



Formación Médica Continuada

## Hiperparatiroidismo: ¿primario o secundario?

Isabel Martínez Cordellat

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 6 de mayo de 2011  
 Aceptado el 17 de junio de 2011  
 On-line el 20 de octubre de 2011

#### Palabras clave:

Hiperparatiroidismo primario  
 Hiperparatiroidismo secundario  
 Hipercalcemia  
 Hipercalcemia hipocalciúrica familiar  
 25-hidroxivitamina D  
 1,25-dihidroxivitamina D  
 Osteoporosis  
 Osteopenia

#### Keywords:

Primary hyperparathyroidism  
 Secondary hyperparathyroidism  
 Hypercalcemia  
 Familial hypocalciuric hypercalcemia  
 25-hydroxy vitamin D  
 1,25-dihydroxy vitamin D  
 Osteoporosis  
 Osteopenia

### R E S U M E N

El hiperparatiroidismo primario (HP) es una entidad clínica que se caracteriza por la producción autónoma de parathormona (PTH), en la cual hay hipercalcemia o calcio sérico normal-alto, con valores de PTH elevados o inapropiadamente normales.

De forma excepcional, el diagnóstico puede establecerse a partir de la clínica en pacientes sintomáticos. El HP siempre debe ser tenido en cuenta en pacientes con historia de cálculos renales, nefrocalcinosis, dolor óseo, fracturas patológicas, resorción subperióstica o en aquéllos que presenten osteoporosis-osteopenia, antecedentes de irradiación en cuello o historia familiar de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 o 2.

El diagnóstico del HP es bioquímico, siendo la hipercalcemia asintomática la manifestación más frecuente de la enfermedad. Para el diagnóstico diferencial, además de la PTH, debe medirse el fósforo, cloro, 25 hidroxivitamina D, 1,25 dihidroxivitamina D y calciuria. A continuación, se revisa el diagnóstico y se detallan los cuadros clínicos con los que se debería plantear el diagnóstico diferencial.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Hyperparathyroidism: primary or secondary disease?

#### A B S T R A C T

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is characterized by the autonomous production of parathyroid hormone (PTH), in which there is hypercalcemia or normal-high serum calcium levels in the presence of elevated or inappropriately normal serum PTH concentrations.

Exceptionally in symptomatic patients, a diagnosis can be established on the basis of clinical data. PHPT must always be evaluated in patients with clinical histories of nephrolithiasis, nephrocalcinosis, osseous pain, subperiosteal resorption, and pathologic fractures, as well as in those with osteoporosis-osteopenia, a personal history of neck irradiation, or a family history of multiple endocrine neoplasia syndrome (types 1 or 2).

Diagnosis of PHPT is biochemical. Asymptomatic hypercalcemia without guiding signs or symptoms is the most frequent manifestation of the disease. For differential diagnosis, PTH must be measured, as well as phosphate, chloride, 25-hydroxyvitamin D, 1,25 dihydroxyvitamin D and calcium-to-creatinine clearance.

The diagnosis and differential diagnosis of primary hyperparathyroidism will be discussed here.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Introducción

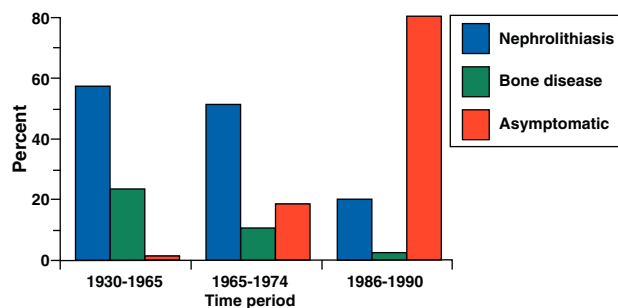
El hiperparatiroidismo primario (HP) es una enfermedad que se caracteriza por la producción autónoma de parathormona (PTH), en la cual hay hipercalcemia o calcio sérico normal-alto, con valores séricos de PTH elevados o inapropiadamente «normales».

