UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICA Y QUIRÚRGICAS

PROGRAMA DE DOCTORADO AVANCES EN MEDICINA INTERNA

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO. COMPARACIÓN DE DOS SERIES SEPARADAS POR 20 AÑOS.

TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR Mª ARÁNZAZU SANTANA BORBONES

DIRIGIDA POR LOS DRES: MANUEL SOSA HENRÍQUEZ Y ESTEBAN PÉREZ ALONSO.

Las Palmas de Gran Canaria a 14 de octubre de 2015

“Los que no ven ninguna diferencia
entre el alma y el cuerpo,
no tienen ninguna de las dos cosas”

Oscar Wilde.

AGRADECIMIENTOS

Debo agradecer de manera especial y sincera al Dr. Manuel Sosa Henríquez, por aceptarme para realizar esta tesis doctoral bajo su dirección. Su apoyo y confianza en mí han despertado mis ganas de formarme como investigadora. Le agradezco también el haberme facilitado siempre los medios suficientes para llevar a cabo todo el estudio desarrollado en esta tesis. Muchas gracias profesor y espero que cuentes conmigo como colaboradora en un futuro próximo.

Quiero expresar también mi más sincero agradecimiento al Dr. Esteban Pérez Alonso, codirector de esta tesis, por su importante aporte y participación activa en el desarrollo de este estudio de investigación.

Quiero extender un sincero agradecimiento al Dr. Diego Hernández Hernández, por su paciencia, disponibilidad y generosidad para compartir su experiencia y gran conocimiento en la fabricación de esta tesis. ¡Muchas gracias Diego!

Para todos los miembros de la Unidad Metabólica Ósea, con especial mención a Noemi, ha demostrado ser una gran profesional de amplia generosidad.

A los pacientes, verdaderos protagonistas de este trabajo de investigación.

Y, por supuesto, el agradecimiento más profundo y sentido va para mi familia. Sin su apoyo, colaboración, paciencia, habría sido imposible llevar a cabo esta dura tarea.

En un lugar muy especial están mis hijos, Jaime y Jimena, porque tuvieron que soportar largas horas sin la compañía de su madre. En los malos momentos una simple sonrisa de ellos me llenaba de ánimo y fuerzas para continuar y alcanzar mi meta.

INDICE

I. INTRODUCCIÓN..... 17

1 GLÁNDULAS PARATIROIDES. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA..... 17

2 CONCEPTO DE HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO..... 21

3 ETIOLOGÍA..... 23

3.1 Base genética..... 24

4 EPIDEMIOLOGÍA..... 24

5 MANIFESTACIONES CLINICAS..... 25

5.1 Presentación clínica clásica..... 25

5.1.1 Enfermedad esquelética..... 25

5.1.2 Enfermedad renal..... 25

5.1.3 Síndrome neuromuscular..... 26

5.1.4 Manifestaciones psiquiátricas..... 26

5.1.5 Manifestaciones gastrointestinales..... 27

5.1.6 Enfermedad cardiovascular..... 27

5.1.7 Otras manifestaciones clínicas..... 28

5.2 Presentación clínica actual..... 29

6 DIAGNÓSTICO DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO..... 31

6.1 Absorciometría radiológica dual o densitometría ósea (DXA)..... 33

7 OTROS HIPERPARATIROIDISMOS..... 35

7.1 Hiperparatiroidismo secundario..... 35

7.2 Hiperparatiroidismo terciario..... 36

7.3 Hipercalcemia hipocalciúrica familiar..... 37

7.4 Hiperparatiroidismo neonatal severo..... 38

7.5 Hiperparatiroidismo farmacológico..... 38

7.6 Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1)..... 38

7.7 Neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2).....38

7.8 Otras entidades.....39

8 TRATAMIENTO DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO.....39

8.1 Tratamiento quirúrgico.....39

8.1.1 Abordaje quirúrgico.....42

8.1.2 Métodos de localización preoperatoria.....44

8.1.3 Métodos de localización intraoperatoria. Cirugía radioguiada.....62

8.2 Tratamiento médico del HPTP asintomático.....66

II. OBJETIVOS.....69

III. MATERIAL Y MÉTODOS.....73

1 DISEÑO.....73

2 ÁMBITO.....73

2.1 Determinaciones analíticas.....74

2.2 Determinación de la densidad mineral ósea por absorciometría radiológica dual (DXA).....75

2.3 Diagnóstico de las fracturas.....76

2.4 Ultrasonidos de calcáneo.....77

2.5 Ecografía.....78

2.6 Gammagrafía de paratiroides, SPET Y SPET-TC.....79

3 ANÁLISIS DE DATOS. 81

IV. RESULTADOS 85

V. DISCUSIÓN 107

VI. CONCLUSIONES 117

VII. BIBLIOGRAFIA 121

VIII. ANEXOS 139

INDICE TABLAS

Tabla 1. Subgrupos históricos de HPTP 29
Tabla 2. Cambios en el perfil del HPTP 29
Tabla 3. Manifestaciones clinicas de la hipercalcemia..... 31
Tabla 4. Criterios bioquímicos para diagnóstico de HPTP..... 33
Tabla 5. Densidad mineral ósea en HPTP. 35
Tabla 6. Comparación de las caracteristicas bioquímicas del HPT 37
Tabla 7. Comparativa de las guías anteriores y actual para cirugía de paratiroides en HPTP asintomático 40
Tabla 8. Comparativa de guías en el manejo anterior y actual de pacientes con HPTP asintomático no candidatos a cirugía de paratiroides 42
Tabla 9. Sensibilidad de detección de adenoma de paratiroides por diferentes grupos de trabajo 45
Tabla 10. Dosimetria 52
Tabla 11. Sensibilidad para la localización de adenoma de paratiroides según diferentes técnicas y grupos de trabajo..... 54
Tabla 12. Parámetros analíticos incluidos en nuestro estudio 75
Tabla 13. Características antropométricas de la población estudiada..... 85
Tabla 14. Distribución estilos de vida..... 87
Tabla 15. Distribución de los antecedentes personales..... 89
Tabla 16. Parámetros bioquímicos generales,..... 91
Tabla 17. Parámetros bioquímicos relacionados con el metabolismo mineral óseo..... 92
Tabla 18. Valores densitométricos. 93
Tabla 19. Valores ultrasonográficos..... 93
Tabla 20. Prevalencia de fracturas por fragilidad..... 94
Tabla 21. Distribución del consumo de fármacos relacionados con el metabolismo mineral óseo. 95
Tabla 22. Análisis logístico multidimensional para el HPT..... 96
Tabla 23. Comparación de las características basales de los pacientes afectos de HPT, en función de la década en que fueron diagnosticados. 97

Tabla 24. Comparación de las manifestaciones clínicas presentes en el momento del diagnóstico de los pacientes afectos de HPT, en función de la década en que fueron diagnosticados. 99
Tabla 25. Comparación de las manifestaciones clínicas relacionadas con el metabolismo óseo presentes en el momento del diagnóstico de los pacientes afectos de HPT, en función de la década en que fueron diagnosticados. 100
Tabla 26. Comparación de las valores densitométricos en la columna lumbar (L2-L4) y en la extremidad proximal del fémur. 101
Tabla 27. Comparación de las valores ultrasonográficos en el calcáneo 102
Tabla 28. Valores bioquímicos relacionados con el metabolismo mineral óseo 102
Tabla 29. Prevalencia de hipovitaminosis D 103
Tabla 30. Valores bioquímicos generales. Función renal, glucemia y lípidos 104

INDICE FIGURAS

Figura 1. Anatomía del tiroides y las paratiroides 18
Figura 2. Acciones fisiológicas de la PTH 20
Figura 3. Mecanismos reguladores de la secreción de PTH según las concentraciones de calcio extracelular 21
Figura 4. Charles Martell 23
Figura 5. Técnica de sustracción. Se evidencia un aumento focal de actividad debajo del polo inferior del lóbulo tiroideo izquierdo en la imagen con Tl (izquierda), pero no en la imagen con pertecnetato (central). El foco de captación es evidente en la imagen de sustracción (derecha). Se resecó un adenoma de paratiroides inferior izquierdo de 50 mg. 49
Figura 6. Gammagrafía. Imagen planar normal. 53
Figura 7. Gammagrafía. Adenoma de paratiroides inferior izquierdo en la imagen planar 53
Figura 8. Imagen SPET. Adenoma de paratirodes inferior izquierdo 55
Figura 9. Imagen planar e híbrida de adenoma ectópico de paratiroides 59
Figura 10. Imagen híbrida con adenoma en polo inferior del LTI 60
Figura 11. Sonda de detección rayos gamma 63
Figura 12. Detección intraoperatoria de adenoma de paratiroides 65
Figura 13. Comprobación exéresis del adenoma de paratiroides 65
Figura 14. Densitómetro de Columna. (Hologic Discovery QDR 4500) 76
Figura 15. Ultrasonógrafo de calcáneo Sahara (Hologic) 78
Figura 16. Ecógrafo Phillips IU – 22 79
Figura 17. Symbia T2 (SPET-CT) 80
Figura 18. Porcentaje de casos y controles 86
Figura 19. Edad media en años de los casos y controles. 86
Figura 20. Hábito tabáquico en los dos grupos de estudio. 88
Figura 21. Ingesta de alcohol en los dos grupos de estudio. 88
Figura 22. Nivel socioeconómico de los casos y controles. 89
Figura 23. Porcentaje de HTA en los casos y controles. 90
Figura 24. Porcentaje de Cardiopatía Isquémica en los dos grupos. 90

Figura 25. Porcentaje de fracturas en el grupo de casos y controles..... 94
Figura 26. Porcentaje de HPT en cada década..... 98
Figura 27. Edad en los HPT en las dos décadas. 98
Figura 28. Porcentaje de fracturas en los dos grupos. 101

INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

1 GLÁNDULAS PARATIROIDES. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA.

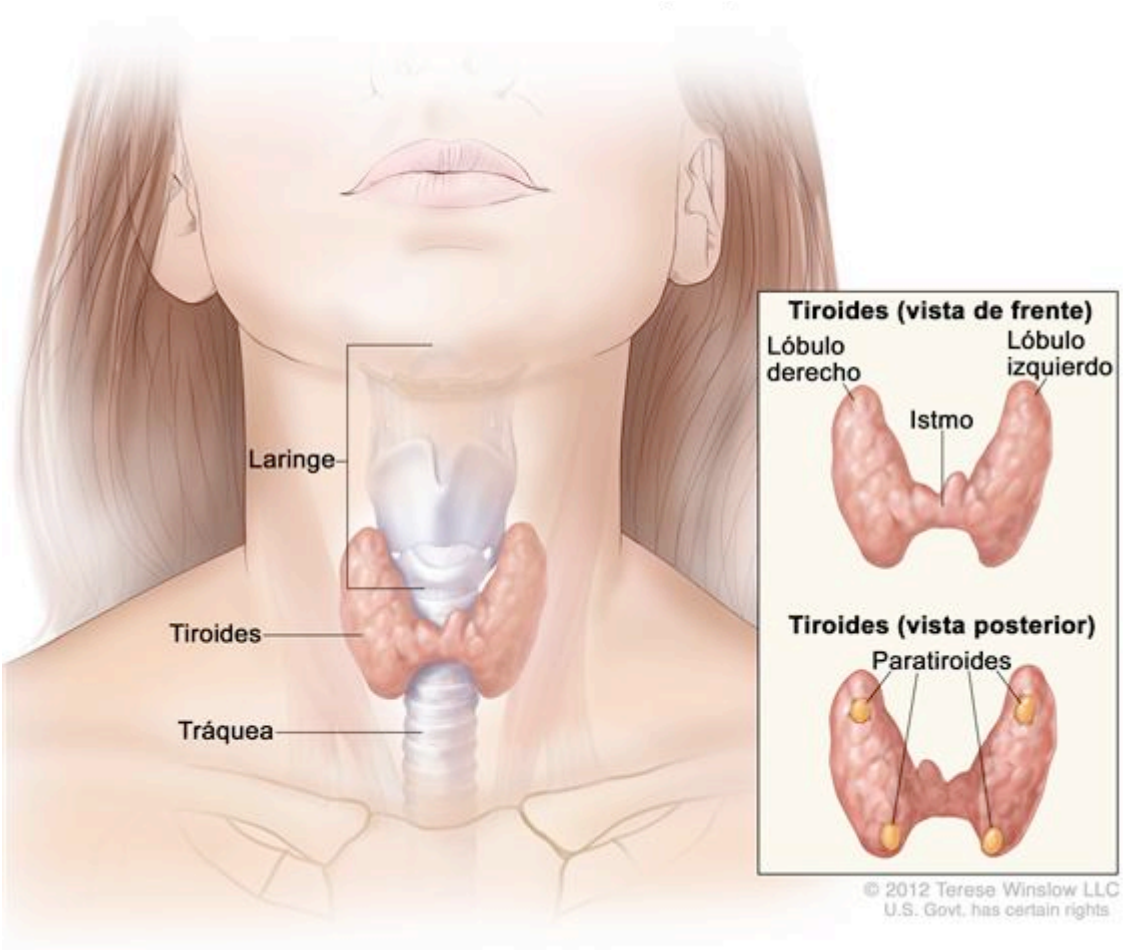
Las glándulas paratiroides son estructuras ovaladas de pequeño tamaño que se localizan en la región posterior de la glándula tiroides. Miden unos 3-4 mm largo, 3-4mm de ancho y pesan 40-60 mg aproximadamente. Habitualmente hay 4 glándulas, dos superiores y dos inferiores.

Las glándulas paratiroides se originan de las yemas paratiroideas y son prolongaciones endodérmicas de la región dorsal del 3º y 4º bolsas faríngeas. Se diferencian en la quinta semana de gestación y en la séptima semana pierden su conexión faríngea.

Las glándulas superiores, que surgen del 4º saco faríngeo, descienden desde la base de la lengua, con el polo superior del tiroides, para terminar localizándose en la región media de los bordes posteriores del tiroides. La localización de las paratiroides superiores es bastante constante. En aproximadamente el 75% de la población se encuentran en la unión del tercio superior con el tercio medio de la glándula tiroidea, posterolateral a la articuación cricotiroidea. En el 20% de la población están inmediatamante posterior a los polos superiores de la glándula. En el 4%, las glándulas son intratiroideas y en el 1% restante se localizan en la región retroesofágica.

La ubicación de las glándulas inferiores, que surgen del 3º saco faríngeo, migran caudalmente con el timo y tienen una localización más variable que las superiores. Pueden encontrarse en cualquier localización desde la bifurcación carotídea hasta el mediastino. En aproximadamente el 40% de la población estas glándulas están localizadas cerca de los polos inferiores de la glándula tiroidea. En otro 40% se encuentran cerca de la lengua tímica. En el 20% de la población pueden estar localizadas en cualquiera de las siguientes localizaciones: ángulo mandibular, región retroesofágica y pretraqueal, a lo largo del surco traqueoesofágico, e incluso, en el pericardio (Figura 1) (1).

Figura 1. Anatomía del tiroides y las paratiroides

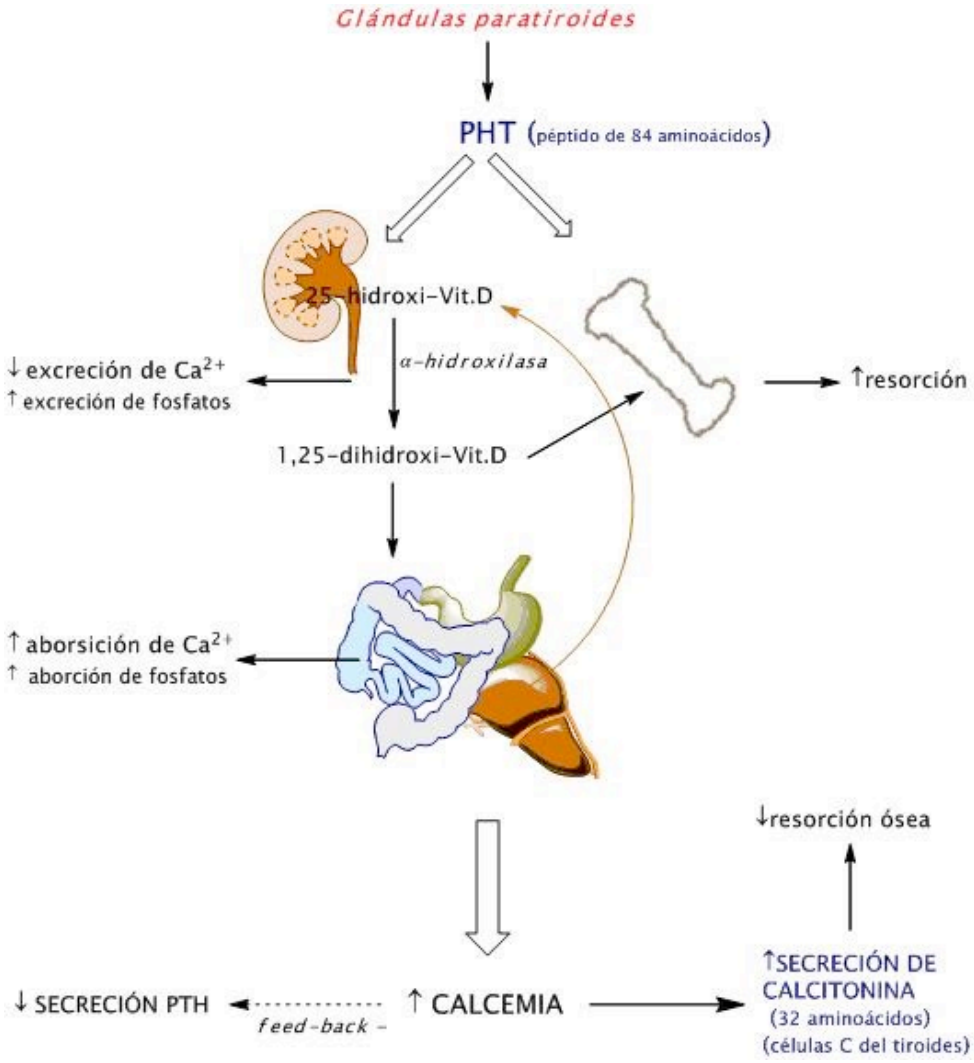


Histológicamente, las glándulas paratiroides normales están compuestas por parénquima y estroma en similares cantidades, interconectados por columnas de células. El estroma, que está constituido por tejido adiposo con abundante aporte vascular, proporciona la sustentación para el parénquima. Las células principales constituyen la mayoría de las células parenquimatosas y son responsables de la mayor parte de la secreción hormonal. Las células oxifílicas no están presentes hasta los 5 – 7 años de edad y se incrementan gradualmente en número después de la pubertad. Estas células contienen abundantes mitocondrias, pero no poseen una función secretora significativa. El número de células oxifílicas y la cantidad de tejido adiposo aumentan con la edad (2).

Las glándulas paratiroides se encargan de producir o secretar la hormona paratiroidea (PTH), que junto con la calcitonina y la 1,25-hidroxicolecalciferol, actúa en el mantenimiento de la homeostasis del calcio.

La PTH es un polipéptido de 84 aminoácidos con una vida media de 2-3 minutos. Los 34 aminoácidos del extremo amino terminal constituyen la parte activa de la hormona. La PTH incrementa el calcio sérico actuando en diferentes órganos. En el hueso, en presencia de la 1,25- hidroxicolecalciferol, la PTH estimula tanto a los osteoclastos como a los osteoblastos, aunque el efecto neto es la osteolisis. En los riñones actúa en los túbulos renales promoviendo la retención de calcio e incrementando la excreción de fosfatos, sodio y potasio. Asímismo, la PTH facilita la absorción de calcio por el intestino delgado (figura 2). La PTH altera la reacción ácido-base en el riñón, lo que puede dar lugar a pequeños incrementos en la concentración de cloruro y a un descenso concomitante de bicarbonato. Únicamente el 30% de los pacientes con HPTP presentan hipercalciuria (3) .

Figura 2. Acciones fisiológicas de la PTH

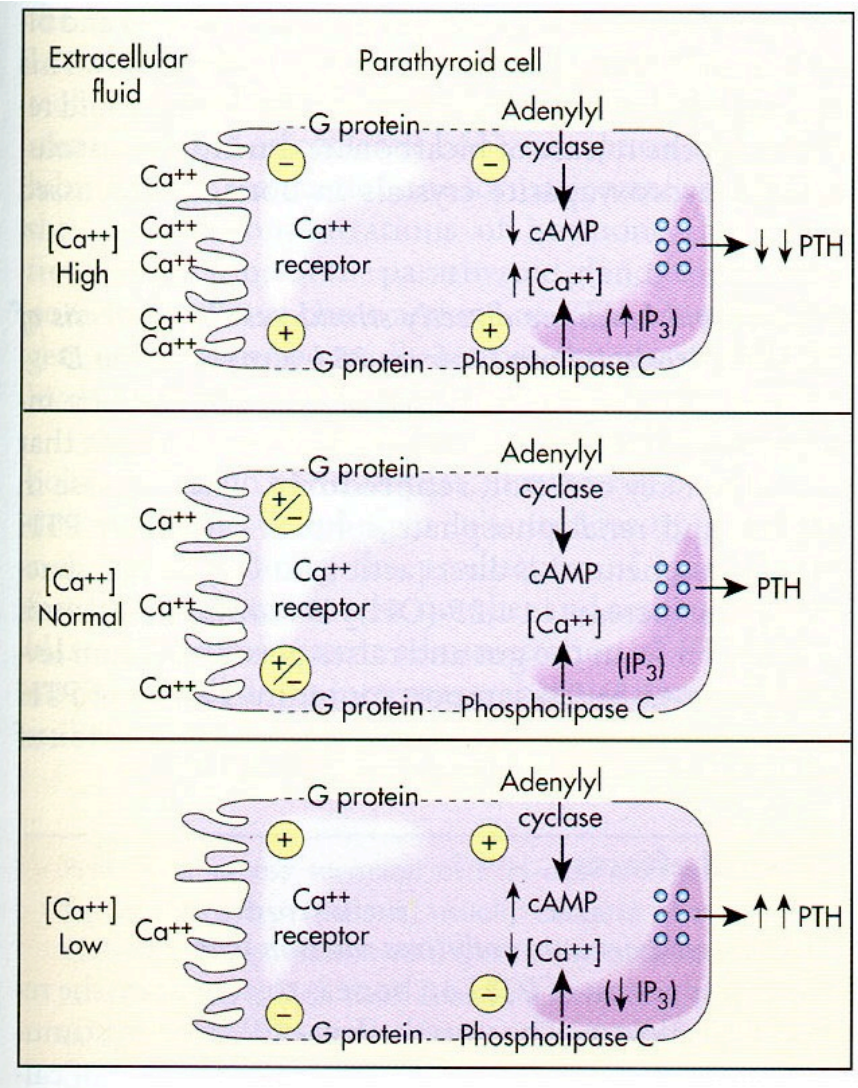


Los niveles séricos normales de PTH en ayunas son menores de 100pg/ml. La hipersecreción de parathormona da como resultado el hiperparatiroidismo, que se clasifica como hiperparatiroidismo primario (HPTP), secundario y terciario.

Las células principales de las glándulas paratiroides liberan PTH en respuesta a la hipocalcemia, a través de sus receptores sensibles al calcio, manteniendo el calcio sérico en un rango estrecho de 8.48 – 10.6 mg/dl (2.12 - 2.65 mmol/litro).

En condiciones normales, la hipercalcemia provoca un bloqueo en la secreción de PTH (figura 3) (4, 5); sin embargo, en el HPTP el mecanismo de feedback está alterado y al estímulo de hipercalcemia le sigue la secreción de PTH.

Figura 3. Mecanismos reguladores de la secreción de PTH según las concentraciones de calcio extracelular



2 CONCEPTO DE HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es un desorden o enfermedad en el que existe hipercalcemia como resultado de una excesiva secreción de hormona paratiroidea (PTH) por parte de una o varias glándulas paratiroides (6).

Históricamente, las glándulas paratiroides fueron los últimos órganos de mamíferos en ser descubiertos. Originariamente fueron visualizados por Owen en 1849 al disecar un rinoceronte indio en el zoo de Londres (7). En el año 1891 Von Recklinghausen describió la osteítis fibrosa quística y Azkanazy en 1904 estableció la conexión entre tumor de paratiroides y enfermedad esquelética (8). Es famoso el caso de Charles Martell, un capitán del ejército americano, que fue diagnosticado de

HPT con afectación ósea e intervenido por primera vez en mayo de 1926 en el Massachussets General Hospital (7). El paciente tuvo que sufrir 7 intervenciones hasta que pudo encontrarse el adenoma, que tenía localización intratorácica (figura 4) (7) . En 1940 Albright describió las características claves del calcio, fosfato y metabolismo óseo y varios trastornos asociados con éste, incluyendo el HPT (8).

En el 80-85% de los casos, la causa del HPTP es un adenoma solitario de paratiroides, que se define como una colección de células principales rodeadas por tejido normal en su perímetro exterior. En el 10-15% la enfermedad está ocasionada por una hiperplasia de las cuatro glándulas; esta hiperplasia puede ocurrir de forma esporádica o asociada a las neoplasias endocrinas múltiples tipo I o II (MEN I o MEN II). En menos del 1% el origen del HPTP es debido a un carcinoma. (6).

Figura 4. Charles Martell

3 ETIOLOGÍA

La etiología del HPTP es desconocida; no obstante, la exposición a radiación externa en el cuello durante la infancia o la exposición a una fuga de radiación, 20-40 años antes de la presentación de la enfermedad y especialmente si se superan los 1.200 rads (9), han aumentado la incidencia de adenomas de paratiroides. Un informe reciente de las víctimas de Chernobyl sugiere un marcado aumento en el riesgo a desarrollar HPTP (10). El litio puede disminuir la sensibilidad de las paratiroides al calcio y producir HPTP en un pequeño porcentaje de pacientes. La deficiencia estrogénica en las mujeres postmenopaúsicas también puede influir en el incremento de la incidencia de HPTP (6).

Base genética

En lo que respecta a la base genética como etiología del HPTP, se ha confirmado que la mayor parte de los adenomas de paratiroides se originan desde una célula precursora única que supuestamente ha experimentado un cambio o cambios genéticos. El 20-40% de los adenomas paratiroideos esporádicos sobreexpresan la ciclina D1, también conocida como PRAD1, oncogen miembro de la familia de las ciclinas que son proteínas reguladoras de la mitosis, y que se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 11, mientras que en el brazo corto del mismo cromosoma se localiza el gen de la PTH. En algunos adenomas de paratiroides se han identificado reordenamientos cromosómicos yuxtaponiéndose el gen de la PTH con el oncogen PRAD1, lo que podría conducir a la sobreexpresión del PRAD1 sobre el ciclo celular y acelerar la proliferación de las células paratiroideas a través de la mitosis (7). Ratones transgénicos en los que la ciclina D1 está sobreexpresada presentan proliferación de células paratiroideas y control anormal en la secreción de PTH. Los genes responsables de los MEN también han sido investigados en la enfermedad esporádica de forma que, inactivando las mutaciones de los genes MEN1 se ha disminuido a menos del 10-15% los casos los adenomas de paratiroides esporádicos (6).

4 EPIDEMIOLOGÍA

El HPTP es la tercera entidad endocrina después de la diabetes y las enfermedades tiroideas y la causa más frecuente de hipercalcemia (4).

Este trastorno afecta a 1 de cada 500 mujeres y a 1 de cada 2000 hombres mayores de 40 años; no obstante, la enfermedad se puede manifestar en todas las edades. El pico de incidencia se establece en la primera década de mujeres postmenopáusicas (entre los 50 y 60 años) (4, 6). La prevalencia del HPTP depende de la población estudiada y de los métodos de detección utilizados, si bien se estima una prevalencia de 1 por 1000 en USA (4).

En lo que respecta a los datos de incidencia del HPTP, en la década de los 60 y 70 existió un cambio dramático con la introducción de los métodos bioquímicos. La incidencia global entre la población de Rochester (Minnesota) se incrementó en casi 5 veces en el primer año tras la introducción de medidas automatizadas de calcio

sérico (entre 1974 y 1975), llegando a obtenerse cifras de 75 por 100.000 habitantes-año. Estas cifras disminuyeron a partir de entonces, entre 27.7 - 30 por 100.000 personas / año, y en la actualidad son similares a USA, Reino Unido, Suecia y Birmingham (Inglaterra) (4, 11, 12).

Los estudios de incidencia y prevalencia indican que la frecuencia de HPTP se incrementa con la edad en ambos sexos, y que es más común en las mujeres (12).

5 MANIFESTACIONES CLINICAS

Presentación clínica clásica

5.1.1 Enfermedad esquelética

La enfermedad esquelética clásica del HPTP era la osteítis fibrosa quística u osteítis fibroquística, cuya clínica característica era el dolor óseo, aunque también podían producirse fracturas patológicas. Las alteraciones radiológicas típicas, tales como el patrón de “cráneo en sal y pimienta”, alteración de falanges distales por la resorción subperióstica, afectación del tercio distal de la clavícula, destrucción local ósea, “tumores pardos” (colecciones de osteoclastos entremezclados con hueso pobremente mineralizado) en huesos largos y pelvis, también constituían otras manifestaciones esqueléticas de la enfermedad. La desmineralización generalizada esquelética a veces era evidente en ausencia de las otras alteraciones anteriormente mencionadas (12).

En la actualidad menos del 5% de los pacientes con HPTP presentan osteítis fibroquística (6) siendo la osteopenia vs osteoporosis la enfermedad ósea más frecuente, por el alto remodelado óseo y pérdida de hueso cortical (8).

