

Hiperparatiroidismo secundario. Actualización y revisión bibliográfica.

Secondary hyperparathyroidism. An update and literature review.

Alcaide Lucena M¹, Hernández García E², Reyes Lartartegui S¹, Gallart Aragón T¹, García Rubio J¹, Sánchez Barrón MT¹, Torné Poyatos P¹

¹Unidad de Cirugía Endocrina. Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

²Servicio de Nefrología y Hemodiálisis. Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

RESUMEN

El hiperparatiroidismo secundario es una complicación frecuente en la enfermedad renal crónica (ERC). La indicación quirúrgica ha disminuido de forma considerable debido a los recientes avances en el tratamiento médico dirigido tanto por la mejora de los fármacos orales ya conocidos, como por la introducción de fármacos intravenosos que, además de aumentar su efectividad, contribuyen a la adherencia terapéutica administrándolos en el hospital asociados a terapia renal sustitutiva. En pacientes refractarios al tratamiento médico, la paratiroidectomía continúa siendo una herramienta adecuada. Con el presente artículo realizamos una revisión en el tratamiento médico, así como de las indicaciones quirúrgicas actuales.

Palabras clave: enfermedad renal crónica, enfermedad mineral y ósea, glándulas paratiroides, hiperparatiroidismo secundario, paratiroidectomía.

ABSTRACT

Secondary hyperparathyroidism is a frequent complication of chronic kidney disease (CKD). Surgery as a treatment modality has become less popular in the last years. This is due to advances in medical treatment such as improvement in previously known oral drugs and to the arrival of more effective intravenous drugs that improve adherence since they are administered during renal replacement therapy. In patients who do not achieve disease control with medical treatment, parathyroidectomy continues to be a powerful tool in these patients. In this study we review the current medical treatment of secondary hyperparathyroidism and its current surgical indications.

Keywords: chronic kidney disease, mineral bone disease, parathyroid glands, secondary hyperparathyroidism, parathyroidectomy.

CORRESPONDENCIA

Miriam Alcaide Lucena
Hospital Universitario San Cecilio
18008 Granada
miriam.alcaide.lucena@gmail.com

XREF

INTRODUCCIÓN

El hiperparatiroidismo (HPT) es una enfermedad caracterizada por el aumento de secreción de hormona paratiroidea (PTH) a partir de las glándulas paratiroides. Clásicamente se han definido tres formas clínicas en función de su etiología: el hiperparatiroidismo primario

CITA ESTE TRABAJO

Alcaide Lucena M, Hernández García E, Reyes Lartartegui S, Gallart Aragón T, García Rubio J, Sánchez Barrón MT, et al. Hiperparatiroidismo secundario. Actualización y revisión bibliográfica. *Cir Andal.* 2020;31(3):294-99. DOI: 10.37351/2020313.11

con un aumento de la PTH por la alteración en las propias glándulas paratiroides, el hiperparatiroidismo secundario con elevación de la PTH en respuesta a hipocalcemia producida por otras enfermedades siendo la más frecuente la enfermedad renal, y el hiperparatiroidismo terciario que se produce cuando el hiperparatiroidismo secundario se cronifica y funciona de forma autónoma a la causa que lo indujo, aunque ésta se haya corregido.

En este trabajo nos referimos al hiperparatiroidismo secundario (HPT 2º), cuyo mecanismo de producción, como hemos mencionado está relacionado con cambios adaptativos de las glándulas paratiroides a hipocalcemias producidas por otras enfermedades, siendo la principal causa la enfermedad renal crónica (ERC)¹. Existen otras causas menos frecuentes como la osteomalacia, la deficiencia de vitamina D, la ingestión de fosfatos inorgánicos y la hipomagnesemia severa, entre otras². La frecuencia estimada es del 10-20% de todos los pacientes con ERC, y hasta aproximadamente el 100% de los pacientes en programa de hemodiálisis.

