

Editorial

Hiperparatiroidismo primario asintomático. ¿Cómo afectará a nuestra praxis el nuevo consenso?

C. VILLABONA

Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

La introducción de los autoanalizadores con determinación sistemática de la calcemia, en la década de los setenta, produjo un incremento espectacular en la incidencia y la prevalencia del hiperparatiroidismo primario (HPTP). Paralelamente, con frecuencia creciente, fue apareciendo la forma de presentación con ausencia de síntomas y signos clásicos del HPTP y dicha forma se catalogó como asintomática, forma que en la actualidad se estima que representa más del 80% de todos los nuevos diagnósticos, con una incidencia de 1/1.000 en mujeres mayores de 70 años¹. Si el tratamiento en la forma clásica no planteaba duda alguna, y la paratiroidectomía era, y continúa siendo, el tratamiento de elección, la conducta que se debe seguir en los casos de HPTP asintomático era y es más controvertida. Con frecuencia, dichos casos se asocian a síntomas no específicos de la enfermedad, como astenia, debilidad muscular, trastornos del carácter, etc., no siempre reversibles con la cirugía. Con la finalidad de establecer unas recomendaciones para el diagnóstico y unos criterios de indicación quirúrgica en el paciente con HPTP asintomático, en 1990 se llevó a cabo el consenso del Instituto Nacional de la Salud de Estados Unidos del HPTP². De igual forma, en la reunión, se planteó si ante el llamado HPTP asintomático se podía adoptar una actitud conservadora, sin que ello conllevara una progresión de la enfermedad. Las directrices que se establecieron en dicho foro han guiado nuestra práctica clínica durante la última década. Durante este tiempo, se llevó a cabo un estudio prospectivo, no aleatorizado, que abarcó 10 años de seguimiento, diseñado a partir del consenso para conocer la historia natural de los pacientes con HPTP sometidos o no a cirugía y responder a la cuestión de si existe realmente un grupo de HPTP asintomático que permanece estable, sin evidencia de evolución de la enfermedad³. Este estudio demostró que la paratiroidectomía da lu-

gar a la normalización de los parámetros bioquímicos y a un incremento de la densidad mineral ósea y, por otro lado, que en 3 de cada 4 pacientes asintomáticos no sometidos a cirugía no existe progresión del HPTP. En el estudio, además, no se identificaba ningún factor de riesgo que sirviera de predicción para indicar qué pacientes desarrollarían progresión, exceptuando el hecho de que los enfermos con menos edad tenían más tendencia a la progresión de la enfermedad³. Este dato se ha confirmado posteriormente⁴. Por todo ello, es obligado un seguimiento periódico de estos enfermos. Silverberg et al³ sugieren que un buen número de pacientes catalogados de asintomáticos pueden ser seguidos con seguridad adoptando una actitud conservadora. En el mismo número de la revista, en un editorial de Utiger⁵, tras valorar los resultados y poniendo énfasis en que la mayoría de los pacientes llamados asintomáticos en realidad presentan sintomatología, aunque no específica, y en gran parte de ellos la cirugía es poco agresiva y exitosa, se recomendaba que en la mayor parte de los casos podía indicarse la cirugía. La controversia se mantenía entre los que adoptaban una actitud conservadora, dado que la enfermedad es estable en la mayoría de los enfermos, sin progresión de la pérdida de masa ósea y sin deterioro de la función renal. Además, dada la mayor incidencia de HPTP en sujetos mayores, no es infrecuente la existencia de un riesgo quirúrgico elevado. Por otro lado, algunos autores defienden una actitud intervencionista basada en la mejoría sintomática y el incremento de la masa ósea observada tras la cirugía, y en el aumento de la afección cardiovascular asociada a un aumento de la mortalidad y el riesgo elevado de fracturas óseas en los pacientes que no se interviene⁶. A ello se añade el hecho de la mínima morbilidad y mortalidad de la paratiroidectomía, así como la pérdida de seguimiento de muchos enfermos⁶. No está bien establecido, sin embargo, que el riesgo de fracturas sea mayor en el HPTP⁷. De igual forma, aunque algunos estudios indican un aumento del riesgo cardiovascular en el HPTP, parece que esto ocurre tan sólo en los pacientes con afección más grave^{8,9}.

Correspondencia: Dr. C. Villabona
 Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital Universitari de Bellvitge.
 Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat Barcelona. España.

