

## TRATAMIENTO MÉDICO DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

### *Medical Treatment of Primary Hyperparathyroidism*

Ana Isabel SÁNCHEZ-MARCOS; Juan José CORRALES-HERNÁNDEZ; Ana HERRERO-RUIZ;  
Rosa Ana IGLESIAS-LÓPEZ; M.ª Teresa MORIES-ÁLVAREZ

*Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Salamanca. España.*

*Correspondencia: aisanchezm@saludcastillayleon.es*

Fecha de recepción: 19 de agosto de 2019

Fecha de aceptación: 22 de agosto de 2019

Fecha de publicación: 24 de agosto de 2019

Fecha de publicación del fascículo: 1 de septiembre de 2020

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Imágenes: Los autores declaran haber obtenido las imágenes con el permiso de los pacientes

Política de derechos y autoarchivo: se permite el autoarchivo de la versión post-print (SHERPA/RoMEO)

Licencia CC BY-NC-ND. Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional

Universidad de Salamanca. Su comercialización está sujeta al permiso del editor

**RESUMEN:** El diagnóstico de hiperparatiroidismo primario en pacientes sin criterio quirúrgico es cada vez más frecuente. Aunque la evidencia de calidad es escasa en algunos casos, cada vez se dispone de más datos que nos permiten conocer el efecto de los distintos fármacos sobre la calcemia, la afectación ósea y renal en pacientes sometidos a ellos durante periodos prolongados de tiempo.

**PALABRAS CLAVE:** Cinacalcet; Bifosfonatos; Vitamina D3; Denosumab; Hiperparatiroidismo primario.

**SUMMARY:** The diagnosis of primary hyperparathyroidism in patients without surgical criteria is increasingly frequent. Although quality evidence is scarce in some cases, last years there are more data available that allow us to know the effect of different drugs on calcemia, bone and kidney involvement in patients undergoing them for prolonged periods of time.

**KEYWORDS:** Cinacalcet; Bisphosphonates; Vitamin D; Denosumab; Primary Hyperparathyroidism.

## INTRODUCCIÓN

El hiperparatiroidismo primario (HPP) es un trastorno frecuente del metabolismo mineral, caracterizado por una excesiva producción de hormona paratiroidea (PTH) en relación a las necesidades de la homeostasis del metabolismo calcio-fósforo y el remodelado óseo. Es una enfermedad endocrinológica muy frecuente, con una prevalencia que varía entre 1 y 21/1000 según la población estudiada y el método utilizado para el diagnóstico. Es más frecuente en las mujeres (proporción 3:1 respecto a los varones) con una incidencia máxima entre los 50-60 años de unos 10-15 casos/100.000 año.[1] Un estudio reciente español estima en nuestro medio una incidencia de 9,95 casos /100.000 año [2].

La mayoría de los casos son esporádicos (95 %) aunque existe un grupo de formas familiares (5 %), relacionado con mutaciones genéticas, que es significativo por las demás anomalías patológicas que acompañan al hiperparatiroidismo. En el 85 % de los casos la causa es un adenoma paratiroideo único, el 15 % se corresponde con afectación glandular múltiple (hiperplasia difusa o adenomas múltiples) y menos del 1 % son carcinomas paratiroideos.[1]

La presentación clásica de la enfermedad con hipercalcemia franca y afectación ósea y litiasis renal ha ido evolucionando desde 1970 con la medición habitual de la calcemia en los analizadores hacia el diagnóstico en formas más precoces de la

enfermedad, en la que las hipercalcemias son más moderadas y la afectación ósea y renal aún no son manifiestas y, más recientemente, en lo que se cree que son las fases más incipientes del trastorno, el hiperparatiroidismo normocalcémico [3].

Aunque la paratiroidectomía sigue siendo el tratamiento de elección y el único definitivo, algunos pacientes no son candidatos a tratamiento quirúrgico o lo rechazan. Fundamentalmente se trata de los pacientes con hiperparatiroidismo primario asintomático o cuyas condiciones clínicas basales hacen poco recomendable la cirugía. Para estos pacientes estaría indicado el abordaje médico y farmacológico, con vigilancia periódica y reevaluación del criterio de indicación quirúrgica.