Como diferencia con el hiperparatiroidismo primario donde la manifestación más frecuente es la aparición de un adenoma único, el HPT 2º morfológicamente se traduce en una hiperplasia de todas las glándulas paratiroides provocada en el caso de la enfermedad renal, por diferentes causas como son el déficit de vitamina D, la hiperfosforemia o la hipocalcemia³.

Clásicamente se han establecido como piedra angular del tratamiento los Activadores del Receptor de vitamina D (ARVD), sin embargo, estos fármacos provocan un aumento de la absorción intestinal de calcio y fósforo, por lo que pueden facilitar la existencia de hipercalcemia así como de calcificaciones, motivos por lo que su uso a veces se encuentra limitado. En los últimos años se han generalizado nuevos tratamientos como el cinacalcet que ha disminuido drásticamente el número de paratiroidectomías, el cual actúa como modulador alostérico del receptor paratiroideo de calcio aumentando la sensibilidad al calcio extracelular, lo que se traduce en menor producción y secreción de PTH. A pesar de los avances en el tratamiento médico, la paratiroidectomía sigue siendo la terapia definitiva para el HPT 2º refractario ya que disminuye drásticamente los niveles de PTH y mejora los síntomas relacionados con el hiperparatiroidismo grave. Entre un 5-15% de estos pacientes requerirá intervención quirúrgica para el control de la enfermedad en las primeras décadas, ascendiendo el porcentaje de intervenciones hasta el 38% en pacientes con más de veinte años con diálisis en curso.

En esta revisión, realizamos una actualización de esta patología, describimos los tratamientos actuales y en concreto el tratamiento quirúrgico que, aunque ha disminuido su indicación continúa siendo la herramienta de control definitivo para esta patología, existiendo controversias en cuanto a la técnica quirúrgica de elección.

FISIOPATOLOGÍA

La vitamina D, además de su origen en la dieta, procede en un 90% de fuentes solares. Se trata de una vitamina liposoluble y su función principal es facilitar la absorción de calcio actuando a nivel intestinal y renal. El mecanismo de activación de la vitamina D precisa de dos hidroxilaciones para conseguir su metabolito activo; la primera se produce a nivel hepático donde se obtiene

calcifediol (25-hidroxivitamina D) y, la segunda hidroxilación, se produce a nivel renal gracias a la enzima 1-alfa-hidroxilasa donde se obtiene la hormona activa de la vitamina D llamada calcitriol (1,25-dihidroxivitamina D)⁴.

En la insuficiencia renal progresiva encontramos una incapacidad para eliminar la carga de fósforo, aumentando los niveles plasmáticos especialmente en estadios tardíos de la ERC. El fósforo puede acumularse en el tejido renal inhibiendo la acción de la 1-alfa-hidroxilasa, disminuyendo por tanto la transformación del calcifediol a calcitriol. La hiperfosforemia a su vez incrementa la expresión de la 24-hidroxilasa, que degrada tanto al calcitriol como al calcifediol. Un aumento de la retención de fósforo y un déficit de vitamina D, producen hipocalcemia con una resistencia a la acción de la PTH a nivel óseo por lo que se estimula la producción de PTH por parte de las glándulas paratiroides⁵.

Recientes investigaciones han demostrado que la retención de fósforo provocada en la enfermedad renal, entre otros estímulos, induce una hipersecreción de factor de crecimiento para fibroblastos 23 (FGF23) en el hueso desde los estadios tempranos de la enfermedad^{4,5}, con el fin de mantener los niveles de fósforo plasmático normales. Ese aumento favorece la excreción del exceso de fósforo en la orina, además de suprimir la síntesis de vitamina D a nivel renal, provocando así una disminución de la absorción de calcio y fósforo en el intestino. Estos elementos son claves en el desarrollo del hiperparatiroidismo secundario en la ERC⁶.

El hiperparatiroidismo secundario moderado-severo ha sido asociado con un aumento en el riesgo relativo de mortalidad, y por ello, tanto las guías nacionales como internacionales establecen como objetivo primario el control de los niveles de PTH dentro del rango de normalidad^{7,8}.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Alteraciones del metabolismo mineral y óseo en relación con la enfermedad renal. Síntomas esqueléticos y extraesqueléticos.

