

## DIAGNOSTIC EVALUATION AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

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 on dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA), 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 (total serum calcium corrected by albumin), without guiding signs or symptoms, is the most frequent manifestation of the disease. For the differential diagnosis, PTH<sub>1-84</sub> must be measured, as well as phosphate, chloride, 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium-to-creatinine clearance. Suppressed or inappropriately low PTH<sub>1-84</sub> guides the diagnose toward tumoral hypercalcemia and less frequently to granulomatous disease (sarcoidosis, tuberculosis, etc.), inadequate intake of 1 $\alpha$ -hydroxyvitamin D or calcitriol, vitamin D or A intoxication, lithium intake, endocrinopathies (hyperthyroidism, Addison's disease, etc.) or treatment with thiazides, among other possibilities. Diagnosis of PHPT is confirmed by demonstrating persistent hypercalcemia (or normal-high serum calcium levels) in the presence of inappropriately normal or elevated serum PTH<sub>1-84</sub> concentrations, unless the urinary calcium-to-creatinine clearance ratio is lower than 0.01. In these cases, in the absence of thiazide intake or severe vitamin D deficiency, diagnosis should focus on benign familial hypercalcemic hypocalciuria. Parathyroid gland imaging is useful for localization of PHPT, but not for diagnosis of this entity.

**Key words:** Primary hyperparathyroidism. Hypercalcemia. Familial hypercalcemic hypocalciuria. 25-hydroxyvitamin D. 1,25-dihydroxyvitamin D. Osteoporosis. Osteopenia. Nephrolithiasis.

# Evaluación diagnóstica y diagnóstico diferencial del hiperparatiroidismo primario

JOSÉ MANUEL QUESADA GÓMEZ

*Red Temática de Investigación Cooperativa en Envejecimiento y Fragilidad (RETICEF). Unidad de I+D+i de Sanyres. Centro CEDOS. Unidad de Metabolismo Mineral. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.*

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

Excepcionalmente, en pacientes sintomáticos, el diagnóstico puede hacerse a partir de la sintomatología. El HP siempre debe cribarse en pacientes con historia de cálculos renales, nefrocalcinosis, dolor óseo, fracturas patológicas, resorción subperióstica o que presenten osteoporosis-osteopenia en densitometría ósea de doble fotón o con historia personal previa de irradiación en cuello o familiar de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 o 2.

El diagnóstico de HP es bioquímico. La hipercalcemia (calcio total corregido por albúmina), asintomática, sin signos ni síntomas guía, es la manifestación más frecuente de la enfermedad. Para el diagnóstico diferencial, además de la PTH<sub>1-84</sub>, debe medirse fósforo, cloro, 25-hidroxivitamina D, 1,25-dihidroxivitamina D y calciuria.

La PTH<sub>1-84</sub> suprimida, o inapropiadamente baja, orienta el diagnóstico a hipercalcemia tumoral y, de forma menos frecuente, a enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, tuberculosis, etc.), toma inadecuada de calcitriol o 1 $\alpha$ -hidroxivitamina D, intoxicación por vitamina D o A, toma de litio, endocrinopatías (hipertiroidismo, enfermedad de Addison, etc.), o tratamiento con tiazidas, entre otras.

El diagnóstico de HP se confirma cuando hay hipercalcemia, o calcio en el rango normal-alto, en presencia de PTH<sub>1-84</sub> alta o inapropiadamente normal, excepto si la excreción urinaria de calcio corregido por creatinina es menor de 0,01, en ausencia de toma de tiazidas, o deficiencia grave de vitamina D, que orienta el diagnóstico a la hipocalciuria hipercalcémica familiar.

Las técnicas de imagen son útiles para localizar HP, pero no para su diagnóstico.

**Palabras clave:** Hiperparatiroidismo primario. Hipercalcemia. Hipocalciuria hipercalcémica familiar. 25-hidroxivitamina D. 1,25-hidroxivitamina D. Osteoporosis. Osteopenia. Litiasis renal.

