



**López Gavilanez E<sup>1</sup>, Guerrero Franco K<sup>2</sup>, Segale Bajaña A<sup>2</sup>, Solórzano Romero N<sup>3</sup>, Navarro Chavez M<sup>3</sup>**

1 Servicio Endocrinología - Hospital Docente Policía Nacional Guayaquil N° 2 - Guayaquil (Ecuador)

2 Servicio Medicina Interna - Hospital Docente Policía Nacional Guayaquil N° 2 - Guayaquil (Ecuador)

3 Servicio Endocrinología - Hospital Luis Vernaza - Guayaquil (Ecuador)

# Cribado y caracterización bioquímica del hiperparatiroidismo primario en Guayaquil (Ecuador)

Correspondencia: Enrique López Gavilanez - Hospital Docente Policía Nacional Guayaquil N° 2 - Avenida de la Américas, s/n - Guayaquil (Ecuador)

Correo electrónico: enrique\_lopezg57@hotmail.com

Fecha de recepción: 02/01/2017

Fecha de aceptación: 07/03/2017

## Resumen

**Objetivos:** Conocer la prevalencia del hiperparatiroidismo primario (HPTP) mediante el cribado con la determinación de PTH y calcio iónico, en una muestra poblacional de Guayaquil (Ecuador).

**Materiales y métodos:** Estudio transversal, prospectivo, realizado entre el 1 enero de 2009 y el 30 noviembre de 2014, en 13.860 personas que acudieron a exámenes de control rutinarios. A todos se les determinó en suero la hormona paratiroidea (PTH), el calcio iónico, la creatinina sérica y la 25(OH) vitamina D total (VD total). Se confirmó el diagnóstico de HPTP si el nivel de PTH y/o calcio iónico se mantenía elevado al menos en dos ocasiones diferentes. Se excluyeron los casos con elevación de la creatinina sérica, malabsorción, hepatopatías crónicas, insuficiencia de vitamina D, o los que recibían tratamientos que alteran el metabolismo fosfocálcico.

**Resultados:** Se encontró 61 casos con la PTH elevada al menos en dos ocasiones diferentes. Entre estos, 34 presentaban insuficiencia de vitamina D y fueron excluidos del análisis. En 27 casos (4 hombres y 23 mujeres) se confirmó el diagnóstico de HPTP. La edad media en mujeres fue de  $64,5 \pm 15,4$  años y en hombres de  $71,3 \pm 12,8$  años; los valores de PTH medios fueron  $115 \pm 24,2$  pg/ml; de calcio iónico,  $5,15 \pm 0,4$  mg/dl; de VD total,  $47,1 \pm 20,2$  ng/ml; y de creatinina sérica  $0,84 \pm 0,2$  mg/ml; La prevalencia de HPTP corresponde a 2 casos por mil adultos (IC 95%: 1,71-2,18). El mayor incremento en la prevalencia ocurrió en mujeres  $\geq 60$  años.

**Conclusión:** En esta muestra, la prevalencia de HPTP es baja comparada con la reportada en series internacionales, siendo mayor en edades avanzadas y en mujeres. Con el cribado propuesto de PTH y calcio iónico encontramos en la mayoría de los casos la forma normocalcémica de HPTP.

**Palabras clave:** hiperparatiroidismo primario, cribado, calcio iónico, prevalencia, normocalcemia, epidemiología, vitamina D.



# Screening and biochemical characterization of primary hyperparathyroidism in Guayaquil (Ecuador)

## Summary

**Objectives:** To determine the prevalence of primary hyperparathyroidism (HPTP) using PTH and Ionic calcium screening in a population sample of Guayaquil (Ecuador).

**Materials and methods:** Prospective, cross-sectional study carried out between January 1, 2009 and November 30, 2014 of 13,860 people who attended routine control tests. All were tested in serum parathyroid hormone (PTH), ionic calcium, serum creatinine and the 25 (OH) total vitamin D (total VD). The diagnosis of HPTP was confirmed if PTH or Ionic calcium levels remained high at least in two different occasions. We excluded patients with raised serum creatinine, vitamin D insufficiency, malabsorption, chronic liver disease, or those receiving treatments that alter phosphocalcic metabolism.

**Results:** 61 cases were found with raised PTH on at least two different occasions. Among these, 34 presented vitamin D insufficiency and were excluded from the analysis. In 27 cases (4 men and 23 women) the diagnosis of HPTP was confirmed. The average age for women was  $64.5 \pm 15.4$  years and men of  $71.3 \pm 12.8$  years; average PTH values were  $115 \pm 24.2$  pg/ml; Ionic calcium,  $5.15 \pm 0.4$  mg/dl; total VD,  $47.1 \pm 20.2$  ng/ml; and serum creatinine  $0.84 \pm 0.2$  mg/ml; prevalence of HPTP corresponds to 2 cases per thousand adults (95% CI: 1.71-2.18). The greatest increase in prevalence occurred in women aged 60 years.

