Hiperparatiroidismo Primario
Puesta el día

M Muñoz Torres

Unidad de Metabolismo Óseo. UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario San Cecilio.

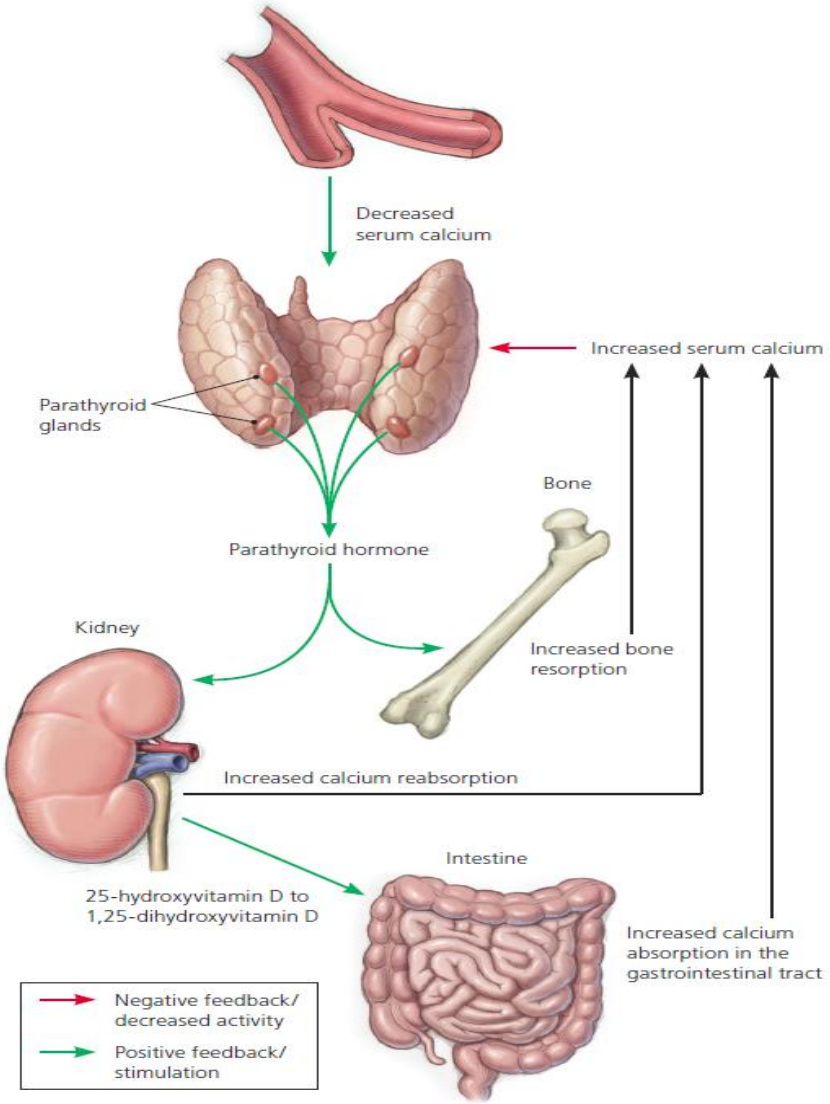
Departamento de Medicina. Universidad de Granada

HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN CECILIO

COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE GRANADA

Glándulas paratiroides y metabolismo del calcio

↑↑ PTH

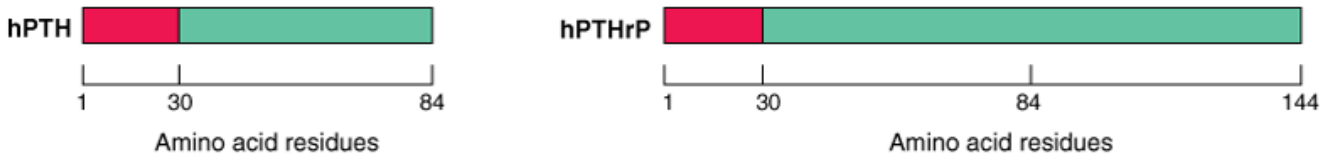


↑↑ Ca

Am Fam Physician. 2013

Semejanzas entre PTH y PTHrP

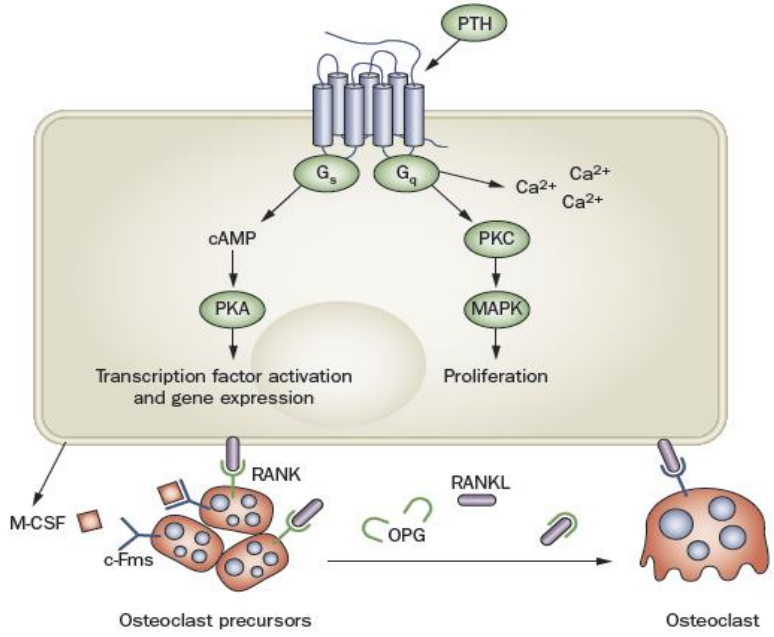
	1			5				10						15						20						25						30
hPTH	H-ALA	VAL	SER	GLU	ILE	GLN	LEU	MET	HIS	ASN	LEU	GLY	LYS	HIS	LEU	–ASN	SER	MET	GLU	ARG	VAL	GLU	TRP	LEU	ARG	LYS	LYS	LEU	GLN	ASP
hPTHrp	–	–	–	–	HIS	–	–	LEU	–	ASP	LYS	–	–	SER	ILE	GLN		LEU	ARG		ARG	PHE	PHE		HIS	HIS	LEU	ILE	ALA	GLU



Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: http://www.accessmedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

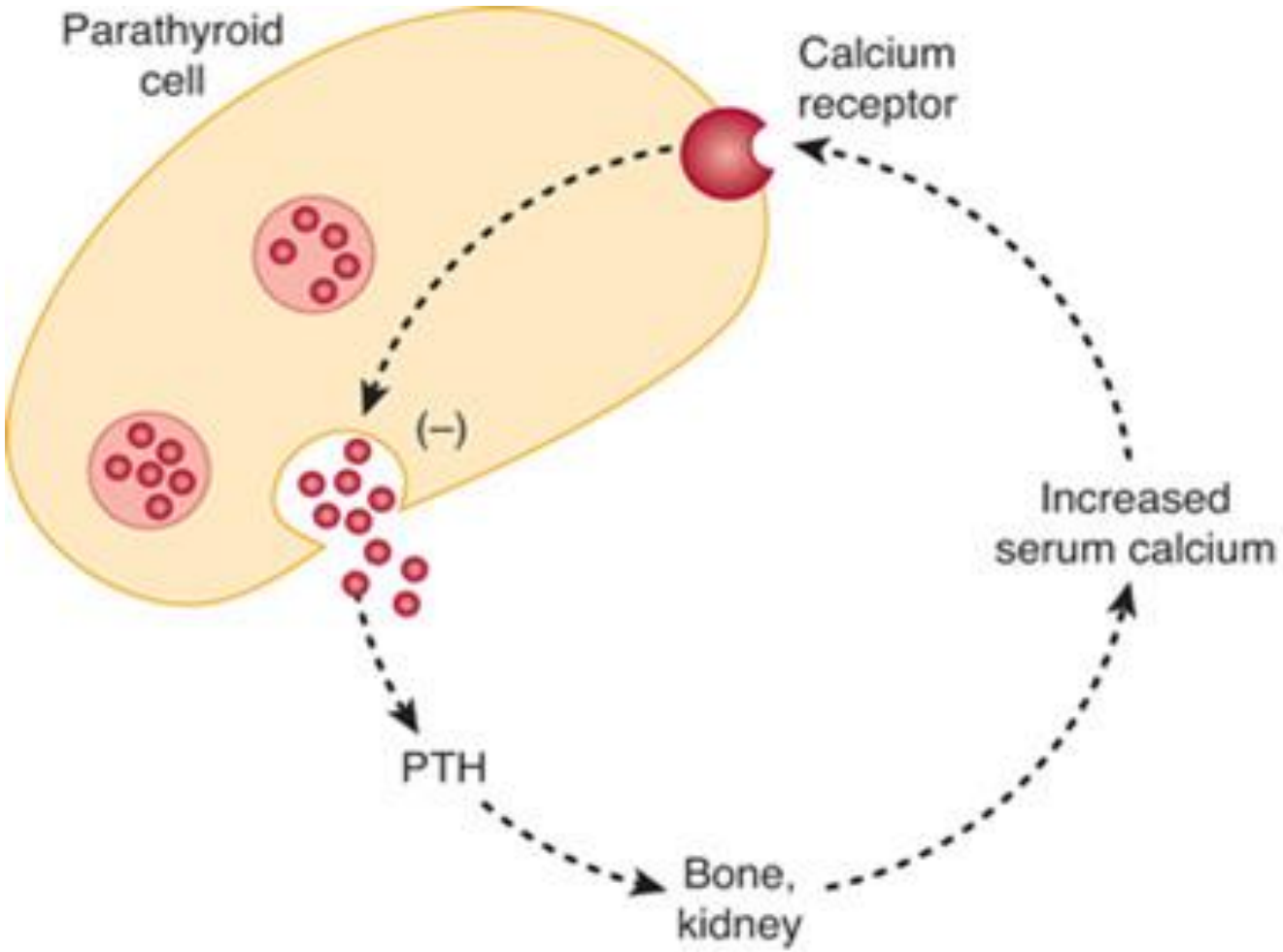
PTH1R



Receptor común PTH/PTHrP

Nat. Rev. Endocrinol 2011

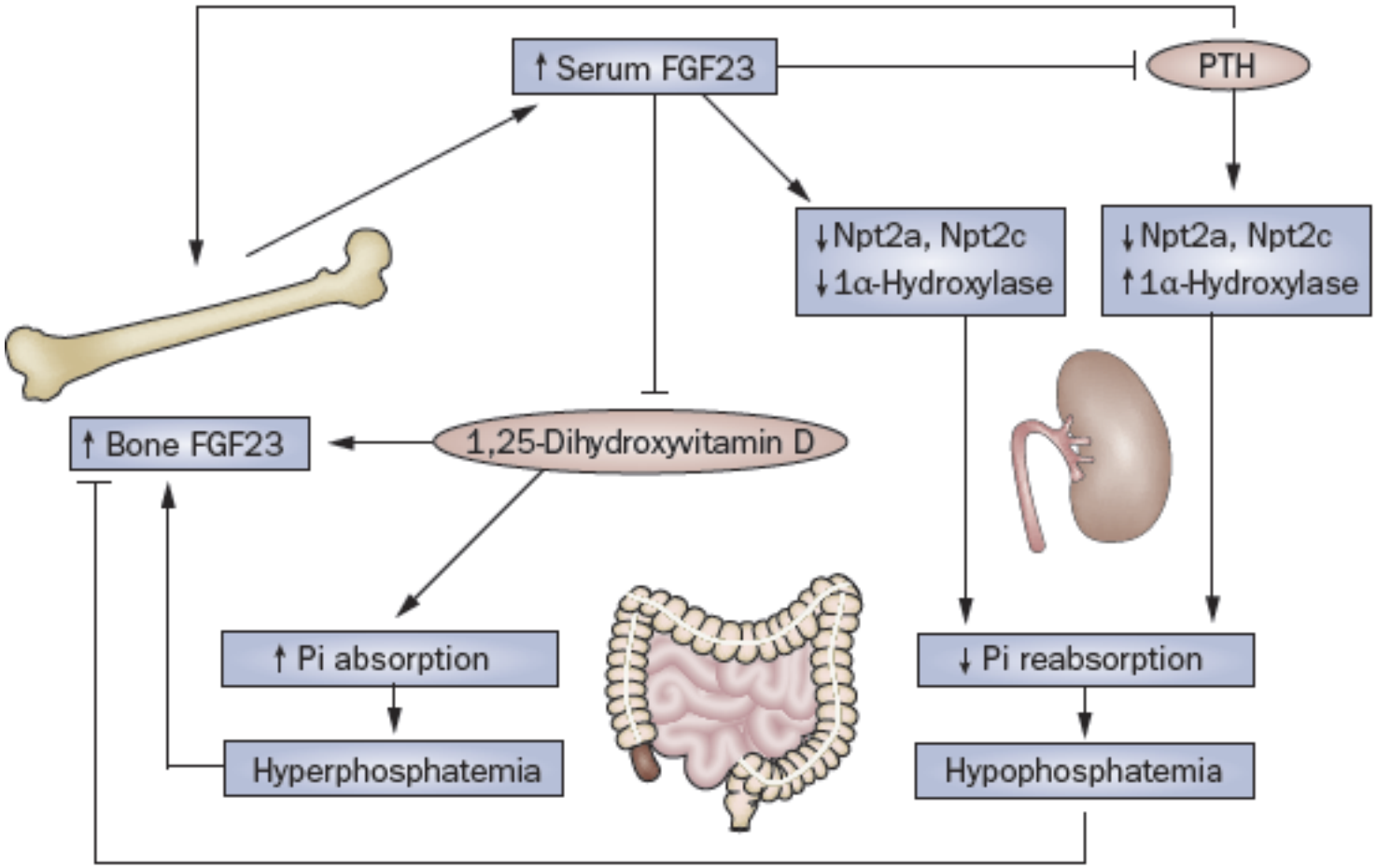
Receptor sensor de calcio (CaSR)