*"En el análisis final se conoce muy poco sobre cualquier cosa, y mucho de lo que parece cierto hoy, mañana resultará ser sólo parcialmente cierto..."*

Albright y Reifenstein<sup>1</sup>.

Correspondencia: Dr. J.M. Quesada Gómez.  
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.  
Avda. Conde de Vallellano, 13, 6.º 1.ª. Córdoba. España.  
Correo electrónico: jmquesada@uco.es.

## 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 en aproximadamente un 1% de la población adulta, pero afecta a más del 2% de la población después de los 55 años, y es 2-3 veces más frecuente en mujeres que en varones.

La causa más frecuente es el adenoma paratiroideo, único en el 80-85% de los casos y doble en aproximadamente el 4%. El resto de los casos se debe a una hiperplasia de las glándulas paratiroides, y en menos de 0,5% de los casos, el HP se debe a carcinoma paratiroideo.

Las presentaciones familiares del HP son poco frecuentes, habitualmente como parte de la neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo 1 (MEN1), pero sobre todo de la MEN tipo 2A (MEN2A), en la cual la prevalencia del HP es del 30%; la del carcinoma medular de tiroides, del 90%, y la del feocromocitoma, del 50%. Hay formas de aparición excepcional, pero muy graves, por lo que deben tenerse en cuenta, como el HP natal o el HP familiar. El HP natal que cursa con hiperplasia masiva de las glándulas paratiroides, hipercalcemia grave e hipocalciuria, relativa hipermagnesemia, es un peligro grave para la vida del recién nacido.

El HP denominado familiar, con menos de 40 familias descritas, es autosómico dominante y se presenta como adenomas paratiroides quísticos o carcinomas. A veces se asocia a tumores fibroideos mandibulares, tumor de Wilms, enfermedad renal poliquística, hamartomas renales o tumores testiculares.

## SÍNTOMAS Y SIGNOS. FORMAS CLÍNICAS DE PRESENTACIÓN DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

La expresión clínica de la enfermedad en los pacientes ha cambiado de modo sustancial desde la descripción realizada por Albright y Reifstein<sup>1</sup> hasta nuestros días<sup>2</sup>.

En el momento de la descripción de la enfermedad por parte de Albright y Reifstein<sup>1</sup> en la década de 1930, además de por la hipercalcemia y sus manifestaciones clínicas, la enfermedad se caracterizaba clínicamente por importantes alteraciones óseas, nefrolitiasis y disfunción neuromuscular.

La afectación ósea más frecuente hasta la década de 1980 fue la osteítis fibrosa quística, caracterizada por resorción subperióstica con afectación distal de falanges, adelgazamiento distal clavicular, aspecto del cráneo en sal y pimienta, erosión de la lámina dental dura y, a veces, quistes y tumores pardos de huesos largos, que producían fracturas patológicas<sup>3</sup>.

La litiasis renal, la nefrocalcinosis y el deterioro de la función renal eran una afectación frecuente, que afectaba a más de la mitad de los pacientes al comienzo de la enfermedad, y aún a más del 30% de los casos en la década de 1960<sup>3,4</sup>.

La llegada de las determinaciones bioquímicas multicanal en la década de 1970 permitió el diagnóstico del HP tan sólo con hipercalcemia moderada y relativamente asintomático. Ésta es la presentación más habitual de nuestros pacientes en la actualidad<sup>4</sup>.

En la mayoría de los pacientes se diagnostica hipercalcemia en una evaluación sistemática por causas no relacionadas con el HP, y presentan valores séricos de calcio discretamente elevados, habitualmente menos de 1 mg/ml por encima del rango de normalidad del laboratorio. El fósforo bajo y el cloro alto habituales en formas más avanzadas pueden ser normales, y la calciuria puede estar sólo discretamente elevada<sup>4</sup>.

En esos pacientes, de forma excepcional, las radiografías demuestran afectación ósea<sup>5</sup>, pero la densitometría ósea de rayos X de doble energía (DEXA) muestra pérdida de hueso<sup>6</sup>, y los pacientes tienen un riesgo de fractura mayor<sup>7</sup>.

