

Originales

PROGRESSION OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM IN 56 PATIENTS. COMPARISON BETWEEN HYPERCALCEMIC AND NORMOCALCEMIC HYPERPARATHYROIDISM

Introduction: Primary hyperparathyroidism (PHP) is considered a relatively stable, asymptomatic disease. Normocalcemic PHP (NPHP) is now a recognized entity that is usually diagnosed through its associated complications (such as osteoporosis and nephrolithiasis).

Patients and method: We studied 56 patients with PHP who did not undergo surgery or who completed a minimum follow-up of 1 year before parathyroid surgery. The group was subdivided into patients with hypercalcemic PHP (HPPH) (27 patients) and those with NPHP (29 patients). The presence of comorbidities (hypertension, nephrolithiasis) was analyzed in the whole group and in each subset of patients, as was yearly progression of calcemia, phosphatemia, serum parathyroid hormone (PTH) and alkaline phosphatase, urinary calcium, glomerular filtration rate and bone mineral density in the lumbar spine during a follow-up period ranging from 1 to 5 years. Possible differences in these variables between HPPH and NPHP were also studied.

Results: A total of 55.4% of the patients were hypertensive and nephrolithiasis events were reported in 37.5%. No changes were observed in biochemical or densitometric variables over time or in the whole group or in the subgroups. Except for serum calcium, phosphate and PTH values, no differences were found between HPPH and NPHP.

Conclusions: PHP seems to be a relatively stable disease, although patients referred early to surgery with a short follow-up, who could have had more aggressive kinds of PHP, were not included in this study. The complications of NPHP are similar to those of HPPH and therefore we believe the same recommendations for surgery should be followed in both forms.

Key words: Primary hyperparathyroidism. Normocalcemic hyperparathyroidism. PTH. Parathyroid hormone. Calciuria. Calcemia. Phosphatemia. Osteoporosis. Nephrolithiasis.

Evolución del hiperparatiroidismo primario en 56 pacientes. Comparación entre hiperparatiroidismo hipercalcémico y normocalcémico

CRISTINA FAMILIAR^a, BÁRBARA CÁNOVAS^a, MANUEL ÁNGEL GARGALLO^b, JULIA SASTRE^a, AMPARO MARCO^a, ALMUDENA VICENTE^a, JOSÉ LÓPEZ^a Y ENRIQUE CASTRO^a

^aServicio de Endocrinología. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. España.

^bServicio de Endocrinología. Hospital Virgen de la Torre. Madrid. España.

Introducción: Actualmente, el hiperparatiroidismo primario (HPP) se considera una enfermedad escasamente sintomática y poco progresiva. El HPP normocalcémico (HPPN) es una entidad reconocida e identificada esencialmente por complicaciones asociadas al HPP (osteoporosis y urolitiasis).

Pacientes y método: Estudio de 56 pacientes con HPP no operados o con seguimiento mínimo de 1 año previo a la paratiroidectomía. Se subdividió a los pacientes en HPP hipercalcémico (HPPH) (27 pacientes) y HPPN (29 pacientes). Se pretendió analizar las comorbilidades (hipertensión arterial [HTA] y nefrolitiasis) en el grupo total y en cada subgrupo, valorar la evolución anual de calcemia, fosfatemia, paratirina (PTH) y fosfatasa alcalina séricas, calciuria, filtrado glomerular y densidad mineral ósea lumbar durante un período de 1 a 5 años y hallar posibles diferencias entre HPPH y HPPN para estas variables.

Resultados: El 55,4% de los pacientes presentaban HTA y se registraron episodios de nefrolitiasis en el 37,5% de los casos. No se apreciaron cambios a lo largo del tiempo en los parámetros bioquímicos y densitométricos ni en el grupo total ni por subgrupos. Excepto en los valores de calcio, fósforo y PTH séricos no se hallaron diferencias entre HPPH y HPPN.

Conclusiones: El HPP parece una enfermedad poco progresiva si bien no se incluyó en este estudio a los pacientes remitidos precozmente a cirugía con seguimiento previo escaso que podrían corresponder a casos más agresivos. El HPPN es una entidad asociada a complicaciones similares a las del HPPH por lo que pensamos debería someterse a los mismos criterios de derivación quirúrgica.

Palabras clave: Hiperparatiroidismo primario. Hiperparatiroidismo normocalcémico. PTH. Paratirina. Calciuria. Calcemia. Fosfatemia. Osteoporosis. Nefrolitiasis.

Correspondencia: Dra. C. Familiar.
Servicio de Endocrinología. Hospital Virgen de la Salud.
Av. de Barber, s/n. 45004 Toledo. España.
Correo electrónico: crisfami@terra.es

Manuscrito recibido el 21-9-2006 y aceptado para su publicación el 12-3-2007.

INTRODUCCIÓN

El hiperparatiroidismo primario (HPP) se considera actualmente una enfermedad escasamente sintomática dado que cerca del 80% de los casos se diagnostican por el hallazgo incidental de calcemias elevadas¹. La disponibilidad del calcio sérico en la analítica sistemática ha dejado obsoleta la era de los HPP diagnosticados por los síntomas clásicos y las complicaciones de la enfermedad (osteítis fibrosa quística, nefrolitiasis, disfunción neuromuscular y crisis hipercalcémica)^{2,3}. Los escasos estudios prospectivos a largo plazo en pacientes con HPP no operados^{4,5} y estudios más a corto plazo⁶⁻⁸ señalan una escasa progresión de la enfermedad en la mayoría de los pacientes. Pese a todo, las complicaciones en una cuarta parte de los sujetos con HPP⁴, así como la mejoría de los parámetros bioquímicos y densitométricos tras la paratiroidectomía, justifican la indicación quirúrgica en el 50% de los casos^{9,10}.

