

# Diferencias en el metabolismo mineral óseo hiperparatiroidismo primario normocalcémico respecto al hiperparatiroidismo primario clásico

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2020000100003>

Ramos Sosa C<sup>1</sup>, Gómez V<sup>1</sup>, Hernández Hernández D<sup>3</sup>, Déniz García A<sup>1</sup>, Gómez de Tejada Romero MJ<sup>1,2</sup>, Sosa Henríquez M<sup>1,3</sup>

*1 Grupo de Investigación en Osteoporosis y Metabolismo Mineral. Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias (IUIBMS). Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria (España)*

*2 Departamento de Medicina. Universidad de Sevilla. Sevilla (España)*

*3 Unidad Metabólica Ósea. Hospital Universitario Insular. Las Palmas de Gran Canaria (España)*

Fecha de recepción: 10/10/2019 - Fecha de aceptación: 16/02/2020

## Resumen

**Objetivo:** El hiperparatiroidismo primario normocalcémico es una variedad menos conocida del hiperparatiroidismo primario clásico. Presentamos en este estudio sus manifestaciones clínicas y los datos relacionados con el metabolismo mineral óseo, tanto desde el punto de vista analítico como densitométrico, comparando los mismos con un grupo de pacientes afectados de hiperparatiroidismo primario clásico, con hipercalcemia.

**Material y métodos:** Estudio de casos y controles donde consideramos caso a pacientes afectados de hiperparatiroidismo primario normocalcémico (n=25) y control (n=25) a pacientes con hiperparatiroidismo primario con hipercalcemia (hiperparatiroidismo primario clásico). Se les efectuó una evaluación clínica completa con recogida de datos clínicos y realizándose determinaciones analíticas en sangre y orina de 24h, así como la estimación de la densidad mineral ósea y el *trabecular bone score* por densitometría (absorciometría radiológica dual, DXA) y los parámetros ultrasonográficos en el calcáneo.

**Resultados:** En el estudio clínico, los pacientes afectados de hiperparatiroidismo primario clásico solo muestran una mayor prevalencia de urolitiasis (OR: 9,333; IC 95%: 1,50-82,7) en comparación con los pacientes que sufren un hiperparatiroidismo primario normocalcémico. En todos los demás parámetros clínicos, analíticos, densitométricos y ultrasonográficos, no se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

**Conclusiones:** Con la excepción de los niveles séricos de calcio y la prevalencia de urolitiasis, el hiperparatiroidismo normocalcémico cursa de manera indistinguible del hiperparatiroidismo clásico.

**Palabras clave:** hiperparatiroidismo, primario, normocalcémico, densitometría, cantidad, calidad, hueso.

## INTRODUCCIÓN

El hiperparatiroidismo primario (HPT) es una enfermedad del metabolismo mineral óseo muy frecuente consistente en la sobreproducción autónoma de la hormona paratiroidea (PTH), que conlleva a un aumento del calcio sérico<sup>1</sup>, siendo la causa más frecuente de hipercalcemia.

Una variante clínica menos conocida del HPT lo constituye el denominado "hiperparatiroidismo primario normocalcémico" (HPTN), que cursa con cifras normales de calcio en sangre y valores elevados de la hormona paratiroidea (PTH), desconociéndose el mecanismo por el que se produce este hecho diferencial<sup>2-4</sup>. Estos pacientes no tienen causas claras que justifiquen elevaciones se-

cundarias de la PTH tales como daño renal crónico<sup>5</sup>, deficiencia de vitamina D (menor 30 ng/ml)<sup>6</sup>, hipercalcemia renal o fármacos<sup>7</sup>. Aunque el hiperparatiroidismo primario normocalcémico fue primero reconocido formalmente en el *Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism* en 2008<sup>8</sup>, aún no se conocen todas características clínicas, en particular en lo referente a su epidemiología, historia natural, manejo y pronóstico<sup>9,10</sup>, y se trata, por lo tanto, de una variedad clínica menos estudiada de la enfermedad<sup>11</sup>, sobre la que se dispone de menos bibliografía, todo lo cual nos ha motivado para la realización de este estudio.



