

## Primer Consenso Argentino sobre patologías endocrinológicas\*

Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología

Coordinador General: Dr. Oscar Levalle

Glánd Tir Paratir 2006; (15): 31-42

### ÁREA METABOLISMO FOSFOCÁLCICO. HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Coordinador: Dr. Ariel Sánchez

**PANEL DE EXPERTOS: Buenos Aires:** Mónica Ercolano, Adriana Frigeri, Luisa Plantalech, Josefina Pozzo, Helena Salerni, Marcelo Sarli, Claudia Sedlinsky, Rodolfo Spivacow; **La Plata:** José Luis Mansur; **Rosario:** José Luis Novelli, Irene Rosillo, Ariel Sánchez.

#### Introducción

*El hiperparatiroidismo primario (HPP) es una enfermedad caracterizada por hipercalcemia debida a la sobreproducción autónoma de hormona paratiroidea (PTH). Algunos pacientes con HPP pueden tener concentraciones normales de calcio sérico, aunque la mayoría son hipercalcémicos.*

*No hay datos epidemiológicos argentinos sobre HPP. La prevalencia de esta enfermedad en los Estados Unidos y Europa oscila entre 1:1.000 y 1:4.000. Es rara en jóvenes. Es 2-3 veces más frecuente en mujeres que en varones. La base anatomopatológica más común es el adenoma de una de las glándulas; otras causas son la hiperplasia multiglandular, el doble adenoma y el carcinoma<sup>1</sup>.*

#### MESA 1

Mónica Ercolano, José Luis Mansur, Irene Rosillo y Ariel Sánchez

(en representación del Panel de Expertos)

#### **Pesquisa de hipercalcemia: ¿Siempre? ¿En pacientes seleccionados? ¿En qué casos concretos?**

Se considera que la calcemia debería formar parte del estudio de laboratorio de rutina, por ser un recurso sensible y costo-efectivo para la detección de HPP en la población ambulatoria. La determinación de calcio es con-

fiable con métodos espectrofotométricos adecuadamente validados. Es evidente que el HPP es detectado con mucha menor frecuencia en nuestro país que en otros donde la calcemia forma parte de la rutina bioquímica. Los casos actualmente diagnosticados en la Argentina presentan formas clínicas más severas, y menos formas asintomáticas: en un estudio co-

\* Parte del Primer Consenso Argentino sobre Patologías Endocrinológicas, organizado por la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología. El encuentro de expertos se realizó en Valle Hermoso (Córdoba) en junio de 2006, con la Coordinación general del Dr. Oscar Levalle. Reproducido por cortesía de la *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*, que publicó el Consenso sobre Hiperparatiroidismo en su vol. 43, N° 3, pp. 160-174 (2006).

Recibido para publicación: 09/06

Aceptado: 10/06

Correspondencia: Ariel Sánchez

e-mail: asanchez@cimero.org.ar

laborativo realizado por el Departamento Fosfocálcico de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo (SAEM) en 1998, en casi un centenar de pacientes hubo sólo 20% sin sintomatología<sup>2</sup>. Sin embargo, en centros especializados donde se estudian pacientes con osteoporosis, los casos asintomáticos descubiertos en los últimos años representan aproximadamente la mitad del total, lo que coincide con lo reportado en series modernas europeas y norteamericanas<sup>1,3</sup>.

La pesquisa debería ser de rigor en aquellas subpoblaciones consideradas de riesgo:

- Mujeres postmenopáusicas
- Pacientes con urolitiasis
- Pacientes con osteopenia/osteoporosis
- Familiares de pacientes jóvenes con HPP o con endocrinopatías relacionadas (sobre todo síndromes de neoplasia endocrina múltiple)<sup>4</sup>.

### **Diagnóstico diferencial de hipercalcemias**

Ante una calcemia total elevada, ésta debe ser confirmada repitiendo la determinación en dos o tres oportunidades. Si se dispone en el medio de la tecnología para medir calcio iónico en forma confiable, este dato puede resultar muy útil, ya que existen pacientes con calcemia total normal pero calcemia iónica elevada. Es importante que la muestra sea manejada de manera correcta: venipuntura sin estasis, obtención y conservación en anaerobiosis, mantención en frío (4°C), y procesamiento rápido<sup>5,6</sup>.

Conviene recordar el efecto que las alteraciones de las proteínas séricas puede tener sobre el valor de calcemia total. Hay muchas fórmulas para la corrección; acá se sugieren sólo dos:

a) *Calcio corregido por albúmina*: agregar 0,8 mg/dL a la calcemia medida por cada gramo de reducción de albúmina sérica por debajo de 4 g/dL.

b) *Calcio corregido por proteínas totales*: calcemia medida, dividida por un factor que se obtiene sumando 0,55 al cociente proteinemia total / 16.

Debe advertirse que estas correcciones son polémicas y sólo resultan aplicables en condiciones normales de pH y temperatura<sup>5,6</sup>.

Una vez confirmada la hipercalcemia, hay que determinar el nivel sérico de PTH, ya que resulta central para el diagnóstico. Una PTH baja descarta el HPP; una elevada lo confirma. Un valor de PTH en la parte media o alta del rango de referencia debe interpretarse, en vista de la hipercalcemia, como una ruptura del equilibrio fisiológico, y es indicativa de hiperfunción paratiroidea<sup>6</sup>.

Cuando hay hipercalcemia con PTH baja, deberá establecerse el origen de la elevación del calcio considerando las siguientes entidades<sup>7</sup>:

#### **Comunes**

Enfermedades malignas

#### **No comunes**

Hipertiroidismo, granulomatosis, drogas (tiazidas, vitamina D o vitamina A), inmovilización, síndrome de leche/alcalinos, etc.

