



Revista de Endocrinología y Nutrición
Vol. 20, No. 1 • Enero-Marzo 2012 • pp 25-29

Revisión monográfica

Hiperparatiroidismo primario asociado con el uso de litio

Zaira Hernández-Lorenzo,* Leonardo Mancillas-Adame,* José González-González,*
Roberto Garza-Muñoz,* Jesús Villarreal-Pérez*

Resumen

La concentración plasmática de calcio es controlada dentro de un estrecho margen por la hormona paratiroidea (PTH) y la vitamina D, en conjunto con la calcitonina. El litio es un medicamento ampliamente usado para el tratamiento de desórdenes afectivos. Aunque la disfunción tiroidea es el efecto endocrino más frecuentemente reconocido de la terapia con litio, la hipercalcemia y un cuadro parecido al hiperparatiroidismo (HPT) pueden desarrollarse con su uso. A la fecha se han reportado aproximadamente 50 casos. Del 10 al 15% de los pacientes tratados con litio desarrollan hipercalcemia con hallazgos sugestivos de HPT, y el mecanismo causal no ha sido del todo dilucidado. La hipercalcemia y síntomas del HPT inducido por litio se resuelve cuando la terapia es descontinuada, aunque puede tomar hasta 8.5 semanas en casos tratados más de 5 años con este medicamento. En general, se recomienda la exploración de cuello bilateral de rutina, junto con inspección de las cuatro glándulas paratiroideas debido al posible involucro multiglandular; la escisión debe limitarse a casos con enfermedad evidente. También se ha sugerido el uso de cinacalcet como fármaco de primera línea en casos resistentes de HPT asociado al litio o a reincidencia postquirúrgica, aunque aún se necesita mayor evidencia clínica.

Palabras clave: Litio, hipercalcemia, hiperparatiroidismo.

Abstract

The plasma concentration of calcium is controlled strictly by the parathyroid hormone (PTH) and vitamin D, along with the calcitonin. The lithium is a drug widely used to treat affective disorders. Even when the thyroid dysfunction is the endocrine side effect more frequently reported associated with lithium therapy, hypercalcemia and a clinical setting very similar to hyperparathyroidism (HPT) can develop. To this date approximately 50 cases have been reported. 10-15% of the patients under lithium therapy develop hypercalcemia with HPT, and the underlying mechanism has not been elucidated. The hypercalcemia and HPT symptoms resolve when lithium therapy is stopped, but this can take up to 8.5 weeks, especially in cases treated for more than 5 years with this drug. In general, it is recommended a routine bilateral neck exploration, along with inspection of the four parathyroid glands, given the possible multiglandular involvement. We must limit the excision to cases with evident disease. The use of cinacalcet has been suggested as a first line therapy in resistant cases of hyperparathyroidism associated with lithium therapy or relapse after surgery, but more clinical evidence is needed.

Key words: Lithium, hypercalcemia, hyperparathyroidism.

*Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González», Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: 01-Diciembre-2011 Aceptado: 25-Diciembre-2011

Introducción

Las glándulas paratiroides no son reguladas por la hipófisis y responden directamente a los cambios en la concentración de calcio sérico. La hormona paratiroidea (PTH) es codificada en el cromosoma 11. Esta hormona es sintetizada como preprohormona, compuesta por 115 aminoácidos. Un péptido «líder» hidrofóbico de 25 aminoácidos es dividido del extremo amino terminal para producir la prohormona (que sólo tiene un 0.2% de actividad comparada con la forma final secretada), seguido por la escisión de un hexapéptido amino terminal básico para producir la hormona de 84 aminoácidos, que es la forma secretada de forma principal¹ y que circula libremente en el plasma.