Correspondencia: Manuel Sosa Henríquez (manuel.sosa@ulpgc.es)

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio de casos y controles, en el que se consideran casos a los pacientes afectados de hiperparatiroidismo primario normocalcémico (HPTN), y controles a aquellos pacientes con un hiperparatiroidismo primario que ha cursado con hipercalcemia y al que denominaremos hiperparatiroidismo primario clásico (HPTC). El diagnóstico de uno u otro cuadro clínico se efectuó siguiendo los criterios establecidos por consenso<sup>12</sup>. A todos los pacientes les realizamos un cuestionario para la recogida de los datos clínicos, diseñado al efecto.

### Recogida de muestras y técnicas de laboratorio

Las muestras de sangre y de orina se recogieron por la mañana, entre las 8:00 y las 9:00 horas, después de una noche en ayunas. La sangre se recogió en los oportunos tubos específicos para cada determinación, con la menor compresión venosa posible, y fue centrifugada a 1.500 g durante 10 minutos; el suero fue separado en alícuotas y almacenado antes de una hora desde la extracción a -20° C hasta que los análisis bioquímicos fueran realizados, aunque la mayor parte de los mismos se efectuaron el mismo día de la extracción.

La glucosa, la urea, la creatinina, el calcio, el fósforo inorgánico, las proteínas totales, el colesterol total y sus fracciones y los triglicéridos fueron medidos utilizando técnicas colorimétricas estandarizadas y automatizadas en un autoanalizador (Kodak Ektachem Clinical Chemistry Slides). El calcio sérico fue corregido de acuerdo a las proteínas totales por medio de la siguiente fórmula:

$$\text{Calcio corregido} = \text{calcio previo (mg/dl)} / [0,55 + \text{proteínas totales (g/l)} / 16].$$

La fosfatasa ácida tartratoresistente (FATR) se determinó por espectrofotometría. La filtración glomerular (FG) se calculó a partir de la fórmula MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*)<sup>13</sup> y se consideró la existencia de insuficiencia renal con valores de FG inferiores a 60 ml/m/m<sup>2</sup> <sup>14</sup>.

Los niveles séricos de 25(OH) vitamina D (25HCC) se midieron por inmunoquimioluminiscencia, según el método de Nichols (Nichols Institute Diagnostics, San Clemente, California, EE.UU.). Este método tiene un coeficiente de variación intraensayo del 3,0-4,5% e interensayo del 7,1-10,0%. Los valores dados por el laboratorio como normales oscilan entre 10 y 68 ng/ml. Las concentraciones de parathormona (PTH) sérica para la molécula intacta se determinaron por inmunoquimioluminiscencia, según el método de Nichols Advantage. El rango de normalidad en los adultos oscila entre los 6 y los 40 pg/ml, con un coeficiente de variación interensayo del 7,0-9,2%. Los propéptidos de la fracción amino-terminal del colágeno tipo I (P1NP) y los *beta-crosslaps* en sangre fueron medidos por técnicas previamente descritas<sup>15-18</sup>. Los restantes parámetros bioquímicos fueron determinados por técnicas colorimétricas. La orina se recogió de 24 horas y el calcio, el fósforo y la creatinina se midieron por métodos colorimétricos automatizados.

En los pacientes del grupo de casos (HPTN) con valores de 25HCC inferiores a 30 ng/ml se prescribió 25.000 UI de colecalciferol cada 15 días y se repitió la analítica de PTH, calcio y 25HCC a los 3 meses, con el fin de realizar el diagnóstico diferencial con un hiperparatiroidismo secundario al déficit de vitamina D. Una vez descartado el mismo, se consideró para el estudio la analítica basal.

El diagnóstico de depresión se obtuvo tras la revisión minuciosa de la historia clínica de todos los pacientes, tanto la hospitalaria como la de Atención Primaria.

