sangre} \times \text{Cr en orina 24 h})$$

Figura 2. Cálculo de la razón o proporción del aclaramiento de calcio/creatinina en orina de 24 horas.

(Ver interpretación en el texto).

Ca: calcio; Cr: creatinina.

De forma inversa, calciurias >200 mg/día y, fundamentalmente, proporciones de aclaramiento Ca/Cr > 0,02 en orina, excluyen la presencia de HHF. En los casos indeterminados, en los que la tasa de aclaramiento de Ca/Cr urinario se encuentre entre 0,01-0,02 puede ser aconsejable realizar el estudio de mutaciones en el gen *CaSR* (Figura 3) [16].

DIAGNÓSTICO DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

DELGADO-GOMEZ M; DE LA HOZ-GUERRA S; GARCIA-DUQUE M; VEGA-BLANCO M; BLANCO-URBANEJA I

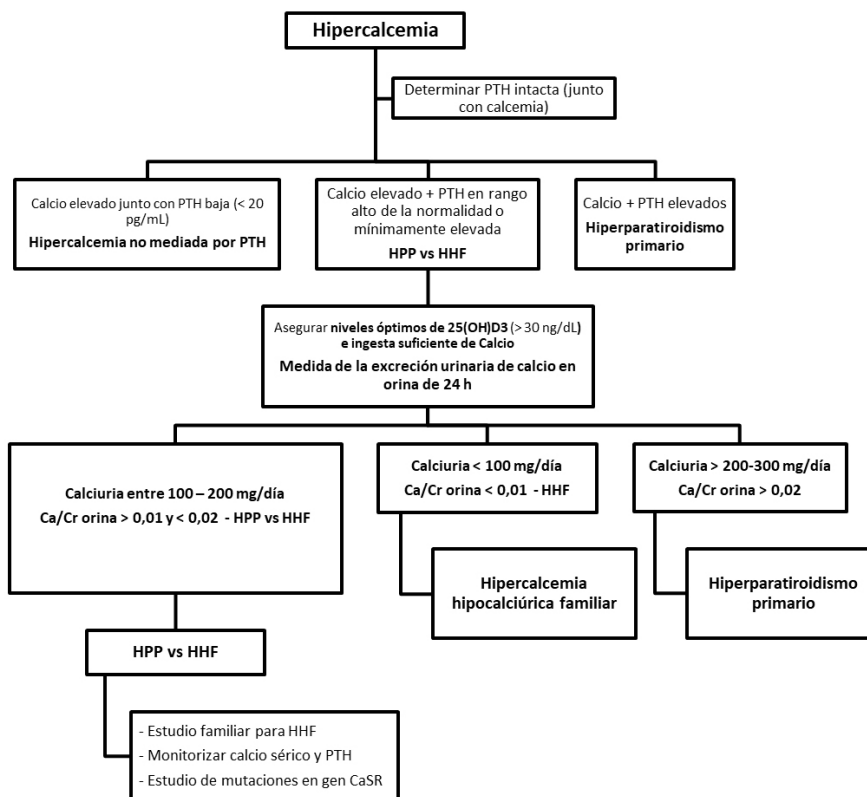


Figura 3. Algoritmo diagnóstico de las situaciones de hipercalcemia y diagnóstico diferencial del hiperparatiroidismo primario con la hipercalcemia hipocalciúrica familiar.

HPP: hiperparatiroidismo primario; HHF: hipercalcemia hipocalciúrica familiar; Ca: calcio; Cr: creatinina.