5.1.2 Enfermedad renal

La enfermedad renal en el HPTP, y más específicamente la nefrolitiasis, ha constituido otra manifestación clínica clásica del HPTP, y a pesar de que su incidencia haya descendido desde un 33% en la década de los 60 a un 15-20%, sigue siendo la complicación más frecuente en el momento actual (4, 6, 12).

Otra posible afectación renal del HPTP es la nefrocalcinosis, definida como depósitos de cristales de fosfato cálcico en el parénquima renal (11). La

nefrocalcinosis puede estar asociada o no a litiasis y a disminución del aclaramiento de creatinina.

La hipercalciuria, excreción urinaria de calcio mayor de 300mg/24 horas en el varón y 250mg/24 horas en la mujer, se produce entre el 35-40% de los pacientes con HPT.

En ausencia de otra causa, el HPTP se puede asociar a una reducción del aclaramiento de creatinina (13, 14).

La hipofosfatemia se presenta en algunos pacientes debido a la disminución en la reabsorción del fosfato con hiperfosfaturia, a causa de la reducción de la actividad del cotransportador de sodio-fosfato en la membrana luminar (9).

El magnesio es estimulado en su reabsorción por la PTH e inhibido por la hipercalcemia, con lo cual suele estar algo elevado, pero en algunos casos también se puede observar hipomagnasemia (9).

La acidosis tubular renal es la alteración funcional más común y se produce por la acción directa de la PTH en el túbulo contorneado proximal, inhibiendo la reabsorción de bicarbonato, hecho que causa un incremento en la eliminación de bicarbonato y acidosis hiperclorémica (7).

5.1.3 Síndrome neuromuscular

El clásico síndrome neuromuscular del HPTP asociado histológicamente con una atrofia de las fibras musculares tipo II (11, 15) prácticamente ha desaparecido en la actualidad, dando paso a la fatiga, sensación de debilidad, dificultad para la concentración y pérdida de memoria.

5.1.4 Manifestaciones psiquiátricas

Las manifestaciones psiquiátricas del HPTP por hipercalcemias severas podrían cursar con psicosis, confusión, coma e incluso muerte; sin embargo, la forma actual del HPTP asintomático afecta al aspecto emocional, presentándose síntomas psiquiátricos no específicos, tales como la astenia, ansiedad, depresión, irritabilidad y cambios de humor. La prevalencia de estos síntomas es de un 12%, y aumenta en pacientes mayores (4). Los datos disponibles son incompletos en lo que respecta a la reversibilidad de los síntomas tras la cirugía. Sin embargo, a pesar de

que existen evidencias de una discreta mejoría en las manifestaciones psiquiátricas en estos pacientes, la cirugía no está indicada en el momento actual (16).

5.1.5 Manifestaciones gastrointestinales

Las manifestaciones gastrointestinales clásicas del HPTP eran la úlcera péptica y la pancreatitis aguda; sin embargo, a día de hoy es bien conocida la asociación existente entre úlcera e HPTP con el MEN I, y la ausencia de aparición de pancreatitis por la tendencia a las manifestaciones más leves de la hipercalcemia (6, 11, 15).

5.1.6 Enfermedad cardiovascular

En el HPTP clásico las manifestaciones cardiovasculares se caracterizaban por calcificación miocárdica, valvular y vascular, con el consiguiente aumento de la mortalidad; sin embargo, la manifestación leve de la enfermedad en el momento actual no incrementa la mortalidad.

La HTA es un signo asociado frecuentemente al HPTP. Algunos estudios han demostrado una reducción de la tensión arterial inmediatamente tras la paratiroidectomía (13, 17). Sin embargo, como existe una mayoría que indica la ausencia de curación tras la cirugía de exéresis, la presencia de HTA no justifica el tratamiento quirúrgico (8, 14, 18-20).

En lo que respecta a la existencia de alteraciones en el electrocardiograma, la hipercalcemia severa (calcio 12.1 mg/dl, 3.03mmol/litro) se correlacionó positivamente con la duración de la onda T y negativamente con el intervalo QT (21); sin embargo, los datos son limitados en pacientes asintomáticos. En un pequeño estudio en pacientes con hipercalcemias moderadas (11.4 mg/dl, 2.85mmol/litro) se confirmó un aumento del intervalo QT después de la paratiroidectomía pero no un incremento de la prevalencia de arritmias ventriculares o supraventriculares o bloqueo auriculoventricular (17).

En resumen, a pesar de que existen evidencias de manifestaciones cardiovascualres en la enfermedad leve, tales como cambios en la función endotelial, incremento en la rigidez vascular y quizás en la función distólica, estas evidencias deben ser confirmadas y ampliadas con más estudios para poder plantear en un futuro la necesidad de practicar cirugía a estos pacientes (22).

5.1.7 Otras manifestaciones clínicas

Otras manifestaciones clínicas del HPTP objetivadas en el pasado, como la gota, pseudogota, anemia, pérdida de piezas dentales y queratopatía en banda (depósito de fosfato cálcico en los márgenes de la córnea), no presentan manifestación clínica en el momento actual.

La presentación clínica del HPTP en décadas anteriores variaba según el área continental, así en USA aparecía especial implicación de la enfermedad en el hueso y en riñón, en contraposición con Europa, donde las peculiaridades étnicas y geográficas hacían que no existiera una presentación clínica común del HPTP (en la Tabla 1 se muestran los subgrupos históricos de HPTP (23)).

Con el paso del tiempo, las manifestaciones clínicas de la enfermedad fueron evolucionando, con la aparición de los autoanalizadores en el laboratorio (en la tabla 2 se muestra una comparación de la evolución de la presentación clínica de la enfermedad (23)).

En lo que respecta al mayor riesgo de padecer cáncer en estos pacientes, los datos obtenidos son contradictorios, y algunos muestran aumento del cáncer, incluso después de la paratiroidectomía, pero en cambio, según los datos de un estudio epidemiológico no seleccionado, la mortalidad por cáncer es inferior a la esperada en estos pacientes, muchos de los cuales no habían sido intervenidos (9, 24).

Tabla 1. Subgrupos históricos de HPTP (23)

Tipo	Presentación
HPTP	Individuos de mediana edad, con hipercalcemia sustancial, adenomas de paratiroides de gran tamaño, enfermedad muy sintomática, gran implicación ósea con osteopenia, osteítis fibroquística, tumores pardos y fracturas por fragilidad.
HPT 2º	Individuos de mediana edad, hipercalcemia moderada y adenomas de menor tamaño, litiasis renal recurrente, riesgo de daño renal.
HPT 3º	Individuos mayores, hipercalcemia ligera o moderada, crecimiento pequeño de la glándula, ausencia de signos o síntomas leves: hueso y litiasis,complicaciones cardiovasculares y muerte prematura, con poco riesgo de progresión de enfermedad

Tabla 2. Cambios en el perfil del HPTP (23). ND: no documentado

Síntomas	Cope (1930-1965)	Heath et al. (1965-1974)	Mallette et al. (1965-1972)	Silverberg et al. (1984-2000)
Nefrolitiasis	57%	51%	37%	17%
Enfermedad ósea	23%	10%	14%	1.4%
Hipercalciuria	ND	36%	40%	39%
Asintomáticos	0.6%	18%	22%	80%

Presentación clínica actual

La presentación clínica actual es muy distinta de la descrita en décadas anteriores, desde la aparición de las técnicas de laboratorio. Hoy en día, la presentación más común del HPTP es la hipercalcemia asintomática objetivada en bioquímicas de rutina.

Sin embargo, aunque hoy en día los órganos diana del HPTP son el hueso y el riñón, el abanico de síntomas que puede presentarse es muy amplio, abarcando desde la aparición de una alteración en la homeostasis del calcio, fatiga,

estreñimiento, HTA, complicaciones neuropsiquiátricas, hasta una crisis aguda de hipercalcemia (Tabla 3).

Si a lo anteriormente expuesto le añadimos un retraso en la instauración de tratamiento óptimo, en estos pacientes puede producirse un deterioro de la densidad mineral ósea e incrementarse el riesgo de fractura (4).

Crisis hipercalcémica (9)

La crisis hipercalcémica o crisis paratiroidea es rara y se cataloga como tal cuando la calcemia es superior a 15mg/dl, la PTH ha aumentado 20 veces de lo normal y se observan síntomas múltiples, sobre todo en el sistema nervioso central en pacientes que generalmente presentan enfermedad ósea y nefrolitiasis.

Como desencadenantes suelen estar presentes una enfermedad intercurrente, depleción de volumen o infarto de adenoma paratiroideo, sin que se haya demostrado una clara relación con el tamaño del mismo.

Su tratamiento consiste en una corrección rápida de la hipovolemia y plantearse paratiroidectomía con urgencia, dado que es una situación médica grave. Además, previamente se pueden administrar fármacos como furosemida, amidronato y zolendronato.

Tabla 3. Manifestaciones clinicas de la hipercalcemia

<table>
<tr><th>CARDIO VASCULAR</th><th>GASTRO INTESTINAL</th><th>RENALES</th><th>NEURO PSIQUIÁTRICAS</th><th>ANSIEDAD</th></tr>
<tr><td>Arritmia</td><td>Pancreatitis</td><td>Nefrolitiasis</td><td>Confusión</td><td>Músculo-esquelético</td></tr>
<tr><td>HTA</td><td>Úlcera péptica</td><td>Nefrocalcinosis</td><td>Fatiga</td><td>Osteoporosis, osteopenia</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Anormalidades en el EKG: prolongación del intervalo QT</td><td>Peristaltismo anormal</td><td>Daño tubular: acidosis tubular renal, poliuria</td><td>Estupor, coma</td><td>Debilidad muscular</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Náuseas, vómitos</td><td rowspan="2">Fallo renal agudo o crónico</td><td>Cognitivo: disminución en la concentración, dificultad en el aprendizaje</td><td rowspan="2">Dolor corporal</td></tr>
<tr><td>Depresión</td></tr>
</table>

6 DIAGNÓSTICO DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

La historia clínica y la exploración física raramente dan la información suficiente para diagnosticar HPTP, si bien es útil para establecer diagnósticos diferenciales de hipercalcemia, por lo que el diagnóstico actual del HPTP se realiza mediante tests bioquímicos.

En presencia de hipercalcemia, unos niveles elevados de PTH establecen el diagnóstico (6). También apoya la existencia de HPTP la presencia de hipercalcemia con niveles de PTH en el rango alto de la normalidad.

Además de las anormalidades analíticas del calcio y PTH en el HPTP, el fósforo sérico tiende a tener valores en el rango bajo de la normalidad y es francamente bajo en un tercio de los pacientes (6, 8). La fosfatasa alcalina sérica y algunos marcadores específicos de recambio óseo, como los marcadores de formación ósea: fosfatasa alcalina específica de hueso y osteocalcina y los marcadores de resorción ósea: desoxipiridinolina urinaria y telopéptido N de

colágeno, están elevados o permanecen en el rango alto de la normalidad cuando existe afectación ósea.

Categorías bioquímicas del hiperparatiroidismo primario

Los pacientes con HPTP se pueden dividir en tres categorías (15):

- El HPTP severo: caracterizado por hipercalcemia pronunciada y concentraciones elevadas de PTH, así como síntomas potencialmente peligrosos de HPT.
- El HPTP moderado: es la variante más común, en la que el 75-80% de los pacientes con hipercalcemia tiene niveles de PTH por encima del valor de referencia. En el resto, la PTH sérica podría descender del punto medio del rango normal. Esta última combinación requiere de mediciones repetidas en un periodo de 6 meses para confirmar el diagnóstico de HPTP.
- El tercer subtipo se corresponde con el HPTP normocalcémico: caracterizado por la elevación gradual de los niveles de calcio sérico sobre el rango normal, alternando con periodos variables de normocalcemia.

Hiperparatiroidismo normocalcémico

Estos pacientes presentan concentraciones séricas de calcio normales con niveles de PTH elevados, en ausencia de una causa subyacente reconocible de niveles altos de PTH (tales como fallo renal, pérdida de calcio renal, malabsorción de calcio).

El diagnóstico se realiza, a menudo, en pacientes evaluados por baja DMO o a los que se les ha realizado tests diagnósticos exhaustivos por enfermedad esquelética. En estos pacientes, este conjunto de hallazgos pueden representar la manifestación más temprana del HPTP normocalcémico.

A fin de realizar un correcto diagnóstico, tanto el calcio sérico total como el calcio ionizado deben estar dentro de la normalidad.

Este subtipo de HPTP se ha reconocido recientemente como un fenotipo específico de enfermedad y se conoce poco de su historia natural. Mientras que algunos pacientes progresan rápidamente hacia enfermedad hipercalcémica, otros no.

Las guías médicas y quirúrgicas actuales de manejo del HPTP normocalcémico no se han posicionado en lo que respecta a un manejo óptimo de la enfermedad (16), no aclarando hasta el momento si los criterios quirúrgicos actuales para enfermedad hipercalcémica deberían aplicarse a pacientes con enfermedad normocalcémica (18).

En la tabla 4 se exponen los criterios bioquímicos necesarios para el diagnóstico de HPTP (15).

Tabla 4. Criterios bioquímicos para diagnóstico de HPTP

Subtipos de HPTP	Diagnóstico analítico
Severo	Calcio sérico elevado, PTH elevada, con posibilidad de aparición de síntomas de alarma de HPTP; el calcio sérico y la PTH no necesitan medirse más de una vez.
Moderado	Calcio sérico y PTH ligeramente o moderadamente elevadas por encima del rango normal; ambas variables no necesitan ser medidas más de dos veces. Calcio sérico pero no la PTH están por encima del valor normal; ambas variables deben ser medidas dos veces en un periodo de 6 meses, y la PTH debe estar por encima del punto medio del rango normal; el calcio en orina debería estar por encima de 2mg/kg en una dieta sin restricciones.
Normocalcémico	Los valores medios del calcio sérico deben estar por encima de 2.50 mmol/litro (rango normal 2.20 - 2.60 mmol/litro) y la PTH debe estar por encima del rango normal en tres ocasiones; la creatinina sérica debería ser normal y el 25-OHD3 plasmático debería estar por encima de 20 ng/litro.

Absorciometría radiológica dual o densitometría ósea (DXA)

A pesar de que en la actualidad la mayoría de los pacientes con HPTP se diagnostican antes del desarrollo de enfermedad ósea, no existen datos que sugieran que los marcadores óseos puedan ser útiles en el manejo de estos pacientes. Por lo tanto, la aparición de la DXA se ha utilizado como herramienta clínica útil en pacientes con HPTP, para evaluar la presencia de complicaciones esqueléticas y evaluar el riesgo de fractura.

Aunque se ha reconocido que el HPTP se asocia a un efecto catabólico en el hueso cortical, manifestado por una disminución de la densidad mineral ósea en el tercio distal del radio, cuya composición en 100% hueso cortical (tabla 5), la valoración de la DMO en la columna lumbar y cadera, compuestas por hueso trabecular y cortical, ha sido incluida por tres razones: 1) un subconjunto de pacientes con HPTP tienen una DMO que es mucho menor en la columna lumbar que en otras localizaciones (25) 2) el riesgo de fractura vertebral parece estar incrementado en pacientes con HPTP y 3) la DMO del hueso trabecular se incrementa después de la realización de una paratiroidectomía (26). La revisión en la literatura no ha revelado nuevos datos que clarifiquen la asociación entre DMO y riesgo de fractura en el HPTP, tanto en mujeres como en hombres, con independencia de su origen étnico. Por lo tanto, los datos sugieren que el HPTP se asocia a múltiples efectos complejos que pueden variar de acuerdo con la localización ósea, función de soporte de carga, compartimento óseo, y probablemente con otros factores, actualmente desconocidos.

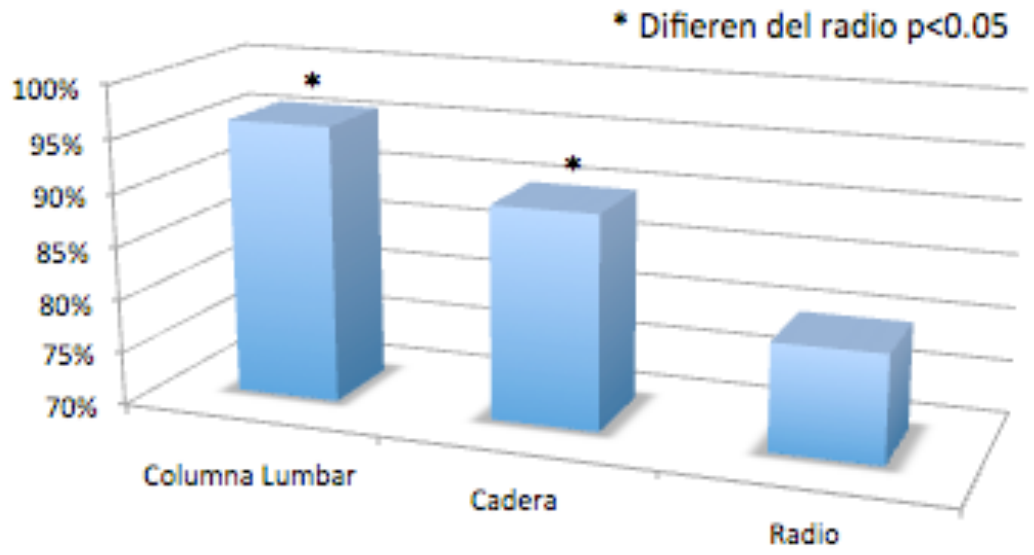
La aplicación de la técnica histomorfométrica ósea, que consiste en el examen microscópico de hueso biopsiado de la cresta iliaca marcado in vivo con tetraciclinas, permite realizar una evaluación separada de hueso cortical y trabecular, proporcionando una clara ventaja sobre métodos no invasivos de medida de masa ósea, que solo proporcionan información indirecta a este respecto. Así, la histomorfometría ósea permite realizar una evaluación exacta de la microarquitectura vascular (23). En numerosos estudios realizados con técnicas histomorfométricas se ha observado que el HPTP parece tener efectos anabólicos en lugares ricos en hueso trabecular con preservación de sus propiedades geométricas, y efectos catabólicos en el hueso cortical con adelgazamiento de la cortical y la resorción del endotelio. Durante 15 años de observación, alrededor de un tercio de pacientes con HPTP leve han presentado evidencia de progresión de enfermedad; sin embargo, la práctica de la paratiroidectomía se ha asociado con un incremento en el turnover óseo y en la DMO, tanto del hueso cortical como trabecular (22).

La posición oficial de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica establece la realización de la DXA a pacientes con HPTP con el uso del T-score en

pacientes peri y postmenopáusicas y varones con 50 años o más, y el Z-score en mujeres premenopásicas y varones menores de 50 años.

Las últimas guías de manejo del HPTP (22) recomiendan la paratiroidectomía cuando el T – score es -2.5 ó menor en la columna lumbar, cuello femoral, cadera total, o tercio distal de radio en mujeres peri y postmenopáusicas y en varones de 50 años o mayores, y cuando el Z- score es -2.5 ó menor en mujeres premenopáusicas y varones menores de 50 años (16, 22).

Tabla 5. Densidad mineral ósea en HPTP. Los datos muestran el porcentaje esperado en estas regiones. (4)}



7 OTROS HIPERPARATIROIDISMOS

Hiperparatiroidismo secundario

El HPT secundario se asocia frecuentemente a fallo renal crónico, si bien otras posibles causas son: disminución de la ingesta o absorción de calcio, deficiencia de vitamina D y/o hipercalciuria. La calcificación en diferentes localizaciones es el signo más frecuente de presentación, así se puede objetivar calcificación vascular, con el consecuente aumento del riesgo de infarto de miocardio, calcificación de tejidos blandos, tales como el ojo (queratopatía en banda), el pulmón (enfermedad pulmonar restrictiva por nódulos calcificados), el corazón (calcificación valvular) y las articulaciones (calcinosis tumoral con

importante restricción al movimiento y dolor), así como la calcificación en la piel (calcifilaxis). La enfermedad ósea puede presentar diversas formas clínicas: osteoporosis, osteomalacia, u osteopatía fibroquística, siendo ésta última poco frecuente en la actualidad (8).

El patrón bioquímico del HPT secundario se caracteriza por niveles de PTH elevados o en el límite alto de la normalidad, hipocalcemia, hiperfosfatemia y niveles disminuidos de vitamina D.

Hiperparatiroidismo terciario

El HPT 2º disminuye generalmente después de un transplante renal, restaurándose así una masa casi normal del parénquima renal funcionante, y por consiguiente, normalizándose los parámetros bioquímicos de función renal,. Sin embargo, en algunos casos el HPT persiste después del transplante. Esto es debido al desarrollo de una autonomía funcional de las glándulas paratiroides, que se hiperplasian hasta convertirse en autónomas, no regresando a su estado de normocalcemia.y dando lugar al denominado HPT terciario. El patrón bioquímico de esta entidad es similar al del HPTP (27).

Tabla 6. Comparación de las caracteristicas bioquímicas del HPTP, secundario y terciario. (8).

	Calcio Sérico	**PTH**	**Fosfato Sérico**	**Calcio urinario**
HPTP	Aumentado/normal con deficiencia de vitamina D	Aumentado/ normal	Bajo	Alto >100mg/24 horas (se excluye la HHF)
HPT 2º	Bajo/normal	Aumentado	Alto (renal), bajo (otra causa de deficiencia de calcitriol)	
HPT 3º	Aumentado	Aumentado	Alto (renal)	

Hipercalcemia hipocalciúrica familiar

La hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF) es una enfermedad autosómica dominante ligada a los cromosomas 3q, 13p y 19q causada por unas mutaciones que inactivan los receptores sensibles al calcio de las células paratiroideas.

El patrón bioquímico puede imitar al del HPTP (8), existiendo elevación leve del calcio sérico con PTH ligeramente o moderadamente incrementada y una baja excreción de calcio urinario en 24 horas, característicamente inferior a 100.

El diagnóstico diferencial entre la HHF y el HPTP se establece con el cociente de aclaramiento calcio creatinina, siendo un cociente menor de 0.01 en la HHF y mayor de 0.01 en el HPTP (8).

La importancia clínica de diferenciar estas dos entidades radica en que el HPTP requiere de tratamiento con paratiroidectomía para la resolución de la

hipercalcemia, sin embargo, la HHF presenta frecuentemente una hipercalcemia leve que no requiere tratamiento específico y no está asociada a complicaciones, además de que la paratiroidectomía no resuelve la hipercalcemia (4).

Hiperparatiroidismo neonatal severo

El hiperparatiroidismo neonatal severo (HPTN) es una enfermedad homozigótica que cursa con una mutación que inactiva los receptores de calcio de las glándulas paratiroides y requiere de la realización de paratiroidectomía total inmediata para evitar la muerte.

Hiperparatiroidismo farmacológico

La ingesta de litio y de diurético tiazídicos, que producen una inhibición de la excreción de calcio, pueden ser causa de un HPTP reversible. La forma más segura de diagnosticar un HPTP farmacológico es retirar la medicación (si se puede hacer con total seguridad) y confirmar la persistencia de hipercalcemia y de niveles elevados de PTH después de 2-3 meses (6).

Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1)

El MEN 1 es una enfermedad autonómica dominante cuyo gen responsable se asienta en el brazo largo del cromosoma 11 (11q13), es un gen supresor, y es la pérdida de un alelo en esta región del cromosoma 11 la que ha sido descrita en la mayoría de los tumores asociados al MEN 1, incluyendo los tumores paratiroideos, de la hipófisis anterior y de los islotes pancreáticos. El 95% de estos pacientes desarrollan HPT. El comienzo de la hipercalcemia ocurre entre la 2º y 3º década de la vida y la clínica recuerda a la del HPT esporádico por adenoma con algunas excepciones, tales como: aparición por igual en ambos sexos, los pacientes con MEN 1 suelen ser más jóvenes, y la afectación en el MEN 1 suele ser multiglandular con hiperplasia de las cuatro glándulas, frente al adenoma solitario del HPTP (7).

Neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2)

El MEN 2 es una enfermedad autonómica dominante con mutaciones en el proto-oncogén RET, localizado en el cromosoma 10q11.2. Su secuencia consiste en 20 exones y codifica a un receptor tirosina-kinasa. En el subtipo 2A se observa

carcinoma medular de tiroides en el 90% de los casos y feocromocitoma en el 40-50%. El HPT se describe en el 10% de los casos y se trata también de una hiperplasia. El subtipo 2B no suele presentar HPT (7).

Otras entidades

Otras entidades, tales como las metástasis óseas, la intoxicación por vitamina D, la tirotoxicosis, la sarcoidosis, la enfermedad de Paget y la enfermedad de Addison, cursan con niveles inapropiadamente elevados de calcio y niveles disminuidos o indetectables de PTH.

8 TRATAMIENTO DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Tratamiento quirúrgico

Actualmente la única opción terapéutica de curación para el HPTP es la cirugía. La indicación quirúrgica está clara en aquellos pacientes con enfermedad sintomática, es decir, con afectación ósea y/o renal o que hayan sufrido un episodio agudo de hipercalcemia. Para los que padecen la enfermedad sin claros signos o síntomas, existen controversias acerca de la necesidad de la realización de la cirugía.

En la última Reunión Internacional de HPTP Asintomático celebrada en Florencia, Italia, entre el 19 y el 21 de septiembre de 2013, se actualizaron las guías existentes en cuanto a la indicación de cirugía en el HPTP asintomático (tabla 7) y al seguimiento de los no candidatos a la misma (tabla 8).

Tabla 7. Comparativa de las guías anteriores y actual para cirugía de paratiroides en HPTP asintomático (16, 28).

MEDIDAS	1990	2002	2008	2013
CALCIO SÉRICO (> superior al límite normal)	1–1,6 mg/dl (0,25–0,4 mmol/litro)	1,0 mg/dl (0,25 mmol/litro)	1,0 mg/dl (0,25 mmol/litro)	1,0 mg/dl (0,25 mmol/litro)
CALCIO URINARIO 24H	>400 mg/d (>10 mmol/d)	>400 mg/d (>10 mmol/d)	No se recomienda	>400 mg/d (>10 mmol/d) e incremento en el riesgo de litiasis por análisis bioquímicos de riesgo de litiasis. Presencia de nefroiltiasis o nefrocalcinosis por Rx, ecogafía o TC
ACLARAMIENTO DE CREATININA (CALCULADO)	Reducido en > 30%	Reducido en > 30%	Reducido a <60 ml/min	Reducido a <60 ml/min
BMD (DENSIDAD MINERAL ÓSEA)	Z-score <−2.0 (localización no especificada)	T-score <−2.5 (en alguna localización)	T-score <−2.5 en alguna localización y/o fractura por fragilidad previa	T-score <−2.5 en columna lumbar, cadera total, cuello femoral o tercio distal del radio. Fractura vertebral por Rx, TC, RMN o VFA (trabecular bone score)
EDAD (AÑOS)	<50	<50	<50	<50

Los pacientes deben cumplir sólo uno de estos criterios para que se recomiende la cirugía paratiroidea.

a. La cirugía también está indicada en aquellos pacientes que no desean o no es posible el seguimiento médico.

b. De acuerdo con la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica, el uso del Z-score en vez de el T-score se recomienda en la evaluación de la densidad mineral ósea en mujeres premenopáusicas y hombres menores de 50 años.

c. La historia de fractura por fragilidad en alguna localización podría considerarse como una complicación del HPTP, y por lo tanto, el paciente sería automáticamente considerado candidato a cirugía.

d. La mayoría de los clínicos primero obtienen una muestra de orina de 24 horas para la excreción de calcio. Si existe una hipercalciuria marcada (> 400 mg/d) , se realizará un nuevo perfil bioquímico urinario para valorar riesgo de cálculos, disponible a través de la mayoría de los laboratorios comerciales.

Tabla 8. Comparativa de guías en el manejo anterior y actual de pacientes con HPTP asintomático no candidatos a cirugía de paratiroides (16, 28).

MEDIDAS	1990	2002	2008	2013
CALCIO SÉRICO	Bianualmente	Bianualmente	Anualmente	Anualmente
ACLARAMIENTO DE CREATININA 24H	Anualmente	No recomendado	No recomendado	Anualmente. Ante la sospecha de litiasis renal, se realizará un perfil bioquímico de litiasis, Rx abdomen, ecografía o TC.
CREATININA SÉRICA	Anualmente	Anualmente	Anualmente	Anualmente
DENSIDAD ÓSEA	DXA, anualmente (antebrazo)	DXA, anualmente (3 localizaciones)	DXA, cada 1-2 años (3 localizaciones)	Cada 1-2 años (3 localizaciones), Rx o VFA de columna si está clínicamente indicado (ej, pérdida de altura, dolor de espalda)

a. Esta recomendación es específica de cada país, si bien se realizará más frecuentemente en función de la situación clínica.

8.1.1 Abordaje quirúrgico

La práctica de una cirugía de paratiroides require de un cirujano experimentado para su realización, que tenga claros conocimientos de las variabilidades en la localización de las paratiroides, tanto retrotiroideas como las ectópicas. En manos de un cirujano experto, el éxito de este tipo de cirugía es de un 95%.

a) Exploración bilateral del cuello

Históricamente, el pilar del tratamiento quirúrgico convencional del HPTP consistía en la exploración bilateral de cuello (EBC) identificando las cuatro glándulas paratiroides, extirpando la glándula aumentada de tamaño y biopsiando, con sección de congelados intraoperatoria, las glándulas restantes (29, 30).

En el caso de que las cuatro glándulas estuvieran afectadas, se realizaba una paratiroidectomía subtotal (dejando media o una glándula) o se transplantaba lejos del cuello, en alguno de los músculos del brazo, evitando así más cirugías de cuello ante la aparición de recurrencias.

