



Generalidades del hiperparatiroidismo primario

Overview of primary hyperparathyroidism



¹ **Dra. Viviana Badilla Maroto**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0002-0374-7199>

² **Dr. Han Fei Tomy Lei Liu**

Investigador independiente, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0002-1857-2539>

³ **Dr. Pablo Carazo Caballero**

Investigador independiente, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0009-0000-8340-987X>

Recibido
13/03/2023

Corregido
15/04/2023

Aceptado
20/04/2023

RESUMEN

El hiperparatiroidismo primario es una de las enfermedades endocrinológicas más frecuentes. Su incidencia incrementa con la edad y el estado posmenopáusico. Se caracteriza por hipersecreción de la hormona paratiroidea proveniente de las glándulas paratiroides. El diagnóstico se realiza al demostrar un aumento de la hormona paratiroidea, lo cual resulta en aumento del calcio y disminución del fosfato sérico. Las manifestaciones clínicas se dan principalmente a nivel óseo, renal, musculoesquelético, gastrointestinal y neuropsiquiátrico; aunque un gran número de pacientes hoy en día se diagnostican en su etapa asintomática. Su principal etiología la constituye los adenomas paratiroides, los cuales representan hasta el 80-85% de los casos. La resección quirúrgica de las paratiroides constituye el único tratamiento definitivo. Aquellos pacientes que no son candidatos a la cirugía, el manejo médico permite un adecuado control de la enfermedad. La importancia de que el personal de salud identifique y realice un diagnóstico de la enfermedad radica en que un diagnóstico precoz y tratamiento oportuno permite modificar el curso de la enfermedad, así como mejorar significativamente la calidad de vida del paciente.

PALABRAS CLAVE: hiperparatiroidismo primario; hipercalcemia; hormona paratiroidea; bifosfonato; calcimiméticos.

ABSTRACT

Primary hyperparathyroidism is one of the most frequent endocrinological diseases. The incidence increases with age and postmenopausal status. It is characterized by hypersecretion of parathyroid hormone from the parathyroid glands. Diagnosis is made by demonstrating increased parathyroid hormone, resulting in increased calcium and decreased serum



phosphate. The clinical manifestations occur mainly at the bone, renal, musculoskeletal, gastrointestinal, and neuropsychiatric levels; although a large number of patients today are diagnosed in their asymptomatic stage. Its main etiology is parathyroid adenomas, which represent up to 80-85% of cases. Surgical resection of the parathyroids is the only definitive treatment. For those patients who are not candidates for surgery, medical management allows adequate control of the disease. The importance of health personnel to identify and make a diagnosis of the disease lies in the fact that early diagnosis and timely treatment allows to modify the course of the disease, and significantly improve the patient's quality of life.

KEYWORDS: primary hyperparathyroidism; hypercalcemia; parathyroid hormone; bisphosphonates; calcimimetics.

¹ Médica general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: [MED18102](#). Correo: viviana-badilla@hotmail.com

² Médico general, graduado de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: [MED18049](#). Correo: leiltomy@gmail.com

³ Médico general, graduado de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: [MED18085](#). Correo: pc_0701@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El hiperparatiroidismo primario es uno de los trastornos endocrinos más frecuentes, tras la diabetes y patologías tiroideas (1). La incidencia incrementa con la edad y es más común en mujeres que en hombres (2,3).

Esta enfermedad se caracteriza por hiperproducción de la hormona paratiroidea (PTH) por parte de la glándula. Esto genera alteraciones en el metabolismo del calcio y fósforo, lo cual lleva a la hipercalcemia e hipofosfatemia (2,4). Los niveles elevados de PTH conducen a hipercalcemia mediante el incremento de la reabsorción de calcio a nivel tubular, resorción ósea mediada por osteoclastos y aumento de la síntesis renal de 1.25-dihidroxicolecalciferol, la cual, a su vez, promueve el aumento de calcio intestinal y la absorción del fosfato (3).

La mayoría de individuos presentan una etapa asintomática inicial, la cual evoluciona a etapa sintomática con signos y síntomas no específicos de hipercalcemia, fragilidad esquelética, nefrolitiasis y nefrocalcinosis (3). La resección quirúrgica de las paratiroides constituye el único tratamiento definitivo. Para aquellos pacientes que no son candidatos a la cirugía, el manejo

médico permite un adecuado control de la enfermedad (5).

