



NOTA CLÍNICA

Hiperparatiroidismo autónomo en paciente renal crónico estadio 3: valoración clínica a propósito de un caso

Iara Dasilva Santos*, Mónica María Furlano, César Emilio Ruiz García, María Jesús Lloret Cora, María del Carmen Guevara, Yaima Barreiro Delgado, Nadia Ayasreh Fierro, José Aurelio Ballarín y Jordi Bover Sanjuán

Servicio de Nefrología, Fundació Puigvert, IIB Sant Pau, Barcelona, España

Recibido el 16 de abril de 2013; aceptado el 6 de junio de 2013

Disponible en Internet el 15 de agosto de 2013

PALABRAS CLAVE

Hiperparatiroidismo;
Cinacalcet;
Calcimimético

KEYWORDS

Hyperparathyroidism;
Cinacalcet;
Calcimimetic

Resumen El hiperparatiroidismo (HP) primario o autónomo se caracteriza clínicamente por la presencia de hipercalcemia no farmacológica con valores de PTH elevados o inapropiadamente normales. En este artículo presentamos el caso clínico de una mujer de 55 años, ERC estadio 3bA3, a la que se diagnosticó de HP autónomo. A través de él queremos subrayar la no infrecuente aparición de HP autónomo en pacientes con ERC, que su diagnóstico es bioquímico y que las técnicas de imagen solo son útiles para la localización de paratiroides hiperfuncionantes pero no imprescindibles para el diagnóstico. Asimismo, revisamos los criterios quirúrgicos actuales y las alternativas terapéuticas, entre las que destaca el tratamiento médico con cinacalcet que, probablemente, merece una consideración especial en varios subgrupos de pacientes no tributarios de tratamiento quirúrgico.

© 2013 SEDYT. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Primary hyperparathyroidism in a patient with chronic kidney disease stage 3: Clinical evaluation and case report

Abstract Primary -or autonomous- hyperparathyroidism is clinically characterized by the presence of non-pharmacological hypercalcemia with increased or inappropriately normal parathyroid hormone (PTH) levels. We hereby report the case of a 55-year-old woman with chronic kidney disease (CKD) stage 3bA3 who was diagnosed with autonomous hyperparathyroidism. We would like to stress that autonomous hyperparathyroidism is a not infrequent development in CKD patients, that its diagnosis is biochemical and that imaging techniques are only useful to localize hyperfunctioning parathyroid tissue but are not essential for diagnosis. We also review the current surgical criteria and therapeutic alternatives. Among these alternatives, medical treatment with cinacalcet probably deserves special consideration in several patient subgroups that are not candidates for surgery.

© 2013 SEDYT. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: idasilva@fundacio-puigvert.es, iarakarlla@hotmail.com (I. Dasilva Santos).

Introducción

El hiperparatiroidismo (HP) primario (HP1) representa la primera causa de hipercalcemia y la tercera endocrinopatía más frecuente, tras la diabetes y el hipertiroidismo¹. Se caracteriza por la producción autónoma de paratohormona (PTH) y se manifiesta por hipercalcemia con valores de PTH elevados o inapropiadamente «normales» por lo que el diagnóstico de HP1 es bioquímico e independiente de la positividad o no de las pruebas de imagen².

Aunque la mayor parte de los pacientes afectados se encuentran clínicamente asintomáticos en el momento del diagnóstico, el HP1 se reconoce cada vez más precozmente en la población general. Del mismo modo, dada la elevada prevalencia de enfermedad renal crónica (ERC), el HP autónomo (HP1 o más raramente *terciario*) también debe considerarse entre nuestros pacientes aunque no estén afectados de litiasis.

Cinacalcet es un modulador alostérico del receptor sensor del calcio, que aumenta la sensibilidad de la célula paratiroidea al calcio extracelular, disminuyendo así sus niveles plasmáticos³. El tratamiento médico con cinacalcet ha demostrado ser una alternativa razonable a la paratiroidectomía (PTX) para varios subgrupos de pacientes no tributarios de tratamiento quirúrgico⁴ (tabla 1). Presentamos el caso clínico de una paciente con ERC a la que se diagnosticó de HP autónomo y que se trató de respuesta. Revisamos además los criterios diagnósticos y alternativas terapéuticas actuales en esta enfermedad.

Caso clínico

Se trata de una mujer de 55 años controlada en Consultas Externas de Nefrología y a la que se detectó hipercalcemia asintomática con PTH no suprimida. Como antecedentes patológicos personales destaca HTA, dislipidemia e hiperuricemia en tratamiento médico y crisis de ausencia en

Tabla 1 Posibles indicaciones de tratamiento médico del HP1 con calcimiméticos (subgrupos de pacientes no tributarios de tratamiento quirúrgico)

El paciente sería candidato a cirugía pero existe:

1. Contraindicación quirúrgica formal
2. Riesgo quirúrgico inaceptablemente elevado o inasumible
3. Rechazo a la cirugía por parte del paciente
4. Tiempo en lista de espera inaceptablemente largo
5. Fallo de curación del HP1 a pesar de una o varias cirugías
6. Sintomatología inespecífica potencialmente atribuible a hipercalcemia. (p.ej. ¿mejora el anciano su trastorno neurocognitivo o su estado general con una prueba terapéutica con cinacalcet?)