## TRATAMIENTO DEL HIPERPARATIROIDISMO

El tratamiento del hiperparatiroidismo sintomático siempre será quirúrgico salvo en aquellos casos en que la cirugía sea rechazada por el paciente o, en aquellos pocos casos en que las condiciones clínicas del paciente lo contraindiquen. Sin embargo, en los casos cada vez más frecuentes en nuestras consultas de hiperparatiroidismo primario asintomático, la indicación quirúrgica requiere del cumplimiento de al menos uno de los siguientes requisitos según las indicaciones del *Fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism* [4,5] (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios de paratiroidectomía en HPP asintomático.

Criterio	Valor
Calcio sérico	Exceda el límite máximo del laboratorio de referencia >1 mg/dL
Afectación ósea	DMO (DEXA): T-score <2.5 en columna lumbar, cadera total o 1/3 distal del radio
	Fractura vertebral por Rx, TAC, RM o VFA
	Filtrado glomerular (FG) <60ml/min
Afectación renal	Calciuria 24h >400mg/día o perfil urinario de riesgo de litiasis elevado
	Nefrolitiasis o nefrocalcinosis en Rx, ECO o TAC
Edad	<50años

Abreviaturas: DMO (densidad mineral ósea), DEXA (absorciometría de rayos X de energía dual), Rx (radiografía convencional), TAC (tomografía axial computerizada), RM (resonancia magnética), VFA (evaluación de fractura vertebral basada en imágenes DEXA), ECO (ecografía).

Aunque la paratiroidectomía ha demostrado mejorar la DMO y podría producir cierta mejoría en algunos aspectos relacionados con la calidad de vida, existen trabajos observacionales randomizados con seguimientos de más de una década en que se evidencia que existe un gran subgrupo de pacientes con HPP asintomático que pueden ser seguidos con manejo conservador sin progresión de la enfermedad durante ese tiempo [6]. Sin embargo, en un tercio de los pacientes se produjo un empeoramiento rápido (hipercalcemia, hipercalciuria y nefrolitiasis de nuevo diagnóstico) durante el primer año de seguimiento, lo que apoya la opinión de que estos se hubieran

beneficiado de un abordaje quirúrgico, y se produjo un descenso de DMO en la mayoría de los pacientes observados a partir de 8-10 años de seguimiento. Cómo distinguir a los pacientes que progresarán rápidamente de los que lo harán lentamente es una de las áreas de trabajo propuestas para el futuro [7].

Todos los pacientes con HPP asintomático no intervenido deben, dada la probable progresión de la enfermedad a sintomáticos, tener un seguimiento, según las guías del *Fourth International Workshop on the Management of Asintomatic Primary Hyperparathyroidism* [4], con una cuidadosa vigilancia periódica (Tabla 2).

Tabla 2. Seguimiento del HPP no intervenido.

	Periodicidad
Calcio sérico	Anualmente.
Afectación ósea	DEXA cada 1-2 años. Radiología si sospecha de fractura vertebral.
Afectación renal	Filtrado glomerular (FG) anualmente. Si sospecha nefrolitiasis: perfil bioquímico de litiasis, Rx, ECO o TAC

Abreviaturas: DEXA (absorciometría de rayos X de energía dual), Rx (radiografía convencional), TAC (tomografía axial computerizada), ECO (ecografía).

En estas últimas guías [4,5] se insiste en la necesidad de profundizar en la evaluación de la afectación ósea y renal de estos pacientes, ya que muchos presentan un deterioro significativo que puede pasar desapercibido, propugnando determinar el grado de fragilidad ósea para detectar fracturas asintomáticas (radiografía vertebral, *Trabecular Bone Score*) e incidiendo en la necesidad

de realizar análisis bioquímicos del perfil litiásico y pruebas de imagen para detectar la nefrolitiasis subclínica (Tabla 3).

Todos los pacientes HPP asintomático que se encuentren en seguimiento sin cirugía deben seguir unas medidas preventivas y, algunos, podrán además beneficiarse de tratamiento farmacológico [4,5,1,8].