Source: McPhee SJ, Hammer GD: *Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine, 5th Edition:* http://www.accessmedicine.com

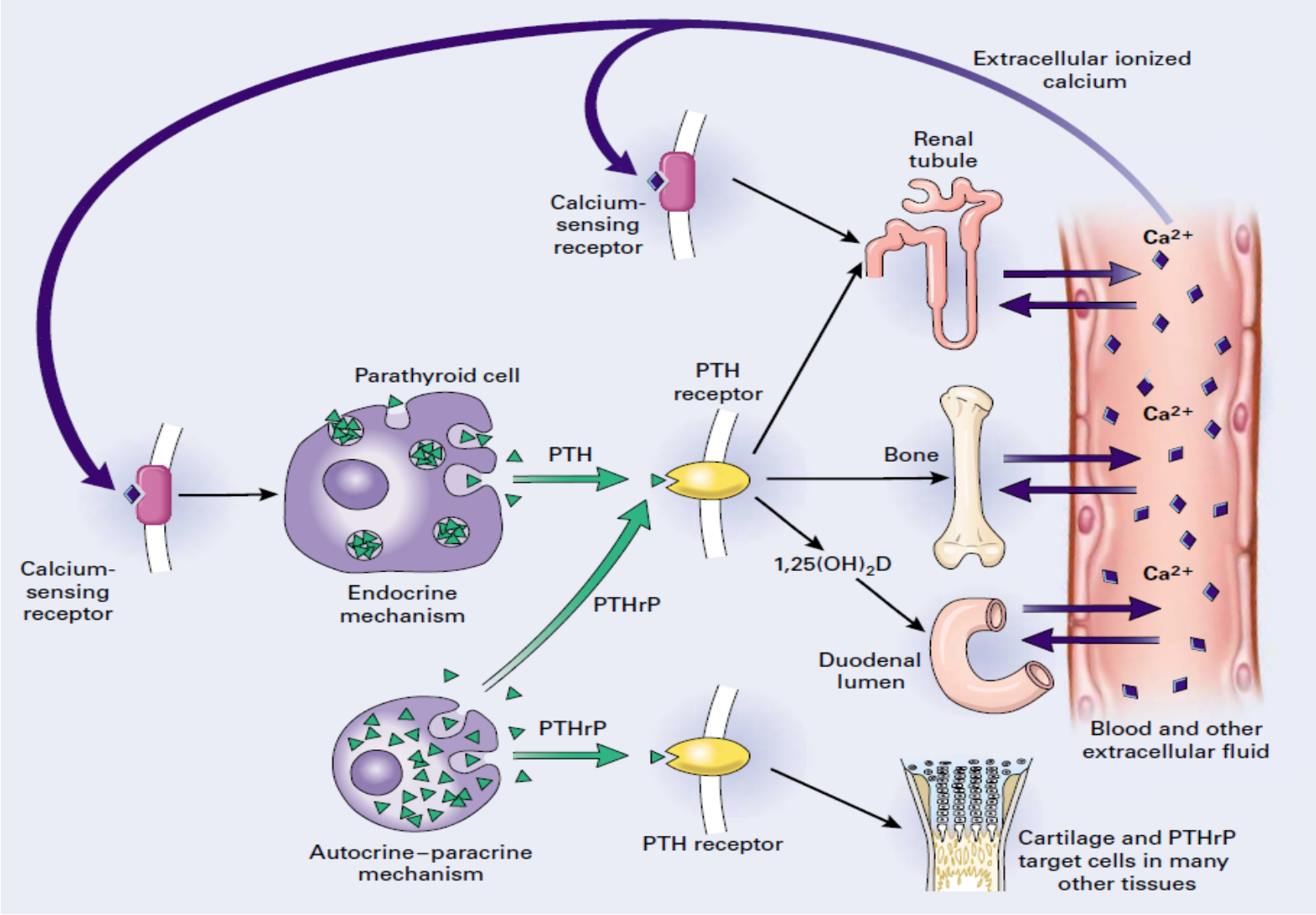
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

PTH regula el metabolismo del fosfato



Farrow, E. *Nat. Rev. Nephrol* 2010

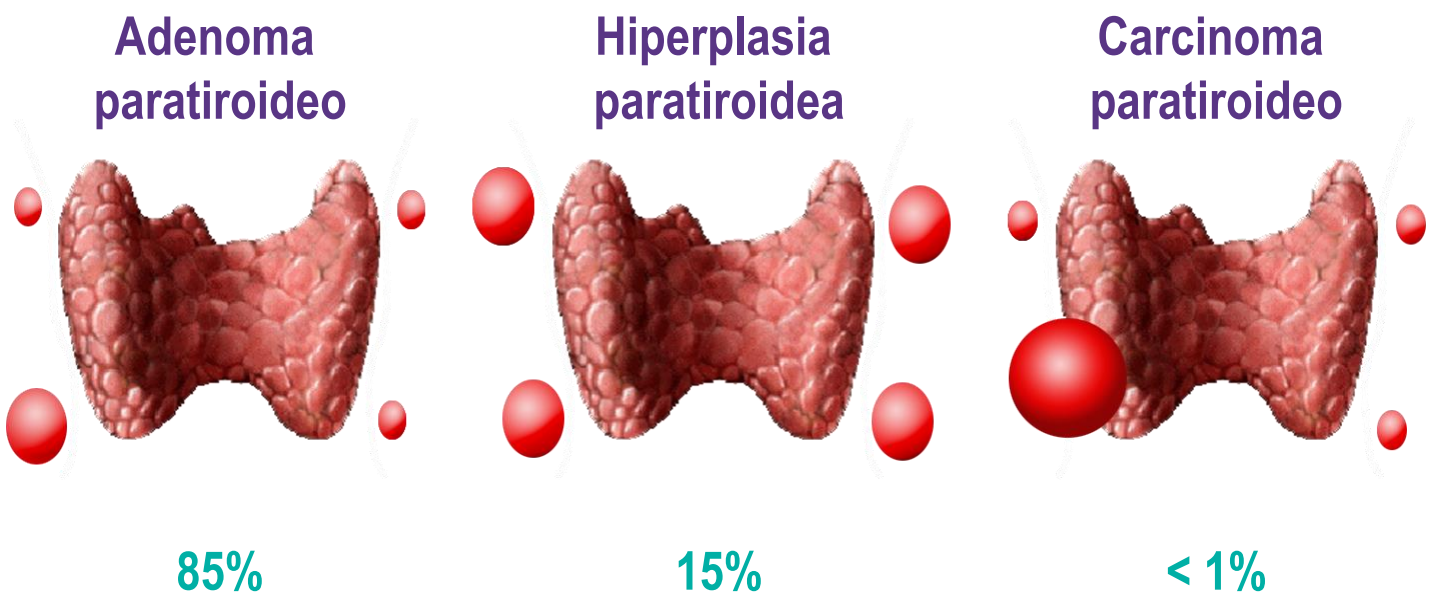
Desorden hormonal en hiperparatiroidismo



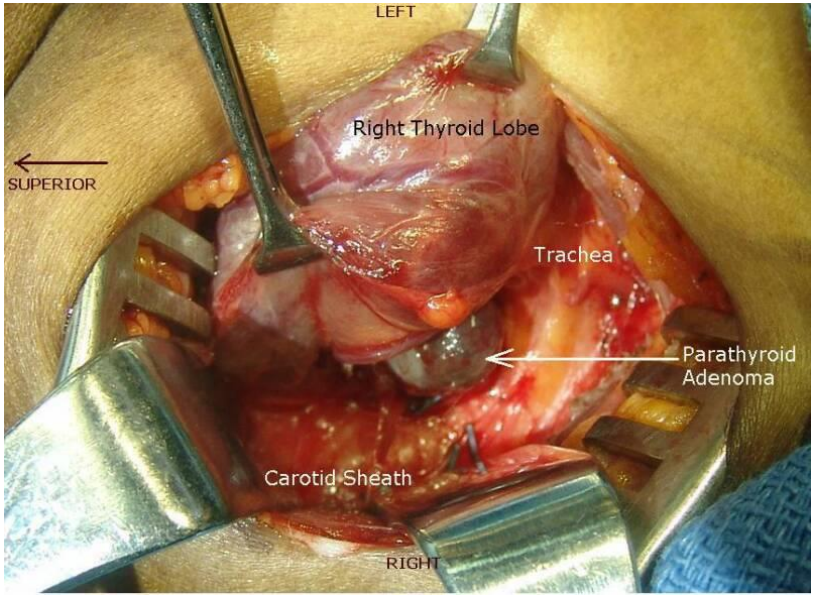
N Engl J Med 2000

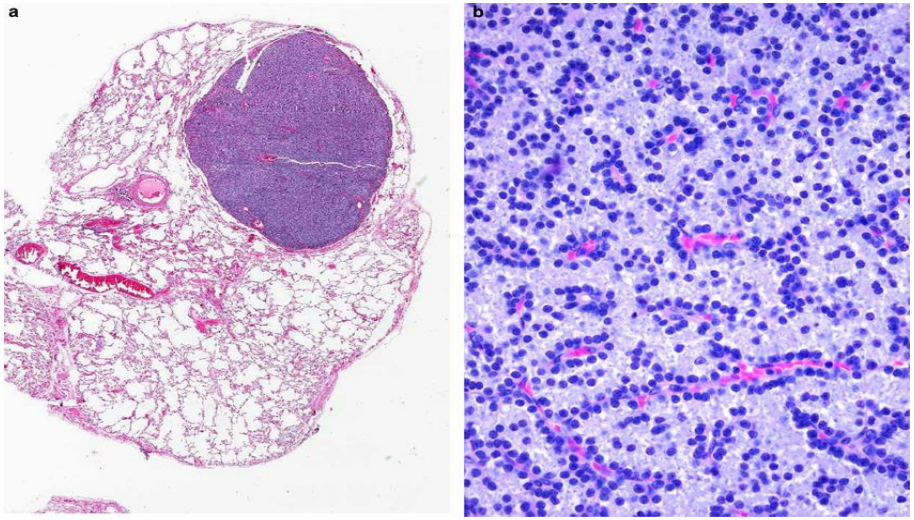
Hiperparatiroidismo primario: definición y etiología

Enfermedad caracterizada por una secreción excesiva de PTH que produce generalmente hipercalcemia y un conjunto de manifestaciones clínicas variables



Histología del adenoma paratiroideo





Epidemiología del HPP

- Trastorno endocrinológico frecuente
- La prevalencia depende de la población estudiada y del método de detección
  - 1/1000 (EEUU); 3 /1000 (Noruega); 21/1000 (Finlandia);
- La incidencia se modificado en los últimos años (Rochester, EEUU):
  - Año 1974: 121.7/100000
  - Año 1982: 82.4/100000
  - Año 1993: 21.6/100000
  - Año 2001: 15.7/100000
- Las mujeres se ven más afectadas que los hombres (3:1)
- Máxima incidencia: entre 50 y 60 años de edad

Perrier ND *Surgery* 2005;137:127-131
Lundgren E et al. *Surgery* 1997;121:287-294
Bilezikian JP et al. *J Intern Med* 2005;257:6-17

Datos epidemiológicos HPP en España

Incidencia en función del área de cobertura sanitaria (32.3 millones)

Incidencia: **9.95/100000**

SEEN
Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición

Estudio Calcium

M Muñoz-Torres et al, J Endocrinol Invest 2011

Factores etiológicos en el HPP

La mayoría (95%) de los casos son esporádicos sin un factor etiológico identificable

- Alteraciones genéticas
  - ✓ Activación del oncogén *Ciclina D1/PRAD1*
  - ✓ Inactivación del gen HRPT2
- Antecedentes de radiación en el cuello
- Deficiencia de vitamina D
- Tratamiento con litio