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO NORMOCALCÉMICO

Como se ha comentado anteriormente, el diagnóstico de esta entidad, caracterizada en fechas relativamente recientes, requiere la presencia de valores elevados de PTH en presencia de niveles normales tanto de calcemia total (corregida por albúmina plasmática) como de calcio iónico. Por otra parte, deben ser excluidas todas las causas que puedan originar elevaciones de PTH de forma secundaria:

1. Déficit de vitamina D. Se trata, con mucho, de la causa más frecuente de hiperparatiroidismo secundario. Existe una relación inversa entre

las concentraciones de PTH y de 25-hidroxivitamina D –25-(OH)D₃-. Cuando se reducen los niveles de 25-(OH)D₃ se desencadena una señal que incrementa la secreción de PTH de forma compensadora. Para que el diagnóstico de HPP sea fiable, se recomienda alcanzar unos niveles plasmáticos de 25-(OH)D₃ >30 ng/dL [2,17]. En ocasiones, cuando se alcanzan dichos niveles, los niveles de calcemia se incrementan hasta cifras superiores a la normalidad, por lo que el tratamiento con vitamina D, en las situaciones de carencia de esta hormona, puede también ayudar a desenmascarar un HPP asintomático [2].

DIAGNÓSTICO DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

DELGADO-GOMEZ M; DE LA HOZ-GUERRA S; GARCIA-DUQUE M; VEGA-BLANCO M; BLANCO-URBANEJA I

2. Insuficiencia renal crónica. La PTH comienza a incrementar sus niveles cuando la tasa de filtrado glomerular desciende <70-75 mL/min y las cifras resultan netamente elevadas cuando este disminuye <60 ml/min. La elevación de la PTH en las situaciones de insuficiencia renal crónica se produce como consecuencia de la hiperfosfate-mia (y del incremento consiguiente del producto Ca/P que puede dar lugar a hipocalcemia). También es consecuencia del déficit de la hidroxilación renal en posición «1» de la 25-hidroxivitamina D, lo cual da lugar a un déficit de 1,25-(OH)-D₃ (forma realmente activa de esta hormona) que dificulta la absorción de calcio intestinal [18]. Por tanto, para poder asegurar que en verdad se trata de un HPP normocalcémico, parece razonable requerir que la tasa de filtrado glomerular sea superior a 60 mL/min [2].
3. Hipercalcemia primaria. En esta situación están descritos incrementos compensadores de PTH, por lo que debería excluirse para un diagnóstico correcto de HPP normocalcémico [19]. Por otra parte, esta situación, cuando se asocia a un HPP, podría enmascarar la hipercalcemia al incrementar la tasa de aclaramiento urinario de calcio. Ciclos cortos de tratamiento con tiazidas (que incrementan la reabsorción tubular de calcio a nivel renal) podrían ayudar a desenmascarar la hipercalcemia del HPP en las situaciones en las que coexista con una hipercalcemia primaria [20]. Por otro lado, los diuréticos de asa pueden asociarse a excreción incrementada de calcio por la orina y podrían dar lugar a elevaciones secundarias de la PTH, de forma similar a lo que ocurre en la hipercalcemia primaria [2].
4. Ingestas deficitarias de calcio y vitamina D y enfermedades gastrointestinales que conlleven malabsorción de calcio y vitamina D. En algunas ocasiones en las que se objetiven niveles plasmáticos marginalmente descendidos de calcio, fósforo y vitamina D, concomitantemente con hipocalcemia, conviene descartar patologías malabsortivas como la enteropatía por gluten. La cirugía bariátrica y la pancreatitis crónica pueden dar lugar también a malabsorción de calcio y vitamina D y cursar con hiperparatiroidismo secundario compensador [2].

Tabla 4.1. Hallazgos típicos en situaciones de hiperparatiroidismo.

Hallazgos	Hiperparatiroidismo primario	Hipercalcemia hipocalcémica familiar	Hiperparatiroidismo Terciario
Historia familiar de hipercalcemia	No	Sí <i>(ocasionalmente con historia de paratiroidectomía ineficaz)</i>	No
Hipercalcemia desde la infancia	No	Sí	No
Niveles de PTH	Elevados	Normal-normal alta (75 %) o elevada (25 %)	Elevados – muy elevados
Calcemia	Elevada	Normal – elevada	Elevada
Fosforemia	Normal-baja o normal		Usualmente elevado en el contexto de fracaso renal
25-hidroxivitamina D	Normal	Normal	Normal
1,25-dihidroxivitamina D	A menudo elevada	Normal	Baja
Densidad mineral ósea	Baja (especialmente en hueso cortical)	Normal	Baja (especialmente en hueso cortical)
Calciuria (orina 24 h)	Normal o elevada	Muy baja (razón de aclaramiento Ca/Cr orina < 0.01)	Baja (en función del filtrado glomerular)

PTH: hormona paratiroidea; Ca: calcio; Cr: creatinina.
Modificada de Ref. [6].

