

Hiperparatiroidismo primario

Daniel Rappoport W.^{1,2}, María Gabriela Caballero Q.³, Natalia Cortés B.⁴,
Patricio Cabané T.¹, Patricio Gac E.¹ y Francisco Rodríguez M.¹

¹Departamento de Cirugía
Hospital Clínico Universidad
de Chile. Santiago, Chile.

²Departamento de Cirugía,
Clínica Alemana de Santiago.
Santiago, Chile.

³Departamento de Medicina,
Hospital Clínico Universidad
de Chile. Santiago, Chile.

⁴Departamento de Anestesia,
Hospital Clínico Universidad
de Chile. Santiago, Chile.

Recibido 2020-06-21 y
aceptado 2020-08-16

Correspondencia a:
Dr. Daniel Rappoport W.
dr.rappoport@gmail.com

Primary hyperparathyroidism

Primary hyperparathyroidism (PHP) is defined as an endocrine disorder characterized by hypercalcemia and elevated or inadequately normal parathyroid hormone (PTH) levels resulting from the excessive secretion of PTH from one or more parathyroid glands. The cause of this disorder is due, in 85%, to a single parathyroid adenoma and most cases (95%) are sporadic, without an identifiable etiologic factor. PHP is asymptomatic in most patients, however, classic symptoms or signs include those derived from renal involvement, where nephrolithiasis is the most frequent clinical manifestation, and those derived from bone affection and hypercalcemia. The diagnosis is biochemical, without the need for an imaging study, which is performed only as pre-surgical locator tests. The definitive treatment is surgical, being the parathyroidectomy with cervical approach the procedure of choice.

Key words: primary hyperparathyroidism; parathyroid hormone; hypercalcemia.

Resumen

El hiperparatiroidismo primario (HPP) se define como un trastorno endocrinológico caracterizado por hipercalcemia y niveles de hormona paratiroidea (PTH) elevados o inadecuadamente normales resultado de la secreción excesiva de PTH de una o más glándulas paratiroides. Con respecto a la causa, en un 85% se debe a un adenoma paratiroideo único y un 95% de los casos son esporádicos, sin un factor etiológico identificable. La presentación clásica en la mayoría de los casos es de forma asintomática, sin embargo, sus síntomas o signos clásicos incluyen los derivados de la afectación renal, donde la nefrolitiasis es la manifestación clínica más frecuente de la afectación ósea y de la hipercalcemia. El diagnóstico es bioquímico, sin necesidad de estudio imagenológico, el cual se realiza únicamente como pruebas localizadoras prequirúrgicas. El tratamiento definitivo es quirúrgico, siendo la paratiroidectomía con abordaje cervical el procedimiento de elección.

Palabras clave: hiperparatiroidismo primario; hormona paratiroidea; hipercalcemia.

Definición, epidemiología y etiología

El hiperparatiroidismo primario (HPP) se define como un trastorno endocrinológico caracterizado por niveles de hormona paratiroidea (PTH) elevados como resultado de la secreción excesiva de una o más glándulas paratiroides¹. Este aumento de la secreción de PTH es autónomo y no se inhibe por la hipercalcemia. El aumento de la secreción de PTH actuando sobre sus órganos diana (hueso y riñón), aumenta las concentraciones de calcio en el espacio extracelular.

El HPP es una enfermedad endocrinológica muy frecuente. Su prevalencia se estima entre 0,1% al

2% de la población. Es más prevalente en mujeres que hombres en una proporción 3:1 y la máxima incidencia se encuentra entre los 50-60 años¹.

Con respecto a su etiología, la gran mayoría corresponde a un adenoma paratiroideo único (85%), en el 10%-15% se trata de una hiperplasia de las 4 glándulas, 5% corresponden a adenomas múltiples y menos del 1% a un carcinoma paratiroideo².

La mayoría de los casos de HPP son esporádicos (95%), sin un factor etiológico identificable. Sin embargo, se han identificado factores de riesgo tales como la edad, sexo femenino, uso crónico de litio, exposición a radiación ionizante, entre otros³. También, se han descrito algunas alteraciones genéticas,

como mutaciones que afectan a oncogenes (ciclina D1, RET) o genes supresores tumorales (NEM 1, HRPT2)².