**Conclusion:** PTH prevalence in this sample is low compared to that reported in international series, being higher in advanced ages and in women. With the proposed screening for PTH and ionic calcium, we detected the normocalcemic form of HPTP in most cases.

**Key words:** primary hyperparathyroidism, screening, ionic calcium, prevalence, normocalcemia, epidemiology, vitamin D.

## Introducción

El hiperparatiroidismo primario (HPTP) es un trastorno endocrino relativamente común. Entre las enfermedades endocrinas ocupa el tercer lugar en frecuencia de diagnóstico<sup>1</sup>. El HPTP, se diagnostica usualmente en la sexta década de la vida, y suele ser más frecuente en mujeres<sup>1</sup>. Su presentación clínica se ha modificado en las últimas décadas, evolucionando desde una forma clásica con participación ósea y renal importante<sup>2</sup>, a la forma asintomática que actualmente observamos<sup>3</sup>.

La epidemiología del HPTP ha sido difícil de establecer, puesto que en la literatura internacional se recoge diferentes cifras sobre la incidencia y prevalencia en distintas poblaciones.

La prevalencia de HPTP depende de las poblaciones estudiadas y los métodos de detección utilizados. En estudios de poblaciones caucásicas oscila de 1 a 7 por cada 1.000 adultos<sup>4,6</sup>. Por estudios de cribado bioquímico se ha establecido una prevalencia de 1 a 21 por 1.000 adultos<sup>7-9</sup>. La incidencia varía también según las fuentes. Se han descrito estudios de incidencia con determinaciones de PTH y calcio total, en los que se informa tanto de tasas elevadas como bajas<sup>5,7,9-15</sup>.

En América Latina no abundan estudios sobre la epidemiología de la enfermedad, con excepción de los realizados en Recife (Brasil) por Eufrazino *et al.*<sup>16</sup>, Mautalen *et al.* en Argentina<sup>17</sup>, y en Chile por López *et al.*<sup>18</sup>. En Ecuador se encontró una prevalencia de HPTP de 7,1% en una muestra seleccionada de mujeres postmenopáusicas con masa ósea baja<sup>19</sup>.

El presente sería el primer estudio para evaluar la prevalencia del HPTP en la ciudad de Guayaquil (Ecuador), aplicando un cribado bioquímico uniforme, por medio de la medición simultánea de hormona paratiroidea (PTH) y calcio iónico sérico, y comparar nuestros resultados con los reportados en la literatura internacional.

## Material y métodos

Se trata un estudio epidemiológico descriptivo, prospectivo y de diseño transversal para determinar la prevalencia de HPTP durante el periodo comprendido entre el 1 enero de 2009 y el 30 noviembre de 2014 en 2 centros de referencia en la ciudad de Guayaquil. Según los datos del último Censo de población y vivienda del año 2010, proporcionados por el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos de Ecuador (INEC)<sup>20</sup>, la población de Guayaquil creció de 2.440.553 a 2.560.505 habitantes desde 2010 hasta 2014 (Tabla 1).

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación en el Hospital Docente Policía Nacional N° 2 de Guayaquil.

Se definió el diagnóstico de HPTP, cuando los niveles de PTH  $>72$  pg/ml (valores normales: 12-72 pg/ml) y/o de calcio iónico  $>5,6$  mg/dl (valores normales: 4,5-5,6 mg/dl) se mantenía elevado al menos en dos o más ocasiones diferentes. También se midió en suero la creatinina, la 25(OH) vitamina D total (D2+D3), y se realizó un estudio bioquímico básico (hemograma completo, glucemia, enzimas hepáticas, lípidos séricos, y productos nitrogenados).



Se realizó un cribado bioquímico con la medición de PTH y calcio iónico séricos en 13.860 personas residentes en la ciudad de Guayaquil (Figura 1), que acudieron a exámenes de control rutinarios en los hospitales que participaron en el estudio. Los pacientes acudían a consulta de Atención Primaria, donde se les solicitaba las pruebas de cribado. Los que regresaban para su control de rutina y presentaban niveles séricos de PTH y/o calcio que eran superiores a los rangos de referencia, fueron requeridos para llevar a cabo una evaluación adicional de los niveles de PTH y calcio iónico sérico.