Tabla 3. Recomendaciones para la evaluación ósea y renal de los pacientes con HPP asintomático.

Recomendado: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Panel bioquímico (calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, BUN, creatinina, FG)</li> <li>• PTHi por inmunoensayo de 2.ª o 3.ª generación</li> <li>• 25-OH-vitamina D3</li> <li>• DMO por DEXA (columna lumbar, cadera y 1/3 distal del radio)</li> <li>• Evaluación de columna lumbar (Rx o VFA)</li> <li>• Orina de 24h: calciuria, creatinina, perfil de riesgo de nefrolitiasis.</li> <li>• Imagen de abdomen (Rx, ECO, TAC)</li> </ul>
--

## TRATAMIENTO MÉDICO DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

SÁNCHEZ-MARCOS A I; CORRALES-HERNÁNDEZ J J; HERRERO-RUIZ A;  
IGLESIAS-LÓPEZ R A; MORIES-ÁLVAREZ M.ª T

### Opcional:

- HRpQTC
- TBS por DEXA
- Marcadores de remodelado óseo ( fracción ósea de la fosfatasa alcalina, osteocalcina, P1NP, CTX plasma, NTX orina.
- Excreción fraccionada de calcio en orina
- Análisis genético si sospecha causa genética HPP

Abreviaturas: BUN (nitrógeno ureico sérico), DMO (densidad mineral ósea), DEXA (absorciometría de rayos X de energía dual), Rx (radiografía convencional), TAC (tomografía axial computerizada), VFA (evaluación de fractura vertebral basada en imágenes DEXA), ECO (ecografía), HRpQTC (high-resolution peripheral quantitative computed tomography), TBS (total body score), P1NP (N-propéptido procolágeno tipo1), CTX (C-telopéptido cross-linked colágeno tipo 1), NTX (N-telopéptido colágeno tipo1).

### MEDIDAS PREVENTIVAS

- Evitar los factores que pueden agravar la hipercalcemia dentro de lo posible ( tiazidas, litio, depleción de volumen, inactividad o encamamiento prolongado, dieta rica en calcio (>1000mg/día).
- Favorecer la actividad física como medio para minimizar la resorción ósea.
- Asegurar una correcta hidratación (6-8 vasos diarios) para minimizar el riesgo de nefrolitiasis.
- Mantener una ingesta moderada de calcio (1000mg/día), ya que la restricción dietética podría aumentar la PTHi y empeorar la enfermedad ósea. En caso de calcitriol elevado, reducir ingesta (<800mg de calcio diarios), ya que en ese caso sí podría exacerbarse tanto la hipercalcemia como la hipercalcúria [9]
- Mantener una ingesta moderada de vitamina D (800-1000UI/día) para mantener unos niveles séricos de vitamina D3 de mínimo 20-30ng/mL, ya que su déficit estimula la producción de PTHi. La dosis diaria se ajustará para obtener dichos niveles séricos, en algunos trabajos se ha llegado incluso a las 2800UI diarias con buena tolerancia [10].

### TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

En cuanto al tratamiento farmacológico de HPP, además de los bifosfonatos por su efecto

sobre el hueso, y los calcimiméticos (cinacalcet) o la combinación de ambos, se dispone también de otros abordajes farmacológicos (tratamiento hormonal sustitutivo (THS) o raloxifeno en las mujeres, denosumab) que contribuyen minimizar el efecto de la PTH sobre el hueso.