ERC: enfermedad renal crónica; HP1: hiperparatiroidismo primario.

Se aconseja, además repleción con vitamina D nativa y monitorización de niveles plasmáticos de calcio y fósforo. Bisfosfonatos o tratamiento hormonal sustitutivo si la afectación ósea es relevante.

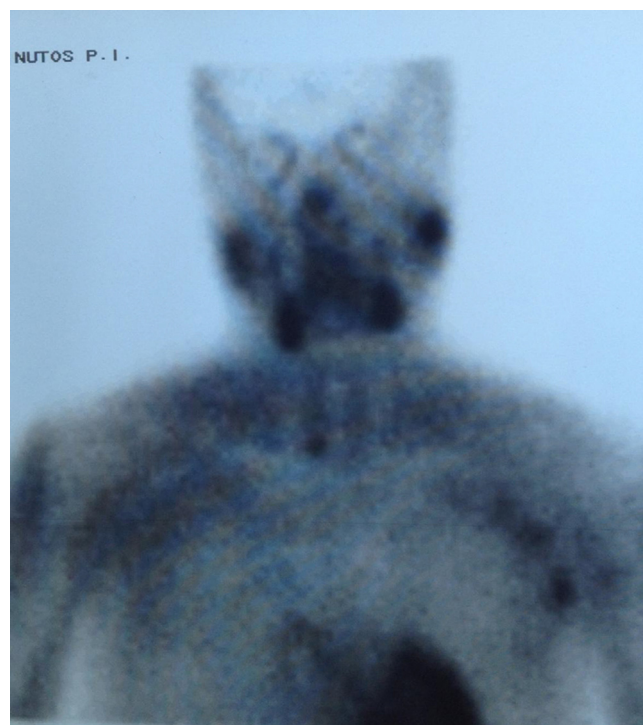


Figura 1 Gammagrafía con sestamibi obtenida a los 150 min tras el lavado del trazador de la glándula tiroides. Se aprecia hipercaptación de la glándula paratiroides inferior derecha.

la juventud. Fue diagnosticada, a los 25 años, de ERC secundaria a glomeruloesclerosis focal y segmentaria por biopsia renal. En el momento de detectarse por primera vez hipercalcemia, la paciente presentaba ERC estadio 3bA^{5,6}, con creatininas basales de aproximadamente 1,36-1,6 mg/dl y con proteinurias de hasta 7 g/24 h, con proteínas plasmáticas normales y ausencia de síndrome nefrótico. Como tratamiento antihipertensivo recibía doble bloqueo con enalapril y valsartán, además de alopurinol y difenitoína. No recibía suplementos de calcio, vitamina D, tiazidas, litio ni otros fármacos que pudieran interferir con el metabolismo mineral. En la ecografía presentaba riñones discretamente disminuidos de tamaño con aumento difuso de la ecogenicidad sin litiasis.

En analítica de sangre se observaba calcio (confirmado y corregido por albúmina) de 10,9 mg/dl con PTH intacta (PTH_i, Roche Diagnostics) de 296 ng/l, fósforo de 3,47 mg/dl y función renal estable. La analítica de orina mostraba sedimento sin alteraciones, proteinuria de 2,2 g/24 h y cociente calcio/creatinina 0,28 mg/mg.

Evolución

Ante el hallazgo de hipercalcemia con PTH elevada, la paciente es diagnosticada de HP autónomo practicándose gammagrafía de paratiroides que evidenció hipercaptación de glándula paratiroidea inferior derecha (figs. 1 y 2), larga lista de espera para PTX, tras 4 meses del diagnóstico de HP autónomo, se decidió iniciar tratamiento con cinacalcet por persistencia de calcio plasmático elevado > 1 mg/dl (0,25 mmol/l) por encima del límite normal

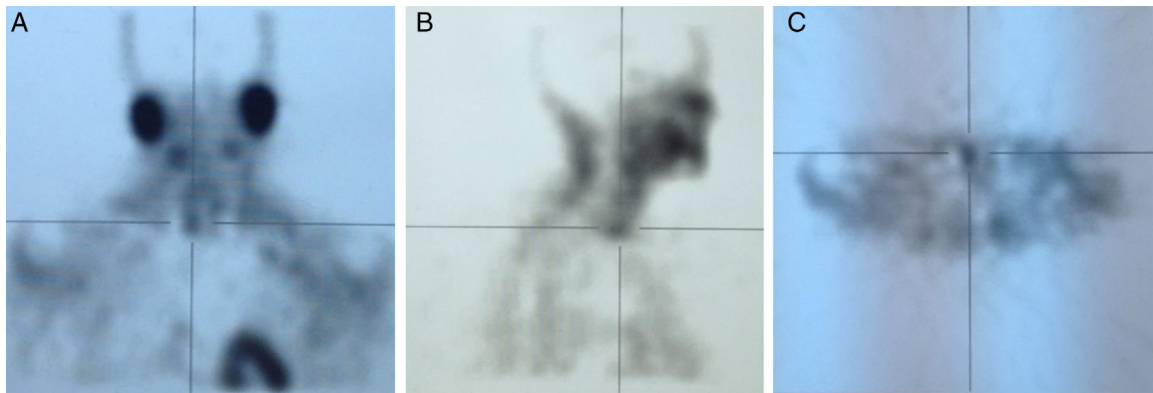


Figura 2 SPECT de la paciente en la que se observa una localización tridimensional más anatómica de la paratiroides inferior derecha. A) Corte coronal (anterior a posterior). B) Corte sagital (derecha a izquierda). C) Corte transversal (de cabeza a pies).

