



Revisión monográfica

Manejo del hiperparatiroidismo primario asintomático

Yulino Castillo Núñez,* Alfredo Reza Albarrán**

El hiperparatiroidismo primario es una condición en la que existe una hipersecreción autónoma de parathormona (PTH) por una o más paratiroides, que se traduce en el desarrollo de hipercalcemia, la cual falla en inhibir la secreción de la PTH de una manera normal. Es decir, la característica fundamental del hiperparatiroidismo primario es la presencia de hipercalcemia con PTH elevada o «inapropiadamente normal» para la concentración de calcio sérico existente. Otras causas que se enmarcan dentro de esta categoría son el hiperparatiroidismo terciario, la hipercalcemia hipocalciúrica familiar, la hipercalcemia inducida por litio y la producción ectópica de PTH intacta.¹ En el resto de las causas de hipercalcemia el nivel de PTH estará disminuido.¹

Como consecuencia de la medición rutinaria de calcio sérico, la prevalencia e incidencia del hiperparatiroidismo primario ha aumentado considerablemente en los países desarrollados. Esto además ha permitido una detección más temprana de la condición, por lo que ha pasado de ser una entidad sintomática, con manifestaciones clínicas de hipercalcemia, cálculos renales, enfermedad esquelética y disfunción neuromuscular, a un estado menos sintomático o asintomático.² El hiperparatiroidismo primario asintomático se caracteriza por la ausencia de signos o síntomas tradicionalmente asociados con hipercalcemia o exceso de PTH.²

En los últimos años han ocurrido importantes avances en el diagnóstico y tratamiento del hiperparatiroidismo primario asintomático. La presente revisión cubrirá los aspectos más importantes discutidos en «*The Third International Wor-*

kshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism», celebrado el 13 de mayo de 2008 en Orlando, Florida, con el soporte de numerosas organizaciones internacionales, incluyendo a la *Endocrine Society*, a la *American Association of Clinical Endocrinologists* y a la *American Society for Bone and Mineral Research*, entre otras.²

Diagnóstico del hiperparatiroidismo primario asintomático

Con relación al diagnóstico del hiperparatiroidismo primario asintomático, *The Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism* concluyó lo siguiente:⁴

- 1) Los ensayos de PTH de segunda y de tercera generación son útiles en el diagnóstico del hiperparatiroidismo primario, pero la prevalencia de la deficiencia de vitamina D complica su interpretación. En tal sentido, los niveles de la 25-hidroxivitamina D deberían ser medidos en todos los pacientes con sospecha de hiperparatiroidismo primario y la deficiencia de vitamina D debería ser corregida cuidadosamente una vez que sea detectada. Se deben establecer rangos de referencia para la PTH sérica basados en los niveles coexistentes de vitamina D.
- 2) La evaluación de la secuencia de DNA puede ser útil en el hiperparatiroidismo o la hipercalcemia familiares.

www.medigraphic.com

* Médico Internista y Endocrinólogo. Coordinador, Postgrado Nacional de Endocrinología y Nutrición, Hospital Dr. Salvador B. Gautier. Santo Domingo, República Dominicana.

** Médico Internista, Endocrinólogo y Especialista en Metabolismo Mineral. Adscrito al Departamento de Endocrinología y Metabolismo del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y Jefe de la Clínica de Paratiroides y Hueso del mismo Instituto. México, D.F.

Las características que sugieren la presencia de la hipercalcemia hipocalciúrica familiar son la hipercalcemia y la hipocalciuria relativa, la hipercalcemia con PTH normal y la persistencia de hipercalcemia después de la paratiroidectomía. Se encuentra hipercalcemia en niños menores de 10 años, hallazgo casi nunca presente en otras formas de hiperparatiroidismo familiar. Se recomienda excluir otras causas de hipercalcemia e hipocalciuria relativa, como el uso de tiazidas y de litio. El diagnóstico definitivo de esta condición requiere del estudio genético del gen que codifica al receptor sensor de calcio o CASR. Se recomienda que todos los miembros familiares sean evaluados una vez que se establece el diagnóstico en el caso índice. La evaluación del gen del CASR es de mayor valor en caso de hipercalcemia hipocalciúrica en un paciente aislado sin acceso a miembros familiares adicionales para evaluación y en el hiperparatiroidismo familiar aislado en ausencia de características clásicas de la hipercalcemia hipocalciúrica familiar. El propósito es confirmar el diagnóstico de hipercalcemia hipocalciúrica familiar y así evitar la realización de una paratiroidectomía innecesaria.

El síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 ó MEN1 (*del inglés multiple endocrine neoplasia 1*) consiste en la coexistencia de tumores en las paratiroides, islotes pancreáticos y pituitaria. Para que el MEN1 sea considerado familiar tiene que estar presente en el caso índice y que uno o más familiares de primer grado tenga al menos uno de los tres tumores mencionados. El hiperparatiroidismo es la manifestación endocrina más frecuente del MEN1, alcanzando una frecuencia del 95% para la edad de 50 años. A diferencia de lo que ocurre con el adenoma de paratiroides esporádico, en el MEN1 la edad de inicio es menor (20 vs 50 años), la relación por género es 1:1, los tumores paratiroides tienden a ser múltiples o existe hiperplasia y existe una alta tasa de recurrencia (50% a los 10 años) después de una paratiroidectomía subtotal aparentemente exitosa, además de los tumores específicos fuera de las paratiroides en el paciente o un familiar. Tumores de piel como angiofibroma facial y collagenoma troncal son comunes y muy específicos del MEN1. Las pruebas más útiles para el diagnóstico son el calcio corregido por cifra de albúmina o calcio ionizado, la PTH y la prolactina. Las mutaciones del MEN1 tienen una prevalencia de 70% en la forma familiar y de sólo 7% en la forma esporádica. El principal rol de la evaluación de las mutaciones del MEN1 es dar información a largo plazo a pacientes, familiares y proveedores de salud. En pacientes portadores del MEN1, pero con función de paratiroides normal, se debe escrutar el hiperparatiroidismo midiendo calcio y PTH anualmente.

El MEN2A es otro trastorno autosómico dominante, al igual que la hipercalcemia hipocalciúrica familiar, el MEN1 y el síndrome de hiperparatiroidismo-tumor de mandíbula. La mutación en el gen del MEN2A (RET) se identifica en el 95% del MEN2A familiar. Los tumores típicos de este síndrome son el carcinoma medular del tiroides (en 95% de los casos), feocromocitoma (en 50%) y de paratiroides (en 30%). Las mutaciones en el codón 634 están comúnmente asociadas con el desarrollo del hiperparatiroidismo, por lo que en esta situación se recomienda la medición anual del calcio sérico. El análisis de DNA para mutaciones en el oncogen RET es de valor para considerar la realización de una tiroidectomía profiláctica, a fin de prevenir el desarrollo del carcinoma medular del tiroides. Durante la cirugía pueden ser descubiertos tumores de paratiroides silentes.

El síndrome de hiperparatiroidismo-tumor de mandíbula se caracteriza por el desarrollo asincrónico de múltiples adenomas de paratiroides, con un marcado aumento en la frecuencia de carcinoma de paratiroides (15-20%), fibromas osificantes de la mandíbula y el maxilar y lesiones renales como quistes y hamartomas. La mutación en el gen HPT2 (CDC73) es detectable en el 70% de los casos.

El hiperparatiroidismo familiar aislado no presenta las anomalías que se asocian con los otros síndromes familiares previamente mencionados, pero en algunos casos puede representar la presentación oculta de uno de ellos. Se recomienda la evaluación de los genes CASR, MEN1 y HRPT2 porque tiene implicaciones para el caso índice y su familia, pero la probabilidad de detectar una mutación es menor del 20% y el costo es importante. Los datos que hacen más probable una mutación son la enfermedad paratiroidea multiglandular, el cáncer de paratiroides y el inicio de la hipercalcemia antes de los 20 años de edad.

The Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism concluye diciendo que «la evaluación de la secuencia del DNA para mutaciones de los genes CASR, MEN1 y HRPT2 puede proveer información clínicamente útil, particularmente en casos conocidos o con sospecha de hiperparatiroidismo familiar. Estos estudios no se recomiendan sobre una base rutinaria. Las mutaciones del gen RET son de particular valor en el manejo del carcinoma medular de la tiroides en el MEN2A».

- 3) El hiperparatiroidismo primario normocalcémico es una condición en la que el nivel de calcio sérico es consistentemente normal pero la PTH sérica es consistentemente elevada,⁵ es una variante de la forma más común de hiperparatiroidismo primario hipercalcémico. Por

lo tanto, es parte del espectro diagnóstico del hiperparatiroidismo primario. Para establecer su diagnóstico, hay que excluir otras causas de PTH elevada con calcio sérico normal, como las siguientes:

- Enfermedad renal crónica (tasa de filtración glomerular menor de 60 mL/minuto).
 - Uso de fármacos (bisfosfonatos, anticonvulsivantes, furosemida, fósforo).
 - Hipercalciuria debida a fuga renal (hipercalcia renal).
 - Síndrome de malabsorción (enfermedad celíaca, fibrosis quística).
 - Insuficiencia de vitamina D (25-OHD en plasma menor de 20 ng/mL).
 - Pseudohiparatiroidismo tipo 1b.
- 4) Los niveles séricos de la 25-OHD deben ser medidos en todos los pacientes con hiperparatiroidismo primario asintomático, debido a la significativa prevalencia de deficiencia de vitamina D en individuos con hiperparatiroidismo primario y a los beneficios vistos con la suplementación de vitamina D en esta población. La medición de la 25-OHD es la mejor prueba para evaluar si existen niveles adecuados de vitamina D. La insuficiencia de vitamina D, definida como niveles de 25-OHD menores de 20 ng/mL, ha sido encontrada en el 50-81% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario. Se piensa que el mecanismo que explica los niveles reducidos de 25-OHD en el hiperparatiroidismo primario es un catabolismo acelerado de la vitamina, tal vez condicionado por niveles séricos elevados de PTH (la PTH aumenta la actividad de la 1-alfa-hidroxilasa) y de 1,25-dihidroxitamina D. La deficiencia de vitamina D se ha implicado en varios aspectos del hiperparatiroidismo primario, como en la tumorigénesis paratiroidea (aunque ello es dudoso), en el peso del adenoma, en la severidad de la enfermedad y en la patogénesis de la osteítis fibrosa quística. Comparados con los pacientes sin depleción de la vitamina D, los pacientes con hiperparatiroidismo primario y niveles bajos de 25-OHD tienen mayores niveles de PTH en suero, menor densidad mineral ósea en cadera y antebrazo y mayores niveles de marcadores de recambio óseo, como la fosfatasa alcalina. Así mismo, niveles no adecuados de vitamina D han sido asociados con un mayor riesgo de desarrollar, tras la cirugía de paratiroides, hipocalcemia, síndrome de hueso hambriento y niveles persistentemente elevados de PTH.

Se considera que se debe suplementar vitamina D en todos los individuos con hiperparatiroidismo primario si los niveles séricos de 25-OHD son menores de 20 ng/mL, antes de tomar cualquier decisión de manejo mé-

dico o quirúrgico. Se recomienda que el nivel sérico de 25-OHD sea mantenido por encima de 20 ng/mL (50 nmol/L). Nuestra opinión es que debe llevarse dicho nivel a valores mayores a 30 ng/mL.

- 5) Se recomienda que se realice un ultrasonido renal para investigar si hay cálculos renales. Éste debe ser seguido por una tomografía computarizada de riñones si se requiere una imagen adicional. Aun en ausencia de síntomas renales, la presencia de cálculos renales o de nefrocalcinosis categoriza al hiperparatiroidismo como sintomático. Por otro lado, se recomienda el uso de la ecuación número 7 derivada del estudio *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) para calcular o estimar la tasa de filtración glomerular (TFG) en pacientes con hiperparatiroidismo primario. Esta ecuación toma en cuenta la edad (en años), género, raza, creatinina sérica (Cr_s; en mg/dL), albúmina (Alb; en mg/dL) y nitrógeno ureico (NU; en mg/dL):

$$TFG \text{ (mL/min} \cdot 1.73 \text{ m}^2) = 170 \times (Cr_s)^{-0.999} \times (NU)^{-0.170} \times (Alb)^{+0.318} \times (Edad)^{-0.176} \times (0.762 \text{ si se es mujer}) \times (1.180 \text{ si se es negro})$$