DIAGNÓSTICO DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

DELGADO-GOMEZ M; DE LA HOZ-GUERRA S; GARCIA-DUQUE M; VEGA-BLANCO M; BLANCO-URBANEJA I

5. Tratamiento crónico con bifosfonatos y denosumab. Ambos inducen una inhibición en la reabsorción ósea y podrían provocar descensos leves de la calcemia que darían lugar a incrementos compensadores de la PTH [21,22].

Tabla 4.2. Hallazgos típicos en situaciones de hiperparatiroidismo con normocalcemia.

Hallazgos	Hiperparatiroidismo normocalcémico	Hiperparatiroidismo secundario
Historia familiar de hipercalcemia	No	No
Hipercalcemia desde la infancia	No	No
Niveles de PTH	Elevados	Elevados
Calcemia	Normal	Normal o normal-baja
Fosforemia	Normal-baja o normal	Variable (elevado si insuficiencia renal)
25-hidroxivitamina D	Normal	Normal o frecuentemente baja (< 20 ng/mL)
1,25-dihidroxivitamina D	Variable, pero no baja	Variable (baja en insuficiencia renal; elevada en malabsorción de calcio)
Densidad mineral ósea	Baja con frecuencia (especialmente en hueso cortical)	Normal o baja dependiendo de la enfermedad de base y su duración
Calciuria (orina 24 h)	Normal o elevada	Baja con mucha frecuencia

PTH: hormona paratiroidea; Ca: calcio; Cr: creatinina.
Modificada de Ref. [6].

EFFECTOS DE OTROS FÁRMACOS SOBRE EL METABOLISMO CÁLCICO

Algunos fármacos como el litio y las tiazidas pueden originar elevaciones del calcio e introducir factores de confusión tanto en el diagnóstico del HPP como en su manejo.

1. Litio. El litio reduce la sensibilidad de la glándula paratiroides al calcio y también reduce

la excreción renal de este catión, pudiendo originar hasta en el 10-20 % de los pacientes bajo este tratamiento elevación de PTH junto con hipercalcemia e hipocalciuria (dando en ocasiones un cuadro indistinguible de la HHF). Siempre que la situación clínica del paciente lo permita, debería suspenderse este fármaco para poder reevaluar la situación, si bien la hipercalcemia puede persistir durante meses o años tras la retirada del litio [23].

2. Tiazidas. El tratamiento con diuréticos tiazídicos, como ya se ha comentado más arriba, reduce la excreción urinaria de calcio y puede provocar hipercalcemia moderada. Aunque no provoca «per se» incremento de las cifras de PTH, puede ayudar a desenmascarar un HPP, sobre todo en aquellas ocasiones en que la hipercalcemia se encuentra oculta por una hipocalciuria primaria significativa [20].

Tabla 5. Pruebas diagnósticas esenciales en la toma de decisiones para la indicación quirúrgica en el hiperparatiroidismo primario.

Hallazgos	Indicación quirúrgica
Calcemia	> 1 mg/dL (sobre el límite alto de la normalidad)
Óseos	a) Densidad mineral ósea por densitometría con T-score < - 2.5 desviaciones estándar (columna lumbar, cadera, cuello femoral o tercio distal del radio)
	b) Fractura vertebral determinada por radiología convencional, tomografía computarizada, resonancia magnética o mediante la evaluación del riesgo de fractura realizada por densitometría ósea.
Renales	c) Filtrado glomerular < 60 mL/min
	d) Calciuria > 400 mg/día o estudio bioquímico positivo que indique incremento en el riesgo de desarrollo de litiasis renal
	e) Presencia de litiasis renal o nefrocalcinosis, determinada por radiología simple, ecografía o tomografía computarizada

Ref. [24].

