

## CIRUGÍA FRENTE A TRATAMIENTO MÉDICO DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO\*

El hiperparatiroidismo primario (HPP) es la causa más frecuente de hipercalcemia, diagnosticándose en la mayoría de los casos tras el hallazgo casual de hipercalcemia en una analítica realizada por otras razones. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad difieren de las clásicas descritas por Albright<sup>1</sup> en las que predominaban los síntomas renales u óseos, lo que ha llevado a considerar muchos de los casos que se diagnostican en el momento actual como «asintomáticos».

El único tratamiento curativo del HPP es el quirúrgico, que en manos de un cirujano experto es efectivo en más del 90% de los casos. Sin embargo, la consideración del HPP como una entidad frecuentemente asintomática, condujo en 1990 a establecer un «documento de consenso» en el que se establecieron los criterios de operabilidad en aquellos casos de HPP supuestamente asintomáticos. En la conferencia que estableció el consenso también se valoró el rendimiento de las diferentes técnicas de localización preoperatoria de las paratiroides, concluyendo que ninguna ofrecía la sensibilidad y especificidad suficientes como para mejorar los resultados de la cirugía en manos expertas. Así mismo la conferencia llamó la atención sobre la necesidad de realizar estudios controlados que comparasen la evolución de los casos asintomáticos con o sin cirugía y de los posibles efectos multisistémicos de la enfermedad<sup>2</sup>. Los criterios establecidos por la Conferencia de Consenso han servido de referencia, durante los años 90 para el tratamiento del HPP, si bien el umbral de operabilidad ha sido menor del marcado por los mismos<sup>3</sup>. En el momento actual, sin embargo, esos criterios deben ser revisados debido al conocimiento que se tiene de la evolución de los pacientes operados y no operados, por aspectos clínicos de la enfermedad no tenidos en cuenta previamente, y por el desarrollo de técnicas de localización de las paratiroides más sensibles, que posibilitan abordajes quirúrgicos menos traumáticos.

La litiasis renal en el HPP es una complicación frecuente que debe ser considerada como indicación de cirugía, lo que ha sido corroborado por estudios prospectivos a 10 años<sup>4</sup>. Con respecto a la repercusión en el hueso del HPP, la densitometría nos permite comprobar el efecto catabólico de la hormona paratiroidea (PTH) sobre el hueso cortical y el anabólico sobre el esponjoso lo que permitiría la preservación de éste tras la menopausia. Sin embargo en estudios controlados en pacientes postmenopáusicas se han encontrado pérdidas significativas tanto de hueso cortical como de esponjoso. Así mismo, en todas las series de pacientes con HPP existe un grupo pequeño pero significativo de un 15% de casos con pérdida de hueso esponjoso medido a nivel de columna lumbar con *Z-score* inferior a 1,5, lo que ha llevado a propugnar como criterio de cirugía la edad perimenopáusica así como la pérdida de hueso esponjoso en los niveles citados<sup>5</sup>. Por el contrario los pacientes que se operan experimentan una ganancia de hueso medido en columna lumbar y cuello femoral de un 10%-12% a los 10 años e incluso mayor si partían de situaciones de osteopenia u osteoporosis. A nivel del hueso cortical la ganancia, sin embargo, es menor<sup>4</sup>. En cuanto a la incidencia de fracturas no existen muchos estudios en casos de HPP supuestamente asintomático. En este grupo de pacientes no se ha podido demostrar una mayor incidencia en fracturas de cadera<sup>6</sup>. No obstante se