### Determinación de los ultrasonidos en el calcáneo

Se estimaron los parámetros ultrasonográficos en el calcáneo del pie dominante, por medio de un ultrasonógrafo Sahara® Hologic® (Bedford, Massachusetts, EE.UU.). Este aparato mide tanto la atenuación ultrasónica de banda ancha, (*Broadband Ultrasound Attenuation*, BUA), como la velocidad del sonido (*Speed Of Sound*, SOS) en la región de interés del calcáneo. Los valores de BUA y SOS se combinan en un único parámetro denominado Índice Cuantitativo Ultrasonico (*Quantitative Ultrasound Index*, QUI), conocido también como índice de consistencia, que se obtiene por medio de la fórmula:  $QUI = 0,41(SOS) + 0,41(BUA) - 571$ . Los valores *T-score* se calcularon a partir de los valores publicados como normales para la población española<sup>19</sup>.

### Densidad mineral ósea (DMO)

La DMO fue medida por absorciometría radiológica dual (DXA), tanto en la columna lumbar (L2-L4) como en la extremidad proximal del fémur, con un densitómetro Hologic Discovery®, (Hologic Inc. Waltham, EE.UU.). Su precisión es del 0,75-0,16%. Las mediciones fueron realizadas por el mismo operador, por lo que no existió variación interobservador.

Los valores de *T-score* se calcularon a partir de los valores publicados como normales para la población canaria<sup>20</sup>.

### Trabecular bone score (TBS)

Todas las mediciones de TBS se realizaron utilizando el programa TBS iNsight Software, versión 2.0.0.1 (Med-Imaps, Pessac, Francia). El programa informático utiliza la imagen obtenida previamente por DXA en la misma región de interés de la columna lumbar L2-L4. Los valores de *T-score* se calcularon a partir de los valores de referencia obtenidos para la población española<sup>21</sup>.

### Ética

El estudio se realizó siguiendo las normas de la Declaración de Helsinki<sup>22</sup> y fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Insular. A todos los pacientes se les informó de los objetivos del trabajo y se les solicitó su consentimiento informado.

### Análisis estadístico

Para la realización del estudio estadístico, se utilizó el programa R. Inicialmente realizamos un análisis de las variables numéricas estudiando si las mismas seguían o no una distribución normal. Posteriormente efectuamos un estudio descriptivo. Las variables categóricas se resumieron mediante porcentajes, y las numéricas mediante medias y desviaciones típicas. Para estudiar las posibles asociaciones entre variables categóricas, se utilizó el test de independencia de la Ji-cuadrado, y como medida de asociación la *odds ratio* (OR) con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%). En aquellos casos en los que hubiese celdas con menos de 5 casos se aplicó la prueba exacta de Fischer.

Para evaluar la asociación entre una variable cuantitativa y una variable categórica, se usó el test t de Student o ANOVA (en caso de que hubiera más de 2 categorías) para variables de distribución normal, o la prueba no pa-

ramétrica U de Mann-Whitney para las no normales. Para estudiar el grado de asociación o independencia de 2 variables cuantitativas, recurrimos a técnicas de correlación como forma de evaluar la fuerza de la asociación entre las variables.

En todos los casos se consideró el nivel de significación en el 5% ( $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS

En la tabla 1 se recogen las características basales de los pacientes incluidos en el estudio. Inicialmente se incluyeron 30 pacientes en cada grupo, pero completaron el estudio y finalmente dieron su consentimiento informado 25 pacientes con HPTN y 25 pacientes con HPT. En esta tabla se muestran las variables continuas (numéricas). No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables que agrupamos como "características basales" en la tabla 1, y que fueron: edad, talla, peso índice de masa corporal (IMC) y envergadura. Por ello, no fue preciso ajustar por ninguna de estas variables los restantes parámetros estudiados en nuestro trabajo.