La hipercalcemia hipocalciúrica familiar (HHF), si bien se trata de una entidad rara, debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de las hipercalcemias con PTH inapropiadamente normal o poco elevada<sup>8,9</sup>. Estos pacientes presentan hipocalciuria absoluta (<100 mg/día) o relativa para la hipercalcemia (cociente depuración de calcio sobre depuración de creatinina < 0,01). La mitad de los afectados cursan con hipermagnesemia. Las personas afectadas no tienen compromiso de los órganos blanco. Es un trastorno autosómico dominante, por eso es recomendable determinar la calcemia en familiares de primer grado.

Los métodos de medición de PTH sérica disponibles actualmente reconocen la molécula intacta, aunque algunos centros tienen sus propios ensayos que reconocen molécula media. En ausencia de enfermedad renal y en pacientes menores de 70 años, todos resultan de utilidad diagnóstica. Recientemente se han introducido equipos comerciales que miden la molécula entera (PTH<sub>1-84</sub>) o la bioactiva, aunque aún no se ha demostrado que presenten ventajas diagnósticas con respecto a los anteriores<sup>10</sup>.

### **Métodos complementarios de laboratorio**

En sangre periférica y en orina de 24 horas debe solicitarse: calcio, fósforo, creatini-

na, magnesio. La fosfatemia generalmente es normal baja o baja. La reabsorción tubular de fósforo (RTP) da una idea más cabal del impacto de PTH sobre el manejo renal del mismo; la RTP se encuentra disminuida en la mayoría de pacientes con HPP.

La calciuria de 24 horas es otro dato indispensable; resulta elevada en 40-50% de los casos. La determinación simultánea de la natruria contribuye a la interpretación correcta del dato de calcio urinario.

Con esta información se calcula también la tasa de depuración de creatinina, como indicador de la función glomerular.

La fosfatasa alcalina sérica es un buen marcador del compromiso óseo<sup>11</sup>.

El dosaje de 25(OH)vitamina D no es indispensable, pero puede resultar útil en población con riesgo o sospecha de deficiencia; en particular en pacientes con PTH alta y calcemia en el límite superior del rango normal, en los cuales la corrección de una deficiencia pondrá de manifiesto la franca hipercalcemia, que confirme el diagnóstico hasta ese momento enmascarado<sup>12</sup>.

**Una vez hecho el diagnóstico positivo:  
¿cómo evaluar el impacto que ha tenido el trastorno (a nivel óseo, renal, cardiovascular, etc.) en el paciente?**

**¿Qué método(s) de localización utilizaría?**

La radiografía simple tiene poco valor en la evaluación del estado óseo por su escasa sensibilidad; esta aseveración se refiere a las formas leves, más comúnmente encontradas en la actualidad. En las formas severas (p. ej., las debidas a cáncer de paratiroides), las radiografías de cráneo, manos, etc., pueden ser de utilidad.

En cambio, la densitometría ósea es un método sensible y preciso para detectar baja masa ósea. Idealmente, deberían evaluarse los tres sitios tradicionales de medición (columna lumbar, cadera y radio distal). Se acepta que el hueso más afectado en el HPP es el cortical, por lo que debería prestarse atención preferencial a sitios ricos en ese tipo de hueso (diáfisis del radio –radio 1/3, ó 33%–, o cuello femoral). Debe recordarse que un subgrupo de pacientes puede tener un patrón de osteopenia preferentemente trabecular<sup>13</sup>.

Dentro de los marcadores del recambio óseo, los valores muy elevados de fosfatasa alcalina sugieren osteítis fibrosa quística. El resto de los marcadores tienen limitada utilidad en la evaluación del *status* óseo en los pacientes sintomáticos con HPP.

La radiografía simple de abdomen y la ecografía renal son métodos sencillos y no invasivos para detectar nefrolitiasis y nefrocalcinosis.

El HPP es reconocido como causa de morbilidad y mortalidad cardiovascular excesivas. Las complicaciones cardiovasculares (hipertensión arterial, calcificación de válvulas cardíacas y del miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, rigidez de la pared arterial, etc.) son más frecuentes en pacientes con HPP más severo y de mayor duración. No todas estas complicaciones son reversibles luego del tratamiento quirúrgico del HPP<sup>14,15</sup>. La evaluación de las posibles complicaciones cardiovasculares deberá estar a cargo de un cardiólogo.

Se conoce la asociación del HPP con otros factores de riesgo cardiovascular como dislipemia, hiperuricemia, gota, intolerancia glucídica y resistencia a la insulina<sup>3,16,17</sup>.

En el HPP suele haber una disfunción neuromuscular que se manifiesta por astenia, fatiga fácil, debilidad muscular, etc. La electromiografía es útil para la evaluación; las enzimas séricas marcadoras de la función muscular son normales.

Suele haber una disfunción neuropsicológica manifestada sobre todo por depresión, pero no es específica y no siempre revierte después de la cirugía<sup>16</sup>.

**¿Qué métodos de localización utilizar?**

Tanto la ecografía de cuello con un equipo de alta sensibilidad manejado por un operador entrenado, como la centellografía de paratiroides con sestamibi-tecnecio<sup>99m</sup> son métodos útiles y con buen perfil costo-beneficio (detectan más del 90% de los adenomas)<sup>18</sup>. Si ambos métodos son negativos en pacientes no operados, no hace falta efectuar otros estudios de imágenes más complejos y de mayor costo (TAC, RNM), sino que corresponde enviarlos para exploración a un cirujano experimentado.

### ¿En qué pacientes está indicada la cirugía?

De manera prácticamente universal se siguen los criterios del Consenso de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de 1990<sup>19</sup>, reformulado en 2002<sup>20</sup>.