ha comprobado un riesgo mayor en otras localizaciones, que es significativo 10 años antes de la cirugía y desaparece al año tras la intervención<sup>7</sup>. Todos estos datos apoyan la indicación de cirugía como medio de disminuir la pérdida de masa ósea y el riesgo de fracturas. En los estudios de seguimiento de los pacientes con HPP sin criterios de operabilidad se ha demostrado que, en 10 años, el 25% llegan a alcanzar alguno de los criterios sin que exista ningún factor predictor que lo pueda determinar<sup>4</sup>. La mayoría de estos estudios no han tenido en cuenta los posibles efectos neuromusculares, psicológicos y cardiovasculares de la enfermedad de los que ya alertó la Conferencia de Consenso. En diferentes trabajos se ha comprobado que más del 95% de los pacientes supuestamente asintomáticos tienen algún síntoma que mejora tras la cirugía<sup>8,9</sup>. Además existen muchas observaciones que asocian el HPP con un mayor riesgo cardiovascular. Se conoce desde hace tiempo la asociación de la hipertensión arterial (HTA) con el HPP, aunque no se considera una manifestación específica de la enfermedad. En algunos estudios se ha encontrado una mayor incidencia de HTA en la población con HPP en relación con la población general, aunque también se ha visto que la HTA no remite al alcanzarse niveles normales de calcemia, como también sucede con otras causas de HTA secundaria<sup>10</sup>. También se ha comprobado que el HPP induce hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) en ausencia de HTA. La HVI se considera el factor predictivo más importante de morbilidad cardiovascular. Los niveles de PTH se correlacionan con la masa del VI. El mecanismo responsable se relaciona con la elevación del calcio intracelular que induce la síntesis proteica conduciendo a la hipertrofia. Tras la cirugía, la hipertrofia regresa en un tiempo variable que va de 1 a 5 años según diversos estudios<sup>11</sup>. Otro factor de riesgo vascular conocido, la diabetes, se relaciona también con el HPP. La PTH induce un estado de resistencia a la insulina por lo que el porcentaje de diabetes mellitus (DM) e intolerancia a la glucosa entre los pacientes hiperparatiroides es mayor que en la población general. La paratiroidectomía facilita el control de la diabetes y lo mejora en el 77% de los casos, lo que ha llevado a proponer la DM como indicación de cirugía<sup>12</sup>. Otros estudios también han demostrado una disfunción endotelial vasodilatadora, un fenómeno precoz en el desarrollo de la placa de ateroma, en pacientes con HPP. Esta disfunción revierte tras la paratiroidectomía. Tanto la disfunción endotelial como la resistencia a la insulina pueden ser el nexo de unión entre la HTA y el HPP<sup>13</sup>. La asociación del HPP llamado asintomático, con todos estos factores implicados, en la morbilidad cardiovascular, obliga a tenerlos en cuenta a la hora de la toma de decisiones terapéuticas, operar o no operar, ya que se ha atribuido una mayor mortalidad por causas cardiovasculares a los pacientes con HPP<sup>14</sup>.

La evidencia clínica va ampliando las indicaciones de la cirugía haciendo candidatos a la misma a pacientes con importante comorbilidad y edad avanzada para los que la posible oferta de una cirugía unilateral reduciría el riesgo quirúrgico. A favor de esta posibilidad ha contribuido la utilización de la gammagrafía con tecnecio 99-sestamibi o tetrafosmín, como técnica localizadora previa a la cirugía. Desde que se generalizó su utilización, a mediados de los 90, y debido a su elevada sensibilidad y especificidad para detectar glándulas paratiroides patológicas, se recomienda la realización de este estudio antes de la cirugía y así poder dirigir al cirujano al lugar de

\* Resumen de la Ponencia presentada en el 3º Congreso de la SEIOMM. Ciudadela (Menorca) Octubre 2001.

la lesión y detectar glándulas ectópicas, hiperplásicas o adenomas múltiples que son la principal causa del fracaso de la cirugía y con ello disminuir el número de reintervenciones. Teniendo en cuenta que más del 80% de los HPP tienen como sustrato patológico un adenoma único, se ha podido demostrar que la gammagrafía preoperatoria es suficientemente específica para identificar adenomas solitarios y permitir una exploración cervical unilateral con un porcentaje de éxito del 99%. La sensibilidad de la prueba hace que el 78% de los pacientes con HPP esporádico (90% del 87% con adenoma solitario) sean candidatos a la exploración unilateral<sup>15</sup>. Esta cirugía menos traumática permite reducir a la mitad la duración de la intervención, tiene una menor morbilidad y reduce el número de estancias hospitalarias pudiendo realizarse, en muchos de los casos, sin ingreso<sup>16,17</sup>. En la experiencia del servicio de cirugía del Hospital Universitario de la Princesa, en 50 pacientes a los que se les realizó paratiroidectomía unilateral de forma ambulatoria, se comprobó que la duración media de la operación fue de  $34,7 \pm 17,53$  minutos, siendo este tiempo la mitad del empleado en el abordaje bilateral. La correlación entre los hallazgos gammagráficos y quirúrgicos fue correcta en todos los casos en cuanto a lateralización del adenoma. Sólo fracasó en seis casos en los que se detectaron adenomas de las glándulas superiores que la gammagrafía había localizado en las inferiores debido a un desplazamiento caudal por su tamaño. Todos los pacientes menos uno pudieron ser dados de alta en el día. El que quedó ingresado lo fue por vómitos repetidos. En todos los casos la calcemia estaba normal a las 48 horas<sup>17</sup>.