El calcio iónico sérico se midió después de 12 horas de ayuno y sin uso de torniquete, en condiciones de anaerobiosis (tomando la muestra en tubo de vacío y destapando el tubo solo inmediatamente antes de realizar la prueba), y fue reportado sin corrección para pH, por medición directa con electrodo ion selectivo (equipo NOVA-8), con valores de referencia de 4,5 a 5,6 mg/dl.

La PTH sérica (molécula intacta) se midió con equipo SIEMENS Immulite 2000 (ensayo inmunométrico quimioluminiscente en fase sólida de dos sitios marcado con enzima), con valores de referencia de 12 a 72 pg/ml. La precisión intraensayo presentó un coeficiente de variación de 5,7, 4,3 y 4,2% para concentraciones de 72, 258 y 662 pg/ml, respectivamente, y un coeficiente de variación interensayo de 6,3 y 8,8% para concentraciones de 54 y 387 pg/ml, respectivamente. El límite de detección fue de 3,0 pg/ml y una linealidad hasta 500,000 sin efecto Hook. Se consideró que los niveles de PTH eran inadecuadamente "normales", cuando eran superiores al percentil 75 del valor de referencia (PTH  $\geq 57$  pg/ml), en presencia de hipercalcemia en 2 ocasiones diferentes.

El nivel sérico de 25(OH) vitamina D total (VD total=D3+D2), se midió por quimioluminiscencia, con valores normales: 30-70 ng/ml (equipo Centauro; ensayo competitivo de 1 paso con anticuerpo marcado con anti-fluorcéina). La precisión total presentó un coeficiente de variación de 11,1, 9,6, 9,8, 8,2, 7,8, 4,8% para concentraciones de 11,7, 18,0, 32,4, 49,9, 55,8, 132,1 ng/ml, respectivamente, con límite de detección de 3.2 y una linealidad hasta 150 ng/ml. Se consideró suficiencia valores  $\geq 30$  ng/ml; insuficiencia leve, entre 20-29 ng/ml; insuficiencia moderada, entre 10-19 ng/ml; y deficiencia grave,  $<10$  ng/ml<sup>21,22</sup>.

La integridad de la función renal se documentó en todos los casos midiendo los niveles séricos de creatinina sérica y calculando la depuración de creatinina endógena expresada en ml/min (formula corregida para edad, sexo, peso y creatinina sérica:

$$[140 - \text{edad (años)} \times \text{peso (kg)}] / [72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}] \times 0,85 \text{ (factor de corrección solo en mujeres).}$$

Los casos con un nivel de calcio y/o PTH elevados solamente en una ocasión se consideraron espurios y fueron excluidos. Se excluyeron también los casos con elevación de la creatinina sérica, malabsorción, hepatopatías crónicas, insufi-

Tabla 1. Proyección de la población ecuatoriana por años calendario, según cantones

Código	Nombre del cantón	2010	2014
901	Guayaquil	2.440.553	2.560.505

Fuente: Censo de población y vivienda del año 2010. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos de Ecuador (INEC)<sup>21</sup>.

ciencia de vitamina D o los que estuvieran recibiendo tratamientos que pudieran alterar el metabolismo fosfocálcico y/o los niveles de PTH (glucocorticoides, estrógenos, bisfosfonatos, tiazidas, litio, calcio). Todas las mediciones bioquímicas se realizaron en un solo laboratorio de referencia. Fueron incluidos en la muestra de cribado todas las mujeres y hombres de 20 años o más. El rango de edad osciló entre 20 y 89 años. Estratificamos los casos por sexo y grupos de edad: 24-50, 51-60, 61-70 y 71-89 (Figura 2). Los datos se expresan como medias y desviaciones estándar con los intervalos de confianza correspondientes, nivel de confianza 95%. Para la comparación de grupos utilizamos la prueba t de Student para medias independientes. Se consideró con significación estadística un valor de  $p < 0,05$ . La prevalencia de la enfermedad se calculó como el número de casos existentes dividido por la población cribada y expresado como una proporción de cada población de 1.000 adultos. Para el análisis de los datos se utilizó el programa informático Epidat versión 3.1.