En la tabla 2 se muestran las características clínicas y la prevalencia de algunas enfermedades en ambos grupos de pacientes estudiados. La mayor parte de los pacientes fueron mujeres, recogiendo tan solo 4 varones en los 25 pacientes afectados de HPT, lo que supone un 15,3%, y 2 varones en el grupo de pacientes con HPTN, que constituye un 8% de ese grupo. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p = 0,667$ ). Tampoco obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de insuficiencia

renal crónica, artralgias, síndrome depresivo, ni en la prevalencia de HTA entre ambos grupos. El único dato clínico que mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos fue la urolitiasis, que fue más frecuente en los pacientes afectados de la forma clásica del HPT.

En la tabla 3 se recogen algunos parámetros bioquímicos relacionados con el metabolismo mineral óseo. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en la función renal (urea, creatinina, ácido úrico) y tampoco en los marcadores bioquímicos de remodelado óseo, tanto los de formación como los de resorción ósea (procolágeno tipo I, osteocalcina, fosfatasa ácida tartrato-resistente y *beta-crosslaps*), y tampoco en los niveles séricos de PTH y 25(OH) vitamina D.

En la tabla 4 se muestran los valores obtenidos por medio de la densitometría ósea, tanto en la columna lumbar (L2-L4) como en la extremidad proximal del fémur en sus diferentes localizaciones anatómicas. En todos los casos se calculó también el *T-score*, obtenido a partir de los valores de normalidad de la población española. En esta misma tabla se recogen los valores de la técnica TBS, calculándose también el correspondiente *T-score*, a partir de los valores de normalidad de la población española.

En la tabla 5 se recoge la prevalencia de osteoporosis, así como de fracturas por fragilidad. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas ni en la prevalencia de osteoporosis densitométrica ni en la de fracturas por fragilidad, totales o de cadera, y tampoco en el número de caídas entre ambos grupos de pacientes con hiperparatiroidismo primario.

**Tabla 1. Características basales de ambos grupos estudiados, pacientes afectados de HPT normocalcémico (HPTN) y de hiperparatiroidismo primario clásico (HPTC)**

Variable	HPTN	HPTC	Valor p
Número	25	25	
Edad (años)	67,3 ± 10,2	63,4 ± 11,3	0,205
Talla (cm)	160,2 ± 8,4	157,2 ± 9,7	0,244
Peso (kg)	75,7 ± 19,8	74,8 ± 12,5	0,850
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	30,2 ± 3,6	29,6 ± 8,2	0,758
Envergadura (cm)	158,5 ± 12,3	162,9 ± 8,1	0,143

**Tabla 2. Distribución de sexos y comparación de la prevalencia de algunos datos clínicos entre ambos grupos estudiados, pacientes afectados de HPT normocalcémico (HPTN) y de hiperparatiroidismo primario clásico (HPTC)**

Variable	HPTC N=25	HPTN N=25	OR (IC 95%)	Ji-cuadrado	Valor p
Sexo: Varones, n	4	2	2,190 (0,363-13,219)	0,758	0,667*
Presencia de IRC, n	5	1	6,000 (0,647-55,6)	3,030	0,189*
Artralgias, n	11	14	0,617 (0,202-1,886)	0,720	0,396
Síndrome depresivo, n	14	12	1,279 (0,453-4,197)	0,3121	0,571
Urolitiasis, n	7	1	9,333 (1,50-82,7)	5,357	0,049*
HTA, n	19	16	1,781 (0,521-6,085)	0,857	0,355

\*: se aplicó el test exacto de Fischer al haber celdas con menos de 5 casos; IRC: insuficiencia renal crónica; HTA: hipertensión arterial.

**Tabla 3. Datos bioquímicos obtenidos en ambos grupos estudiados, pacientes afectados de HPT normocalcémico (HPTN) y de hiperparatiroidismo primario clásico (HPTC)**