60 mL/min $\cdot$ 1.73 m² de tasa de filtración glomerular es el punto de corte por debajo del cual los niveles de PTH comienzan a elevarse en individuos con enfermedad renal crónica en la ausencia de hiperparatiroidismo primario. El consenso actual recomienda que este sea el umbral de enfermedad renal crónica para tomar decisiones sobre cirugía paratiroidea en pacientes con hiperparatiroidismo primario. Debido a que la aplicación de la fórmula es poco práctica, recomendamos que se mida la tasa de filtración glomerular mediante recolección de orina de 24 h para medir creatinina urinaria (además de creatinina sérica), si bien ello no es parte de las recomendaciones del consenso de expertos mencionado.

Presentación del hiperparatiroidismo primario asintomático

A pesar del término «asintomático», se ha sugerido que el hiperparatiroidismo primario no asociado con las manifestaciones de hipercalcemia, renales y esqueléticas clásicas, podría impactar de manera negativa el sistema cardiovascular y la esfera neuropsicológica.⁵

The Third International Workshop on Primary Hyperparathyroidism revisó toda la evidencia disponible desde 1996 hasta junio de 2008 y concluyó lo siguiente:⁵

- 1) La evidencia disponible sobre mortalidad cardiovascular relacionada con el hiperparatiroidismo primario asintomático es limitada, pero sugiere que no existe un aumento en la mortalidad cardiovascular por esta condi-

ción. Lo contrario ocurre con el hiperparatiroidismo severo y moderadamente severo, en el cual se ha documentado un aumento en la mortalidad cardiovascular, al parecer relacionado con el impacto negativo de mayores niveles de calcio y de PTH séricos sobre el sistema cardiovascular.

- 2) La hipertensión arterial está frecuentemente asociada con el hiperparatiroidismo primario, aun en pacientes con la forma leve de la enfermedad. Sin embargo, la mayoría de los estudios muestran que la hipertensión no es reversible con la cura quirúrgica del hiperparatiroidismo, por lo que la presencia de hipertensión arterial no es considerada actualmente como una indicación de cirugía de paratiroides.
- 3) Si bien tanto la hipercalcemia y el aumento de la PTH han sido implicados en el desarrollo de enfermedad de las arterias coronarias, se requieren en el momento actual más datos en pacientes con hiperparatiroidismo primario leve antes de concluir que esta condición está asociada con un riesgo elevado de enfermedad coronaria.
- 4) No existe un aumento en la ocurrencia de calcificación valvular y miocárdica en los pacientes con hiperparatiroidismo primario leve, como sí se ha demostrado en pacientes con hiperparatiroidismo primario y marcada hipercalcemia.
- 5) La hipertrofia ventricular izquierda está asociada con el hiperparatiroidismo primario en la mayoría, pero no en todos los estudios publicados hasta el momento. Se ha informado que esta condición revierte tras la paratiroidectomía en algunos, pero no en todos los estudios realizados. Los datos sugieren que la hipertrofia ventricular izquierda está asociada con el nivel de la PTH y que es independiente de la concentración del calcio sérico y de la hipertensión arterial que puede coexistir con el hiperparatiroidismo primario.
- 6) Al parecer existe un acortamiento del intervalo QT en pacientes con hiperparatiroidismo primario, relacionado con el nivel del calcio sérico, aunque no todos los estudios lo confirman. De acuerdo con la limitada evidencia disponible, no existe un aumento en la prevalencia de arritmias supraventriculares o ventriculares, así como de bloqueo auriculoventricular, en pacientes con hiperparatiroidismo primario asintomático.
La disfunción diastólica se ha documentado en la mayoría, pero no en todos los estudios. Si ella está presente, no se ha documentado que sea debida a la hipercalcemia o al aumento de la PTH. No hay datos concluyentes de que la disfunción diastólica mejore tras la cura quirúrgica del hiperparatiroidismo primario.
- 7) Aunque se ha documentado la asociación entre la concentración de calcio sérico con el grosor íntima-media