Un porcentaje variable según las series, pero que podemos cifrar en el 20-30%, son sintomáticos y presentan afectación renal: litiasis con o sin cólicos, nefrocalcinosis y deterioro funcional<sup>8,9</sup>, raramente afectación neuromuscular proximal<sup>10</sup>. Algunos pacientes presentan debilidad y fatigabilidad, cansancio intelectual y alteraciones psíquicas, como depresión<sup>11</sup>.

Los pacientes también pueden presentar la sintomatología de la hipercalcemia, cuya expresión depende además de los valores de calcio iónico, de la velocidad de instauración y del pH, con un espectro clínico que abarca desde la ausencia de síntomas hasta síntomas graves de hipercalcemia. La mayoría de los síntomas y los signos debidos a hipercalcemia son multiorgánicos, con un grado bajo de especificidad, y la mayoría de las veces no pueden emplearse como signo o síntoma guía diagnóstico<sup>12</sup>.

La afectación gastrointestinal puede cursar con anorexia, náuseas, vómitos y estreñimiento. La úlcera péptica, clásicamente asociada al HP, es excepcional, salvo que éste se dé en un paciente con MEN1, y, en el momento presente, rara vez se observa pancreatitis aguda por la hipercalcemia asociada al HP<sup>12</sup>. Se ha asociado la hipertensión arterial con el HP, pero cuando ocurre, no suele resolverse con la curación quirúrgica. La hipercalcemia también puede causar alteraciones electrocardiográficas, acortamiento QT con bradicardia, bloqueo en grado variable, que puede llegar a ser completo, y en ocasiones aumento de la sensibilidad a digitálicos.

En las formas clásicas del HP se ha descrito calcificación miocárdica, valvular y vascular, con riesgo grave de mortalidad de causa cardiovascular. Estas formas no se dan actualmente en los casos moderadamente evolucionados, pero pueden encontrarse otras manifestaciones, como rigidez vascular y disminución variable del índice ventricular<sup>13</sup>.

## Quesada Gómez JM. Evaluación diagnóstica y diagnóstico diferencial del hiperparatiroidismo primario

La forma de presentación cada vez más frecuente del HP es la forma asintomática, caracterizada por un calcio sérico normal, pero con PTH elevada. El diagnóstico se establece cuando no hay causa aparente de HP secundario, normalidad en la función renal, ausencia de hiper-calciuria y estado de vitamina D adecuado (valores séricos de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] por encima, al menos, de 20 ng/ml)<sup>14</sup>. Esta condición habitualmente se identifica durante el cribado de osteoporosis, y probablemente es la manifestación subclínica de una forma incipiente de la historia natural de la enfermedad.

No obstante, en la actualidad, el HP puede presentarse desde las formas más floridas de la enfermedad hasta las formas subclínicas más asintomáticas. Por ello siempre deben considerarse todas las posibilidades.

El diagnóstico del HP es un reto para la endocrinología actual en cualquiera de sus estadios evolutivos, por el riesgo de crisis hipercalcémica<sup>12</sup> y de las formas subclínicas de HP asintomático, porque en la realidad los HP no son tan "asintomáticos", puesto que los pacientes tienen un riesgo alto (del 23-62%, según las series) de desarrollar síntomas o complicaciones graves en los 10 años siguientes<sup>15</sup>.

La enfermedad tiene una progresión constante durante la vida. Aunque no hay uniformidad en todos los estudios, parece que hay tendencia a la pérdida ósea silente, que aumenta el riesgo de fractura y el desarrollo de nefrolitiasis y nefrocalcinosis que deterioran progresivamente la función renal<sup>16,17</sup>. Estos pacientes son más susceptibles de presentar alteraciones psiquiátricas y cognitivas<sup>18,19</sup> y tienen un riesgo mayor de experimentar alteraciones metabólicas, como obesidad, hiperlipemia e intolerancia a la glucosa, e incluso diabetes mellitus, hipertensión arterial o alteración en el tono vascular<sup>20-22</sup>.