El tratamiento quirúrgico del HPP está indicado en:

1. Pacientes con síntomas clásicos o complicaciones del HPP<sup>1,20</sup>
2. Pacientes asintomáticos que cumplan al menos con uno de los siguientes requisitos:
  - Edad <50 años
  - Calcemia que supere en 1 mg/dl el límite superior normal
  - Calciuria > 400 mg/24 horas
  - Descenso de la tasa de filtración glomerular (>30% con respecto a la normal para la edad<sup>\*\*</sup>)
  - Densidad mineral ósea (DMO) reducida en columna lumbar, cadera o radio distal ( $T\text{-score} < -2,5$ )
3. Algunos expertos participantes de este Consenso sugieren contemplar otras situaciones en donde podría considerarse el tratamiento quirúrgico<sup>21</sup>:
  - Pacientes que no puedan o no quieran someterse a los controles médicos periódicos

para el seguimiento de la enfermedad que padecen<sup>1,21</sup>

- Pacientes con HPP en la postmenopausia reciente
- Pacientes con HPP que presenten marcadores de recambio óseo elevados
- Pacientes con HPP que tengan DMO baja ( $T\text{-score} < -2$ )
- Pacientes con HPP con disfunción neuromuscular o neuropsicológica
- Pacientes con HPP asociado a déficit de vitamina D. Esta deficiencia podría agravar el grado de HPP y el compromiso óseo, y aumentar el tamaño del adenoma. Algunos autores han comprobado la seguridad de reemplazar el déficit mediante dosis moderadas de vitamina D<sup>22</sup>. Pero la calcemia y la calciuria deben ser cuidadosamente monitoreadas durante la repleción. El agravamiento bioquímico constituiría una indicación quirúrgica<sup>23</sup>.

En todos los pacientes con HPP con niveles de calcio en el límite superior del rango de referencia, el médico debe confirmar estos resultados con el fin de descartar un valor espurio y tomar un tiempo de observación antes de decidir el tratamiento definitivo.

#### \*\* Varones

de 20-30 años: 115-160 ml/min;  
40-50 años: 115-140;  
60 años: 90-130;  
70 años: 70-110;  
80 años: 60-100.

#### Mujeres

de 20-30 años: 110-140;  
40-50 años: 100-130;  
60 años: 90-120;  
70 y más años: 75-110 (rangos).

De: Wesson L. *Physiology of the human kidney*. N. York; Grune & Stratton, 1969.

### MESA 2

Adriana Frigeri, José Luis Novelli, Helena Salerni y Claudia Sedlinsky  
(en representación del Panel de Expertos)

### Decidida la cirugía, ¿qué recaudos conviene tomar? ¿Tiene lugar la determinación intraoperatoria de PTH? Elección del tipo de cirugía

La cirugía realizada por cirujanos experimentados en la visualización de paratiroides cura el HPP en 90-95% de los casos. El abordaje quirúrgico está sujeto a la experiencia y a la estrategia de cada cirujano, dependiendo de las características clínicas del paciente

y de la disponibilidad de las nuevas tecnologías. No existe consenso sobre la necesidad del uso de alguna de las nuevas modalidades de diagnóstico por imágenes para el éxito de la cirugía paratiroidea, cuyo objetivo final es la normalización de los niveles de calcio y PTH séricos con mínima morbilidad asociada. La técnica quirúrgica convencional consiste en la exploración bilateral del cuello con identificación de todas las parati-

roides y remoción del adenoma (o adenomas) paratiroideo(s), o resección subtotal de tres glándulas y media en pacientes con hiperplasia paratiroidea. Requiere la evidencia de tejido paratiroideo patológico en la biopsia por congelación de la(s) glándula(s) macroscópicamente afectada(s) y de tejido paratiroideo normal o patológico en por lo menos una glándula macroscópicamente normal *in situ*<sup>1,24</sup>.

Recientes avances en la cirugía paratiroidea han llevado a un abordaje distinto del paciente que presenta un adenoma único. La paratiroidectomía mínimamente invasiva (endoscópica o videoasistida) es una táctica quirúrgica que se apoya en una adecuada localización previa del tejido paratiroideo y en el monitoreo intraoperatorio de PTH<sup>25,26</sup>. Tanto esta técnica como el abordaje unilateral clásico se pueden utilizar sólo si se logra localizar el tejido patológico, en ausencia de enfermedad tiroidea concomitante, de enfermedad paratiroidea multiglandular y/o de formas familiares de HPP<sup>1,4</sup>.

El valor de los métodos de diagnóstico por imágenes para la localización prequirúrgica en pacientes que van a ser operados con la técnica convencional por HPP es discutido; sin embargo, existen evidencias de una mayor eficiencia cuando se los usa. Puede utilizarse ultrasonido o centelleografía según la disponibilidad de equipamiento y operador en el medio de trabajo, o ambos métodos, con lo que aumenta la eficiencia diagnóstica<sup>18</sup>. Cabe destacar que la ecografía es un método altamente dependiente de la experiencia del operador. La realización de una ecografía es de rutina para diagnosticar nódulos tiroideos que pueden dar imágenes falsas positivas en la centelleografía con sestamibi-Tc<sup>99m</sup>. La centelleografía con SPECT tiene una mayor sensibilidad y especificidad. La punción paratiroidea no es un método utilizado en la práctica habitual para el diagnóstico preoperatorio.

Tomando en consideración que la decisión quirúrgica se sustenta sólo en criterios clínicos y bioquímicos, la negatividad de los estudios por imágenes obliga a la exploración bilateral del cuello.