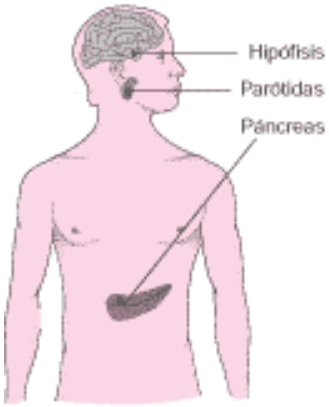
[1]Miedlich S et al. *Clin Endocrinol.* 2003;59:539-554, [2]Schneider AB et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:254-257, [3]Bendz H et al. *J Intern Med.* 1996;240:357-365, [4]Rao DS et al. *J Bone Miner Res.* 2002;17(suppl 2):N75-N80, [5]Bilezikian JP et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:5353-5361

Formas familiares de HPP

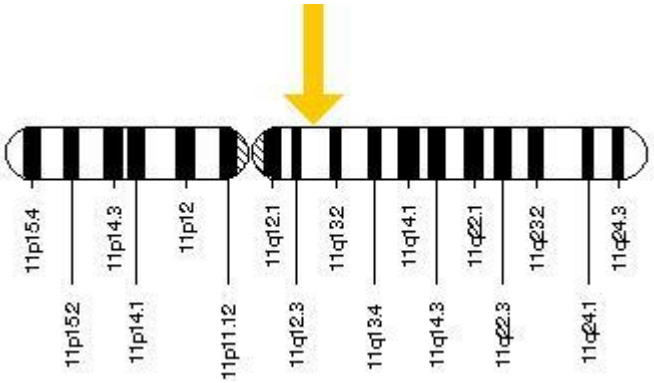
- Neoplasia endocrina multiple tipo 1 (MEN 1)
- Neoplasia endocrina multiple tipo 2 (MEN 2)
- Síndrome HPP-tumor mandibular
- Hipercalcemia hipocalciúrica familiar (FHH)
- HPP neonatal grave
- HPP familiar aislado

HPP asociado a MEN 1

- Tumores en paratiroides, hipófisis y pancreas endocrino
- Mutación inactivante del gen MEN 1 (menina)
- Desarrollo del HPP en la 2ª-3ª década
- Tumores paratiroideos múltiples
- Se recomienda la paratiroidectomia subtotal



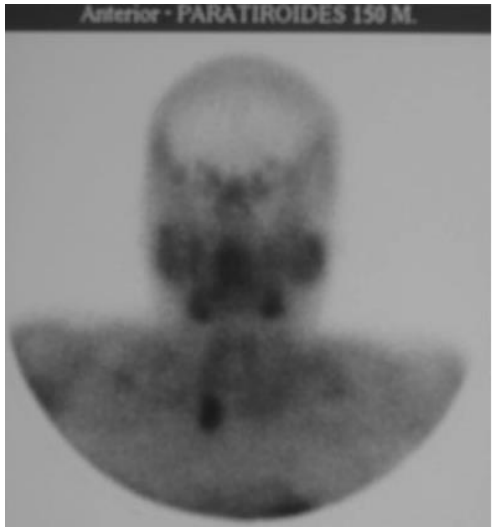
Tipo I

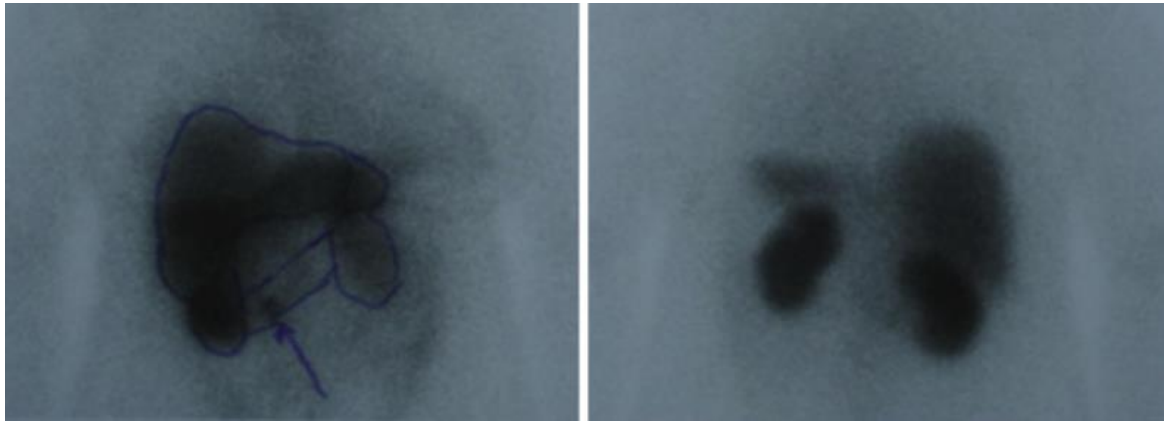


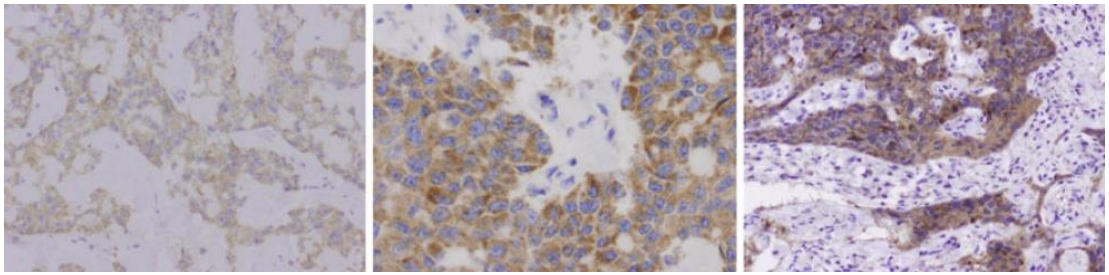
Cromosoma 11

An unusual association of neuroendocrine tumors in MEN 1A

Mariela Varsavsky · Rebeca Reyes-García ·
Guillermo Alonso García · Manuel Muñoz-Torres



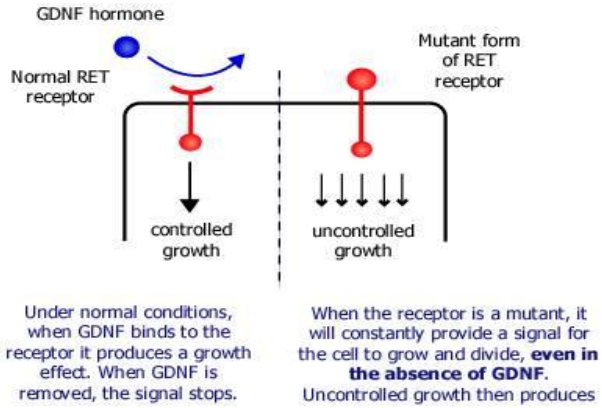


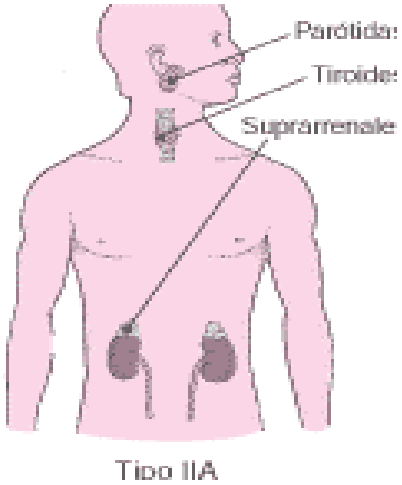


Pituitary 2012

HPP asociado a MEN 2

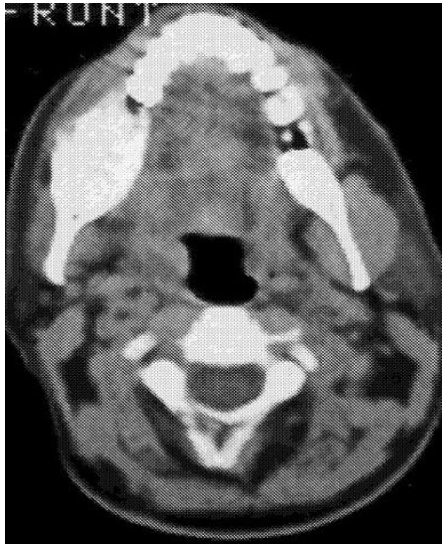
- MEN 2A: Ca medular de tiroides, feocromocitoma e HPP
- Mutación del oncogen RET (autosómico dominante)
- El HPP aparece en el 20% de los casos
- Identificación de portadores (estudio génetico y medida de calcitonina)

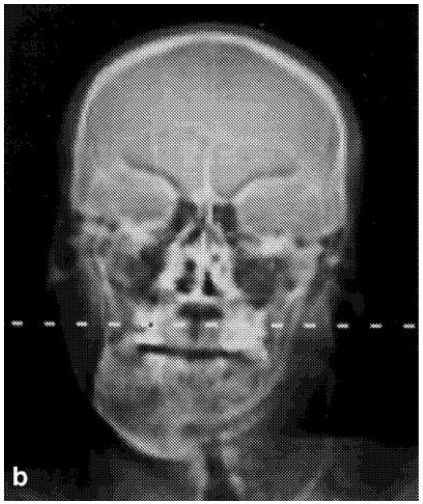




Síndrome HPP-Tumor mandibular

- HPP, fibromas osificantes mandibulares, tumores renales y uterinos
- Mutación del gene HRPT2 (parafibromina)
- Carcinoma paratiroideo en el 20% de los casos





Hipercalcemia hipocalciúrica familiar (FHH)

- HPP leve o asintomático con excreción de calcio urinaria baja
- Mutación del gen de receptor sensor de calcio (CaSR)
- Antecedentes familiares (autosómico dominante)
- Aclaramiento calcio/creatinina < 0.01
- Curso benigno. No se debe realizar paratiroiectomia

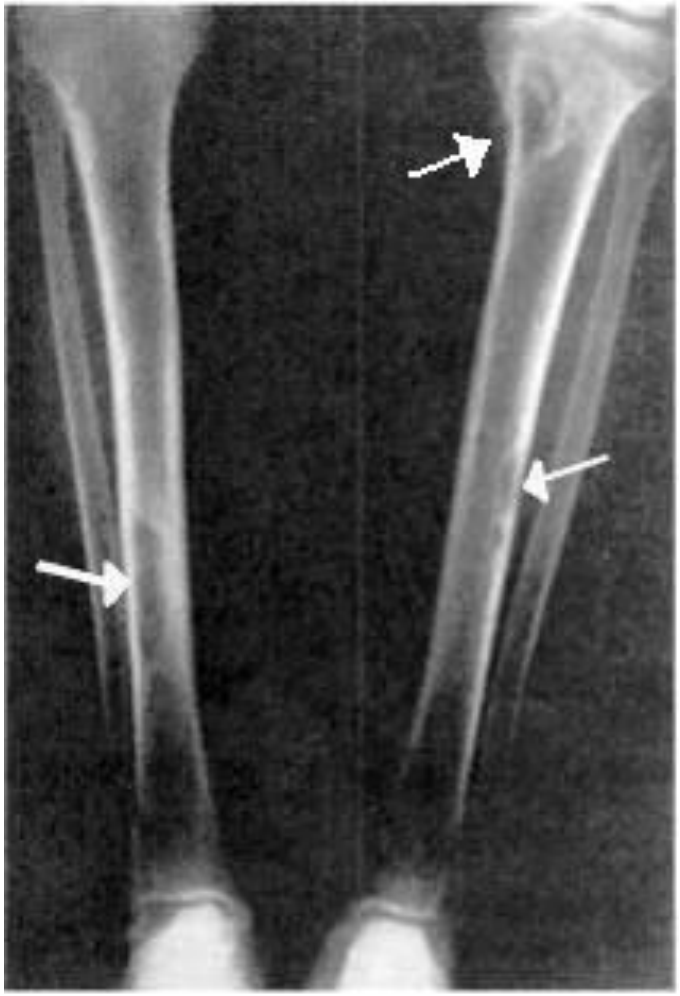
Sintomatología del HPP

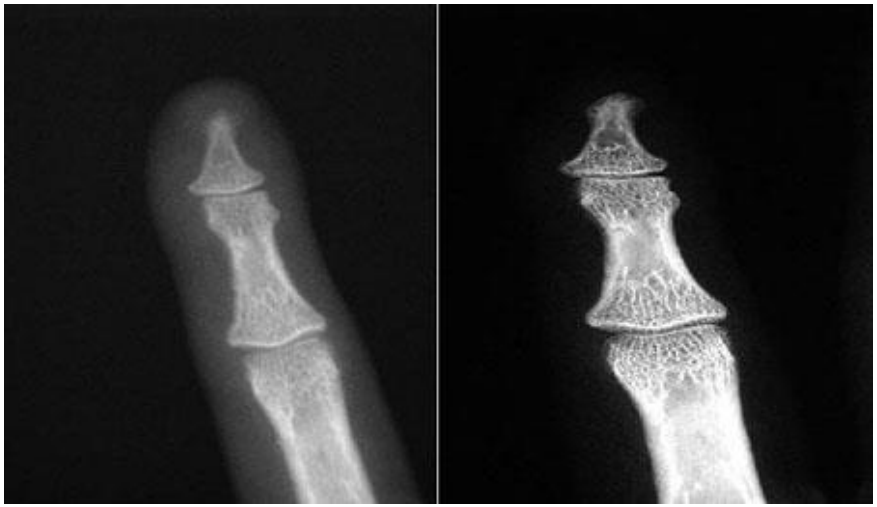
Sistema	Síntomas
Neuropsiquiátricos	Cansancio, debilidad, alteraciones cognitivas leves, cambios de humor, irritabilidad, ansiedad, depresión, falta de concentración, pérdidas de memoria y alteraciones del sueño
Renales	**Nefrolitiasis**, disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG)
Esqueléticos	Reducción de la densidad mineral ósea (DMO), posible aumento del riesgo de fracturas, **osteítis fibrosa quística**
Cardiovasculares	Hipertensión, hipertrofia ventricular izquierda, calcificación de la válvula mitral y/o aórtica
Neuromusculares	Debilidad muscular