Variable	HPTN	HPTC	Valor p
Urea (mg/dl)	40,2 ± 18	40,2 ± 16,9	0,989
Creatinina (mg/dl)	0,9 ± 0,3	1 ± 0,3	0,483
Calcio (mg/dl)	9,9 ± 0,4	11 ± 0,5	0,001
Fósforo (mg/dl)	3,1 ± 0,4	2,7 ± 0,4	0,007
Proteínas totales (g/l)	7,1 ± 0,3	7,1 ± 0,4	0,728
Calcio corregido (mg/dl)	10 ± 0,5	11,1 ± 0,5	0,001
Ácido úrico (mg/dl)	5,1 ± 1,5	5,3 ± 1,5	0,662
Calciuria (mg/24h)	168,2 ± 114,2	235,3 ± 153,8	0,15
Fosfaturia /mg/24h)	635,7 ± 305,4	747,1 ± 279,1	0,13
<b>Marcadores bioquímicos de remodelado óseo y hormonas</b>			
P1NP* (mg/ml)	59,1 ± 33,8	77,2 ± 52,6	0,185
Osteocalcina (ng/ml)	33,5 ± 17,5	35,3 ± 15,6	0,711
Beta-crosslaps (ng/ml)	0,6 ± 0,3	0,8 ± 0,6	0,144
FATR <sup>§</sup> (UI/l)	3,1 ± 0,9	3,1 ± 0,8	0,945
PTH <sup>¥</sup> (pg/ml)	119 ± 33	122 ± 20,7	0,701
Vitamina D (25HCC) <sup>#</sup> (ng/ml)	23,5 ± 9,7	21,9 ± 9	0,539

\*: procolágeno tipo I aminoterminal; §: fosfatasa ácida tartrato-resistente; ¥: hormona paratiroidea intacta; #: 25 hidroxicolecalciferol.

**Tabla 4. Valores densitométricos en columna lumbar y extremidad proximal del fémur, de TBS y de ultrasonidos en el calcáneo en ambos grupos estudiados, pacientes afectados de HPT normocalcémico (HPTN) y de hiperparatiroidismo primario clásico (HPTC)**

Variable	HPTN	HPTC	Valor p
L2L4 (g/cm <sup>2</sup> )	0,922 ± 0,200	0,929 ± 0,168	0,897
T-score L2L4	-1,1 ± 1,5	-1,0 ± 1,3	
Cuello femoral (g/cm <sup>2</sup> )	0,711 ± 0,114	0,728 ± 0,154	0,661
T-score cuello femoral	-1,1 ± 0,9	-1 ± 1,2	
Total de cadera (g/cm <sup>2</sup> )	0,843 ± 0,144	0,860 ± 0,156	0,693
T-score total de cadera	0,0 ± 1,0	-0,1 ± 1,1	
Trocánter (g/cm <sup>2</sup> )	0,630 ± 0,120	0,644 ± 0,120	0,701
T-score trocánter	-0,1 ± 0,9	0,0 ± 0,9	
Intertrocánter (g/cm <sup>2</sup> )	0,980 ± 0,171	1,010 ± 0,185	0,643
T-score intertrocánter	0,0 ± 1,0	0,0 ± 1,1	
TBS columna lumbar (g/cm <sup>2</sup> )	1,288 ± 0,087	1,276 ± 0,105	0,747
T-score TBS	-1,9 ± 1	-2,1 ± 1,3	
<b>Ultrasonidos en el calcáneo</b>			
BUA (dB/MgHz)	66,9 ± 16,2	58,4 ± 14	0,148
SOS (m/s)	1.530,8 ± 33,4	1.518,3 ± 21,9	0,263
QUI	84 ± 19,7	75,4 ± 13,4	0,196

TBS: trabecular bone score. Puntuación trabecular ósea; BUA: broadband ultrasound attenuation. Atenuación ultrasónica de banda ancha; SOS: speed of sound. Velocidad del sonido; QUI: quantitative ultrasound Index. Índice ultrasónico cuantitativo.