Todo ello hace que los pacientes con HP tengan un riesgo mayor de muerte prematura<sup>23</sup>, al menos en los casos que cursan con hipercalcemia<sup>24</sup>.

### EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

En pacientes sintomáticos, el diagnóstico puede hacerse a partir de sus manifestaciones clínicas. Debe evaluarse para HP a todos los pacientes que presenten historia de cálculos renales, nefrocalcinosis, dolor óseo, fracturas patológicas o que presenten manifestaciones radiológicas con resorción subperióstica compatibles con el diagnóstico de hiperparatiroidismo<sup>25</sup>.

Una expresión sintomática extrema del HP es la crisis hipercalcémica o calciotoxicosis –aunque no específica de la enfermedad, sino de la hipercalcemia– puede poner en peligro la vida del paciente y debe considerarse en cualquier paciente que acuda a urgencias con obnubilación, coma o trastorno psiquiátrico grave<sup>12</sup>.

Aunque es una causa poco frecuente, debe evaluarse de HP a los pacientes con historia personal previa de irradiación en cuello o familiar de MEN1 o 2<sup>25</sup>.

En cualquier caso, el diagnóstico de HP es bioquímico. La hipercalcemia asintomática, sin signos ni síntomas guía, es la manifestación clínica más frecuente de la enfermedad, por lo que, dada la prevalencia de la enfermedad, la determinación sistemática de calcio en todos los pacientes resulta coste-efectiva, independientemente de la causa por la que consulten.

Una vez establecida la hipercalcemia, ésta debe confirmarse mediante la determinación de calcio corregido por albúmina. En la práctica clínica habitual no resulta práctica la determinación de calcio iónico.

La hipercalcemia debe confirmarse con el cálculo del calcio corregido por las proteínas, o mejor por la albúmina, a partir de la fórmula siguiente: calcio corregido = calcio medido + (0,8 × [4,0 – albúmina medida]).

El 90% de todas las hipercalcemias son de origen tumoral (50%) o a causa de HP (40%)<sup>12</sup>.

En el cribado del diagnóstico diferencial, además de la PTH, deberán tomarse determinaciones de fósforo, cloro, índice cloro fósforo, 25(OH)D, 1,25-dihidroxivitamina D [1,25(OH)<sub>2</sub>D] y calciuria corregida por creatinina en orina de 24 h.

La medición de la PTH sérica es el camino más adecuado para efectuar el diagnóstico del HP. Los ensayos estándar para determinar la PTH son inmunoradiométricos (IRMA) o quimioluminométricos (ICMA). Los ensayos de primera generación no miden realmente la molécula completa 1-84 de la PTH, sino, en más de una tercera parte, mide el fragmento PTH<sub>7-84</sub>, mientras que los de segunda generación reconocen el extremo aminoterminal completo PTH<sub>1-84</sub>, lo cual permite efectuar el diagnóstico diferencial con más precisión y sensibilidad<sup>26</sup>.

El diagnóstico de HP se confirmará cuando haya hipercalcemia, o calcio en el rango normal-alto, en presencia de PTH intacta alta o inapropiadamente normal<sup>25,27</sup> (fig. 1).

Si la PTH intacta se suprime, lo más probable es que nos encontremos ante una hipercalcemia tumoral y menos frecuentemente ante enfermedades granulomatosas, inmovilización prolongada, toma excesiva de vitamina D (vitamina D<sub>3</sub>, vitamina D<sub>2</sub>, 25(OH)D<sub>3</sub>) o de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (calcitriol) o el análogo 1α-hidroxivitamina D<sub>3</sub>, vitamina A, toma de litio, administración de PTH para tratamiento de la osteoporosis, etc.<sup>12</sup>.

Para facilitar el diagnóstico diferencial, los antecedentes o síntomas signos guía deben recogerse en la historia clínica.

La determinación de los valores séricos 25(OH)D mediante radioinmunoanálisis (RIA), ensayo inmuoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) o quimioluminiscencia, preferiblemente con separación de este metabolito de otros mediante cromatografía líquida de alta eficacia<sup>28,29</sup> y 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub><sup>12</sup>, nos permitirá orientar el diagnóstico diferencial.