En esta revisión se discutirá la fisiología de la PTH, así como la etiología de su producción anómala. Se describirán los efectos del hiperparatiroidismo en el cuerpo humano y el proceso diagnóstico para detectarlo. Por último, se mencionan las estrategias terapéuticas existentes en el tratamiento de esta enfermedad, ya que es una enfermedad cuya incidencia y prevalencia han incrementado en los últimos años; y un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno permiten modificar el curso de la enfermedad, así como mejorar significativamente la calidad de vida del paciente.

MÉTODO

Para la elaboración de este artículo se llevó a cabo una revisión bibliográfica extensa. La búsqueda fue realizada mediante las bases de datos PubMed, Clinical Key y Nature. Se utilizaron referencias con no más de cinco años de antigüedad, comprendidas entre los años 2018 y 2023. Se tomaron en cuenta publicaciones escritas en inglés y en español. Se utilizaron palabras claves como “hiperparatiroidismo primario”,

“hipercalcemia” y “hormona paratiroidea”. Se incluyeron artículos tipo revisiones bibliográficas, reportes de casos y metaanálisis; para un total de 21 referencias de relevancia.

FISIOLOGÍA DE LA HORMONA PARATIROIDEA

La PTH es sintetizada por las glándulas paratiroides, estas son cuatro glándulas ubicadas usualmente en la cara posterior de la glándula tiroides (2). Las células principales de la glándula paratiroidea tienen receptores sensibles a calcio (CaSR). Al percibir niveles bajos de calcio se activan estos receptores y se inicia la síntesis de PTH. Esta hormona es liberada a circulación, donde rápidamente se dirige a sus órganos efectores principales, que son los huesos, el riñón y el tracto gastrointestinal. Tiene una vida media corta de 2-5 minutos y posteriormente es metabolizada por el hígado y el riñón (6).

A nivel óseo, los dos principales actores son los osteoblastos y los osteoclastos. La PTH actúa a nivel de osteoblastos, induciendo la producción y liberación del ligando RANK (RANK-L). El RANK-L se acopla al receptor RANK que se encuentra en la membrana de los osteoclastos. El acople del RANK-L a su receptor conlleva al aumento de la resorción ósea mediante la activación del osteoclasto. Las distintas sustancias y enzimas liberadas por el osteoclasto destruyen la matriz ósea, liberando calcio y fosfato a la circulación (4,7,8).

A nivel renal, la PTH aumenta la actividad y sensibilidad a la alfa-1-hidroxilasa. Esta es una enzima que cataliza la reacción de 25-hidroxicolecalciferol a 1,25-dihidroxicolecalciferol, conocida como calcitriol o vitamina D activada. La vitamina D aumenta la expresión de canales de calcio

a nivel intestinal, por lo que aumenta su reabsorción (6).

Las nefronas tienen receptores de PTH, los cuales al activarse llevan a la disminución de la reabsorción de fosfato a nivel del túbulo contorneado proximal mediante la inhibición del co-transportador de sodio-fosfato, que se encarga de la reabsorción. A nivel de túbulo contorneado distal, la PTH estimula el intercambiador de calcio-fosfato, de manera que se da la reabsorción de calcio a expensas del fosfato. Este mecanismo es por el cual la PTH disminuye los niveles séricos de fosfato (4).

Como efecto neto de la hormona paratiroidea, se tiene la hipercalcemia e hipofosfatemia, así como fosfaturia (4).

ETIOLOGÍA DEL HIPERPARATIROIDISMO

En el hiperparatiroidismo primario (HPP), el problema inherente se encuentra a nivel de la glándula paratiroidea. Existe una hipersecreción causada más frecuentemente por un adenoma o hiperplasia de la glándula. Los adenomas en la glándula paratiroidea constituyen el 80-85% de los casos de hiperparatiroidismo primario. Estos casos aumentan con la edad y durante la posmenopausia en las mujeres (1,2). En el 10-15% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario, este se puede atribuir a hiperfunción glandular (2). Dentro de este grupo se encuentran los casos de hiperplasia glandular e hiperproducción hormonal por causas hereditarias. Entre las causas hereditarias destacan condiciones como la hipercalcemia primaria neonatal, hipercalcemia hipocalciúrica familiar, hiperparatiroidismo familiar aislado y los síndromes de neoplasias endocrinas múltiples, particularmente MEN I y MEN II (1).