Si bien la mayoría de los casos de HPP son esporádicos, existe un significativo subgrupo (5%) que se consideran formas familiares. Dentro de este grupo destaca el síndrome neoplasia endocrina múltiple (NEM) que corresponde a un síndrome tumoral hereditario caracterizado por afectación de glándulas endocrinas⁴. Se describen dos tipos asociados a HPP: NEM 1 y NEM 2A.

El síndrome NEM 1 está caracterizado por una predisposición a neoplasias primaria de paratiroides, enteropancreáticas e hipófisis⁵. El HPP es la afectación más prevalente en el síndrome NEM 1 y suele ser la primera manifestación. Los tumores paratiroides tienen una alta penetrancia, afectando cerca del 100% de los pacientes a los 50 años.

En estos casos el HPP se desarrolla en edades más tempranas, por lo general a partir de los 20 años (*versus* 60 años en los casos esporádicos) y la frecuencia es igual para ambos sexos⁴. La mutación genética identificable es sobre la proteína menina, que es una proteína supresora de tumores. Esto se traduce habitualmente en una enfermedad multiglandular, lo cual sumado a la importante prevalencia de glándulas ectópicas le otorga al HPP asociado a NEM 1 un alto riesgo de recurrencia⁶.

Por otro lado, el síndrome NEM 2A solo en el 20% de los casos se asocia a hiperparatiroidismo y se caracteriza más bien por carcinoma medular de tiroides y feocromocitoma⁷.

Manifestaciones clínicas

El HPP se presenta de forma asintomática en un 85% de los pacientes². En las últimas décadas la forma clínica del HPP ha ido variando importantemente¹. Han disminuido las formas clásicas que se describen con síntomas graves y deterioro progresivo del estado general y, en la actualidad, son pacientes asintomáticos diagnosticados con control de rutina⁸.

Los síntomas o signos clásicos del HPP incluyen los derivados de la afectación renal (litiasis e insuficiencia renales por nefrocalcinosis), la afectación ósea (osteítis fibrosa quística, osteoporosis de predominio cortical, condrocalcinosis y artritis) y la hipercalcemia (poliuria, polidipsia, dolor abdominal, debilidad muscular y confusión, coma y parada cardíaca en la tormenta paratiroidea). Sin embargo, las manifestaciones específicas del HPP son la nefrolitiasis y la osteítis fibrosa quística, que caracterizan

el fenotipo clásico de la enfermedad. La nefrolitiasis es la manifestación clínica más frecuente (15%-20% de los casos). Además, en el 5% de los pacientes con nefrolitiasis se puede identificar un HPP⁸.

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Dada la inespecificidad de la clínica y la ausencia de síntomas, el diagnóstico se establece mediante estudios de laboratorio. El diagnóstico de HPP se confirma con la presencia de hipercalcemia o calcio corregido en rango normal-alto, en presencia de PTH elevada o inapropiadamente normal, y niveles de fósforo bajo, conformando el patrón clásico de HPP. Además, clásicamente se encuentran dentro de las alteraciones de laboratorio niveles altos de fosfatasa alcalina.

Para realizar el diagnóstico diferencial, además de calcio, PTH y fósforo, se determinarán los valores de cloro, creatinemia, 25-hidroxivitamina D y calciuria corregida con creatinina en orina de 24 h.

En pacientes ambulatorios la causa más común de hipercalcemia es HPP mientras que en pacientes hospitalizados es por neoplasias⁹. Teniendo esto en cuenta, y dado que el HPP, y los procesos malignos son las dos causas más frecuentes de hipercalcemia, es importante tenerlo en consideración a la hora de plantear el diagnóstico diferencial. Lo que nos orienta al diagnóstico en la hipercalcemia de origen tumoral, junto con la clínica, es la presencia de PTH suprimida (excepto en los raros casos de tumores productores de PTH donde esta se encuentra elevada)¹⁰.

Otro diagnóstico diferencial por considerar es la hipercalcemia hipocalciúrica familiar, síndrome familiar con herencia autosómica dominante que 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. La forma de diferenciar esta entidad clínica del HPP 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/creatinina¹⁰.

Por último, frente a una hipercalcemia, dos fármacos merecen especial consideración cuando se evalúa a un paciente con hiperparatiroidismo: los diuréticos tiazídicos y el litio¹⁰.

Recientemente, se han descrito dos variantes del HPP. Una es el HPP normocalcémico, que se caracteriza por normocalcemia y valores de PTH consistentemente elevados y la otra es el HPP nor-

mohormonal, caracterizado por hipercalcemia y valores de PTH dentro del rango normal¹¹.