en paciente relativamente joven con ERC (filtrado glomerular [FG] < 60 ml/min/1,73 m²). Se inició tratamiento con 30 mg/día de cinacalcet, que se aumentó a 30-60 mg a días alternos y en dosis única diaria, con buena tolerancia y disminución progresiva de los niveles de calcio hasta 9,24 mg/dl, así como disminución de la PTHi a 165 ng/l. Después de 11 meses de tratamiento con cinacalcet, se realizó adenomectomía inferior derecha (400 mg) con descenso rápido de la PTH intraoperatoria basal de 239 ng/l a 79 y 51,3 ng/l, a los 5 y 10 min, respectivamente, con mantenimiento de las cifras normales de calcio sin necesidad de calcimimético. Dada la presencia de déficit severo de vitamina D (4 ng/ml) se inició posteriormente controlada con calcidiol (Hidroferol® 0,266 mg/15 días).

Discusión

Este caso muestra claramente la posible coexistencia de ERC con HP *autónoma*, diagnosticado no solo por la presencia de hipercalcemia con ausencia de inhibición de la PTH, sino incluso por la presencia de PTH notablemente aumentada a pesar del efecto inhibitorio de los niveles elevados de calcio. La presencia de gammagrafía paratiroidea positiva, probablemente relacionada con la severidad del caso (adenoma de unas 10 veces el peso normal de cada glándula), permite facilitar el diagnóstico y proporcionar una aproximación quirúrgica más sencilla.

El HP1 se da en aproximadamente un 1% de la población adulta, pero afecta a más del 2% de la población después de los 55 años, la edad de nuestra paciente, 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. Es bien conocida también su asociación con la neoplasia endocrina múltiple (NEM1 o NEM 2A)². La mayor parte de los pacientes afectados de HP1 se encuentran clínicamente asintomáticos en el momento del diagnóstico, dado el hallazgo casual de hipercalcemia^{7,8}. Actualmente, incluso se reconoce la existencia de HP «normocalcémica», de calcemia subnormal y elevación confirmada de PTH sérica, descartados los estados de HP secundario^{7,9}.

A diferencia del HP1, el HP *terciario* representa la evolución a largo plazo de un HP *secundario* y la causa más

frecuente es la presencia de ERC de larga evolución, más allá del déficit de vitamina D¹⁰. El HP terciario es más habitual en pacientes en diálisis y supone la causa más frecuente de hipercalcemia en diálisis renal. Si se presenta postdiálisis, se trata generalmente de casos de nefritis intersticial crónica, de muy larga evolución, en los que la progresión a ERC terminal es mucho más lenta que en enfermedades proteínúricas. De este modo, el largo tiempo de evolución de la ERC permite la progresión desde una hiperplasia paratiroidea *difusa* a una hiperplasia *nodular* o, en otras palabras, desde una proliferación *policlonal* a la autonomización de una o más de las glándulas por proliferación *monoclonal*^{11,12}. El HP terciario, como HP autónomo que es, también se diagnostica en presencia de hipercalcemia y farmacológica y PTH no suprimida en pacientes con ERC e HP secundario de larga evolución.

En nuestra experiencia, la presencia de ERC dificulta el diagnóstico de HP autónomo (HP1 o terciario). Es frecuente el diagnóstico *inadecuado* de HP *secundario* o la práctica innecesaria de múltiples exploraciones complementarias en búsqueda de otras causas de hipercalcemia no mediadas por PTH (tumores malignos, enfermedades granulomatosas, etc.). Debe resaltarse que la hipercalcemia *no* corresponde en ningún caso a la evolución natural del HP *secundario* en la ERC, en cuya fisiología destaca la tendencia multifactorial a la hipocalcemia (por aumento de FGF23 y retención de fósforo, disminución de calcitriol, resistencia a la PTH, etc.)¹⁰.

A modo de diagnóstico diferencial, es necesario obviamente descartar otras causas frecuentes de hipercalcemia en la ERC, como el uso de quelantes con calcio o derivados de la vitamina D, u otras menos frecuentes como tiazidas o litio. La coexistencia en el tiempo de 2 enfermedades causantes de hipercalcemia (por ejemplo HP1 y mieloma) es posible, pero muy poco frecuente a pesar de la alta prevalencia de las 2 enfermedades¹³. Por otra parte, debe tenerse en cuenta la hipercalcemia hipocalcémica familiar, conocida y se desconoce su asociación a ERC. En la hipercalcemia hipocalcémica familiar, la presencia de una fracción excretada de calcio menor del 1% o un cociente Ca/Cr menor de 0,01 podría orientar al diagnóstico de esta enfermedad familiar⁷. Es importante resaltar que, en presencia de ERC, la excreción de calcio puede estar también disminuida^{14,15}.