Boonen S et al. *Eur J Endocrinol* 2004;151:297-304
Lendel I et al. *Otolaryngol Clin North Am* 2004;37:737-749
Mack LA et al. *Surg Clin North Am* 2004;84:803-816
Perrier ND *Surgery* 2005;137:127-131
Sosa JA, Udelsman R *Curr Probl Surg* 2003;40:812-849

Osteitis fibrosa quística

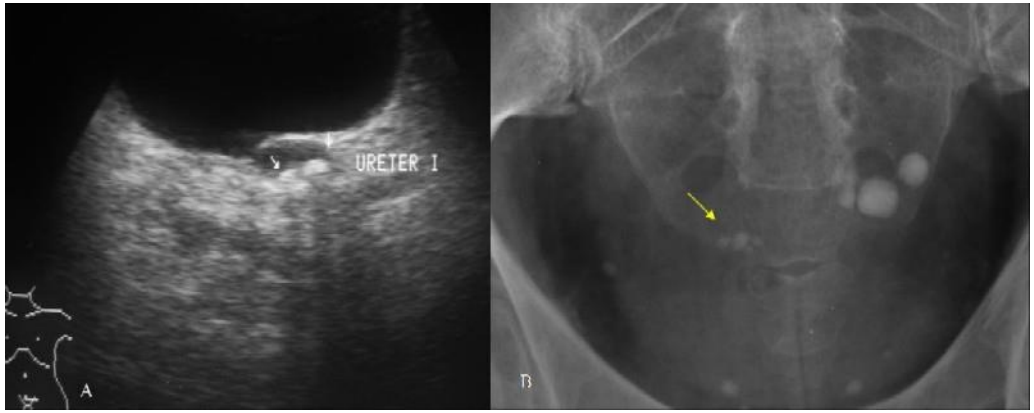
Prevalencia < 2%





Nefrolitiasis

Prevalencia 20-30%



Nefrocalcinosis

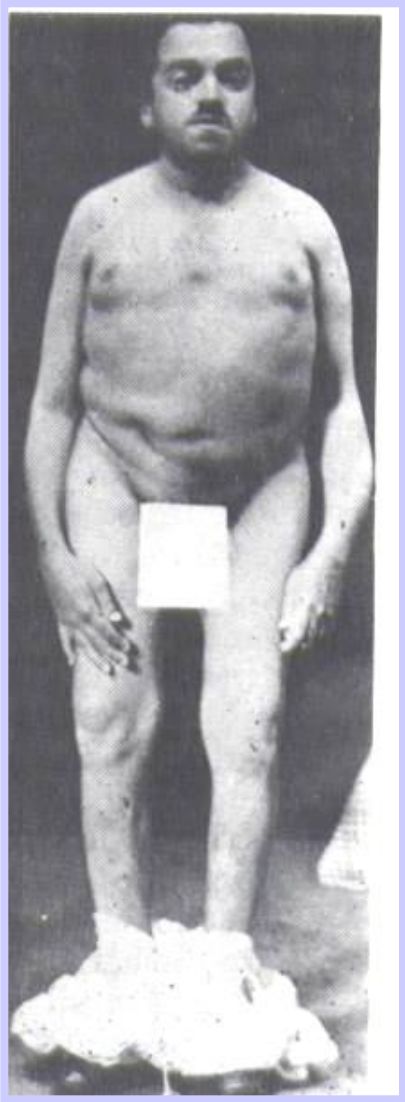
Perfil bioquímico de los pacientes con HPP

Prueba diagnóstica	Resultados
Calcio sérico	Aumentado
iPTH	Aumentada
Fosfato	Reducido o limite bajo normalidad
Marcadores de recambio óseo	Moderadamente aumentados
1,25-dihidroxivitamina D_3	Normal o aumentada
Aclaramiento del calcio/creatinina	> 0,02
Calcio en orina de 24 horas	Normal o aumentado

Valores normales:
Ca: 8.8-10.2 mg/dl
P: 2.5-5 mg/dl
PTH: 15-65 pg/ml
Cao: < 250 mg/24 h. (M)
Cao: < 300 mg/24 h. (V)

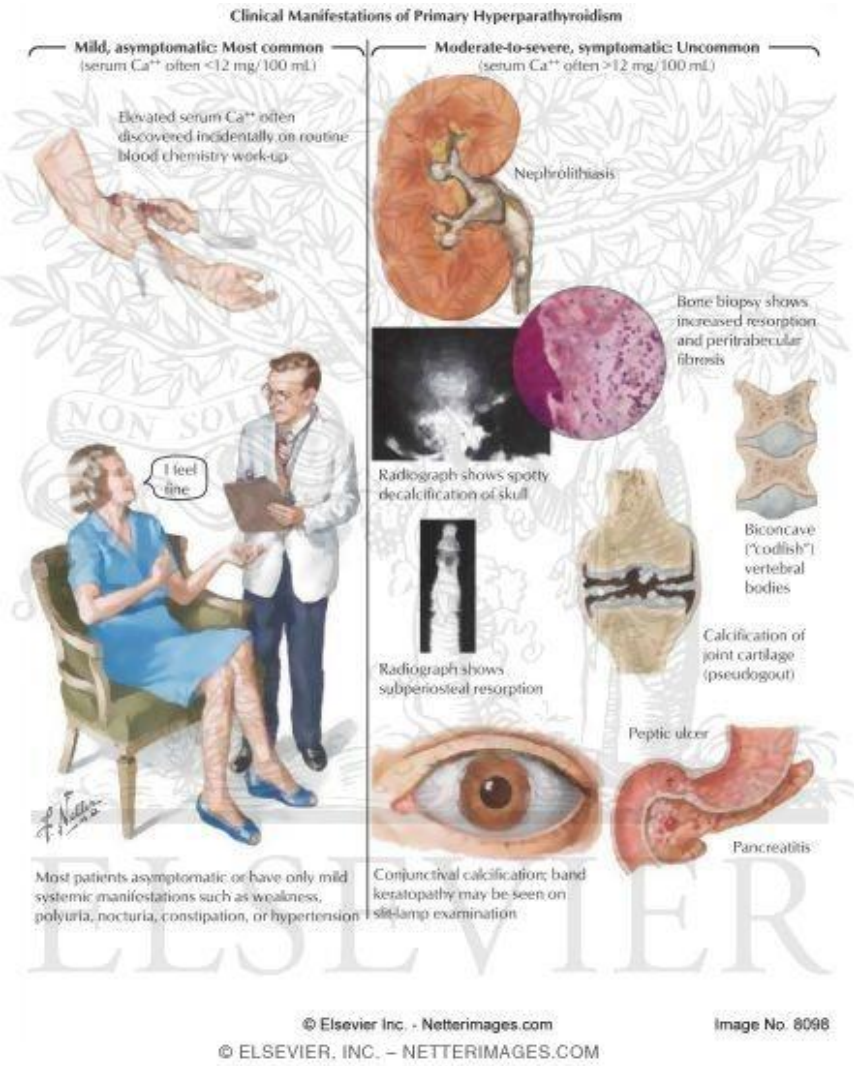
Lal G et al. *Trends Endocrinol Metab* 2003;14:417-422
Lendel I et al. *Otolaryngol Clin North Am* 2004;37:737-749

HPP clásico



Captain Martell

HP subclínico,leve o asintómatico



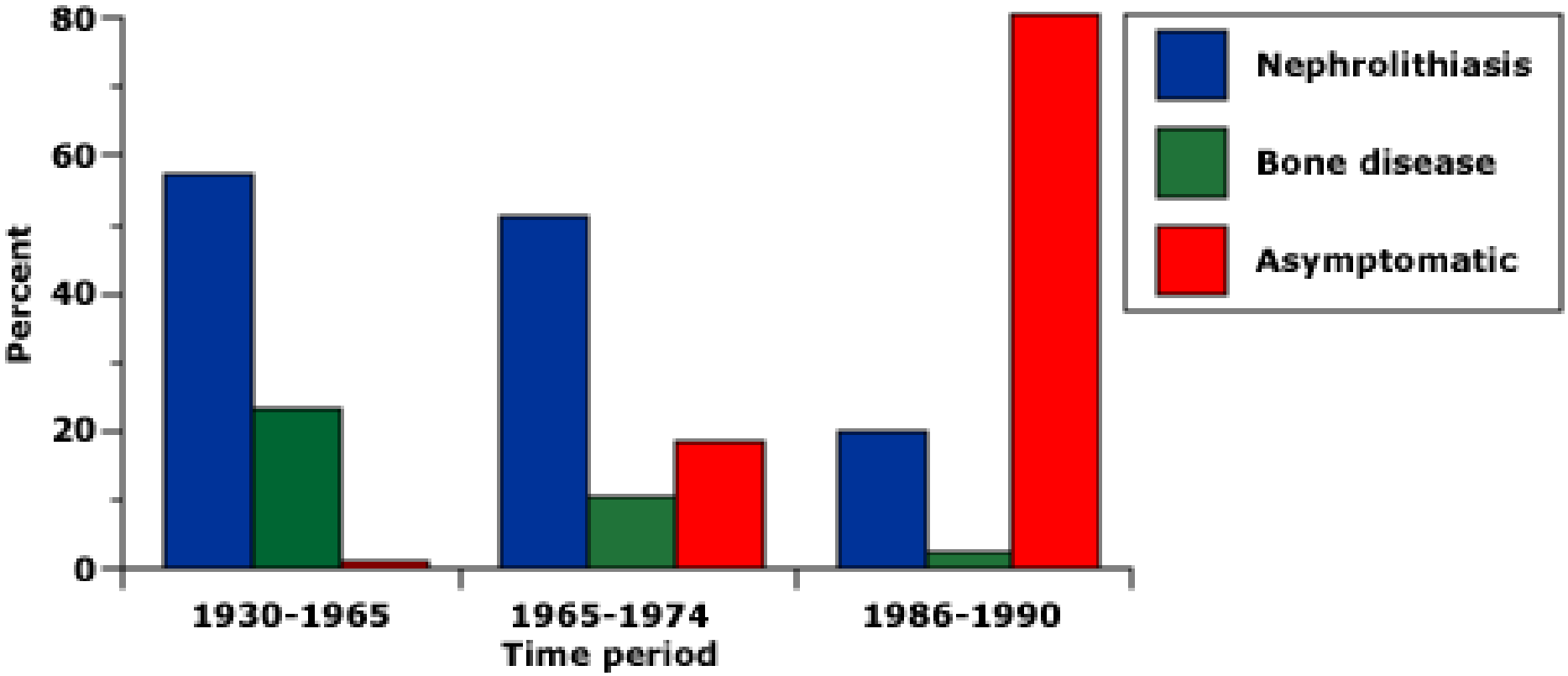
Hiperparatiroidismo asintomático: definición

Un desorden identificado como HPP que carece de síntomas específicos de la enfermedad o manifestaciones tradicionalmente asociadas con la hipercalcemia o el exceso de PTH

Columbia University in the City of New York
Department of Medicine
EDUCATION • PATIENT CARE • RESEARCH
faculty

J Clin Endocrinol Metab, February 2009, 94(2):335–339

Cambios en el perfil clínico del hiperparatiroidismo primario



Heath et al. NEJM, 1980
Silverberg et al. Am J Med, 1990

Forma de presentación del HPP en España

Nº de pacientes con HPTP evaluados anualmente
7.235

nº de nuevos diagnósticos
2.833 (39.1%)

% sintomáticos 28%

% asintomático 72%

nº de casos en revisión
4.402 (60.8%)

% sintomáticos 18%

% asintomáticos 82%

Estudio Calcium

SEEN Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición

M Muñoz-Torres et , J Endocrinol Invest 2011

Fenotipos en el hiperparatiroidismo primario

1. **Fenotipo clásico**: hipercalcemia y síntomas específicos

2. **Fenotipo asintomático**: hipercalcemia y síntomas inespecíficos

3. **Fenotipo normocalcémico**: sin síntomas específicos con normocalcemia y con PTH elevada

Bilezikian JP, ASBMR 2011

Normocalcemic primary hyperparathyroidism: one-year follow-up in one hundred postmenopausal women

Antonia García-Martín · Rebeca Reyes-García · Manuel Muñoz-Torres

Resumen resultados

-16/100 presentaban PTH elevada (1 caso de HPP: Ca 11.2, PTH 109)

-15/100 PTH elevada PTH elevada (78 ± 13) y normocalcemia (9.3 ± 0.3)