#### 1. BIFOSFONATOS

Los bifosfonatos son potentes inhibidores de la resorción ósea, por lo que pueden ser útiles para mejorar la DMO de los pacientes HPP no intervenidos. Entre los bifosfonatos, el más estudiado en HPP ha sido el alendronato en dosis de 10mg diarios [11,12,13] mostrando aumentos significativos de la masa ósea pero reducciones de la calcemia transitorias y discretas en los primeros meses, que desaparecen con el tiempo (estudios a un máximo de 24 meses). No se evidenciaron diferencias entre hombres y e mujeres postmenopáusicas en cuanto al efecto del alendronato en HPP [5]. Alendronato ha demostrado también modificaciones tempranas de los marcadores de remodelado óseo (descenso del 66 % en los niveles de N-telopéptido colágeno tipo1 urinario a los 3 meses y 49 % de la fosfatasa alcalina ósea a los 6 meses)[13]. Un meta-análisis comparando los resultados en mejoras de DMO con tratamiento antiresortivo frente a paratiroidectomía, mostró incrementos a nivel de cadera y columna lumbar similares con ambos abordajes (estudios a un máximo de 24 meses) [14]. Dado que el HPP es una condición crónica y existen

limitaciones al uso prolongado de los bifosfonatos, la cirugía sigue siendo el tratamiento de elección para los pacientes con osteoporosis.

Otros bifosfonatos (pamidronato y risedronato) han sido escasamente estudiados en HPP (estudios con  $n < 20$  y duraciones de inferiores a 3 meses) y no se evidenciaron diferencias frente a placebo.

El tratamiento anti-resortivo debería considerarse en aquellos pacientes HPP con T-score en columna lumbar, cadera o tercio distal del radio igual o  $< -2.5$  o que presenten fracturas por fragilidad ósea.

## 2. CINACALCET

Es un agente calcimimético que actúa, como modulador alostérico, aumentando la sensibilidad de los receptores sensores del calcio (Ca SR) al calcio extracelular, de manera que reducen la PTH sérica y la reabsorción tubular de calcio, reduciendo así la calcemia.

Cinacalcet ha demostrado reducir la calcemia en el 70-80 % de los pacientes HPP y reducción de los niveles de la secreción de PTH sérica [15]. Este efecto se mantiene durante unos 5 años, aunque la calcemia se eleva a los niveles iniciales cuando se interrumpe el tratamiento. No ha demostrado beneficio en DMO, nefrolitiasis o marcadores de remodelado óseo. Existen ya datos disponibles del uso de cinacalcet en HPP en la práctica clínica habitual, fuera de ensayos clínicos controlados, demostrando datos de reducción de la calcemia sostenidos a partir del tercer mes de tratamiento y durante 12 meses, logrando mantener en normocalcemia al 70,9 % de los pacientes tratados [16].

No se ha observado diferente respuesta a cinacalcet en las formas familiares de HPP respecto a los casos esporádicos [5].

Los efectos secundarios más frecuentes son náuseas, artralgias, diarrea, mialgias y parestesias. La dosis media diaria en los distintos trabajos publicados más habitual está entre 30-90mg/diarios repartidos en dos dosis [15].

En la actualidad, la indicación aprobada en HPP es el tratamiento de la hipercalcemia en pacientes en los que estaría indicada la paratiroidectomía, pero ésta no es posible clínicamente [1].

## 3. COMBINACIÓN ALENDRONATO Y CINACALCET

Puesto que cinacalcet reduce la calcemia pero no mejora DMO y alendronato mejora la DMO pero no logra mantener la normocalcemia, parece razonable que en aquellos pacientes con hipercalcemia y baja DMO no subsidiarios de cirugía, el tratamiento combinado con ambos sea una opción. No disponemos de estudios randomizados evaluando los riesgos y beneficios de esta combinación pero sí de pequeños trabajos observacionales donde se observa la reducción de la calcemia y la mejora de la DMO durante 12 meses de tratamiento en el grupo de tratamiento combinado frente a cinacalcet en monoterapia [17].

## 4. OTROS FÁRMACOS

Se ha propuesto también para el subgrupo de pacientes mujeres postmenopáusicas con HPP el tratamiento dirigido al receptor de estrógenos, ya que podría disminuir la resorción ósea mediada por PTH y por lo tanto, contribuir a la reducción de la calcemia y una menor pérdida de hueso. En el caso del tratamiento con terapia hormonal sustitutiva, el descenso de la calcemia solo se objetivó en estudios no controlados. Sin embargo, un estudio randomizado, controlado con placebo durante 2 años demostró en mujeres postmenopausicas con HPP incremento de DMO y reducción de los niveles de fosfatasa alcalina 22 %, pero ninguna modificación en los niveles de calcio o PTH [18]. En otro trabajo posterior se observa que el beneficio en DMO persiste tras 4 años [19]. La indicación sería siempre la necesidad de terapia hormonal sustitutiva como tratamiento para la menopausia, no para el HPP, aprovechando que en este caso, tendríamos un beneficio adicional a nivel óseo para el HPP.