La tasa de éxito presentada por cirujanos expertos de esta cirugía convencional era mayor del 90%, con una morbilidad menor del 5% (2, 29). Sin embargo, este tipo de procedimiento presentaba una serie de desventajas que incluían: el mayor tiempo, tanto en la cirugía como en la hospitalización, la necesidad de anestesia general y la fibrosis del cuello, como resultado del gran tamaño de la herida y de una exploración extensa de la región cervical, dando lugar a una dificultosa segunda intervención en caso de enfermedad residual o recurrente (29). Por lo tanto, la localización preoperatoria de las paratiroides mediante técnicas de imagen se reservaba para casos de enfermedad recurrente o después de la realización de paratiroidectomías fallidas (2).

A principios de la década de los 80 se propuso un enfoque unilateral de cirugía del cuello, adquiriendo el nombre de cirugía mínimamente invasiva (CMI).

b) Cirugía mínimamente invasiva (CMI)

Las ventajas de la cirugía mínimamente invasiva respecto al abordaje clásico del cuello incluyen: la no necesidad de anestesia general, el menor tiempo quirúrgico, los mejores resultados estéticos, el menor número de cortes congelados intraoperatorios, la disminución de riesgo de lesión del nervio laríngeo, así como la menor proporción de hipocalcemia en el postoperatorio (31). También existe la ventaja potencial de disminuir el riesgo de hipoparatiroidismo permanente (29).

En consonancia con el cambio en el abordaje quirúrgico, aparecieron nuevas técnicas de imagen y mejoras en las ya existentes, instaurándose en la actualidad a

la CMI como procedimiento quirúrgico de elección en aquellos pacientes en los que se han utilizado técnicas de localización preoperatoria de enfermedad glandular única.

Además de lo anterior, la ventaja de poder realizar mediciones de la PTH en el momento de la cirugía, por su corta vida media (3-5 minutos), hacen que el éxito quirúrgico sea aún mayor. Un descenso ≥ 50% del nivel más alto de la PTH 10 minutos después de la exéresis de la glándula indica una adecuada resección, según el criterio Miami, que es el más frecuentemente utilizado (8).

8.1.2 Métodos de localización preoperatoria

Inicialmente, los métodos de diagnóstico por imagen se usaban únicamente para detectar enfermedad ectópica; hoy en día, se usa con el fin de localizar el adenoma en pacientes candidatos a CMI así como ante la persistencia de enfermedad recurrente o persistente.

El diagnóstico del HPTP es bioquímico, por lo tanto, las técnicas de imagen deben utilizarse para guiar al cirujano en la intervención, una vez que el diagnóstico ya ha sido realizado.

El éxito de la exploración unilateral del cuello en el HPTP depende de la exactitud de las técnicas de imagen preoperatorias.

Los protocolos de imagen varían en función del centro hospitalario, pero suele existir una combinación de ultrasonidos de alta resolución, imagen con radionúclidos, tomografía computerizada (TC) y resonancia magnética (RMN) (29).

a) La ecografia de alta resolución

La ecografía de alta resolución es una técnica ampliamente disponible, de bajo coste, y que no utiliza radiaciones ionizantes. Sin embargo, es un procedimiento que depende de la experiencia del operador y de las especificaciones del equipo (32).

Es la técnica de imagen de uso más común en la evaluación del cuello y puede considerarse prueba de elección en muchos centros hospitalarios.

En la siguiente tabla (tabla 9) se muestra un análisis no exhaustivo de las sensibilidades de la técnica por diferentes grupos de trabajo.

Tabla 9. Sensibilidad de detección de adenoma de paratiroides por diferentes grupos de trabajo

Autor	Cita bibliográfica	Sensibilidad	Especificidad
Moralidis E	(32)	70 – 80%	70%
Ahuja AT	(29)	65 – 85%	
Gopinath P	(8)	72 – 85%	

Las estructuras pueden visualizarse en varias proyecciones y puede utilizarse para realizar biopsias mediante aspiración con aguja fina (2). Con la biopsia de aguja fina también puede establecerse un diagnóstico diferencial entre un adenoma de paratiroides intratiroideo y un nódulo tiroideo (33).

a.1 Desarrollo de la técnica y apariencia de la imagen

El paciente debe colocarse en decúbito supino con el cuello hiperextendido. Con el fin de lograr una mejor resolución espacial, es fundamental utilizar un transductor de alta frecuencia (10-12.5 MHz transductor lineal). Con este tipo de transductores (10MHz) la resolución de los ultrasonidos supera a la imagen con TC y RMN (2).

Es más sencillo comenzar la exploración en el plano transversal, desde el ángulo mandibular hasta el tiroides, a la altura de la clavícula. Una vez que una glándula anormal se identifica, se realiza la ecografía en el plano longitudinal para

identificar su localización exacta con respecto a la glándula tiroides. Las imágenes en color se utilizan de forma rutinaria para evaluar glándulas paratiroides anómalas (29).

La apariencia ecográfica de un adenoma de paratiroides es la de un nódulo hipoecoico de forma redondeada u ovalada que se localiza cerca de la glándula tiroides o algo inferior, en el espacio paratraqueal o paraesofágico. Está claramente separado del tiroides por una línea ecogénica bien definida, que representa su cápsula. Los adenomas inferiores se encuentran, por lo general, adyacentes al polo inferior del lóbulo tiroideo. También pueden localizarse en el ligamento tirotímico o en la porción cervical del timo. Los adenomas superiores se localizan adyacentes a la la zona posterior del lóbulo tiroideo y tienen tendencia a la migración hacia la región posterior e inferior (29, 33).
Un componente hiperecogénico, cambio a formación quística y la calcificación son reconocidas como variaciones morfológicas, especialmente en adenomas grandes. El 90% de los adenomas presentan un patrón intraparenquimatoso hipervascular en las imágenes de flujo de color (doppler) (29).

La hiperplasia de paratiroides se caracteriza por la existencia de glándulas más esféricas y con la presencia de calcificación.

El carcinoma de paratiroides tiene una apariencia similar a la del adenoma. Es importante evaluar la invasión de estructuras adyacentes y/o ausencia de movilidad a la deglución de la glándula anormal, hallazgos que podrían sugerir la existencia de una lesión de naturaleza maligna.

Las metástasis a ganglios linfáticos cervicales adyacentes se objetivan en 21-28% de los casos de carcinoma de paratiroides (29).

a.2 Ventajas y limitaciones

Las ventajas incluyen la fácil disponibilidad, su bajo coste y la ausencia de uso de radiaciones ionizantes o contraste.

Las limitaciones son principalmente debidas a la naturaleza operador-dependiente y a la elevada subjetividad en la interpretación, al ser una modalidad de imagen en tiempo real (2, 33).

Existen tres grupos de pacientes en los que el examen es subóptimo:

- Pacientes con enfermedad tiroidea multinodular (BMN), en los que los nódulos pueden sobresalir desde la superficie del tiroides imitando o enmascarando un adenoma.
- Pacientes con cuello corto y delgado, que requieren el uso de transductores de baja frecuencia, dando como resultado una baja resolución espacial.
- Existencia de adenomas en regiones silentes, sobre todo en mediastino, surco traqueoesofágicos, y región retroesofágica (2, 33).

b) La imagen con radionúclidos

b.1 Radiofármacos

Las glándulas paratiroides son capaces de concentrar una variedad de sustancias químicas, incluyendo colorantes vitales y radiofármacos, habiéndose explotado esta habilidad con el propósito de su localización.

La gammagrafía de paratiroides no se realiza con un radiofármaco específico, y los usados inicialmente eran los utilizados para la imagen cardiaca (32).

En las pasadas cuatro décadas, varios radiofármacos se utilizaron para localizar las glándulas paratiroides, siendo el binomio $ClTl^{201}$ / $Tc^{99m}O_4^-$ (cloruro de talio / pertecnetato) el primero en utilizarse para el diagnóstico de adenomas de paratiroides.

El Tl^{201} es un catión inorgánico análogo del potasio, producido en un ciclotrón, con una vida media de 73 horas, que emite un espectro de 68 a 80 keV mercury x-rays, así como 135keV y 167 keV rayos gamma, que mediante la bomba

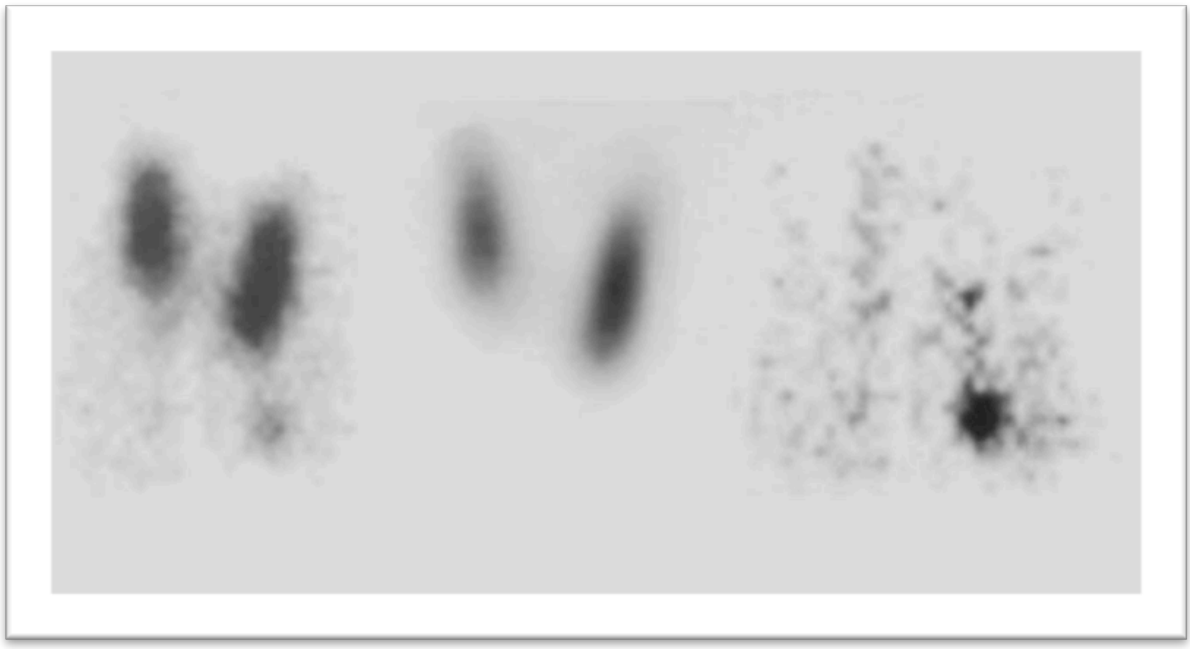
Na^+/K^+ ATP dependiente es transportado activamente al interior de la célula, donde es rápidamente integrado en el pool de K^+ intracelular. Se acumula en el tejido tiroideo y paratiroideo.

El $Tc^{99m}O_4^-$ se acumula únicamente en la glándula tiroides.

La técnica radioisotópica aceptada de forma generalizada utilizando el $ClTl^{201}$ / $Tc^{99m}O_4^-$ se desarrolló a principios de 1980, dándosele el nombre de técnica o imagen de sustracción.

La técnica de sustracción se realizaba en una única exploración. La imagen tiroidea, o del Tc^{99m}-pertecnetato, era digitalmente sustraída de la imagen paratiroidea, o del Tl^{201}. La actividad residual en la imagen de "sustracción" representaba actividad en el tejido paratiroideo anómalo (Figura 4).

Figura 5. Técnica de sustracción. Se evidencia un aumento focal de actividad debajo del polo inferior del lóbulo tiroideo izquierdo en la imagen con Tl (izquierda), pero no en la imagen con pertecnetato (central). El foco de captación es evidente en la imagen de sustracción (derecha). Se resecó un adenoma de paratiroides inferior izquierdo de 50 mg.



La principal desventaja de este procedimiento era la alta dosis de radiación absorbida del Tl ^{201}, lo que limitaba la cantidad de Tl a administrar, y por lo tanto, la calidad de las imágenes era subóptima.

La sensibilidad de la prueba de sustracción para la detección de adenoma de paratiroides era muy variable, desde un 44% a un 95%, según las series publicadas. En la detección de la hiperplasia glandular, la sensibilidad era incluso menor (2).

En el año 1989 Coakley y col. (34) describieron el uso del Tc^{99m}-sestamibi (hexakis-2-metoxi-isobutil-isonitrilo) para la imagen de las paratiroides.

El sestamibi es un catión monovalente lipofílico que difunde de forma pasiva a través de la membrana celular. A causa de su potencial transmembrana negativo, es secuestrado en la mitocondria y atrapado intracelularmente. La ruta primaria de excreción es la hepatobiliar (33%), con un 25% excretado por los riñones, aproximadamente. El órgano crítico es el intestino delgado, que recibe una dosis aproximada de 5.4 rads/30mCi. La dosis total absorbida es de 500mrads (2).

Por su mayor calidad de imagen, menor dosimetría y mejora de la precisión, el Tc^{99m}-sestamibi reemplazó rápidamente al Tl^{201} como radiofármaco de elección en la imagen de las paratiroides, utilizando la técnica de sustracción con el binomio sestamibi - Tc^{99m} / pertecnetato - Tc^{99m} (32).

Posteriormente, Taifeller y col. (35) introdujeron el concepto de "isótopo único, técnica de doble fase", el cual presentaba ventajas en las diferentes tasas de lavado del sestamibi en el tiroides y en las paratiroides.

La técnica de isótopo único, técnica de doble fase, se basa en la observación de que el sestamibi se lava más rápidamente del tejido tiroideo que de las glándulas paratiroides anormales, donde se retiene por un periodo más largo de tiempo.

Las glándulas paratiroides están formadas por dos tipos de células, las células principales encargadas de la producción de PTH y las células oxifílicas ricas en mitocondrias (32).

La retención de este fármaco en las paratiroides se relaciona probablemente con la presencia de las células oxifílicas en dichas glándulas, ya que las mitocondrias son el lugar de secuestro intracelular del sestamibi (2).

La presencia de células oxifílicas ricas en mitocondrias probablemente esté implicada en la captación de sestamibi en las lesiones paratiroideas, y las glándulas con menos células oxifílicas y por tanto, un menor número de mitocondrias, podrían explicar, tanto la menor captación como el rápido lavado del sestamibi en la lesión (2).

Las posibles causas por las que el sestamibi puede no identificar paratiroides anómalas depende de varios factores. Si bien es cierto que el tamaño de la lesión es importante, la cantidad de trazador captado por el tejido paratiroideo también debe ser considerado.

Estudios recientes han encontrado que la captación de sestamibi por las paratiroides puede estar relacionada con la función celular. Sun y col. describieron que el tejido paratiroideo que expresa una glicoproteína P no acumula sestamibi, observando que las glándulas normales, así como algunos adenomas que expresaban esta glicoproteína no captaban trazador. Los grandes adenomas que

expresaban, ya sea la glicoproteína P o la proteína relacionada con la resistencia a múltiples fármacos, no lograron acumular sestamibi (2).

El sestamibi es menos sensible en la detección de hiperplasia de paratiroides, hecho explicable por el menor tamaño de la glándula en la hiperplasia que en el adenoma (2).

Actualmente la gammagrafía con Tc^{99m} – sestamibi es superior a la realizada con Tl^{201} / $Tc^{99m}O_4^-$ en términos de vida media más corta, mejor calidad de imagen, y menor riesgo de irradiación. A menudo se utiliza como prueba gold estándar preoperatoria en la localización de tejido paratiroideo hiperfuncionante (29).

En la actualidad los protocolos de la gammagrafía con Tc^{99m} – sestamibi se basan en dos técnicas:

- Trazador único con técnica en doble fase: Tc^{99m} – sestamibi en fase precoz y tardía (utilizado en nuestro hospital).
- Doble trazador con técnica de sustracción:
  - Tc^{99m} – sestamibi / I^{123} vs
  - Tc^{99m} – sestamibi / Tc^{99m} pertecnetato.

b.2 Biodistribución y dosimetría

El Tl^{201} y el sestambi son secuestrados por el miocardio, glándulas salivares y grasa parda, objetivada sobre todo en la región supraclavicular. En el cuello también son captados por el tiroides y las paratiroides (32). En el tórax, el corazón se visualiza claramente, pero el mediastino debe estar libre de captación focal aunque puede observarse captación de bajo grado en grandes vasos en función del momento de la adquisición de las imágenes (33). La dosimetría para cada uno de los radiofármacos se muestra en la Tabla 7.

Hay que reseñar que la dosis efectiva estimada en las mujeres podría ser de un 20-30% más alta que la de los hombres.

Tabla 10. Dosimetria

Radiofármaco	Actividad administrada (MBq)	Dosis efectiva (mSv)
I^{123}	10 – 20	2.2 – 4.4
Tc^{99m} - pertecnetato	75 – 150	1.0 – 2.0
Tc^{99m} - sestamibi	200– 740	1.8 – 6.7
Tl^{201}	80	13.6

La exposición a la radiación depende del protocolo utilizado. El promedio de la dosis efectiva estimada es de 6-7 mSv, pero es mayor con la imagen híbrida (SPET/TC) (32).

b.3 Desarrollo de la técnica

- Imagen planar

La adquisición de la gammagrafía planar bidimensional ha sido la técnica estándar durante años, y se realiza cranealmente desde la región retromastoidea y caudalmente hasta la apófisis xifoides esternal. Las imágenes se obtienen a los 10-15 minutos tras inyección intravenosa mediante bolo de 740MBq (20mCi) de Tc^{99m} -sestamibi y a las 2-4 horas de la inyección del mismo.

Las propiedades de lavado del Tc^{99m}-sestamibi producen una relativa discrepancia en el ratio de actividad de las lesiones de paratiroides de aquellas del tejido tiroideo, entre las imágenes precoces (10-15min) y las tardías (2-4h), lo que permite la detección de glándulas de paratiroides anómalas.

El análisis visual puede combinarse con medidas semicuantitativas para mejorar el diagnóstico (29, 32).

Figura 6. Gammagrafía. Imagen planar normal.

Figura 7. Gammagrafía. Adenoma de paratiroides inferior izquierdo en la imagen planar

- Imagen con SPET

La imagen tridimensional de la tomografía por emisión de fotón único (SPET), añadida con posterioridad en el tiempo, es útil como complemento de la imagen planar.

La adquisición de la imagen SPET se realiza a los 60 minutos de la inyección del radiofármaco. La realización de las imágenes en este tiempo permite que exista suficiente actividad residual de estructuras circundantes, tales como la glándula tiroides, que dotan de la información anatómica necesaria para localizar la glándula anómala. Además, los adenomas que presentan un lavado rápido pueden no detectarse si la imagen tomogammagráfica se realiza más tarde (2).

Por su localización anatómica detrás del tiroides, puede ser posible que con la imagen planar únicamente no se distinga una lesión tiroidea, localizada

anteriormente, de una paratiroidea, que se encuentra posteriormente. En estos casos el SPET ayuda a localizar de forma precisa la lesión.

El SPET también es útil en la detección de focos ectópicos que pueden estar localizados desde el espacio submandibular hasta el mediastino bajo, hallazgo que ocurre en un 25% de los casos (32). Aunque las lesiones mediastínicas se detectan en la imagen planar, el SPET proporciona una información topográfica más detallada por su relación con estructuras tales como el esternón, la columna y el corazón (2).

Además, el SPET es útil ante lesiones dudosas por la técnica convencional y en pacientes que requieren de reintervención (29).

b.4 Sensibilidad y especificidad

La sensibilidad de las pruebas radioisotópicas utilizadas para la localización del adenoma paratiroideo varía mucho dependiendo, por una parte, de la técnica utilizada y por otra de los diferentes grupos de trabajo.

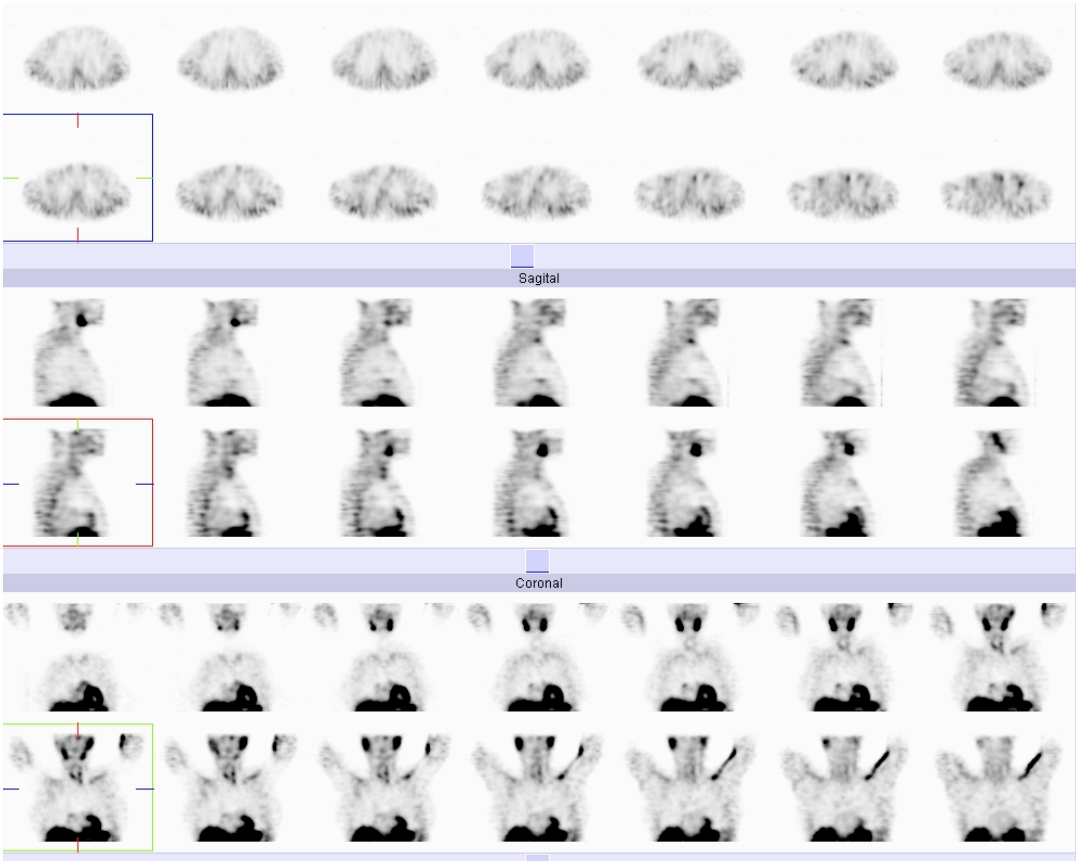
Una revisión no exhaustiva de estos resultados se recoge en la Tabla 11.

Tabla 11. Sensibilidad para la localización de adenoma de paratiroides según diferentes técnicas y grupos de trabajo

Autor	Cita bibliográfica	Técnica	Sesibilidad	Especificidad
Ahuja 2004	(29)	SPET	> 90%	
Moralidis 2013	(32)	Imagen planar	75% - 80%	90% - 95%.
Profanter 2004	(31)	Imagen planar	95%	
Profanter 2004	(31)	MIBI-SPET	70 - 80%.	

En la detección de enfermedad multiglandular la sensibilidad es menor (40% - 50%) (32).

Figura 8. Imagen SPET. Adenoma de paratirodes inferior izquierdo



b.5 Interpretación de imágenes

Un foco solitario con incremento de captación del radiofármaco con lavado tardío en la imágenes de 2-4 horas es característico de adenoma de paratiroides.

La presencia de más de un foco o muchos focos con incremento de captación van a favor de una hiperplasia o la existencia de múltiples adenomas, siendo necesaria la exploración bilateral del cuello en el momento de la cirugía (29).

b.6 Ventajas y limitaciones

Una de las ventajas únicas es la habilidad del Tc^{99m}-sestamibi para detectar adenomas ectópicos de paratiroides con más del 90% de precisión. En pacientes con sospecha de adenoma de paratiroides de localización profunda cervical y de localización ectópica, una imagen meticulosa que incluya la realización de un SPET es esencial para evitar un resultado falso negativo (29).

La relativa desventaja de la imagen con radionucleidos es la necesidad de administrar un radioisótopo y la necesidad de un equipo de detección sofisticado y operadores bien entrenados (29).

Por otro lado, los adenomas pequeños con bajo contenido mitocondrial podrían explicar el lavado rápido del radiofármaco en algunos casos conduciendo a resultados falsos negativo.

Los resultados falsos positivos pueden deberse a hipercaptación del Tc^{99m}-sestamibi en la hiperplasia de nódulos tiroideos, tiroiditis crónica autoinmune, tumor de células de Hurthle y tumores pardos (29).

Otras causas de falsos positivos incluyen la acumulación de sestamibi en carcinoma de tiroides, linfoma, y otras causas de linfadenopatías, que incluyen las enfermedad metastásica, la inflamación e incluso la sarcoidosis (2, 32).

Estudios falsos positivos y falsos negativos pueden darse en enfermedad multiglandular y ante la existencia de BMN (29).

El tiroides y las glándulas paratiroides han demostrado tener una tasa de lavado similar en el 10%-20% de los casos, no pudiendo reconocer paratiroides anómalas (32).

c) Imagen híbrida SPET - TC

Aunque las técnicas gammagráficas tienen una alta especificidad en la detección de glándulas paratiroides grandes, su capacidad para una correcta localización anatómica se encontraba limitada, por lo que la precisión diagnóstica de estos métodos de detección preoperatorios podía mejorarse combinando técnicas gammagráficas con técnicas de imagen radiológicas de alta resolución (36).

Con el desarrollo de los sistemas SPET - TC, que combinaban una gammacámara de doble cabezal con un sistema integrado de transmisión de rayos X, montados en el mismo gantry, supuso un nuevo avance para el diagnóstico en medicina nuclear, tanto en las exploraciones de paratiroides como en otras exploraciones clínicas (33).

Las modalidades de imagen anatómica y funcional fusionadas mejoraban considerablemente la interpretación de los resultados de los procedimientos individuales. Por lo tanto, la interpretación combinada de la gammagrafía y los ultrasonidos, o de la gammagrafía y el TC, pueden mejorar la interpretación diagnóstica de la gammagrafía de paratiroides y la toma de decisiones clínicas (33).

Esta innovación podría mejorar también los resultados relativamente pobres obtenidos en la detección de la enfermedad hiperplasia multiglandular, pero se necesitan más datos para determinar su papel (33).

Con la imagen de fusión TC-sestamibi, además de la localización preoperatoria de unas glándulas paratiroides grandes, se puede determinar el tamaño de las mismas, aportando información al cirujano para una correcta planificación de una CMI (31).

Con respecto al SPET - TC, aunque muchos lo consideran más eficaz que el SPET para el diagnóstico, existe variabilidad en lo resultados publicados, no existiendo diferencias en las tasas de éxito quirúrgico. Un número de autores apoyan la mejora de la sensibilidad con la imagen híbrida y otros apoyan una mayor exactitud en la localización de llándula hiperfuncionante; sin embargo, otros limitan la ventaja del SPET - TC a la exactitud en la localización anatómica de un foco ectópico (32).

En estas circunstancias, una combinación de ultrasonidos y otra técnica de imagen, como la imagen con radionúclidos, debería proporcionar una adecuada información en la mayoría de los casos (29). En particular, la combinación de ultrasonidos con la gammagrafía de paratiroides es útil para diferenciar glándulas de gran tamaño de nódulos tiroideos, en áreas geográficas donde la prevalencia de BMN es elevada (33).

La interpretación combinada de la gammagrafía y los ultrasonidos por el mismo especialista puede ser superior a la interpretación por separado. La interpretación combinada de la imagen morfológica de la ecografía y la gammagrafía en el mismo momento es especialmente útil para confirmar la presencia de un adenoma de paratiroides solitario gammagráficamente positivo, y excluir un nódulo tiroideo (33).

En la localización preoperatoria de adenomas de paratiroides, la combinación de la imagen con Tc^{99m}-sestamibi y ecografía de alta resolución incrementa la sensibilidad hasta un 95%, y por lo tanto, esta evaluación combinada se utiliza ampliamente antes de la cirugía (32).

La combinación del sestamibi –Tc99m con los ultrasonidos incrementa lasensibilidad de la localización properatoria en más de un 95% (8).

El SPET puede usarse en combinación con el sestamibi-Tc99m para ayudar a diferenciar entre tejido tiroideo y paratiroideo incrementando la sensibilidad a un 87% para adenomas solitarios (8).