Todas estas controversias condujeron a plantear la elaboración de un nuevo consenso a la luz de los más recientes avances de la última década¹⁰. El grupo de expertos, reunido en abril de 2002, elaboró un nuevo documento revisando las directrices previas¹¹. Las modificaciones más llamativas han sido la disminución de las concentraciones de calcemia a partir de la cual se indica la cirugía, que queda establecida en 1 mg/dl por encima del valor superior del rango de referencia. Se mantienen sin variación los valores de hipercalcemia y la reducción del aclaramiento de creatinina que se consideran criterios de intervención quirúrgica. La generalización y la estandarización de la densitometría ósea (DMO) obtenida por DEXA en la última década ha dado lugar a recomendar su determinación en la columna, la cadera y el radio, en la valoración inicial de cualquier paciente con HPTP y establecer la indicación quirúrgica cuando la DMO es inferior a $-2,5$ desviaciones estándar (DE) por debajo del *T-score*. El resto de los criterios de intervención quirúrgica se mantiene sin variación. Determinadas situaciones concretas, además, como la presencia de osteopenia vertebral, el déficit de vitamina D o la aparición de HPTP en la mujer perimenopáusicas, inclinarían a adoptar una actitud intervencionista¹². Por el contrario, la presencia de enfermedad ulcerosa, hipertensión arterial, pancreatitis, depresión de la médula ósea, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular o deterioro cognitivo leve no se relacionan directamente con el HPTP y no constituyen motivo para indicar la cirugía¹¹. El panel de expertos del nuevo consenso considera que los enfermos catalogados de HPTP asintomático pueden no ser sometidos a tratamiento, sin que en la mayoría de ellos exista riesgo de progresión de la enfermedad. Sin embargo, dado que el subgrupo que experimenta progresión en la actualidad no puede identificarse con seguridad, es obligado su seguimiento periódico¹¹. No obstante, el consenso actual simplifica considerablemente la monitorización y recomienda tan sólo la determinación de la calcemia de forma bianual y la cuantificación de la creatinina sérica y la práctica de una DMO, en la columna, la cadera y el radio, con una periodicidad anual.

Respecto al estado del tratamiento médico del HPTP, pese a la existencia de fármacos como el raloxifeno, los nuevos bisfosfonatos, los calciomiméticos o incluso los antagonistas de la parathormona (PTH), aunque prometedores, el consenso considera que, en el momento actual, no constituyen una alternativa al tratamiento convencional, por la falta de evidencia definitiva de su eficacia o su seguridad^{13,14}. En el futuro, se ha de diseñar estudios que comprueben si el tratamiento médico puede disminuir tanto la calcemia como la PTH y otros índices bioquímicos de HPTP y demostrar que incrementa de forma significativa la densidad mineral ósea.

El documento recoge igualmente los avances que se han producido en las técnicas de localización paratiroidea prequirúrgica. Este tema ya se cuestionaba en el consenso anterior, donde se concluía que no estaba indicado el uso sistemático de estas técnicas antes de la intervención, exceptuando el caso del HPTP persistente o recurrente^{2,10}. En la última década ha habido considerables avances en dichas técnicas, que han mejorado sustancialmente su rendimiento. En la actualidad, se considera que la más prometedora es la gammagrafía con sestamibi marcado con ⁹⁹Tc, combinada con la tomografía computarizada de emisión de fotones simples (SPECT)^{15,16}, aunque la sensibilidad de esta exploración es también altamente variable y oscila entre el 50 y el 85% de los casos. Esta técnica de localización debería realizarse junto a la ecografía cervical que permite visualizar la existencia de enfermedad tiroidea coexistente. Con ello, se puede identificar al 60-70% de pacientes que pueden beneficiarse de una cirugía mínimamente invasiva (CMI)¹⁷⁻¹⁹. Previamente, sin embargo, es obligado realizar una selección cuidadosa del paciente, descartando HPTP familiar o secundario, neoplasia endocrina múltiple, presencia de enfermedad tiroidea concomitante, o cirugía tiroidea o paratiroidea previa. Además, la gammagrafía con sestamibi ha de mostrar una captación positiva y única. Todo ello, permitirá la práctica de CMI, que supone anestesia local o regional, abordaje unilateral, identificación de la glándula paratiroidea patológica, habitualmente en régimen ambulatorio. El descenso de la PTH intraoperatoria en más del 50% del valor preoperatorio indicará que la cirugía ha sido resolutoria²⁰⁻²². Las ventajas más destacadas de la CMI son, entre otras, una menor incidencia de hipoparatiroidismo posquirúrgico y una reducción en casi un 50% del tiempo quirúrgico y del coste, así como de la estancia hospitalaria^{18,23}. En la actualidad, numerosos equipos quirúrgicos prefieren este tipo de CMI a la cirugía convencional, en más del 80% de los casos²³.

Otras técnicas de localización prequirúrgicas tanto no invasivas (gammagrafía con otros isótopos) o invasivas (arteriografía, muestreo selectivo venoso, etc.) no ofrecen mayores ventajas y deben reservarse para situaciones concretas. De igual forma, las diferentes técnicas intraoperatorias, exceptuando la cuantificación de la PTH, como la gammagrafía con sestamibi y sonda gamma, la paratiroidectomía videoasistida o la ecografía intraoperatoria no tienen en la actualidad ventajas adicionales.