Así, Craver et al. nos muestran que la media de la calciuria en pacientes con ERC estadio 3 es inferior a 100 mg/24 h¹⁴, al igual que la calciuria también está relativamente disminuida en los pacientes tratados con tiazidas o en el síndrome de leche-alcalinos¹⁶. Creemos que es muy importante enfatizar, porque se trata de un concepto erróneo frecuente, que las técnicas de imagen (gammagrafía de paratiroides, *single proton emission computerized tomography* [SPECT], ecografía, tomografía computarizada, resonancia magnética o PET cervicales) son útiles para la *localización* del tejido paratiroideo hiperfuncionante pero no imprescindibles para el diagnóstico. El hallazgo, como en nuestro caso, de una gammagrafía paratiroidea positiva tiene importancia para la planificación del tratamiento quirúrgico, pero todo si se piensa emplear una técnica mínimamente invasiva, si ha existido cirugía cervical previa o se sospecha la presencia de tejido paratiroideo intratorácico². De este modo, la negatividad de las técnicas de localización no debe modificar la indicación quirúrgica, si existe^{17,18}. Entre todas ellas, la empleada de forma más habitual por su mayor sensibilidad ($\cong 73\%$) y especificidad ($\cong 94\%$) es la gammagrafía con ^{99m}Tc-sestamibi^{19,20}. De hecho, aun con la mejoría en la sensibilidad de las técnicas de localización, estas todavía son inferiores a las del cirujano. Así se dice que «la mejor técnica de localización es localizar un buen cirujano»⁷. Teniendo en cuenta los factores previamente señalados, el diagnóstico de HP autónomo es sencillo y, probablemente más frecuente de lo sospechado tanto en las consultas generalistas como en los servicios de Nefrología, más allá de las consultas de litiasis. La importancia de un correcto diagnóstico de HP autónomo radica en la posibilidad de indicar un tratamiento adecuado para estos pacientes.

Dado el carácter asintomático del HP1, es bien conocido que no todos los pacientes con HP1 deben ser sometidos a cirugía, aunque datos aportados recientemente indican que la cirugía es adecuada en la mayor parte de ellos²¹⁻²³. Sin embargo, un porcentaje significativo no va a evolucionar negativamente desde el punto de vista óseo o litiásico. Así, parece que se ha reconocido un gran subgrupo de pacientes a los que se puede realizar un seguimiento de forma segura sin cirugía gracias al avance de los conocimientos sobre el curso natural de la enfermedad, de la eficacia y de los riesgos de las diferentes intervenciones propuestas en el tratamiento del HP1⁷ y no se ha mostrado de forma consistente un incremento de la mortalidad en estos pacientes^{24,25}. Por todo ello, los consensos para el tratamiento del HP1 se han llegado a modificar varias veces durante los últimos 18 años⁷.

Uno de los temas de debate más importantes asociados al HP1 en la actualidad es que, aparte de las complicaciones *clásicas* del HP1 sin tratamiento (pérdida de masa ósea, nefro- o urolitiasis), se han descrito otras complicaciones *no clásicas* como la hipertrofia de ventrículo izquierdo, el aumento de eventos cardiovasculares, alteraciones neuroconductuales, reducción de calidad de vida o empeoramiento del pronóstico de otras enfermedades, como la insuficiencia cardíaca congestiva²⁶. También se ha descrito, aunque los datos no son uniformes en la literatura, que en pacientes con HP1 hay un aumento de la rigidez vascular y deterioro de la función endotelial²⁷⁻²⁹. Estas complicaciones podrían mejorar con la PTX, aunque los datos aún son escasos para considerarlos criterios claros

de cirugía^{26,24}. En este sentido, se ha debatido desde hace mucho tiempo¹⁹ la necesidad de tratamiento para mejorar estas alteraciones, a pesar de, muchas veces desapercibidas. El HP1 con hipercalcemia *grave* da lugar a un mayor riesgo cardiovascular, la relación con la hipercalcemia *leve* parece menos evidente^{25,30}.

Es también muy debatida la relación independiente entre hipercalcemia crónica o aumento de los niveles de PTH con la *supervivencia* de estos pacientes^{25,31,32}. El aumento de PTH intacta, aun en niveles muy cercanos a la normalidad, se ha relacionado de modo independiente con mortalidad cardiovascular en la población general^{27,33}. Curiosamente, en este estudio, la elevación de la PTH en plasma (> 50 ng/l) representó el 20% de la proporción de riesgo atribuible a la mortalidad cardiovascular^{27,33}. Por otra parte, en unos estudios europeos realizados en Suecia y Dinamarca, se ha observado un aumento de la supervivencia de los pacientes después de la cirugía de HP1, pero solo apreciada 15 años después de la misma^{34,35}. En cambio, en un estudio americano, la supervivencia global no se vio afectada en pacientes con HP1 *leve*, aunque los pacientes con enfermedad *más grave*, según el aumento de los niveles séricos de calcio, tenían un aumento de la mortalidad²⁵. La asociación entre niveles elevados de PTH, riesgo de fractura, calcificación coronaria y mortalidad se ha descrito también en pacientes en diálisis aunque tampoco es una asociación uniforme³⁶⁻³⁹. Fisiopatológicamente, el receptor de PTH está presente en cardiomiocitos y células musculares lisas vasculares⁴⁰, produciéndose cambios en la función de estas células tras su activación, lo que ofrece un potencial mecanismo biológico al efecto deletéreo de los aumentos de la PTH. Además, la PTH se ha considerado clásicamente como una de las toxinas urémicas en la ERC, con efectos deletéreos que van más allá del hueso⁴¹.