Figura 9. Imagen planar e híbrida de adenoma ectópico de paratiroides

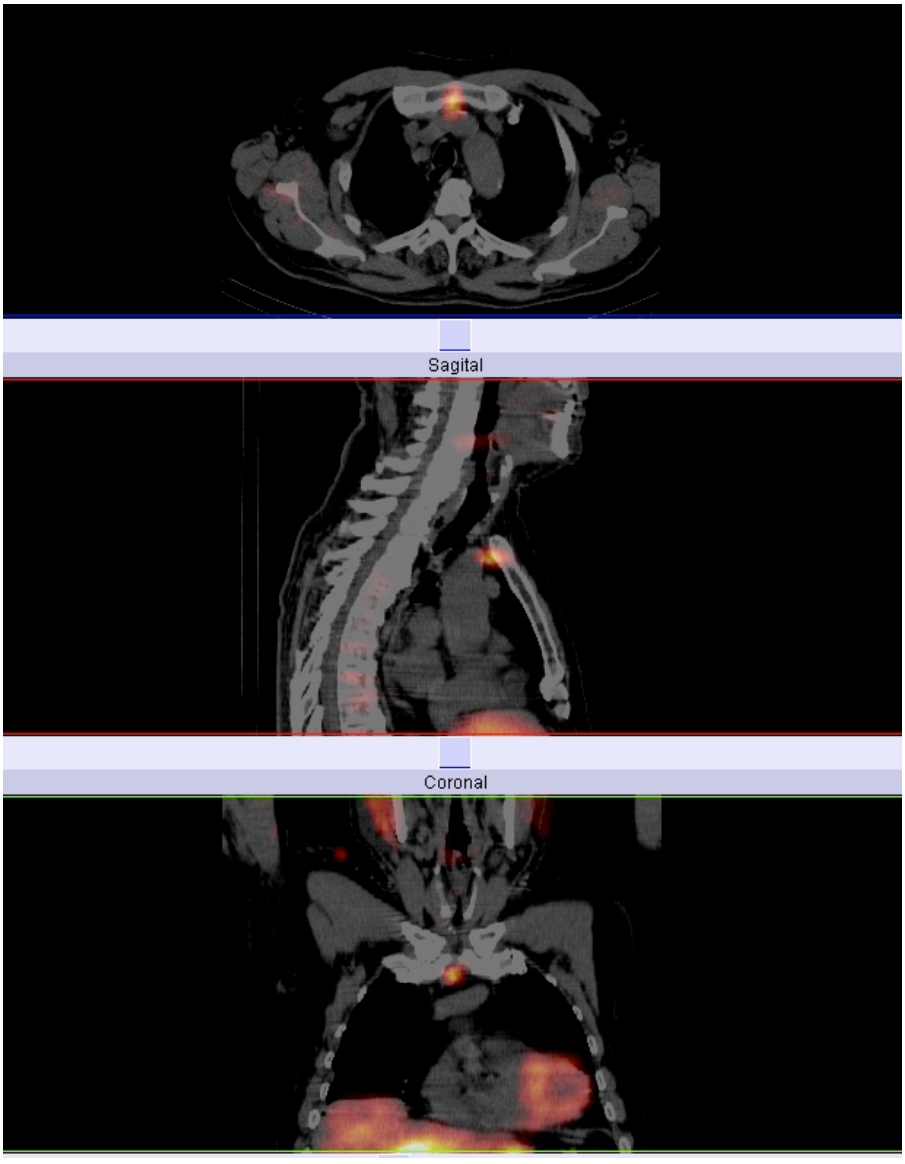
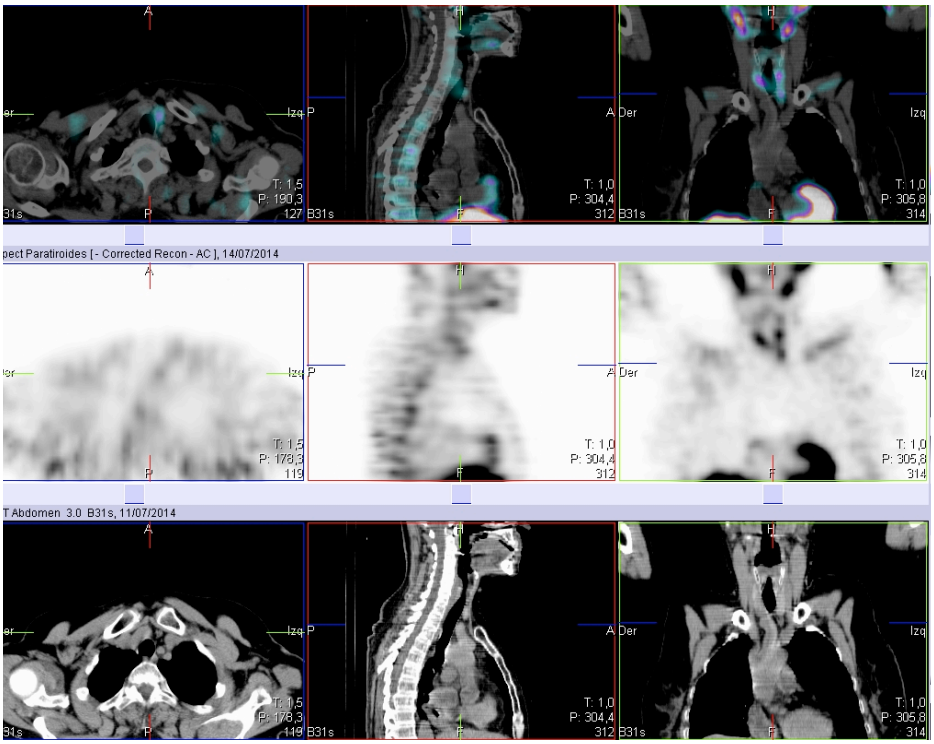


Figura 10. Imagen híbrida con adenoma en polo inferior del LTI



d) TC

El TC con cortes finos y con realce tras el contraste, se ha reservado para localizar enfermedad residual, aunque también se ha utilizado en la localización de adenomas de paratiroides. Los rangos de sensibilidad descritos en el HPTP oscilan entre 46-87% (29, 32).

El paciente se coloca en posición supina y con respiración tranquila. Los movimientos de deglución son la causa más común de artefacto, por lo que deben evitarse durante la exploración.

La adquisición de datos después del contraste intravenoso mediante inyección (90ml medio de contraste soluble – agua no iónica - 40 s tiempo de retardo), con colimación fina (3-5mm) es necesaria para la detección precisa del adenoma. Con un TC multidetector se puede adquirir una imagen ultra-rápida con mejor resolución espacial y mínimos artefactos.

El diagnóstico por TC de un adenoma de paratiroides requiere de la identificación de un nódulo que capte contraste intensamente en las localizaciones

características de las glándulas paratiroides, tales como la región posterior del tiroides (29).

d.1 Ventajas y limitaciones

Una de las ventajas del TC sobre los ultrasonidos es su habilidad en la detección de adenomas ectópicos, especialmente aquellos localizados en el mediastino (2, 29), aunque la sensibilidad de detección es muy baja en lesiones localizadas en el cuello, a nivel de los hombros y en lesiones cercanas a la glándula tiroides (33).

Las mayores limitaciones para la localización precisa del adenoma dependen del tamaño del mismo y de los artefactos por respiración, deglución y posición de los hombros.

Los nódulos linfáticos, la tortuosidad de vasos y el esófago, pueden dar lugar a confusión con adenomas (29) .

Otras causas de resultados falsos positivos son la existencia de nódulos tiroideos, así como las glándulas paratiroides intratiroideas (2).

La principal desventaja de esta exploración es la exposición a radiaciones ionizantes y la administración intravenosa de medios de contraste yodado (29).

e) RMN

El uso de la RMN, al igual que el del TC, se ha reservado para detectar recurrencia por persistencia de enfermedad.

La RMN no posee riesgos significativos y puede evaluar el cuello y el mediastino. La sensibilidad descrita en la detección de adenomas de paratiroides es de un 65-80% (29).

La apariencia más común de una glándula de paratiroides hiperfuncionante en RMN es la señal isointensa o baja señal en la secuencia de imagen T1, alta intensidad de la señal en T2, con intenso realce después de la administración intravenosa de gadolinio. Ocasionalmente la alta intensidad de la señal puede objetivarse tanto en la secuencia T1 como en la T2, indicando la existencia de hemorragia o componente quístico dentro de la glándula de paratiroides anormal.

Una baja intensidad de señal en ambas secuencias puede objetivarse raramente en la fibrosis, hemorragia antigua o degeneración celular. Se ha demostrado que el patrón de señal del tejido paratiroideo anormal se correlaciona con características histológicas de las glándulas anormales (29).

Debido a su limitada disponibilidad, alto coste y tiempo relativamente largo de la exploración, la RMN todavía no ha sido utilizada ampliamente para la localización preoperatoria de adenomas de paratiroides (29).

8.1.3 Métodos de localización intraoperatoria. Cirugía radioguiada

La cirugía radioguiada o cirugía radio guiada (CRG) se viene utilizando de forma rutinaria desde hace más de una década, como es el caso de la Biopsia del Ganglio Centinela; sin embargo, son muchos los campos de aplicación actuales, entre los que destaca la detección del adenoma de paratiroides (37).

Este método de localización intraoperatoria consiste en una serie de técnicas que implican la utilización de radiofármacos administrados al paciente previamente al acto quirúrgico (37). Posteriormente y en el quirófano, se utiliza la sonda de detección intraoperatoria (Figura 10), instrumento portátil diseñado para transducir la radiación gamma emitida por el foco de interés, en este caso el denoma de paratiroides, en una señal acústica y en cuentas digitales, para guiar al cirujano en la exéresis del tejido diana radioactivo (33).

Figura 11. Sonda de detección rayos gamma

La realización de la cirugía después de la inyección de sestamibi se realiza a las 2 - 3 horas de la administración del radiofármaco, ya que es en ese momento cuando se establece una diferencia significativa entre las cuentas del tiroides y de las paratiroides (33); sin embargo, se han introducido otros protocolos con la intención de optimizar aún más los ratios tiroides/paratiroides.

Casara et al. realiza la CRG usando un protocolo de dos días: la imagen diagnóstica se realiza días previos a la cirugía y el día del acto quirúrgico se inyecta una pequeña dosis de radiofármaco en la mesa de operaciones, justo antes de la intervención. Este protocolo reduce la dosis de radiación del equipo quirúrgico y permite localizar el adenoma de paratiroides con un tiempo rápido de lavado (menor de 2 - 3 horas).

El método desarrollado por Bozkurt et al. desarrolla un protocolo tiempo óptimo paciente-específico para el acto quirúrgico, en el que se calcula la dosis de radiación a inyectar para cada paciente de forma individualizada (33).

Para la correcta localización quirúrgica del adenoma se utiliza “la regla del 20%”. Este método consiste en que la radiación emitida por un adenoma de paratiroides debe ser más de un 20% con respecto al fondo que se encuentra en el lecho quirúrgico (33), entendiendo por fondo principalmente a la captación del tiroides y del corazón o grandes vasos.

En pacientes con HPT, la CMI radioguiada se recomienda ante estudios gammagráficos altamente sugestivos de adenoma de paratiroides, con captación significativa, sin la existencia de nódulos tiroideos concomitantes que capten MIBI, sin historia de HPT familiar o MEN I y sin antecedentes de radiación en el cuello. También está indicada en pacientes reintervenidos por HPT persistente o recurrente y en adenomas ectópicos (33).

Las sondas portátiles son mucho más sensibles en la detección de adenomas de paratiroides que las gammacámaras, por lo tanto, los pacientes sometidos a exploración bilateral de cuello con gammagrafía negativa pueden beneficiarse de la CRG porque se disminuye el tiempo de intervención quirúrgica y aporta más garantías en cuanto a que se haya extirpado el tejido paratiroideo patológico (33).

Existen dos ventajas principales de la CRG en el HPT y son:

- El enfoque quirúrgico más fácil y menor tiempo de intervención porque la sonda guía al cirujano hacia el tejido patológico.
- La comprobación de la correcta exéresis del tejido patológico y éxito de la cirugía puesto que la sonda gamma mide las cuentas del tejido ex vivo.

Figura 12. Detección intraoperatoria de adenoma de paratiroides

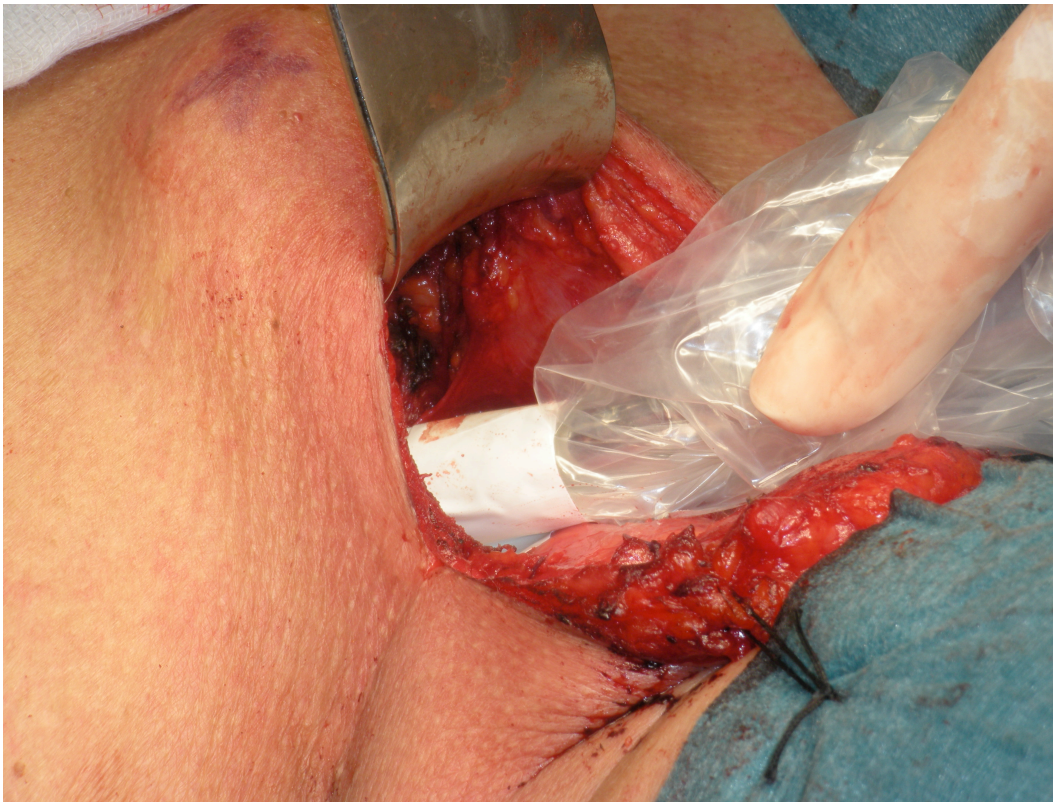


Figura 13. Comprobación exéresis del adenoma de paratiroides

Tratamiento médico del HPTP asintomático (4, 18)

Como ya se ha comentado, los pacientes con HPTP asintomático no candidatos a tratamiento quirúrgico pueden beneficiarse del tratamiento conservador con fármacos, si bien es cierto, que la única forma de cura del hiperparatiroidismo es la intervención quirúrgica.

Los objetivos del tratamiento médico son mejorar la DMO y mantener un balance en la homeostasis del calcio. Actualmente no existen fármacos específicamente aprobados como tratamiento de primera línea para el HPTP, aunque algunas drogas pueden usarse para tratar ciertos aspectos de la enfermedad.

Los tres grupos de fármacos utilizados en el tratamiento del HPTP son los moduladores selectivos del receptor de estrógenos como el raloxifeno, los bifosfonatos y los calciomiméticos (cicanalcet).

En el último workshop del año 2008 se hizo mención especialmente al trabajo de Khan et al. (38) en el que el alendronato mostró un incremento de la DMO en la columna lumbar y en la cadera en pacientes con HPTP, sin aparecer cambios en los niveles de calcio sérico. En otro trabajo revisado de Peacok et al. el cicalnacet normalizó los niveles de calcio en pacientes con HPTP, aunque no se evidenciaron mejorías en la DMO. Por lo tanto, se concluyó que la combinación alendronato y cinacalcet es una alternativa en pacientes con HPTP no candidatos a cirugía.

Las últimas recomendaciones en el manejo médico de pacientes con HPTP incluyen la normalización de los niveles de vitamina D, es decir el mantenimiento de vasí como evitar el déficit de vitamina D. El consumo de calcio debería ser similar al de los pacientes sin HPTP, ya que una dieta restrictiva puede empeorar el cuadro clínico (38).

OBJETIVOS

II. OBJETIVOS

De acuerdo con el método científico, debemos partir de la hipótesis nula, es decir, que los pacientes con HPTP no presentan diferencias estadísticamente significativas en sus manifestaciones clínicas, factores de riesgo, datos bioquímicos y densitométricos, con respecto a los controles que no sufren HPTP.

1. Estudiar las posibles diferencias entre pacientes con HPTP y los controles tanto en sus manifestaciones clínicas como la prevalencia de fracturas por fragilidad.

2. Estudiar las posibles diferencias entre pacientes con HPTP y los controles tanto en los parámetros bioquímicos de remodelado óseo, en la densitometría radiológica convencional y en los parámetros ultrasonográficos en el calcáneo.

3. Comparar los posibles cambios en la presentación clínica del HPTP y en la prevalencia de fractura por fragilidad en dos décadas diferentes: 1992-2002 frente a 2003-2015.

4. Comparar los posibles cambios en los parámetros bioquímicos de remodelado óseo, en la densitometría radiológica convencional y en los parámetros ultrasonográficos en el calcáneo en dos décadas diferentes: 1992-2002 frente a 2003-2015.

MATERIAL Y MÉTODOS

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1 DISEÑO.

Estudio transversal de casos y controles, realizado en 919 pacientes que acudieron a la consulta externa hospitalaria. Los pacientes fueron clasificados según tuviesen o no un diagnóstico clínico de HPT, de acuerdo a los criterios de Summary Statement from the Fourth International Workshop, celebrado en el 2014. Cumplieron estos criterios de HPTP un total de 134 pacientes, 20 hombres, (14,9%) y 114 mujeres (85,1%) que constituyeron el grupo de casos, y no lo cumplieron 785, 109 hombres (13,9%) y 676 mujeres (86,1%), que conformaron el grupo control.

2 ÁMBITO.

Todos los pacientes fueron estudiados en la Unidad Metabólica Ósea (UMO) del Hospital Universitario Insular y el Servicio de Medicina Nuclear y Radiología del mismo Hospital, realizándoseles el protocolo de estudio aprobado en su momento por la Unidad de Coordinación de Área de Gestión de la Calidad y Atención al Usuario y la Dirección Médica del Hospital Universitario Insular. Para ello, se les efectuó un cuestionario dirigido, que se muestra en el Anexo nº 1, en el que se recogieron los datos clínicos, relacionados con estilos de vida, fármacos, enfermedades concomitantes, etc.

Como criterio de inclusión para los casos se exigió la existencia de una hipercalcemia con exclusión razonada de otros procesos de origen no paratiroideo que pudieran causarla, así como niveles séricos elevados de PTH en el rango superior de la normalidad.

Como criterio diagnóstico del HPTP normocalcémico se incluyeron pacientes con niveles de calcio normales y concentraciones persistentemente elevadas de PTH, en ausencia de otras causas de HPT secundario.

Los pacientes fueron informados de los objetivos del estudio, y para participar firmaron previamente un consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética y Ensayos Clínicos del Hospital Universitario Insular.

Determinaciones analíticas

La sangre se extrajo en ayunas, con la menor compresión posible y los parámetros bioquímicos generales determinados fueron los siguientes (Tabla 12): la hemoglobina, glucosa, urea, creatinina, calcio, fósforo, proteínas totales y perfil lipídico, fueron medidos con un autoanalizador; la FATR (fosfatasa ácida tartrato resistente) por espectrofotometría; la PTH, 25-HCC (25-hidroxivitamina D), beta-crosslaps, osteocalcina y el P1NP (propéptido amino-terminal del colágeno tipo 1) por electroinmunoquimioluminiscencia (EIQL), utilizando el kit Modular ® de los laboratorios Roche.

Las cifras de calcio se corrigieron con las de proteínas totales, de acuerdo con la fórmula de Parfitt:

Calcio corregido: Calcio previo /0.55 + (proteínas totales/16)

Se consideraron niveles de normalidad de vitamina D los valores séricos de 25–HCC superiores a 30 ng/ml; insuficiencia, aquéllos entre 20-30 ng/ml; y deficiencia, las cifras inferiores a 20 ng/ml, de acuerdo con el documento de posición de la International Osteoporosis Foundation (IOF) (12). En cuanto a la PTH, se consideraron valores de normalidad cifras inferiores a 88 ng/ml, tal como establece el laboratorio, y las cifras superiores a ésta indicativas de un hiperparatiroidismo primario.

La filtración glomerular se calculó de acuerdo con la fórmula MDR (Modification of Diet in Renal Disease) (39):

MDRD: 186 x [Crs (mg/dl)]-1,154 x (edad)-0,203 x (0,742 si mujer) x (1,210 si raza negra)

Tabla 12. Parámetros analíticos incluidos en nuestro estudio

Hemograma	Bioquímica general	MBRO
Leucocitos	Urea (mg/dL)	P1NP (ng/ml)
Hematíes	Creatinina (mg/dL)	Osteocalcina (ng/ml)
VSG (mm)	MDRD4 (ml/min/1.73 m^2)	Beta-crosslaps (ng/ml)
Plaquetas	Ac Úrico (mg/dl)	FATR (U/L)
	Glucosa (mg/dl)	*Metabolismo mineral*
	Colesterol total (mg/dl)	Calcio (mg/dl)
	TG (mg/dl)	Fósforo (mg/dl)
	HDL-Colesterol (mg/dl)	*Hormonas*
	LDL-Colesterol (mg/dl)	PTH (pg/ml)
	Proteínas totales (g/L)	25-HCC (ng/ml)

Determinación de la densidad mineral ósea por absorciometría radiológica dual (DXA)

La medición de la densidad mineral ósea (DMO) se efectuó tanto en la columna lumbar (L2-L4) como en la extremidad proximal del fémur, utilizando en una primera etapa un densitómetro Hologic® QDR-1000 y posteriormente un Hologic® QDR-4500 Discovery. Para calcular la T-score se aplicó la fórmula:

T-score = (Valor observado – Valor del pico de DMO) / desviación típica del pico de DMO.

Los valores del pico de DMO fueron los obtenidos como normales para la población canaria y previamente publicados (40). Se obtuvo un coeficiente de variación del 0,75 ± 0,16%. Todas las determinaciones de la DMO fueron realizadas por el mismo técnico.

Figura 14. Densitómetro de Columna. (Hologic Discovery QDR 4500)

Diagnóstico de las fracturas

Se consideraron fracturas por fragilidad aquellas producidas por un traumatismo menor o por una caída al suelo como máximo desde la altura de la persona, en mujeres a partir de los 35 años. Se excluyeron las fracturas producidas por trauma severo (accidentes de tráfico, impacto de objetos en movimiento y caídas desde una altura elevada), las fracturas de cráneo, cara, metacarpo y falanges, así como las fracturas patológicas.

Las fracturas vertebrales fueron diagnosticadas por medio de una radiografía lateral de columna dorsolumbar, desde D3 a L5, aplicando los criterios diagnósticos de Genant (41). La presencia de fracturas no vertebrales fue recogida en los informes aportados por las pacientes y posteriormente comprobados por los registros hospitalarios. Las radiografías de la columna lumbar y dorsal se realizaron en mujeres mayores. Dos médicos independientes (un radiólogo y un internista

especializado en metabolismo óseo) revisaron las radiografías para objetivar la presencia de fracturas vertebrales.

Ultrasonidos de calcáneo

Todos los sujetos se sometieron a medición de QUS calcáneo. Se utilizó el sonómetro Clínica Sahara (Hologic Inc., Bedford, MA). El sistema consta de 2 transductores desenfocados montados coaxialmente sobre un monitor calibrado. Un transductor actúa como el transmisor y el otro como el receptor.

Los transductores están acoplados acústicamente al talón con almohadillas de goma blanda y un gel de acoplamiento a base de aceite. El dispositivo Sahara mide la atenuación de banda ancha de ultrasonido (BUA) y de la velocidad del sonido (SOS) en una región de interés fijo en la región media del calcáneo, y la combinación de los resultados BUA y SOS proporcionan una estimación del índice de ultrasonido cuantitativo (QUI) utilizando la fórmula:

$$QUI = 0,41\ (SOS) + 0,41\ (BUA)$$

Para todas las medidas QUS, los T-scores correspondiente se calcularon aplicando los resultados obtenidos por el grupo de trabajo en ultrasonidos (GIUMO), en un estudio multicéntrico nacional efectuado en 1145 mujeres sanas cuyas edades oscilaron entre los edades 20 y 99 años (40).

Figura 15. Ultrasonógrafo de calcáneo Sahara (Hologic)

Ecografía

El estudio con ultrasonidos se realizó con un ecógrafo Phillips IU – 22. El paciente se colocó en decúbito supino con el cuello en hiperextensión. Se utilizó un transductor para planos profundos (L9 – 3 Hz) y otro transductor para planos superficiales (L12 – 5 Hz), éste último con mayor resolución. Las imágenes también fueron adquiridas en modo Doppler. En promedio, la duración de la prueba en cada paciente fue de unos 15 minutos.

Figura 16. Ecógrafo Phillips IU – 22

Gammagrafía de paratiroides, SPET Y SPET-TC

A los pacientes se les administró 740 MBq (20mCi) de Tc^{99m}-MIBI por vía intravenosa.

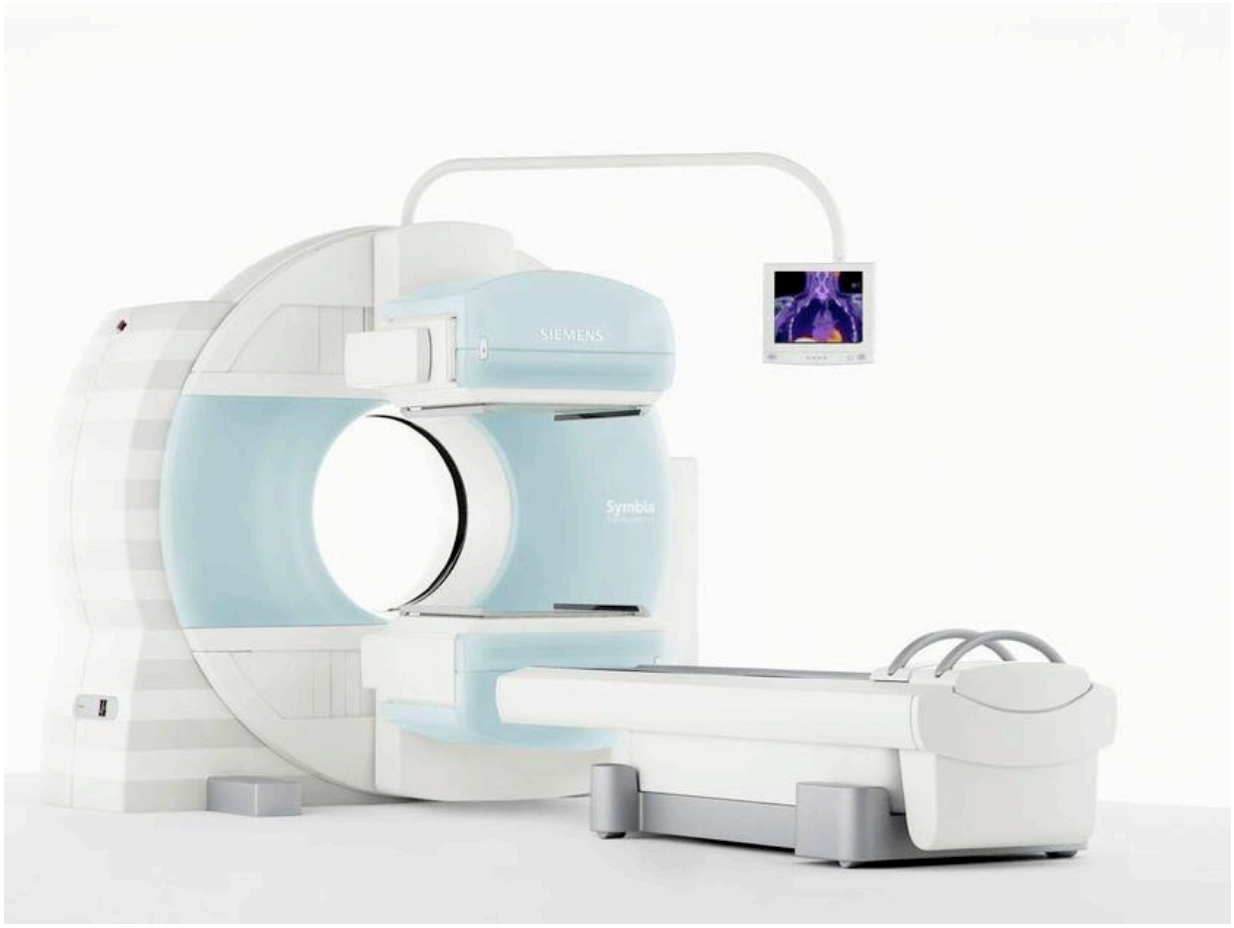
Los datos digitales de la imagen planar fueron adquiridos en una matriz de 256X256 usando un colimador de agujeros paralelos, de baja energía y alta resolución en una gammacámara de dos cabezales o detectores (Symbia T2). Las imágenes planares incluyeron una proyección anterior desde el cuello hasta la

región alta del tórax, en todos los casos. El paciente se colocó en posición supina con los brazos hacia abajo. La duración de la imagen precoz (a los 10-15 minutos post-inyección) y de la imagen tardía (a las 2 horas) fue de 600 s cada una.

Los datos adquiridos de la imagen SPET fueron en una matriz de 128X128 usando el mismo colimador que en el estudio planar. Se realizaron 64 imágenes en cada colimador, con una duración de 30-40 s/imagen (360º de rotación). El paciente se mantuvo en la misma posición.

Inmediatamente después se adquirió un TC de baja dosis que fue fusionado mediante software de procesado y reconstrucción con el SPET.

Figura 17. Symbia T2 (SPET-CT)



3 ANÁLISIS DE DATOS.

En cada uno de los grupos de estudio, las variables categóricas se resumieron en frecuencias y porcentajes y las numéricas en medias y desviaciones estándar (SD) o en medianas y rangos intercuartílicos según se diesen o no los supuestos de normalidad. Los porcentajes se compararon con el test de la ji-cuadrado, las medias con el t-test y las medianas con el test de Wilcoxon para datos independientes. En orden a identificar los factores que mantenían asociación independiente con el HPT, se llevó a efecto un análisis logístico multidimensional.

En el análisis logístico se introdujeron aquellas variables que tuvieron asociación con el HPT en el análisis univariante. Se llevó entonces a efecto una selección retrospectiva de variables basada en el test de razón de verosimilitudes.

El modelo se resumió mediante p.valores (test de razón de verosimilitudes) y odd-ratios, las cuales se estimaron mediante intervalos de confianza al 95%.