Queda por responder en qué medida el nuevo consenso modificará nuestra actitud en la práctica clínica diaria. Podría pensarse que los criterios de indicación quirúrgica son algo más amplios y que el número de pacientes a los que se indicará cirugía irá en aumento. Esto, si bien es cierto en lo que a la concentración de calcemia se refiere, no lo es para los criterios de disminución de la masa ósea que son más precisos coin-

ciendo con una mejor estandarización de la técnica de la DMO. Por el contrario, se simplifica sobremanera el seguimiento de los pacientes que en el momento actual no cumplan criterios de indicación quirúrgica. Por otro lado, las técnicas de localización preoperatoria combinadas con la determinación intraoperatoria de PTH permiten aplicar la CMI a la mayor parte de los pacientes. De esta forma, se permite el abordaje quirúrgico de pacientes en los que, por edad o por la presencia de enfermedad añadida que represente una contraindicación absoluta o relativa en otras circunstancias, se adoptaría una actitud expectante.

En resumen, el nuevo consenso sobre el manejo del HPTP asintomático clarifica las indicaciones quirúrgicas, en especial a lo que la DMO se refiere, y simplifica el seguimiento del HPTP, que no reúne indicaciones quirúrgicas. Igualmente, considera que el tratamiento médico no es una alternativa al tratamiento convencional y abre nuevas perspectivas en el abordaje quirúrgico mínimamente invasivo a la luz de las nuevas técnicas de localización preoperatoria y la determinación intraoperatoria de la PTH.

BIBLIOGRAFÍA

- Rastad J, Lundgren E, Ljunghall S. Clinical presentation of primary hyperparathyroidism. En: Bilezikian JP, Marcus R, Levine MA, editors. *The parathyroids*. 2nd ed. San Diego: Academic Press, 2001; p. 361-74.
- Consensus Development Conference Panel. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Consensus Development Conference Statement. *Ann Intern Med* 1991;114:593-7.
- 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;341:1249-55.
- Silverberg SJ, Brown I, Bilezikian JP. Age as criterion for surgery in primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 2002;113:681-3.
- Utiger RD. Treatment of primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 1999;341:1301-2.
- Silverberg SJ, Bilezikian JP, Bone HG, Talpos GB, Horwitz MJ, Stewart AF. Therapeutic controversies in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2275-85.
- Khosla S, Melton LJ III. Fracture risk in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2002;17(Suppl 2):N103-7.
- Smith JC, Page D, Wheeler MH, Cockcroft JR, Scanlon MF, Davies JS. Augmentation of central arterial pressure in mild hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3515-9.
- Stefenelli T, Abela C, Frank H, Koller-Strametz J, Globits S, Bergler-Klein J, et al. Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism; implications for follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:106-12.
- Bilezikian JP, Potts JT. Asymptomatic primary hyperparathyroidism: new issues and new questions-bridging the past with the future. *J Bone Miner Res* 2002;17(Suppl 2):N57-67.
- Bilezikian JP, Potts JT, Fuleihan Gel H, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Bone Miner Res* 2002;17(Suppl 2):N2-11.
- Silverberg SJ, Locker FG, Bilezikian JP. Vertebral osteopenia: a new indication for surgery in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4007-12.
- Silverberg SJ, Bone HG III, Marriott TB, Locker FG, Thys-Jacobs ST, 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.
- Frazao JM, Martins P, Coburn JW. The calcimimetic agents: perspectives for treatment. *Kidney Int* 2002;61(Suppl 80):S149-54.
- Chen H, Sokoll LJ, Udelsman R. Outpatient minimally invasive parathyroidectomy: a combination of sestamibi-SPECT localization, cervical block anesthesia, and intraoperative parathyroid hormone assay. *Surgery* 1999;126:1016-22.
- Civelek AC, Ozalp E, Donovan P, Udelsman R. Prospective evaluation of delayed technetium-99m sestamibi SPECT scintigraphy for preoperative localization of primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2002;131:149-57.
- Monchik JM, Barellini L, Langer P, Kahya A. Minimally invasive parathyroid surgery in 103 patients with local/regional anesthesia, without exclusion criteria. *Surgery* 2002;131:502-8.
- Bergenfels A, Lindblom P, Tibblin S, Westerdahl J. Unilateral versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism. A prospective randomised controlled trial. *Ann Surg* 2002;236:543-51.
- Perrier ND, Ituarte PG, Morita E, Hamill T, Gielow R, Duh QY, et al. Parathyroid surgery: separating promise from reality. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1024-9.
- Vignali E, Picone A, Materazzi G, Steffé S, Berti P, Cianferotti L, et al. A quick intraoperative parathyroid hormone assay in the surgical management of patients with primary hyperparathyroidism: a study of 206 consecutive cases. *Eur J Endocrinol* 2002;146:783-8.
- Kao PC, Van Heerden JA, Farley DR, Thompson GB, Taylor RL. Intraoperative monitoring of parathyroid hormone with a rapid automated assay that is commercially available. *Ann Clin Lab Sci* 2002;32:244-51.
- Westerdahl J, Lindblom P, Bergenfels A. Measurement of intraoperative parathyroid hormone long-term operative success. *Arch Surg* 2002;137:186-90.
- Udelsman R. Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2002;235:665-72.