En este síndrome encontramos tanto manifestaciones esqueléticas como extraesqueléticas, siendo las primeras las más conocidas tradicionalmente. Se deben al aumento de resorción ósea que provoca la destrucción progresiva de las trabéculas óseas por la estimulación de los osteoclastos inducido por la PTH, conocido como osteítis fibrosa, que se caracteriza por presentar dolores óseos, calcificaciones ectópicas y prurito, que se incluyen dentro del término clásico de osteodistrofia renal⁹. Este término utilizado hasta la última década del siglo XX ha sido abandonado actualmente ya que sólo hace referencia a las alteraciones óseas. Hoy en día se habla de alteraciones del metabolismo mineral y óseo en relación con la enfermedad renal, que incluyen las calcificaciones extraesqueléticas, tanto vasculares como de tejidos blandos¹⁰.

La aparición de calcificaciones produce rigidez del sistema vascular con un aumento de la tensión arterial provocando hipertensión arterial secundaria, disfunción endotelial, hipertrofia ventricular izquierda e importante compromiso de la circulación periférica pudiendo dar lugar al fenómeno de calciflaxia en extremidades inferiores o fenómenos isquémicos cardíacos, incrementándose por ello la mortalidad de origen cardiovascular, sobre todo en individuos

mayores de 60 años, representando en ellos la principal causa de mortalidad¹¹.

Suele estar presente, además, una anemia resistente con hiporreactividad a los agentes estimulantes de la eritropoyesis. Los posibles mecanismos por los cuales la PTH elevada puede afectar la producción de glóbulos rojos incluyen la toxicidad directa de la PTH en los progenitores eritroides de la médula ósea y el aumento de la hemólisis, así como un efecto indirecto a través de la inducción de fibrosis de la médula.

En resumen, este síndrome se manifiesta por una o la combinación de las siguientes alteraciones:

- Alteración del calcio, fósforo, PTH y vitamina D.
- Alteraciones en el remodelado, mineralización y resistencia de los huesos.
- Calcificaciones vasculares o de otros tejidos blandos.

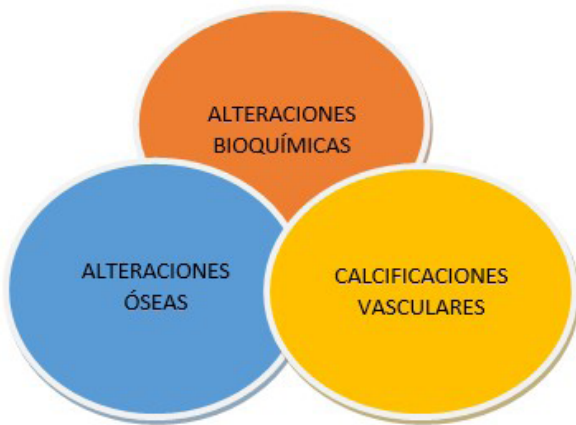


Figura 1 Alteraciones del metabolismo mineral y óseo en relación con la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

Hallazgos en pruebas de laboratorio

El diagnóstico se realiza basándose en los estudios de laboratorio encontrando niveles elevados de PTH, calcio y fósforo, a diferencia del HPT 1º donde los niveles de fósforo están disminuidos, así como el déficit de vitamina D.

La retención de fósforo provocada en la enfermedad renal, entre otros estímulos, induce una hipersecreción precoz de FGF23 que favorece la excreción del exceso de fósforo por la orina además del propio efecto fosfatúrico de la PTH, por lo que existe un incremento neto de la excreción renal de fósforo que puede ser útil en un diagnóstico precoz¹².