El HP se da aproximadamente en un 1% de la población adulta, pero afecta a más del 2% de la misma después de los 55 años, siendo 2-3 veces más frecuente en mujeres que en hombres.

La causa más frecuente es el adenoma paratiroideo (único en el 80-85% de los casos y doble en un 4%, aproximadamente). El resto de los casos obedece a una hiperplasia de las glándulas paratiroides, o de forma más infrecuente, a un carcinoma paratiroideo.

Las presentaciones familiares del HP son poco frecuentes, manifestándose habitualmente como parte de neoplasias endocrinas múltiples (MEN), siendo formas de presentación muy rara, el

Correo electrónico: [ecordellat@gmail.com](mailto:ecordellat@gmail.com)



N Engl J Med 1966 - 274:1174  
 Heath, H III, et al, N Engl J Med 1980 - 302:189  
 Silverberg, SJ, et al, - Am J Med 1990; 89:327.

Figura 1. Cambios en la presentación clínica del HP.

hiperparatiroidismo primario familiar y el hiperparatiroidismo neonatal familiar.

### Manifestaciones clínicas

Desde la descripción de la enfermedad en la década de 1930 por Albright y Reifenshtein<sup>1</sup>, la expresión clínica ha variado notablemente hasta nuestros días<sup>2</sup> (fig. 1).

Las primeras descripciones clínicas consideraban la enfermedad como una entidad infrecuente con comorbilidad significativa, que implicaba generalmente patología ósea, renal o ambas<sup>3</sup>.

Actualmente, debido a un mayor uso de determinaciones bioquímicas, la forma clínica más frecuente (88%) es una hipercalcemia leve y asintomática, con una cifra de calcio sérico de, aproximadamente 1 mg/dl por encima de lo normal. No obstante, el HP puede presentarse desde los cuadros más floridos de la enfermedad hasta las formas subclínicas más asintomáticas<sup>1,4</sup>.

#### Manifestaciones óseas

Principalmente en huesos de composición predominantemente cortical, el exceso de PTH puede llevar a osteítis fibrosa quística (2% de los casos), manifestándose como dolor óseo y pudiendo ocasionar fracturas. Los signos radiológicos típicos son: resorción subperióstica de falanges medias y distales, afinamiento distal de las clavículas, cráneo con aspecto moteado o patrón «en sal y pimienta», quistes óseos y tumores pardos en los huesos largos y pelvis<sup>5-7</sup>.

#### Manifestaciones renales

En forma de nefrolitiasis o nefrocalcinosis, que se observa en aproximadamente el 20% de los pacientes con HP. Un 5% de las nefrolitiasis son secundarias a HP, siendo la mayoría de oxalato cálcico por hipercalcemia<sup>8,9</sup>.

El hallazgo más frecuente, no obstante, es la hipercalcemia (35-40% de los casos), debido a un aumento de la carga filtrada de calcio, que excede la capacidad de reabsorción.

Algunos pacientes presentarán disminución del aclaramiento de creatinina como única alteración renal.

#### Manifestaciones gastrointestinales

Puede cursar con anorexia, náuseas, vómitos y estreñimiento. La úlcera péptica es excepcional (salvo que se dé en el contexto de un MEN 1). De la misma forma, raramente se observa pancreatitis aguda por la hipercalcemia asociada al HP<sup>10</sup>.

#### Manifestaciones neuromusculares

Tales como debilidad muscular y fatiga, cansancio intelectual, alteraciones psíquicas, y en casos muy raros que cursan con hipercalcemia grave, puede llegar al coma<sup>11,12</sup>.

#### Manifestaciones cardiovasculares

Se ha asociado la hipertensión arterial con el HP. La hipercalcemia también puede causar alteraciones electrocardiográficas, tales como acortamiento del QT, bloqueos o aumento de la sensibilidad a digitálicos.

En las formas clásicas del HP se describieron calcificaciones miocárdicas, valvulares y vasculares. Actualmente, pueden encontrarse manifestaciones tales como rigidez vascular y disminución del índice ventricular<sup>13</sup>.