La eliminación del tejido paratiroideo anormal es el único tratamiento definitivo de la enfermedad. En manos de expertos, la PTX está asociada a una tasa de curación del 95-98% y a una baja tasa (1 a 3%) de complicaciones. Por otra parte, y en comparación con los procedimientos abiertos, la cirugía mínimamente invasiva se asocia a un tiempo de operación más corto, una más rápida recuperación postoperatoria y menores tasas de complicaciones^{42,43}. La monitorización intraoperatoria de PTH puede ser útil⁴⁴. El éxito de la cirugía se evidencia por una normalización inmediata de los niveles de PTH, descenso de los niveles de calcio plasmático y aumentos graduales en la densidad mineral ósea (hasta un 10%), sobre todo durante los primeros años del postoperatorio⁴⁵.

De este modo, la PTX-adenomectomía se debería recomendar a todos los pacientes con HP1 *sintomático*⁴⁴ y, de acuerdo con el Tercer Workshop Internacional celebrado el año 2008 sobre manejo del HP1 asintomático, se recomienda también para los pacientes que cumplan cualquiera de los criterios enumerados en la [tabla 2](#)⁴⁶.

En el caso de nuestra paciente, esta presentaba como criterios principales una calcemia mayor de 1,0 mg/dl (0,25 mmol/l) sobre el límite superior de la normalidad y un «aclaramiento» de creatinina superior de 60 ml/min. Es importante recordar que, en el último consenso mencionado, un aspecto que se matizó respecto a los previos fue el grado de disminución del FG como criterio de indicación quirúrgica.

Tabla 2 Comparación de las indicaciones de tratamiento quirúrgico de las conferencias para consenso sobre el tratamiento del hipertiroidismo primario^{7,46}

	CC NIH 1990	RT 2002	RT 2008
Calcio sérico	+ 1,6 mg/dl ^a	+1,0 mg/dl ^a	+1,0 mg/dl ^a
Calcio en orina de 24 h	> 400 mg/24 h	> 400 mg/24 h	-
Aclaramiento de creatinina	↓ ≥ 30%	↓ ≥ 30%	< 60 ml/min/1,73 m ^{2b}
Densidad mineral ósea	Z-score < -2,0 ^c	T-score < -2,5 ^d	T-score < -2,5 ^e
Edad	< 50 años	< 50 años	< 50 años

CC: conferencia consenso; NIH: National Institutes of Health; RT: reunión de trabajo.

El último consenso no considera la hipercalcemia criterio de paratiroidectomía¹⁹.

Fuente: Modificada de Consensus Development Conference Panel, Khan et al.⁴⁵, Bilezikian et al.⁴⁶ y Eastell et al.⁴⁷.

^a Aumento sobre el límite normal.

^b Volumen del filtrado glomerular estimado por Modification of Diet in Renal Disease (MDRD).

^c En antebrazo.

^d En cualquier sitio de medida.

^e En cualquier sitio de medida o en presencia de fractura no traumática.

Así, se modificó la reducción del 30% del filtrado previo, expresado en el consenso anterior, a un *valor absoluto* estimado por la ecuación MDRD ≤ 60 ml/min⁴⁷.

Aunque la presencia de un FG < 60 ml/min/1,73m² en las recomendaciones de PTX pudiera parecer que se refiere a la afectación *aguda* de la hipercalcemia sobre el parénquima renal⁴⁸, sabemos que se ha establecido ese nivel preciso (el que define un estadio 3 de ERC) tanto para el momento del *diagnóstico* como durante el *seguimiento* de la función renal de los pacientes que inicialmente no cumplían criterios para la cirugía⁴⁶. De hecho, se menciona específicamente que aunque los pacientes podrían haber alcanzado ese nivel de función renal por la edad o por comorbilidades y no por la presencia de HP1, este umbral es considerado por la mayoría como un nivel preocupante⁴⁶. Asimismo, es razonable pensar que, en presencia de HP1, la hipercalcemia leve persistente podría asociarse a una peor evolución a ERC terminal. Además, por debajo de este nivel podría empeorar también el HP como consecuencia de la contribución de la propia ERC⁴⁶.

Aparte del tratamiento quirúrgico mencionado, en caso de optar por un seguimiento o tratamiento médico, la evolución *no* es equivalente. En caso de decidirse por una actitud expectante, se recomienda la monitorización y reevaluación de la calcemia, FG y medida de la masa ósea anualmente. Si se contempla la posibilidad de tratamiento médico se dispone de bisfosfonatos, tratamiento hormonal sustitutivo o raloxifeno en mujeres, recientemente, cinacalcet^{4,7} aunque en la actualidad no se ha definido un tratamiento médico definitivo. Estas opciones de tratamiento deben ser especialmente consideradas, como se ha comentado antes, en pacientes que no son candidatos a cirugía (tabla 1). De todos ellos, consideramos que cinacalcet podría tratarse del tratamiento médico de elección en pacientes con ERC⁴, pues es especialmente efectivo en la reducción de calcio a largo plazo (80-90% de casos) y, en algunos casos de la PTH, sin cambios significativos en la calciuria, aunque es poco efectivo sobre la densidad mineral ósea (DMO)^{7,49-51}. Por otra parte, los bisfosfonatos son más efectivos en el aumento de la DMO lumbar y femoral, y en la reducción de marcadores de remodelado óseo pero tienen poca repercusión sobre la calcemia y PTH séricas, de un modo similar a lo