Por otro lado, según reconoce la última conferencia de consenso¹⁰, es cada vez más frecuente el hallazgo de hiperparatiroidismos primarios normocalcémicos (HPPN) diagnosticados en el curso del estudio etiológico de entidades tales como la nefrolitiasis y, sobre todo, la osteoporosis y la osteopenia.

Con el fin de aportar más información sobre la evolución natural de la enfermedad en nuestro medio y sobre la entidad HPPN de reciente resurgimiento, realizamos un estudio retrospectivo en una muestra de pacientes con HPP (algunos hipercalcémicos y otros normocalcémicos) no operados o antes de la intervención quirúrgica. Los objetivos de nuestro trabajo fueron:

- Analizar en estos pacientes la presencia y/o aparición de comorbilidades o complicaciones relacionadas con el HPP como la hipertensión arterial (HTA) y la litiasis renoureteral.
- Valorar anualmente la evolución de una serie de parámetros bioquímicos como la calcemia, la fosfatemia, las concentraciones de paratirina (PTH) y fosfatasa alcalina séricas, la calciuria, el filtrado glomerular (FG) y la densidad mineral ósea (DMO) lumbar (L1-L4).
- Valorar posibles diferencias entre los subgrupos HPP hipercalcémicos (HPPH) y HPPN basal y anualmente para las variables mencionadas.

PACIENTES Y MÉTODO

Pacientes

Se estudió de forma longitudinal a 56 pacientes procedentes de la consulta de endocrinología del Hospital Virgen de la Salud de Toledo incluidos en la base de datos del servicio con diagnóstico de HPP y seguimiento disponible de al menos 1 año (1-5 años) no operados (n = 28) o antes de la intervención quirúrgica (n = 28). No se incluyó a los pacientes con HPP operados y con seguimiento previo a la cirugía inferior a 1 año. Se propuso la paratiroidectomía a los pacientes según los criterios de las conferencias de consenso

de 1991 y/o 2002. Entre los 28 pacientes no operados, los motivos de no intervenir fueron: la edad avanzada (4 casos), el elevado riesgo quirúrgico por las comorbilidades asociadas (4 casos), el rechazo de la cirugía por el paciente (16 casos) y la falta de evidencia de criterios quirúrgicos en 4 pacientes (3 de ellos con HPPN).

Se subdividió a los pacientes en 2 grupos (HPPN y HPPH) según las cifras de calcemia corregida por albúmina sérica.

En los HPPH (n = 27) se incluyó a los pacientes con calcemia y PTH sérica superiores a 10,5 mg/dl y 65 pg/ml, respectivamente. A 26 pacientes del grupo HPPH se los diagnosticó por una calcemia elevada y comprobada posteriormente, mientras que en 1 caso de HPPH, descubierto a lo largo del estudio, por cólicos nefríticos bilaterales, la primera determinación normal de calcemia resultó siempre elevada de forma repetida.

El grupo HPPN (n = 29) se compuso de pacientes con calcemia en el rango normal del laboratorio (8,5-10,5 mg/dl) y PTH sérica superior a 65 pg/ml, habiendo descartado causas secundarias de HPP como el déficit de calcidiol (25-OHD) y la insuficiencia renal. Se excluyó del estudio a los sujetos con valores de 25-OHD por debajo de 20 ng/ml; 10 pacientes del grupo HPPN recibían tratamiento con vitamina D en el momento de entrar en el estudio por haber sido diagnosticados con anterioridad de deficiencia concomitante de 25-OHD y presentaban valores de 25-OHD superiores a 20 ng/ml con calcio sérico normal al inicio del estudio. Del mismo modo, se descartó la insuficiencia renal como causa secundaria de HPP, ya que basalmente la creatinina sérica (valor normal [VN], 0,7-1,2 mg/dl) resultó inferior a 1,3 mg/dl en todos los casos, y el FG medio inicial del grupo total se consideró normal ajustando a la edad de la muestra.

Se diagnosticó a los pacientes del grupo HPPN por el estudio de las siguientes entidades: osteoporosis (12 casos), otros procesos reumatológicos (5 casos), cólicos repetidos o complicados (6 casos), hipercalcemia aislada no confirmada posteriormente (4 casos) y cribado familiar de MEN 1 e HPP familiar (2 casos).

Durante el estudio, 14 pacientes recibieron bisfosfonatos durante un período variable (9 del grupo HPPN y 5 del grupo HPPH, todos ellos con diagnóstico de osteoporosis lumbar).

Métodos

La PTH intacta (VN, 10-65 pg/ml) se midió por inmunoanálisis electroquimioluminiscente tipo sándwich con el test intact-PTH de Roche Diagnostics, cuyo coeficiente de variación (CV) intraensayo es del 6,7%. Para la 25OHD se utilizó un inmunoanálisis quimioluminiscente competitivo (analizador Liaison, DiaSorin) cuyos CV intraensayo e interensayo oscilan entre el 7,7 y el 12,7% y el 11,6 y el 25%, respectivamente. Los valores de 25-OHD se consideraron insuficientes por debajo de 20 ng/ml por ser el umbral a partir del cual los valores de PTH comienzan a ascender. Las mediciones séricas de calcio (CV intraensayo, 0,9%, y CV interensayo, 1,5%), fósforo (VN, 2,5-4,5 mg/dl; CV intraensayo, 0,9%, y CV interensayo, 1,4%), fosfatasa alcalina (VN, 35-104 mU/ml; CV intraensayo e interensayo, 0,67%), albúmina (VN, 3,2-5 g/dl; CV intraensayo e interensayo del 0,39 y el 1,71%, respectivamente) y creatinina (CV intraensayo e interensayo del 0,7 y el 2,3%), así como urinaria de calcio (CV intraensayo e interensayo del 2,1 y el 2,2%, respectivamente), se efectuaron con método automa-

tizado Roche/Hitashi 747. La calciuria en orina de 24 h expresada en función de los kilogramos de peso se consideró elevada por encima de 4 mg/kg/día. El FG (en ml/min) se estimó con la fórmula de Cockcroft-Gault:

$$FG = (140 - \text{edad en años}) \times \text{peso en kg} / 72 \times \text{creatinina sérica en mg/dl} (\times 0,85 \text{ en el sexo femenino})$$