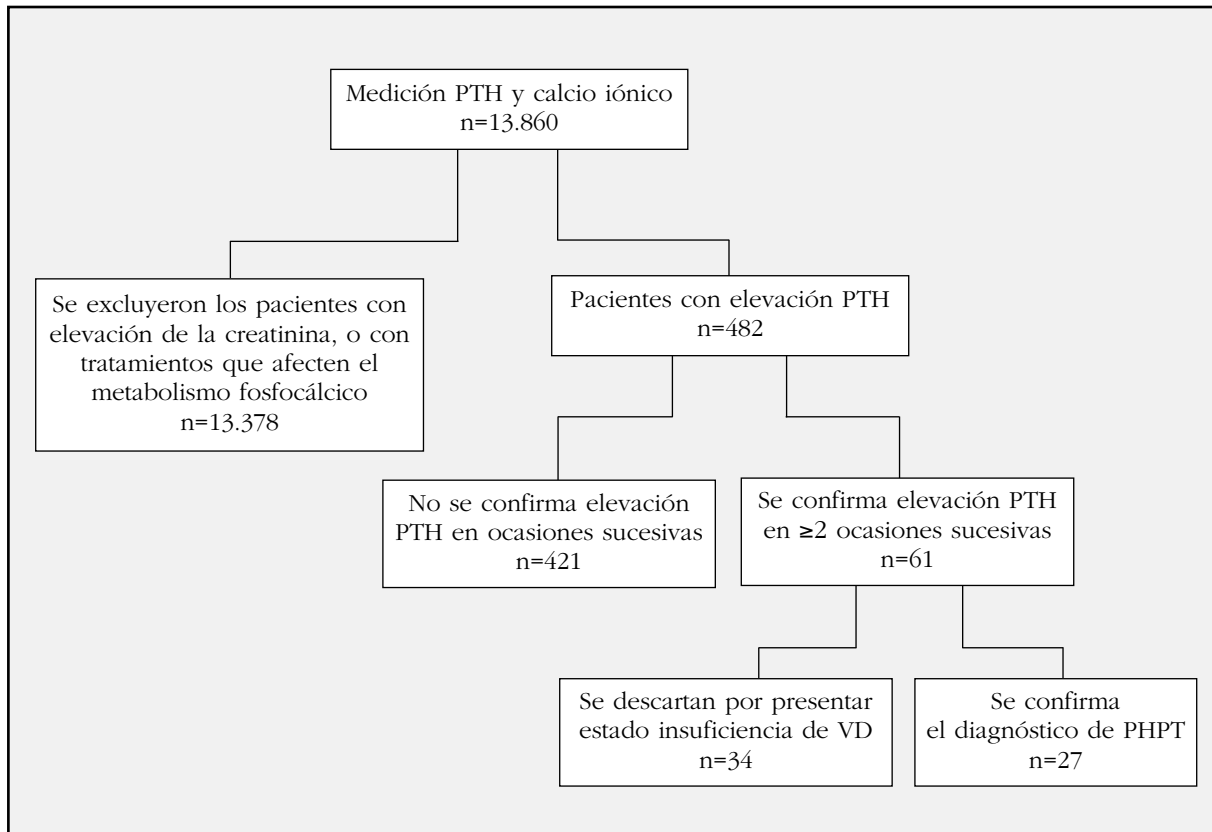
## Resultados

De las 13.860 personas evaluadas en el periodo del cribado, se encontró HPTP en 27 casos. Se excluyeron los pacientes (n=13.378) con elevación de la creatinina sérica y/o que estaban recibiendo tratamiento que afecten el metabolismo fosfocálcico (estrógenos, bisfosfonatos, litio, calcio, tiazidas). Fueron excluidos también los pacientes con creatinina sérica normal y sin tratamiento pero que tenían niveles normales de calcio iónico y PTH sérica. En 482 casos se encontró la PTH elevada en al menos una ocasión de varias sucesivas; 61 casos presentaron elevación de PTH en dos o más ocasiones, pero 34 de ellos tenían valores de VD total en rango de insuficiencia y fueron excluidos. En los 27 casos restantes, se confirmó el diagnóstico bioquímico de HPTP por la elevación de PTH en dos o más ocasiones (IC 95%: 105,01-124,18), función renal conservada (IC 95%: 0,765-0,915) y suficiencia de VD total ( $\geq 30$  ng/ml) (IC 95%: 39,12-55,09). En 25 casos (93%) el calcio iónico estaba en rangos normales (IC 95%: 5,0-5,29) y solo 2 (mujeres) presentaron valores mínimamente elevados (5,89 y 5,95 mg/dl, respectivamente).

El HPTP se diagnosticó con más frecuencia en mujeres que en hombres (4 hombres y 23 mujeres), con una relación 6:1; la mayoría de las mujeres (87%) eran menopáusicas (n=20).



Figura 1. Diseño del cribado de PHPT en Guayaquil (Ecuador)



HPTP: hiperparatiroidismo primario; PTH: hormona paratiroidea; VD: vitamina D.

En la tabla 2 se presentan los resultados de las variables bioquímicas de todos los pacientes con diagnóstico confirmado de HPTP.

En nuestra serie, el HPTP se diagnostica con mayor frecuencia a partir de la sexta década de la vida en las mujeres, con un promedio de edad de los casos alrededor de los 65 años (IC 95%: 57,82-71,12; rango entre 24 y 88) y un poco más tarde en hombres, a los 71 años (IC 95%: 50,95-91,55).