poco descrito con el tratamiento hormonal sustitutivo o el raloxifeno en mujeres. Todos estos últimos serían opciones a considerar en pacientes con HP autónomo en los que la protección del hueso fuera la principal razón para plantear el tratamiento activo no quirúrgico⁴⁵. Recientemente se ha publicado la asociación de cinacalcet y alendronato como terapia para normalizar tanto la hipercalcemia como la DMO en pacientes con HP1⁵².

Cinacalcet es un calcimimético de segunda generación, modulador alostérico del receptor sensor del calcio de las células paratiroides, que aumenta su sensibilidad al calcio extracelular^{53,54}. Cinacalcet fue inicialmente aprobado para el tratamiento del HP *secundario* de pacientes en diálisis y para la hipercalcemia del carcinoma de paratiroides. Recientemente se ha aprobado en Europa y los Estados Unidos para el tratamiento de la hipercalcemia moderada a severa en pacientes con HP1 en los que estaría indicada la PTX pero existe una contraindicación o no es adecuada clínicamente. Cinacalcet no está aprobado para el tratamiento del HP secundario de pacientes antes de tratamiento renal sustitutivo.

A diferencia del HP secundario, el tratamiento del HP1 se iniciaría generalmente a una dosis de 30 mg 2 veces al día según ficha técnica, idealmente después de las comidas; las dosis se ajustan de acuerdo al nivel de calcio en suero. Una vez lograda la normocalcemia o la dosis máxima tolerada, los niveles de calcio sérico deben ser monitorizados cada 2 a 3 meses hasta alcanzar la estabilidad. Es importante destacar que con cinacalcet no siempre se observa una disminución de los niveles de PTH^{55,56}. En cualquier caso, el descenso de calcio plasmático con cinacalcet, a igualdad de niveles de PTH, muestra claramente el conocido desplazamiento de la curva calcio-PTH hacia la normalidad tanto en el HP1 como en el secundario⁵⁷⁻⁵⁹. Inicialmente existió el temor de que el fármaco pudiera inducir hipercalcemia al frenar la PTH, pero en los pacientes tratados no se ha descrito aumento de la actividad litiásica y no parece producirse un aumento del calcio en orina por encima de los valores normales⁵¹.

Nosotros decidimos tratar inicialmente a nuestra paciente afectada de hipercalcemia y ERC con dosis bajas de cinacalcet por presentar los criterios quirúrgicos mencionados y en espera de la PTX. Cinacalcet fue rápidamente efectivo en el control de la calcemia con *una sola dosis diaria*

la cirugía posterior confirmó el diagnóstico clínico. Por otra parte, es de considerar que la hipofosfatemia característica de muchos pacientes con HP1 (presente en el 25% de pacientes) se puede resolver con cinacalcet, pero esta es probablemente menos frecuente en los pacientes con ERC por la tendencia a la retención precoz de fósforo, como sabemos hoy a partir de las mediciones de FGF-23. Es de destacar también en nuestro caso, la presencia de HP residual después de la cirugía. En presencia de normocalcemia, este HP refleja la real contribución posterior de la deficiencia de vitamina D y la propia ERC al desarrollo o evolución del HP *secundario*.

Finalmente queremos hacer mención también a la importancia del déficit crónico de vitamina D como elemento relaciona con la fisiopatología del HP1, pues este permitiría un estímulo constante a la proliferación paratiroidea y, finalmente, a la autonomización de la glándula. En el último consenso se destacó la elevada prevalencia del déficit de vitamina D tanto en la población general como en el HP1 y se puso especial énfasis en la cuantificación sistemática de calcidiol en todos los pacientes en los que se sospecha HP1, recomendándose el tratamiento de la deficiencia de vitamina D con suplementos moderados (400-600 U/día) antes de tomar cualquier otra decisión terapéutica^{4,46,47}. Esta aproximación debería monitorizarse en pacientes con ERC que ya presentan una excreción de calcio disminuida y por ello nosotros preferimos replecionar la vitamina D tras corrección inicial de la calcemia, especialmente en estos casos más severos. El tratamiento con difenilhidantoína también favorece dicho déficit en nuestra paciente⁶⁰.

En resumen, a través de este caso queremos señalar la no infrecuente aparición de HP autónomo en pacientes con ERC y hemos revisado tanto su diagnóstico como la disponibilidad de nuevos tratamientos. Así, creemos que los nefrólogos deberíamos tener un mayor índice de sospecha en pacientes con ERC cuando presentan hipercalcemia de farmacológica con PTH no adecuadamente superada, y considerar la posibilidad de tratamiento con cirugía o calcimiméticos en presencia de ERC. No obstante, debemos reconocer que aún no es sabido si el tratamiento activo de estos pacientes comporta beneficios renales o de supervivencia a largo plazo.