carotídeo, los estudios hechos en pacientes con hiperparatiroidismo primario leve son limitados, han tenido pocos pacientes y dificultades metodológicas en algunos casos; sin embargo, muestran que el hiperparatiroidismo primario leve o su cura no tienen efecto sobre el grosor íntima-media de las carótidas.

- 8) Al parecer el hiperparatiroidismo primario leve está asociado con disfunción del endotelio vascular y con un aumento en la rigidez vascular.

Los datos previamente mencionados dieron lugar a que el *Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism* planteara, como consenso, que «a pesar de la fuerte evidencia de que el hiperparatiroidismo primario asociado con hipercalcemia marcada tiene consecuencias cardiovasculares deletéreas, los datos sobre la extensión y naturaleza del involucramiento cardiovascular en aquéllos con enfermedad leve son demasiado limitados para proveer un cuadro completo. Hay evidencia de manifestaciones cardiovasculares sutiles en la enfermedad leve, como cambios en la función endotelial, aumento de la rigidez vascular y quizá disfunción diastólica, los cuales deben ser confirmados y extendidos. Será importante evaluar, en la medida de lo posible, la asociación de cualquiera de las anomalías cardiovasculares con la hipercalcemia o los niveles elevados de PTH. Las implicaciones de manifestaciones cardiovasculares sutiles del hiperparatiroidismo primario asintomático, algunas de las cuales son sustitutos indirectos de desenlaces de enfermedad, son desconocidas al momento actual. Sin embargo, la demostración de una reversión significativa de las anomalías cardiovasculares en el hiperparatiroidismo primario podría cambiar la recomendación para paratiroidectomía».⁵

Como ocurre con las manifestaciones cardiovasculares del hiperparatiroidismo primario, las concentraciones elevadas de calcio sérico y de PTH, que son la marca de la enfermedad, potencialmente producen síntomas neuropsiquiátricos, en particular a mayores grados de hipercalcemia. También es posible que la deficiencia de vitamina D, tan común en pacientes con hiperparatiroidismo primario, sea responsable de parte de la debilidad y fatiga que con frecuencia refieren los pacientes con la enfermedad. Tras revisar toda la evidencia disponible, el *Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism* concluye diciendo que si bien los pacientes con hiperparatiroidismo primario leve tienen claramente quejas neuropsicológicas, como debilidad, fatiga fácil, depresión, cansancio intelectual, alteración cognitiva, pérdida de la iniciativa, ansiedad, irritabilidad, trastornos del sueño y somatización, los datos disponibles son incompletos en lo que concierne a la naturaleza precisa de

estas manifestaciones y su reversibilidad con la cirugía de paratiroides. Sin embargo, hay algunos datos que sustentan un efecto benéfico modesto de la paratiroidectomía sobre la calidad de vida y la función psicológica.⁵

Historia natural del hiperparatiroidismo primario asintomático

En los últimos 10 años se han publicado dos estudios prospectivos observacionales de larga duración (10 y 15 años, respectivamente) que han aportado datos interesantes sobre la historia natural del hiperparatiroidismo primario asintomático.^{6,7} El estudio publicado en 1999 mostró que la mayoría de los pacientes asintomáticos no mostraban evidencia de progresión de la enfermedad.⁶ En la mayoría de los pacientes que fueron seguidos sin cirugía, los niveles séricos de calcio y de PTH no cambiaron durante el período de 10 años de seguimiento. Así mismo, la densidad ósea medida por DEXA (dual-energy X-ray absorptiometry) se mantuvo estable y no empeoró la hipercalcemia. Sin embargo, alrededor de 25% de los pacientes mostró progresión de la enfermedad, con exacerbación de la hipercalcemia, hipercalciuria y reducción de la masa ósea.⁶ Los pacientes menores de 50 años de edad mostraron una mayor progresión de la enfermedad que aquéllos más jóvenes. La cirugía de paratiroides logró una normalización del calcio y la PTH en suero e indujo una mejoría significativa de la densidad mineral ósea (DMO) en la columna lumbar y la cadera.⁶