## Recaudos antes del acto quirúrgico

### Tratamiento de la hipercalcemia

En aquellos casos en que el paciente con HPP presente sintomatología clínica de hipercalcemia, o cuando –siendo asintomático– la calcemia total supere un valor de 12 mg/dL o el calcio iónico sea superior a 6 mg/dL, se requerirá tratamiento médico previo. El objetivo del mismo es llegar a la cirugía con la menor calcemia posible de obtener. El hecho de no lograr el descenso esperado no contraindica la operación, ya que puede intervenir con valores muy altos de calcemia. El tratamiento consiste en:

- *Asegurar hidratación oral o parenteral*. En el caso de hipercalcemia severa (mayor de 14 mg/dL) se administrarán 300-500 mL/hora de solución fisiológica, antes de indicar bifosfonatos

- *Bifosfonatos*. Se sugiere el uso de pamidronato en dosis de 60-90 mg a pasar por infusión endovenosa en tres horas, lo que generalmente disminuye la calcemia con un período de latencia de 48-72 horas. En el caso de existir demoras en la resolución quirúrgica de la patología puede reiterarse la infusión. Aunque en nuestro medio se dispone de otros bifosfonatos –zoledronato e ibandronato–, que se administran también en infusión (a dosis de 4 mg), la mayor experiencia se ha realizado con pamidronato

- *Calcitonina*. Se reserva su uso para el día previo a la cirugía en caso de que el paciente persista con calcemia elevada o frente a la necesidad de intervenir rápidamente, ya que la acción de esta droga comienza a las pocas horas, pero su efecto es breve<sup>27</sup>

- *Aporte de fósforo*. En los casos de hipofosfatemia severa se sugiere aportar fósforo por vía oral, hasta 3 g del elemento por día<sup>28</sup>. El aporte parenteral de fósforo incrementa el riesgo de calcificación metastásica, por lo que se desaconseja su uso

- *Aporte de magnesio*. La hipercalcemia promueve la pérdida renal de magnesio; dicha hipermagnesuria puede persistir en el posquirúrgico y agravar el cuadro de hueso hambriento (*hungry bone*) por lo que se sugiere el aporte de magnesio tempranamente en el período prequirúrgico<sup>29</sup>.

### **¿Tiene lugar la determinación intraoperatoria de PTH?**

El descenso de PTH permite la confirmación del éxito de la exéresis. La posibilidad de constatar un descenso de PTH intraoperatoria mayor al 50% le permitiría al cirujano dar por terminado el procedimiento quirúrgico en los adenomas únicos. Cabe destacar la existencia de falsos positivos en el descenso de PTH, como en los casos en que simultáneamente se interviene la glándula tiroides. Se recomienda interpretar con cautela los resultados de la PTH intraoperatoria<sup>6,30</sup>.

Otra técnica auxiliar de búsqueda de tejido paratiroideo patológico durante el acto quirúrgico es la ecografía intraoperatoria.

### **En el postoperatorio, ¿dar suplementos de calcio vía venosa u oral? ¿Cómo manejar una hipocalcemia severa por síndrome de “hueso hambriento”? En pacientes con hipocalcemia postoperatoria, ¿cuánto tiempo es prudente esperar antes de considerar definitivo el hipoparatiroidismo?**

Luego de la paratiroidectomía se observa una rápida normalización de la calcemia, la cual debió ser monitoreada en el preoperatorio inmediato y diariamente luego de la cirugía, junto con la fosfatemia y la magnesemia. En el período posquirúrgico inmediato, modestos niveles de hipocalcemia asintomática no deberían ser tratados más allá de asegurar un aporte oral de calcio de 1-1,5 g/día, para permitir el estímulo de las glándulas paratiroideas remanentes.

Una hipocalcemia marcada y prolongada se puede desarrollar luego de la paratiroidectomía por las siguientes causas:

1. Hueso hambriento: captación acelerada de calcio, fosfato y magnesio por parte del esqueleto luego de la cesación abrupta de la reabsorción excesiva estimulada por los niveles previamente elevados de PTH. La severidad y duración de este fenómeno dependerá del grado de desmineralización y del volumen de osteoide no mineralizado apuesto por la actividad osteoblástica. Su magnitud se pone en evidencia mediante los niveles de fosfatasa alcalina total y/u ósea.

2. Hipoparatiroidismo transitorio: la hipercalcemia prolongada provocada por el HPP puede ocasionar la supresión y atrofia de las paratiroides remanentes y la remoción del tejido patológico puede acompañarse de un período de hipocalcemia hasta que las glándulas normales reasuman su función, período caracterizado por una tendencia al aumento del fósforo. La caída del calcio sérico también puede ser ocasionada por maniobras quirúrgicas sobre las glándulas remanentes.

3. Depleción de magnesio: el hiperparatiroidismo prolongado con marcada hipercalcemia puede llevar a la depleción de magnesio. Luego de la paratiroidectomía la hipocalcemia puede presentarse como consecuencia de la hipomagnesemia que interfiere con la secreción y acción de la PTH de las glándulas residuales.

4. Hipoparatiroidismo definitivo: puede desarrollarse hipoparatiroidismo posquirúrgico debido a las excesivas biopsias realizadas para la identificación de las glándulas, atrofia por desvascularización o por exceso de resección en las hiperplasias. Es más frecuente en las reintervenciones.

Cabe destacar, por último, que el pretratamiento del paciente con bifosfonatos puede atenuar la hipocalcemia del síndrome postoperatorio de hueso hambriento<sup>31</sup>.

### **Manejo de la Hipocalcemia**

*Hipocalcemia leve asintomática (> 8 mg/dL):*

- Aporte oral de Ca con o sin aporte de calcitriol (0,25-0,50 µg/día) según el caso.