Bibliografía

- Silverberg SJ, Bilezikian JP. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81:2036-40.
- Quesada Gomez JM. Diagnostic evaluation and differential diagnosis of primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Nutr.* 2009;56 Suppl 1:14-9.
- Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, Turner SA, Avram MM, Suranyi MG, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med.* 2004;350:1516-25.
- Munoz TM, Garcia MA. Medical treatment of primary hyperparathyroidism: Role of calcimimetics. *Endocrinol Nutr.* 2009;56 Suppl 1:29-34.
- Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet.* 2012;379: 165-80.
- Van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey A, et al. Lower albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int.* 2011;79:1341-52.
- Jodar GE. Consensus and clinical practice guidelines in primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Nutr.* 2009;56 Suppl 1:41-7.
- Potts Jr JT. Proceedings of the NIH consensus development conference on diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 1991:6.
- Shlapack MA, Rizvi AA. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Am J Med Sci.* 2012;343:163-6.
- Glach F, Bover J. Renal Osteodystrophies. En: Brenner BM, editor. *The Kidney.* 6ª ed. 2000. p. 2103-86.
- Fukagawa M, Nakanishi S, Kazama JJ. Basic clinical aspects of parathyroid hyperplasia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2006;102:S3-7.
- Rodriguez M, Nemeth E, Martin D. The calcium-sensing receptor: A key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005;288:F253-64.
- Fanari Z, Kadikoy H, Haque W, Pacha O, Abdellatif A. Medical management of primary hyperparathyroidism with concomitant multiple myeloma. *Intern Med.* 2010;49:581-4.
- Craver L, Marco MP, Martinez I, Rue M, Borrás M, Martín ML, et al. Mineral metabolism parameters throughout chronic kidney disease stages 1-5 achievement of K/DOQI target ranges. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:1171-6.
- Spiegel DM, Brady K. Calcium balance in normal individuals and in patients with chronic kidney disease on low- and high-calcium diets. *Kidney Int.* 2012;81:1116-22.
- Beall DP, Scofield RH. Milk-alkali syndrome associated with calcium carbonate consumption. Report of 7 patients with parathyroid hormone levels and an estimate of prevalence among patients hospitalized with hypercalcemia. *Medicine (Baltimore).* 1995;74:89-96.
- Johnson NA, Tublin ME, Ogilvie JB. Parathyroid imaging: Technique and role in the preoperative evaluation of primary hyperparathyroidism. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188: 1706-15.
- Udelsman P, Pasiaka JL, Sturgeon C, Young JE, Clark OH. Surgery for asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:366-72.
- Villabona C. New consensus on the approach to primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Nutr.* 2009;56:281-6.
- Spiegel A, Mancuso M, Seltzer M. The spectrum of positive scan patterns in parathyroid scintigraphy. *Clin Nucl Med.* 2007;32:770-4.
- Ambrogini E, Cetani F, Cianferotti L, Vignali E, Banti C, Viccica G, et al. Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: A prospective, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3114-21.
- Bollerslev J, Jansson S, Mollerup CL, Nordenstrom J, Lundgren E, Tørring O, et al. Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: A prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1687-92.
- Rao DS, Phillips ER, Divine GW, Talpos GB. Randomized controlled clinical trial of surgery versus no surgery in patients with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5415-22.
- Palmer M, Adami HO, Bergstrom R, Akerstrom G, Ljunghall S. Mortality after surgery for primary hyperparathyroidism: A follow-up of 441 patients operated on from 1956 to 1979. *Surgery.* 1987;102:1-7.
- Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Grant CS, Hodgson SF, O'Fallon WM, et al. Survival after the diagnosis of hyperparathyroidism: A population-based study. *Am J Med.* 1998;104:115-22.
- Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:351-65.

27. Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease: A review. *Eur Heart J*. 2004;25:1776-87.
28. Ekmekci A, Abaci N, Colak Ozbey ON, Agayev A, Aksakal N, Oflaz H, et al. Endothelial function and endothelial nitric oxide synthase intron 4a/b polymorphism in primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2009;32:611-6.
29. Szymon C, Fortune F, Greenberg RA, Dandona P. Cardiac hypertrophy, hypertrophic cardiomyopathy, and hyperparathyroidism: An association. *Br Heart J*. 1985;54:539-42.
30. Hedback GM, Oden AS. Cardiovascular disease, hypertension and renal function in primary hyperparathyroidism. *J Intern Med*. 2002;251:476-83.
31. Ljunghall S, Jakobsson S, Joborn C, Palmer M, Rastad J, Akerstrom G. Longitudinal studies of mild primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 1991;6 Suppl 2:S111-6.
32. Lundgren E, Lind L, Palmer M, Jakobsson S, Ljunghall S, Rastad J. Increased cardiovascular mortality and normalized serum parathyroid hormone levels with mild hypercalcemia followed up for 25 years. *Surgery*. 2001;130:978-85.
33. Hagstrom E, Hellman P, Larsson TE, Ingelsson E, Berglund L, Sundström J, et al. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation*. 2009;119:2765-71.
34. Hedback G, Tisell LE, Bengtsson BA, Hedman I, Oden A. Premature death in patients operated on for primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 1990;14:829-35.
35. Nilsson IL, Yin L, Lundgren E, Rastad J, Ekblom A. Clinical presentation of primary hyperparathyroidism in Europe nationwide cohort analysis of mortality from nonmalignant causes. *J Bone Miner Res*. 2002;17 Suppl 2:N68-74.
36. Coen G, Manni M, Mantella D, Pierantozzi A, Balducci A, Condò S, et al. Are PTH serum levels predictive of coronary calcifications in haemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:3262-7.
37. Limori S, Mori Y, Akita W, Kuyama T, Takada S, Asai T, et al. Diagnostic usefulness versus mineral density and biochemical markers of bone turnover in predicting fracture in CKD stage 5 D patients: A single-center cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:345-51.
38. Marco MP, Craver L, Betriu A, Belart M, Fibla J, Fernandez E. Higher impact of mineral metabolism on cardiovascular mortality in a European hemodialysis population. *Kidney Int Suppl*. 2003;85:S111-4.
39. Peiris AN, Youssef D, Grant WB. Secondary hyperparathyroidism: Benign bystander or culpable contributor to adverse health outcomes? *South Med J*. 2012;105:36-42.
40. Smogorzewski M, Zayed M, Zhang YB, Roe J, Massry SG. Parathyroid hormone increases cytosolic calcium concentration in adult rat cardiac myocytes. *Am J Physiol*. 1993;264 6 Pt 2:H1998-2006.
41. Massry SG. Parathyroid hormone: A uremic toxin. *Adv Exp Med Biol*. 1987;223:1-17.
42. Miccoli P, Bendinelli C, Berti P, Vignali E, Pinchera A, Marcocci C. Video-assisted versus conventional parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: A prospective randomized study. *Surgery*. 1999;126:1117-21.
43. Udelsman R, Lin Z, Donovan P. The superiority of minimally invasive parathyroidectomy based on 1,650 consecutive patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg*. 2011;253:585-91.
44. Vignali E, Picone A, Materazzi G, Steffe S, Berti P, Cianferotti L, et al. A quick intraoperative parathyroid hormone assay in the surgical management of patients with primary hyperparathyroidism: A study of 206 consecutive cases. *Eur J Endocrinol*. 2002;146:783-8.
45. Khan AA, Bilezikian JP, Potts Jr JT. Asymptomatic primary hyperparathyroidism: A commentary on the revised guidelines. *Endocrin Pract*. 2009;15:494-8.
46. Bilezikian JP, Khan AA, Potts Jr JT. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:335-9.
47. Eastell R, Arnold A, Brandi ML, Brown EM, D'Amour P, Hanley DA, et al. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:340-50.
48. Moyses-Neto M, Guimaraes FM, Ayoub FH, Vieira-Neto OM, Costa JA, Dantas M. Acute renal failure and hypercalcemia. *Ren Fail*. 2006;28:153-9.
49. Antoniucci DM, Shoback D. Calcimimetics in the treatment of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2002;17 Suppl 2:N141-5.
50. Norman J, Lopez J, Politz D. Cinacalcet (Sensipar) provides no measurable clinical benefits for patients with primary hyperparathyroidism and may accelerate bone loss with prolonged use. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:1466-71.
51. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, Guo MD, Turner SA, Shoback D. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:135-41.
52. Faggiano A, Di SC, Ramundo V, Severino R, Vuolo L, Coppola A, et al. Cinacalcet hydrochloride in combination with alendronate normalizes hypercalcemia and improves bone mineral density in patients with primary hyperparathyroidism. *Endocrine*. 2011;39:283-7.
53. Bover J, Aguilar A, Venegas J, Jofré R. Calcimiméticos en la enfermedad renal crónica estadio 5D. In: Cannata J, editor. *Alteraciones del metabolismo óseo y mineral en la enfermedad renal crónica*. España:Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams & Wilkins;2010. p. 229-38.
54. Cetani F, Borsari S, Vignali E, Pardi E, Picone A, Cianferotti L, et al. Calcium-sensing receptor gene polymorphisms in primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2002;25:614-9.
55. Diaz GP, Vega PB, Alameda HC, Pavon dP I, Iglesias BP, Guijarro de AG. [Primary hyperparathyroidism. An alternative to the surgery]. *Endocrinol Nutr*. 2009;56:132-5.
56. Iglesias P, Ais G, Gonzalez A, Tajada P, García Arévalo C, Fernández Pardo E, et al. Acute and one-year effects of cinacalcet in patients with persistent primary hyperparathyroidism after unsuccessful parathyroidectomy. *Am J Med Sci*. 2008;335:111-4.
57. Brown AJ, Zhong M, Brown EM, Slatopolsky E. Loss of calcium responsiveness in cultured bovine parathyroid cells is associated with decreased calcium receptor expression. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995;212:861-7.
58. Felsenfeld AJ, Llach F. Parathyroid gland function in chronic renal failure. *Kidney Int*. 1993;43:771-89.
59. Valle C, Rodríguez M, Santamaria R, Almaden Y, Rodríguez ME, Cañadillas S, et al. Cinacalcet reduces the set point of the PTH-calcium curve. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:2430-6.
60. Meier C, Kraenzlin ME. Antiepileptics and bone health. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2011;3:235-43.