### Diagnóstico

Dada la inespecificidad de la clínica y la práctica ausencia de síntomas, el diagnóstico se establece mediante estudios de laboratorio.

En el cribado del diagnóstico diferencial, además de calcio y PTH, se determinarán los valores de fósforo, cloro, 25-hidroxivitamina D, 1,25-dihidroxivitamina D y calciuria corregida con creatinina en orina de 24 h<sup>10</sup>.

El diagnóstico de HP se confirmará cuando haya hipercalcemia, o calcio corregido en rango normal-alto, en presencia de PTH elevada o inapropiadamente normal<sup>14,15</sup>. Otros datos de laboratorio que se deben considerar son: el fósforo sérico, que tiende a estar bajo o en límites bajos de la normalidad; la calciuria, que se encuentra elevada en un 40% de pacientes; la 25 hidroxivitamina D, que suele estar más baja de lo normal y puede asociarse con enfermedad severa, y la hipercloremia con acidosis metabólica secundaria a una inhibición de la reabsorción de bicarbonato por la PTH, así como el aumento de los marcadores de turno ver óseo<sup>14,15</sup>.

### Diagnóstico diferencial

Deberá establecerse un diagnóstico diferencial con las siguientes entidades.

#### Malignidad

Es importante reseñar que el HP y los procesos malignos son las 2 causas más frecuentes de hipercalcemia (90%)<sup>10</sup>.

Además, la hipercalcemia tumoral es la causa más prevalente de hipercalcemia en pacientes hospitalizados, siendo esta grave y de evolución rápida, ya que suele tratarse de neoplasias en estadio avanzado y, por tanto, con mal pronóstico.

En la hipercalcemia de origen tumoral, la PTH suprimida (excepto en los raros casos de tumores productores de PTH donde esta se encuentra elevada), junto con la clínica, orientan al diagnóstico<sup>10,16</sup> (tabla 1).

Tabla 1

Diagnóstico diferencial HP/malignidad

	PTH	Ca	Clínica
HPT 1	↑	↑	Variable
Enfermedades malignas	↓ Raro ↑ (T producción de PTH)	↑↑	Sugestiva

HP: hiperparatiroidismo primario; PTH: parathormona.

**Tabla 2**  
Diagnóstico diferencial HP/HHF

	Ca en orina 24 h	Cl Ca/Cr
HP	↑ (> 200 mg/día)	> 0,02
HHF	↓ (< 100 mg/día)	≤ 0,01

HHF: hipercalcemia hipocalciúrica familiar; HP: hiperparatiroidismo primario.

**Hipercalcemia hipocalciúrica familiar**

Síndrome familiar con herencia autosómica dominante, consecuencia de una mutación que inactiva uno de los alelos del receptor sensor de calcio en las glándulas paratiroides y en el túbulo renal<sup>17</sup>.

Se presenta en adultos jóvenes de forma asintomática, siendo la hipercalcemia leve con PTH en rango normal o ligeramente elevado, los únicos hallazgos de laboratorio.

No precisa tratamiento<sup>17,18</sup>.

La forma de diferenciar esta entidad clínica del HP consistirá en evidenciar en el primero de los casos una baja calciuria en orina de 24 h, así como una disminución del cociente aclaramiento calcio/creatinina<sup>14,15,19-21</sup> (tabla 2).

**Fármacos**

Dos fármacos merecen especial consideración cuando se evalúa a un paciente con hiperparatiroidismo: los diuréticos tiazídicos y el litio.

- Hipercalcemia por diuréticos tiazídicos<sup>10,22</sup>: estos reducen la excreción renal de calcio pudiendo ocasionar una leve hipercalcemia. Deberán ser retirados, siempre que sea posible, debido a que pueden enmascarar un HP, y se reevaluará al paciente en 3 meses.
- Hipercalcemia por litio: el litio puede también disminuir la excreción urinaria de calcio, ocasionando hipocalciuria e hipercalcemia, y en un pequeño porcentaje de pacientes, elevación de PTH.