Algunos grupos, para mejorar los resultados del abordaje unilateral, están utilizando la determinación de PTH intraoperatoria, que utiliza una técnica de inmunoquimioluminiscencia (ICMA) que requiere un tiempo de incubación corto. Permite confirmar la extirpación completa del tejido paratiroideo anormal y asegurar con ello el éxito de la cirugía. Basándose en la vida media corta de la PTH (3-5 minutos), la medición de los niveles de hormona a los 10 minutos tras la extirpación de la glándula patológica y tras objetivar un descenso del 50% en los niveles de PTH basales, se asegura el haber extirpado el tumor responsable. Por otro lado la ausencia de este descenso permite al cirujano la continuación de la intervención explorando el lado opuesto. Las indicaciones que se proponen para esta técnica son las segundas intervenciones, aquellos casos de cirugía tiroidea previa y el abordaje unilateral basado en pruebas de localización<sup>18</sup>.

Otras técnicas que se están empleando, para conseguir una cirugía mínimamente traumática, son la cirugía radioguiada y la cirugía endoscópica. La primera se basa en la capacidad de retención del sestamibi de los adenomas paratiroideos. Permite, a través de cervicotomías mínimas, el acceso a las glándulas patológicas que captan el trazador que se detecta mediante un contador. Puede tener su mayor indicación en las reintervenciones, donde la fibrosis por la cirugía previa dificulta la disección<sup>19</sup>. La paratiroidectomía endoscópica consigue reducir el tiempo de la intervención, aunque menor que el abordaje unilateral, con mejores resultados cosméticos y menos necesidad de analgesia<sup>20</sup>.

En el momento actual al clínico se le plantea, muy a menudo, la decisión de intervenir o no a pacientes de edad avanzada con HPP sin los criterios marcados por el Consenso. No se han podido completar sobre esta cuestión estudios prospectivos que se pusieron en marcha en el Reino Unido, pero los resultados de los estudios retrospectivos apuntan hacia un beneficio de la cirugía frente al tratamiento médico. En los pacientes ancianos con HPP los síntomas que predominan son aquellos considerados menos específicos como cansancio, debilidad, depresión y dificultades de concentración y

memoria. Todos ellos mejoran con la normalización de la calcemia, así como la calidad de vida del paciente. El poder realizar cirugías más selectivas y menos agresivas favorece la inclusión de los pacientes mayores entre los candidatos a ser intervenidos<sup>21,22</sup>.

Aunque los datos expuestos indican que el tratamiento quirúrgico es de elección en todo HPP, en la experiencia de todos están aquellos pacientes que rechazan la cirugía por causas diversas, no se les oferta por un riesgo quirúrgico inasumible, o bien se mantienen hipercalcémicos tras el fracaso de una cirugía anterior o tienen un carcinoma paratiroideo inoperable. En estos casos, así como en la espera de la cirugía, se requiere un tratamiento médico. Éste incluye tanto medidas preventivas y de soporte como el empleo de fármacos. Entre las medidas preventivas están el evitar aquellos factores que pudieran agravar la hipercalcemia tales como tratamientos con tiacidas, indapamida o litio, depleción de volumen, reposo prolongado y dietas con alto contenido en calcio. Se recomendará una actividad física moderada para minimizar la reabsorción ósea junto con una generosa hidratación. El seguimiento debe ser estrecho, con determinaciones periódicas de calcemia y calciuria cada 6 meses y densitometría cada 1-2 años según sea la causa de la no indicación de cirugía.

Entre los agentes farmacológicos de los que se tiene experiencia en el tratamiento médico del HPP se cuentan los fosfatos, estrógenos y progestágenos, los bisfosfonatos y nuevos agentes, todavía en fase preclínica, entre los que están los fármacos calcimiméticos, los análogos de la vitamina D y los antagonistas de la PTH.