En la variante normocalcémica se informó que los niveles de fosfato son más elevados y que los de la vitamina D son más bajos que en la variante hipercalcémica. Por definición, los niveles de calcio ionizado y de vitamina D, la calciuria y la función renal deben ser normales para distinguir esta entidad del hiperparatiroidismo secundario¹².

Un reciente estudio de Kiriakopoulos et al. (2018)¹¹, describió las diferencias entre estas variantes en un grupo de pacientes tratados quirúrgicamente. Concluyó que los pacientes con HPP normocalcémico presentaban un menor peso del adenoma, un menor valor predictivo positivo en el ultrasonido y una menor tasa de concordancia de este con el MIBI, lo que la convierte en una variante con mayor desafío diagnóstico y terapéutico. Por otra parte, una característica clave de su estudio fue que la mayoría de los pacientes del grupo HPP normohormonal, albergaban adenomas únicos (90,9%), mientras que la incidencia de enfermedad multiglandular era del 9,1%. Este hallazgo es consistente con la mayoría de los estudios en la literatura en los que la mayoría de los pacientes con HPP normocalcémico exhibían enfermedad de la glándula única.

Estudio

Las pruebas de imagen no tienen utilidad para el diagnóstico de esta afección, únicamente son pruebas localizadoras prequirúrgicas¹³. Sin embargo, la utilización de las técnicas de imagen para localizar los adenomas paratiroides se ha generalizado por la introducción de la paratiroidectomía mínimamente invasiva (PMI). Las técnicas de localización de preferencia son la gammagrafía paratiroidea con Tc99 sestamibi (asociado o no a SPECT) y la ecografía de alta resolución. La gammagrafía con Tc99 sestamibi presenta una sensibilidad del 90% para adenomas únicos, la cual disminuye para adenomas múltiples e hiperplasia de las glándulas¹⁴. Con respecto a la ecografía, según el metaanálisis de Cheung et al.¹⁵, la sensibilidad para localizar adenomas es de un 76,1%. Es de vital importancia realizar la ecografía para la planificación quirúrgica ya que además nos permite detectar la presencia de nódulos tiroideos¹³.

En casos complejos, en lesiones ectópicas o en pacientes con cirugía cervical previa, se pueden utilizar otras técnicas como la tomografía computarizada 4D, cuya sensibilidad es de hasta 89,4%¹⁵. En pacientes que requieran una reoperación por

hiperparatiroidismo persistente es de utilidad la resonancia magnética. Actualmente, en resonadores de 3 Tesla la sensibilidad y especificidad para detectar adenomas paratiroides se han reportado de hasta 97,7% y 97,5% respectivamente¹⁶.

Tratamiento

La paratiroidectomía es el único tratamiento definitivo del HPP. Las indicaciones quirúrgicas incluyen a todos los pacientes que estén sintomáticos y dentro de los asintomáticos:

- Menor de 50 años.
- Calcio sérico mayor a 1 mg/dl que el límite normal superior.
- Velocidad de filtración glomerular estimada menor a 60 mL/min, calciuria > 400 mg/día o nefrolitiasis o nefrocalcinosis demostrada por radiografía, ultrasonido o TC.
- Densidad ósea con T score < 2,5 DS o antecedente de fractura vertebral previa asintomática¹⁷.

Aunque la exploración cervical bilateral ha sido el tratamiento de elección tradicional de esta enfermedad, avances tecnológicos recientes han revolucionado el campo de la paratiroidectomía y han hecho posible una intervención focalizada o mínimamente invasiva¹⁸.

Históricamente la cirugía consistía en explorar de forma bilateral a través de una incisión cervical las cuatro glándulas paratiroides con un rango alto de curabilidad, de hasta un 97%¹⁹. La optimización de los métodos de localización preoperatoria y la monitorización de PTH intraoperatoria ha dado pie para técnicas abiertas mínimamente invasivas, con un mejor resultado estético y un menor tiempo operatorio y de recuperación postoperatoria. Para definir el éxito de la medición de la PTH intraoperatoria, se utilizan los criterios de Miami ($\geq 50\%$ de caída de la concentración plasmática de la PTH desde el nivel basal más elevado (preincisional o preexcisional), 10 min después de la escisión de la glándula), y criterio de Miami modificado donde, además, la PTH alcanza rangos normales. Este hecho permitiría descartar la existencia de un segundo adenoma (no extirpado), presente en el 5% de las ocasiones, y sería particularmente útil en las hiperplasias (enfermedad multiglandular)²⁰. En la práctica, minimizan el riesgo de realizar exploraciones cervicales innecesarias sin aumentar excesivamente el riesgo de pasar por alto una enfermedad multiglandular paratiroidea.