EVALUACIÓN ADICIONAL DEL PACIENTE CON HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO ASINTOMÁTICO

Dado que la evolución de los casos con HPP asintomático es muy variable, *The Fourth International Workshop Guidelines* ofrecen una serie de recomendaciones en orden a intentar facilitar y estandarizar el manejo de este tipo de pacientes [24]. Así mismo, existen otras pruebas complementarias que podrían resultar de utilidad en sujetos muy seleccionados [1,3,5-7]. En la tabla 5 se recogen las pruebas diagnósticas consideradas con impacto para la toma de decisiones en cuanto al seguimiento del paciente con HPP asintomático.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Además de la determinación obligatoria de la calcemia total (corregida con la albúmina) o los niveles de calcio iónico, conjuntamente con los niveles de PTH, pueden resultar de utilidad:

- Determinación de la fosforemia y cloremia: para la orientación inicial hacia el HPP u otras formas de hipercalcemia (antes de disponer de los valores de PTH) [13,14].
- Determinación de la creatinina sérica y del filtrado glomerular: además de orientar hacia el diagnóstico diferencial en situaciones de hiperparatiroidismo, un filtrado glomerular <60 mL/min constituye uno de los marcadores para establecer la indicación quirúrgica.
- Excreción urinaria de calcio: además de su utilidad en el diagnóstico diferencial del HPP con la HHF, juega un papel fundamental como indicador de cirugía si sus valores son >400 mg/día.
- Evaluación bioquímica del riesgo de litiasis renal: en casos de calciurias > 400 mg/día, un riesgo elevado de litiasis, constituye otra de las indicaciones de tratamiento quirúrgico.
- Determinación de los valores de 25-(OH)D₃: además de su papel en el diagnóstico diferencial de los hiperparatiroidismos, se recomienda corregir su deficiencia en orden a revertir en

lo posible las lesiones óseas promovidas por el HPP y mitigar la eventual hipocalcemia posoperatoria secundaria al síndrome del «hueso hambriento».

PRUEBAS DE IMAGEN

- Determinación de la densidad mineral ósea: constituye una prueba esencial en el manejo de la enfermedad. Debería realizarse en columna, cadera y tercio distal del antebrazo. La gravedad de la pérdida de masa ósea puede ser indicativa de cirugía.
- Evaluación de existencia de fracturas vertebrales compresivas: pueden determinarse por radiografía simple, tomografía computarizada o por densitometría y su existencia es indicativa de osteoporosis, independientemente de los valores de densidad mineral ósea.
- Pruebas de imagen renal: comprenden desde la radiografía simple hasta la tomografía computarizada, pasando por la ecografía urológica. Esta última es la más utilizada para valorar tanto la presencia de litiasis asintomática como la de imágenes sospechosas de nefrocalcinosis.

ESTUDIOS DE LOCALIZACIÓN

El diagnóstico del HPP se establece en base a los estudios bioquímicos ya descritos y las pruebas de localización no deben utilizarse hasta que se haya establecido la indicación quirúrgica en base a las pruebas adicionales [24].

La realización de pruebas de imagen para la localización preoperatoria de adenomas paratiroides se ha generalizado como consecuencia de la introducción de las técnicas quirúrgicas de paratiroidectomía mínimamente invasiva. Habitualmente se requiere concordancia de 2 pruebas de localización positivas para programar este tipo de intervenciones. Las técnicas de localización empleadas con más frecuencia son la gammagrafía de paratiroides con sestamibi-Tc^{99m} (con una sensibilidad del 80 %) y la ecografía de alta resolución.

DIAGNÓSTICO DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

DELGADO-GOMEZ M; DE LA HOZ-GUERRA S; GARCIA-DUQUE M; VEGA-BLANCO M; BLANCO-URBANEJA I

Otras pruebas pueden resultar de utilidad en casos más complejos, como en las localizaciones ectópicas del adenoma o en el caso de los pacientes sometidos cirurgías previas de paratiroidectomía (Tabla 6) [1,3,6,24].