La DMO, expresada en g/cm² y en términos de T score, se midió (en algunos pacientes) con absorciometría dual de rayos X (DXA) en columna lumbar L1-L4 con el equipo Hologic QDR 1000, y se definió osteoporosis lumbar según los criterios de la OMS de 1994. La nefrolitiasis se estableció por los antecedentes y/o la aparición a lo largo del estudio de episodio sintomático de cólico renoureteral.

Análisis estadístico

Se utilizó el programa SPSS versión 11.0 para Windows para el análisis estadístico.

Los datos se expresan como media \pm 1 desviación estándar (DE) y se consideró significativa una $p < 0,05$. Para la comparación de medias de variables cuantitativas cada año respecto al año inicial se empleó la prueba de la t de Student para datos apareados, y la comparación de medias de variables cuantitativas entre los subgrupos HPPH y HPPN se realizó con la t de Student para datos no apareados. Se comparó el porcentaje de HTA y de nefrolitiasis entre HPPH y HPPN con el test de la χ^2 . Se calculó el coeficiente de correlación r de Pearson entre las variables PTH sérica y calcemia iniciales, así como PTH y fosfatemia iniciales para el grupo total.

RESULTADOS

Se reclutó a 56 sujetos con HPP cuyas características al inicio del estudio se describen en la tabla 1. No se hallaron diferencias en los datos demográficos entre los pacientes del grupo HPPH y HPPN. El tiempo medio de seguimiento fue de $2,9 \pm 1,6$ años. El 55,4% del total de pacientes presentaban HTA al inicio del

estudio sin diferencias entre subgrupos. Los valores iniciales de 25-OHD en el conjunto fueron de $23,9 \pm 11,08$ ng/ml habiendo descartado, como se mencionó previamente, el déficit de 25-OHD en el grupo HPPN antes de su inclusión en el estudio.

La comparación de los distintos parámetros analizados cada año respecto al año inicial se muestra en la tabla 2. En el grupo total, los valores de calcio, fósforo y PTH séricos basales no variaron significativamente en los 5 años siguientes. La calcemia basal, por definición, mayor en los HPPH que en los HPPN ($11,07 \pm 0,5$ frente a $9,95 \pm 0,6$ mg/dl; $p < 0,05$) tampoco sufrió modificaciones por subgrupos a lo largo del tiempo. La fosfatemia inicial fue inferior en los HPPH que en los HPPN ($2,79 \pm 0,7$ frente a $3,36 \pm 1,4$ mg/dl; $p < 0,05$) y se mantuvo la diferencia significativa a favor de los HPPN en los 3 años siguientes. El número de pacientes con hipofosfatemia fue mayor en los HPPN ($n = 10$) que en los HPPH ($n = 4$). El valor de PTH fue superior en los HPPH que en los HPPN (año inicial, $154,04 \pm 73,1$ frente a $112,9 \pm 40,9$ pg/ml; $p < 0,01$) permaneció estable en los años sucesivos.

En general, se encontró una correlación significativa entre los valores iniciales de PTH y de calcio sérico (correlación positiva; $r = 0,37$; $p < 0,05$) y los de PTH y de fosfato sérico (correlación negativa; $r = -0,28$; $p < 0,05$).

Se registraron episodios de nefrolitiasis sintomática en el 37,5% de los 56 pacientes: 7 del grupo HPPH (26%) y 14 (48%) del grupo HPPN ($p = 0,08$). Los valores de calciuria iniciales (media de $4,43 \pm 2,02$ mg/kg/día y superiores a 4 mg/kg/día en el 53,7% de los pacientes), similares en ambos subgrupos, no cambiaron en los años siguientes (tabla 2). No se pudo hallar correlación significativa entre los valores de calciuria y los antecedentes y/o aparición de nefrolitiasis.

Tampoco el FG descendió a lo largo de los 5 años respecto al año inicial (tabla 2) ni se mostró diferente entre HPPH y HPPN.

TABLA 1. Características de los pacientes con hiperparatiroidismo primario al iniciar el estudio

Media \pm 1 DE	Grupo total n = 56	HPPH n = 27	HPPN n = 29	p ^a
Edad (años)	61 \pm 12	62 \pm 14	60 \pm 10	NS
IMC (kg/m ²)	30,7 \pm 5,5	31,1 \pm 6,2	30,3 \pm 4,9	NS
Sexo (mujeres/varones)	50/6	23/4	27/2	NS
HTA, n (%)	51 (55,4)	15 (55,5)	16 (52,2)	NS
Calcio sérico corregido ^b (VN, 8,5-10,5 mg/dl)	10,49 \pm 0,82	11,07 \pm 0,52	9,95 \pm 0,66	< 0,05
Fosfato sérico (VN, 2,5-4,5 mg/dl)	3,08 \pm 1,12	2,79 \pm 0,78	3,36 \pm 1,41	< 0,05
PTH sérica (VN, 10-65 pg/ml)	132,7 \pm 61,7	154,0 \pm 73,1	112,9 \pm 40,9	< 0,05
Creatinina sérica (VN, 0,7-1,2 mg/dl)	0,91 \pm 0,13	0,92 \pm 0,16	0,91 \pm 0,11	NS
Fosfatasa alcalina sérica (VN, 35-104 mU/ml)	108,8 \pm 65,9	101,1 \pm 49,5	115,3 \pm 77,5	NS
Filtrado glomerular* (ml/min)	78,9 \pm 23,1	80,8 \pm 24,6	77,2 \pm 21,8	NS
Calciuria (mg/kg/min)	4,43 \pm 2,02	4,71 \pm 1,9	4,17 \pm 2,13	NS
DMO (L1-L4), T score	-2,76 \pm 1,7 (n = 17)	-2,52 \pm 0,8 (n = 13)	-2,83 \pm 1,9 (n = 4)	NS
DMO (L1-L4), g/cm ²	0,72 \pm 0,1 (n = 17)	0,76 \pm 0,8 (n = 13)	0,71 \pm 0,2 (n = 4)	NS