-6/100 25OHD > 30 (33.2 ± 2.6) HP normocalcémico

-9/100 25OHD < 30 (17.4 ± 10) HP secundario

-En las mujeres con HP significativa correlación negativa con DMO

-No cambios clínicos, analíticos ni densitométricos al año de seguimiento

Endocrine. 2012

Manifestaciones clínicas en el **HPP asintomático**

1. Hipercalcemia leve: < 11.5 mg/dl

2. Disminución de la DMO mediante DXA

3. Síntomas inespecíficos
   - ✓ Cardiovasculares
   - ✓ Neurocognitivos (QoL)
   - ✓ Musculares

Prevalence of kidney stones and vertebral fractures in Primary Hyperparathyroidism using imaging technology

Characteristics	Symptomatic (n = 64)	Asymptomatic (n = 76)	p
Age (yrs)	62.2 ± 11	63.9 ± 12	NS
Weight (kg)	68.2 ± 12	64.2 ± 10	<0.05[a]
Height (cm)	162.7 ± 9	159.6 ± 7	<0.05[a]
BMI (kg/m^2)	25.8 ± 4	25.2 ± 4	NS
Time since menopause (yrs)	17.4 ± 11	16.5 ± 10	NS
sCa (mg/dl)	11.3 ± 0.9	11 ± 0.8	NS
Ca^{2+} (mmom/liter)	1.47 ± 0.13	1.43 ± 0.12	NS
P (mg/dl)	2.8 ± 0.5	2.9 ± 0.6	NS
Cr (mg/dl)	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.3	NS
PTH (pg/ml)	115 ± 88	106 ± 100	NS
25(OH)D (ng/ml)	26.6 ± 16	29.5 ± 15	NS
uCa (mg/24 h)	294.5 ± 138	288.3 ± 157	NS
L1-L4 BMD (g/cm^2)	0.844 ± 0.146	0.826 ± 0.153	NS
T-score	−1.9 ± 1.3	−2 ± 1.3	
FN BMD (g/cm^2)	0.642 ± 0.114	0.648 ± 0.103	NS
T-score	−1.9 ± 0.9	−1.9 ± 0.7	
TH BMD (g/cm^2)	0.757 ± 0.133	0.766 ± 0.147	NS
T-score	−1.6 ± 1.4	−1.4 ± 0.9	
Rad BMD (g/cm^2)	0.589 ± 0.096	0.557 ± 0.117	NS
T-score	−1.9 ± 1.5	−2.3 ± 1.3	
Osteoporosis[c] (%)	59.4	65.8	NS
KS (%)	78.1	35.5	<0.0001[b]
VFs (%)	34.4	34.7	NS

Cipriani C, JCEM 2015

Afectación ósea en el HPP asintomático

DXA

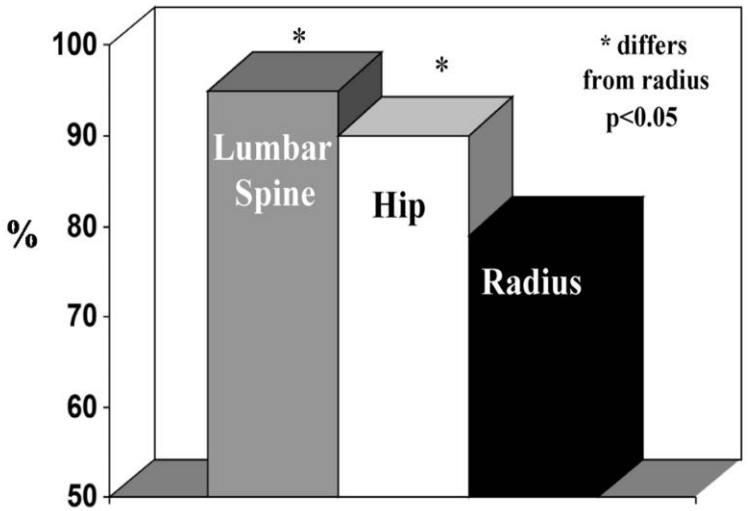
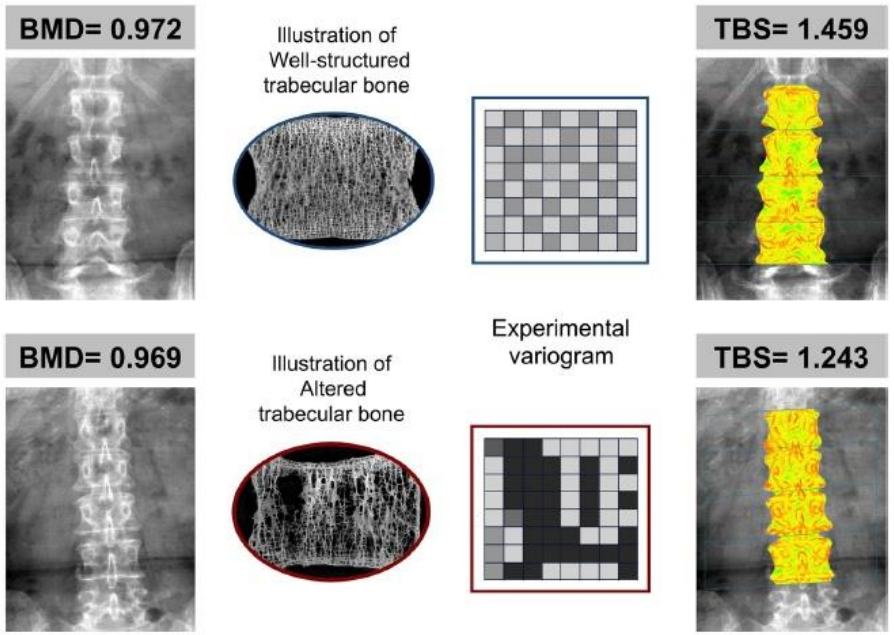


Fig. 68.1. Bone mineral density in primary hyperparathyroidism. Data are shown as percent of expected by site (adapted from Ref. 33).

Trabecular Bone Score (TBS)



Aumento del riesgo de fractura

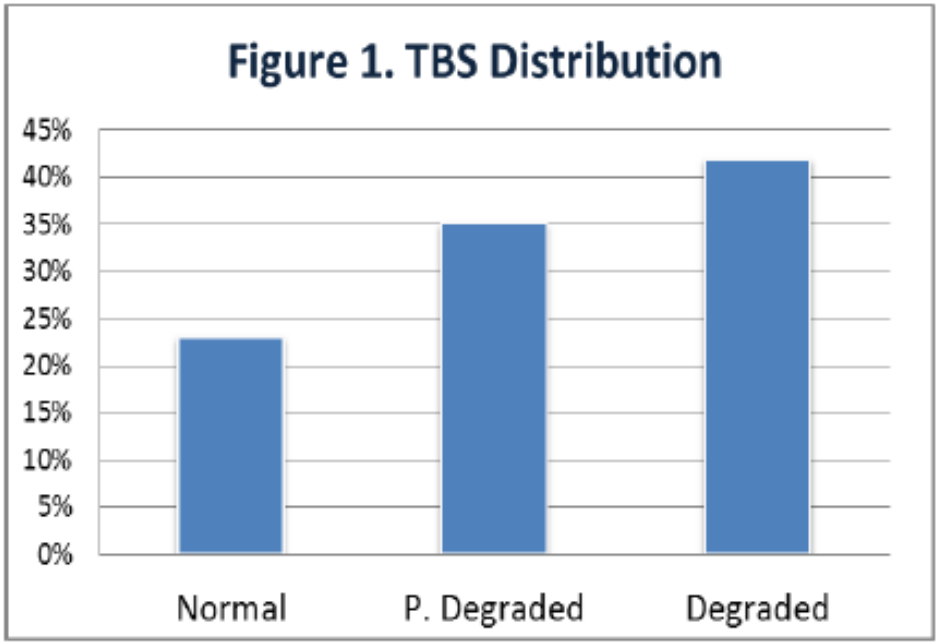
SU0016

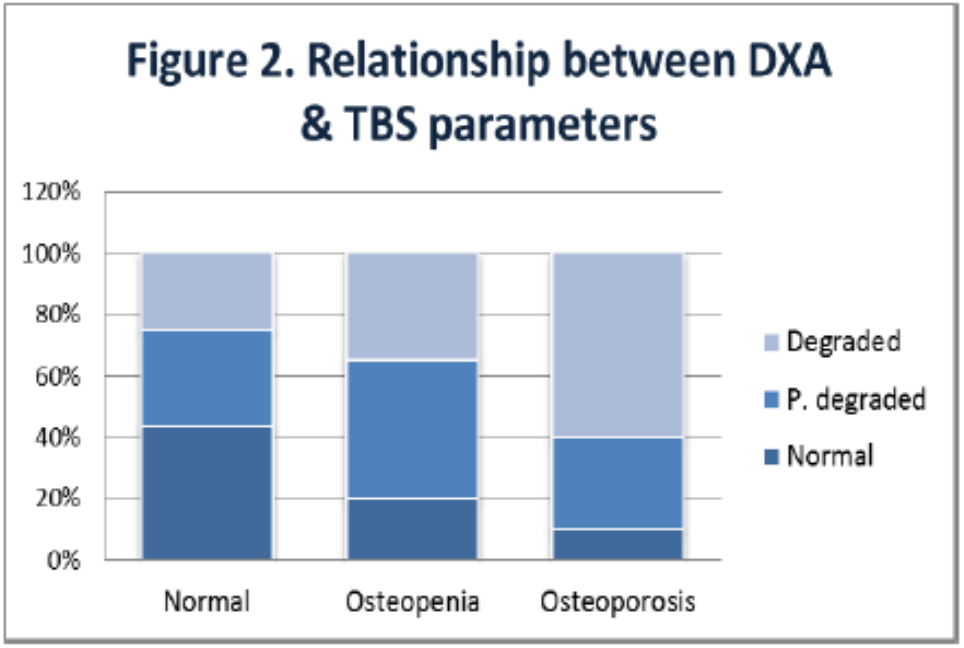
IMPAIRED TRABECULAR BONE SCORE (TBS) IN PATIENTS WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

Manuel Muñoz Torres, Rossana Manzanares Córdova, Beatriz García Fontana, Antonia García Martin, Rebeca Reyes García, Rafael Nieto Serrano, Sonia Morales Santana, Fernando Escobar Jiménez & Working Group TBS-SEIOMM
Bone Metabolic Unit, Endocrinology Division, Hospital Universitario San Cecilio, Instituto de Investigación Biosanitaria (ibs.Granada), Granada. Spain

HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN CECILIO
COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO GRANADA

86 patients with PHPT (mean age 64±9.9 years), 82% females, (85% postmenopausal). In all patients bone mineral density by DXA and TBS indices derived from LS DXA was assessed byTBS iNsight® software





ASMBR 2015

PHPQoL

IMPACTO DE LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD EN PACIENTES CON HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Manuel Muñoz-Torres[1], Manuel Puig-Domingo M[2], Carles Villabona[3], Susan M Webb[4], Xavier Badia[5]

1-H. Universitario San Cecilio- Granada,
2-H.Universitari Germans Trias i Pujol-Badalona, Universitat Autònoma de Barcelona,
3-H.Universitari Bellvitge-Hospitalet de Llobregat,
4-Dept Medicina/Endocrionolgía, H.Sant Pau, Universitat Autónoma de Barcelona, CIBERER 747 (ISCIII)-Barcelona,
5- IMS Health S.A-Barcelona

57 congreso SEEN
MADRID
27 a 29 de Mayo 2015
Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición
CENTRO DE CONVENCIONES Feria de Madrid

INTRODUCCIÓN

PHPQoL

RESEARCH Open Access

Development of a new tool for assessing Health-Related Quality of Life in patients with primary hyperparathyroidism

Susan M Webb[1,2*], Manel Puig-Domingo[3], Carles Villabona[4], Manuel Muñoz-Torres[5], Jordi Farrerons[6] and Xavier Badia[7]