Los niveles de PTH superaban ampliamente el límite superior de lo normal y eran similares entre las mujeres y los hombres ( $p=ns$ ). A pesar de la gran elevación en los niveles de PTH, en casi todos los casos los niveles séricos de calcio iónico estaban en el rango de lo normal o eran ligeramente superiores (rango 4,52 a 5,95), y no eran diferentes entre hombres y mujeres ( $p=ns$ ). Los niveles séricos de vitamina D total se encontraron en el rango normal ( $>30$  ng/ml) en 27 casos, y no eran diferentes entre hombres y mujeres ( $p=ns$ ).

En 34 casos la vitamina D estaba en el rango de insuficiencia  $21,62 \pm 4,7$  ng/ml (IC 95%: 19,98-23,26) y fueron excluidos del análisis. En estos casos, no se realizó el reemplazo con vitamina D.

La creatinina sérica estuvo dentro de los rangos de lo normal en todos los casos (IC 95%: 0,76-0,91), así como la depuración de creatinina endógena calculada por la fórmula corregida.

La prevalencia de HPTP en esta muestra de la población de Guayaquil corresponde a 2 casos por cada mil adultos (IC 95%: 1,714-2,182). El mayor

incremento en la prevalencia de HPTP fue visto en mujeres  $\geq 60$  años y en hombres  $\geq 70$  años (Figura 2).

## Discusión

Los estudios de prevalencia de HPTP han sido realizados en su mayoría en poblaciones caucásicas<sup>4,6,7,10</sup>, por lo que no se dispone de información exhaustiva en otras etnias y razas de nuestra América latina. Solo recientemente, Yeh MW *et al.* informaron en un sub-grupo de raza hispana<sup>11</sup> una prevalencia ajustada por edad de 169,4 y de 54,8 por 100.000 mujeres y hombres, respectivamente. La población de Ecuador es multiétnica y el grupo mestizo es el mayoritario, con una estimación de 72% de la población total<sup>20</sup>.

Datos de estudios epidemiológicos demuestran que, en ciertas poblaciones en riesgo, por ejemplo en mujeres postmenopáusicas y masa ósea disminuida, la prevalencia oscila entre 2,1 a 11,5%<sup>19,23-25</sup>.

El HPTP es mucho más común entre las mujeres, con una proporción mujeres/hombres en edades superiores a los 60 años en el rango de 5 a 7:1<sup>17</sup>, lo cual está en concordancia con nuestros resultados.

El HPTP es reconocido como la causa más común de hipercalcemia en pacientes ambulatorios<sup>26</sup>, y en su forma clásica cursa con niveles elevados de PTH, litiasis renal, y afectación ósea severa<sup>1,9,27</sup>. Esta forma clásica aún es frecuente encontrarla en los países en vía de desarrollo, debido probablemente al tiempo de retraso en el diagnóstico y la poca accesibilidad a las mediciones de hormonas calcitropicadas y de calcio iónico<sup>27</sup>.