^aSignificación estadística para la diferencia entre HPPH y HPPN.

^bCalcemia corregida por albúmina sérica (sumando o restando 0,8 mg de calcio por cada g de albúmina inferior o superior a 4 g/dl, respectivamente).

*Filtrado glomerular calculado con la fórmula de Cockcroft-Gault (véase el texto).

DE: desviación estándar; DMO: densidad mineral ósea; HPPH: hiperparatiroidismo primario hipercalcémico; HPPN: hiperparatiroidismo primario normocalcémico; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; NS: no significativo; PTH: paratirina; VN: valor normal.

TABLA 2. Evolución de los parámetros bioquímicos y densidad mineral ósea (DMO) lumbar por año

	Año 0	n	Año 1	n	Año 2	n	Año 3	n	Año 4	n	Año 5	n
Calcemia corregida (mg/dl)												
Total	10,49 ± 0,8	56	10,56 ± 0,8	56	10,41 ± 0,7	40	10,24 ± 0,6	28	10,31 ± 0,5	24	10,3 ± 0,5	15
HPPH	11,07 ± 0,5	27	11,10 ± 0,6	27	10,99 ± 0,4	17	10,76 ± 0,4	12	10,81 ± 0,4	10	10,75 ± 0,2	7
HPPN	9,95 ± 0,6	29	10,05 ± 0,8	29	9,97 ± 0,5	23	9,85 ± 0,5	16	9,95 ± 0,4	14	9,90 ± 0,5	8
Fosfatemia (mg/dl)												
Total	3,08 ± 1,1	56	3,12 ± 1,0	56	3,05 ± 0,5	40	3,21 ± 0,5	27	3,04 ± 0,5	23	2,95 ± 0,5	15
HPPH	2,79 ± 0,7	27	2,80 ± 0,6	27	2,88 ± 0,5	17	2,89 ± 0,5	11	2,82 ± 0,3	9	2,91 ± 0,5	7
HPPN	3,36 ± 1,4	29	3,42 ± 1,26	29	3,18 ± 0,5	23	3,43 ± 0,4	16	3,19 ± 0,5	14	2,98 ± 0,6	8
PTH sérica (pg/ml)												
Total	132,7 ± 61,7	56	139,4 ± 61,9	53	123,8 ± 35,4	36	109,1 ± 36,6	26	136,9 ± 71,8	23	144,7 ± 94,0	14
HPPH	154,0 ± 73,1	27	157,5 ± 68,3	24	135,3 ± 41,3	15	128,4 ± 42,6	10	192,8 ± 84,2	9	208,1 ± 115,9	6
HPPN	112,9 ± 40,9	29	124,4 ± 52,7	29	115,6 ± 28,9	21	97,1 ± 27,2	16	101,1 ± 25,5	14	97,2 ± 29,1	8
Creatinina sérica (mg/dl)												
Total	0,91 ± 0,13	56	0,93 ± 0,12	56	0,92 ± 0,12	39	0,92 ± 0,15	26	0,95 ± 0,15	22	0,98 ± 0,15	15
HPPH	0,92 ± 0,16	26	0,92 ± 0,13	27	0,92 ± 0,12	16	0,96 ± 0,16	10	0,93 ± 0,18	9	0,94 ± 0,17	7
HPPN	0,91 ± 0,11	29	0,94 ± 0,11	29	0,93 ± 0,11	23	0,90 ± 0,15	16	0,96 ± 0,13	13	1,02 ± 0,05	8
Filtrado glomerular (ml/min) calculado (Cokroft-Gault)												
Total	78,9 ± 23,1	56	76,9 ± 22,1	55	76,2 ± 23,3	38	75,1 ± 21,7	26	76,1 ± 21,0	22	75,1 ± 22,8	15
HPPH	80,8 ± 24,6	27	77,0 ± 22,1	26	78,6 ± 29,4	15	74,8 ± 25,5	10	75,8 ± 26,4	9	75,0 ± 10,4	7
HPPN	77,2 ± 21,8	29	76,2 ± 22,2	29	76,0 ± 18,7	23	77,03 ± 19,6	16	77,6 ± 17,5	13	75,8 ± 19,7	8
Fosfatasa alcalina (mU/ml)												
Total	108,8 ± 65,9	52	102,3 ± 47,7	43	105,6 ± 43,1	28	95,05 ± 31,8	21	105,2 ± 27,9	16	108,5 ± 34,1	10
HPPH	101,1 ± 49,5	24	101,6 ± 41,3	21	98,4 ± 45,0	11	98,4 ± 38,2	11	102,2 ± 29,7	6	100,4 ± 42,8	5
HPPN	115,3 ± 77,5	28	103,0 ± 54,1	22	110,2 ± 42,4	17	91,3 ± 24,1	10	101,1 ± 25,6	10	-	5
Calciuria (mg/kg/día)												
Total	4,43 ± 2,02	50	4,44 ± 1,62	42	4,21 ± 1,85	26	4,00 ± 2,88	21	3,84 ± 2,32	17	3,32 ± 1,80	7
HPPH	4,71 ± 1,9	24	4,79 ± 1,89	19	4,98 ± 2,11	7	4,83 ± 3,89	9	5,06 ± 3,13	6	4,11 ± 1,95	3
HPPN	4,17 ± 2,13	26	4,15 ± 1,49	23	3,92 ± 1,72	19	3,37 ± 1,75	12	3,20 ± 1,54	11	3,43 ± 1,70	4
DMO (T score)												
Total	-2,76 ± 1,7	17	-3,04 ± 1,6	13	-2,50 ± 1,6	13	-3,23 ± 1,5	6	-2,78 ± 1,6	6	-2,75 ± 1,70	2
HPPH	-2,52 ± 0,8	4	-2,85 ± 1,2	3	-2,68 ± 2,3	4	-	0*	-	0*	-4,02*	1
HPPN	-2,83 ± 1,9	13	-3,09 ± 1,8	10	-3,09 ± 1,83	9	-3,23 ± 1,5	6	-2,78 ± 1,6	6	-1,49	1
DMO (g/cm ²)												
Total	0,72 ± 0,1	17	0,71 ± 0,2	13	0,78 ± 0,1	13	0,70 ± 0,1	6	0,74 ± 0,1	6	0,74 ± 0,2	2
HPPH	0,76 ± 0,8	4	0,79 ± 0,1	3	0,76 ± 0,2	4	-	0*	-	0*	0,6	1
HPPN	0,71 ± 0,2	13	0,70 ± 0,2	10	0,79 ± 0,1	9	0,70 ± 0,1	6	0,74 ± 0,1	6	0,88	1