*Hipocalcemia < 8 mg/dL o sintomática: el paciente debería permanecer internado y asistido por un profesional entrenado.*

- General:

- Iniciar infusión con 15 mg/kg de Ca elemento en dextrosa 5% por 6-24 horas

- Suplemento de Ca oral 1-2 g/día (en caso de ser necesario pueden utilizarse dosis mayores)

- Calcitriol 0,25-1,0 µg/día (puede ser necesario usar dosis mayores)

- Ergocalciferol según los valores de 25(OH) vitamina D sérica

**Hipomagnesemia:**

- Suplemento oral de Mg: 200-600 mg/día
- En caso de ser necesario usar por vía endovenosa 50-100 mEq de Mg a pasar en 24 h (las ampollas de SO<sub>4</sub>Mg contienen 1 mEq/mL de ion magnesio)<sup>32,33</sup>

**Hipofosfatemia:**

- En los casos de hipofosfatemia severa (menor de 2 mg/dL) se sugiere aportar fósforo por vía oral, hasta 3 g del elemento por día<sup>28</sup>
- En presencia de una fosfatemia por debajo de 1 mg/dL indicar infusión de 1.000 mg de fósforo inorgánico en 1 litro de dextrosa al 5% en agua, cada 12 horas<sup>34</sup>.

Se considera hipoparatiroidismo definitivo al que persiste luego de los 6-12 meses después de la cirugía.

**En los fracasos quirúrgicos, ¿qué métodos de localización usar antes de una 2ª cirugía?**

En el HPP recurrente y/o persistente la tasa de éxito de la cirugía sin estudios de localización previa es de 60-70%, lo que obliga al uso de métodos de diagnóstico por imágenes para localizar las paratiroides patológicas.

Cada cirugía fallida reduce un 30% las posibilidades de curación.

Además de la ecografía y el centellograma con sestamibi-Tc<sup>99m</sup>, se utilizan la RNM, la TAC y la PET-TAC para localizar glándulas no encontradas. En estos casos ninguna de las técnicas por sí sola es suficiente por su sensibilidad y especificidad relativamente bajas. Esto justifica la combinación de por lo menos dos métodos para alcanzar sensibilidades cercanas al 95%; los más eficaces son la centellografía y la ecografía. Si ambos métodos coinciden en la localización de tejido paratiroideo patológico, se someterá al paciente a una exploración quirúrgica que deberá considerar, además, el tipo de cirugía previa y la anatomía patológica (revisión de protocolo operatorio y preparados histológicos). Si no coinciden se puede recurrir a la angiografía digital o a técnicas de dosaje venoso selectivo de PTH. De existir imágenes dudosas se puede utilizar la punción del tejido con dosaje de PTH en el líquido de lavado de la aguja. En la reintervención se podrían utilizar como métodos auxiliares la ecografía intraoperatoria y el dosaje intraoperatorio de PTH<sup>35</sup>.

**MESA 3**

Luisa Plantalech, Josefina Pozzo, Marcelo Sarli y Rodolfo Spivacow  
(en representación del Panel de Expertos)

**En pacientes que no cumplen con los requisitos quirúrgicos, o en aquellos con mucho riesgo, o en los que no quieren operarse, ¿qué alternativas terapéuticas se les pueden ofrecer?**

La cirugía es el tratamiento de elección del HPP sintomático y el control clínico periódico es la alternativa aceptada en las variantes asintomáticas<sup>1,20</sup>. El tratamiento no quirúrgico del HPP es motivo de controversias. En los últimos años se han publicado estudios sobre las distintas modalidades terapéuticas, que constituyen una alternativa alentadora para los pacientes que no pueden ser tratados de manera convencional. Por otro lado, existen pacientes asintomáticos no contemplados en los lineamientos del Consenso

de Expertos de 2002<sup>20</sup> que podrían beneficiarse con el tratamiento médico.

Entre las drogas utilizadas para el tratamiento del HPP cabe mencionar:

- Bifosfonatos
- Calcimiméticos
- Terapia hormonal de reemplazo (THR)
- Moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM).

Se destacan los siguientes grupos de pacientes que se favorecerían con estos tratamientos:

- Los que rechazan el tratamiento quirúrgico.
- Aquéllos con muy alto riesgo quirúrgico y/o anestésico.

- Con persistencia del HPP sin posibilidades de cirugía
- Los que están en espera del tratamiento quirúrgico
- Los que presentan cáncer de paratiroides no resuelto (con recidiva local y/o metástasis no abordables por cirugía).

Algunos expertos de este Consenso consideran que el tratamiento médico también podría ser de utilidad en algunos pacientes con HPP asintomático, que presenten alguna(s) de estas características:

- Pacientes con alto recambio óseo
- Pacientes con *T-score* en densitometría de columna lumbar y/o fémur proximal igual o menor a -2,0
- Mujeres con menopausia reciente y síndrome climatérico asociado
- Individuos con sintomatología proteiforme marcada (trastornos neuromusculares, neuropsiquiátricos y anorexia, entre otros) en los que se sospecha que los síntomas referidos están asociados a un HPP.

### Tratamiento médico

#### 1) Medidas generales:

Movilización; hidratación que asegure una diuresis diaria de 2 litros; evitar medicaciones que puedan empeorar la hipercalcemia (tiazidas y litio); dar aporte de vitamina D en dosis fisiológicas (entre 400-800 UI/día), y 1.000-1.200 mg/día de calcio procedente de la dieta (evitar la restricción).