Figura 2. Casos de hiperparatiroidismo primario estratificados por edad y sexo

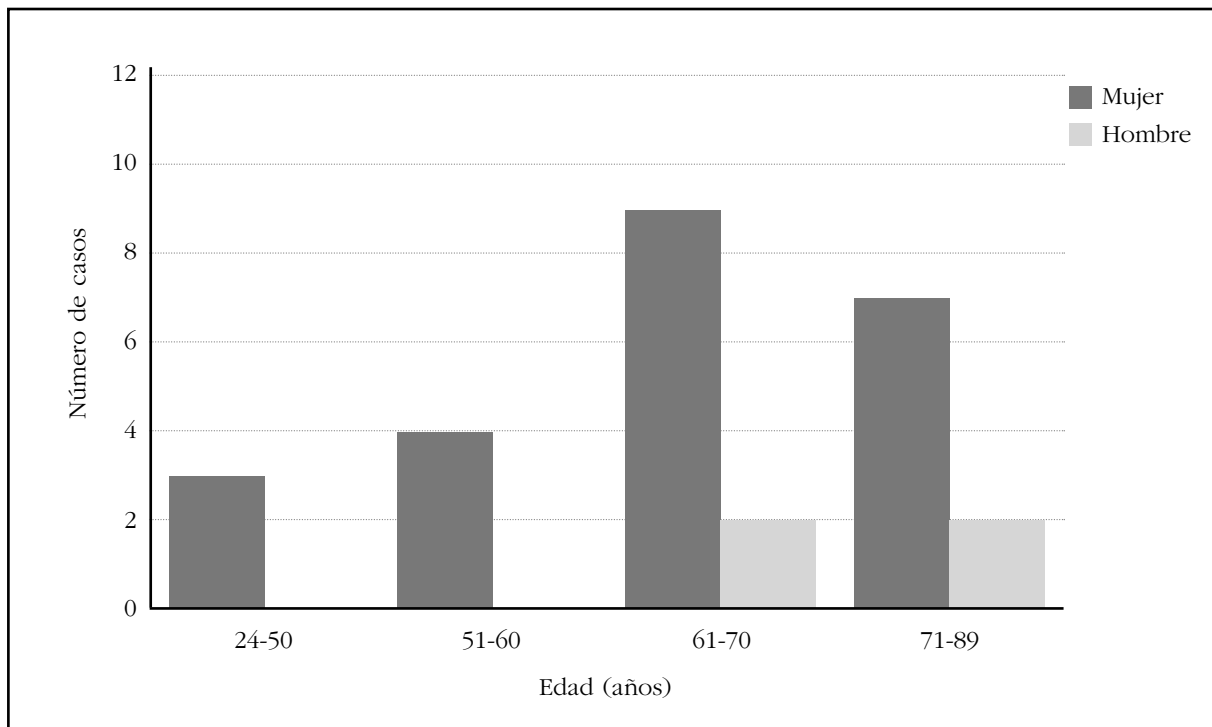


Tabla 2. Características bioquímicas de los casos con diagnóstico de hiperparatiroidismo primario confirmado

	Hombres (n=4)	Mujeres (n=23)	Total (n=27)
Edad, años	71,25 ± 12,76	64,2 ± 15,4	65 ± 1 5
PTH, pg/ml	113 ± 15,12	114,9 ± 25,8	114,6 ± 24,2
Calcio iónico, mg/dl	5,15 ± 0,36	5,15 ± 0,38	5,15 ± 0,37
Vitamina D total, ng/ml	44,2 ± 6,85	47,6 ± 21,8	47,3 ± 20,18
Creatinina sérica, mg/ml	0,85 ± 0,16	0,84 ± 0,19	0,84 ± 0,19

PTH: hormona paratiroidea. Los valores se expresan como media ± desviación estándar.

En 2008 se reconoció formalmente otra forma de presentación del HPTP, identificado como HPTP normocalcémico<sup>28</sup>, pero su descripción aún sigue siendo incompleta, particularmente con respecto a su epidemiología, historia natural y tratamiento. Los pacientes con esta afección carecen de las características clásicas del HPTP, y presentan niveles altos de PTH con calcio normal en suero, que se consideran signo temprano de la enfermedad<sup>29,30</sup>. El diagnóstico debe centrarse en la exclusión de todas las causas de hiperparatiroidismo secundario, particularmente la deficiencia de vitamina D (<30 ng/ml) y disminución de la función renal (Depuración de creatinina endógena <60 ml/min)<sup>30</sup>.

La prevalencia de HPTP normocalcémico varía según las fuentes entre 0,7 a 16,7%<sup>31-33</sup>, según el diseño de los estudios, las poblaciones estudiadas, edad, sexo y métodos utilizados. En nuestra serie la mayoría de los casos (93%) presentaban niveles elevados de PTH con calcio iónico en el rango de

lo normal o mínimamente elevados. Esto pondría de manifiesto que la detección se ha realizado en las primeras fases de la enfermedad<sup>34</sup> y/o que la forma predominante de presentación del HPTP en nuestra población es la forma normocalcémica.

La detección de casos con HPTP en estudios epidemiológicos se ha realizado usando una combinación de fuentes de datos bioquímicos, histopatológicos, radiológicos y clínicos<sup>5,6,13,14,35</sup>. Sin embargo, es necesario señalar que todas las fuentes de datos conllevan un sesgo considerable de los resultados. Tomando esto en cuenta, nuestro estudio revela algunos hallazgos que es necesario resaltar.

Aunque persiste cierta controversia en cuanto a la utilidad de la determinación de calcio iónico en suero, este es un método que permite de manera confiable la aproximación diagnóstica en el HPTP. La concentración de calcio total no refleja confiablemente el aumento previsto en la fracción libre, sobre todo en los casos con mínimo o ningún aumento del nivel de calcio sérico total<sup>29,36,37</sup>.