*Para la DMO, p respecto al año 0 no valorable a partir del año 3 en los HPPH; para todos los demás parámetros, p resultó no significativa respecto al año 0 tanto en el grupo total como en cada subgrupo.

HPPH: hiperparatiroidismo primario hipercalcémico; HPPN: hiperparatiroidismo primario normocalcémico; PTH: paratirina.

El valor de la DMO en L1-L4 se halló disponible al comienzo del estudio en 17 sujetos (13 del subgrupo HPPN). En éstos, la T score basal de $-2,76 \pm 1,7$ ($0,72 \pm 0,1$ g/cm²) no sufrió modificaciones en los pacientes evaluados (n = 6 al cuarto año, todos del grupo HPPN). La DMO por años fue similar al comparar a los pacientes de uno y otro subgrupo hasta el segundo año (no se pudo realizar el análisis comparativo entre subgrupos en los años sucesivos por la escasez de datos). No se apreciaron modificaciones en los valores séricos de fosfatasa alcalina a lo largo del tiempo ni en el grupo total ni por subgrupos (tabla 2).

De los 28 casos finalmente operados (16 HPPH y 12 HPPN), todos cumplían algún criterio para la indicación quirúrgica desde el año inicial y el motivo de la demora en la intervención fue el rechazo inicial a la cirugía en los 28. Los resultados histopatológicos fueron de adenoma único de paratiroides en 20/28 (el 71%; 13 HPPH y 7 HPPN) y de hiperplasia paratiroides en 8/28 (el 29%; 3 HPPH y 5 HPPN).

DISCUSIÓN

Al igual que otros estudios epidemiológicos descriptivos^{6,11,12}, este trabajo señala un claro predominio del sexo femenino entre los HPP (89,3%). La edad de los pacientes en el momento de ser incluidos (61 ± 12 años) supera la edad al diagnóstico descrita en otros trabajos¹². El hecho de no incluir en nuestro estudio a pacientes con seguimiento inferior a 1 año, remitidos directamente a cirugía con criterios de severidad quizá más acusados, pudo haber influido. En efecto, la menor edad al diagnóstico se ha relacionado con una evolución más agresiva de la enfermedad^{4,13}. La prevalencia de HTA supera la de los sujetos sin HPP de la misma edad y oscila en un 30-45% entre los 60 y 65 años, que alcanza el 50% en mayores de 65 años¹⁴. La elevada prevalencia de HTA (55,4%) coincide con lo señalado en numerosos estudios¹⁵⁻¹⁷ al igual que la escasa progresión de las cifras de calcemia a lo largo del tiempo^{1,4,8,18}.

El HPPN es una entidad controvertida cuya existencia fue rechazada por autores de trabajos más antiguos que postulaban la presencia de un calcio iónico elevado pese a un calcio sérico total normal y por lo tanto insistían en la importancia de determinar el calcio iónico para el diagnóstico de HPP. Sin embargo, estudios más recientes¹⁹ indican que sólo el 20% de los casos de HPP con calcemia total en el rango normal presentan elevación del calcio iónico. Además muchos consideran suficiente, en el estudio del HPP, la evaluación del calcio sérico total en sujetos con valores de albúmina normales y sin alteraciones importantes del equilibrio ácido-base¹. Al igual que otros autores pensamos que el calcio total corregido por la albúmina aporta una información suficiente y que son infrecuentes los casos incorrectamente diagnosticados por la coexistencia de alteraciones severas del pH sérico con influencia potencial en los valores de calcio iónico^{20,21}.