**Tabla 5. Prevalencia de osteoporosis, caídas y fracturas por fragilidad en ambos grupos estudiados, pacientes afectados de HPT normocalcémico (HPTN) y de hiperparatiroidismo primario clásico (HPTC)**

	HPTN	HPTC	OR (IC 95%)	Valor p
Osteoporosis densitométrica, n (%)	5 (20%)	5 (20%)	1,000 (0,250-3,998)	1,000
Fracturas por fragilidad, n (%)	8 (32%)	6 (24%)	1,490 (0,429-5,172)	0,529
Caídas en el último año, n (%)	6 (25%)	7 (28%)	0,857 (0,240-3,056)	0,812
Fractura de cadera, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	No aplicable	No aplicable

## DISCUSIÓN

El HPTN es una entidad poco frecuente y por lo tanto menos estudiada, desconociéndose con exactitud cuales son las posibles diferencias con respecto a la otra forma clínica clásica del HPTC. De hecho, el primer reconocimiento como entidad diferenciada del HPT clásico se efectuó en el *Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism* en 2008<sup>8</sup>.

Nuestro objetivo ha sido el de tratar de identificar posibles diferencias entre las dos formas de presentación clínica del HPT, especialmente en los aspectos relacionados con la afectación ósea: prevalencia de osteoporosis, afectación de la cantidad de masa ósea medida por densitometría ósea (DMO), de la calidad ósea, que estimaremos por el denominado *trabecular bone score* (TBS), que es una técnica relativamente reciente y que por medio de un *software* efectúa una valoración alternativa de la densitometría de columna lumbar, analizando la calidad de las conexiones trabeculares<sup>23-26</sup>, pretendiendo ser un método complementario a la densitometría ósea clásica, pues permite la evaluación de aspectos más relacionados con la arquitectura ósea, pudiendo ser un método indirecto de estimación de la calidad ósea<sup>23,24,27</sup>; y, por otro lado, también por los ultrasonidos, un método debatido, pero que para algunos autores es válido para estimar la calidad ósea<sup>28,29</sup>.

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en las variables que hemos analizado entre ambos grupos de pacientes afectados de HPT, con la única excepción de los valores séricos de calcio que es la variable que marca la distinción entre uno y otro grupo. Es bien sabido que el HPT en su forma tradicional se presenta con más frecuencia en mujeres y este mismo hallazgo lo hemos constatado en nuestro estudio. Tampoco se observaron diferencias en la prevalencia de caídas, insuficiencia renal crónica, la presentación clínica de artralgias, de síndrome depresivo o de hipertensión arterial (HTA). Por el contrario, los pacientes que tenían HPTC tenían una mayor prevalencia de urolitiasis. Disponemos de pocos estudios que analizan estos datos clínicos en la literatura que hemos podido consultar. Así, en una serie de casos publicada por Cusano *et al.* se incluyeron 9 pacientes que mostraron unos datos clínicos y bioquímicos muy similares a los obtenidos en nuestro trabajo<sup>3</sup>, mientras que en otra serie se obtuvo precisamente las conclusiones opuestas a las nuestras. En la serie de Amaral *et al.*, publicada con 33 casos, obtuvieron una prevalencia de urolitiasis del 18%, la misma prevalencia que tuvo el grupo control formado por pacientes con HPTC<sup>30</sup>.

Todas estas manifestaciones clínicas (artralgias, depresión) o la asociación de otras patologías como la HTA o la in-

suficiencia renal crónica pueden observarse en el HPT<sup>1,31-36</sup>, aunque hoy en día, con el desarrollo de las técnicas de laboratorio y los programas de prevención de la salud que incluyen determinaciones analíticas, el HPT suele diagnosticarse en la mayor parte de las ocasiones como una hipercalcemia asintomática, sin ninguna otra sintomatología<sup>1,35,36</sup>. Dado que precisamente la hipercalcemia es el signo guía en el diagnóstico del HPT, en el caso del HPTN el diagnóstico es más complicado y al mismo se llega por exclusión, después de un estudio más detenido<sup>2,4</sup>.

Los resultados obtenidos sobre el metabolismo mineral óseo indican que el remodelado óseo no difiere en las dos formas de HPT. Resultados similares a los nuestros han sido descritos en otros estudios<sup>2,4,11,30</sup>.