#### 2) Opciones farmacológicas:

##### Bifosfonatos

###### Orales: Alendronato

Se han publicado cuatro estudios prospectivos de dos años de duración, aleatorios y controlados entre 2001 y 2004<sup>36-39</sup>. En todos ellos se evaluó la utilidad de 10 mg diarios de alendronato por vía oral más aporte de 800-1000 mg/día de calcio. Los resultados mostraron aumento de la DMO en hueso trabecular, escasa ganancia en el hueso mixto (cadera total) y preservación del hueso cortical. Los aumentos de DMO obtenidos con alendronato en HPP son similares a los logrados en el tratamiento de la osteoporosis posme-

nopáusica<sup>40</sup>. Los marcadores de recambio óseo disminuyeron significativamente. Se observó descenso leve de la calcemia e incremento de la PTH, aunque estas variaciones no se mantuvieron en el tiempo.

El alendronato, a las dosis citadas, es una alternativa válida para recuperar o preservar la masa ósea. Hasta ahora no se ha demostrado su utilidad en la incidencia de fracturas. A criterio del panel, la dosis de 70 mg por semana es homologable a la de 10 mg por día, de acuerdo con las experiencias realizadas en osteoporosis en estudios internacionales y en nuestro medio<sup>41</sup>.

La experiencia adquirida con los bifosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis, en nuestro país, facilitó su utilización en el HPP. En la práctica de los miembros del panel de expertos, la administración de distintos bifosfonatos en pacientes con HPP disminuyó la calcemia y los marcadores de remodelación ósea, con resultados variables en la DMO (algunos grupos han observado mejoría; otros, estabilización del parámetro). Otra observación en la que coinciden es que los pacientes de mayor edad responden mejor. Por lo dicho anteriormente, se recomienda el tratamiento con alendronato como primera elección dentro de los tratamientos médicos.

*Parenterales:* pamidronato y otros bifosfonatos

Están indicados en:

- Preoperatorio de pacientes con hipercalcemia marcada
- Crisis hipercalcémica
- Hipercalcemia por cáncer paratiroideo
- Pacientes que no desean recibir bifosfonatos orales o tengan intolerancia digestiva a los mismos.

Las dosis aconsejadas son:

- Pamidronato, 60-90 mg con frecuencia entre mensual y trimestral, de acuerdo con la gravedad del caso
- Ibandronato, 2-4 mg siguiendo el esquema y criterios del tratamiento anterior.

##### Calcimiméticos

Desde el descubrimiento del receptor-sensor del calcio se han desarrollado varias dro-

gas capaces de modularlo. El cinacalcet es un calcimimético de segunda generación, que aumenta la sensibilidad del receptor de calcio, disminuyendo los niveles circulantes de PTH y Ca de manera dosis-dependiente, sin incrementar la calciuria.

El uso del cinacalcet está aprobado para el tratamiento del cáncer paratiroideo e hiperparatiroidismo urémico, tanto en los Estados Unidos como en Europa<sup>42</sup>.

Se han publicado dos trabajos prospectivos, aleatorios y controlados con cinacalcet en HPP. El mayor seguimiento fue de 52 semanas, y las dosis utilizadas fueron de 30-50 mg dos veces por día. La calcemia se normalizó en 88% de los pacientes y la PTH disminuyó un 7,6% durante la fase de mantenimiento. La calciuria no se modificó en forma significativa. No se constataron cambios en los niveles de DMO<sup>43,44</sup>.

En los trabajos publicados de carcinoma paratiroideo tratado con cinacalcet se observó una disminución franca de la calcemia en 75% de los pacientes, con escasa reducción en los niveles de PTH, pero con mejoría del síndrome hipercalcémico. Cabe destacar que el número de pacientes estudiados es pequeño y el seguimiento no mayor de tres años.

A nuestro criterio, esta droga parece promisoriosa. Presenta escasos efectos adversos, siendo la intolerancia digestiva el más frecuente; como limitación actual debe recordarse que no se encuentra disponible en nuestro país.

De acuerdo con las evidencias se aconseja su prescripción en HPP grave, como el carcinoma de paratiroides.

### Tratamiento de Reemplazo Hormonal (THR)

El tratamiento del HPP con estrógenos fue evaluado en estudios observacionales en las décadas de 1970 y 1980. Estas comunicaciones mostraron incremento de la DMO y disminución de la calcemia, resultados logrados con altas dosis de estrógenos equinos conjugados. En estudios aleatorios y controlados realizados posteriormente, con dosis menores de estrógenos conjugados, se verificó un incremento de la DMO en todos los

sitios analizados siendo de mayor magnitud en el hueso trabecular. Este efecto se asoció a descenso de los marcadores de recambio óseo y a ligera disminución de la calcemia sin cambios significativos de PTH y calciuria<sup>45,46</sup>.

Luego de la publicación de los resultados del estudio *Women's Health Initiative*<sup>47</sup> se limitó el tratamiento con estrógenos a las mujeres con síntomas climatéricos floridos en la posmenopausia reciente. De acuerdo con lo anterior, los expertos del actual consenso aconsejamos el uso de THR exclusivamente en aquellas mujeres con HPP y menopausia sintomática reciente que no deseen cirugía.

No se han comunicado en la literatura estudios acerca de la utilidad de otros tipos y vías de administración de estrógenos en el HPP.

### Moduladores Selectivos del Receptor de Estrógenos

Constituyen otra alternativa posible, luego de descartar los tratamientos médicos anteriores.

Se han publicado dos trabajos con raloxifeno, uno de ellos aleatorio y controlado<sup>48</sup> y el otro observacional<sup>49</sup>. En ambos estudios se comprobó disminución de los marcadores de remodelación ósea y mejoría de la DMO, pero fueron de corta duración y con escaso número de pacientes. Ésta es una opción para casos excepcionales pues no se cuenta, hasta el presente, con estudios de mayor relevancia estadística.

### ¿Qué estudios de laboratorio y otros deben pedirse?

*Estudios que deben realizarse inicialmente:*

Bioquímicos.