Un contraste de hipótesis se consideró estadísticamente significativo, cuando el correspondiente p-valor fue inferior a 0,05.

Los datos se analizaron utilizando el programa SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versión 21, para el cual la ULPGC dispone de la correspondiente licencia de uso.

RESULTADOS

IV. RESULTADOS

Se muestran a continuación en tablas y figuras.

Tabla 13. Características antropométricas de la población estudiada.

Los datos son medias ± SD ó frecuencias (%)

	HPTP		
	No N = 785	Si N = 134	P
Edad (años)	59,1 ± 13,9	63,0 ±12,3	0,001
Hombres / Mujeres (%)	13,9 / 86,1	14,9 / 85,1	0,749
IMC (Kg/m^2)	26,9 ± 5,3	29,8 ± 5,9	< 0,001

En la tabla nº 13 se recogen los datos antropométricos de los casos y controles que conformaron nuestro estudio. La proporción de hombres y mujeres fue similar en ambos grupos pero los pacientes tenían una media de 4 años superior a la de los controles (63 años frente a 59 años) así como un mayor IMC (29,8 frente a 26,9), siendo las diferencias estadísticamente significativas.

Por ello, al tener los pacientes más edad y peso que los controles, los cálculos estadísticos se realizaron ajustando por la edad y el IMC.

Figura 18. Porcentaje de casos y controles

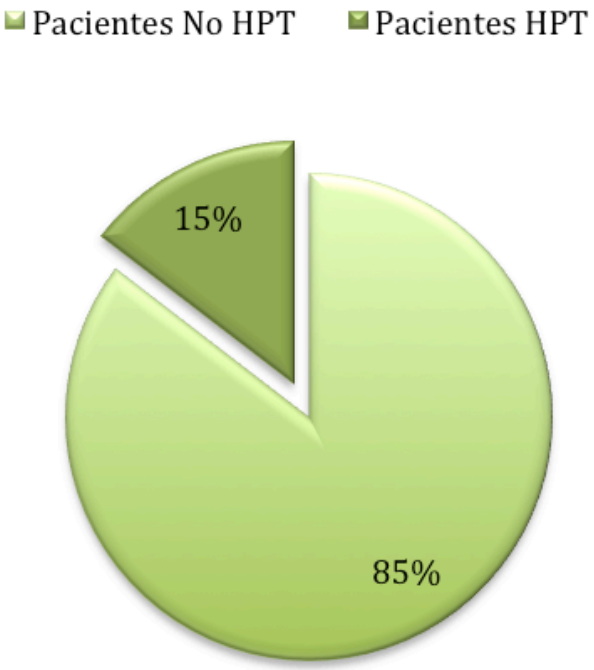


Figura 19. Edad media en años de los casos y controles.

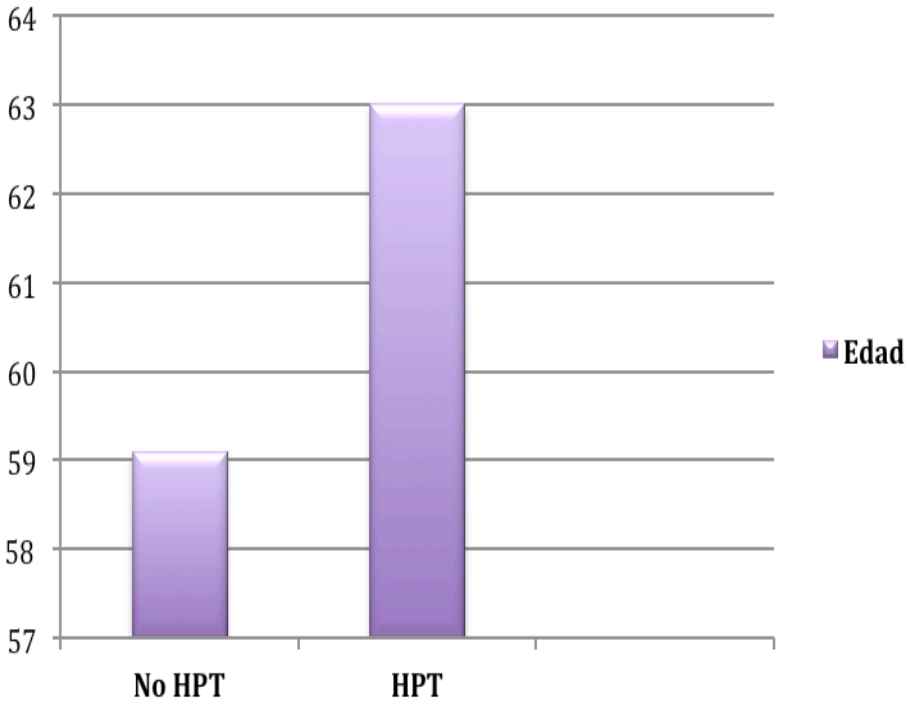


Tabla 14. Distribución estilos de vida. Los datos son medias ± SD ó frecuencias (%)

	Hiperparatiroidismo		
	No N = 785	Si N = 134	P
Área residencial, n (%)			
Rural	176 (22,6)	31 (23,3)	0,861
Urbana	602 (77,4)	103 (76,7)	
Nivel socio-económico, n (%)			
Bajo	283 (36,7)	85 (64,9)	< 0,001
Medio	359 (46,6)	35 (26,7)	
Alto	129 (16,7)	11 (8,4)	
Consumo de tabaco, n (%)			
Fumador	140 (17,9)	25 (18,7)	0,564
No fumador	484 (61,7)	87 (64,9)	
Ex-fumador	160 (20,4)	22 (16,4)	
Consumo de alcohol, n (%)			
Si	368 (47,0)	66 (49,3)	0,554
No	399 (51,0)	67 (50,0)	
Ex-bebedor	16 (2,0)	1 (0,7)	
Consumo de café, n (%)	647 (82,8)	112 (83,6)	0,833
Actividad física, n (%)			
Sedentaria	490 (63,3)	107 (79,9)	< 0,001
Ligera	231 (29,8)	22 (16,4)	
Moderada	53 (6,8)	5 (3,7)	

Estudiando la distribución de los estilos de vida entre los casos y controles, hemos objetivado que las pacientes afectas de HPTP son más pobres y más sedentarias que las controles. No obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en lo que respecta al consumo de café, de tabaco, y de alcohol.

Figura 20. Hábito tabáquico en los dos grupos de estudio.

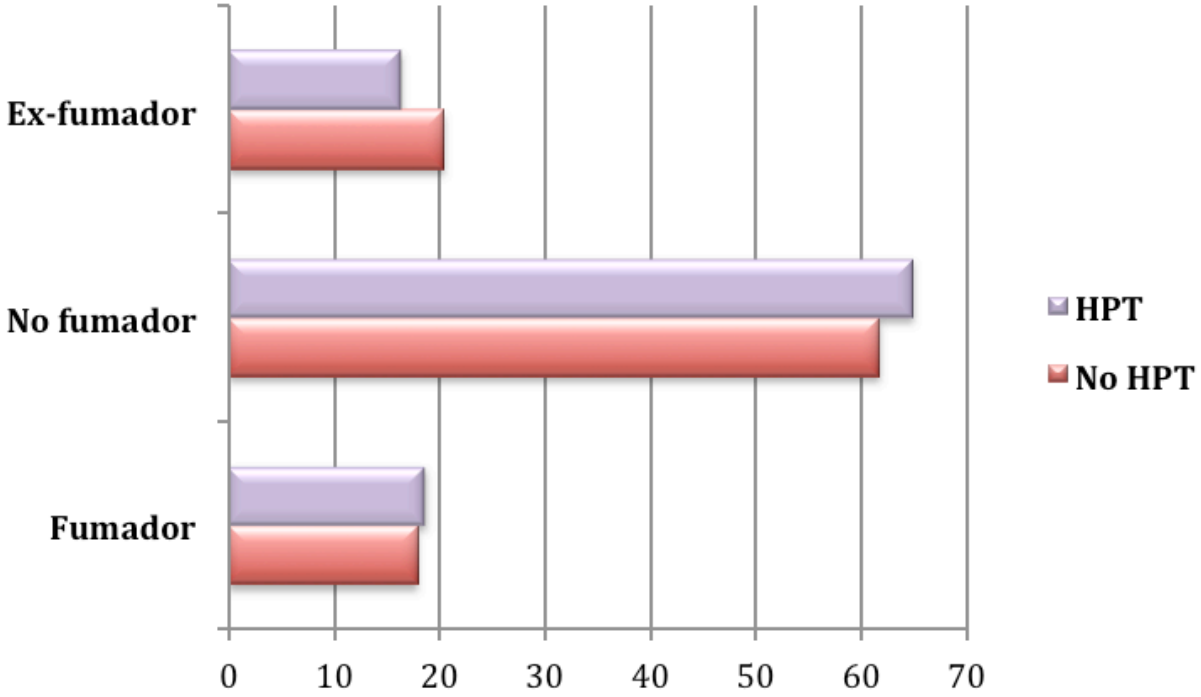


Figura 21. Ingesta de alcohol en los dos grupos de estudio.

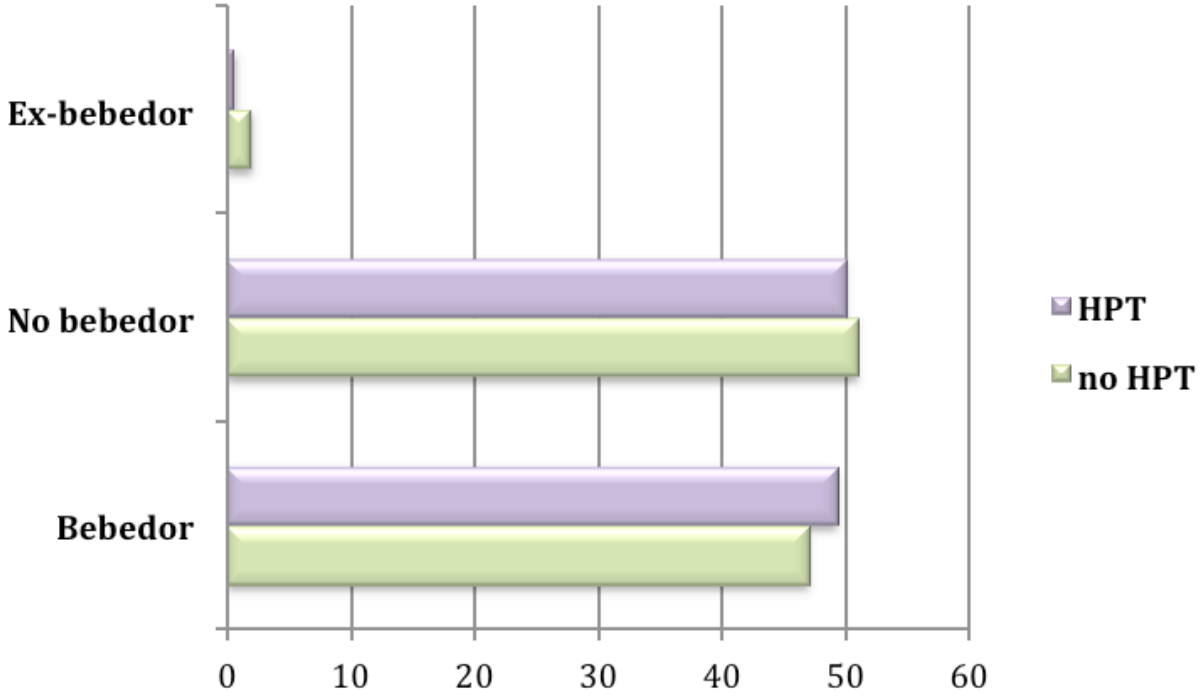


Figura 22. Nivel socioeconómico de los casos y controles.

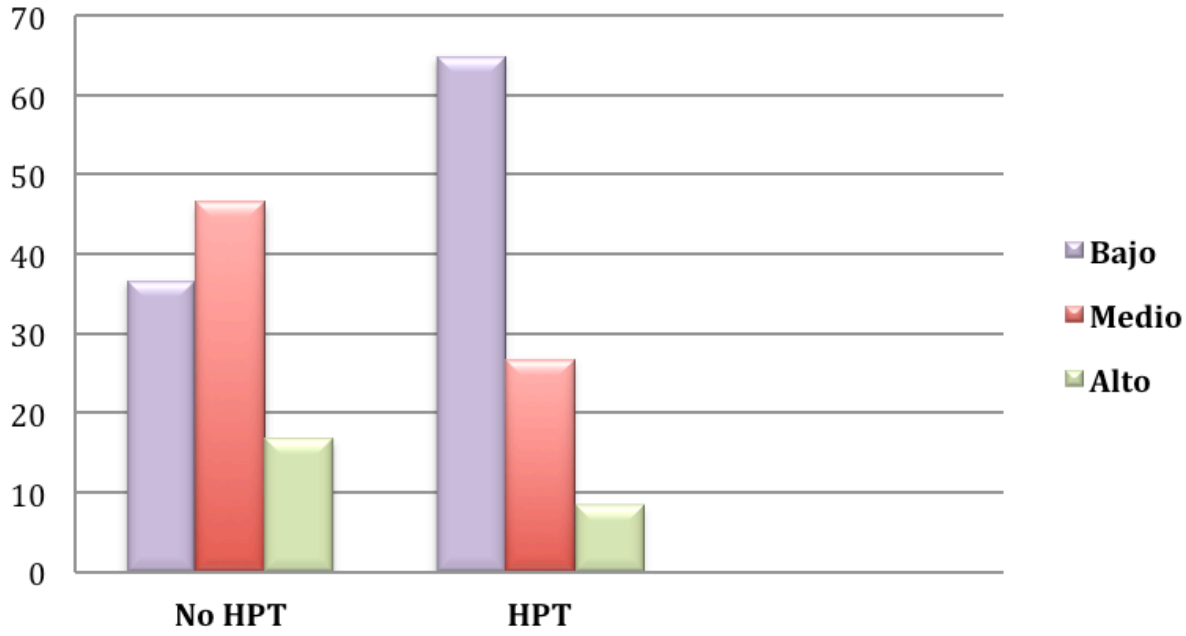


Tabla 15. Distribución de los antecedentes personales

	Hiperparatiroidismo		
	No N = 785	Si N = 134	P
Antecedentes de fractura por fragilidad, n (%)	156 (20,0)	25 (18,7)	0,713
Madre con fractura de cadera, n (%)	93 (11,9)	12 (9,0)	0,320
Hipertensión arterial, n (%)	298 (38,0)	78 (58,2)	< 0,001
Hipercolesterolemia, n (%)	364 (46,4)	71 (53,4)	0,134
Diabetes, n (%) **Insulino dependiente** **No insulino dependiente** **No diabetes**	 12 (1,5) 83 (10,6) 690 (87,9)	 4 (3,0) 28 (20,9) 102 (76,1)	0,001
Cardiopatía isquémica, n (%)	74 (9,4)	9 (6,7)	0,310
Artritis reumatoide, n (%)	16 (2,0)	3 (2,3)	0,848
Urolitiasis, n (%)	108 (13,8)	45 (34,1)	< 0,001

Comparando los antecedentes personales de ambos grupos, hemos obtenido que las pacientes afectas de HPTP presentan una mayor frecuencia de HTA, diabetes mellitus y urolitiasis. No obtuvimos dichas diferencias con la hipercolesterolemia, los antecedentes familiares de fracturas por fragilidad ni específicamente de fractura de cadera materna. Tampoco se observaron estas diferencias en la existencia de cardiopatía isquémica ni de artritis reumatoide.

Figura 23. Porcentaje de HTA en los casos y controles.

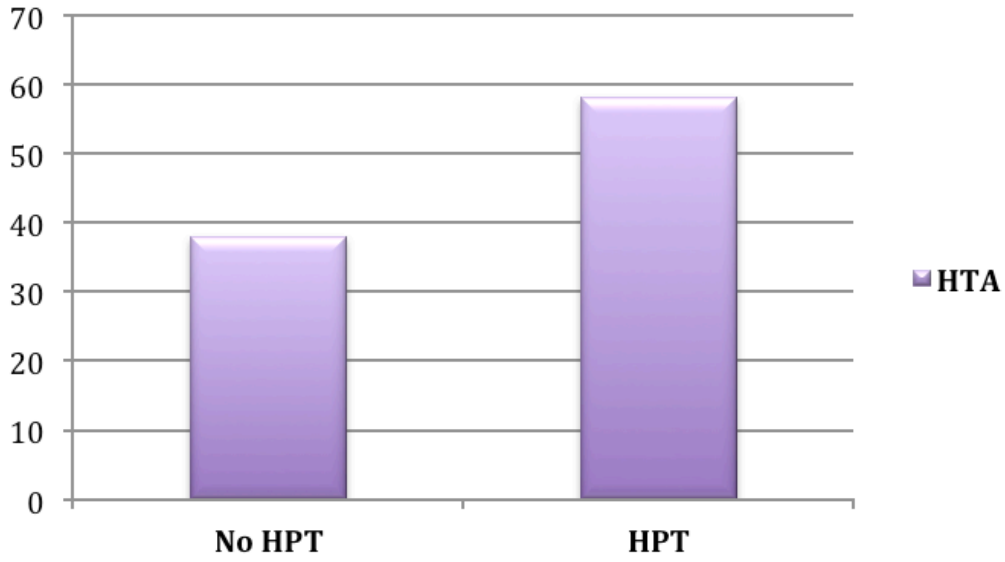


Figura 24. Porcentaje de Cardiopatía Isquémica en los dos grupos.

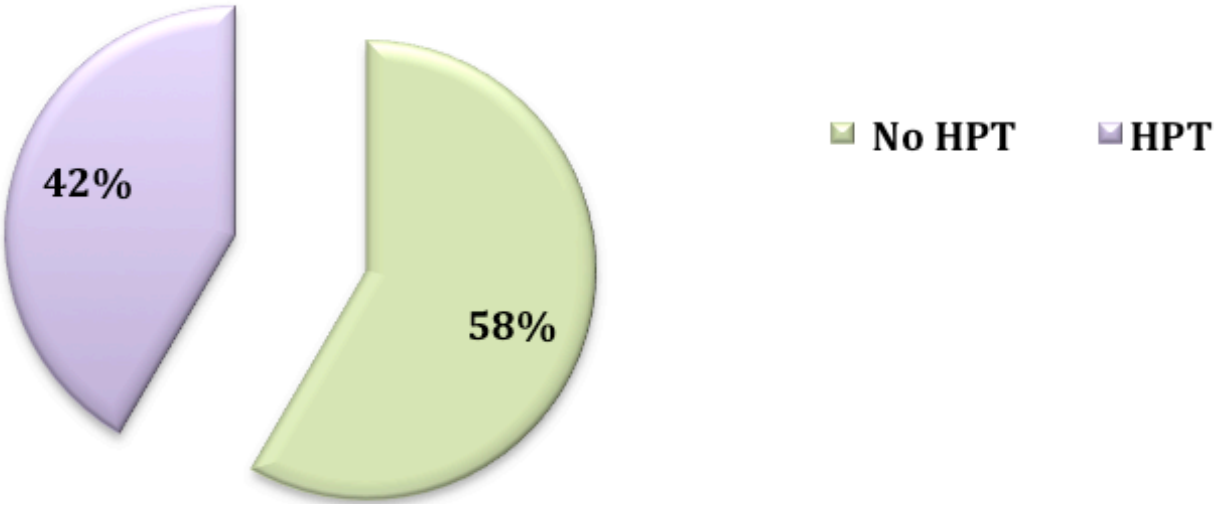


Tabla 16. Parámetros bioquímicos generales, expresados como medianas (IQR) ó frecuencias (%).

	Hiperparatiroidismo		
	No N = 785	Si N = 134	P
Colesterol total (mg/dL)	212 (183 ; 289)	207 (171 ; 228)	0,084
Hipo-HDL, n (%)	181 (23,1)	51 (38,1)	< 0,001
LDL (mg/dL)	128 (104 ; 152)	123 (105 ; 142)	0,685
Triglicéridos (mg/dL)	103 (78 ; 140)	124 (89 ; 173)	< 0,001
TSH (UI/L)	2,0 (1,3 ; 2,6)	1,76 (1,2 ; 2,6)	0,222
Fosfatasa alcalina (UI/L)	79,5 (63,0 ; 96,0)	90,5 (77,2 ; 117)	0,015
Glucemia basal (mg/dL)	95 (88 ; 103)	101 (93 ; 111)	< 0,001
Urea (mg/dl) (mg/dL)	33 (28 ; 41)	33 (28 ; 42)	0,241
Creatinina (mg/dL)	0,89 (0,79 ; 1,00)	0,90 (0,80 ; 1,04)	0,259
Ácido úrico (mg/dL)	4,3 (3,6 ; 5,2)	5,1 (4,3 ; 5,9)	< 0,001

Estudiando los datos bioquímicos de las pacientes incluídas en el estudio, observamos que las mujeres afectas de HPTP tienen una mayor prevalencia de niveles bajos de HDL, mayores cifras de triglicéridos, glucemia basal, ácido úrico y fosfatasa alcalina.

Tabla 17. Parámetros bioquímicos relacionados con el metabolismo mineral óseo. Las medianas (IQR) ó frecuencias (%).

	Hiperparatiroidismo		
	No N = 785	Si N = 134	P
Calcio (mg/dL)	9,7 (9,4 ; 10,1)	10,9 (10,4 ; 11,3)	< 0,001
Fósforo sérico (mg/dL)	3,5 (3,2 ; 3,9)	2,9 (2,6 ; 3,2)	< 0,001
FATR (U/L)	2,6 (2,2 ; 3,1)	2,9 (2,4 ; 3,3)	< 0,001
Proteínas totales (g/L)	7,1 (6,9 ; 7,5)	7,2 (6,9 ; 7,4)	0,628
Beta-crosslaps (ng/mL)	0,38 (0,24 ; 0,56)	0,58 (0,35 ; 0,81)	< 0,001
Osteocalcina (GLA) (ng/mL)	19,1 (12,1 ; 26,9)	30,4 (20,8 ; 41,9)	< 0,001
PTH (pg/mL)	43,7 (33,3 ; 58,2)	107,9 (90,0 ; 139,7)	< 0,001
PINP Procolágeno (ng/mL)	41,8 (29,0 ; 58,4)	54,2 (39,0 ; 72,4)	< 0,001
25-HCC (ng/mL)	22,6 (16,0 ; 30,3)	21,6 (16,0 ; 29,4)	0,564

Estudiando los parámetros bioquímicos relacionados con el metabolismo mineral óseo, se observa que los pacientes afectos de HPTP tienen valores séricos más elevados que los controles de calcio, FATR, beta-crosslaps, osteocalcina, PTH y P1NP, y valores inferiores de fósforo, no obteniéndose diferencias estadísticamente significativas en los valores de proteínas totales y Vitamina D.

Tabla 18. Valores densitométricos. Las medianas (IQR) ó frecuencias (%)

	Hiperparatiroidismo		
	No N = 785	Si N = 134	P
DXA			
L2-L4 (g/cm2)	840 (743 ; 977)	891 (784 ; 989)	0,009
Cuello femoral (g/cm2)	673 (593 ; 769)	687 (603 ; 769)	0,482
Total de cadera (g/cm2)	800 (707 ; 905)	843 (732 ; 950)	0,031
Trocánter (g/cm2)	591 (518 ; 681)	614 (534 ; 706)	0,081
Intertrocanter (g/cm2)	946 (831 ; 1,065)	977 (884 ; 1,121)	0,025

Al estimar la DMO en ambos grupos, los resultados obtenidos indican que las pacientes afectas de HPTP tienen mayores cifras de DMO en la columna lumbar (L2-L4), en el total de cadera y en el intertrocánter, apreciándose una tendencia (p= 0,081) en el trocánter.

Tabla 19. Valores ultrasonográficos. Las medianas (IQR) ó frecuencias (%).

	Hiperparatiroidismo		
	No N = 785	Si N = 134	P
Ultrasonidos			
BUA (dB/MHz)	63.5 (49.8 ; 75,6)	62,6 (51,7 ; 74,1)	0,901
SOS (m/s)	1522 (1503 ; 1546)	1523 (1503 ; 1540)	0,364
Qui-Stiffness	78,9 (66,1 ; 93,0)	76,6 (66,6 ; 90,3)	0,643

El estudio de los parámetros ultrasonográficos obtenidos en el calcáneo, no presentó diferencias estadísticamente significativas entre los casos y controles.

Tabla 20. Prevalencia de fracturas por fragilidad. Las medianas (IQR) ó frecuencias (%).

	Hiperparatiroidismo		
	No N = 785	Si N = 134	P
Fracturas, n (%)			
Al menos una fractura	265 (33,8)	28 (20,9)	0,003
Vertebrales	104 (13,8)	6 (4,5)	0,003
Cadera	32 (4,2)	2 (1,5)	0,133
Colles	73 (96)	10 (7,6)	0,451
Otras fracturas	70 (8,9)	10 (7,5)	0,581

Al estudiar la prevalencia de fracturas por fragilidad, obtuvios que los pacientes afectos de HPTP tienen una menor prevalencia de fracturas en general y vertebrales en particular. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la prevalenca de fracturas no vertebrales.

Figura 25. Porcentaje de fracturas en el grupo de casos y controles

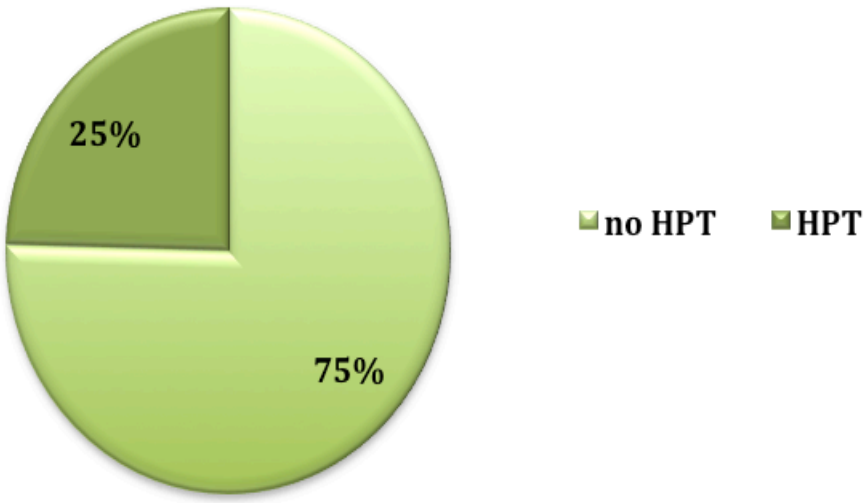


Tabla 21. Distribución del consumo de fármacos relacionados con el metabolismo mineral óseo.

	Hiperparatiroidismo		
	No N = 785	Si N = 134	P
Tiazidas, n (%)			0,406
Actual	68 (8,7)	14 (10,4)	
Alguna vez	21 (2,7)	6 (4,5)	
Nunca	693 (88,6)	114 (85,1)	
Estatinas, n (%)			0,067
Actual	231 (29,5)	53 (39,6)	
Alguna vez	39 (5,0)	6 (4,5)	
Nunca	513 (65,5)	75 (56,6)	
Betabloqueantes			0,018
Actualmente	79 (10,1)	22 (16,5)	
Alguna vez (> 6 meses)	21 (2,7)	0	
Nunca	680 (87,2)	111 (83,5)	
Esteroides orales, n (%)			0,310
Actual	39 (5,0)	3 (2,2)	
Alguna vez	44 (5,6)	6 (4,5)	
Nunca	700 (89,4)	125 (93,3)	
Esteroides inhalados, n (%)			0,873
Actual	24 (3,1)	5 (3,7)	
Alguna vez	15 (1,9)	2 (1,5)	
Nunca	743 (95,0)	127 (94,8)	
Sintrom, n (%)			0,890
Actual	28 (3,6)	5 (3,7)	
Alguna vez	13 (1,7)	3 (2,2)	
Nunca	742 (94,8)	126 (94,0)	
Hipnóticos / tranquilizantes, n (%)			0,238
Actual	336 (43,0)	59 (44,4)	
Alguna vez	182 (23,39)	38 (28,6)	
Nunca	263 (33,7)	36 (27,1)	

Analizando el consumo de fármacos entre ambos grupos, tanto si los tomaban en el momento de ser evaluados como si lo hicieron en el pasado, observamos que tan solo el consumo de betabloqueantes fue superior entre los pacientes afectos de

HPTP con respecto a los controles, no observándose diferencias estadísticamente significativas en ningunos de los restantes fármacos administrados.

Tabla 22. Análisis logístico multidimensional para el HPT. (*) Test de razón de verosimilitudes.

	P*	OR (IC-95%)
Índice de masa corporal (Kg/m^2)	< 0,001	1,120 (1,062 ; 1,182)
Calcio, por unidad	< 0,001	35,9 (19,4 ; 66,4)
Fractura vertebral	0,029	0,338 (0,116 ; 0,984)
Bajo nivel socioeconómico	0,001	2,57 (1,45 ; 4,57)

* Al efectuar un Análisis logístico multidimensional de las variables relacionadas con la presencia de HPTP obtuvimos, entre todas las estudiadas, el IMC, los niveles séricos de calcio, la presencia de fractura vertebral y el ser de un nivel socioeconómico bajo (42).

En una segunda parte de nuestro estudio, hemos comparado las características clínicas y todos los datos anteriormente expuestos en los pacientes que formaron parte de nuestro estudio, con otro grupo, constituido por 93 pacientes, que fueron diagnosticados de HPTP en la década de 1992 a 2002.

Tabla 23. Comparación de las características basales de los pacientes afectos de HPT, en función de la década en que fueron diagnosticados.

* Índice de masa corporal.