Tampoco apreciamos diferencias estadísticamente significativas en la PTH o la vitamina D. Debe destacarse que los valores medios de vitamina D, medidos por su metabolito de reserva, el 25HCC<sup>37</sup>, fueron bajos, en el rango de insuficiencia de vitamina D, la cual se define como valores séricos de 25HCC inferiores a 30 ng/ml<sup>38,39</sup>. Este hallazgo ha sido corroborado en otros estudios que coinciden con nuestros resultados<sup>4,36,40,41</sup>.

Tampoco hemos observado un comportamiento diferente del hueso en ambos grupos de pacientes, pues los valores de DMO tanto en la columna lumbar (L2-L4) como en la extremidad proximal del fémur en todas sus localizaciones (cuello femoral, total de cadera, trocánter e intertrocánter) fueron similares en ambos grupos, pudiendo, pues, afirmar que en el HPT primario normocalcémico no existen diferencias en la densidad mineral ósea con respecto al HPTC. Hemos obtenido el mismo hallazgo al estudiar el TBS, que ha sido estudiado en pacientes afectados de HPT y ha mostrado valores inferiores a los controles<sup>24</sup>, pudiendo indicar una afectación de la estructura trabecular y por ende de la calidad ósea<sup>23,25,26,41</sup>. Con respecto a la existencia de osteoporosis por densitometría o a la aparición de fracturas por fragilidad, no obtuvimos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes afectados de HPT. De hecho, la existencia de osteoporosis densitométrica se observó el mismo número de pacientes en cada grupo. No se observó ningún evento de fractura de cadera. No parece, por lo tanto, que existan diferencias clínicas en la afectación ósea en los pacientes con HPTN con respecto al HPTC.

La principal limitación del estudio es el pequeño tamaño muestral, debido a la dificultad habida para detectar los casos. Hay que decir que el HPTN es una entidad cuya incidencia y su prevalencia real es desconocida; sin embargo, al revisar la literatura, hemos comprobado que se trata de una entidad muy poco frecuente y que el número de casos en las distintas series es también bajo<sup>6,10-12,30,35</sup>.