Calcemia total corregida y/o calcio iónico, fosfatemia, creatininemia.

Calcio, fósforo, creatinina y sodio en orina de 24 horas.

Depuración de creatinina, índice Ca/creat en orina de 24 h y en orina de ayuno PTH y 25(OH)vitamina D séricas.

Marcadores de remodelamiento óseo: es necesario medir por lo menos un marcador de formación (fosfatasa alcalina total, fosfatasa alcalina ósea, osteocalcina) y uno de

resorción (hidroxiprolina urinaria, desoxipiridinolina urinaria, N-telopéptidos, C-telopéptidos, *beta-Crosslaps* séricos, fosfatasa ácida tartrato-resistente).

La elección del marcador se hará de acuerdo a la disponibilidad y confiabilidad metodológica de cada centro.

- Radiología: Rx de columna dorsal perfil, y de columna lumbosacra frente y perfil
- Densitometría de columna lumbar y fémur proximal
- Ecografía renal.

### ¿Con qué asiduidad deben hacerse los controles de seguimiento?

#### Controles bioquímicos:

- Pacientes con HPP asintomático no tratados.

Se seguirán los criterios del Consenso de Expertos de 2002<sup>20</sup>:

- Calcemia bianual y creatinemia anual
- Pacientes tratados
- Calcemia, calciuria, creatinemia, fosfatemia cada 4-6 meses
- Marcadores de recambio óseo a los 3 meses de iniciado el tratamiento y luego anualmente
- 25(OH)vitamina D, depuración de creatinina y PTH anualmente.

#### Otros controles:

- Radiología del raquis dorsal y lumbar cada dos años
- Densitometría ósea en raquis lumbar, fémur proximal y/o radio medio anual
- Ecografía renal anual.

Se adecuará la frecuencia de controles de los pacientes sintomáticos y/o con cáncer de paratiroides a cada caso en particular.

Las presentes recomendaciones son guías generales de diagnóstico y tratamiento, pero no normas para las decisiones clínicas en pacientes individuales. El médico debe adaptarlas a situaciones y pacientes puntuales, incorporando factores personales que trascienden los límites de este Consenso. La responsabilidad del médico tratante y de quienes en forma subrogante regulan su actividad pro-

fesional en los diferentes ámbitos, es exclusivamente de quien(es) esté(n) implicado(s) en su aplicación y no de los profesionales y la asociación científica que consensuaron y redactaron estas guías.

#### Bibliografía

1. AACE/AAES Task Force on Primary Hyperparathyroidism. "The American Association of Clinical Endocrinologists and the American Association of Endocrine Surgeons position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism". *Endocr Pract* 2005; 11:49-54.
2. Departamento de Metabolismo Fosforocálcico de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. "Hiperparatiroidismo primario. Características clínicas". *Rev Arg Endocrinol Metab* 1999; 36:179-181.
3. Fuleihan G. "Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism". En: UpToDate. Rose, BD. UpToDate; Wellesley, 2004.
4. Sánchez A. "El hiperparatiroidismo en los síndromes de neoplasia endocrina múltiple (NEM)". En: Paratiroides. Sánchez A. Novelli J. UNR Editora; Rosario, 2000; 87-94.
5. Larsson L, Magnusson P. "Ionized calcium or corrected total calcium?" (carta). *J Bone Miner Res* 2003; 18:1554-1555.
6. Rosillo I, González A. "El laboratorio bioquímico en el estudio de la patología de las glándulas paratiroides". En: Paratiroides. Sánchez, A.; Novelli, J.L. UNR Editora; Rosario, 2000; 27-52.
7. Shane E. "Hypercalcemia: Pathogenesis, clinical manifestations, differential diagnosis and management". En: Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism (Fourth edition). Favus, M. Chicago; Lippincott, Williams & Wilkins, 1999; 183.
8. Heath D. "Hipercalcemia familiar benigna". En: Paratiroides. Sánchez A, Novelli J. UNR Editora; Rosario, 2000; 81-86.
9. Fuleihan G. "Familial benign hypocalciuric hypercalcemia". *J Bone Miner Res* 2002; 17(Suppl 2): N51-56.
10. Boudou P, Ibrahim F, Cormier C, y col. "Third- or fourth generation parathyroid hormone assays: a remaining debate in the diagnosis of primary hyperparathyroidism". *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:6370-6372.
11. Peacock M. "Primary hyperparathyroidism and the kidney: biochemical and clinical spectrum". *J Bone Miner Res* 2002; 17(Suppl 2):N87-94.
12. Rao D, Agarwal G, Talpos G, y col. "Role of vitamin D and calcium nutrition in disease expression and parathyroid tumor growth in primary hyperparathyroidism: a perspective". *J Bone Miner Res* 2002; 17(Suppl 2):N75-80.
13. Silverberg S, Locker F, Bilezikian J. "Vertebral osteopenia: a new indication for surgery in primary hyperparathyroidism". *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:4007-4012.
14. Stefanelli T, Abella C, Frank H, y col. "Cardiac abnormalities in patients with PHPT: implicatio-