Si los valores séricos de 25(OH)D<sub>3</sub> están elevados, y los de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> normales o altos, probablemente

## Quesada Gómez JM. Evaluación diagnóstica y diagnóstico diferencial del hiperparatiroidismo primario

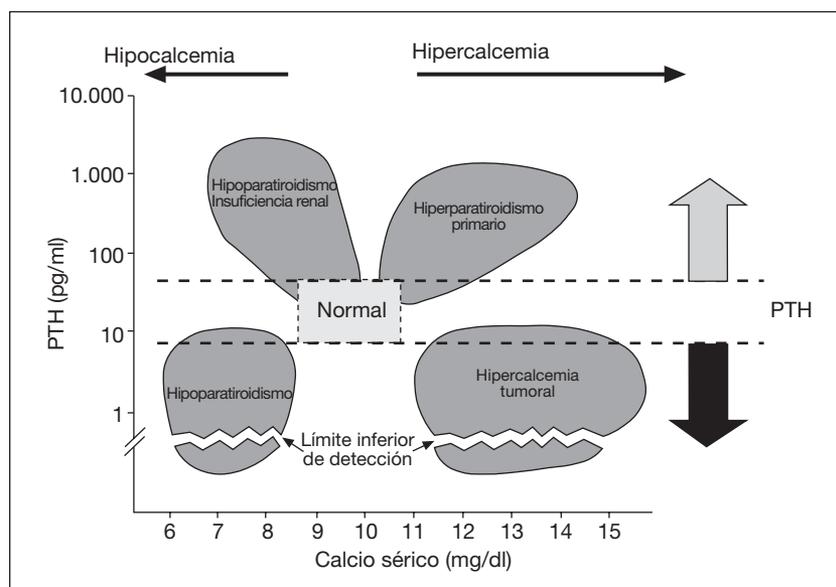


Fig. 1. El diagnóstico de hiperparatiroidismo primario se confirmará cuando haya hipercalcemia, o calcio en el rango normal-alto, en presencia de parathormona (PTH) intacta alta o inapropiadamente normal<sup>27</sup>.

nos encontramos ante una posible intoxicación por vitamina D, que deberá corresponderse con la historia de toma previa de vitamina D<sup>12</sup>.

Si los valores séricos de 25(OH)D están normales o bajos, pero con valores séricos elevados de calcitriol, lo más probable es que se trate de un aumento de síntesis endógena de calcitriol por enfermedades granulomatosas, principalmente sarcoidosis, tuberculosis, infecciones por hongos, beriliosis, lepra o discrasias hematológicas, como leucemia, linfoma, etc. De forma excepcional, el aumento de calcitriol se deberá a la administración exógena de calcitriol o 1 $\alpha$ -hidroxivitamina D<sup>12,30</sup>.

Si tanto la 25(OH)D como el calcitriol son normales o bajos, deberíamos descartar una intoxicación por vitamina A (algunos métodos permiten la cuantificación de la vitamina A y D en la misma determinación<sup>29</sup>), ácido retinoico o endocrinopatías, como el hipertiroidismo, para lo cual determinaremos TSH y de forma optativa T<sub>4</sub> libre, enfermedad de Addison (cortisol y ACTH séricos); o tratamiento con tiazidas, especialmente en situaciones de inmovilización y/o asociadas a recambio óseo alto<sup>12,30</sup>.

En la actualidad es excepcional que una hipercalcemia con PTH suprimida se deba a un síndrome de leche y alcalinos. También es excepcional el síndrome de Jansen debido a una mutación activadora del PTH/PTHrP<sup>12,30</sup>.