El estudio publicado en el 2008, con seguimiento a 15 años, mostró que sin cirugía paratiroidea los índices bioquímicos del hiperparatiroidismo primario permanecieron estables por al menos 12 años, con una tendencia del calcio sérico a aumentar en los años 13 a 15 de seguimiento.⁷ La densidad ósea medida por DEXA permaneció estable por los primeros 8 años de observación en todos los sitios medidos; sin embargo, iniciando en el año 9 de seguimiento, se observó un deterioro de la DMO cortical, evidenciada por una significativa reducción de la misma en el tercio distal del radio; para el décimo año de seguimiento, también se observó una reducción de la DMO en el cuello del fémur.⁷ Es importante señalar que casi el 60% de los pacientes perdió más de 10% de su DMO durante los 15 años de observación del estudio. Ello sugiere que no siempre es apropiado un largo período de manejo conservador del hiperparatiroidismo primario asintomático. Eventualmente, 40% de los sujetos que fueron inicialmente seguidos sin cirugía tuvieron que ser operados.⁷ Después de la paratiroidectomía exitosa, junto a la normalización de las anomalías bioquímicas propias del hiperparatiroidismo, ocurre ganancia sostenida en la DMO de la columna lumbar, cadera y radio distal.

Con relación a la historia natural del hiperparatiroidismo primario asintomático y de qué manera su conocimiento ayuda a determinar cuándo es apropiada la terapia quirúrgica, los puntos más importantes a ser destacados son los siguientes:⁵

- 1) La evidencia que surge de estudios de seguimiento a largo plazo sugiere que la estabilidad del hiperparatiroidismo primario asintomático no es indefinida, con deterioro de la DMO observable a partir del octavo año de seguimiento y de los índices bioquímicos a partir del duodécimo año.
- 2) Después de una paratiroidectomía exitosa, las anomalías bioquímicas se normalizan y ocurre una ganancia sostenida de la DMO en columna lumbar, cadera y radio distal.
- 3) Hay pacientes en los que es seguro el seguimiento sin cirugía, al menos por los primeros 8 años. Como no es posible predecir cuáles pacientes tendrán una progresión de la enfermedad, es esencial que el monitoreo del calcio sérico y de la DMO en columna lumbar, cadera y radio distal sea llevado a cabo en pacientes seguidos sin cirugía.
- 4) La cirugía es apropiada en la mayoría de pacientes con hiperparatiroidismo primario asintomático.

Al momento actual, los datos son insuficientes para establecer la historia natural del hiperparatiroidismo primario normocalcémico, una entidad de relativa reciente descripción, caracterizada por un nivel de calcio sérico consistentemente normal y PTH sérica consistentemente elevada. En algunos pacientes ocurre progresión al estado hiperparatiroideo hipercalcémico, pero no todos muestran tal progresión.⁵ Nuestra opinión es que, en todo caso, no es justificable la conducta de tratamiento quirúrgico o investigaciones diagnósticas extensas encaminadas a tratar de llevar a tratamiento quirúrgico a cualquier paciente con PTH persistentemente elevada, pero con normocalcemia durante su seguimiento.

Indicaciones de cirugía en el hiperparatiroidismo primario asintomático

Las indicaciones de cirugía en el hiperparatiroidismo primario asintomático propuestas por *The Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism* de mayo de 2008 son las siguientes:³

- 1) Calcio sérico mayor de 1 mg/dL por encima del límite superior de lo normal.
- 2) Depuración de creatinina menor de 60 mL/minuto, calculada por la ecuación número 7 derivada del estudio

Modification of Diet in Renal Disease (MDRD). Una tasa de filtración glomerular menor de 60 mL/minuto • 1.73 m² define el estadio 3 de insuficiencia renal de acuerdo con las guías de *The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)*. Aunque los pacientes puedan haber alcanzado ese nivel de función renal debido a la edad o a comorbilidades y no a la presencia de hiperparatiroidismo primario, éste es un umbral a tomar en consideración. Por debajo de este nivel, ocurre elevación de la PTH y anomalías fisiopatológicas asociadas con una disminución de la función renal que pueden influenciar en forma negativa el estado hiperparatiroideo. También existe evidencia de que la corrección quirúrgica del hiperparatiroidismo primario lleva a una mejoría de la tasa de filtración glomerular.