En cuanto al tratamiento con raloxifeno, existen muy pocos datos de trabajos con muy pocas pacientes y seguimientos de 8 semanas máximo; se observaron ligeros descensos de calcemia, osteocalcina y N-telopéptido sérico, pero no hubo cambios en PTH, fosfatasa alcalina o calciuria.

Otro fármaco propuesto para el tratamiento de la afectación ósea del HPP es el denosumab, dado su potente efecto antirresortivo y que ha podido utilizarse con éxito para controlar la hipercalcemia en los pacientes con carcinoma paratiroideo [20], pero aún no existen datos de su papel en el HPP.

En el caso de hipercalcemia muy marcada con hipercalcemia moderada o normal, el tratamiento con tiazidas disminuye la excreción urinaria de calcio, aunque no ha podido demostrarse que ello reduzca el riesgo de nefrolitiasis y existe el peligro de exacerbar la hipercalcemia [3,21].

#### TRATAMIENTO DE LA CRISIS HIPERCALCEMICA

La crisis hipercalcémica es una urgencia endocrinológica caracterizada por calcemias séricas >14mg/dL con disfunción multiorgánica. Generalmente ocurre en un paciente con HPP y su mortalidad puede llegar al 7 %. La afectación multiorgánica puede tener síntomas:

- Digestivos (anorexia, estreñimiento, náuseas, vómitos).
- Renales (deshidratación, oliguria e insuficiencia renal aguda).
- Neurológicos (debilidad muscular, confusión, letargia, coma).
- Cardiológicas (acortamiento del QT y arritmias).

Dada la potencial mortalidad del cuadro debe tratarse enérgicamente. Aunque el tratamiento definitivo sea la paratiroidectomía en los casos en que subyace un HPP (la mayoría), debe primero superarse la fase crítica mediante tratamiento médico.

- Corregir la deshidratación mediante repleción de volumen con suero salino isotónico 3-5 litros/día.

- Añadir diuréticos de asa (furosemida) a la hidratación para forzar la excreción urinaria de calcio ( siempre tras corregir primero la volemia).
- Bifosfonatos para frenar la resorción ósea osteoclástica (Zolodronato 4mg en infusión iv) es el procedimiento de elección actualmente.
- Calcitonina 4UI/Kg/12h im o sc hasta 6-8UI/Kg/6h. Dado que comienza a hacer efecto a las 6h pero su efecto se limita a las primeras 48h por la taquifilaxia, junto con la hidratación es el tratamiento inicial en espera de que los bifosfonatos comiencen a actuar.
- Corticoides: indicados para tratar la hipercalcemia por aumento de la reabsorción intestinal de calcio. Prednisona 20-40 mg/día o metilprednisolona (bolo inicial 1mg/Kg seguidos de 20mg/h iv). Máximo efecto en 2-5 días.
- En caso de que haya dificultades para la repleción de volumen (insuficiencia cardiaca o renal), síntomas neurológicos o hipercalcemia extrema (18-20mg/dL) se recurrirá a la diálisis con líquido dializador sin calcio.

#### CONCLUSIONES

- A pesar de que el tratamiento definitivo del HPP es la paratiroidectomía, existen casos cada vez más frecuentes de HPP asintomático sin criterio quirúrgico. Los criterios de cirugía aceptados actualmente son los recogidos en el Fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism [4].
- En los pacientes con HPP asintomático sin indicación quirúrgica se debe realizar un seguimiento como mínimo anual dado el riesgo de progresión de la enfermedad [4].
- Durante el seguimiento, si aparece hipercalcemia y no procede cirugía, cinacalcet ha demostrado ser eficaz y seguro en este grupo de pacientes [1,5,15,16].
- Durante el seguimiento, si aparece disminución de la DMO T-score <-2.5 o que presenten

fracturas por fragilidad ósea y no procede cirugía, alendronato ha demostrado ser eficaz en esta patología [5,11,12,13,14].