Por último, cabría destacar la presencia de una acidosis metabólica hiperclorémica, una elevación del cociente de cloro-fosfato y un aumento de los marcadores de remodelación ósea como la fosfatasa alcalina, osteocalcina e hidroxiprolinuria. Estas determinaciones se

deben hacer desde etapas tempranas ya que desde el estadio 3 de la enfermedad renal ya podemos encontrar alteraciones evidentes.

Utilidad de las pruebas de imagen en el diagnóstico

En cuanto a las pruebas de imagen, las lesiones radiográficas típicas son la resorción subperióstica, hueso difuminado con las corticales óseas adelgazadas, cráneo en "sal y pimienta" y las características estrías de Looser-Milkman. Actualmente las técnicas de diagnóstico han facilitado el manejo de esta enfermedad permitiendo un diagnóstico precoz donde las alteraciones bioquímicas aparecen incluso antes que la sintomatología en la evolución de la ERC, y por tanto, se inician terapias de prevención antes de que aparezcan dichas lesiones óseas. La biopsia ósea es el *gold standard* en el diagnóstico de la afectación ósea, pero por su carácter invasivo y la dificultad de poder repetirla de forma seriada, su uso es cada vez menos frecuente quedando reservado para los casos en los que exista controversia entre los datos clínicos y el resto de las exploraciones, o en los que hay una respuesta anómala al tratamiento¹³. Por ello, según las guías KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), los niveles de PTH en sangre son considerados un adecuado marcador de la enfermedad ósea ya que refleja el perfil metabólico del paciente⁷.

TRATAMIENTO MÉDICO

Evolución del tratamiento y fármacos nuevos

El exceso de fósforo es un factor independiente del riesgo cardiovascular por lo que se debe evitar la sobrecarga de éste, no sólo por ser promotor del hiperparatiroidismo secundario, sino además, por su efecto directo sobre la salud cardiovascular, siendo un potente elemento con efectos oxidantes e inflamatorios. Por ello, como objetivo prioritario, en prevención del desarrollo de hiperparatiroidismo secundario se postula el ajuste de cifras normales de fósforo así como de calcio^{7,14}. Para ello disponemos de diferentes estrategias como una dieta baja en fósforo ya que diferentes estudios han demostrado que la sobrecarga de fósforo en la dieta provoca inflamación sistémica y desnutrición, hiperparatiroidismo, calcificaciones vasculares y aumento de mortalidad en pacientes con ERC. Con una dieta estricta donde se eviten alimentos ricos en fósforo o se consuman con más moderación podemos evitar el exceso de fósforo¹⁵. Si no fuese suficiente con la dieta existen disponibles distintos fármacos llamados captadores intestinales del fósforo cuya función es bloquear el fósforo procedente de los alimentos impidiendo su absorción a nivel intestinal. En cualquier caso, la falta de adherencia a estos tratamientos, en general, es un lastre importante por el que se hace necesaria la existencia de nuevas aproximaciones terapéuticas para el control de la PTH. Para ello, existen diferentes estrategias terapéuticas disponibles donde se incluyen los Activadores del Receptor de la vitamina D (ARVD) y los calcimiméticos^{7,16}.

En referencia a los ARVD su única indicación según las guías KDIGO⁷, es la existencia de un hiperparatiroidismo secundario establecido ya que producen un control eficaz de los niveles de PTH, siendo el paricalcitol el más usado. Estos fármacos provocan un aumento de la absorción intestinal de calcio y fósforo por lo que pueden causar hipercalcemia, así como calcificaciones y aumento de la mortalidad; por estos motivos su utilización puede verse limitada.

Con respecto a los calciméticos que activan el receptor del calcio inhibiendo la producción de PTH, provocan un descenso en los niveles de PTH y de calcio, además de inducir un ligero descenso del fósforo¹⁶. El más utilizado es cinacalcet que ha demostrado conseguir de forma adecuada los objetivos recomendados por las guías para calcio, PTH y fósforo. Además, muestra un efecto neutro e incluso protector sobre la producción de calcificaciones vasculares. Algunos estudios han demostrado que el uso de cinacalcet combinado con bajas dosis de análogos de la vitamina D puede atenuar la progresión de las calcificaciones¹⁷.