Pero en la inmensa mayoría de las ocasiones en las que nos encontremos con hipercalcemia asociada a PTH<sub>1-84</sub> indetectable, se tratará de una hipercalcemia paraneoplásica. La hipercalcemia asociada al cáncer puede deberse fundamentalmente a 4 causas: a) la acción lítica de las metástasis en los huesos, para cuyo diagnóstico es necesario un simple mapa óseo; b) la

secreción de la proteína relacionada con la PTH (PTHrP) por tumores y cuya determinación sirve de diagnóstico y, menos frecuentemente, tanto c) a la secreción de PTH ectópica, como d) a la producción tumoral de calcitriol, sobre todo en linfomas y leucemias<sup>12,31</sup>.

Ante una hipercalcemia que curse con valores séricos elevados de PTH<sub>1-84</sub>, lo más probable es que se trate de un HP<sup>25,27</sup>. Siempre deberíamos descartar el tratamiento con litio; si se está efectuando tratamiento y se puede retirar, deberíamos repetir el estudio 3 meses después. Si la calcemia y la PTH persisten elevadas, nos encontramos ante un caso de hiperparatiroidismo<sup>31</sup>.

El fósforo sérico tiende a estar bajo por la acción fosfatúrica de la PTH, que predomina sobre la salida de calcio desde hueso, el cloro está alto, y el bicarbonato bajo, por las pérdidas renales y el índice cloro/fósforo elevado (> 33). No obstante, en estadios iniciales de la enfermedad, estas alteraciones no son tan claras o no existen<sup>25,27,32</sup>.

La determinación de calciuria resulta decisiva para el diagnóstico diferencial entre HP y la hipocalciuria hipercalcémica benigna familiar (FHH) causada por una expresión baja del gen de receptor del calcio. Si la excreción fraccionada de calcio corregido por creatinina (CaU/CrU  $\times$  CrS/CaS) es menor de 0,01 –en ausencia de toma de tiazidas, de uso habitual en ancianos, o insuficiencia o deficiencia en vitamina D, también muy frecuente en la población española–, debemos considerar la posibilidad de que se trate de una FHH, aunque en ocasiones en el curso de su historia natural esta entidad puede cursar con calcio o PTH normal<sup>25,27,32,33</sup>.

La hipercalciuria aparece habitualmente en el HP y contribuye a confirmar el diagnóstico<sup>25,27,32</sup>. Cuando la

## Quesada Gómez JM. Evaluación diagnóstica y diagnóstico diferencial del hiperparatiroidismo primario

TABLA 1. Directrices para la indicación de tratamiento quirúrgico y seguimiento en no quirúrgicos en pacientes con hiperparatiroidismo primario asintomático<sup>34</sup>

Medida	Guía para el tratamiento quirúrgico	Guía para el seguimiento de pacientes no quirúrgicos
Calcio sérico	> 1 mg/dl (0,25 mm/l) sobre normalidad	Anualmente
Calciuria	No recomendada > 400 mg/día puede servir de orientación	No recomendada
Función renal	Reducida a < 60 ml/min	No recomendada
Aclaramiento de creatinina calculada	T-score < -2,5	Cada uno o dos años
Densidad mineral ósea	(en cualquier localización, antebrazo, columna, cadera) y/o fractura osteoporótica	Antebrazo, columna, cadera
Edad	< 50 años	

hipercalciuria supera los 400 mg en 24 h (o el calcio/creatinina > 0,3) se piensa que es un índice de riesgo de complicaciones futuras del HP y puede servir junto a otros factores (tabla 1) como elevación de 1 mg/dl de calcio por encima del límite normal superior y una reducción a menos de 60 ml/min en el aclaramiento de creatinina como guía para la indicación del tratamiento quirúrgico<sup>34</sup>, aunque se ha eliminado como indicación en las últimas recomendaciones (véase artículo correspondiente).

En general, la determinación de 25(OH)D es crítica por la elevada prevalencia de su déficit e insuficiencia, y puede constituir un elemento de diagnóstico diferencial en formas incipientes de la historia natural de la enfermedad. Además, la insuficiencia en vitamina D contribuye a la elevación de la PTH en todas las formas de la enfermedad, por lo que deberá corregirse en todos sus casos<sup>25,27,32,33</sup>.