La concentración plasmática de calcio es controlada dentro de un estrecho margen por la PTH y la vitamina D, en conjunto con la calcitonina producida en las células parafoliculares de la glándula tiroides. Tiene receptores de membrana acoplados a guanosin-trifosfato en células renales y en hueso.¹

La PTH responde de manera aguda a las modificaciones en el calcio sérico. En el riñón, aumenta la reabsorción tubular de calcio y de magnesio, incrementa la excreción de fosfato y bicarbonato y activa la enzima 1 α -hidroxilasa que forma el metabolito activo 1, 25 (OH)₂ D de la vitamina D. En el hueso, la PTH causa la liberación de calcio y fosfato hacia el líquido extracelular. Actúa directamente sobre los osteoblastos lo cual afecta secundariamente la actividad osteoclástica. La estimulación de la formación de 1.25 (OH)₂ D promueve la absorción intestinal de calcio.²

Tradicionalmente los pacientes con hiperparatiroidismo (HPT) primario sintomático presentan nefrolitiasis recurrente, osteopenia, hipertensión, úlcera péptica, trastornos mentales y fatiga. Sin embargo, frecuentemente nos encontraremos con pacientes «asintomáticos» sin manifestaciones clásicas de la enfermedad. Tales pacientes pudieron haber tenido síntomas vagos neurocognitivos o alteraciones en su calidad de vida (dolor, fatiga, depresión) que no fueron tomados en cuenta.

El litio es un medicamento ampliamente usado desde 1968 para el tratamiento de desórdenes afectivos. Este medicamento disminuye el número e intensidad de episodios maniáticos y reduce la morbilidad y mortalidad entre sus usuarios. En países desarrollados, hasta el 0.2% de la población es tratada con litio.³

Aunque la disfunción tiroidea es el efecto endocrino más frecuentemente reconocido de la terapia con litio, la hipercalcemia y un cuadro parecido al HPT pueden desarrollarse tras el inicio de su tratamiento.

El HPT con hipercalcemia variable se ha asociado con un tratamiento a largo plazo a base de litio, a veces asociado con diabetes insípida.⁴ Garfinkel⁵ fue el primero en sugerir la asociación entre terapia prolongada con litio y el desarrollo de HPT. Desde entonces, se han reportado 50 casos.

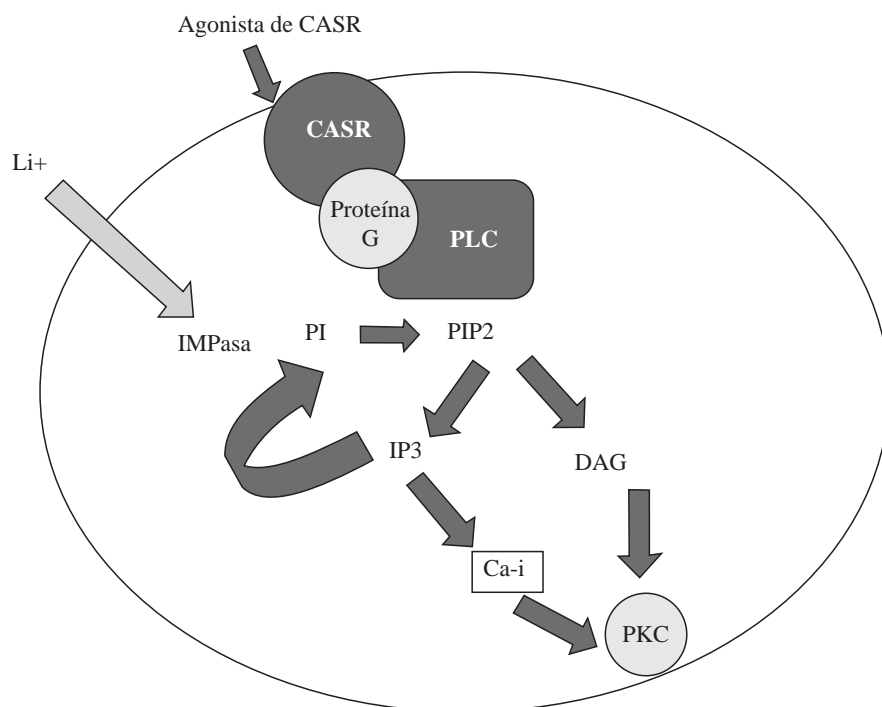
Se ha documentado por ultrasonido un incremento en tamaño de hasta tres veces en las glándulas paratiroides de pacientes tratados con litio por una mediana de ocho años.⁶ Sin embargo, la duración de la terapia no se correlaciona con la presencia de hiperplasia o de adenoma. Aproximadamente 10-15% de los pacientes tratados con litio desarrollan hipercalcemia con hallazgos sugestivos de HPT.⁷ Es interesante que el desarrollo de hiperplasia paratiroidea asociada con uso de litio sea independiente a la dosis y duración del tratamiento.