Los fosfatos fueron utilizados por primera vez por Albright y se han mostrado útiles en descender la calcemia. Producen un aumento del producto calcio-fósforo e inducen calcificaciones metastásicas y también inhiben la síntesis de 1,25-dihidroxivitamina D disminuyendo la absorción intestinal de calcio. Sin embargo, además del peligro de calcificaciones ectópicas, aumentan los niveles de PTH con lo que su uso es escaso.

El tratamiento médico del HPP con estrógenos y progestágenos se fundamenta en la inhibición de la reabsorción ósea mediada por PTH y probablemente en la alteración de la dinámica de secreción de PTH, ya que produce un descenso moderado de la calcemia sin elevar los niveles de PTH. Un estudio randomizado a 4 años realizado en Nueva Zelanda demuestra un incremento de la densidad mineral ósea por encima del 7% en todas las localizaciones. Otros estudios observacionales también corroboran los resultados<sup>23-24</sup>. Por tanto el tratamiento hormonal sustitutivo puede ser una alternativa terapéutica en mujeres postmenopáusicas con HPP. En una experiencia comunicada recientemente en 3 pacientes, el raloxifeno produciría efectos similares, si bien se necesitarán estudios más potentes y a más largo plazo para corroborar su utilidad<sup>25</sup>.

Los bisfosfonatos a partir de la segunda generación se han utilizado en el tratamiento médico del HPP. Son el tratamiento de elección en casos de hipercalcemia grave o crisis paratiroidea previo a la cirugía. La experiencia con pamidronato y clodronato por vía intravenosa así lo demuestra. Sin embargo el tratamiento crónico a largo plazo se ha mostrado ineficaz ya que produce un aumento de los niveles de PTH y del tamaño del tumor ya que la mayoría de los tumores conservan la sensibilidad a los niveles de calcio extracelular. Por lo tanto el tratamiento crónico con bisfosfonatos u otros agentes que actúen inhibiendo la reabsorción ósea no es aconsejable en el HPP salvo en casos de carcinoma paratiroideo en donde la secreción de PTH es autónoma no dependiente del calcio extracelular por lo que el riesgo de crecimiento tumoral es menor<sup>26</sup>. En el horizonte más o menos cercano, se encuentran los fármacos calcimiméticos que actúan sobre el mecanismo sensor de calcio en la propia glándula pa-

ratiroides inhibiendo la secreción de PTH<sup>27</sup>. También los análogos del calcitriol inhiben la secreción de PTH directamente sin estimular la absorción intestinal de calcio, aunque están pensados más para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario<sup>28</sup>. Otros fármacos en fase experimental son aquellos que bloquean el receptor de PTH si bien no han demostrado en humanos efectos hipocalcémicos<sup>29</sup>.

Concluimos que el tratamiento quirúrgico debe ser el abordaje terapéutico de elección en el HPP ya que es el único capaz de eliminar los efectos de la enfermedad no sólo a nivel renal y óseo sino también para contrarrestar el mayor riesgo cardiovascular que la enfermedad comporta y los efectos neuropsicológicos que induce. La gammagrafía con tecnecio-99m-sestamibi debe utilizarse como técnica de localización previa a la cirugía para posibilitar aquellas técnicas quirúrgicas menos traumáticas que garanticen la curación de la enfermedad con menos riesgos. El tratamiento médico no garantiza la ausencia de progresión de la enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