En el hiperparatiroidismo secundario existe un aumento de la PTH con una glándula paratiroidea normofuncional. Existe una enfermedad en otro órgano (riñón, hígado, intestino u otro), la cual causa hipocalcemia y consecuente aumento de la secreción de PTH (9). La gran mayoría de los casos se atribuye a enfermedad renal crónica (ERC), sin embargo, cualquier situación que lleve a déficit de vitamina D o interrupción en el metabolismo de calcio y fósforo pueden llevar a esta condición (10). En la ERC hay disminución de la tasa de filtración glomerular, lo cual produce una hiperfosfatemia, al no filtrarse fosfato. En la circulación, el fosfato se une al calcio y se produce una disminución de los niveles de calcio libre circulantes. El CaSR, al detectar niveles bajos de calcio libre, activa la producción y liberación de PTH. Por esta razón, el hiperparatiroidismo secundario se presenta con hiperfosfatemia con calcemia limítrofe o hipocalcemia, a diferencia del hiperparatiroidismo primario (11-13).

Cuando existe una condición de hiperparatiroidismo secundario prolongado, el estímulo constante para la producción de PTH lleva a incremento basal en la actividad de la glándula paratiroidea (9). Eventualmente, se pierde el sistema de autocontrol, de modo que aun cuando se corrigen los niveles de calcio, persiste la hiperproducción de PTH. Esto se conoce como hiperparatiroidismo terciario, y se trata de la progresión del hiperparatiroidismo secundario (14).

CLÍNICA: SIGNOS Y SÍNTOMAS

La osteítis fibrosa quística es la manifestación clásica del hiperparatiroidismo, aunque en la actualidad esto solo se evidencia en aproximadamente el 10% de los casos. La actividad acelerada de los osteoclastos genera

desmineralización ósea y alteraciones en su anatomía. Otras manifestaciones óseas que se pueden presentar son la osteoporosis por pérdida de hueso cortical y la enfermedad periodontal (3).

A nivel renal, se da un aumento en los depósitos de calcio que genera nefrocalcinosis (depósito renal), nefrolitiasis (depósito ureteral) y fallo renal, cuyas manifestaciones van desde alteraciones en la capacidad de concentración de la orina hasta enfermedad renal crónica (1).

Los signos y síntomas de hipercalcemia usualmente son relativos al nivel de calcio. Se puede evidenciar dolor abdominal causado por disminución de la motilidad, asociado a constipación, náusea y vómito (15). Otras manifestaciones posibles son las úlceras pépticas, síntomas neuropsiquiátricos, cansancio, letargia, coma, alteraciones del ritmo cardiaco, y enfermedad en vasos periféricos por depósito de calcio (1,3).

DIAGNÓSTICO

Se debe realizar una anamnesis detallada para descartar otras causas de hipercalcemia, como consumo de medicamentos con litio, historia de malignidades, hipertiroidismo y otras comorbilidades (1).

El diagnóstico de hiperparatiroidismo primario se realiza mediante pruebas bioquímicas, en las cuales se documenta un calcio elevado (posterior a corrección de albúmina) y PTH elevada (5). Debe corregirse el calcio sérico, ya que la hipoalbuminemia puede enmascarar la hipercalcemia. El calcio corregido debe calcularse con la fórmula: $Ca \text{ corregido} = \text{nivel de Ca sérico mg/dl} + 0.8 \times (4 - \text{albumina sérica g/dl})$ (5). La evidencia de niveles de PTH elevados (normales 11-65 pg/ml) con

hipercalcemia (mayor a 10.5 mg/dl) confirman el diagnóstico (16).

Otros datos que se pueden encontrar son aumento de fosfatasa alcalina sérica, aumento de alfa-1-hidroxilasa renal y aumento de vitamina D (17). Estudios de orina permiten identificar hipercalciuria donde existe una excreción de calcio superior a 250mg/ día en mujeres y 300mg/ día en hombres (5,18); además, permite diferenciar entre una hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) y el hiperparatiroidismo primario. Ante la HHF se obtiene un calcio en orina de 24h menor a 100mg (5).

Se deben realizar distintos estudios para identificar compromiso orgánico, así como estudios de la glándula paratiroides para identificar presencia de hiperplasia o adenomas. Es por ello que, ante el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario, a los pacientes también se les debe realizar: cálculo del riesgo cardiovascular, medición de la tasa de filtración glomerular, densitometría ósea, y ultrasonido de las vías urinarias (9).

La radiografía convencional de las extremidades también es útil para evidenciar resorción subperióstica o presencia de quistes en caso de osteítis fibrosa quística. Estudios de imagen más avanzados como tomografías, resonancias o inclusive estudios nucleares como sestamibi con tecnecio 99 son de utilidad para localizar los adenomas con mayor precisión como parte de los estudios prequirúrgicos (16,19).