Actualmente ha sido aprobado un nuevo calcimimético para uso intravenoso en hemodiálisis llamado etelcalcetide¹⁸. Hasta el momento, parece poseer mayor eficacia que cinacalcet con efectos secundarios similares o menores. Es por tanto un fármaco efectivo en la reducción de las cifras de PTH, seguro y bien tolerado en pacientes en hemodiálisis con HPT. Su administración intravenosa permite un correcto control de la enfermedad con una disminución del número de comprimidos que deben tomar los pacientes, asegurando además su administración en las unidades de diálisis, una alternativa novedosa para el tratamiento del HPT. Incluso en pacientes en terapia renal sustitutiva se pueden modificar las concentraciones del líquido de diálisis, la concentración de calcio, o la dosis de diálisis mejorando niveles del fósforo, calcio y PTH intacta.

La combinación adecuada de captadores de fósforo y de agentes antiparatiroides (cinacalcet/etelcalcetide con análogos de la vitamina D) es, probablemente, la mejor opción clínica actual para el control de las alteraciones del metabolismo mineral y óseo¹⁹. Estas estrategias con combinación de diferentes fármacos han permitido reducir las dosis de cada uno de ellos y, por tanto, sus efectos adversos además de disminuir el coste absoluto del tratamiento del paciente, mejorar la efectividad y la adherencia terapéutica, relación coste/beneficio clínico disminuyendo la necesidad de paratiroidectomía.

PARATIROIDECTOMÍA

Papel de la paratiroidectomía para el control de la enfermedad

Las indicaciones del tratamiento quirúrgico se han limitado drásticamente gracias a los avances del tratamiento médico como ha sido expresado anteriormente. Cuando éste fracasa en el control de la enfermedad o no se tolera el fármaco por sus efectos secundarios, se establece la paratiroidectomía como tratamiento definitivo²⁰. Entre un 5-15% requerirá intervención quirúrgica para el control de la enfermedad en las primeras décadas, ascendiendo el porcentaje de intervenciones hasta el 38% de los pacientes con más de 20 años con diálisis en curso²¹. En los pacientes candidatos a este tratamiento, la paratiroidectomía disminuye considerablemente los síntomas y signos de la enfermedad, e incrementa la tasa de supervivencia reduciendo todas las causas de mortalidad, y aumentando la calidad de vida.

Los valores de PTH persistentemente elevados por encima de 800 pg/ml durante más de seis meses que no responden a la terapia farmacológica, incluidas las dosis máximas toleradas de análogos de vitamina D y calcimiméticos generalmente se aceptan como criterio para la paratiroidectomía dada la asociación con una mejor supervivencia, especialmente si se confirma la hiperplasia nodular en las imágenes. Un volumen mayor de 500 mm³ de una glándula paratiroides hiperplásica o mayor de 1 cm de diámetro mayor sugieren

una transformación nodular, que a menudo, está relacionado con una refractariedad al tratamiento médico. Otros autores establecen que no hay un umbral de PTH inferior definitivo y que la paratiroidectomía en pacientes en diálisis es razonable cuando los niveles están en el rango de entre 600 a 800 pg/ml siempre que exista hipercalcemia o hiperfosfatemia persistente a pesar del cumplimiento del paciente con la dieta y las dosis optimizadas del tratamiento, riesgo elevado o presencia de calciflaxia, y anemia resistente a la eritropoyetina cuando se han descartado otros factores modificables como la deficiencia de hierro o el sangrado gastrointestinal²².