- ns for follow-up". *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:106-112.
15. Cormier C, Souberbielle J, Kindermans C. "Hyperparathyroidism: the limits of surgery in cases of bone and cardiovascular involvement". *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12:349-353.
  16. Bilezikian J, Silverberg S, Gartenberg F, y col. "Clinical presentation of primary hyperparathyroidism". En: *The Parathyroids (Second edition)*. Bilezikian, J.P.; Marcus, R. Academic Press; San Diego, 1994; 451.
  17. Procopio M, Magro G, Cesario F, y col. "The oral glucose tolerance test reveals a high frequency of both impaired glucose tolerance and undiagnosed type 2 diabetes mellitus in primary hyperparathyroidism". *Diabet Med* 2002; 19:958-961.
  18. Haber R, Kim C, Inabnet W. "Ultrasonography for preoperative localization of enlarged parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: comparison with <sup>99m</sup>technetium sestamibi scintigraphy". *Clin Endocrinol* 2002; 57:241-249.
  19. Field J, Lohr K (eds.). "Clinical Practice Guidelines: Directions for a new Program Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice". *National Academic Press*; Washington DC, 1990.
  20. Bilezikian J, Potts J Jr, Fuleihan G, y col. "Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21<sup>st</sup> century". *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5353-5361.
  21. Kouvaraki M, Greer M, Sharma S, y col. "Indications for operative intervention in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism: practice patterns of endocrine surgery". *Surgery* 2006; 139:527-534.
  22. Grey A, Lucas J, Horne A, y col. "Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency". *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2122-2126.
  23. Boonen S, Vanderschueren D, Pelemans W, y col. "Primary hyperparathyroidism: diagnosis and management in the older individual". *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 297-304.
  24. Novelli J. "Cirugía de las glándulas paratiroides". En: *Paratiroides*. Sánchez A, Novelli J. UNR Editora; Rosario, 2000; 111-126.
  25. Bilezikian J, Silverberg S. "Primary hyperparathyroidism". En: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism (Fifth edition)*. Favus, M. ASBMR; Washington DC, 2003; 230-235.
  26. Gagner M. "Endoscopy parathyroidectomy". *J Endocrinol Invest* 1997; 20: 429-0.
  27. Pecherstorfer M, Brenner K, Zojer N. "Current management strategies for hypercalcemia". *Treat Endocrinol* 2003; 2:273-292.
  28. Hruska K, Lederer E. "Hyperphosphatemia and hypophosphatemia". En: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism (Fifth edition)*. Favus, M. ASBMR; Washington DC, 2003; 296-305.
  29. Tambyah P, Rauff A, Lee K. "Persistent hypomagnesaemia following parathyroid surgery, hypermagnesiuria as a possible cause". *Ann Acad Med Singapore* 1990; 19:536-539.
  30. Phillips I, Kurzawinski T, Honour J. "Potential pitfalls in intraoperative parathyroid hormone measurements during parathyroid surgery". *Ann Clin Biochem* 2005; 42:453-458.
  31. Lee I, Sheu W, Tu S, y col. "Bisphosphonate pretreatment attenuates hungry bone syndrome postoperatively in subjects with primary hyperparathyroidism". *J Bone Miner Res* 2006; 24:255-258.
  32. Aurbach G, Marx S, Spiegel A. "Parathyroid hormone, calcitonin and the calciferols". En: *Textbook of Endocrinology (Seventh edition)*. Williams, Wilson & Foster, eds. Saunders; Philadelphia, 1985; 1137.
  33. Mezzadri N. "Complicaciones de la cirugía de las glándulas paratiroides". En: *Paratiroides*. Sánchez A, Novelli J. UNR Editora; Rosario, 2000; 141-6.
  34. Hodgson S, Hurley D. "Acquired hypophosphatemia". En: *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. Obert, K.P. Saunders; Philadelphia, 1993; 397.
  35. Lambertini R. "Glándulas paratiroides". En: *Diagnóstico por Imágenes en Endocrinología*. Eleta F. Parada Obiol Artes Gráficas; Buenos Aires, 2002; 189.
  36. Rossini M, Gatti D, Isaia G, y col. "Effects of oral alendronate in elderly patients with osteoporosis and mild primary hyperparathyroidism". *J Bone Miner Res* 2001; 16:113-119.
  37. Parker C, Blackwell P, Fairbairn K, y col. "Alendronate in the treatment of primary hyperparathyroid-related osteoporosis: a 2-year study". *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4482-4489.
  38. Chow C, Chan W, Li J, y col. "Oral alendronate increases bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism". *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:581-587.
  39. Khan A, Bilezikian J, Kung A, y col. "Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial". *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3319-3325.
  40. Cummings S, Black D, Thompson D, y col. "Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial". *J Am Med Ass* 1998; 280:2077-2082.
  41. Rizzoli R, Greenspan S, Bone G. 3rd. y col. (Alendronate Once-Weekly Study Group). "Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis". *J Bone Miner Res* 2002; 17:1988-1996.
  42. Dong B. "Cinacalcet: an oral calcimimetic agent for the management of hyperparathyroidism". *Clin Ther* 2005; 27:1725-1751.
  43. Shoback D, Bilezikian J, Turner S, y col. "The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in subjects with primary hyperparathyroidism". *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5644-5649.
  44. Peacock M, Bilezikian J, Klassen P, y col. "Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism". *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 135-41.
  45. Grey A, Stapleton J, Evans M, y col. "Effect of hormone replacement therapy on bone mineral density in postmenopausal women with mild primary hyperparathyroidism". *Ann Intern Med* 1996; 125:360-368.

46. Orr-Walker B, Evans M, Clearwater J, y col. "Effects of hormone replacement therapy on bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism: four-year follow up and comparison with healthy postmenopausal women". *Arch Intern Med* 2000; 160:2161-2166.
47. Rossouw J, Anderson G, Prentice R, y col. (Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators). "Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial". *J Am Med Ass* 2002; 288:321-333.
48. Zanchetta J, Bogado C. "Raloxifene reverses bone loss in postmenopausal women with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism". *J Bone Min Res* 2001; 16:189-190.
49. Rubin M, Lee K, McMahon D, y col. "Raloxifene lowers serum calcium and markers of bone turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism". *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1174-1178.