Realizar una incisión pequeña cervical anterior, asistida o no de un endoscopio, identificar la glándula

la afectada y researla han sido en las últimas décadas los métodos más utilizados en Estados Unidos, siendo aplicables de forma ambulatoria en casos seleccionados. Los resultados han sido alentadores, los tiempos quirúrgicos pueden ser comparables con la técnica clásica abierta y la disección del tejido es mucho menor en comparación a las otras técnicas con abordajes remotos¹⁹.

Durante el último tiempo, con el objetivo de eliminar completamente las cicatrices externas en el cuerpo, se ha implementado una nueva técnica quirúrgica que utiliza abordajes endoscópicos a través de orificios naturales. Esta técnica se ha adaptado para realizar abordajes cervicales en cirugía de tiroides y paratiroides. Basándose en estos principios, apareció la cirugía endoscópica transoral de la glándula tiroides vía vestibular y su modificación para la cirugía de paratiroides. Cabané et al.¹⁹, publicó el año 2018 el primer caso de un paciente con HPP operado por un acceso transoral endoscópico por vestíbulo oral en Sudamérica de forma exitosa.

Algunos pacientes con HPP no son candidatos al tratamiento quirúrgico o rechazan la intervención. En la actualidad las alternativas al tratamiento quirúrgico incluyen tratamiento hormonal sustitutivo en mujeres, raloxifeno, bifosfonatos y fármacos que actúan en los receptores sensores de calcio de las paratiroides, denominados calcimiméticos. De estos últimos, cinacalcet tiene aprobada la indicación para determinados casos de HPP⁸.

Conclusión

Definimos el hiperparatiroidismo primario como un trastorno endocrinológico frecuente caracterizado por una secreción excesiva de PTH que produce generalmente hipercalcemia y un conjunto de manifestaciones clínicas variables. Dentro de estas, las más específicas son la nefrolitiasis y la osteítis fibrosa quística, que caracterizan el fenotipo clásico de la enfermedad. Sin embargo, en la actualidad, la mayoría de los pacientes son diagnosticados de forma casual tras realizar exámenes de laboratorio de rutina, que se caracteriza por hipercalcemia y concentraciones de PTH elevadas o inapropiadamente normales.

Es por esto que consideramos fundamental fomentar la adherencia de los pacientes a sus controles preventivos y siempre ampliar la historia clínica y exámenes de laboratorio ante la evidencia de una hipercalcemia. Sabemos que esta alteración tiene una alta prevalencia en la población general, por lo que debemos mantener una alta sospecha ante esta patología, para poder tratarla de forma precoz en sus formas asintomáticas.

Respecto al tratamiento, la paratiroidectomía es el único tratamiento definitivo para el HPP. Durante el último tiempo, gracias al desarrollo de técnicas de localización preoperatoria precisas capaces de seleccionar a pacientes con adenoma paratiroideo único, se ha revolucionado el campo de la paratiroidectomía, haciendo posible una intervención focalizada o mínimamente invasiva. Para esto se han utilizado varias técnicas quirúrgicas, incluida una exploración paratiroidea unilateral con incisión mínima, que es la más utilizada, así como también la paratiroidectomía endoscópica, videoasistida y radioguiada. Con una localización preoperatoria óptima, las tasas de curación con procedimientos menos invasivos son similares a las de la exploración bilateral.

Un pilar fundamental en estas nuevas técnicas es la medición intraoperatoria de PTH, que asegurar el éxito de la intervención.

Sin duda, los beneficios de una paratiroidectomía efectiva son múltiples y tienen como finalidad a largo plazo, mejorar la calidad de vida de los pacientes dentro de estos se encuentra la normalización de la calcemia, la eliminación del riesgo de litiasis y el aumento de la masa ósea, con una disminución del riesgo de fractura.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflictos de interés: no hay.