Algunos estudios estiman la prevalencia de HPT asociado con el uso de litio en 4.3%⁷ hasta 6.3%,⁴ y es mayor que la prevalencia general de HPT en la población general (1-4/1,000). De acuerdo con algunas series, se estima que la relación mujer/hombre es de 4/1.⁸

Etiología

La asociación del uso de litio con hipercalcemia e HPT tiene varias posibles explicaciones. Hasta la fecha la evidencia no concluye si la estimulación crónica con litio tiene un efecto provocativo o un rol casual en el desarrollo del HPT. Se cree que el litio directamente causa HPT elevando el umbral de mecanismos sensibles al calcio dentro de las glándulas paratiroides que regulan la secreción de PTH.^{9,10} El litio inhibe la producción del mensajero celular monofosfato de inositol (IMP), el cual regula la exposición al calcio extracelular del receptor nuclear sensible al calcio en las células paratiroides.⁹ La depleción de IMP hace que el calcio sea «menos disponible» para dichos receptores, alterando el «punto de ajuste»¹¹ (Figura 1).

Este medicamento también actúa afectando el metabolismo de calcio a nivel renal y acelera la pérdida de densidad ósea.¹¹ Awad *et al.*⁸ reportaron que sólo 27% de sus series de pacientes tenían enfermedad multiglandular reconocida. Esto puede



El receptor sensible a calcio (CASR) es un receptor de membrana acoplado a proteína G (GPCR) y que interactúa con cationes polivalentes (PLC). En las células paratiroides, la activación del CASR lleva la interacción entre el CASR y la fosfolipasa C de membrana, lo cual produce trifosfato de inositol (IP3) y diacilglicerol (DAG). La elevación de calcio intracelular (Ca-i) resultante activa la fosforilación de proteína quinasa C (PKC) y consecuentemente inhibiendo la liberación de PTH. El litio (siendo un catión monovalente, pero capaz de activar la GPCR), paradójicamente actúa como inhibidor del CASR, al inhibir específicamente a la enzima inositol monofosfatasa (IMPasa), reduciendo la producción de IP3 y Ca-i.

Tomado de: Szalat A, Mazeh H, Freund HR. Lithium-associated hyperparathyroidism: report of four cases and review of the literature. Eur J Endocrinol 2009; 160: 317-323.

Figura 1. Mecanismo de acción del litio sobre el receptor sensible a calcio.

sugerir que el uso de litio es un factor de riesgo adicional para los pacientes predispuestos a tener HPT primario en una sola de las glándulas.

Diagnóstico y tratamiento

Clásicamente, el HPT era diagnosticado sólo después de que los pacientes presentaban síntomas avanzados. Los síntomas clásicos aplican sólo a un pequeño porcentaje de los pacientes; tales pacientes presentan múltiples signos somáticos y síntomas incluyendo nefrolitiasis (usualmente litos de oxalato de calcio y fosfato de calcio), arritmias (bradicardia, intervalo QT corto, asistolia), hipertensión, úlcera péptica, resorción ósea extensa, pancreatitis, debilidad muscular proximal y alteraciones del estado mental.¹²