En la actualidad, el HPPN, reconocido como una entidad propia en la última conferencia de consenso sobre HPP, representa un 10-20% de los HP primarios, descartando previamente formas secundarias de hiperparatiroidismo^{10,22}. La caracterización de esta entidad surgió de la observación de pacientes con PTH alta y calcemia total elevada inicialmente que resultó normal de forma repetida²³ como sucedió en 4 de los pacientes del grupo HPPN de nuestro estudio. Al igual que en nuestro trabajo, la mayoría de los pacientes con HPPN sometidos a paratiroidectomía presentaron en la histopatología un adenoma paratiroideo con normalización posquirúrgica de las cifras de PTH^{24,25}. Como hipótesis para explicar la normalidad del calcio sérico en estos casos se ha postulado una resistencia de los tejidos diana a la acción de la PTH²⁶.

Sin embargo, el interés más reciente por el HPPN procede del hallazgo de una PTH sérica alta en el estudio etiológico de la osteoporosis^{25,27}, como ocurre en 12 de los sujetos aquí presentados. En un estudio de pacientes con HPPN²⁷, un 16,6% de los casos se hicieron hipercalcémicos durante el seguimiento y un porcentaje similar presentó cifras altas de calcemia de forma intermitente, por lo que se plantea que el HPPN es una forma "incipiente" o "frustrada" de HPP. En nuestro caso, el 20,6% de los HPPN se identificaron por cifras elevadas de calcemia antes de su inclusión en el estudio, que repetidas anualmente fueron normales. Esta observación apoya la hipótesis de una posible hipercalcemia intermitente en una minoría de los casos de HPPN, ya que en el resto las calcemias se mantuvieron estables sin superar el valor superior normal. Tordjman et al²⁵ también observaron valores de calcemia estables en 12 sujetos con HPPN seguidos en promedio $4,1 \pm 3,2$ años.

De acuerdo con lo descrito en estudios de seguimiento, la PTH y los valores de fosfato sérico se mantuvieron sin cambios a lo largo del tiempo. El hallazgo de una correlación negativa entre los valores de PTH y la fosfatemia en este trabajo concuerda con la descripción de la acción inhibitoria directa que ejerce la PTH sobre la reabsorción tubular de fosfato²⁸.

La nefrolitiasis sintomática en el 37,6% de los sujetos supera la de otros estudios (un 15-25% en el momento del diagnóstico^{1,29,30}), lo que podría explicarse por el criterio utilizado en nuestro estudio para la definición de nefrolitiasis (sin comprobar su composición cálcica). No obstante, dado que el porcentaje de nefrolitiasis en el grupo HPPH (25,9%) se asemeja al de otros trabajos²⁹, pensamos que la mayor prevalencia de litiasis se debe fundamentalmente al gran número (20,6%) de sujetos del grupo HPPN diagnosticados por el estudio etiológico de cólicos renales repetidos o complicados.

En distintas publicaciones, la excreción urinaria excesiva de calcio descrita en el 40-50% de los HPP³¹⁻³³ no parece sufrir cambios en la mayoría de los casos⁴ al igual que señala nuestro trabajo. En nuestro estudio, no se pudo demostrar una diferencia en los valores de calciuria entre pacientes con o sin nefrolitiasis, quizá debido al pequeño tamaño muestral y al amplio concepto de litiasis aquí empleado. Recientemente, algunos estudios han señalado que en pacientes sin antecedentes de nefrolitiasis los valores de calciuria no son buenos predictores de los futuros cálculos^{4,10}. Pese a todo, la mayoría de los autores³⁴ sigue considerando la calciuria elevada como un factor de riesgo importante para el desarrollo de litiasis renal¹⁰ que representa actualmente la manifestación clínica más frecuente del HPP. Además, es importante poder identificar a los pacientes con riesgo de desarrollar litiasis por las concentraciones de calcio en orina u otros factores, ya que la paratiroidectomía ha demostrado reducir eficazmente la formación de nuevos cálculos^{4,35,36}. Así, muchos recomiendan el cribado de HPP en pacientes con nefrolitiasis e hipercalciuria incluso con valores normales de calcemia^{31,37,38}.

La posibilidad de haber incluido entre los HPPN algún caso de hipercalciuria idiopática en su variante renal parece improbable, dado que los pacientes con hipercalciuria idiopática suelen presentar valores normales o descendidos de PTH sérica³⁹⁻⁴¹, si bien cabe mencionar que algunos indican una elevación secundaria de PTH en algunas formas de hipercalciuria idiopática en las que predomina el mecanismo de reabsorción tubular renal de calcio sobre el mecanismo absorbivo intestinal^{42,43}.

La observación de una función renal estable también es compartida por otros autores y apoya el carácter poco progresivo de la enfermedad en la mayoría de los casos^{4,7,18,44}. La función renal similar entre HPPH y HPPN y la normalidad del FG ajustado a la edad^{45,46} descartan la posible insuficiencia renal como causa secundaria de HP en el subgrupo HPPN.

En cuanto a la DMO, la información disponible en este estudio dificulta la extracción de conclusiones acerca de la evolución del HPP en este campo. Sólo se pudo estudiar la DMO en un número limitado de sujetos en columna lumbar y no en hueso cortical que representa el tipo de hueso más dañado por el HPP⁴⁷. Tanto la administración de bisfosfonatos^{48,49} como de vitamina D^{50,51} (en 14 y 10 pacientes de nuestro traba-

jo respectivamente) pudo influir en la preservación de la masa ósea lumbar apreciada en los pacientes (en su mayoría mujeres posmenopáusicas). Sin embargo, la conservación de la DMO vertebral ha sido documentada en pacientes con HPP sin tratamiento⁵²⁻⁵⁴ por el efecto de predominio anabólico de la PTH sobre el hueso trabecular según los estudios histomorfométricos⁵⁵. No obstante, pensamos que la osteoporosis lumbar, definida por la T score (es decir, en términos de riesgo de fractura vertebral), justifica la indicación de cirugía ya que en el HPP se ha descrito una mayor incidencia de fracturas vertebrales^{56,57}, una mejora de la DMO de un 10-15% después de la paratiroidectomía^{18,58} y, sobre todo, una reducción posquirúrgica del riesgo de fracturas vertebrales⁵⁹.