El cribado poblacional con la medición simultánea de PTH y calcio iónico séricos por lo menos en dos ocasiones nos permite la identificación eficaz y segura de los casos. La medición de los niveles de vitamina D y la evaluación de la integridad de la función renal nos permite separar las causas secundarias de hiperfunción paratiroidea. En términos generales, el uso de nuestro cribado bioquímico del HPTP, solucionaría el posible sesgo de investigación obtenidos en los resultados de otros estudios. Por ejemplo, si solo se usan los datos histopatológicos se produciría una mayor tasa de detección de la minoría de pacientes que son tratados quirúrgicamente. Otro sesgo podría encontrarse también en caso de pacientes con tiroidectomías, en los que puede encontrarse casualmente adenomas paratiroides en individuos normocalcémicos, pero estos pacientes no se pueden considerar como casos de HPTP<sup>38</sup>. En cuanto a los estudios radiológicos, no son un método apropiado para el cribado de HPTP por sus reducidas sensibilidad y especificidad<sup>39</sup>.

Entre las debilidades de nuestro estudio señalamos que no realizamos mediciones de calcio en orina, por lo que reconocemos que, en nuestra serie, no se puede excluir la presencia de casos con hipercalcemia idiopática o hipercalcemia hipocalciúrica familiar, aunque esta última es una enfermedad rara cuya prevalencia se ha estimado en 1 de cada 78.000 personas<sup>40</sup>. Hay que señalar también las limitaciones inherentes de la fórmula utilizada para calcular la depuración de creatinina endógena.

En conclusión, hemos caracterizado la serie más grande de pacientes con HPTP descrito hasta la fecha en nuestro país y documentamos la prevalencia de HPTP por primera vez en nuestra población. Comparada con las series internacionales, la prevalencia de HPTP es baja en esta muestra y es mayor en mujeres y en edades avanzadas. La presentación bioquímica corresponde en su mayoría a la forma normocalcémica de la enfermedad.

Nuestros datos pueden ayudar a las autoridades de salud a elaborar estrategias efectivas de prevención y tratamiento de las complicaciones esqueléticas (y no esqueléticas) del HPTP en nuestra población.