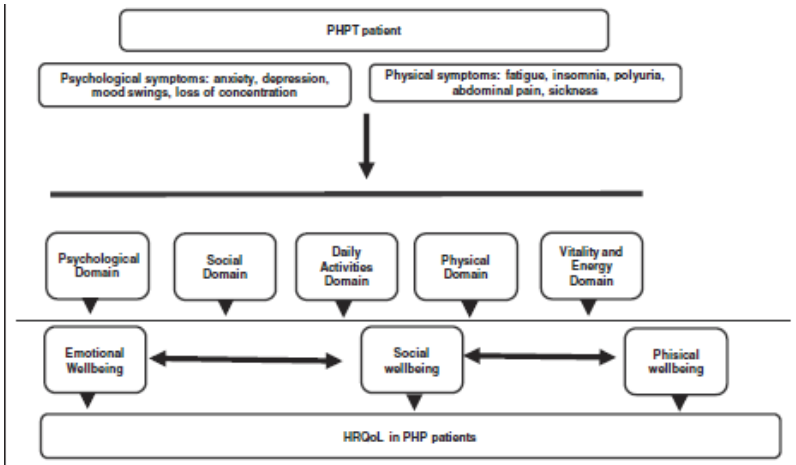


Figure 1 Conceptual framework

HEALTH AND QUALITY OF LIFE OUTCOMES

Health and Quality of Life Outcomes, 2013

INTRODUCCIÓN

PHPQoL

Características del cuestionario PHPQoL

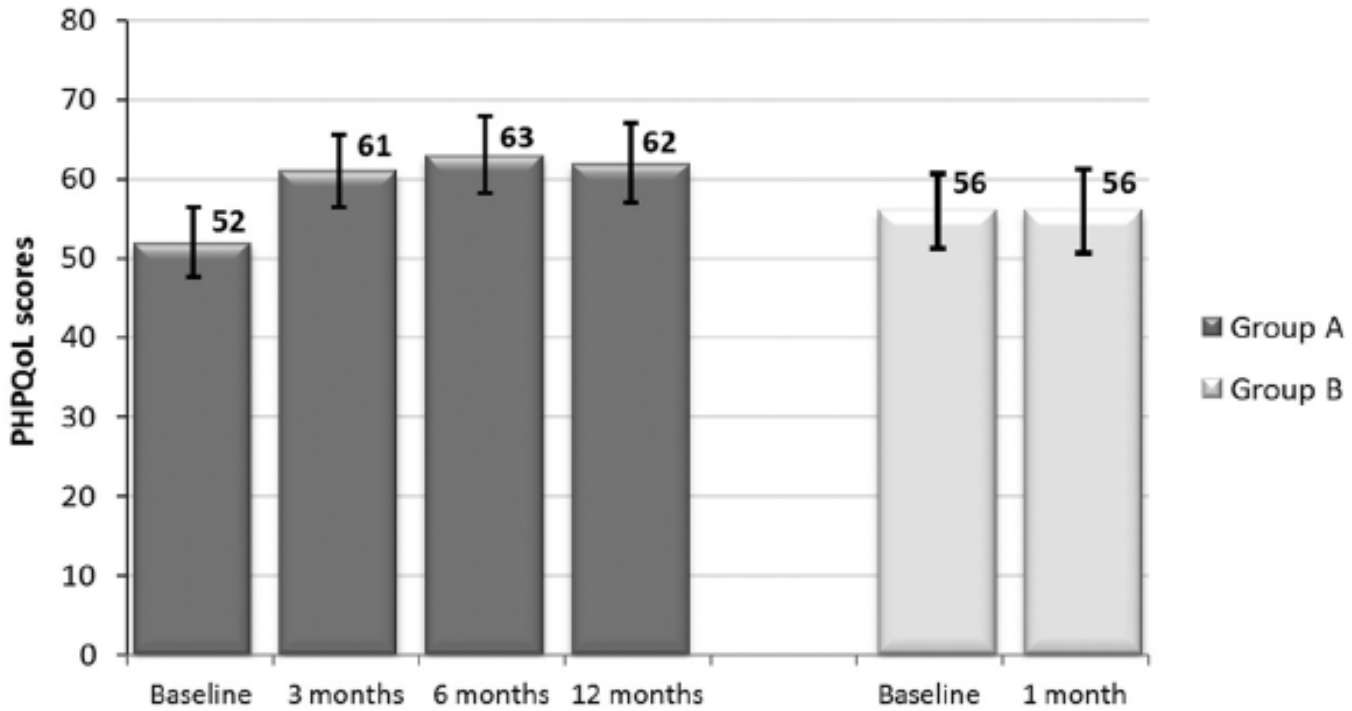
- 16 ítems
- 5 categorías de respuesta
  - Siempre
  - Muchas veces
  - De vez en cuando
  - Casi nunca
  - Nunca
- Rango de puntuación entre 0 (peor CVRS) y 64 (mejor CVRS)

1. *Por la mañana me he levantado con sueño y me ha costado arrancar*
2. *Me he sentido débil*
3. *Me ha costado caminar mucho rato*
4. *Al caminar deprisa he notado que me falta el aire*
5. *He tenido dolores de espalda*
6. *He tenido dolor en los huesos y/o articulaciones*
7. *He tenido problemas para hacer mis actividades con normalidad*
8. *He limitado algunas actividades de ocio*
9. *He limitado la realización de tareas de la casa*
10. *He estado irritable*
11. *Me sentido deprimido/a*
12. *La enfermedad me ha impedido dormir bien*
13. *Me he despertado durante la noche*
14. *Me ha costado concentrarme*
15. *He estado preocupado/a no solo por la enfermedad, sino por las complicaciones que tiene*
16. *En el trabajo he notado que me cuesta más que antes concentrarme*

**El cuestionario no puede utilizarse sin el permiso de los autores.*

Validation of PHPQoL, a disease-specific Quality of Life Questionnaire for patients with Primary Hyperparathyroidism

Webb SM[1], Puig-Domingo M[2], Villabona C[3], Muñoz –Torres M[4], Marazuela M[5], Fernández D[6], Martínez G[7], Jódar E[8], Mangas MA[9], Perulero N[10], Badia X[11], for the PHPQoL validation group*



JCEM THE JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM

Diagnóstico diferencial de la hipercalcemia

Hiperparatiroidismo 1º (PTH ↑)

1. HPP esporádico
2. HPP familiar
   a. Sindromes MEN 1 y 2
   b. HHF
   c. Otros

Hipercalcemia por cáncer (PTH ↓)

1. Hiper Ca tumoral humoral (PTHrP ↑)
   a. Ca epidermoide
   b. Ca de mama
   c. Ca renal
2. Hiper Ca por osteolisis local
   a. Ca de mama
   b. Neoplasias hematológicas
3. Hipercalcemia por ↑ 1,25 (OH)2D3
   a. Linfomas

Otras causas de hipercalcemia

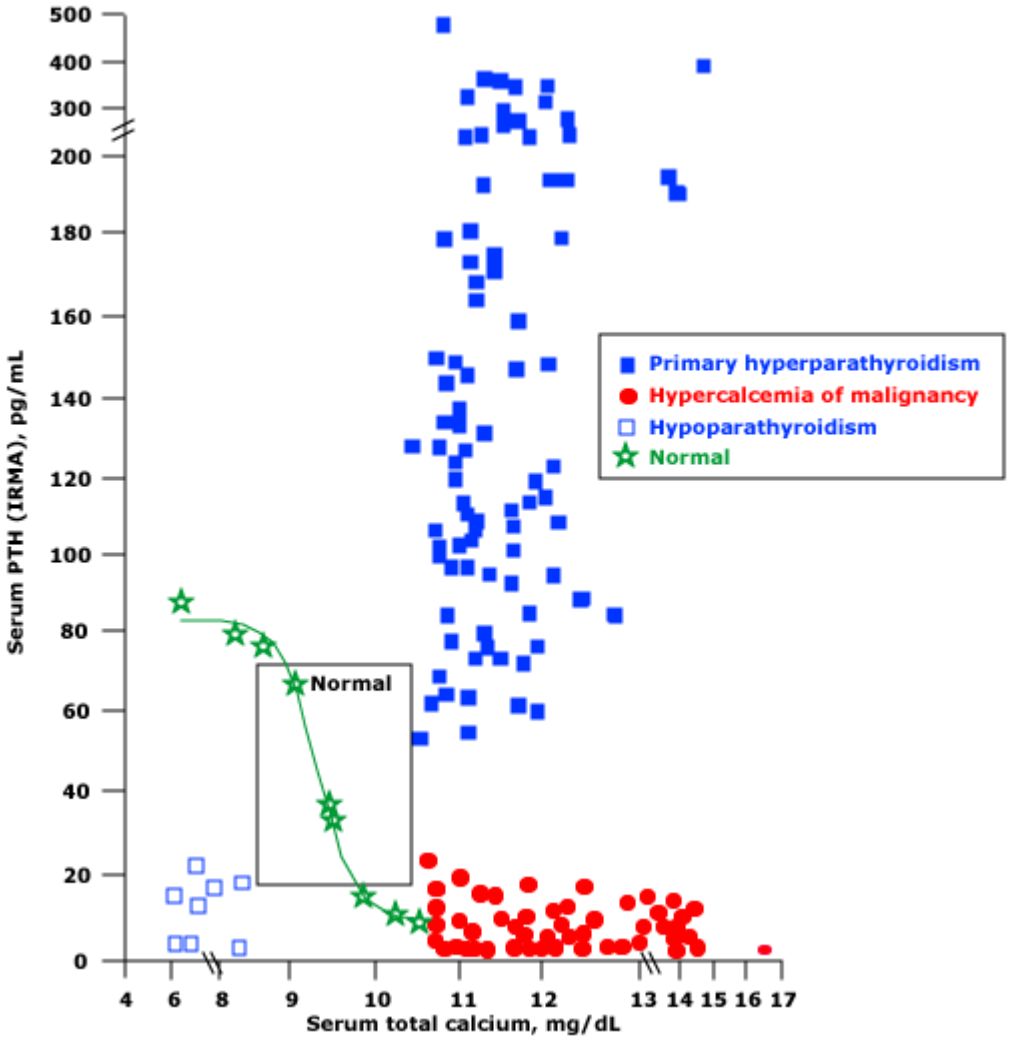
1. Enfermedades granulomatosas
2. Hipertiroidismo
3. Feocromocitoma
4. Vipoma
5. Sind. Leche alcalinos
6. Inmovilización
7. Insuficiencia renal
8. Fármacos
   a. Vitaminas D y A
   b. Litio
   c. Tiazidas

Pseudohipercalcemia

1. Calcio corregido por albúmina
2. Calcio iónico

Valores de calcio y concentraciones de PTH

Inmunoensayos de PTH 1-84 de 2ª generación



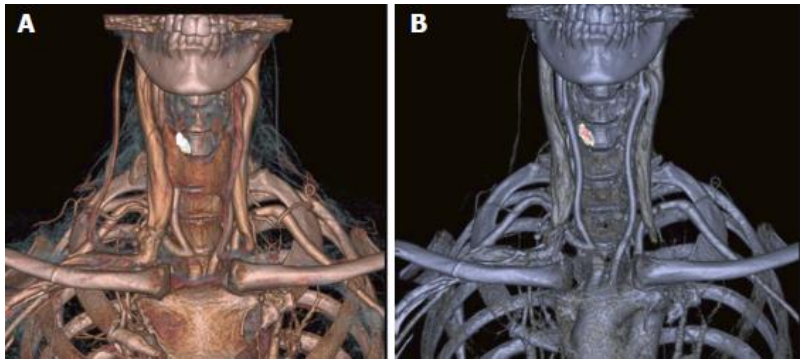
Manejo del hiperparatiroidismo primario

- La paratiroidectomia es el único tratamiento definitivo para el HPP
- Todos los pacientes con HPP sintomáticos deberían ser intervenidos salvo contraindicación médica o deseo del paciente
- La paratiroidectomia tiene una óptima relación coste-efectividad

Bilezikian JP et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:5353-5361
Perrier ND *Surgery* 2005;137:127-131
http://www.endocrineweb.com/hyperpara.html
http://www.endocrine.niddk.nih.gov/pubs/hyper/hyper.htm
http://www.bcm.edu/oto/grand/12094.html

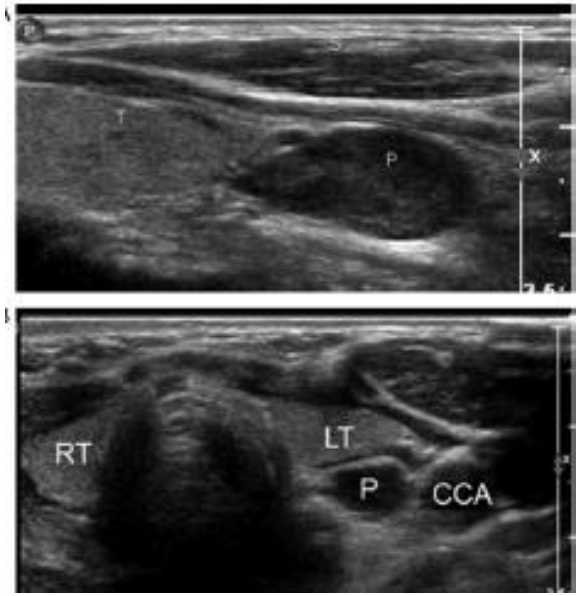
Técnicas de localización en el HPTP

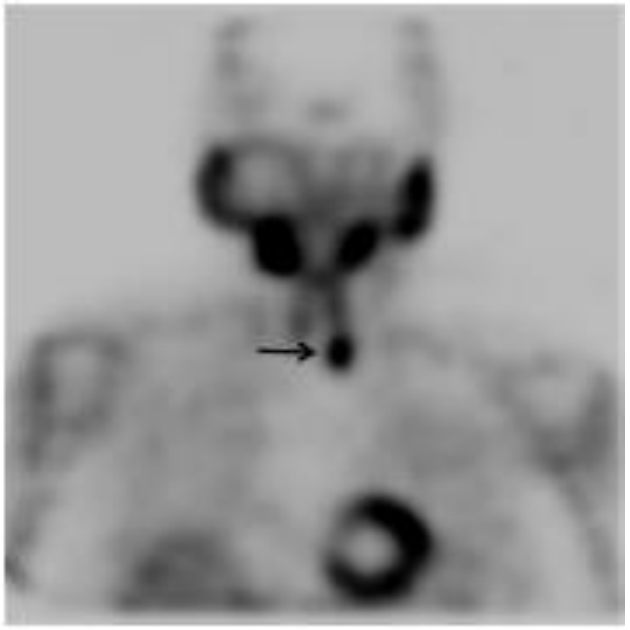
- No se deben utilizar para establecer el diagnóstico
- Especialmente útiles en pacientes con cirugía cervical previa
- Uso generalizado para optimizar la cirugía
- Técnicas de elección
  - Gammagrafía sestamibi (±SPECT)
  - Ecografía de alta resolución
- Otras técnicas
  - TC 4D
  - RMN
  - PET
  - Muestreo venoso selectivo/arteriografía