**Conflicto de intereses:** Lo autores declaran no tener conflicto de intereses.



## Bibliografía

- Wang A, Yuan L. Primary hyperparathyroidism. *Clin Case Reports*. 2019; 7(4):849-50.
- Sfeir JG, Drake MM. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. In *Hyperparathyroidism: A Clinical Casebook*. Springer International Publishing. 2016. p. 157-7.
- Cusano NE, Maalouf NM, Wang PY, Zhang C, Cremers SC, Haney EM, et al. Normocalcemic hyperparathyroidism and hypoparathyroidism in two community-based nonreferral populations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(7):2734-41.
- Cusano NE, Cipriani C, Bilezikian JP. Management of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018; 32(6):837-45.
- Isakova T, Wolf MS. FGF23 or PTH: Which comes first in CKD. *Kidney Int*. 2010; 78(10):947-9.
- Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010; 54(2):106-9
- Al-Azem H, Khan A. Primary Hyperparathyroidism. *CAMJ*. 2011;183(10): 685-9.
- Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(2):335-9.
- Marques TF, Vasconcelos R, Diniz E, Rêgo D, Griz L, Bandeira F. Normocalcemic primary hyperparathyroidism in clinical practice: an indolent condition or a silent threat? *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2011;55(5):314-7.
- Chen G, Xue Y, Zhang Q, Xue T, Yao J, Huang H, et al. Is normocalcemic primary hyperparathyroidism harmful or harmless? *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2420-4.
- Pawlowska M, Cusano NE. An overview of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22(6):413-21.
- Bilezikian JP, Potts JT, El-Hajj Fuleihan G, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: A perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(12):5353-61.
- Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang Y, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2006;145(4):247-54.
- Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function - Measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 2006;354(23):2473-83.
- Rosenquist C, Fledelius C, Christgau S, Pedersen BJ, Bonde M, Qvist P, et al. Serum CrossLaps One Step ELISA. First application of monoclonal antibodies for measurement in serum of bone-related degradation products from C-terminal telopeptides of type I collagen. *Clin Chem*. 1998;44(11):2281-9.
- Dominguez Cabrera C, Sosa-Henríquez M, Traba M, Alvarez Villafaña E, De La Piedra C. Biochemical markers bone formation in the study of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 1998;8:147-51.
- De La Piedra C, Traba M, Domínguez Cabrera C, Sosa-Henríquez M. Biochemical markers of bone resorption in the study of postmenopausal osteoporosis. *Clin Chim Acta*. 1997;265:225-34.
- Garnero P, Vergnaud P, Hoyle N. Evaluation of a fully automated serum assay for total N-terminal propeptide of type I collagen in postmenopausal osteoporosis. *Clin Chem*. 2008;54(1):188-96.
- Sosa M, Saavedra P, Muñoz-Torres M, Alegre J, Gómez C, González-Macías J, et al. Quantitative ultrasound calcaneus measurements: Normative data and precision in the Spanish population. *Osteoporos Int*. 2002;13(6):487-92.
- Sosa M, Hernández D, Estévez S, Rodríguez M, Limiñana JM, Saavedra P, et al. The range of bone mineral density in healthy canarian women by dual X-ray absorptiometry radiography and quantitative computer tomography. *J Clin Densitom*. 1998;4:385-93.
- Cano A, del Pino del Montes J, Del Rio LM, Di Gregorio S, García-Vadillo J, Gómez C, et al. Valores referencia TBS en población sana española de ambos sexos. Proyecto SEIOMM-TBS. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2017;9(3):5-7.
- World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2013-6.
- Pothuau L, Barthe N, Krieg MA, Mehse N, Carceller P, Hans D. Evaluation of the Potential Use of Trabecular Bone Score to Complement Bone Mineral Density in the Diagnosis of Osteoporosis: A Preliminary Spine BMD-Matched, Case-Control Study. *J Clin Densitom*. 2009;12(2):170-6.
- Silva BC, Boutroy S, Zhang C, McMahon DJ, Zhou B, Wang J, et al. Trabecular bone score (TBS)-A novel method to evaluate bone microarchitectural texture in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(5):1963-70.
- Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, et al. Trabecular bone score: A noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res*. 2014;29:518-30.
- Harvey NC, Glüer CC, Binkley N, McCloskey E V, Brandi ML, Cooper C, et al. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. *J Clin Densitom*. 2013;98(2):1963-70.
- Leslie WD, Krieg MA, Hans D. Clinical factors associated with trabecular bone score. *J Clin Densitom*. 2013; 16(3):374-9.
- Raum K, Grimal Q, Varga P, Barkmann R, Glüer CC, Laugier P. Ultrasound to assess bone quality. *Curr Osteoporos Rep*. 2014;12(2):154-62.
- Wallach S, Feinblatt JD, Carstens JH, Avioli L V. The bone "quality" problem. *Calcif Tissue Int*. 1992;51(3):169-72.
- Amaral LM, Queiroz DC, Marques TF, Mendes M, Bandeira F. Normocalcemic versus hypercalcemic primary hyperparathyroidism: More stone than bone? *J Osteoporos*. 2012;2012.
- Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, Bollerslev J, Young JEM, Rejnmark L, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int*. 2017;28(1):1-19.
- Clarke BL. Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *Front Horm Res*. 2018;51:13-22.
- Costa-Guda J, Arnold A. Hyperparathyroidism. *Genet Bone Biol Skelet Dis*. 2017;391:599-615.
- Minisola S, Gianotti L, Bhadada S, Silverberg SJ. Classical complications of primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(6):791-803.
- Clarke BL. Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *Front Horm Res*. 2018;51(1):13-22.
- Silverberg SJ, Bilezikian JP. The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2006;2(9):494-503.
- Glendenning P, Inderjeeth CA, Holick M. Measuring vitamin D. *Clin Biochem*. 2012;38(12):901-6.
- McKenna MJ, Murray B. Vitamin D deficiency. *Endocrinol Diabetes A Probl Approach*. 2014;9781461486(3):293-304.
- 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.
- 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.
- Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: Consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2001;22(4):477-501.