La pauta que se debe seguir, de la misma manera, pasará por suspender el tratamiento si la clínica lo permite, y reevaluar a los 3 meses<sup>16</sup>.

**Hiperparatiroidismo primario normocalcémico**

Se postula si esta entidad representa la primera fase del HP o si se trata de una patología diferente caracterizada por una alteración en la regulación de la secreción de PTH o un estado de resistencia relativa a la acción de la misma<sup>23,24</sup>.

Representa un hallazgo casual en un paciente estudiado por disminución de la densidad mineral ósea (DMO).

Debe ser diferenciado del hiperparatiroidismo secundario (HS), siendo fundamental determinar los valores de vitamina D.

Requiere de un seguimiento estrecho con el objeto de detectar enfermedad sintomática<sup>25</sup>.

**Tabla 4**  
HP normocalcémico/HP con déficit de vitamina D/HS a hipovitaminosis D

	PTH	Calcemia	Calciuria	Vitamina D
HP normocalcémico	Alta	Normal o alta	Normal	Normal
HP con déficit vitamina D	Alta	Normal	Normal-bajo o bajo	Baja (< 20)
HS a déficit vitamina D	Alta	Normal o bajo	Bajo	Baja (< 20)

HP: hiperparatiroidismo primario; HS: hiperparatiroidismo secundario; PTH: parathotmona.

**Tabla 3**  
Causas de hiperparatiroidismo secundario

1. Fallo renal Alteración producción calcitriol Hiperfosfatemia
2. ↓ ingesta Ca
3. Malabsorción Ca Déficit vitamina D Qx bariátrica Enfermedad celíaca Enfermedad pancreática (malabsorción grasas)
4. Pérdida renal de calcio Hipercalcemia idiopática Diuréticos de asa
5. Inhibición resorción ósea Bifosfonatos Síndrome hueso hambriento

**Hiperparatiroidismo secundario**

Situación clínica en la que las glándulas paratiroides responden adecuadamente a una baja concentración de calcio extracelular (por fallo renal, escasa ingesta, malabsorción, etc.). No obstante, si el aumento de PTH no puede corregir el calcio plasmático, ya sea debido a un trastorno en los órganos responsables del transporte o a la escasez mismote este, se desarrolla una hipocalcemia. Por lo tanto, el HS puede asociarse a concentraciones de calcio que están dentro o debajo del rango de referencia.

Los hallazgos de laboratorio evidenciarán una PTH elevada o normal, con calcemia baja o dentro de límites normales.

Es de suma importancia la medición de los niveles de vitamina D, así como la calciuria de 24 h, con el fin de realizar el diagnóstico diferencial con el HP con déficit de vitamina D<sup>26</sup>.

El tratamiento del HS consiste en corregir la alteración primaria que ocasionó la hipocalcemia.

En la tabla 3 se detallan las causas fundamentales de HS.

**Árbol de orientación diagnóstica y tabla de diagnóstico diferencial**

Ante una elevación de PTH, se realizará una medición de las cifras de calcio sérico, y posteriormente, la calciuria en orina de 24 h. Si esta última es normal, el cuadro sugiere un HP normocalcémico. En cambio, si se encuentra elevada, se tratará, muy probablemente, de un HP.

En aquellos casos en los que la calciuria esté disminuida, se deberán repleccionar los niveles de vitamina D y se medirán, posteriormente, las cifras de calcio sérico y PTH. Si estos valores se normalizan, el cuadro es compatible con HS a hipovitaminosis D. En cambio, si persisten elevados, el cuadro orientará a un HP con déficit de vitamina D (fig. 2, tabla 4).

**Necesidades de vitamina D**

Las necesidades de vitamina D se sitúan en torno a 800-1.000 U/día.