TRATAMIENTO

Al haberse realizado el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario, el paciente debe ser referido para manejo por especialistas.

La paratiroidectomía constituye el único tratamiento definitivo del hiperparatiroidismo

primario. Este se realiza cuando el paciente es sintomático, sin embargo, también se puede considerar en pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos, tomando en cuenta factores como edad del paciente, afección renal, presencia de osteoporosis o fracturas patológicas, niveles de calcio, entre otros (5,20).

El manejo médico se considera en pacientes no candidatos a cirugía, pacientes con osteoporosis, baja densidad mineral ósea o cirugía fallida (3,5). Dentro de las medidas básicas se encuentra la hidratación y suplementación de vitamina D de 600-1000 UI/ día, ya que se ha demostrado que el déficit de vitamina D exacerba los síntomas de hipercalcemia (5,18). Se recomienda mantener los niveles de vitamina D mayores a 30 ng/ml e inferiores al valor del laboratorio indicado como límite superior normal (18).

Dentro de los medicamentos utilizados en el hiperparatiroidismo primario destacan la terapia de reemplazo hormonal (TRH), bifosfonatos y cinacalcet. El tratamiento hormonal sustitutivo en mujeres postmenopáusicas con enfermedad asintomática leve ha demostrado que aumenta la densidad mineral ósea (DMO) y es una opción para la protección esquelética (3). Al igual que la TRH, los bifosfonatos son útiles para mejorar la DMO, pero no tienen efecto alguno en los niveles de calcio (5). Esta terapia antirresortiva se puede utilizar en combinación para la protección del esqueleto óseo en pacientes con osteoporosis que no proceden con la cirugía (3). El cinacalcet es un agente calcimimético que reduce los niveles séricos de calcio y PTH (3). Actúa activando el CaSR en las células paratiroides lo cual inhibe la secreción de PTH y de esta manera se incrementa la excreción renal de calcio. Disminuye los niveles séricos de calcio, pero no tiene efecto en la DMO (5). Está indicado

para casos de carcinoma paratiroideo, en pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis, y en casos de hiperparatiroidismo primario no candidatos a tratamiento quirúrgico (21).

Para los pacientes que no son candidatos a un abordaje quirúrgico se recomienda un seguimiento a lo largo de la vida, este incluye concentraciones séricas de calcio y vitamina D de manera anual, densitometría ósea cada 1 o 2 años y aclaramiento de creatinina anual (18).

CONCLUSIONES

El hiperparatiroidismo primario es una alteración en las glándulas paratiroides caracterizado por hiperproducción de la PTH, lo cual resulta en hipercalcemia. La principal causa la representan los adenomas paratiroides, los cuales constituyen hasta 85% de los casos. Otras causas son generalmente condiciones hereditarias, que se caracterizan por hiperplasia e hiperactividad de glándula. Las manifestaciones clínicas se dan principalmente a nivel óseo, con formación de quistes, osteoporosis y fibrosis; y a nivel renal con nefrolitiasis o nefrocalcinosis. Otras manifestaciones clínicas debidas a la hipercalcemia involucran síntomas musculoesqueléticos, gastrointestinales y neuropsiquiátricos. El diagnóstico se da al detectar niveles elevados de hormona paratiroidea, con hipercalcemia e hipofosfatemia. El tratamiento ideal es la paratiroidectomía, ya que es la única opción curativa que puede normalizar la función de la paratiroides. El manejo médico se indica a pacientes que no son candidatos a la cirugía. En caso de existir insuficiencia de vitamina D, debe corregirse; antirresortivos ofrecen protección esquelética, y el cinacalcet se reserva para controlar la hipercalcemia.