Previo al tratamiento quirúrgico es precisa la localización preoperatoria de las glándulas mediante ecografía y gammagrafía con 99m Tc-sestamibi que nos permite tanto identificar las glándulas, conocer su tamaño como descartar la existencia de otras ectópicas, que en caso de presentarse, podrían causar una persistencia del cuadro tras la cirugía. El SPECT-TC es una nueva y potente herramienta diagnóstica más novedosa que fusiona la evaluación de la funcionalidad de la gammagrafía con la imagen del TC, lo que mejora la localización anatómica para el diagnóstico. Las técnicas quirúrgicas han mejorado gracias a la cirugía mínimamente invasiva guiada por la localización preoperatoria con ecografía, las exploraciones de radionúclidos Tc-sestamibi 99m altamente sensibles y el muestreo intraoperatorio de PTH en sangre, lo que se traduce en una disminución de la tasa de mortalidad de un 1,7% en 2002 a un 0,8% en 2011^{22,23}

Tras la intervención los niveles de PTH disminuyen drásticamente asociándose a una reducción progresiva de calcio y fósforo séricos, situación conocida como el síndrome del hueso hambriento²³, resultado de un incremento en la formación del hueso y una disminución de la resorción. Para prevenir los efectos de una hipocalcemia postquirúrgica es necesario administrar tratamiento con calcio durante varias semanas después de la intervención^{7,21}.

Técnica quirúrgica de elección

Desde la primera intervención realizada en 1960 se han descrito tres procedimientos quirúrgicos en esta patología: la paratiroidectomía total sin reimplantación, la paratiroidectomía total con reimplantación, y la paratiroidectomía subtotal, no existiendo en la actualidad consenso en la literatura ni diferencias significativas en los resultados de las técnicas, eligiéndose una de ellas en función de las características del paciente y la preferencia del cirujano²⁴. Para los pacientes con una esperanza de vida más larga o aquellos con poca o ninguna probabilidad de someterse a un trasplante de riñón, una paratiroidectomía total sin autotrasplante es superior en términos de prevención del hiperparatiroidismo secundario refractario recurrente. Se ha descrito que la paratiroidectomía puede dañar el injerto en el trasplante renal debido al hipoparatiroidismo transitorio postoperatorio, por lo que la intervención debe realizarse previamente al trasplante renal. Además, la paratiroidectomía total sin reimplantación debería abandonarse en pacientes candidatos a trasplante renal debido al riesgo de hipoparatiroidismo e hipocalcemia posterior al trasplante²⁵. La mayoría de centros prefieren la realización de paratiroidectomía total con autotrasplante para evitar un posible hipoparatiroidismo y la necesidad de un tratamiento a largo plazo con calcio y vitamina D²⁵. El autotrasplante puede realizarse en los músculos del antebrazo o el cuello, además del tejido subcutáneo del tórax y abdomen. En el caso de recurrencia de hiperparatiroidismo en relación al injerto, la reintervención es

relativamente fácil si previamente se ha referenciado la glándula, ya que el acceso al esternocleidomastoideo es relativamente simple, sin requerir anestesia general, lo que evita complicaciones mayores²⁶.

Dado que las grandes cohortes de diálisis observacional han mostrado múltiples asociaciones positivas después de la paratiroidectomía, incluida la disminución de la mortalidad por todas las causas, la normalización del calcio y el fósforo, la disminución de la tasa de fracturas y la mejora de la calidad de vida relacionada con la salud, la paratiroidectomía es una opción razonable en pacientes con ERC con hiperparatiroidismo secundario médicamente refractario.

¿Cómo reducir la tasa de recurrencia en la primera cirugía?

Aunque la paratiroidectomía es generalmente un tratamiento seguro en los pacientes con hiperparatiroidismo secundario, un importante porcentaje de estos pacientes (entre el 10% y el 30%) desarrollan una recurrencia de la enfermedad en función del tiempo de seguimiento, siendo más habitual cuando se realiza una paratiroidectomía total con autotrasplante y sobre todo en la paratiroidectomía subtotal. Esto obliga a una reintervención para una nueva exploración quirúrgica aumentando la tasa de lesión recurrencial con respecto a la primera cirugía.