- Albright F. Page out of history of hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1948;8:637-57.
- NIH Conference. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Consensus Development Conference Statement. *Ann Intern Med* 1991;114:593-7.
- Sosa JA, Powe NR, Levine MA, Udelsman R, Zeiger MA. Thresholds for surgery and surgical outcomes for patients with primary hyperparathyroidism: a national survey of endocrine surgeons. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2658-65.
- Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med* 1999;341:129-55.
- Parisien M, Cosman F, Mellish RWE, Schnitzer M, Nieves J, Silverberg SJ, et al. Bone structure in postmenopausal hyperparathyroid osteoporotic and normal women. *J Bone Miner Res* 1995;10:1391-9.
- Larsson K, Ljunghall S, Krusemo UB, Naessen T, Lindh E, Persson I. The risk of hip fractures in patients with primary hyperparathyroidism: a population-based study with a follow-up of 19 years. *J Intern Med* 1993;234:585-93.
- Vestergaard P, Mollerup ChL, Frækjaer VG, Christiansen P, Blichert-Toft M, Mosekilde L. Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *BMJ* 2000;321:598-602.
- Chan AK, Duh Q-Y, Katz MH, Siperstein AE, Clark OH. Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. A case-control study. *Ann Surg* 1995;3:402-14.
- Burney RE, Jones KR, Coon JW, Blewitt DK, Herm AM. Assessment of patient outcomes after operation for primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1996;120:1013-9.
- Rapado A. Arterial hypertension and primary hyperparathyroidism. *Am J Nephrol* 1986;6 Suppl:49-50.
- Piovesan A, Molineri N, Casasso F, Emmolo I, Ugliengo G, Cesario F, et al. Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy. *Clin Endocrinol* 1999;50:321-8.
- Richards ML, Thompson NW. Diabetes mellitus with hyperparathyroidism: another indication for parathyroidectomy? *Surgery* 1999;126:1160-6.
- Nilsson I-L, Aberg J, Rastad J, Lind L. Endothelial vasodilatory dysfunction in primary hyperparathyroidism is reversed after parathyroidectomy. *Surgery* 1999;126:1049-55.
- Palmer M, Adami HO, Bergstrom R, Jakobsson S, Akerström G, Ljunghall S. Survival and renal function in untreated hypercalcaemia Population-based cohort study with 14 years of follow-up. *Lancet* 1997;1:59-62.
- Denham DW, Norman J. Cost-effectiveness of preoperative sestamibi scan for primary hyperparathyroidism is dependent solely upon the surgeon's choice of operative procedure. *J Am Co Surg* 1998;186:293-304.
- Udelsman R, Donovan PI, Sokoll LJ. One hundred consecutive minimally invasive parathyroid explorations. *Ann Surg* 2001;232:331-9.
- Larrañaga E, Martín E, Cardeñoso P, Martínez F, Doblado B, Domínguez L, et al. Tratamiento ambulatorio del adenoma único de paratiroides mediante abordaje unilateral. *Cir Esp* 2001;70:222-6.
- Garner SC, Leight GS. Initial experience with intraoperative PTH determinations in the surgical management of 130 consecutive cases of primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1999;126:1132-8.
- García A, Soriano A, Rodado S, Martín J, Hernández J. Cirugía paratiroides mínimamente invasiva con gammagrafía con 99Tc sestamibi y cirugía radioguiada con sonda: resultados preliminares. *Rev Esp Med Nuclear* 2000;19:403-8.
- Miccoli P, Bendinelli C, Berti P, Vignali E, Pinchera A, Marcocci C. Video-assisted versus conventional parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: a prospective randomized study. *Surgery* 1999;126:1117-22.
- Chigot J-P, Menegaux F, Achrafi H. Should primary hyperparathyroidism be treated surgically in elderly patients older than 75 years? *Surgery* 1995;117:397-401.
- Roche NA, Young AE. Role of surgery in mild primary hyperparathyroidism in the elderly. *Br Surg* 2000;87:1640-9.
- Guo CY, Thomas WEG, Aldehaimi AW, Assiri AMA, Eastell R. Longitudinal changes in bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;91:3487-91.
- Orr-Walker BJ, Evans MC, Clearwater JM, Horne A, Grey AB, Reid IR, et al. Effects of hormone replacement therapy on bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med* 2000;160:2161-6.
- Zancheta JR, Bogado CE. Raloxifene reverses bone loss in postmenopausal women with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2001;16:189-90.
- Licata AA. Bisphosphonate therapy. *Am J Med Sci* 1997;313:17-22.
- Silverberg SJ, Bone HG, Marriott TB, Locker FG, Thys-Jacobs S, Dziem G, et al. Short term inhibition of parathyroid hormone secretion by a calcium-receptor agonist in patients with primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 1997;337:1506-10.
- Finch JL, Brown AJ, Kubodera N, Nishii Y, Slatopolsky E. Differential effects of 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> and 22-oxacalcitriol on phosphate and calcium metabolism. *Kidney Int* 1993;43:561-6.
- Rosen HN, Lim M, Garber J, Moreau S, Bhargava HN, Pallotta J, et al. The effect of PTH antagonist BIM-44002 on serum calcium and PTH levels in hypercalcemic hyperparathyroid patients. *Calcif Tissue Int* 1997;61:455-9.

J. HURTADO SANTOS

*Servicio de Medicina Interna.*

*Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.*