REFERENCIAS

1. Kowalski G, Buła G, Żądło D, Gawrychowska A, Gawrychowski J. Primary hyperparathyroidism. *Endokrynol Pol* [Internet]. 30 Ene 2020 [citado el 16 Feb 2023];71(3):260-270. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32797471/>
2. Walker M, Silverberg S. Primary Hyperparathyroidism. *Nature Reviews Endocrinology* [Internet]. 8 Sep 2018 [citado el 16 Feb 2023];14(2):115–25. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28885621/>
3. Dandurand K, Ali D, Khan A. Primary Hyperparathyroidism: A Narrative Review of Diagnosis and Medical Management. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 9 Abr 2021 [citado el 16 Feb 2023];10(8):1604. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33918966/>
4. Potts J, Juppner H. Trastornos de las glándulas paratiroides y homeostasis de calcio. En: Jameson L, Kasper D, Longo D, Fauci A, Hauser S, Loscalzo J. *Harrison Principios de Medicina Interna*. Ciudad de México: McGrawHill; 2018. p. 2921-2941.
5. Islam A. Advances in the diagnosis and the management of primary hyperparathyroidism. *Therapeutic Advances in Chronic Disease* [Internet]. 11 Ene 2021 [citado el 16 Feb 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34178298/>
6. Goltzman D, Mannstadt M, Marcocci C. Physiology of the Calcium-Parathyroid Hormone-Vitamin D Axis. *Frontiers of Hormone Research* [Internet]. 2018 [citado el 16 Feb 2023];50:1-13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29597231/>
7. Wein M, Kronenberg H. Regulation of Bone Remodeling by Parathyroid Hormone. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 01 Ago 01, 2018 [citado el 16 Feb 2023];8(8):a031237. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29358318/>
8. Chen T, Wang Y, Hao Z, Hu Y, Li J. Parathyroid hormone and its related peptides in bone metabolism. *Biochem Pharmacol* [Internet]. Oct 2021 [citado el 16 Feb

- 2023];192:114669. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34224692/>
9. Jawaid I, Rajesh S. Hyperparathyroidism (primary) NICE guideline: diagnosis, assessment, and initial management. *British Journal of General Practice* [Internet]. 25 Jun 2020 [citado el 16 Feb 2023];70(696):362–363. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32586826/>
10. Messa P, Alfieri C. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism. *Front Horm Res* [Internet]. 2019 [citado el 16 Feb 2023];51:91-108. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30641516/>
11. Rodríguez-Ortiz ME, Rodríguez M. Recent advances in understanding and managing secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *F1000Res* [Internet]. 01 Sep 2020 [citado el 16 Feb 2023];9:F1000 Faculty Rev-1077. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32913635/>
12. Habas E, Eledrisi M, Khan F, Elzouki A. Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease: Pathophysiology and Management. *Cureus* [Internet]. 14 Jul 2021 [citado el 17 Feb 2023];13(7):e16388. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34408941/>
13. Brandenburg V, Ketteler M. Vitamin D and Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease: A Critical Appraisal of the Past, Present, and the Future. *Nutrients* [Internet]. 22 Jul 2022 [citado el 17 Feb 2023];14(15):3009. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35893866/>
14. Palumbo V, Palumbo V, Damiano G, Messina M, Fazzotta S, Lo Monte G, Lo Monte Al. Tertiary hyperparathyroidism: a review. *Clin Ter* [Internet]. 05 May 2021 [citado el 16 Feb 2023];172(3):241-246. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33956045/>
15. Pokhrel B, Leslie S, Levine S. Primary Hyperparathyroidism. [Internet]. 28 Nov 2022 [citado el Feb 20, 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28722924/>
16. Zhu C, Sturgeon C, Yeh M. Diagnosis and Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA* [Internet]. 24 Mar 2020 [citado el Feb 20, 2023];323(12):1186-1187. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32031566/>
17. Schini M, Jacques R, Oakes E, Peel N, Walsh J, Eastell R. Normocalcemic Hyperparathyroidism: Study of its Prevalence and Natural History. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 01 Abr 2020 [citado el Feb 20, 2023];105(4):e1171–86. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32072184/>
18. Bilezikian JP, Silverberg SJ, Bandeira F, Cetani F, Chandran M, Cusano NE, Ebeling PR, Formenti AM, Frost M, Gosnell J, Lewiecki EM, Singer FR, Gittoes N, Khan AA, Marcocci C, Rejnmark L, Ye Z, Guyatt G, Potts JT. Management of Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* [Internet]. Nov 2022 [citado el 16 Feb 2023];37(11):2391-2403. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36054638/>
19. Bocalatte L, Gómez N, Olivera S, Yanzon A, Abuawad C, Smith D, Mazzaro E, Figari M. Ectopic hyperparathyroidism. Detection of mediastinal localization. *Medicina* [Internet]. 2020 [citado el 16 Feb 2023];80(1):39-47. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32044740/>
20. Silva BC, Cusano NE, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. Oct 2018 [citado el 17 Feb 2023];32(5):593-607. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30449543/>
21. Chandran M, Bilezikian JP, Lau J, Rajeev R, Yang SP, Samuel M, Parameswaran R. The efficacy and safety of cinacalcet in primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and cohort studies. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. Jun 2022 [citado el Feb 20, 2023];23(3):485-501. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35041148/>