Bibliografía

1. Pulgar D, Jans J, D'Aguzan N, León A, Goñi I, González G, et al. Hiperparatiroidismo primario: manejo quirúrgico. *Rev Chil Cir.* 2014;66:313-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-40262014000400004>
2. Syed H, Khan A. Primary hyperparathyroidism: diagnosis and management in 2017. *Pol Arch Intern Med.* 2017;127:438-41. doi: 10.20452/pamw.4029
3. Haden S, Stoll A, McCormick S, Scott J, Fuleihan G el-H. Alterations in parathyroid dynamics in lithium-treated subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2844-8.
4. Salmeron M, González J, Ríos A, Febrero B, Paricio P. Hiperparatiroidismo primario asociado a neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1). Experiencia en 71 casos. *Rev Cir Esp* 2018;96:627633. doi: 10.1210/jcem.82.9.4218.
5. Kamilaris CD, Stratakis CA. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): an update and the significance of early genetic and clinical diagnosis. *Front Endocrinol.* 2019;10:339. doi: 10.3389/fendo.2019.00339.
6. Wohlk G, Díaz T. Neoplasias endocrinas múltiples. desde el laboratorio al paciente. *Rev Med Clin Condes* 2013;24:778-83. Disponible en: https://www.clinicalascondes.cl/Dev_CLC/media/Imagenes/PDF%20revista%20m%C3%A9dica/2013/5%20septiembre/7_Wohlk.pdf
7. Cetani F, Saponaro F, Borsari S, Marcocci C. Familial and hereditary forms of primary hyperparathyroidism. *Front Horm Res.* 2019;51:40-51. doi: 10.1159/000491037.
8. Muñoz Torres M, García Martín, A. Hiperparatiroidismo primario. *Med Clin (Barc).* 2018;150:226-32. doi: 10.1016/j.medcli.2017.07.020
9. Khoury N, Carmichael K. Evaluation and therapy of hypercalcemia. *Mo Med.* 2011;108:99-103. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6189161/>
10. Cordellat I. Hyperparathyroidism: Primary or Secondary Disease? *Reumatol Clin.* 2012;8:287-91. doi: 10.1016/j.reuma.2011.06.001.
11. Kiriakopoulos A, Petralias A, Linos D. Classic primary hyperparathyroidism versus normocalcemic and normohormonal variants: Do they really differ? *World J Surg.* 2018;42:992-7. doi: 10.1007/s00268-018-4512-2.
12. Walker M, Silverberg S. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14:115-125. doi: 10.1038/nrendo.2017.104
13. San Miguel P, López F, Curto J, Alonso M, Gómez M. Update of the role of Nuclear Medicine techniques in the pre-surgical localization of primary hyperparathyroidism. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2019;38:123-35. doi: 10.1016/j.rem.2018.12.007.
14. Udelsman R, Pasiaka J, Sturgeon C, Young J, Clark O. Surgery for asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:366-72. doi: 10.1210/jc.2008-1761.
15. Cheung K, Wang T, Farrokhyar F, Roman S, Sosa J. A meta-analysis of preoperative localization techniques for patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:577-83. doi: 10.1245/s10434-011-1870-5.
16. Wojtczak B, Syrycka J, Kaliszewski K, Rudnicki J, Bolanowski M, Barczyński M. Surgical implications of recent modalities for parathyroid imaging. *Gland Surg.* 2020;9:86-94. doi: 10.21037/g.2019.11.10
17. Silverberg S, Fuleihan G. Primary hyperparathyroidism: Management. *UpToDate.* 2019. Recuperado el 10 de abril de 2020 desde https://www.uptodate.com/contents/primary-hyperparathyroidism-management?search=hyperparathyroidism%20management&topicRef=15039&source=see_link#H935876580
18. Goldstein R, Blevins L, Delbeke D, Martin W. Effect of minimally invasive radioguided parathyroidectomy on efficacy, length of stay, and costs in the management of primary hyperparathyroidism. *Ann Surg.* 2000;231:732-42. doi: 10.1097/00000658-200005000-00014.
19. Cabané Toledo P, Gac Espinoza P, Rappoport Wurgaft D, Rodríguez Moreno F, Ulloa Suárez J. Paratiroidectomía transoral endoscópica por acceso vestibular oral. Cirugía de paratiroides sin cicatriz. Primer caso realizado en Sudamérica. *Rev Chil Cir.* 2018;70:565-70. Disponible en: <https://www.revistacirugia.cl/index.php/revistacirugia/article/view/119>.
20. Zabala J. Morfocinética glandular en el hiperparatiroidismo primario. Diss. Universidad del País Vasco. 2017. Disponible en: <http://www.oc.lm.ehu.es/Departamento/Investigacion/TesisPDF/Gomez%20Zabala.pdf>