Los marcadores de recambio óseo, tanto de formación –como la fosfatasa alcalina ósea (la total puede servir en ausencia de enfermedad hepática), u osteocalcina o marcadores de resorción–, como desoxipiridolina urinaria corregida por creatinina o N telopéptidos del colágeno, suelen estar elevados<sup>25,27</sup>.

La radiología ósea no supone un aporte eficiente en la evaluación de la mayoría de los pacientes, puesto que la mayoría no presenta manifestaciones radiológicas específicas. Pero a todos los pacientes con sospecha de hiperparatiroidismo se les debe efectuar DEXA, tanto como cribado de afectación ósea (osteoporosis u osteopenia), como para el seguimiento de la afectación ósea de la enfermedad. La afectación ósea más típica es el tercio distal del antebrazo (predominantemente cortical), con afectación intermedia en cadera y menor afectación en columna. Es importante destacar que la existencia de osteoporosis (T-score < -2,5) según los criterios de la Organización Mundial de la Salud en cualquier localización o fractura por fragilidad se ha propuesto como otra indicación para la cirugía (tabla 1)<sup>34</sup>.

Aunque las técnicas de localización mediante la imagen no son útiles ni necesarias para el diagnóstico del HP, tienen importancia para la planificación del tratamiento quirúrgico, sobre todo si se piensa emplear una

técnica mínimamente invasiva o si ha existido cirugía cervical previa.

Las técnicas de imagen para una localización no invasiva son la gammagrafía de paratiroides, la ecografía, la tomografía computarizada y la resonancia magnética cervicales<sup>24,27,32</sup>.

Entre ellas, la empleada de forma más habitual por su mayor sensibilidad (73%) y especificidad (94%) es la gammagrafía con <sup>99m</sup>tecnecio (Tc)-sestamibi<sup>35</sup>. El sestamibi es captado tanto por la glándula tiroides, como por las paratiroides, pero sólo permanece 2 h después en paratiroides, lo que permite visualizar los adenomas o la hiperplasia. Para mejorar aún más la especificidad de esta técnica, sobre todo en bocios multinodulares, se ha empleado la técnica de gammagrafía con doble sustracción a partir de <sup>99m</sup>Tc-pertecnecato o <sup>123</sup>I y <sup>99m</sup>Tc-sestamibi, ya que la captación de <sup>99m</sup>Tc-pertecnecato (o <sup>123</sup>I) que se fijan predominantemente en tiroides puede sustraerse por tecnología de computación de la captación de <sup>99m</sup>Tc-sestamibi.

Los ultrasonidos, aunque tienen una sensibilidad menor (55%), gracias a su excelente especificidad (95%) constituyen una alternativa económica y complementaria a la gammagrafía de paratiroides<sup>36</sup>.

La tomografía computarizada (sensibilidad 68% y especificidad 92%) y la resonancia magnética (50 y 87%, respectivamente) no se emplean de forma habitual por su elevado coste, pero pueden emplearse en la búsqueda de adenomas en paratiroides más pequeñas o si se sospecha localización mediastínica u otra localización ectópica<sup>37</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Albright F, Reifenstein EC. The parathyroid glands and metabolic bone disease. Baltimore: Williams & Wilkins; 1948.
- El-Hajj Fuleihan G. Hyperparathyroidism: Time to Reconsider Current Clinical Decision Paradigms? J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:3302-4.
- Heath H III, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary hyperparathyroidism: incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. N Engl J Med. 1980;302:189-93.
- Potts JT Jr, Fradkin JE, Aurbach GD, Bilezikian JP, Raisz LG, eds. Proceedings of the NIH consensus development conference