Realizando una revisión en la literatura aconsejan para disminuir la persistencia del hiperparatiroidismo tras la paratiroidectomía realizar pruebas de imagen preoperatorias, la tiemectomía en casos seleccionados, uso de gafas lupas ya que mejora la visión para elegir la glándula óptima en caso de autotrasplante y la realización de un procedimiento quirúrgico correcto. Así las pruebas de imagen preoperatorias con ecografía y gammagrafía con ^{99m}Tc-sestamibi como hemos comentado previamente, localizan glándulas ectópicas y evitan además disecciones amplias para la búsqueda de las mismas. Sabemos que en torno a un 10% de pacientes se ha descrito una quinta glándula paratiroides, que si se localiza de forma preoperatoria, evita el fracaso de la cirugía. Cuando existe una glándula de localización ectópica o supernumeraria, en la mayoría de los pacientes se ha reportado una localización intratímica o en el ligamento tirotímico, por lo que algunos autores apoyan la realización de la tiemectomía transcervical junto a la realización de paratiroidectomía para el control de la enfermedad con mínima morbilidad, siendo esencial en pacientes seleccionados con hiperparatiroidismo. En resumen, podemos concluir que un mejor conocimiento preoperatorio, disminuye las tasas de recurrencia

Termoablación en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario. Comparación de resultados con respecto a la cirugía.

La termoablación es una técnica que ha mostrado su efectividad en el tratamiento de nódulos tiroideos así como en HPT primario, y por extensión, recientemente la termoablación ha sido descrita como técnica en pacientes con HPT 2º refractario, incluyendo la ablación por microondas, láser o radiofrecuencia, generando una necrosis térmica en la glándula paratiroidea con escaso daño a los tejidos circundantes. Precisa más estudios prospectivos para la valoración de su utilidad frente a la técnica quirúrgica. Actualmente conocemos que en comparación con la paratiroidectomía, la termoablación se posiciona como una técnica mínimamente invasiva, fácil de realizar, y con una recuperación más rápida, aunque la eficacia y las complicaciones no son bien conocidas por el momento²⁷. Algunos estudios se han realizado, para comparar ambas técnicas concluyendo

que ambas disminuyen los niveles de PTH, calcio y fósforo siendo técnicas efectivas en el HPT 2º. La termoablación reduce el riesgo de hipocalcemia con respecto a la paratiroidectomía, pero incrementa el riesgo de persistencia o recurrencia²⁸. Además, a pesar de ser una técnica menos invasiva, en la termoablación no se reduce la tasa de lesión recurrencial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Prados M, Bover J, González M, Hervás J, Ocharan J, Foraster A et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Diálisis y Trasplante de las alteraciones del metabolismo mineral y óseo de la enfermedad renal crónica (CKD-MBD). *Diálisis y Trasplante* 2011; 32(3):108-118.
2. Phelps K. Tradeoff-in-the-Nephron: A Theory to Explain the Primacy of Phosphate in the Pathogenesis of Secondary Hyperparathyroidism. *Nutrients* 2017; 9(5):427.
3. Cordellat I. Hiperparatiroidismo: ¿primario o secundario?. *Reumatología Clínica*, 8(5), pp.287-291.
4. Goodman WG, Quarles LD. Development and progression of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: lessons from molecular genetics. *Kidney Int.* 2008;74: 276-88
5. Komaba H, Fukagawa M. FGF23-parathyroid interaction: implications in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2010;77: 292-8
6. Onal M, Carlson A, Thostenson J, Benkusky N, Meyer M, Lee S et al. A Novel Distal Enhancer Mediates Inflammation-, PTH-, and Early Onset Murine Kidney Disease-Induced Expression of the Mouse Fgf23 Gene. *JBMR Plus* 2017;2(1):31-46
7. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder. *Kidney Int Suppl.* 2017; 7: 1-59
8. Guideline Working Group, Japanese Society for Dialysis Therapy. Clinical practice guideline for the management of secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2008;12:514-25
9. Cordellat I. Hiperparatiroidismo: ¿primario o secundario?. *Reuma Clínic* 2012;8(5):287-291.
10. Miller P. Chronic kidney disease and osteoporosis: evaluation and management. *Bonekey Rep* 2014;3: 542.
11. Bellasi A, Ferramosca E, Muntner P, Ratti C, Wildman RP, Block GA, et al. Correlation of simple imaging test and coronary artery calcium measured by computed tomography in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006;70:1623-8
12. Lavi-Moshayoff V, Wasserman G, Meir T, Silver J, Naveh-Many T. PTH increases FGF23 gene expression and mediates the high-FGF23 levels of experimental kidney failure: a bone parathyroid feedback loop. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 2010;299(4):F882-F889.
13. Spasovskí G. Bone Biopsy as a Diagnostic Tool in the Assessment of Renal Osteodystrophy. *The International Journal of Artificial Organs* 2004;27(11):918-923.