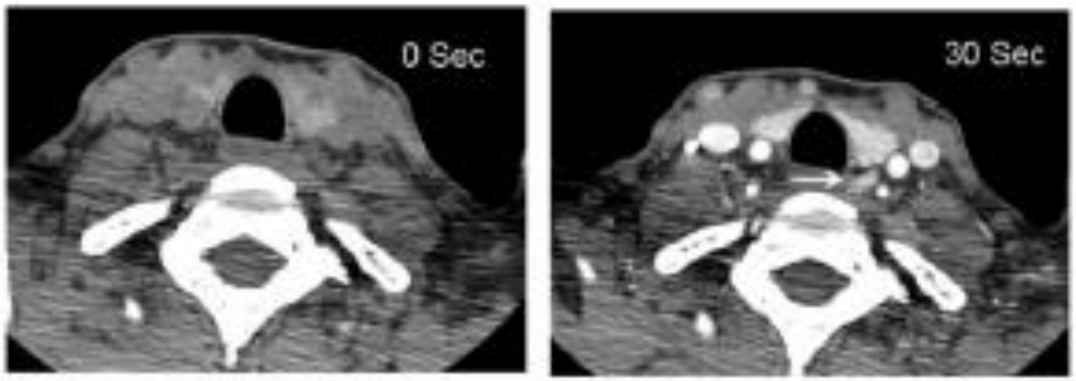


Kunstman et al, J Clin Endocrinol Metab 2013

Técnicas de localización en el HPTP

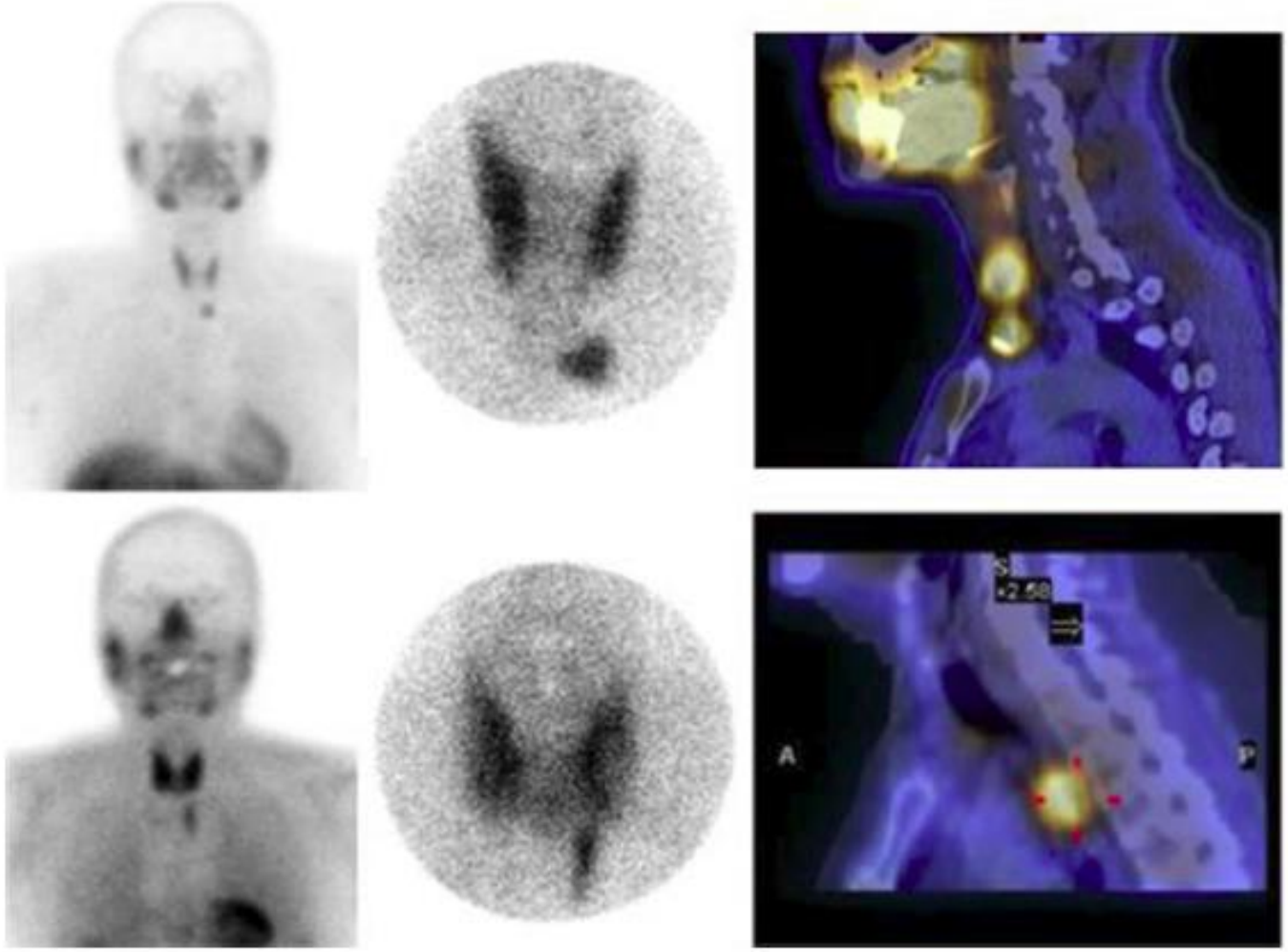






Kunstman et al, J Clin Endocrinol Metab 2013

MIBI SPECT-TAC de paratiroides



Joliat GR, et al. Langenbecks Arch Surg 2015

Procedimientos quirúrgicos en el HPTP

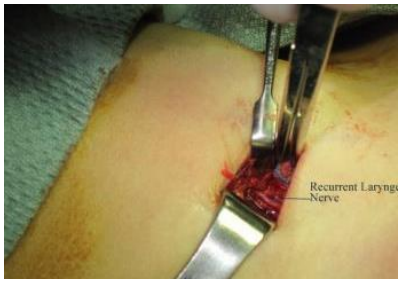
- La cirugía convencional con exploración cervical bilateral es segura y efectiva
- Tendencia a la generalización de la paratiroidectomia mínimamente invasiva (PMI)
  - ✓ Localización previa
  - ✓ Abordaje unilateral (incisión 2.5-5 cm)
  - ✓ Determinación intraoperatoria de PTH (reducción del 50%)
- Otras técnicas
  - ✓ Cirugía radioguiada (administración previa de MIBI y sonda gamma)
  - ✓ Cirugía con cámara endoscópica

Udelsman et al, J Clin Endocrinol Metab 2009

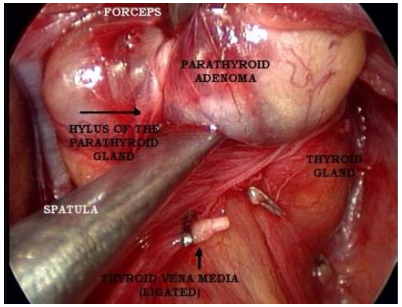
Paratiroidectomía mínimamente invasiva

- OMIP abordaje central

- OMIP abordaje lateral



- MIVAP

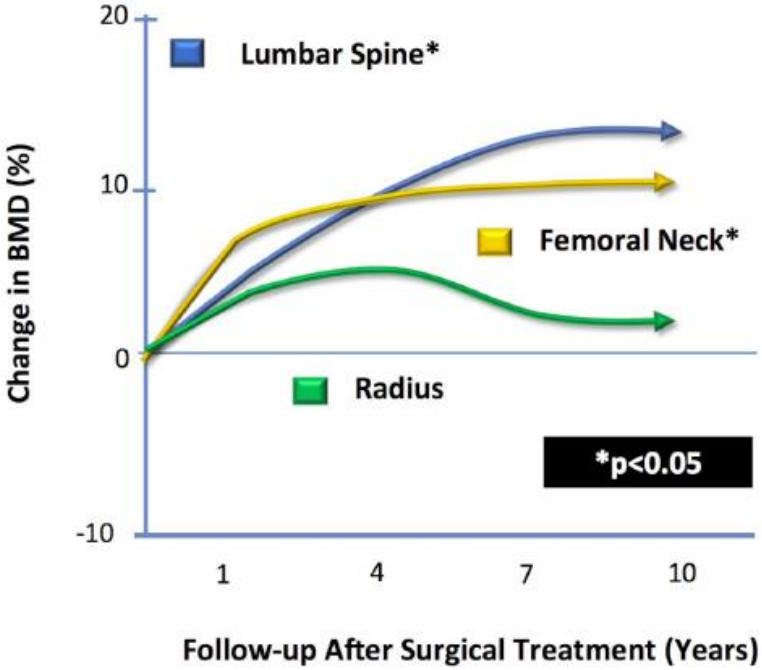


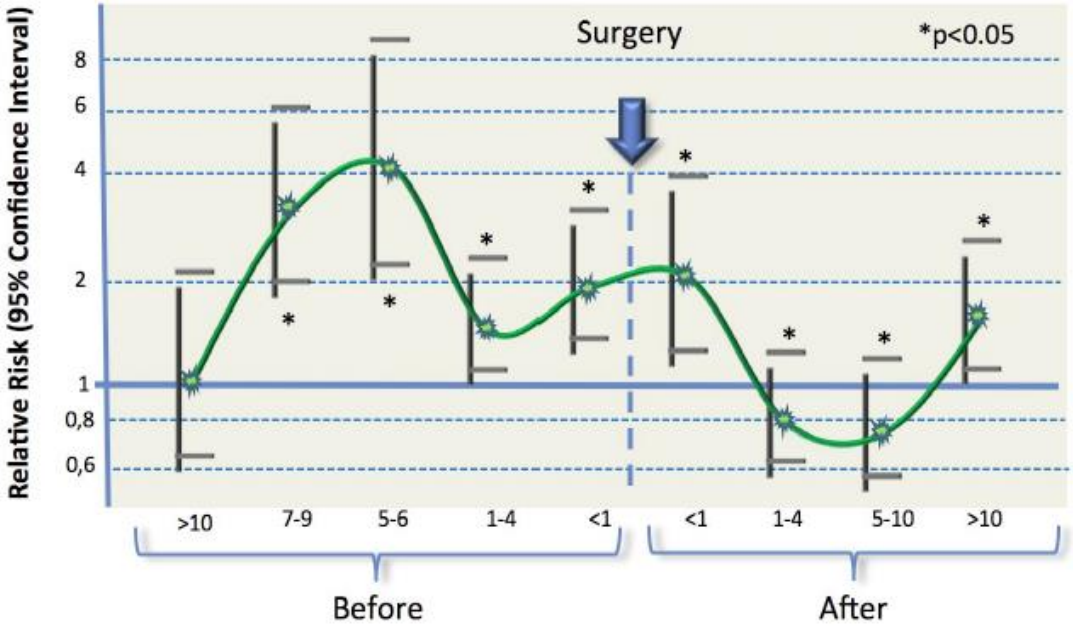
- Exeresis videoasistida con abordaje lateral

Beneficios de la paratiroidectomia efectiva

- Normalización de la calcemia
- Disminución del riesgo de litiasis renal
- Aumento de la masa ósea
- Reducción del riesgo de fracturas
- Controversia en síntomas cardiovasculares y neurocognitivos