## Quesada Gómez JM. Evaluación diagnóstica y diagnóstico diferencial del hiperparatiroidismo primario

- 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 LJ III, Wermers RA, Crowson CS, O'Fallon WM, Riggs BL. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population based study. *J Bone Min 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. 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.
  11. Solomon BL, Schaaf M, Smallridge RC. Psychologic symptoms before and after parathyroid surgery. *Am J Med.* 1994;96:101-6.
  12. 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.
  13. Walker MD, Silverberg SJ. Cardiovascular aspects of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2008;31:925-31.
  14. Silverberg SJ, Bilezikian JP. "Incipient" primary hyperparathyroidism: a "forme fruste" of an old disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5348-52.
  15. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med.* 1999;341:1249-55. [erratum in *N Engl J Med.* 2000;342:144]
  16. Nordenstrom E, Westerdaal J, Lindergard B, Lindblom P, Bergenfelz A. Multifactorial risk profile for bone fractures in primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2002;26:1463-7.
  17. Estergaard P, Mosekilde L. Fractures in patients with primary hyperparathyroidism: nationwide follow-up study of 1.201 patients. *World J Surg.* 2003;27:343-9.
  18. Clark OH, Wilkes W, Siperstein AE, Duh QY. Diagnosis and management of asymptomatic hyperparathyroidism: safety, efficacy, and deficiencies in our knowledge. *J Bone Miner Res.* 1991;6(Suppl 2):S135-S142.
  19. Talpos GB, Bone HG 3rd, Kleerekoper M, Phillips ER, Alam M, Honasoge M, et al. Randomized trial of parathyroidectomy in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: patient description and effects on the SF-36 health survey. *Surgery.* 2000;128:1013-21.
  20. Richards ML, Thompson NW. Diabetes mellitus with hyperparathyroidism: another indication for parathyroidectomy? *Surgery.* 1999;126:1160-6.
  21. Procopio M, Borretta G. Derangement of glucose metabolism in hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2003;26:1136-42.
  22. Vestergaard P, Mollerup CL, Frøkjær VG, Christiansen P, Blichert-Toft M, Mosekilde L. Cardiovascular events before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2003;27:216-22.
  23. Nilsson IL, Yin L, Lundgren E, Rastad J, Ekblom A. Clinical presentation of primary hyperparathyroidism in Europe: nationwide cohort analysis on mortality from nonmalignant causes. *J Bone Miner Res.* 2002;Suppl 2:N68-N74.
  24. Leifsson BG, Ahren B. Serum calcium and survival in a large health screening program. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:2149-53.
  25. 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.
  26. Silverberg SJ, Gao P, Brown I, LoGerfo P, Cantor TL, Bilezikian JP. Clinical utility of an immunoradiometric assay for parathyroid hormone (1-84) in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4725-30.
  27. Silverberg SJ, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. En: Rosen CJ, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* 7th ed. Washington DC: American Society for Bone and Mineral Research; 2008. p. 302-6.
  28. Binkley N, Krueger D, Gemar D, Drezner MK. Correlation among 25-hydroxy vitamin D assays. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1804-8.
  29. Mata-Granados JM, Luque de Castro MD, Quesada Gomez JM. Inappropriate serum levels of retinol, alpha-tocopherol, 25 hydroxyvitamin D<sub>3</sub> and 24,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> levels in healthy Spanish adults: simultaneous assessment by HPLC. *Clin Biochem.* 2008;41:676-80.
  30. 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 DC: American Society for Bone and Mineral Research; 2008. p. 317-22.
  31. Stewart AF. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med.* 2005;352:373-9.
  32. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med.* 2004;350:1746-51.
  33. El-Hajj Fuleihan G, Brown EM, Heath H III. Familial benign hypocalciuric hypercalcemia and neonatal primary hyperparathyroidism. En: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, editors. *Principles of Bone Biology.* 2nd ed. San Diego, CA, USA: Academic Press; 2002. p. 1031-45.
  34. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr; 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.
  35. Siegel A, Mancuso M, Seltzer M. The spectrum of positive scan patterns in parathyroid scintigraphy. *Clin Nucl Med.* 2007;32:770-4.
  36. Gritzmann N, Koischwitz D, Rettenbacher T. Sonography of the thyroid and parathyroid glands. *Radiol Clin North Am.* 2000;38:1131-45.
  37. Weber AL, Randolph G, Aksoy FG. The thyroid and parathyroid glands. CT and MR imaging and correlation with pathology and clinical findings. *Radiol Clin North Am.* 2000;38:1105-29.