ESTUDIOS GENÉTICOS

Su realización puede estar indicada en los casos de sospecha de HPP familiares [24]. En la tabla 1 se recogen los principales trastornos genéticos asociados a estas formas de HPP [1,5].

Tabla 6. Pruebas diagnósticas para localización de tejido paratiroideo anómalo.

Modalidad	Técnica	Sensibilidad %	Valor predictivo positivo %	Características
Medicina Nuclear	Gammagrafía simple de paratiroides con sestamibi-Tc ^{99m}	71,0-79,0	72,0-95,0	
	SPECT (<i>sestamibi-single photon emission computed tomography</i>) con Tc ^{99m}	82,0	73,9	
	<i>Fusión SPECT-TAC (tomografía axial computarizada)</i>	64,0-90,6	83,5-96,0	Ayuda para la localización – especialmente útil para detectar tejido paratiroideo ectópico
	Gammagrafía de sustracción tiroidea-paratiroidea (Tl-sestamibi-Tc ^{99m} ó I ¹²³ -sestamibi-Tc ^{99m})	-	-	
	Tomografía por emisión de positrones (PET) con 11C-metionina Fusión PET-TAC	83,0-97,0	93,0-94,0	
Radiológicas	<i>Ecografía de cuello</i>	70,4-81,4	90,7-95,3	Segura (no radiación) – los adenomas se muestran hipocogénicos, de localización retro tiroidea y con vascularización periférica
	<i>Tomografía computarizada 4D</i>	89,4	93,5	Útil para la identificación de adenomas múltiples y en pacientes que requieren una segunda intervención
	<i>Resonancia magnética nuclear</i>	88,0	90,0	Igual que TC-4D pero sin radiación
Invasivas	Muestreo venoso selectivo	-	-	Es la técnica más común de las invasivas. Se considera positivo para localización de adenoma un gradiente de PTH > 1,5-2,0 veces sobre los valores en sangre periférica
	Arteriografía selectiva	-	-	

En cursiva se muestran las técnicas más empleadas. En cursiva y negrita las técnicas de elección.

Modificado de Ref. [6].

CONCLUSIONES

- La forma actual más común de presentación del HPP es como una hipercalcemia asintomática, si bien debe ser sospechado en todos los casos de nefrolitiasis y tenido en cuenta en situaciones de osteoporosis o fracturas patológicas [1].
- El HPP normocalcémico debe ser un diagnóstico de exclusión tras haber constatado la normalidad en los niveles de calcemia total (corregida por albúmina) y en los niveles de calcio iónico, y tras haber descartado todas las posibles causas de hiperparatiroidismo secundario. En especial deben corregirse los niveles de 25-hidroxivitamina D antes de realizar un diagnóstico firme. La reposición de vitamina D también resulta esencial para disminuir los efectos adversos del HPP sobre el hueso [2].
- La determinación del filtrado glomerular como de la calciuria en orina de 24 horas se consideran imprescindibles, tanto para el diagnóstico diferencial del HPP con otras entidades, como por constituir elementos clave para sentar una posible indicación quirúrgica. En este sentido, tampoco se deben olvidar la realización de densitometrías seriadas para descartar osteoporosis (o técnicas para valoración de fracturas asintomáticas vertebrales) y la de ecografías de aparato urinario para objetivar presencia de litiasis asintomática o nefrocalcinosis [24].
- Por último, las pruebas de localización de adenoma paratiroideo no están indicadas para el diagnóstico del HPP y deben reservarse para el momento en que se siente la indicación quirúrgica del mismo [24].