Variable	**1992-2002**	**2003-2015**	**Valor de p**
Número	93	140	
Mujeres (porcentaje)	87 (93,5%)	120 (85,4%)	0,09
Edad (años)	61,6 ± 11,5	61,5 ± 12,9	0,951
Talla (cm)	155,7 ± 6,5	158,9 ± 8,3	0,002
Peso (Kg)	69,2 ± 11,5	74,4 ± 16,5	0,008
IMC* (Kg/m^2)	28,5 ± 4,6	29,8 ± 5,9	0,07
Superficie corporal (m^2)	1,4 ± 0,2	1,5 ± 0,2	0,001
Ingesta actual de calcio (mg/24h)	650 ± 231	710 ± 316	0,117

Se observa que los HPTP estudiados en la década de 1992-2002 tienen menos talla (una media de 3 cm), menos peso (una media de 5 kg menos) y menos superficie corporal (1 cm menos) que los HPTP estudiados en la década 2003-2015. No se observaron cambios en la proporción de hombres y mujeres, siendo la gran mayoría de pacientes mujeres en las dos décadas (93,5% frente a 85,4%).

Figura 26. Porcentaje de HPT en cada década.

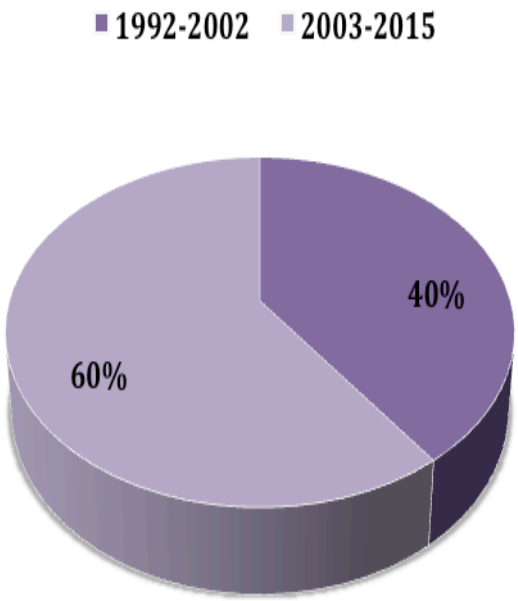


Figura 27. Edad en los HPT en las dos décadas.

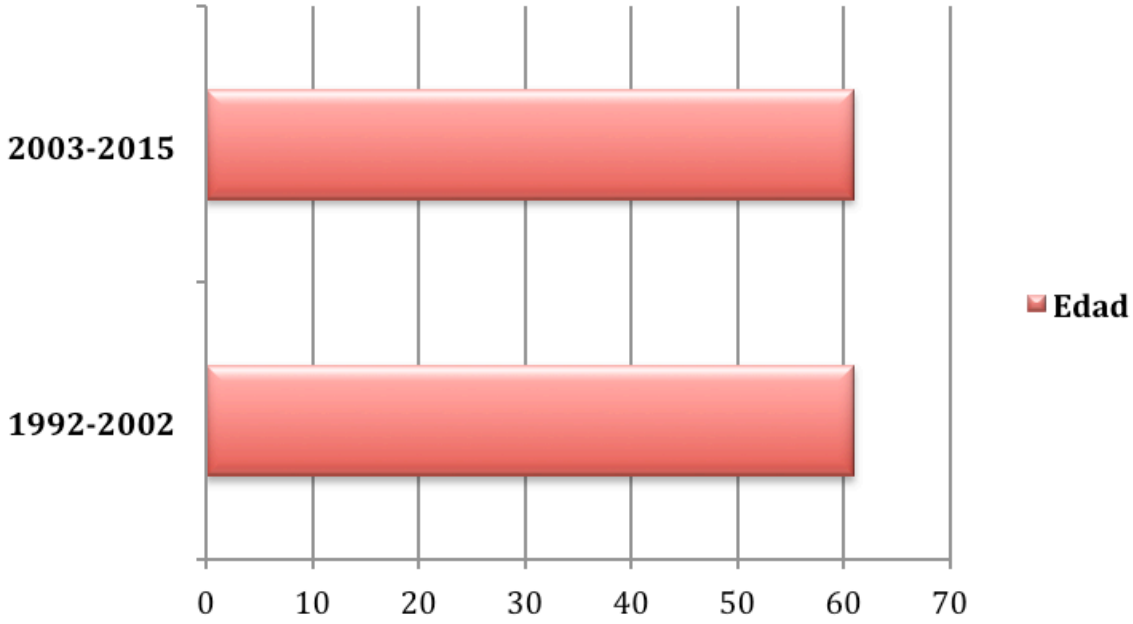


Tabla 24. Comparación de las manifestaciones clínicas presentes en el momento del diagnóstico de los pacientes afectos de HPT, en función de la década en que fueron diagnosticados, expresadas en porcentaje (%).

*** = Incluye úlcera péptica y acidez, excluyendo a los pacientes con hernia hiatal diagnosticada.**

Variable	**1992-2002**	**2003-2015**	**Chi-cuadrado. Valor de p**
Número (porcentaje)	93 (100)	140 (100)	
Osteítis fibroquística	6 (6,8)	2 (1,4)	0,09
Insuficiencia renal crónica	4 (4,5)	13 (9,3)	0,34
Hipertensión arterial	41 (44,6)	83 (59,7)	0,03
Urolitiasis	31 (34,4)	51 (36,4)	0,73
Manifestaciones digestivas*	22 (26,2)	37 (26,8)	0,75
Depresión	56 (64,4)	82 (60,3)	0,91
Debilidad muscular	25 (29,4)	50 (35,6)	0,20
Clínica articular	55 (65,5)	72 (52,2)	0,30

Comparando los antecedentes personales de las dos décadas no hemos obtenido diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de osteítis fibroquística, insuficiencia renal crónica, urolitiasis, manifestaciones digestivas, depresión, debilidad muscular ni clínica articular. Por el contrario, si hemos objetivado que la presencia de HTA es mayor en la década entre 2003-2015.

Tabla 25. Comparación de las manifestaciones clínicas relacionadas con el metabolismo óseo presentes en el momento del diagnóstico de los pacientes afectos de HPT, en función de la década en que fueron diagnosticados, expresadas en porcentaje (%).

* Porcentaje calculado sobre el 14% con fracturas previas

** Presencia de Tscore < -2.5 en columna lumbar ó cuello femoral o total de cadera.

Variable	**1992-2002**	**2003-2015**	**Chi-cuadrado. Valor de p**
Fracturas por fragilidad (todas)	14%	18,7%	0,450
Fracturas vertebrales*	35,7%	34,6%	0,463
Fracturas no vertebrales*	57,1%	59,7%	
Fracturas de cadera*	7,2%	6,8%	
Osteoporosis densitométrica**	21,3%	15,6%	0,470

No obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de fracturas por fragilidad entre ambas décadas, ni en las fracturas por fragilidad en su conjutno ni por separado en las fracturas vertebrales, no vertebrales y cadera. Tampoco obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de osteoporosis densitométrica.

Figura 28. Porcentaje de fracturas en los dos grupos.

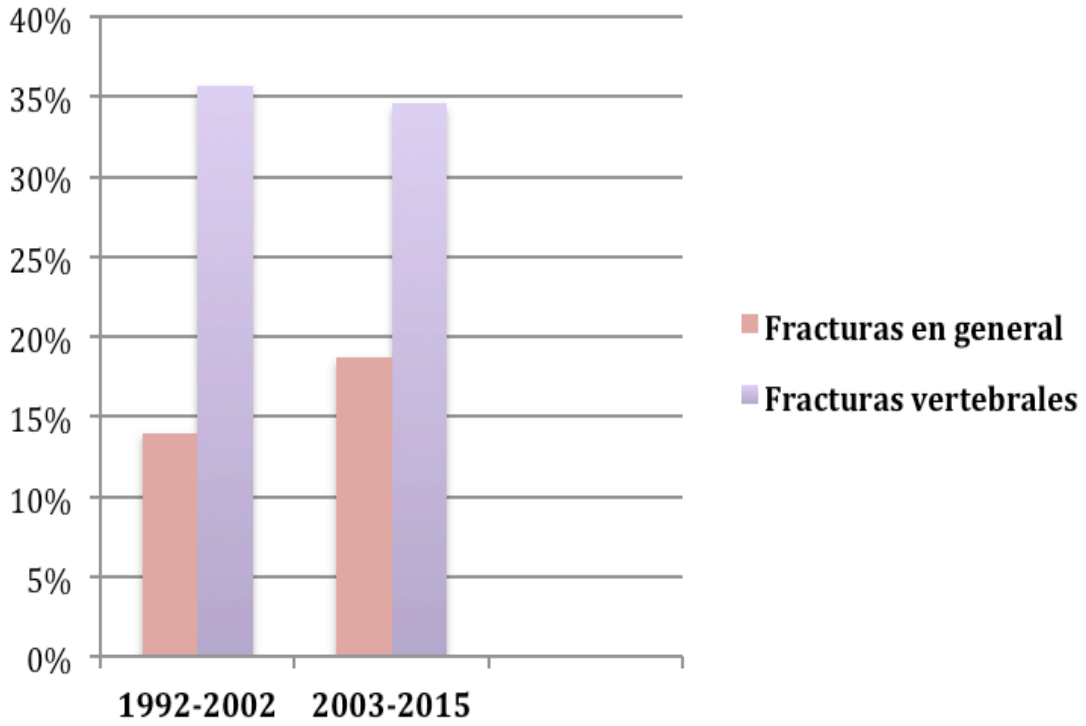


Tabla 26. Comparación de las valores densitométricos en la columna lumbar (L2-L4) y en la extremidad proximal del fémur.

Variable	1992-2002	2003-2015	Valor de p
L2-L4 (g/cm^2)	0,847 ± 0,156	0,906 ± 0,153	0,004
Tscore	-1,8 ± 1,5	-1,2 ± 1,4	0,004
Cuello femoral (g/cm^2)	0,665 ± 0,114	0,709 ± 0,134	0,009
Tscore	-1.6 ± 1	-1 ± 1	0,009
Total cadera (g/cm^2)	0,751 ± 0,134	0,855 ± 0,151	0,001
Tscore	-0,7 ± 0,9	0,0 ± 1,1	0,001
Trocánter (g/cm^2)	0,573 ± 0,119	0,637 ± 0,132	0,002
Tscore	-0,6 ± 0,9	-0,1 ± 1	0,002
Intertrocánter (g/cm^2)	0,889 ± 0,167	1,000 ± 0,178	0,001
Tscore	-0,6 ± 1	0,0 ± 1	0,001

Al estimar la DMO en las dos décadas, los resultados obtenidos indican que los pacientes de la segunda década tienen mayores cifras de DMO en la columna lumbar (L2-L4), en el cuello femoral, en el total de la cadera, así como en el trocánter e intertrocánter.

Tabla 27. Comparación de las valores ultrasonográficos en el calcáneo

Variable	1992-2002	2003-2015	Valor de p
BUA (dB/mgHz)	57,2 ± 22,8	65,5 ± 18,8	0,002
Tscore	-2 ± 1,4	-0,7 ± 1,1	0,002
SOS (m/s)	1.505,6 ± 28	1.525 ± 33.4	0,001
Tscore	-1,9 ± 0,9	-1,7 ± 0,9	0,001
QUI	72,5 ± 16,8	81 ± 20,6	0,001
Tscore	-1,4 ± 1	-1,1 ± 1,1	0,001

En el estudio de los parámetros ultrasonográficos obtenidos en el calcáneo (BUA, SOS y QUI) obtuvimos mayores valores en en el grupo correspondiente a la década de 2003-2015.

Tabla 28. Valores bioquímicos relacionados con el metabolismo mineral óseo

Variable	1992-2002	2003-2015	Valor de p
Calcio (mg/dL)	11,7 ± 1	11 ± 0,6	0,001
Fósforo (mg/dL)	2,6 ± 0,4	2,8 ± 0,5	0,001
Calcio corregido (mg/dL)	11,6 ± 1,1	11,5 ± 0,6	0,372
PTH (ng/mL)	147,3 ± 68	129,9 ± 70,9	0,06
25-HCC (ng/mL)	12 ± 5,4	24 ± 13,7	0,001

Estudiando los parámetros bioquímicos relacionados con el metabolismo mineral óseo, se observaron diferencias estadísticamente significativas en el nivel de calcio, fósforo y 25-HCC (ng/mL), presentando el grupo de la primera década mayor hipercalcemia, hipofosfatemia y menores niveles de 25-HCC (ng/mL). En los niveles de PTH se aprecia una tendencia hacia valores mayores de PTH (p= 0,06).

Tabla 29. Prevalencia de hipovitaminosis D

Variable	**1992-2002**	**2003-2015**	**Valor de p**
Insuficiente < 30 ng/mL	93 (100)	114 (81,4)	< 0,001
Deficiente < 20 ng/mL	82 (88,1)	76 (54,2)	
Óptimo > 30 ng/mL	0 (0)	26 (18,5)	

En el estudio de déficit de vitamina D observamos una mayor prevalencia en la década entre 1992-2002, tanto para valores insuficientes (<30 ng/ml) como para los deficientes (<20 ng/ml), encontrando que ningún paciente de esta década presentaba niveles óptimos (>30ng/ml).

Tabla 30. Valores bioquímicos generales. Función renal, glucemia y lípidos

Variable	1992-2002	2003-2015	Valor de p
Urea (mg/dL)	36,5 ± 14,1	39,1 ± 15,9	0,202
Creatinina (mg/dL)	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,2	0,001
Ácido úrico (mg/dL)	5,5 ± 1,6	5,4 ± 1,5	0,628
Proteínas totales (g/L)	7,3 ± 0,5	7,1 ± 0,4	0,001
Glucosa (mg/dL)	108,2 ± 32,8	110,7 ± 42,5	0,631
Colesterol total (mg/dL)	220,8 ± 46	202,4 ± 45,2	0,002
Colesterol HDL (mg/dL)	48,5 ± 15,7	53,9 ± 14,5	0,007
Colesterol LDL (mg/dL)	148 ± 37,4	133,2 ± 43,5	0,007
Triglicéridos (mg/dL)	143,1 ± 58	143,7 ± 84,1	0,948

En el estudio de los valores bioquímicos de las dos décadas se observaron mayores niveles de creatinina y menores de proteínas totales, colesterol total, colesterol HDL y colesterol LDL en la segunda década. No obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en los valores de urea, ácido úrico, glucosa ni en triglicéridos entre las dos décadas.

DISCUSIÓN

V. DISCUSIÓN

El HPTP es una de las endocrinopatías más frecuentes, habiéndose descrito que en la población de más de 50 años la incidencia es de un 21.6 por 100.000 personas / año (43). En España, los escasos estudios epidemiológicos existentes indican una incidencia bastante inferior, en torno a 9.95 por 100.000 personas /año (44).

En nuestros pacientes la edad media fue de 63 años, frente a 59 años de los controles. Nuestros resultados coinciden con la mayor parte de las series publicadas, que sitúan la edad media del HPTP entre los 58 y 65 años de edad (4, 18, 19, 22-24, 43, 45, 46).

En nuestro estudio, la distribución de los pacientes en función del hábitat (rural o urbana) fue similar en ambos grupos. Pese a haber realizado una búsqueda exhaustiva en la literatura, tanto con Pubmed como en Google Académico, DOAJ (Directory of Open Access Journals), Sciendirect y Scielo, no hemos encontrado ningún artículo que relacione la epidemiología del HPTP con el hábitat, ya sea rural o urbano. Esta asociación, en cambio, se ha descrito en otras patologías metabólicas óseas, como la osteoporosis (47).

Otro dato clínico en el que hemos obtenido diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con HPTP y los controles ha sido el IMC. La media en los pacientes fue de 29,8 Kg/m^2 , un valor muy cercano a la obesidad, La obesidad se asocia con cifras elevadas de PTH en la población en general y se ha descrito que puede modificar el cuadro clínico del HPTP. Así, en un estudio realizado en 247 pacientes, Tran y col (48) encontraron que en los pacientes con HPTP y obesidad existía un mayor riesgo de hipercalciuria y nefrolitiasis y un menor riesgo de osteoporosis. En otro estudio, Adam y col (49) obtuvieron una correlación positiva entre el IMC y el peso del adenoma, independientemente de los niveles de Vitamina D. Para estos autores, la obesidad mórbida condiciona el desarrollo de un cuadro clínico de HPTP más florido y con una evolución postoperatoria más tormentosa. Finalmente, Pitt y col (50) encontraron que en el 28% de su serie de 776 pacientes existía obesidad mórbida y que la misma condiciona una peor evolución clínica con una mayor estancia hospitalaria. Cabe resaltar que una vez detectadas

estas diferencias de los pacientes con HPTP con respecto a los controles, los cálculos estadísticos se realizaron ajustando por la edad y el IMC.

Estudiando la distribución de los estilos de vida entre los casos y controles, en la tabla 14, hemos objetivado que las pacientes afectas de HPTP son más pobres y más sedentarias que las controles. No hemos encontrado en la literatura referencias a la prevalencia de HPTP en función del nivel socioeconómico. Esto nos pareció especialmente interesante, porque nuestro grupo de trabajo ha publicado varios trabajos que relacionan la pobreza con el desarrollo de otras enfermedades, concretamente la osteoporosis (51). No obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en lo que respecta al consumo de café, de tabaco, y de alcohol, pero no pudimos encontrar en la literatura referencias a estos aspectos clínicos, (HPTP y su relación con el café, actividad física, con sumo de alcohol, etc) que son habitualmente poco estudiados.

En la tabla 15 estudiamos los antecedentes clínicos de los pacientes afectos de HPTP. En ellos obtuvimos una mayor prevalencia de HTA y de urolitiasis. En concreto, la prevalencia de HTA fue del 58,2% en los pacientes y del 38% en los controles, $p<0,001$, y la urolitiasis del 34,1 % frente al 13,8% de los controles. Esto no es sorprendente en absoluto, pues ambas son complicaciones conocidas del HPTP (52-55) y por lo tanto, las consideramos como manifestaciones clínicas propias de su enfermedad más que como un antecedente o una complicación. Existía una mayor prevalencia de diabetes mellitus en los pacientes afectos de HPTP. Así en nuestra serie, el 23% de los pacientes con HPTP tenían una diabetes mellitus, predominando la tipo II, frente al 12% en el grupo control, lo cual es un hecho conocido desde hace muchos años (56-62). En algunas series, como la de Taylor, los pacientes con HPTP tienen hasta 8 veces más riesgo de sufrir una diabetes mellitus (56), que en nuestro caso, que es del doble aproximadamente.

Observamos una prevalencia similar a los controles en las demás enfermedades comunes y relacionadas con el metabolismo mineral óseo, sobre las que interrogamos a los pacientes, como la artritis reumatoide, la hipercolesterolemia y la cardiopatía isquémica. Algunos autores han descrito una mayor prevalencia de cardiopatía isquémica por afectación de las arterias coronarias en los pacientes con

HPTP (63-66), quizá por microcalcificaciones, complicación que no observamos en nuestros pacientes.

Por lo descrito anteriormente, es comprensible que nuestros pacientes afectos de HPTP hayan presentado valores séricos más elevados de glucosa en su conjunto, teniendo en cuenta la mayor prevalencia de diabetes mellitus. Por otra parte, observamos que las mujeres afectas de HPTP tienen una mayor prevalencia de niveles bajos de HDL y mayores cifras de triglicéridos y ácido úrico que les confiere un mayor riesgo cardiovascular, tal y como comentamos anteriormente (63-66). Los mayores niveles de fosfatasa alcalina obtenidos en los pacientes con HPTP indicarían una mayor actividad formadora ósea, que es precisamente la función conocida de la PTH.

En la tabla 17 mostramos los parámetros bioquímicos relacionados con el metabolismo mineral óseo, existiendo diferencias estadísticamente significativas en prácticamente todos los parámetros analizados. Los discutiremos con detalle.

Así, la existencia de niveles elevados de calcio sérico, fósforo bajo y PTH elevada son característicos del HPTP y lo que define la enfermedad (9, 52-55). Los niveles de proteínas totales fueron similares en ambos grupos y finalmente en lo que respecta a los marcadores bioquímicos de remodelado óseo, hemos obtenido un incremento de todos ellos en los pacientes con HPTP con respecto a los controles, tanto de formación como de resorción: osteocalcina, P1NP o procolágeno, betacrosslaps y fosfatasa ácida tartrato-resistente. Estos resultados son coherentes si tenemos en cuenta el mecanismo fisiopatológico de acción de la PTH y además, coinciden con los descritos en otras series (67). Siendo una hormona básicamente anabólica, su función primaria es la de activar el osteoblasto (68). Sin embargo, el mecanismo de acoplamiento existente entre los osteoblastos y osteoclastos hacen que toda activación de los primeros conlleven la activación de los segundos y viceversa (69-71).No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de Vitamina D entre ambos grupos, que no obstante presentaron unos valores medios de insuficiencia (inferiores a 30 ng/mL) (72-78). De hecho, por consenso, se acepta que los valores ideales de Vitamina D son aquellos superiores a 30 ng/mL de 25-hidroxivitamina D, su metabolito de reserva (77, 79-83). Por lo tanto, en los pacientes de HPTP y en los controles, existen valores subóptimos de

Vitamina D, lo cual es un hecho constatado, tanto en el HPTP como en muchas otras patologías, tanto óseas (84-87) como extraóseas (88-93) los cuales podrían contribuir a la afectación del hueso, pues existe una relación inversa entre los niveles de vitamina D y los de PTH (94-97).

En la tabla 18 mostramos los resultados obtenidos al estimar la DMO en ambos grupos. Las pacientes afectas de PHTP tienen mayores cifras de DMO en la columna lumbar (L2-L4), en el total de cadera y en el intertrocánter, apreciándose una tendencia (p= 0,081) en el trocánter en comparación con los controles. Estos hallazgos no son contradictorios ni extraños. De hecho, son varias las series de diversos autores que encuentran valores DMO superiores a los controles en los pacientes con HPTP o inferiores (98-104) , no existiendo consenso al respecto. Si parece demostrado que después de la paratiroidectomía, cuando la misma está indicada, la DMO suele incrementarse significativamente (102, 105-107).

El riesgo de fractura no cursa de manera diferente, habiéndose descrito la misma controversia, con publicaciones que sugieren un incremento del riesgo de fractura en los pacientes con esta enfermedad (108-110) y otras que no observan este efecto (99, 111), como ocurre en nuestros pacientes. Estos resultados son coherentes con los hallazgos de la densitometría, pues los pacientes con HPTP tenían valores más elevados que los controles, pero debemos reconocer que estos resultados nos han sorprendido, pues esperábamos precisamente un incremento del riesgo de fractura, aún con cifras más elevadas de densidad mineral ósea. Se ha teorizado que en el HPTP se produce una alteración en la calidad del hueso (112-116), más que en la cantidad y ello incrementaría el riesgo de fractura, que insistimos, no hemos podido constatar en nuestros pacientes.

El estudio de los parámetros ultrasonográficos obtenidos en el calcáneo, no presentó diferencias estadísticamente significativas entre los casos y controles Los ultrasonidos se han considerado como una alternativa sencilla al uso de la densitometría para la estimación de los pacientes con patología metabólica ósea, pues son rápidos, inocuos, transportables y predicen el riesgo de fractura de manera similar a la densitometría, como se ha demostrado en múltiples estudios en los que ha participado nuestro grupo de trabajo (117-123). Algunos autores han publicado modificaciones en los parámetros ultrasonográficos en el calcáneo en pacientes

afectos de HPTP (116, 124-128), pero en nuestro estudio no hemos obtenido diferencias estadísticamente significativas en los mismos.

Uno de los resultados más sorprendentes de nuestro estudio fue el observar que los pacientes afectos de HPTP tenían menos riesgo de sufrir fracturas vertebrales que los controles, que es justamente el hallazgo contrario al habitualmente descrito en la literatura (99, 108, 129, 130) aunque también se han descrito resultados contradictorios en este sentido (131). No observamos diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de fracturas no vertebrales.

Con respecto al consumo de fármacos, los pacientes afectos de HPTP solamente mostraron un incremento en la ingesta de betabloqueantes, no observándose diferencias estadísticamente significativas en el consumo de otros fármacos que pueden afectar tanto el metabolismo mineral óseo (117, 119, 132-134) como la producción de fracturas, por medio de las caídas (135-142). El uso de beta-bloqueantes puede estar aumentado en los pacientes afectos de HPTP por la mayor prevalencia de HTA como analizamos anteriormente y varios estudios han demostrado que su utilización puede incrementar el riesgo de fractura (117, 143-147).

Al efectuar un análisis logístico multidimensional de las variables relacionadas con la presencia de HPTP obtuvimos, entre todas las estudiadas, el IMC, los niveles séricos de calcio, la presencia de fractura vertebral y el ser de un nivel socioeconómico bajo. El aumento de los niveles de calcio forma parte del cuadro clínico necesario para el diagnóstico del HPTP, pero las demás variables encontradas en el análisis logístico multidimensional son hallazgos de nuestro estudio y resumiendo, indican que en nuestros pacientes con HPTP se asocia a:

1. Un aumento del IMC
2. Una menor prevalencia de fracturas vertebrales
3. Un nivel socioeconómico bajo

En una segunda parte de nuestro estudio, hemos comparado las características clínicas y todos los datos anteriormente expuestos en los pacientes que formaron parte de nuestro estudio, con otro grupo, constituido por 93 pacientes, que fueron diagnosticados de HPTP en la década de 1992 a 2002. Nuestro objetivo fue

comparar las manifestaciones clínicas, bioquímicas y densitométricas y detectar posibles cambios en estos parámetros habiendo transcurrido al menos una década.

Incluimos a 93 pacientes estudiados en la década entre 1992-2002 y 140 pacientes en la década entre 2003 y 2015. La comparación de las características basales se muestra en la tabla 23. En la misma se aprecia que la proporción de mujeres y varones es similar, sin diferencias estadísticamente significativas en la misma, si bien se observa una tendencia al aumento del número de casos en varones (p= 0,09). Estos datos coinciden con lo descrito en la práctica totalidad de las series clínicas que hemos estudiado. El HPTP es una patología predominantemente de mujeres en todas las series, con una edad media superior a 60 años (53-55, 109, 111, 131, 148-151). Se observa que los HPTP estudiados en la década de 1992-2002 tienen menos estatura (una media de 3 cm), menos peso (una media de 5 kg menos) y menos superficie corporal (1 cm menos) que los HPTP estudiados en la década 2003-2015. Desconocemos las razones que puedan justificar estos cambios y pensamos que quizá diferencias estadísticamente significativas, pero sin significación clínica. En cambio, no obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en la ingesta actual de calcio ni en el IMC.

La posible relación entre la ingesta de calcio y el HPTP es un tema controvertido cuya tendencia actual es que una ingesta elevada de calcio protege del desarrollo del HPTP, idea que ya fue sugerida por Dent y col en 1961 (152) y que ha sido ratificada por otras series más actuales. (153-157). La ingesta actual de calcio está alrededor de 650-700 mg/día en los pacientes con HPTP sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos y son cifras bajas, muy por debajo de las recomendaciones dietéticas para las mujeres postmenopáusicas que son de 1.500 mg/día (158-160).

En la tabla 24 efectuamos una comparación de las manifestaciones clínicas presentes en el momento del diagnóstico de los pacientes afectos de HPT, en función de la década en que fueron diagnosticados, expresadas en porcentaje (%). No obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las manifestaciones clínicas: (presencia de osteítis fibroquística, insuficiencia renal crónica, urolitiasis, manifestaciones digestivas, depresión, debilidad muscular y clínica articular), con excepción de la HTA cuya presencia es mayor en la en la

década entre 2003 y 2015 (59,7% en 2003-15 frente a 44,6% en 1992-2002, p= 0,03).

No obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de fracturas por fragilidad entre ambas décadas, ni en las fracturas por fragilidad en su conjunto (18,7% en la década entre 2003 y 2015 frente al 14% en la década entre 1992 y 2002), ni por separado en las fracturas vertebrales, no vertebrales y cadera. Tampoco obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de osteoporosis densitométrica.

Por el contrario, si obtuvimos diferencias estadísticamente significativas al comparar los valores de densidad mineral ósea entre ambas décadas. En su conjunto observamos que la densidad mineral ósea es mayor en la década entre 2003-15, al analizar todas y cada una de las localizaciones anatómicas: L2-L4, cuello femoral, total de cadera, trocánter e intertrocánter. También observamos diferencias estadísticamente significativas en los parámetros ultrasonográficos estimados en el calcáneo (BUS, SOS y QUI), tal y como se observa en la tabla 27. Estos resultados sugieren que los pacientes son diagnosticados en la década 2003-2015 con mejores valores de DMO y parámetros ultrasonográficos, lo cual podría sugerir que estamos realizando un diagnóstico más precoz del HPTP. No es debido a la edad media de ambos grupos, que es similar ni a la proporción de mujeres y varones que es parecida. Podría deberse a que los pacientes de la década de 2003-15 tengan más talla y más peso que los de la década anterior y una tendencia a mayor IMC. Sin embargo y pese a todo ello, la prevalencia de osteoporosis densitométrica es similar sin diferencias estadísticamente significativas y la proporción de fracturas fue también similar, lo cual nos lleva a relativizar la importancia de la densitometría, radiológica convencional o ultrasonográfica, pues aunque son pruebas útiles, no son ni mucho menos infalibles, con importantes limitaciones, como ha sido puesto en evidencia por varios autores desde hace ya algún tiempo (161-164).

CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

1. Los pacientes afectos de HPTP tienen mayores niveles de calcio y PTH séricos y menores de fósforo, como corresponde a la existencia del HPTP. Por otra parte, los pacientes afectos de HPTP tienen menos fracturas vertebrales y una mayor prevalencia de pobreza.