Paratiroidectomia efectiva y fragilidad ósea





E Jodar & M Muñoz Torres, IBMS BoneKEy. 2011

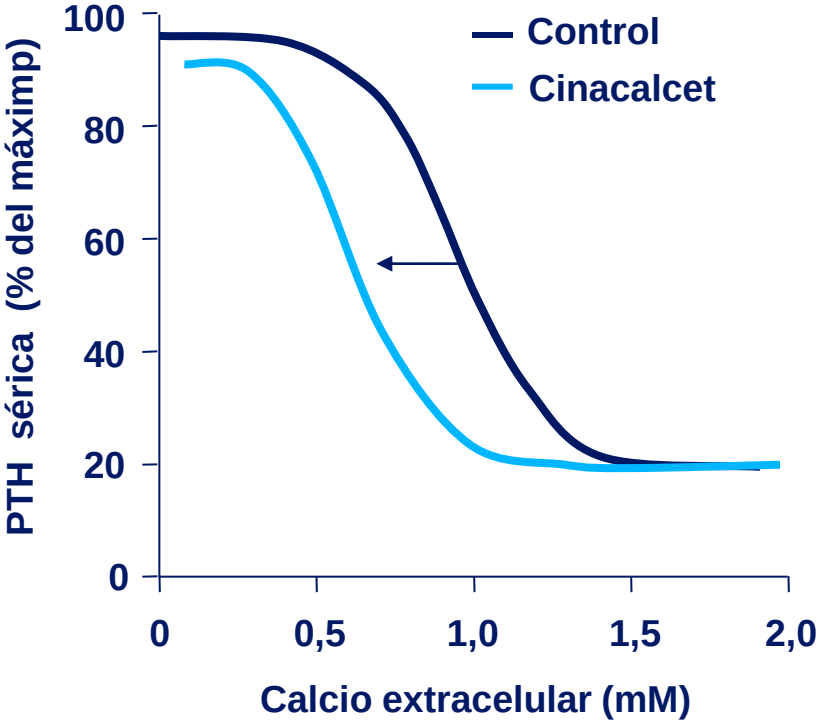
Opciones de tratamiento médico en el HPP

1. **Tratamiento sustitutivo estrogénico[1]**
   - ✓ Ganancia de masa ósea vs. placebo (2-4%)
   - ✓ No cambios significativos en calcemia o PTH
2. **Raloxifeno[2]**
   - ✓ Disminución de los marcadores de remodelado óseo
   - ✓ Cambios mínimos y transitorios en la calcemia
3. **Bifosfonatos[3]**
   - ✓ Ganancia de masa ósea lumbar (7-8%) y femoral (4-5%)
   - ✓ Cambios inconsistentes sobre calcemia y PTH
   - ✓ No datos sobre fracturas
4. **Denosumab**
   - ✓ Resultados preliminares en cáncer de paratiroides
5. **Calciomiméticos:** cinacalcet

1. Orr-Walker et al. Arch Intern Med 2000; 160: 2161
2. Rubin MR, et al, JCEM 2003
3. Khan et al, JCEM 2004

Cinacalcet actúa directamente en el CaSR

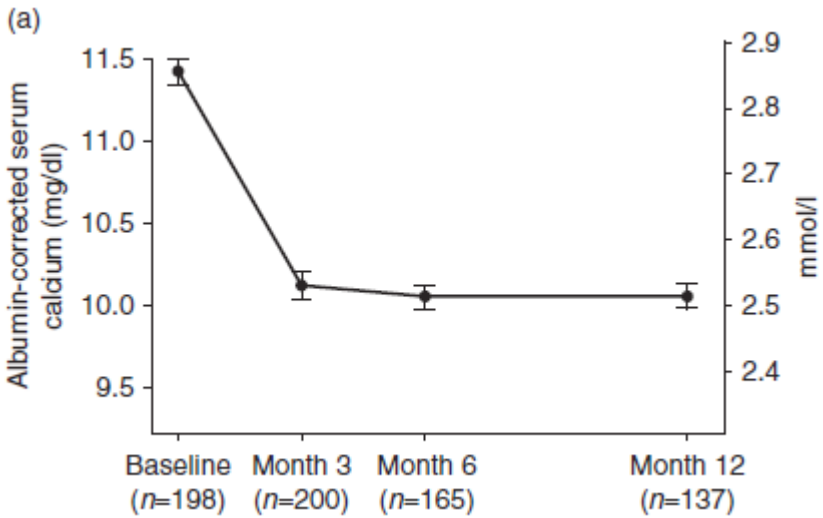
Cinacalcet aumenta la sensibilidad del CaR al calcio extracelular

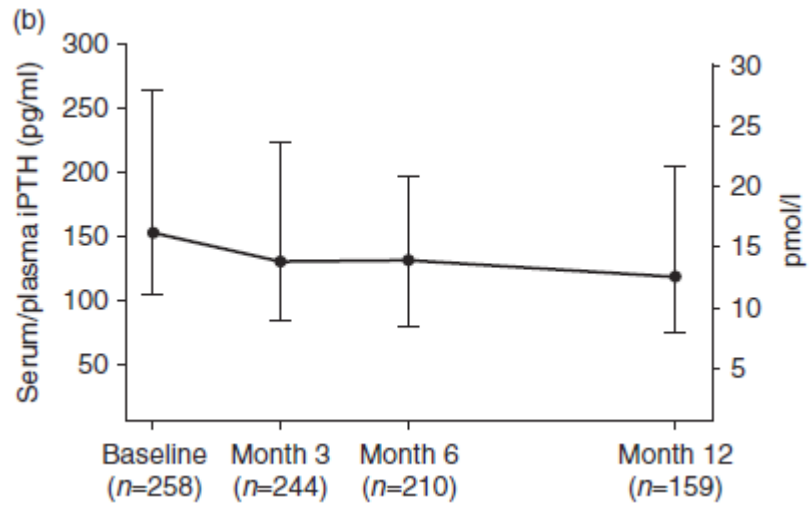


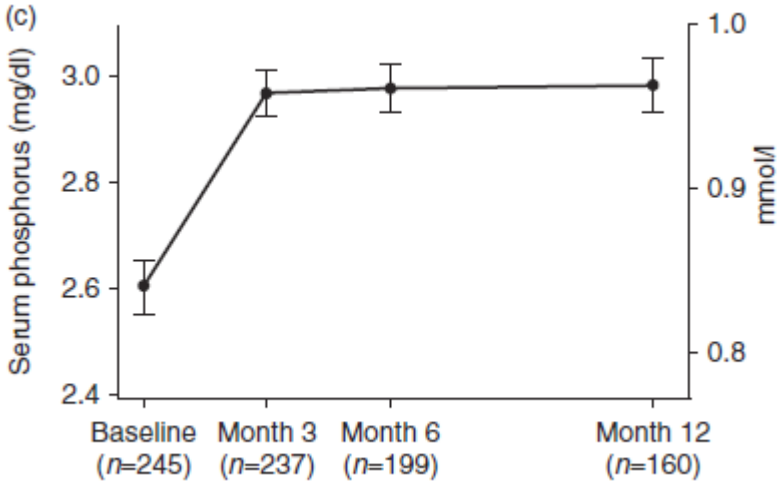
Cinacalcet disminuye la secreción de PTH en presencia del mismo calcio extracelular

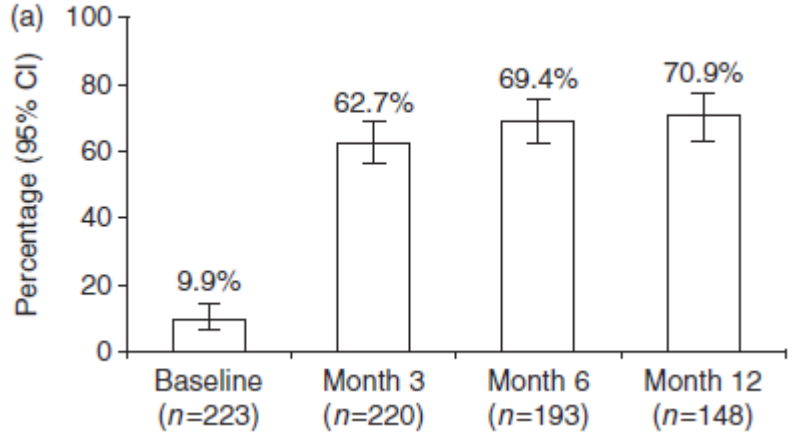
Goodman WG, et al. *Adv Renal Replace Ther* 2002;9:200-208.
Brown EM, et al. *Nature* 1993;366:575-580.
Adaptado de Nemeth EF, et al. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;308:627-635.

Resultados de cinacalcet en la práctica clínica



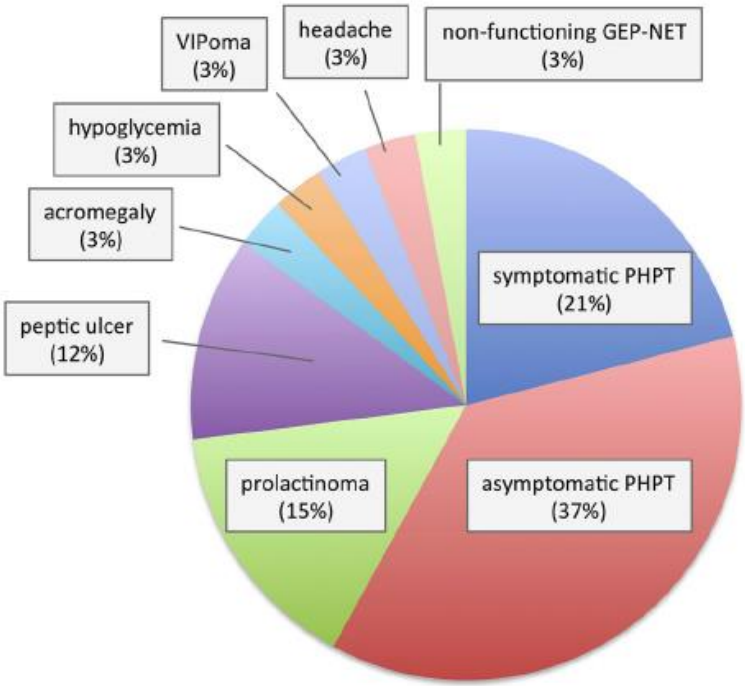


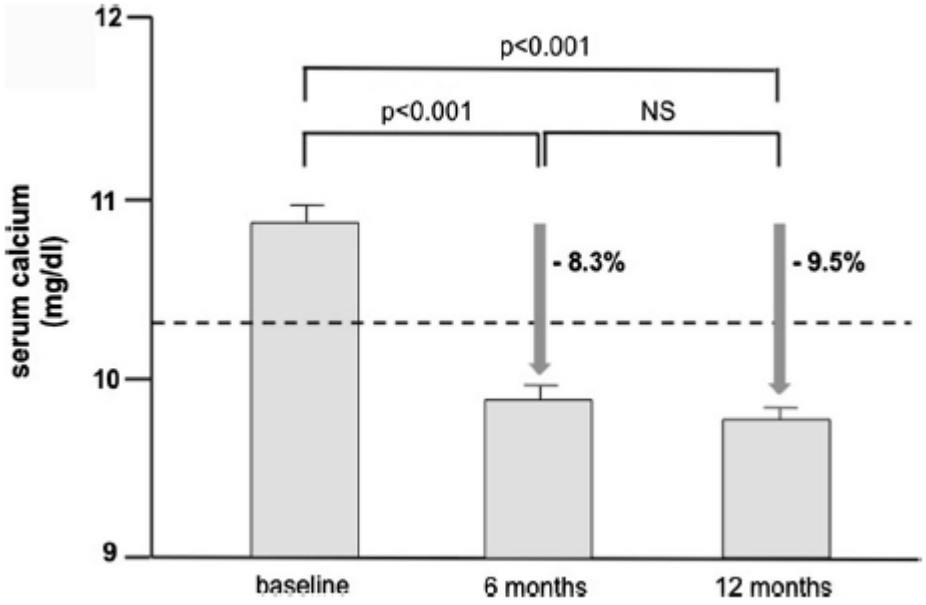




P Schwarz, M Muñoz Torres et al, EJE 2014

Cinacalcet therapy in patients affected by primary hyperparathyroidism associated to Multiple Endocrine Neoplasia Syndrome type 1 (MEN1)





Giusti F, et al. Endocrine 2015

Controversia

¿Cómo debemos manejar el hiperparatiroidismo primario subclínico o asintomático?

Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Fourth International Workshop

John P. Bilezikian, Maria Luisa Brandi, Richard Eastell, Shonni J. Silverberg, Robert Udelsman, Claudio Marcocci, and John T. Potts Jr

J Clin Endocrinol Metab, 2014

Criterios de cirugía en HPP asintomático

Ca sérico (> LSN)	1 mg/dl
Afectación Ósea	A. DMO (DXA): Tscore en CL, CT, CF o RD < -2.5 DE B. Fx vertebral: Rx, TC, RMN, VFA
Afectación Renal	A. FG < 60 ml/min B. Calciuria > 400 mg/24 h C. Nefolitiasis o nefrocalcinosis (Rx, ECO o TC)
Edad	< 50 años

J Clin Endocrinol Metab, 2014

Criterios de monitorización en HPP asintomático

Ca sérico	anualmente
Afectación Ósea	DXA cada 1-2 años Rx o VFA si sospecha de Fx vertebral
Afectación Renal	FG: anualmente Si sospecha de litiasis renal: Perfil BQ de litiasis, Rx ECO o TC

J Clin Endocrinol Metab, 2014

HPP:¿Qué ha cambiado o puede cambiar?

1. Nuevas Guías de Practica Clínica (2014)
2. Nuevas técnicas para estimar la fragilidad ósea (TBS, HRpQCT, FEA)
3. Identificación de la enfermedad renal subclínica (US, TC)
4. Profundizar en el estudio genético
5. Manifestaciones no clásicas del HPP
   - ✓ Enfermedad cardiovascular
   - ✓ Trastornos neurocognitivos y QoL

¡Gracias por la atención¡