El HPT con hipercalcemia puede ser asintomático; sin embargo, también se puede presentar como desórdenes psiquiátricos, incluyendo: ansiedad, depresión, obsesión-compulsión o paranoia, así como problemas cognitivos. Las crisis hipercalcémicas son raras; es importante tomar en cuenta que la severidad de la hipercalcemia no se relaciona directamente con la severidad de los síntomas en HPT primario.¹³

Cuando se está evaluando a un paciente con posible HPT primario, el diagnóstico diferencial incluye todos los desórdenes que pueden causar

hipercalcemia. Aparte de HPT primario, los procesos malignos son la segunda causa más común de hipercalcemia en la población general. Otras causas son sarcoidosis, el síndrome de leche-álcali, deficiencia de vitamina D, aumento de la ingestión de calcio, ingesta de litio, uso de diuréticos, insuficiencia suprarrenal y tirotoxicosis.

El diagnóstico de HPT primario puede ser realizado por la presencia de nivel elevado de calcio sérico y magnesio, así como un nivel inapropiadamente alto de PTH intacta. Los tumores no paratiroides que producen PTH intacta son extremadamente raros, pero algunos ejemplos son tumores de ovario, timomas y cánceres pulmonares de células pequeñas.¹²

Existen algunos factores que pueden ayudar a distinguir el HPT inducido por litio del HPT primario. Rifai indica que a diferencia del HPT primario, la hipercalcemia y síntomas acompañantes en la disfunción paratiroidea inducida por litio se resuelve cuando la terapia es descontinuada;¹⁴ se debe tomar en cuenta que, al abandonar el tratamiento con litio, puede que la hipercalcemia no mejore hasta dentro de 8.5 semanas, especialmente en casos que han sido tratados más de cinco años con este medicamento. Algunos otros autores han mostrado que los síntomas no desaparecen aun tras suspender la terapia con litio.⁴

La densitometría usualmente encuentra osteopenia leve o densidad ósea normal en la disfunción paratiroidea inducida por litio *versus* la más pronunciada osteoporosis o hasta osteítis fibrosa quística que podemos encontrar en pacientes con HPT primario.¹²

Las recomendaciones actuales para los pacientes en riesgo de desarrollar osteoporosis y que toman medicamentos que pueden incrementar este riesgo, incluyen mediciones iniciales y de seguimiento de calcio sérico, con determinaciones de PTH, si encontramos osteoporosis radiológica o hipocalcemia. El manejo clínico requiere ejercicio, suplemento de calcio y vitamina D, y podemos considerar los bifosfonatos en hombres y mujeres postmenopáusicas.

La cirugía está indicada para pacientes con hiperplasia asociada a litio que no puede dejar de utilizar el litio en vista de que una hipercalcemia leve puede contribuir a síntomas como depresión y fatiga. En general, se recomienda exploración de cuello bilateral de rutina, junto con inspección de las cuatro glándulas paratiroideas debido al involucro multiglandular; la escisión debe limitarse a casos con enfermedad evidente.¹⁵

En caso de involucro de las cuatro glándulas, se puede realizar una resección de 3.5 glándulas.⁷ Estos pacientes pueden no ser candidatos óptimos para resección paratiroidea mínimamente invasiva, pues limita la oportunidad para la adecuada visualización de las glándulas paratiroideas adicionales. El seguimiento a largo plazo de pacientes tratados con resección única glandular puede mostrar una tasa mayor de recurrencia.¹⁵

Los calciomiméticos como el cinacalcet reducen la secreción de PTH y la hiperplasia glandular en casos de hiperparatiroidismo secundario y, por lo tanto, puede antagonizar los efectos del litio sobre la glándula paratiroides. Se han descrito buenos resultados clínicos y de laboratorio como respuesta al cinacalcet en dosis de 30 hasta 120 mg/día en pacientes con hiperparatiroidismo asociado a litio, con función renal deficiente y que no podían abandonar la terapia con litio.¹⁶ También se ha sugerido su uso como fármacos de primera línea en casos resistentes de hiperparatiroidismo asociado a litio o a reincidencia postquirúrgica.