2. Los pacientes afectos de HPTP tienen un remodelado óseo más acelerado que los controles, constatado por un aumento de todos los marcadores bioquímicos de remodelado óseo. Los valores de densidad mineral ósea estaban más elevados en los pacientes con HPTP, tanto en la columna lumbar como en la cadera, mientras que los parámetros ultrasonográficos en el calcáneo no se modificaron.

3. Curiosamente, la prevalencia de fracturas vertebrales fue menor en los pacientes afectos de HPTP que en los controles mientras que las demás fracturas, no vertebrales y cadera, no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

4. Al comparar los posibles cambios en la presentación clínica del HPTP y en la prevalencia de fractura por fragilidad en dos décadas diferentes: 1992-2002 frente a 2003-2015 no obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en la sintomatología relacionada con el HPTP: tabla 24. Por el contrario, los pacientes de la década de 2003-2015 tenían más talla y más peso que los pacientes de la década anterior.

5. La prevalencia de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera, no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambas décadas estudiadas.

6. Al comparar los posibles cambios en los parámetros bioquímicos de remodelado óseo, en la densitometría radiológica convencional y en los parámetros ultrasonográficos en el calcáneo en dos décadas diferentes:

1992-2002 frente a 2003-2015, los pacientes de la última década tenían valores de densidad mineral ósea más elevados que los pacientes de la década anterior, tanto en columna lumbar, como en cadera y también en los parámetros ultrasonográficos de calcáneo, que quizá reflejen el aumento en la talla y el peso, antes reseñado o un diagnóstico más precoz del HPTP.

BIBLIOGRAFIA

VII. BIBLIOGRAFIA

1. Cáncer INd. Cáncer de tiroides: tratamiento Bethesda, EEUU [updated julio 2015]. Available from: http://www.cancergov/espanol/pdq/tratamiento/paratiroides/Patient/page1.
2. Palestro CJ, Tomas MB, Tronco GG. Radionuclide imaging of the parathyroid glands. Semin Nucl Med. 2005;35(4):266-76.
3. JM L. Calcitonina para la osteoporosis: informe técnico España2011 [updated 2011]. Available from: http://www.info-farmacia.com/medico-farmaceuticos/informes-tecnicos/calcitonina-informe-tecnico.
4. Pyram R, Mahajan G, Gliwa A. Primary hyperparathyroidism: Skeletal and non-skeletal effects, diagnosis and management. Maturitas. 2011;70(3):246-55.
5. LF P. Hueso, intestino y riñón y homeostasis de la calcemia Costa Rica: Universidad de Costa Rica; 2007 [updated 2007]. Available from: http://163.178.103.176/Fisiologia/fendocrino/ejercicios/ejercicio9/endo_ejercicio9_1.html
6. Rosen CJ, Bouillon R, Compston J, Rosen V, Bauer DC, American Society for Bone and Mineral Research. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Eighth edition. ed: John Wiley & Sons, Inc.; 2013. xxvi, 1078 pages p.
7. Sosa M. Memoria para Oposición a Cátedra. 1999 ed1999.
8. Gopinath P MR. Hyperparathyroidism. Surgery (Oxford). 2011;29(9):451-.
9. Gomez Saez JM. [Clinical manifestations and asymptomatic forms of primary hyperparathyroidism]. Endocrinologia y nutricion : organo de la Sociedad Espanola de Endocrinologia y Nutricion. 2009;56 Suppl 1:8-13.
10. Boehm BO, Rosinger S, Belyi D, Dietrich JW. The parathyroid as a target for radiation damage. N Engl J Med. 2011;365(7):676-8.
11. Bilezikian JP, Marcus R, Levina MA, editors. The Parathyroids. Second Edition ed. London: Academic Press; 2001.
12. Silverberg SJ, Bilezikian JP. Chapter 20 - Clinical Presentation of Primary Hyperparathyroidism in the United States. In: Bilezikian JP, Marcus R, Levine MA, editors. The Parathyroids (Second Edition). San Diego: Academic Press; 2001. p. 349-60.

13. Rapado A. Arterial hypertension and primary hyperparathyroidism. Incidence and follow-up after parathyroidectomy. Am J Nephrol. 1986;6 Suppl 1:49-50.
14. Nainby-Luxmoore JC, Langford HG, Nelson NC, Watson RL, Barnes TY. A case-comparison study of hypertension and hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 1982;55(2):303-6.
15. Rastad J, Lundgren E, Ljunghall S. Chapter 21 - Clinical Presentation of Primary Hyperparathyroidism: Europe. In: Bilezikian JP, Marcus R, Levine MA, editors. The Parathyroids (Second Edition). San Diego: Academic Press; 2001. p. 361-74.
16. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT, Jr., Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary H. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(2):335-9.
17. Rosenqvist M, Nordenstrom J, Andersson M, Edhag OK. Cardiac conduction in patients with hypercalcaemia due to primary hyperparathyroidism. Clin Endocrinol (Oxf). 1992;37(1):29-33.
18. Silverberg S. Primary Hyperparathyroidism. In: Rosen C, editor. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 8th Edition; 543-52. ASBMR: Wiley-Blackwell; 2013.
19. Rastad J LE, Ljunghall S. Clinical presentation of primary hyperparathyroidism. In: JP. B, editor. The parathyroids Basic and clinical concepts 2º Edition. pag 361-74. Orlando, Florida.: Academic Press; 2001.
20. Lind L, Hvarfner A, Palmer M, Grimelius L, Akerstrom G, Ljunghall S. Hypertension in primary hyperparathyroidism in relation to histopathology. Eur J Surg. 1991;157(8):457-9.
21. Lind L, Ridefelt P, Rastad J, Akerstrom G, Ljunghall S. Cytoplasmic calcium regulation and the electrocardiogram in patients with primary hyperparathyroidism. Clin Physiol. 1994;14(1):103-10.
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(2):351-65.
23. Rastad J LE. Clinical presentation of Primary Hyperparathyroidism: Europe. In: Bilezikian JP MR, editor. The parathyroids. San Diego, Academic Press2001.

24. 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(2):115-22.
25. Silverberg SJ, Locker FG, Bilezikian JP. Vertebral osteopenia: a new indication for surgery in primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81(11):4007-12.
26. Abugassa S, Nordenstrom J, Eriksson S, Mollerstrom G, Alveryd A. Skeletal remineralization after surgery for primary and secondary hyperparathyroidism. Surgery. 1990;107(2):128-33.
27. Mariani G, Gulec SA, Rubello D, Boni G, Puccini M, Pelizzo MR, et al. Preoperative localization and radioguided parathyroid surgery. J Nucl Med. 2003;44(9):1443-58.
28. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(10):3561-9.
29. Ahuja AT WK, Ching AS, Fung MK, Lau JY, Yuen EH, King AD. Imaging for primary hyperparathyroidism--what beginners should know. Clin Radiol. 2004;59(11):967-76.
30. Sharma J, Mazzaglia P, Milas M, Berber E, Schuster DM, Halkar R, et al. Radionuclide imaging for hyperparathyroidism (HPT): which is the best technetium-99m sestamibi modality? Surgery. 2006;140(6):856-63; discussion 63-5.
31. Profanter C, Prommegger R, Gabriel M, Moncayo R, Wetscher GJ, Lang T, et al. Computed axial tomography-MIBI image fusion for preoperative localization in primary hyperparathyroidism. Am J Surg. 2004;187(3):383-7.
32. Moralidis E. Radionuclide parathyroid imaging: a concise, updated review. Hellenic J Nucl Med. 2013;16(2):125-33.
33. Hindie E, Ugur O, Fuster D, O'Doherty M, Grassetto G, Urena P, et al. 2009 EANM parathyroid guidelines. E J Nucl Med. 2009;36(7):1201-16.
34. Coakley AJ, Kettle AG, Wells CP, O'Doherty MJ, Collins RE. 99Tcm sestamibi--a new agent for parathyroid imaging. Nucl Med Commun. 1989;10(11):791-4.

35. Taillefer R, Boucher Y, Potvin C, Lambert R. Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with technetium-99m-sestamibi (double-phase study). J Nucl Med. 1992;33(10):1801-7.
36. Profanter C, Wetscher GJ, Gabriel M, Sauper T, Rieger M, Kovacs P, et al. CT-MIBI image fusion: a new preoperative localization technique for primary, recurrent, and persistent hyperparathyroidism. Surgery. 2004;135(2):157-62.
37. Miquel RL. Tratamiento del adenoma de paratiroides mediante cirugía radiodirigida España2014. Available from: http://www.cirugiarull.es/adenoma-de-paratiroides.php.
38. Khan A, Grey A, Shoback D. Medical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(2):373-81.
39. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Ann Intern Med. 2003;139(2):137-47.
40. Sosa M, Saavedra P, Munoz-Torres M, Alegre J, Gomez C, Gonzalez-Macias J, et al. Quantitative ultrasound calcaneus measurements: normative data and precision in the spanish population.Osteoporos Int. 2002;13(6):487-92.
41. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. J Bone Miner Res. 1993;8(9):1137-48.
42. Team RC. A language and environment for satistical computing. R Foundation for Statistical Computing. European Environment Agency. 2013.
43. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Grant CS, et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. J Bone Miner Res. 2006;21(1):171-7.
44. Munoz Torres M, Jodar Gimeno E, Reyes Garcia R, Martinez Diaz Guerra G, Amado JA, Gaztambide S, et al. Results from a national survey on the management of primary hyperparathyroidism. J Endocrinol Invest. 2012;35(11):957-63.
45. Melton LJ, 3rd. The epidemiology of primary hyperparathyroidism in North America. Journal of bone and mineral research : J Bone Miner Res. 2002;17 Suppl 2:N12-7.

46. Melton LJ, 3rd. Epidemiology of primary hyperparathyroidism. J Bone Miner Res. 1991;6 Suppl 2:S25-30; discussion S1-2.
47. Filip RS, Zagorski J. Bone mineral density and osteoporosis in rural and urban women. Epidemiological study of the Lublin region (Eastern Poland). AAEM. 2001;8(2):221-6.
48. Tran H, Grange JS, Adams-Huet B, Nwariaku FE, Rabaglia JL, Woodruff SL, et al. The impact of obesity on the presentation of primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2014;99(7):2359-64.
49. Adam MA, Untch BR, Danko ME, Stinnett S, Dixit D, Koh J, et al. Severe obesity is associated with symptomatic presentation, higher parathyroid hormone levels, and increased gland weight in primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(11):4917-24.
50. Pitt SC, Panneerselvan R, Sippel RS, Chen H. Influence of morbid obesity on parathyroidectomy outcomes in primary hyperparathyroidism. Am J Surg. 2010;199(3):410-4; discussion 4-5.
51. Navarro Mdel C, Saavedra P, Jodar E, Gomez de Tejada MJ, Mirallave A, Sosa M. Osteoporosis and metabolic syndrome according to socio-economic status, contribution of PTH, vitamin D and body weight: The Canarian Osteoporosis Poverty Study (COPS). Clin Endocrinol (Oxf). 2013;78(5):681-6.
52. Gasser RW. Clinical aspects of primary hyperparathyroidism: clinical manifestations, diagnosis, and therapy. Wien Med Wochenschr. 2013;163(17-18):397-402.
53. Chan AK, Duh QY, Katz MH, Siperstein AE, Clark OH. Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. A case-control study. Ann Surg. 1995;222(3):402-12; discussion 12-4.
54. Palmer FJ. The clinical manifestations of primary hyperparathyroidism. Compr Ther. 1983;9(2):56-64.
55. Genant HK, Heck LL, Lanzl LH, Rossmann K, Horst JV, Paloyan E. Primary hyperparathyroidism. A comprehensive study of clinical, biochemical and radiographic manifestations. Radiology. 1973;109(3):513-24.
56. Taylor WH, Khaleeli AA. Coincident diabetes mellitus and primary hyperparathyroidism. Diabetes Metab Res Rev. 2001;17(3):175-80.
57. Taylor WH, Khaleeli AA. Prevalence of primary hyperparathyroidism in patients with diabetes mellitus. Diabet Med. 1997;14(5):386-9.

58. Kautzky-Willer A, Niederle B, Schernthaner G, Prager R. [Diabetes mellitus and carbohydrate metabolism in primary hyperparathyroidism]. Wien Med Wochenschr. 1993;105(6):158-62.
59. Taylor WH. The prevalence of diabetes mellitus in patients with primary hyperparathyroidism and among their relatives. Diabet Med. 1991;8(7):683-7.
60. Bannon MP, van Heerden JA, Palumbo PJ, Ilstrup DM. The relationship between primary hyperparathyroidism and diabetes mellitus. Ann Surg. 1988;207(4):430-3.
61. Ljunghall S, Palmer M, Akerstrom G, Wide L. Diabetes mellitus, glucose tolerance and insulin response to glucose in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. Eur J Clin Invest. 1983;13(5):373-7.
62. Walsh CH, Soler NG, Malins JM. Diabetes mellitus and primary hyperparathyroidism. Postgrad Med J. 1975;51(597):446-9.
63. Osto E, Fallo F, Pelizzo MR, Maddalozzo A, Sorgato N, Corbetti F, et al. Coronary microvascular dysfunction induced by primary hyperparathyroidism is restored after parathyroidectomy. Circulation. 2012;126(9):1031-9.
64. Marini C, Giusti M, Armonino R, Ghigliotti G, Bezante G, Vera L, et al. Reduced coronary flow reserve in patients with primary hyperparathyroidism: a study by G-SPECT myocardial perfusion imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010;37(12):2256-63.
65. Kepez A, Harmanci A, Hazirolan T, Isildak M, Kocabas U, Ates A, et al. Evaluation of subclinical coronary atherosclerosis in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism patients. Int J Cardiovasc Imaging. 2009;25(2):187-93.
66. Streeten EA, Munir K, Hines S, Mohamed A, Mangano C, Ryan KA, et al. Coronary artery calcification in patients with primary hyperparathyroidism in comparison with control subjects from the multi-ethnic study of atherosclerosis. Endocr Pract. 2008;14(2):155-61.
67. Biver E, Chopin F, Coiffier G, Brentano TF, Bouvard B, Garnero P, et al. Bone turnover markers for osteoporotic status assessment? A systematic review of their diagnosis value at baseline in osteoporosis. Joint, bone, spine : revue du rhumatisme. 2012;79(1):20-5.

68. Barrett MG, Belinsky GS, Tashjian AH, Jr. A new action of parathyroid hormone. receptor-mediated stimulation of extracellular acidification in human osteoblast-like SaOS-2 cells. J Biol Chem. 1997;272(42):26346-53.
69. Sims NA, Martin TJ. Coupling Signals between the Osteoclast and Osteoblast: How are Messages Transmitted between These Temporary Visitors to the Bone Surface? Front Endocrinol (Lausanne). 2015;6:41.
70. Samee N, Geoffroy V, Marty C, Schiltz C, Vieux-Rochas M, Levi G, et al. Dlx5, a positive regulator of osteoblastogenesis, is essential for osteoblast-osteoclast coupling. Am J Pathol. 2008;173(3):773-80.
71. Ryu J, Kim HJ, Chang EJ, Huang H, Banno Y, Kim HH. Sphingosine 1-phosphate as a regulator of osteoclast differentiation and osteoclast-osteoblast coupling. EMBO J. 2006;25(24):5840-51.
72. Atapattu N, Shaw N, Hogler W. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone in the search for a biochemical definition of vitamin D deficiency in children. Pediatr Res. 2013;74(5):552-6.
73. Saintonge S, Bang H, Gerber LM. Implications of a new definition of vitamin D deficiency in a multiracial us adolescent population: the National Health and Nutrition Examination Survey III. Pediatrics. 2009;123(3):797-803.
74. Mosekilde L, Nielsen LR, Larsen ER, Moosgaard B, Heickendorff L. [Vitamin D deficiency. Definition and prevalence in Denmark]. Ugeskr Laeger. 2005;167(1):29-33.
75. Bischoff-Ferrari HA. Screening for vitamin D deficiency in adults. Bonekey Rep. 2015;4:667.
76. Bischoff-Ferrari HA. "Vitamin D - why does it matter?" - defining vitamin D deficiency and its prevalence. Scand J Clin Lab Invest Suppl. 2012;243:3-6.
77. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(4):1153-8.
78. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(7):1911-30.
79. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, Bruyere O, Cooper C, Kanis JA, et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the

2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Curr Med Res Opin. 2013;29(4):305-13.

80. Brouwer-Brolsma EM, Bischoff-Ferrari HA, Bouillon R, Feskens EJ, Gallagher CJ, Hypponen E, et al. Vitamin D: do we get enough? A discussion between vitamin D experts in order to make a step towards the harmonisation of dietary reference intakes for vitamin D across Europe. Osteoporos Int. 2013;24(5):1567-77.
81. Perez-Lopez FR, Brincat M, Erel CT, Tremollieres F, Gambacciani M, Lambrinoudaki I, et al. EMAS position statement: Vitamin D and postmenopausal health. Maturitas. 2012;71(1):83-8.
82. von Domarus C, Brown J, Barvencik F, Amling M, Pogoda P. How much vitamin D do we need for skeletal health? Clin Orthop Relat Res. 2011;469(11):3127-33.
83. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. Osteoporos Int. 2005;16(7):713-6.
84. Bischoff-Ferrari HA, Can U, Staehelin HB, Platz A, Henschkowski J, Michel BA, et al. Severe vitamin D deficiency in Swiss hip fracture patients. Bone. 2008;42(3):597-602.
85. Maier S, Sidelnikov E, Dawson-Hughes B, Egli A, Theiler R, Platz A, et al. Before and after hip fracture, vitamin D deficiency may not be treated sufficiently. Osteoporos Int. 2013;24(11):2765-73.
86. Mueller NJ, Fux CA, Ledergerber B, Elzi L, Schmid P, Dang T, et al. High prevalence of severe vitamin D deficiency in combined antiretroviral therapy-naive and successfully treated Swiss HIV patients. AIDS. 2010;24(8):1127-34.
87. Choi SW. Vitamin B12 deficiency: a new risk factor for breast cancer? Nutr Rev. 1999;57(8):250-3.
88. Colombo M, Sangiovanni A. Vitamin D deficiency and liver cancer: more than just an epidemiological association? Hepatology. 2014;60(4):1130-2.
89. Ginter E, Simko V. Vitamin D deficiency, atherosclerosis and cancer. Bratisl Lek Listy. 2009;110(12):751-6.
90. Grant WB, Garland CF. Vitamin D deficiency may explain much of the racial disparity in breast cancer survival among older women. Am J Clin Oncol. 2009;32(5):540.

91. Kim HJ, Lee YM, Ko BS, Lee JW, Yu JH, Son BH, et al. Vitamin D deficiency is correlated with poor outcomes in patients with luminal-type breast cancer. Ann Surg Oncol. 2011;18(7):1830-6.
92. Martinez-Alonso M, Dusso A, Ariza G, Nabal M. Vitamin D deficiency and its association with fatigue and quality of life in advanced cancer patients under palliative care: A cross-sectional study. Palliat Med. 2015.
93. McCombie AM, Mason RS, Damian DL. Vitamin D deficiency in Sydney skin cancer patients. Med J Aust. 2009;190(2):102.
94. Lumachi F, Camozzi V, Doretto P, Tozzoli R, Basso SM. Circulating PTH, Vitamin D and IGF-I levels in relation to bone mineral density in elderly women. In Vivo. 2013;27(3):415-8.
95. Ginde AA, Wolfe P, Camargo CA, Jr., Schwartz RS. Defining vitamin D status by secondary hyperparathyroidism in the U.S. population. J Endocrinol Invest. 2012;35(1):42-8.
96. Soares MJ, Ping-Delfos WC, Sherriff JL, Nezhad DH, Cummings NK, Zhao Y. Vitamin D and parathyroid hormone in insulin resistance of abdominal obesity: cause or effect? Eur J Clin Nutr. 2011;65(12):1348-52.
97. Patel S, Barron JL, Mirzazedeh M, Gallagher H, Hyer S, Cantor T, et al. Changes in bone mineral parameters, vitamin D metabolites, and PTH measurements with varying chronic kidney disease stages. J Bone Miner Metab. 2011;29(1):71-9.
98. Koumakis E, Souberbielle JC, Payet J, Sarfati E, Borderie D, Kahan A, et al. Individual site-specific bone mineral density gain in normocalcemic primary hyperparathyroidism. Osteoporos Int. 2014;25(7):1963-8.
99. Lewiecki EM, Miller PD. Skeletal effects of primary hyperparathyroidism: bone mineral density and fracture risk. J Clin Densitom. 2013;16(1):28-32.
100. Siilin H, Lundgren E, Mallmin H, Mellstrom D, Ohlsson C, Karlsson M, et al. Prevalence of primary hyperparathyroidism and impact on bone mineral density in elderly men: MrOs Sweden. World J Surg. 2011;35(6):1266-72.
101. Coutinho FL, Lourenco DM, Jr., Toledo RA, Montenegro FL, Correia-Deur JE, Toledo SP. Bone mineral density analysis in patients with primary hyperparathyroidism associated with multiple endocrine neoplasia type 1 after total parathyroidectomy. Clin Endocrinol (Oxf). 2010;72(4):462-8.

102. VanderWalde LH, Liu IL, Haigh PI. Effect of bone mineral density and parathyroidectomy on fracture risk in primary hyperparathyroidism. World J Surg. 2009;33(3):406-11.
103. Lumachi F, Camozzi V, Ermani M, Nardi A, Luisetto G. Lumbar spine bone mineral density changes in patients with primary hyperparathyroidism according to age and gender. Ann N Y Acad Sci. 2007;1117:362-6.
104. Bergstrom I, Landgren BM, Freyschuss B. Primary hyperparathyroidism is common in postmenopausal women with forearm fracture and low bone mineral density. Acta Obstet Gynecol Scand. 2007;86(1):61-4.
105. Tournis S, Fakidari E, Dontas I, Liakou C, Antoniou J, Galanos A, et al. Effect of parathyroidectomy versus risedronate on volumetric bone mineral density and bone geometry at the tibia in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. J Bone Miner Metab. 2014;32(2):151-8.
106. Koumakis E, Souberbielle JC, Sarfati E, Meunier M, Maury E, Gallimard E, et al. Bone mineral density evolution after successful parathyroidectomy in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(8):3213-20.
107. Sitges-Serra A, Garcia L, Prieto R, Pena MJ, Nogues X, Sancho JJ. Effect of parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism on bone mineral density in postmenopausal women. Br J Surg. 2010;97(7):1013-9.
108. Eller-Vainicher C, Battista C, Guarnieri V, Muscarella S, Palmieri S, Salcuni AS, et al. Factors associated with vertebral fracture risk in patients with primary hyperparathyroidism. Eur J Endocrinol. 2014;171(3):399-406.
109. Khosla S, Melton J, 3rd. Fracture risk in primary hyperparathyroidism. J Bone Miner Res. 2002;17 Suppl 2:N103-7.
110. Khosla S, Melton LJ, 3rd, Wermers RA, Crowson CS, O'Fallon W, Riggs B. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population-based study. J Bone Miner Res. 1999;14(10):1700-7.
111. Mazzuoli GF, D'Erasmo E, Pisani D. Primary hyperparathyroidism and osteoporosis. Aging (Milano). 1998;10(3):225-31.
112. Eller-Vainicher C, Filopanti M, Palmieri S, Ulivieri FM, Morelli V, Zhukouskaya VV, et al. Bone quality, as measured by trabecular bone score, in patients with primary hyperparathyroidism. Eur J Endocrinol. 2013;169(2):155-62.
113. Fraser WD. Hyperparathyroidism. Lancet. 2009;374(9684):145-58.

114. Zoehrer R, Dempster DW, Bilezikian JP, Zhou H, Silverberg SJ, Shane E, et al. Bone quality determined by Fourier transform infrared imaging analysis in mild primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(9):3484-9.
115. Roschger P, Dempster DW, Zhou H, Paschalis EP, Silverberg SJ, Shane E, et al. New observations on bone quality in mild primary hyperparathyroidism as determined by quantitative backscattered electron imaging. J Bone Miner Res. 2007;22(5):717-23.
116. Chappard C, Roux C, Laugier P, Paillard M, Houillier P. Bone status in primary hyperparathyroidism assessed by regional bone mineral density from the whole body scan and QUS imaging at calcaneus. Joint, bone, spine : revue du rhumatisme. 2006;73(1):86-94.
117. Sosa M, Saavedra P, Gomez de Tejada MJ, Mosquera J, Perez-Cano R, Olmos JM, et al. Beta-blocker use is associated with fragility fractures in postmenopausal women with coronary heart disease. Aging Clin Exp Res. 2011;23(2):112-7.
118. Sosa M, Saavedra P, Jodar E, Lozano-Tonkin C, Quesada JM, Torrijos A, et al. Bone mineral density and risk of fractures in aging, obese post-menopausal women with type 2 diabetes. The GIUMO Study. Aging Clin Exp Res. 2009;21(1):27-32.
119. Sosa M, Saavedra P, Valero C, Guanabens N, Nogues X, del Pino-Montes J, et al. Inhaled steroids do not decrease bone mineral density but increase risk of fractures: data from the GIUMO Study Group. J Clin Densitom. 2006;9(2):154-8.
120. Sosa M, Saavedra P, Gomez-Alonso C, Mosquera J, Torrijos A, Munoz-Torres M, et al. Postmenopausal women with Colles' fracture have bone mineral density values similar to those of controls when measured with calcaneus quantitative ultrasound. Eur J Intern Med. 2005;16(8):561-6.
121. Sosa M, Saavedra P, del Pino-Montes J, Alegre J, Perez-Cano R, Guerra GM, et al. Postmenopausal women with colles' fracture have lower values of bone mineral density than controls as measured by quantitative ultrasound and densitometry. J Clin Densitom. 2005;8(4):430-5.
122. Sosa Henriquez M, Saavedra Santana P, Alegre Lopez J, Gomez Alonso C, Gonzalez Macias J, Guanabens Gay N, et al. [Calcaneous ultrasonography as

measurement of osteoporosis prevalence in the general population in relation to the diagnostic criterion utilized. Data of the study GIUMO]. Rev Clin Esp. 2003;203(7):329-33.

123. Sosa M, Saavedra P, Munoz-Torres M, Alegre J, Gomez C, Gonzalez-Macias J, et al. Quantitative ultrasound calcaneus measurements: normative data and precision in the spanish population. Osteoporos Int. 2002;13(6):487-92.
124. Cortet B, Cortet C, Blanckaert F, Racadot A, d'Herbomez M, Marchandise X, et al. Bone ultrasonometry and turnover markers in primary hyperparathyroidism. Calcif Tissue Int. 2000;66(1):11-5.
125. Gonnelli S, Montagnani A, Cepollaro C, Monaco R, Gennari L, Rossi B, et al. Quantitative ultrasound and bone mineral density in patients with primary hyperparathyroidism before and after surgical treatment. Osteoporos Int. 2000;11(3):255-60.
126. Bolanowski M, Pluskiewicz W. Quantitative ultrasound of the hand phalanges and calcaneus revealed skeletal abnormalities due to primary hyperparathyroidism: a case report. Ultrasound Med Biol. 2002;28(2):265-9.
127. Ingle BM, Thomas WE, Eastell R. Differential effects of primary hyperparathyroidism on ultrasound properties of bone. Osteoporos Int. 2002;13(7):572-8.
128. Cipriani C, Romagnoli E, Scarpiello A, Angelozzi M, Montesano T, Minisola S. Phalangeal quantitative ultrasound and bone mineral density in evaluating cortical bone loss: a study in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism and subclinical iatrogenic hyperthyroidism. J Clin Densitom. 2009;12(4):456-60.
129. Cormier C. Fracture risk in hyperparathyroidism. Joint, bone, spine : revue du rhumatisme. 2012;79(3):216-8.
130. Vignali E, Viccica G, Diacinti D, Cetani F, Cianferotti L, Ambrogini E, et al. Morphometric vertebral fractures in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(7):2306-12.
131. Wilson RJ, Rao S, Ellis B, Kleerekoper M, Parfitt AM. Mild asymptomatic primary hyperparathyroidism is not a risk factor for vertebral fractures. Ann Intern Med. 1988;109(12):959-62.
132. Civitelli R, Ziambaras K. Epidemiology of glucocorticoid-induced osteoporosis. Journal of endocrinological investigation. 2008;31(7 Suppl):2-6.

133. Vestergaard P. Skeletal effects of systemic and topical corticosteroids. Curr Drug Saf. 2008;3(3):190-3.
134. Weatherall M, James K, Clay J, Perrin K, Masoli M, Wijesinghe M, et al. Dose-response relationship for risk of non-vertebral fracture with inhaled corticosteroids. Clin Exp Allergy. 2008;38(9):1451-8.
135. Lai SW, Liao KF. Risk of hip fracture and antihypertensive drugs in older people. JAMA Intern Med. 2013;173(10):934.
136. Bakken MS, Engeland A, Engesaeter LB, Ranhoff AH, Hunskaar S, Ruths S. Increased risk of hip fracture among older people using antidepressant drugs: data from the Norwegian Prescription Database and the Norwegian Hip Fracture Registry. Age Ageing. 2013;42(4):514-20.
137. Butt DA, Mamdani M, Austin PC, Tu K, Gomes T, Glazier RH. The risk of hip fracture after initiating antihypertensive drugs in the elderly. Arch Intern Med. 2012;172(22):1739-44.
138. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with use of antiepileptic drugs. Epilepsia. 2004;45(11):1330-7.
139. Delmas PD, Li Z, Cooper C. Relationship between changes in bone mineral density and fracture risk reduction with antiresorptive drugs: some issues with meta-analyses. J Bone Miner Res. 2004;19(2):330-7.
140. El-Sohemy A. Statin drugs and the risk of fracture. JAMA. 2000;284(15):1921-2.
141. Wysowski DK, Baum C, Ferguson WJ, Lundin F, Ng MJ, Hammerstrom T. Sedative-hypnotic drugs and the risk of hip fracture. J Clin Epidemiol. 1996;49(1):111-3.
142. Daly MP. Drugs and the risk of hip fracture. J Am Geriatr Soc. 1990;38(6):727-8.
143. Yang S, Nguyen ND, Eisman JA, Nguyen TV. Association between beta-blockers and fracture risk: a Bayesian meta-analysis. Bone. 2012;51(5):969-74.
144. Reid IR. Effects of beta-blockers on fracture risk. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2008;8(2):105-10.
145. de Vries F, Souverein PC, Cooper C, Leufkens HG, van Staa TP. Use of beta-blockers and the risk of hip/femur fracture in the United Kingdom and The Netherlands. Calcif Tissue Int. 2007;80(2):69-75.

146. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Treatment with beta-blockers, ACE inhibitors, and calcium-channel blockers is associated with a reduced fracture risk: a nationwide case-control study. J Hypertens. 2006;24(3):581-9.
147. Rejnmark L, Vestergaard P, Kassem M, Christoffersen BR, Kolthoff N, Brixen K, et al. Fracture risk in perimenopausal women treated with beta-blockers. Calcif Tissue Int. 2004;75(5):365-72.
148. Lopez JM, Gonzalez G. [Asymptomatic primary hyperparathyroidism: evaluation of bone mass using dual-photon bone densitometry]. Rev Med Chil. 1992;120(3):282-7.
149. Grey AB, Evans MC, Stapleton JP, Reid IR. Body weight and bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. Ann Intern Med. 1994;121(10):745-9.
150. Christiansen P, Steiniche T, Brixen K, Hessov I, Melsen F, Charles P, et al. Primary hyperparathyroidism: biochemical markers and bone mineral density at multiple skeletal sites in Danish patients. Bone. 1997;21(1):93-9.
151. Davies M, Fraser WD, Hosking DJ. The management of primary hyperparathyroidism. Clin Endocrinol (Oxf). 2002;57(2):145-55.
152. Dent CE, Hartland BV, Hicks J, Sykes ED. Calcium intake in patients with primary hyperparathyroidism. Lancet. 1961;2(7198):336-8.
153. Locker FG, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Optimal dietary calcium intake in primary hyperparathyroidism. Am J Med. 1997;102(6):543-50.
154. Jorde R, Szumlas K, Haug E, Sundsfjord J. The effects of calcium supplementation to patients with primary hyperparathyroidism and a low calcium intake. Eur J Nutr. 2002;41(6):258-63.
155. Norman J. Increased calcium intake may reduce risk of primary hyperparathyroidism. BMJ. 2012;345:e6646.
156. Paik JM, Curhan GC, Taylor EN. Calcium intake and risk of primary hyperparathyroidism in women: prospective cohort study. BMJ. 2012;345:e6390.
157. A higher calcium intake reduces risk of primary hyperparathyroidism in women. Bonekey Rep. 2013;2:270.
158. Bornkessel B. [Optimal calcium intake. Consensus conference of the National Institute of Health]. Med Monatsschr Pharm. 1995;18(9):264-8.

159. NIH Consensus conference. Optimal calcium intake. NIH Consensus Development Panel on Optimal Calcium Intake. JAMA. 1994;272(24):1942-8.
160. NIH releases consensus statement on optimal calcium intake. Am Fam Physician. 1994;50(6):1385-7.
161. Syed Z, Khan A. Bone densitometry: applications and limitations. J Obstet Gynaecol Can. 2002;24(6):476-84.
162. Heidrich F. Limitations of bone densitometry. Am Fam Physician. 1993;48(1):25-7.
163. Pocock NA, Eisman JA, Yeates MG, Sambrook PN, Eberl S, Wren BG. Limitations of forearm bone densitometry as an index of vertebral or femoral neck osteopenia. J Bone Miner Res. 1986;1(4):369-75.
164. Aucella F, Gesuete A, Cicchella A, Granata A, Fiorini F, Guglielmi G. [Bone ultrasonography in kidney disease: applications and limitations]. G Ital Nefrol. 2012;29 Suppl 57:S65-73.

ANEXOS

VIII. ANEXOS

Hoja de recogida de datos primera Visita.

Resultados mostrados por el programa R

PRIMERA VISITA **Fecha visita**: ___/___/_____ **HC:**_____

Nombre _____ **Sexo 1.** Varón **2**. Mujer

Fecha Nacimiento: ___/___/_____ **Edad**:_____ **Teléfonos:** _____

Área: 1. Rural <25000hab **2.** Urbana >25000 hab

FACTORES DE RIESGO PARA LA OSTEOPOROSIS

Edad menarquia:_____ **Edad Menopausia**: _____ **Menopausia: 1**. Natural **2**. Quirúrgica

3. Perimenopausia **4**. Química o Radioterapia **5**. No menopausia

Paridad: (nº nacidos vivos) ____ **Lactó: 1**. si **2**. no ***Meses de lactancia acumulados*: _____**

Lateralidad: 1. Diestra **2.** Zurda **3.** Ambidiestra **4**. Zurdo forzado a ser diestro

Tabaco: 1. si **2**. no **3**. exfumador **Alcohol: 1**. si **2.** no **3.** exbebedor **En caso de beber: 1.** Moderado **2.** De riesgo **Café: 1**. si **2**. no ***Cantidad tazas/día promedio*: _____**

Actividad física habitual tiempo libre: 1. sedentaria **2.** ligera **3.** moderada (ver hoja)

Ingesta habitual de Calcio: _____ mg/día **Antecedentes fracturas por fragilidad en familiares de primer grado: 1**. si **2.** no **Madre fractura de cadera: 1**. si **2**. no

Nivel socioeconómico: 1. Bajo **2.** Medio **3.** Alto

FÁRMACOS

Tiazidas: 1. Ahora **2.** Lo tomó alguna vez (>6meses) **3.** Nunca

Estatinas: 1. Ahora **2**. Lo tomó alguna vez **3**. Nunca

Beta bloqueantes: 1. Ahora **2**. Lo tomó alguna vez **3.** Nunca

Esteroides orales: 1. Ahora **2**. Lo tomó alguna vez **3**. Nunca

Esteroides inhalados: 1. Ahora **2**. Lo tomó alguna vez **3**. Nunca

Sintrom: 1. Ahora **2**. Lo tomó alguna vez **3**. Nunca

Hipnóticos/ tranquilizantes: 1. Ahora **2.** Lo tomó alguna vez **3.** Nunca

Tratamiento hormonal sustitutivo: 1. Lo tomó alguna vez **2**. Nunca

Tomó anticonceptivos: 1. si **2.** no **Si tomó**: meses acumulados _____

Antiepilépticos: 1. Ahora **2**. Lo tomó alguna vez **3**. Nunca

ENFERMEDADES EXISTENTES EN 1ª VISITA

Cáncer: 1. si **2**. no **En caso de sí, especificar origen: 1**. Mama **2**. Colon/recto **3**. Estómago

4. Pulmón **5**. Mieloma **6**. Próstata **7**. Riñón **8**. Hígado **9**. Vejiga **1**0. Otros

Metástasis: 1. si **2**. no **Ha recibido PQT: 1**. si **2**. no **HTA: 1.** si **2**. no

Hipercolesterolemia: 1. si **2**. no **Artritis reumatoide 1**. si **2**. no **HPT 1ario 1**. si **2.** no **3**. HHF **Enfermedad del tiroides: 1**. Hipertiroidismo **2.** Hipotiroidismo **3.** No enfermedad tiroidea **Cardiopatía isquémica: 1**. si **2.** no **En caso de sí**: *Angina* **1.** si **2**. no *Infarto* **1**. si **2**. no *Arritmias* **1**. si **2**. no *Insuficiencia cardíaca* **1**. si **2.** no

Diabetes: 1. Insulino-dependiente(Tipo 1) **2.** No insulino-dependiente(Tipo 2) **3.** No diabetes

CLÍNICA ESPECÍFICA DEL HPT

Urolitiasis: 1. si **2**. no **Dio clínica: 1.** si **2**. no **Recurrencia: 1.** si **2**. no

Osteopatía fibroquística: **1.** si **2**. no **Insuficiencia renal**: **1.** si **2**. no **Alteraciones digestivas 1**. Acidez **2**. Úlcera péptica **3**. No clínica digestiva **Artralgias**: **1.** si **2**. no **Depresión: 1.** si **2**. no **Dolor óseo: 1**. si **2.** asintomática **Si dolor: 1**. difuso **2**. toda la columna **3**. c. dorsal **4**. c. lumbar **¿Se ha caído en el**

último año?: 1. si **2**. no **¿Ha notado aparición de cifosis?: 1.** si **2**. No **¿Puede levantarse sola sin ayuda desde una silla?**: **1.** si **2**. no

FRACTURAS

¿Existen fracturas por fragilidad en la 1ª visita? (incluye fracturas previas): **1.** si **2**. no

En el caso de sí: Tipo de fractura: 1. Vertebral **2**. Cadera **3**. Colles **4**. Otras **5.** Varias fracturas

En el caso de varias fracturas especificar una a una:

= Vertebral **1.** si **2**. no **¿Cuántas vértebras: Dorsales**:___ **Lumbares:**___?

= Cadera **1.** si **2**. no **Lado fracturado: 1**. Derecho **2.** Izquierdo **3.** Ambos

= Colles **1.** si **2**. no **Lado fracturado: 1**. Derecho **2.** Izquierdo **3.** Ambos

= Húmero **1.** si **2**. no **Lado fracturado: 1**. Derecho **2.** Izquierdo **3.** Ambos

= Tibia **1.** si **2**. no **Lado fracturado: 1**. Derecho **2.** Izquierdo **3.** Ambos

= Costillas **1.** si **2**. no **Lado fracturado: 1**. Derecho **2.** Izquierdo **3.** Ambos

EXPLORACIÓN FÍSICA

Talla: _____ (cm) **Peso**: _____ (Kg) **Envergadura:** _____ (cm)

DENSITOMETRÍA

L2L4:_____ **Cuello:**_____ **Total:**_____ **Trocánter**:_____ **Intertrocánter**:_____

ULTRASONIDOS

BUA:_____ Db/MgHz **SOS:**_____ m/s **QUI**:_____

ANALÍTICA

Glucosa_____ **Urea**_____ **Creatinina**_____ **Úrico**_____ **Proteínas totales**_____ **Colesterol total**_____ **HDL-colesterol**_____ **No-HDL-colesterol**_____ **LDL-colesterol**_____ **Triglicéridos**_____ **Calcio**_____ **Fósforo**_____ **FATR**_____

TSH_____ Fosfatasa alcalina_____ Betacrosslaps_____ Osteocalcina_____ PTH_____PINP_____ 25-HCC_____ Ca/Cr_____

LOCALIZACIÓN ADENOMA

ECO 1. Adenoma **2**. Hiperplasia **3**. No localiza **Localización: 1**. Sup izq **2.** Sup dcha **3.** Inf izq **4**. Inf dcha **5**. otras

GAMMAGRAFÍA 1. Adenoma **2**. Hiperplasia **3**. No localiza **Localización: 1**. Sup izq **2.** Sup dcha **3.** Inf izq **4**. Inf dcha **5**. Otras

SPECT 1. Adenoma **2**. Hiperplasia **3**. No localiza **Localización: 1**. Superior izq **2.** Superior dcha **3.** Inferior izq **4**. Inferior dcha **5**. otras

OPERATORIA 1. Adenoma **2**. Hiperplasia **3**. No localiza **Localización:** 1.Sup izq 2.Sup dcha 3.Inf izq 4.Inf dcha 5 Otras

ANATOMÍA PATOLÓGICA 1. Insuficiente **2**. Adenoma **3**. Hiperplasia 4. Carcinoma

Peso del adenoma: _____

REVISIONES. Visita nº: _____ H.C.: _____ Fecha: _____/ _____/ _____

Intervenido: 1. Sí **2.** No **Ha tenido hipocalcemia: 1.** Sí **2.** No **Estado clínico general: 1.** Igual **2**. Mejor **3**. Peor **Depresión: 1.** Igual **2**. Mejor **3**. Peor

FRACTURAS (sólo las nuevas aparecidas)

¿Nuevas fracturas? 1. Sí **2. No Solo en el caso de que sí: Tipo de fractura: 1.** Vertebral **2.** Cadera **3**. Colles **4.** Otras **5.** Varias fracturas

En el caso de varias fracturas:

= Vertebral **1.** si **2**. no **¿Cuántas vértebras: Dorsales**:___ **Lumbares:___**?

= Cadera **1.** si **2**. no **Lado fracturado: 1**. Derecho **2.** Izquierdo **3.** Ambos

= Colles **1.** si **2**. no **Lado fracturado: 1**. Derecho **2.** Izquierdo **3.** Ambos

= Húmero **1.** si **2**. no **Lado fracturado: 1**. Derecho **2.** Izquierdo **3.** Ambos

= Tibia **1.** si **2**. no **Lado fracturado: 1**. Derecho **2.** Izquierdo **3.** Ambos

= Costillas **1.** si **2**. no **Lado fracturado: 1**. Derecho **2.** Izquierdo **3.** Ambos

DENSITOMETRÍA

L2L4:_____ Cuello:_____ Total:_____ Trocánter:_____ **Intertrocánter**:_____

ULTRASONIDOS

BUA:_____ Db/MgHz **SOS:_____** m/s **QUI**:_____

ANALÍTICA

Glucosa_____ Urea_____ Creatinina_____ Úrico_____ Proteínas totales_____ Colesterol total_____ HDL-colesterol_____ No-HDL-colesterol_____ LDL-colesterol_____ Triglicéridos_____ Calcio_____ Fósforo_____ FATR_____ TSH_____ Fosfatasa alcalina_____ Betacrosslaps_____ Osteocalcina_____ PTH_____PINP_____ 25-HCC_____ Ca/Cr_____

TRATAMIENTO (Si no cambia sumar los meses de tto desde el principio. Si cambia, poner meses acumulados con el nuevo)

Meses acumulados de tratamiento: _____ Cumplimiento correcto Calcio: 1. Sí **2**. No **Cumplimiento correcto del otro tratamiento: 1**. Sí **2**. No **Cambio de tratamiento: 1**. Sí **2**. No **Nuevo tratamiento: 1.** Etidronato **3**. Alendronato **4**. Risedronato **5.** Raloxifeno **6.** Ibandronato **7**. Estroncio **8.** Zolendronato **9.** Calcitonina **10.** ADFR **11.** PTH 1-34 **12.** PTH **13.** TSH **14.** Bazedoxifeno **15.** Denosumab.

ENFERMEDADES EXISTENTES EN 1ª VISITA

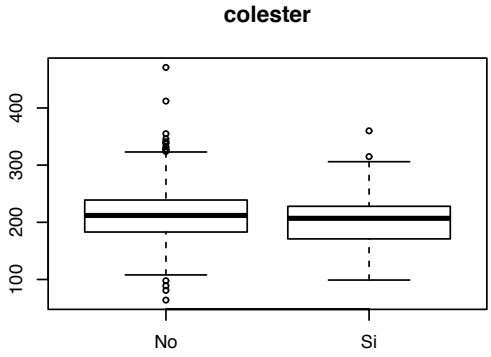
Cáncer: 1. si **2**. no **En caso de sí, especificar origen: 1**. Mama **2**. Colon/recto **3**. Estómago

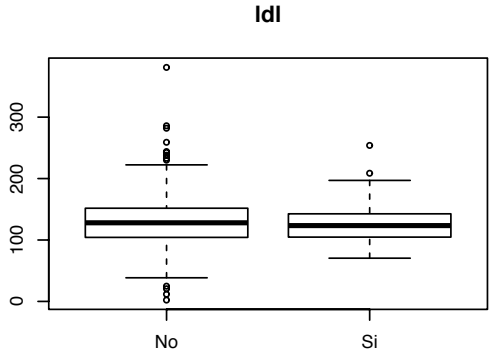
4. Pulmón **5**. Mieloma **6**. Próstata **7**. Riñón **8**. Hígado **9**. Vejiga **1**0. Otros

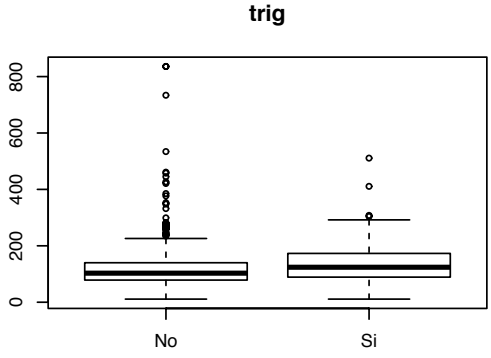
Metástasis: 1. si **2**. no **Ha recibido PQT: 1**. si **2**. no **HTA: 1.** si **2**. no

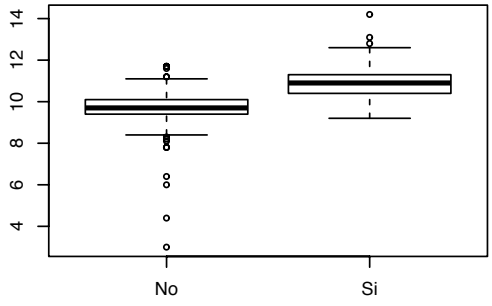
Hipercolesterolemia: 1. si **2**. no **Artritis reumatoide 1**. si **2**. no **HPT 1ario 1**. si **2.** no **3**. HHF **Enfermedad del tiroides: 1**. Hipertiroidismo **2.** Hipotiroidismo **3.** No enfermedad tiroidea **Cardiopatía isquémica: 1**. si **2.** no **En caso de sí**: *Angina* **1.** si **2**. no *Infarto* **1**. si **2**. no *Arritmias* **1**. si **2**. no *Insuficiencia cardíaca* **1**. si **2.** no

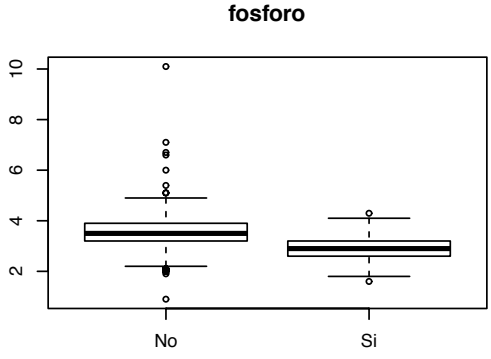
Diabetes: 1. Insulino-dependiente(Tipo 1) **2.** No insulino-dependiente(Tipo 2) **3.** No diabetes

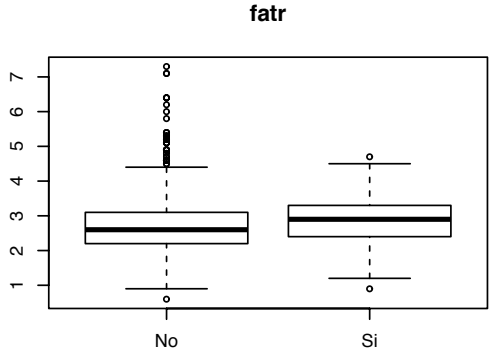

colester
100
200
300
400
No
Si

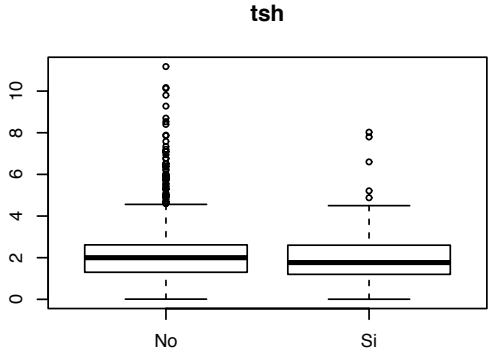

ldl
0
100
200
300
No
Si

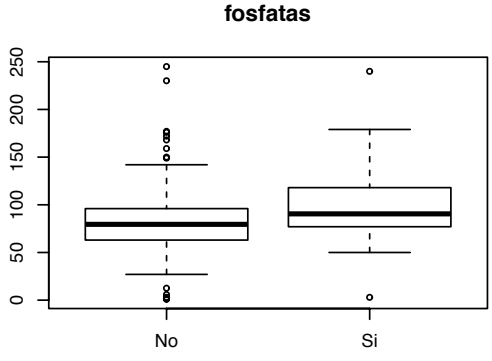

trig
0
200
400
600
800
No
Si

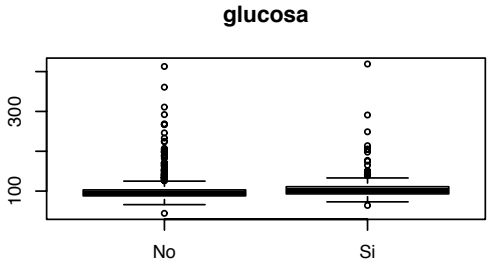

calcio
4
6
8
10
12
14
No
Si

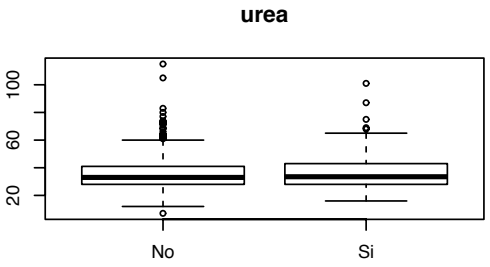

fosforo
2
4
6
8
10
No
Si

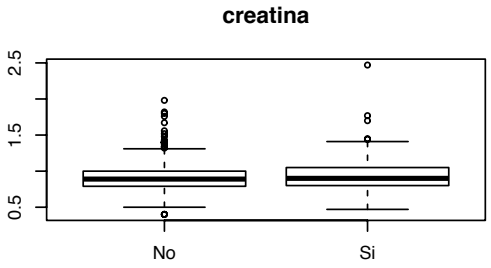

fatr
1
2
3
4
5
6
7
No
Si

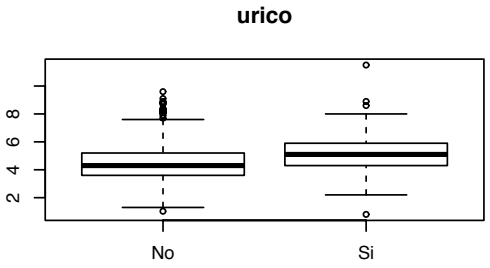

tsh
0
2
4
6
8
10
No
Si

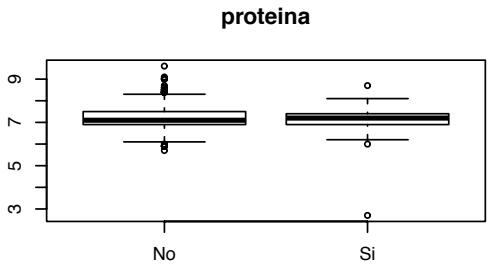

fosfatas
0
50
100
150
200
250
No
Si


glucosa
100
300
No
Si

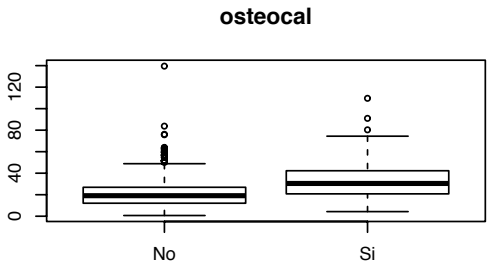

urea
20
60
100
No
Si

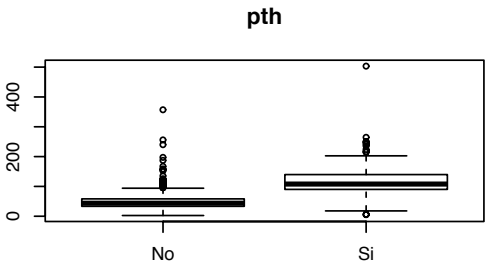

creatina
0.5
1.5
2.5
No
Si

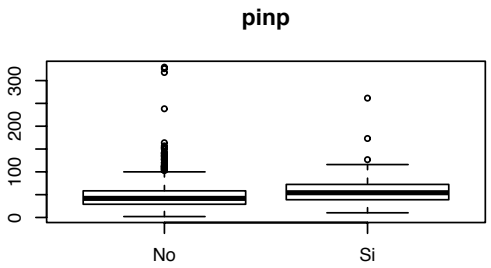

urico
2
4
6
8
No
Si

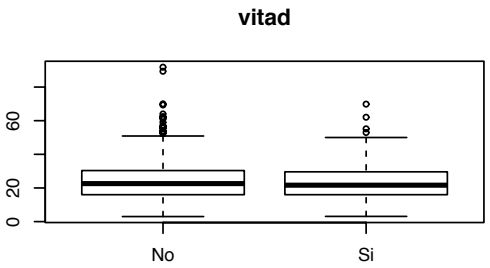

proteina
3
5
7
9
No
Si

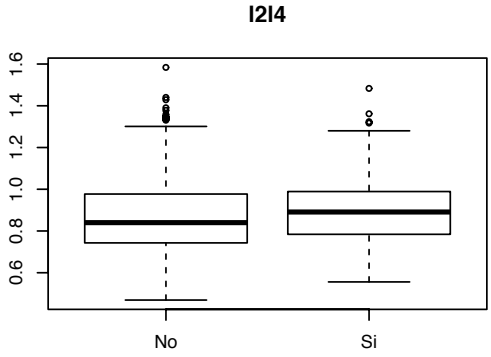
betacros
0.0
1.0
2.0
3.0
No
Si

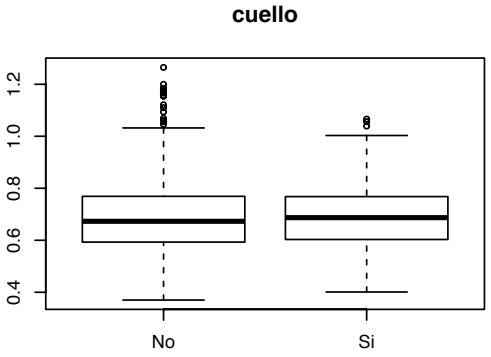

osteocal
0
40
80
120
No
Si

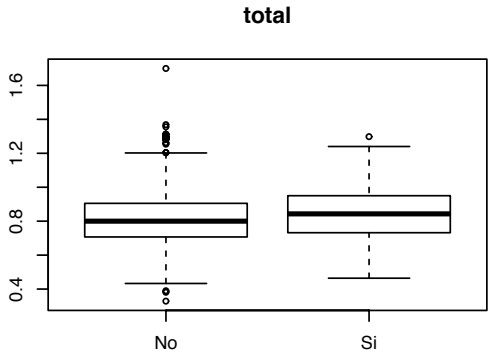

pth
0
200
400
No
Si

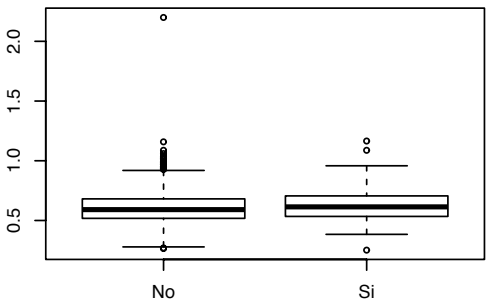

pinp
0
100
200
300
No
Si

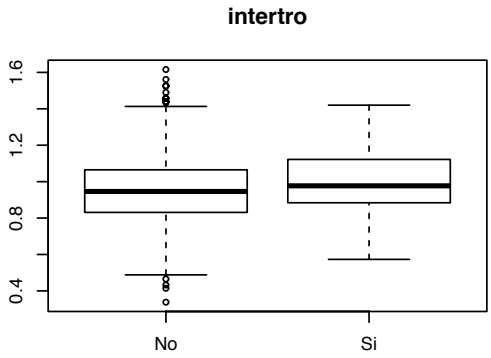

vitad
0
20
60
No
Si

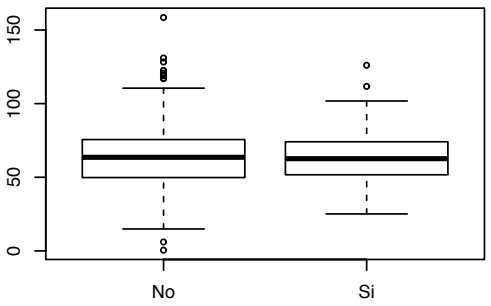

l2l4
0.6
0.8
1.0
1.2
1.4
1.6
No
Si

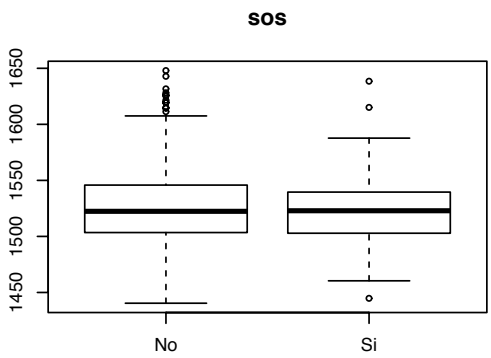

cuello
0.4
0.6
0.8
1.0
1.2
No
Si

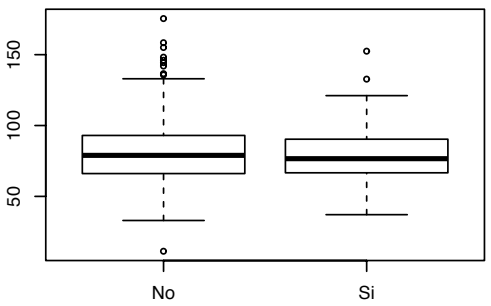

total
0.4
0.8
1.2
1.6
No
Si


trocante
0.5
1.0
1.5
2.0
No
Si


intertro
0.4
0.8
1.2
1.6
No
Si


bua
0
50
100
150
No
Si


sos
1450
1500
1550
1600
1650
No
Si


qui
50
100
150
No
Si