Este trabajo corrobora el hecho de que el HPP, tal como se diagnostica en la actualidad, es una enfermedad escasamente progresiva. Sin embargo, no se incluyó aquí a pacientes operados con seguimiento previo a la cirugía inferior de 1 año, que podrían presentar formas más agresivas de la enfermedad (motivo de cirugía más precoz). Además, con este estudio se plantea el resurgimiento de una entidad rechazada hace años, el HPPN, mediante el estudio etiológico de complicaciones asociadas al HPP (osteoporosis esencialmente), que si bien cursa con cifras de PTH y calcio séricos inferiores, parece causar un efecto igualmente deletéreo en otros parámetros analizados por lo que debería someterse a los mismos criterios en cuanto a las indicaciones quirúrgicas.

BIBLIOGRAFÍA

- Silverberg SJ, Bilezikian JP. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81:2036-40.
- Albright G, Aub J, Bauer W. Hyperparathyroidism. A common and polymorphic condition as illustrated by seventeen proved cases from one clinic. *JAMA.* 1934;102:1276-87.
- Cope O. The study of hyperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med.* 1966;274:1174-82.
- Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med.* 1999;341:1249-55.
- Sholz DA, Purnell DC. Asymptomatic primary hyperparathyroidism: 10-year prospective study. *Mayo Clin Proc.* 1981;56: 473-8.
- Palmer M, Adami HO, Bergstrom R, Akerstrom G, Adami H, Jakobsson S, et al. Survival and renal function in persons with untreated hypercalcemia. Population-based cohort study with 14 years of follow up. *Lancet.* 1987;1:59-62.
- Rao DS, Wilson RJ, Kleerekoper M. Lack of biochemical progression or continuation of accelerated bone loss in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: evidence for biphasic disease course. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67:1294-8.
- Lind L, Jakobsson S, Palmer M, Lithell H, Wengle B, Ljunghall S. Cardiovascular risk factors in primary hyperparathyroidism: a 15-year follow-up of operated and unoperated cases. *J Intern Med.* 1991;230:29-35.
- NIH Consensus Development Panel: Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Consensus Development Conference Statement. *Ann Intern Med.* 1991;114:593-7.
- Bilezikian JP, Potts JT Jr, 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;87:5353-61.
- Wermers RA, Khosla S, Atkinson E, Grant C, Hodgson S, O'Fallon M, et al. Survival after the diagnosis of hyperparathyroidism. A population-based study. *Am J Med.* 1998;104:115-22.
- Wermers RA, Khosla S, Atkinson E, Hodgson SF, O'Fallon WM, Melton LJ. The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1965-1992. *Ann Intern Med.* 1997;126:433-40.
- Bondeson AG, Bondeson L, Thompson NW. Clinicopathological peculiarities in parathyroid disease with hypercalcaemic crisis. *Eur J Surg.* 1993;159:613-7.
- Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA.* 2003;290:199-206.
- Stefenelli T, Abela C, Frank H, Koller-Strametz J, Globits S, Bergier-Klein J, et al. Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: implications for follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:106-12.
- Lind L, Hvarfner A, Palmer M. Hypertension in primary hyperparathyroidism in relation to histopathology. *Eur J Surg.* 1991;157:457-9.
- Lind L, Ljunghall S. Pre-operative evaluation of risk factors for complications in patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Clin Invest.* 1995;25:955-8.
- Silverberg SJ, Gartenberg F, Jacobs TP, Shane E, Siris E, Staron RB, et al. Increased bone mineral density after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:729-34.
- Glendenning P, Stuckey BG, Gutteridge DH, Retallach RW, Stuckey BG, Kermod DG, et al. High prevalence of normal total calcium and intact PTH in 60 patients with proven primary hyperparathyroidism: a challenge to current diagnostic criteria. *Aust N Z J Med.* 1998;28:173-8.
- Oberleithner H, Greger R, Lang F. The effect of respiratory and metabolic acid-base changes on ionized calcium concentration. *Eur J Clin Invest.* 1982;12:451-5.
- Wang S, McDonnell EH, Sedor FA, Toffaletti JG. pH effects on measurements of ionized calcium and ionized magnesium in blood. *Arch Pathol Lab Med.* 2002;126:947-50.
- LoCascio V, Adami S, Galvanini G. Substrate-product relation of 1-hydroxylase activity in primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med.* 1985;313:1123-5.
- Lundgren E, Hagstrom DG, Lundin J. Primary hyperparathyroidism revisited in menopausal women with serum calcium in the upper normal range at population-based screening 8 years ago. *World J Surg.* 2002;26:931-6.
- Lundgren E, Ridefelt P, Akerstrom G, Ljunghall S, Rastad J. Parathyroid tissue in normocalcemic primary hyperparathyroidism recruited by health screening. *World J Surg.* 1996;20: 727-35.
- Tordjman KM, Greenman Y, Osher OE, Shenkerman G, Stern N. Characterization of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Am J Med.* 2004;117:861-3.
- Maruani G, Hertig A, Paillard M, Houillier P. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: evidence for a generalized target-tissue resistance to parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4641-8.
- Silverberg SJ, Bilezikian JP. "Incipient" primary hyperparathyroidism: a forme "frustrée" of an old disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5348-52.
- Murer H. Cellular mechanisms in proximal tubular Pi reabsorption: some answers and more questions. *J Am Soc Nephrol.* 1992;2:1649-65.