- La combinación cinacalcet-alendronato puede tener indicación en el grupo de pacientes HPP con hipercalcemia y disminución de DMO en que no proceda cirugía [17].
- La crisis hipercalcémica es una urgencia endocrinológica potencialmente letal y el tratamiento debe ser rápido y enérgico para estabilizar al paciente lo antes posible y proceder al tratamiento definitivo, que generalmente será la cirugía.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Muñoz-Torres M, García-Martín A. Hiperparatiroidismo primario. *Med Clin (Barc.)*. 2018; 150(6):226-232.
2. 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 Bone Mineral Res*. 2012; 35:957-63.
3. Caren G, Solomon. Primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 2018; 379:1050-9.
4. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R., Marcocci C., Potts JT. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(10): 3561-3569.
5. Marcocci C, Bollerslev J, Khan AA, Shoback DM. Medical management of primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(10):3607-3618.
6. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3462-70.
7. Nilsson I L. Primary hyperparathyroidism: should surgery be performed on all patients? Current evidence and residual uncertainties. *J Intern Med*. 2019; 285:149-164.
8. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2018; 391:168-78.
9. Locker FG, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Optimal dietary calcium intake in primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 1997; 102:543.
10. Rolighed L, Renjmark L, Sikjaer T, Heickendorff L, Vestegaard P, Mosekilde L et al. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: A randomized placebo, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99:1072-80.
11. Rossini M, Gatti D, Isaia G, Sartori L, Braga V, Adami S,. Effects of oral alendronate in elderly patients with osteoporosis and mild primary hyperparathyroidism. *J Bone miner Res*. 2001; 16:113-9.
12. 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.
13. Khan A, Bilezikian JP, Kung AW, Ahmed MM, Dubois SJ, Ho AY et al. Alendronate in primary hyperparathyroidism: A double-blind, randomized placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:3319-25.
14. Sankaran S, Gamble G, Bolland M, Reid IR, Grey A. Skeletal Effects of Interventions in Mild Primary Hyperparathyroidism: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(4):1653-1662.
15. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, et al. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:135-41.
16. Schwarz P, Body JJ, Cáp J, Hofbauer LC, Farouk M, Gessl A et al. The PRIMARA study: A prospective, descriptive, observational study to review cinacalcet use in patients with primary hyperparathyroidism in clinical practice. *Eur J Endocrinol*. 2014; 171:727-35.
17. Faggiano A, Di Somma C, Ramundo V, et al. Cinacalcet hydrochloride in combination with alendronate normalizes hypercalcemia and improves bone mineral density in patients with primary hyperparathyroidism. *Endocrine* 2011; 39: 283-7.

## TRATAMIENTO MÉDICO DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

SÁNCHEZ-MARCOS A I; CORRALES-HERNÁNDEZ J J; HERRERO-RUIZ A;  
IGLESIAS-LÓPEZ R A; MORIES-ÁLVAREZ M.ª T

18. Grey AB, Stapleton JP, Evan MC, Tatnell MA, Reid IR. Effect of hormone replacement therapy on bone mineral density in postmenopausal women with mild primary hyperparathyroidism. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 1996; 125:360-8.
19. Orr-Walker BJ, Evans MC, Clearwater JM, et al. Effect of hormone replacement therapy on bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism: four year follow-up and comparison with healthy postmenopausal women. *Ann Intern Med* 2000; 160:2161.
20. Eller-Vainicher C, Palmieri S, Cairoli E et al. Protective effect of denosumab on bone in older women with primary hyperthyroidism. *J Am Geriatr Soc* 2018; 66:518.
21. Tsvetov G, Hirsch D, Shimon I et al. Thiazide treatment in primary hyperparathyroidism - a new indication for an old medication? *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102:1270-6.