14. Galassi A, Ciceri P, Fasulo E, Carugo S, Cianciolo G, Cozzolino M. Management of Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease: A Focus on the Elderly. *Drugs Aging*. 2019;36(10):885-895.
15. Chazot C, Fadel B, Kareche M, Puyoo O, Jean G. Short-term effects with sucroferric oxyhydroxide in hemodialysis patients: Experience in NephroCare France. *Nephrol Ther*. 2019; 10.
16. Susantitaphong P, Vadcharavivad S, Susomboon T. The effectiveness of cinacalcet: a randomized, open label study in chronic hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism. *Ren Fail*. 2019;41(1):326-333.
17. Shireman TI, Almeghi A, Wetmore JB, Lu J, Pregonzer M, Quarles LD. Economic analysis of cinacalcet in combination with low-dose vitamin D versus flexible-dose vitamin D in treating secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2010;56(6):1108-1116.
18. Cozzolino M, Galassi A, Conte F, Mangano M, Di Lullo L, Bellasi A. Treatment of secondary hyperparathyroidism: the clinical utility of etelcalcetide. *Ther Clin Risk Manag*. 2017; 1, 13: 679-689.
19. Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drüeke TB, Floege J, Goodman WG, et al. EVOLVE Trial Investigators: Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2012; 27;367(26):2482-94. doi: 10.1056/NEJMoa1205624.
20. Tominaga Y, Numano M, Tanaka Y. Surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Semin Surg Oncol*. 1997;13:87-96.
21. Jain N, Reilly R. Hungry bone syndrome. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2017;26(4):250-255.
22. Lau WL, Obi Y, Kalantar-Zadeh K. Parathyroidectomy en el manejo del hiperparatiroidismo secundario. *Clin J Am Soc Nephrol* . 2018; 13 (6): 952-961. doi: 10.2215 / CJN.10390917
23. Schneider R, Slater E, Karakas E, Bartsch D, Schlosser K. Initial Parathyroid Surgery in 606 Patients with Renal Hyperparathyroidism. *World Journal of Surgery* 2011;36(2):318-326.
24. Tominaga Y, Kakuta T, Yasunaga C. Evaluation of parathyroidectomy for secondary and tertiary hyperparathyroidism by the Parathyroid Surgeons' Society of Japan. *Ther Apher Dial*. 2016;20:6-11.
25. Wang T. Is There an Optimal Time for Parathyroidectomy in Patients with Secondary Hyperparathyroidism?. *World Journal of Surgery* 2019;43(8), pp.1989-1990.
26. He Q, Zhuang D, Zheng L, Fan Z, Zhou P, Zhu J et al. Total parathyroidectomy with trace amounts of parathyroid tissue autotransplantation as the treatment of choice for secondary hyperparathyroidism: a single-center experience. *BMC Surgery* 2014;14(1):26
27. Gong L, Tang W, Lu J, Xu W. Thermal ablation versus parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism: A meta-analysis. *International Journal of Surgery* 2019;70:13-18.
28. Chen L. Feasibility and efficacy in ultrasound guided percutaneous microwave ablation of primary hyperparathyroidism with parathyroid nodules. *Endocrine Abstracts*. 2018.