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. D. José Luis Pardal Refoyo por la oportunidad que nos ha brindado para realizar esta revisión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018; 14(2):115-25.
2. Cusano NE, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom.* 2013; 16(1):33-9.
3. Muñoz-Torres M, García-Martín A. Primary hyperparathyroidism. *Med Clin (Barc).* 2018; 150(6):226-32.
4. Muñoz Torres M, Jodar Gimeno E, Reyes Garcia R, Martínez Diaz Guerra G, Amado JA, Gaztambide S, Quesada Gómez JM; Calcium Study Group. Results from a national survey on the management of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2012; 35(11):957-63.
5. Marcocci C, Cetani F. Clinical practice. Primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med.* 2011; 365(25):2389-97.
6. Insogna KL. Primary Hyperparathyroidism. *N Engl J Med.* 2018; 379(11):1050-9.
7. Bilezikian JP. Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103(11):3993-4004.
8. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris ES, Gartenberg F, Seldin D, Clemens TL, Bilezikian JP. Nephrolithiasis and bone involvement in primary hyperparathyroidism. *Am J Med.* 1990; 89(3):327-34.
9. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr; Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(2):335-9.
10. 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(10):4641-8.
11. Cerdà D, Peris P, Monegal A, Albaladejo C, Martínez de Osaba MJ, Surís X, Guañabens N. Increase of PTH in post-menopausal osteoporosis. *Rev Clin Esp.* 2011; 211(7):338-43.

DIAGNÓSTICO DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

DELGADO-GOMEZ M; DE LA HOZ-GUERRA S; GARCIA-DUQUE M; VEGA-BLANCO M; BLANCO-URBANEJA I

12. Dimkovic NB, Wallele AA, Oreopoulos DG. Renal stone disease, elevated iPTH level and normocalcemia. *Int Urol Nephrol*. 2002; 34(1):135-41.
13. Mismar AA, Materazzi G, Biricotti M, Albsoul NM, Younes NA, Miccoli P. Performance of chloride/phosphate test in patients with primary hyperparathyroidism. Is it related to calcium level? *Saudi Med J*. 2013; 34(8):801-5.
14. Wang Q, Li X1, Chen H1, Yu H1, Li L1, Yin J1, Zhou J1, Li M1, Li Q1, Han J2, Wei L3, Liu F1, Bao Y1, Jia W1. The chloride/phosphate ratio combined with alkaline phosphatase as a valuable predictive marker for primary hyperparathyroidism in Chinese individuals. *Sci Rep*. 2017; 7(1):4868.
15. Haden ST, Brown EM, Hurwitz S, Scott J, El-Hajj Fuleihan G. The effects of age and gender on parathyroid hormone dynamics. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000; 52(3):329-38.
16. Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, Mosekilde L. Familial hypocalciuric hypercalcaemia: a review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011; 18(6):359-70.
17. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, Vamvakas EC, Dick IM, Prince RL, Finkelstein JS. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med*. 1998; 338(12):777-83.
18. Walker MD, Dempster DW, McMahon DJ, Udesky J, Shane E, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Effect of renal function on skeletal health in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(5):1501-7.
19. Coe FL, Canterbury JM, Firpo JJ, Reiss E. Evidence for secondary hyperparathyroidism in idiopathic hypercalciuria. *J Clin Invest*. 1973; 52(1):134-42.
20. Griebeler ML, Kearns AE, Ryu E, Thapa P, Hathcock MA, Melton LJ 3rd, Wermers RA. Thiazide-Associated Hypercalcemia: Incidence and Association With Primary Hyperparathyroidism Over Two Decades. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(3):1166-73.
21. Vasikaran SD. Bisphosphonates: an overview with special reference to alendronate. *Ann Clin Biochem*. 2001; 38(Pt 6):608-23.
22. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, Peacock M, Miller PD, Lederman SN, Chesnut CH, Lain D, Kivitz AJ, Holloway DL, Zhang C, Peterson MC, Bekker PJ; AMG 162 Bone Loss Study Group. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med*. 2006; 354(8):821-31.
23. Meehan AD, Udumyan R, Kardell M, Landén M, Järhult J, Wallin G. Lithium-Associated Hypercalcemia: Pathophysiology, Prevalence, Management. *World J Surg*. 2018; 42(2):415-24.
24. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, Potts JT Jr. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(10):3561-69.