Conclusión

Aunque el hiperparatiroidismo asociado a terapia con litio fue descrito desde 1973, hasta la fecha

sólo se han reportado aproximadamente 50 casos. Los mecanismos por los cuales el litio afecta el metabolismo del calcio dentro de las glándulas paratiroides no se han dilucidado del todo. El diagnóstico se realizará bajo sospecha clínica en un paciente con una larga historia de tratamiento con litio que, además de exhibir signos y síntomas clásicos de hiperparatiroidismo, puede mostrar otra sintomatología como cuadros depresivos. El diagnóstico lo podemos confirmar con la presencia del nivel elevado de calcio sérico y magnesio, así como un nivel inapropiadamente alto de PTH intacta, además de datos de osteopenia leve en la densitometría ósea. El tratamiento consiste en retirar el litio. En pacientes en los que no se pueda hacer esto debemos considerar la cirugía, y la extensión de ésta dependerá del grado de involucro glandular.

Bibliografía

1. DeGroot LJ, Jameson JL. Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. In: DeGroot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology*. 5th ed. Philadelphia; Elsevier-Saunders: 2006; 2: 1378-1384.
2. Peacock M. Calcium metabolism in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: S23-S30.
3. Wilting I, Souverein PC, Nolen WA, Egberts AC, Heerdin ER. Changes in outpatient lithium treatment in the Netherlands during 1996-2005. *J Affect Disord* 2008; 111: 94-99.
4. Bendz H, Sjodin L, Toss G, Berglund K. Hyperparathyroidism and long term lithium therapy - a cross sectional study and the effects of lithium withdrawal. *J Intern Med* 1999; 240: 357-365.
5. Cade JF. Lithium salts in treatment of psychotic excitement. *Med J Aust* 1949; 2: 349-352.
6. Garfinkel PE, Ezrin C, Stancer HC. Hypothyroidism and hyperparathyroidism associated with lithium. *Lancet* 1973; 2(7824): 331-332.
7. Mallette LE, Khouri K, Zengotita H, Hollis BW, Malini S. Lithium treatment increases intact and mid region parathyroid hormone and parathyroid volume. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 654-660.
8. Awad SS, Miskulin J, Thompson N. Parathyroid adenomas versus four-gland hyperplasia as the cause of primary hyperparathyroidism in patients with prolonged lithium therapy. *World J Surg* 2003; 27: 486-488.
9. Szalat A, Mazeh H, Freund HR. Lithium-associated hyperparathyroidism: report of four cases and review of the literature. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 317-323.
10. Turan MT, Esel E, Tutus A, Sofuoglu S, Gonul AS. Lithium-induced alterations in parathormone function in patients with bipolar disorder. *Bull Clin Psychopharmacol* 2001; 11: 96-100.
11. Lenox RH, McNamara RK, Papke RL, Manji HK. Neurobiology of lithium: an update. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 37-47.
12. Misra M, Papakostas GI, Klibanski A. Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1607-1618.

13. Nordenstrom J, Elvius M, Bagedahl-Strindlund M, Zhao B, Torring O. Biochemical hyperparathyroidism and bone mineral status in patients treated long term with lithium. *Metabolism* 1994; 43: 1563-1567.
14. Perrier ND. Asymptomatic hyperparathyroidism: a medical misnomer? *Surgery* 2005; 137: 127-131.
15. Rifai MA, Moles JK, Harrington DP. Lithium-Induced hypercalcemia and parathyroid dysfunction. *Psychosomatics* 2001; 42: 359-361.
16. Gregoor PS, de Jong GM. Lithium hypercalcemia, hyperparathyroidism, and cinacalcet. *Kidney Int* 2007; 71: 470.

Correspondencia:

Zaira Hernández-Lorenzo

Av. Madero y Gonzalitos

Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León.

64460. Teléfono: 8348-7871

E-mail: zairahdzl@gmail.com