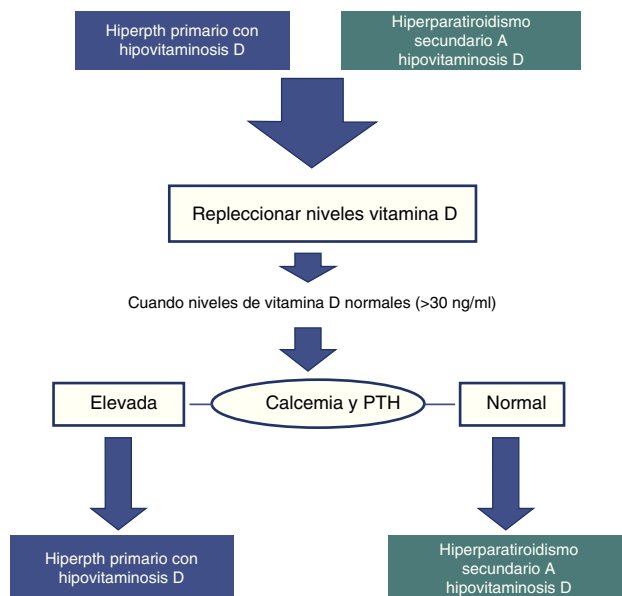
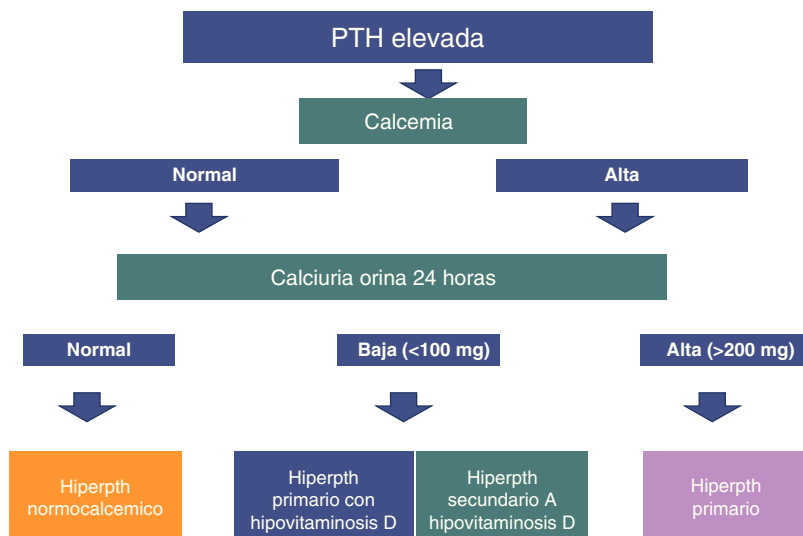


Figura 2. Árbol de orientación diagnóstica.

Es destacable que alrededor de un 90% de pacientes con HP tienen, al menos, niveles de vitamina D insuficientes.

El tratamiento consistirá en suplementar y mantener los niveles de vitamina D por encima de 30 ng/ml, controlando estrictamente los valores de calcemia, fosfatemia y calciuria, además de monitorizar las cifras de vitamina D a los 3-6 meses<sup>14,15,19,20</sup>.

### Tratamiento del hiperparatiroidismo primario

En caso de enfermedad sintomática, la cirugía es el tratamiento de elección.

Si el paciente está asintomático, el manejo es más controvertido, y en cualquier caso, debería realizarse un seguimiento para detectar una posible progresión de la enfermedad.

Se establecen como recomendaciones actuales la medición del calcio sérico y creatinina anualmente, así como la realización de una densitometría ósea cada 1-2 años<sup>21</sup>.