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

### Bibliografía

1. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2009;374(9684):145-58.
2. Díaz Curiel M, Rapado A, López Gavilanez E, Peramo B, Díez A. Type of bone loss involved in the follow up of surgical or medical treatment of primary hyperparathyroidism. In: Christiansen C, Overgaard K, eds. Proceedings of the third International Symposium on Osteoporosis, vol. 3;1990; Denmark. Copenhagen: Osteopress; 1990.1560-2 p.
3. Bilezikian JP, Potts JT Jr. Asymptomatic primary hyperparathyroidism: new issues and new questions—bridging the past with the future. *J Bone Miner Res*. 2002;17(suppl 2):N57-67.
4. Christensson T, Hellström K, Wengle B, Alveryd A, Wikland B. Prevalence of hypercalcaemia in a health screening in Stockholm. *Acta Med Scand*. 1976;200:131-7.
5. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Hodgson SF, O'Fallon WM, Melton LJ III. The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1965-1992. *Ann Intern Med*. 1997;126:433-40.
6. Adami S, Marcocci C, Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J Bone Miner Res*. 2002;17(Suppl 2):N18-23.
7. Jorde R, Bønaa KH, Sundsfjord J. Primary hyperparathyroidism detected in a health screening: The Tromsø Study. *J Clin Epidemiol*. 2000;53(11):1164-9.
8. Stenstrom G, Heedman PA. Clinical findings in patients with hypercalcaemia. A final investigation based on biochemical screening. *Acta Med Scand*. 1974;195:473-7.
9. Mundy GR, Cove DH, Fiske R. Primary hyperparathyroidism: changes in the pattern of clinical presentation. *Lancet*. 1980;1:1317-20.
10. Melton III L.J. The Epidemiology of Primary Hyperparathyroidism in North America. *J. Bone and Mineral Research*. 2002;17(Suppl 2):N12-7.
11. Yeh MW, Ituarte PH, Zhou HC, Nishimoto S, Liu IL, Harari A, et al. Incidence and Prevalence of Primary Hyperparathyroidism in a Racially Mixed Population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1122-9.
12. 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.
13. Muñoz Torres M, Jodar Gimeno E, Reyes García R, Martínez Díaz Guerra G, Amado JA, Gaztambide S. et al. Results from a national survey on the management of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2012;35:957-63.
14. Dedov II, Mokrysheva NG, Mirnaia SS, Rostomian LG, Pigarova EA, Rozhinskaia LI. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Russia (the first results from the database of federal state institution 'Endocrinological Research Centre'. *Problemy Endokrinologii*. 2011; 57(3):3-10.
15. Griebeler ML, Kearns AE, Ryu E, Hathcock MA, Melton LJ 3rd, Wermers RA. Secular trends in the incidence of primary hyperparathyroidism over five decades (1965-2010). *Bone*. 2015;73:1-7.
16. Eufrazino C, Veras A, Bandeira F. Epidemiology of primary hyperparathyroidism and its nonclassical manifestations in the city of Recife, Brazil. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2013;6:69-74.
17. Mautalen CA, Gallo Morando C, Torres Agüero M, Barcat JA, Arata RO, Molins M. Tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo. *Medicina (B Aires)*. 1972;32:150-8.
18. López JM, Sapunar J, Campusano C, Arteaga E, Rodríguez JA, León A, et al. Changes in the clinical presentation of primary hyperparathyroidism. Analysis of 84 cases. *Rev Med Chil*. 1993;121(3):265-72.
19. López Gavilanez E, Huamán Garaycoa F, Segale Bajaña A, Castillo Delvalle M, Macías Briones G. Screening for primary hyperparathyroidism in women with low bone mass. *Osteoporosis Int*. 2006;17(Suppl 2):S191.
20. <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/censo-de-poblacion-y-vivienda> (accedido el 1 diciembre 2015).
21. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. IOF Committee of Scientific Advisors (CSA) Nutrition Working Group. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporosis Int*. 2009;20(11):1807-20.
22. Mori H, Okada Y, Tanaka Y. Incidence of vitamin D deficiency and its relevance to bone metabolism in Japanese postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Intern Med*. 2015;54(13):1599-604.
23. Lundgren E, Hagström EG, Lundin J, Winnerbäck K, Roos J, Ljunghall S, et al. 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(8):931-6.
24. Lundgren E, Rastad J, Thruffell E, Akerström G, Ijunghall S. Population-based screening for primary hyperparathyroidism with serum calcium and parathyroid hormone values in menopausal women. *Surgery.* 1997;121(3):287-94.
  25. Misiorowski W, Zgliczyński W. Prevalence of primary hyperparathyroidism among patients with low bone mass. *Adv Med Sci.* 2012;57(2):308-13.
  26. Lafferty FW. Differential diagnosis of hypercalcemia. *J Bone Miner Res.* 1991;6(S2):S51-8.
  27. González L, López Gavilanez E, Tagle M, Morán B. Síndrome Neuromuscular Severo, hipercalcemia y tumor óseo. *Rev Esp Enf Metab Oseas.* 1997;6(5):181-4.
  28. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(2):335-8.
  29. López Gavilanez E, Huaman Garaycoa F, Garcés Santos JC, Marengo Baquerizo C, Reyes Aguirre G. Osteoporosis, elevated PTH and inadequately "Normal" Ionic Calcium. *Rev Esp Enf Metab Oseas.* 2005;14(3):52-4.
  30. Martínez Díaz-Guerra G; Jódar Gimeno E; Reyes García R; Gómez Sáez JM; Muñoz-Torres M. Normocalcemic primary hyperparathyroidism Recommendations for management and follow up 2013. *Endocrinol Nutr.* 2013;60(8):456.e1-5
  31. Cusano N, Wang P, Cremers S, Haney E, Bauer D, Orwoll E, et al. Asymptomatic normocalcemic primary hyperparathyroidism: characterization of a new phenotype of normocalcemic primary hyperparathyroidism. Poster session presented at: "33rd Annual Meeting of the American Society of Bone and Mineral Research"; September 16–20, 2011. San Diego, California. SU0167.
  32. Garcia-Martin A, Reyes-Garcia R, Munoz-Torres M. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: one-year follow-up in one hundred postmenopausal women. *Endocrine.* 2012;42(3):764-5.
  33. Berger C, Langsetmo L, Hanley D, et al. Relative prevalence of normocalcemic and hypercalcemic hyperparathyroidism in a community-dwelling cohort. Poster session presented at: "33rd Annual Meeting of the American Society of Bone and Mineral Research"; September 16–20, 2011. San Diego, California. SU0173.
  34. 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(10):4641-8.
  35. Yu N, Donnan PT, Murphy MJ, Leese GP. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK. *Clin Endocrinol.* 2009;71(4):485-93.
  36. Ladeson JH. Calcium Determination in Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 1991;6(Suppl 2):S33-41.
  37. Tee MC, Holmes DT, Wiseman SM. Ionized vs serum calcium in the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism: Which is superior?. *Am J Surg.* 2013;205(5):591-6.
  38. Carnaille BM, Pattou FN, Oudar C, Lecomte-Houcke MC, Rocha JE, Proye CA. Parathyroid incidentalomas in normocalcemic patients during thyroid surgery. *World J Surg.* 1996;20(7):830-4.
  39. Udelsman R, Pasiaka JL, Sturgeon C, Young JEM, Clark OH. Surgery for asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(2):366-72.
  40. Hinnie J, Bell E, McKillop E, Gallacher S. The prevalence of familial hypocalciuric hypercalcemia (FHH). *Calcif Tissue Int.* 2001;68(4):216-8.