29. Silvelberg SH, Shane E, Jacobs TP, Siris ES, Gartenberg F, Seldin D, et al. Nephrolithiasis and bone involvement in primary hyperparathyroidism. *Am J Med.* 1990;89:327-34.
30. Bilezikian JP, Silverberg SH, Gartenberg F. Clinical presentation of primary hyperparathyroidism. En: Bilezikian JP, editor. *The parathyroids: basic and clinical concepts.* New York: Raven Press;1994. p. 457-70.
31. Parks J, Coe F, Favus M. Hyperparathyroidism in nephrolithiasis. *Arch Intern Med.* 1980;140:1479-81.
32. Broadus AE, Horst RL, Lang R, Littledike ET, Rasmussen H. The importance of circulating 1,25-dihydroxyvitamin D in the pathogenesis of hypercalciuria and renal stone in primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med.* 1980;302:421-6.
33. Silverberg SJ, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism still evolving? *J Bone Miner Res.* 1997;12:856-62.
34. Pak CYC, Holt K. Nucleation and growth of brushite and calcium in urine of stone formers. *Metabolism.* 1976;25:665-73.
35. Mollerup CL, Vestergaard P, Frokjaer VG, Mosekilde L, Christiansen P, Blichert-Toft M. Risk of renal stones events in primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery: controlled retrospective follow-up study. *BMJ.* 2002;325:807.
36. Piovesan A, Molieri N, Cassaso F, Emmolo I, Ugliengo G, Cesario F, et al. Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy. *Clin Endocrinol.* 1999;50:321-8.
37. Siperstein AE, Shen W, Chan AK, Duh QY, Clark OH. Normocalcemic hyperparathyroidism. Biochemical and symptom profiles before and after surgery. *Arch Surg.* 1992;127:1157-66.
38. Yendt ER, Gagne RJ. Detection of primary hyperparathyroidism, with special reference to its occurrence in hypercalciuric females with normal or borderline serum calcium. *CMAJ.* 1968;98:331-6.
39. Duncombe VM, Watts RWE, Peters TJ. Studies on intestinal calcium absorption in patients with idiopathic hypercalciuria. *Q J Med.* 1984;209:69-79.
40. Bataille P, Achard JM, Fournier A, Boudailliez B, Westeel PF, el Esper N, et al. Diet, vitamin D and vertebral mineral density in hypercalciuric calcium stone formers. *Kidney Int.* 1991;39:1193-205.
41. Insogna KL, Broadus AE, Dreyer BE, Ellison AF, Gertner JM. Elevated production rate of 1,25 dihydroxyvitamin D in patients with absorptive hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;61:490-5.
42. Coe FL, Canterbury JM, Firpo JJ, Reiss E. Evidence for secondary hyperparathyroidism in idiopathic hypercalciuria. *J Clin Invest.* 1973;52:134-42.
43. Zerwekh JE, Pak CYC. Selective effects of thiazide therapy on serum 1,25-dihydroxy-vitamin D and intestinal calcium absorption in renal and absorptive hypercalciurias. *Metabolism.* 1980;29:13-7.
44. Purnell DC, Scholz DA, Smith LH, Sizemore GW, Black MB, Glodsmith RS, et al. Treatment of primary hyperparathyroidism. *Am J Med.* 1974;56:800-9.
45. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:1-12.
46. Davies DF, Shoch NW. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest.* 1950;29:496-507.
47. Silverberg SJ, Shane E, De la Cruz L, Dempster DW, Feldman F, Seldin D, et al. Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 1989;4:283-91.
48. Parker CR, Blackwell PJ, Fairbairn KJ, Hosking DJ. Alendronate in the treatment of primary hyperparathyroidism-related osteoporosis: a 2-year study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4482-9.
49. Chow CC, Chan WB, Li JK, Chan NN, Chan MH, Ko GT, et al. Oral alendronate increases bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:581-7.
50. Silverberg SJ, Shane E, Dempster DW, Bilezikian JP. The effect of vitamin insufficiency in patients with primary hyperparathyroidism. *Am J Med.* 1999;107:561-7.
51. Kantorovich V, Gacad MA, Seeger LL, Adams JS. Bone mineral density increases with vitamin D repletion in patients with coexistent vitamin D insufficiency and primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3541-3.
52. Christiansen P, Steiniche T, Brixen K, Hessev I, Melsen F, Heickendorff L, et al. Primary hyperparathyroidism: Biochemical markers and bone mineral density at multiple skeletal sites in Danish patients. *Bone.* 1997;21:93-9.
53. Silverberg SJ, Gartenberg F, Jacobs TP, Shane E, Siris E, Staron RB, et al. Longitudinal measurements of bone mineral density and biochemical indices in untreated primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol metab.* 1995;80:723-8.
54. Parisien M, Cosman F, Mellish RW, Schnitzer M, Nieves J, Silverberg SJ, et al. Bone structure in postmenopausal hyperparathyroidism, osteoporotic, and normal women. *J Bone Miner Res.* 1995;10:1393-9.
55. Dempster DW, Parisien M, Silverberg SJ, Liang XG, Schintzer M, Sher V, et al. On the mechanisms of cancellous bone preservation in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1562-6.
56. Khosla S, Melton LJ, Wermers RA, Crowson CS, O'Fallon WM, Riggs BL. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population-based study. *J Bone Miner Res.* 1999;14:1700-7.
57. Kenny AM, MacGillivray DC, Pilbeam CC, Crombie HD, Raisz LG. Fracture incidence in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 1995;118:109-14.
58. Silverberg SJ, Locker FG, Bilezikian JP. Vertebral osteopenia: a new indication for surgery in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:4007-12.
59. Vestergaard P, Mollerup CL, Frokjaer VG, Christiansen P, Blichert-Joft M, Mosekilde L. Cohort study of risk fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *BMJ.* 2000;321:598-602.