### Bibliografía

1. Albright F, Reifstein EC. The parathyroid glands and metabolic bone disease. Baltimore: Williams & Wilkins; 1984. p. 145-204.
2. El-Hajj Fuleihan G. Hyperparathyroidism: Time to reconsider current clinical decision paradigms? J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:3302-4.
3. Heath III H, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary hyperparathyroidism: incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. N Engl J Med. 1980;302:189-93.
4. Potts Jr JT, Fradkin JE, Aurbach GD, Bilezikian JP, Raisz LG, editors. Proceedings of the NIH consensus development conference on diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. J Bone Miner Res. 1991;6 Suppl 2:2.
5. Silverberg SJ, Shane E, De la Cruz L, Dempster DW, Feldman F, Seldin D, et al. Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. J Bone Miner Res. 1989;4:283-91.
6. Guo CY, Thomas WEG, Al-Dehaimi AW, Assiri AMA, Eastell R. Longitudinal changes in bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81:3487-91.

7. Khosla S, Melton III LJ, Wermers RA, Crowson CS, O'Fallon WM, Riggs BL. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population based study. *J Bone Miner Res.* 1999;14:1700–7.
8. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris ES, Gartenberg F, Seldin D, et al. Nephrolithiasis and bone involvement in primary hyperparathyroidism. *Am J Med.* 1990;89:327–33.
9. Mollerup CL, Vestergaard P, Frøkjær VG, Mosekilde L, Christiansen P, Blichert-Toft M. The risk of renal stone events in primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery: a controlled historical follow up study. *BMJ.* 2002;325:807–10.
10. Carmeliet G, Van Cromphaut S, Daci E, Maes C, Bouillon R. Disorders of calcium homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2003;17:529–46.
11. Turken SA, Cafferty M, Silverberg SJ, De la Cruz L, Cimino C, Lange DJ, et al. Neuromuscular involvement in mild, asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Am J Med.* 1989;87:553–7.
12. Solomon BL, Schaaf M, Smalldridge RC. Psychologic symptoms before and after parathyroid surgery. *Am J Med.* 1994;96:101–6.
13. Walker MD, Silverberg SJ. Cardiovascular aspects of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2008;31:925–31.
14. Bates D, Clark NG, Cook RI, Garber JR, Hellman R, Jellinger PS, et al. American College of Endocrinology and American Association of Clinical Endocrinologists position statement on patient safety and medical system errors in diabetes and endocrinology. *Endocr Pract.* 2005;11:197–202.
15. Silverberg SJ, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. En: Rosen CJ, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* 7th ed. Washington: American Society for Bone and Mineral Research; 2008. p. 302–6.
16. Stewart AF. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med.* 2005;352:373–9.
17. Fuleiham Gel-H. Familiar benign hypocalcemic hypercalcemia. *J Bone Miner Res.* 2002;17 Suppl 2:N51.
18. Nissen PH, Christensen SE, Heichendorff L, Brixen K, Mosekilde L. Molecular genetic analysis of the calcium sensing receptor gene in patients clinically suspected to have familiar hypocalcemic hypercalcemia: phenotypic variation and mutation spectrum in a Danish population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4373.
19. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med.* 2004;350:1746–51.
20. El-Hajj Fuleihan G, Brown EM, Heath III H. Familial benign hypocalcemic hypercalcemia and neonatal primary hyperparathyroidism. En: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, editores. *Principles of bone biology.* 2nd ed. San Diego: Academic Press; 2002. p. 1031–45.
21. Bilezikian JP, Khan AA, Potts Jr JT, on behalf of the 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;94:335–9.
22. Horwitz M, Hodak SP, Steward AF. Non parathyroid hypercalcemia. En: Rosen CJ, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* 7th ed. Washington: American Society for Bone and Mineral Research; 2008. p. 317–22.
23. Silverberg SJ, Bilezikian JP. “Incipien” primary hyperparathyroidism: a “forme frusta” of an old disease. *J Clin Endocrinology Metab.* 2003;88:5348.
24. Tordjman KM, Greenman Y, Osher E, Sofer Y, Stern N. Characterization of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Am J Med.* 2004;117:861.
25. Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin End Metab.* 2007;92:3001.
26. Brixen K, Mosekilde L. *Primer on the metabolic disease and disorders of mineral metabolism.* 30. Barcelona: ASBMR; 2006, 228–233.