- 3) Puntaje T (T-score) ≤ 2.5 en la columna lumbar, cuello femoral, cadera total o el 33% (un tercio distal) del radio, en mujeres peri o postmenopáusicas y hombres mayores de 50 años de edad. En mujeres premenopáusicas y en hombres menores de 50 años de edad, un puntaje Z (Z-score) ≤ 2.5 se recomienda como el punto de corte por debajo del cual se aconseja la cirugía paratiroidea. Aunque es sabido que el hiperparatiroidismo primario tiene un mayor impacto sobre el hueso cortical (el tercio distal del radio es casi 100% hueso cortical), las recomendaciones de consenso actuales incluyeron a la densidad mineral ósea (DMO) en columna y cadera (sitios que contienen tanto hueso trabecular como cortical) por tres razones: I) Un subgrupo de pacientes con hiperparatiroidismo primario tiene una DMO que es mucho menor en la columna lumbar que en otros sitios esqueléticos; II) El riesgo de fractura ver-

tebral parece estar elevado en el hiperparatiroidismo primario; y III) Después de una paratiroidectomía exitosa se observa comúnmente un aumento de la DMO en sitios esqueléticos trabeculares. Tras 15 años de seguimiento, más de un tercio de los pacientes con hiperparatiroidismo primario leve tuvo evidencia de progresión de la enfermedad, mientras que la paratiroidectomía está asociada con mejoría del recambio óseo y de la DMO tanto en sitios esqueléticos corticales como trabeculares.

La presencia de una fractura por fragilidad es incluida por el consenso actual como una indicación para la cirugía de paratiroides, ya que ella provee una confirmación clínica de la presencia de osteoporosis.

- 4) Edad menor de 50 años. Existe evidencia de que hay un mayor riesgo de complicaciones del hiperparatiroidismo primario en menores de 50 años que en aquéllos mayores de esa edad.

El *cuadro I* muestra la comparación de las guías viejas y de la guía nueva para cirugía paratiroidea en el hiperparatiroidismo primario asintomático.³

Como puede observarse en el cuadro, el consenso actual plantea que en ausencia de cálculos renales, una hiper calciuria mayor de 400 mg/día ya no es considerada como una indicación de cirugía paratiroidea en pacientes con hiperparatiroidismo primario. Aquellos pacientes con hiperparatiroidismo primario que forman cálculos tienen una excreción urinaria de calcio mayor que aquellos que no los forman. Sin embargo, en pacientes que no han formado cálculos, un calcio urinario elevado no está consistentemente asociado con su desarrollo. El consenso plantea que la excreción uri-

Cuadro I.

Medición	1990	2002	2008
Calcio sérico (por encima del límite superior de lo normal)	1-1.6 mg/dL	1.0 mg/dL	1.0 mg/dL
Calcio en orina de 24 horas	> 400 mg/día	> 400 mg/día	No indicado
Depuración de creatinina (calculada)	Reducida por 30%	Reducida por 30%	Reducida a < 60 mL/minuto
Densidad mineral ósea	Puntaje Z < -2.0 en el antebrazo	Puntaje T < -2.5 en cualquier sitio*	Puntaje T < -2.5 en cualquier sitio y/o fractura previa por fragilidad**
Edad (años)	< 50	< 50	< 50

* Columna lumbar, cadera total, cuello femoral o 33% (1/3) del radio
 ** El uso del Z-score en lugar del T-score es recomendado para la evaluación de la densidad mineral ósea en mujeres premenopáusicas y en hombres menores de 50 años de edad, consistente con la posición establecida por la *International Society for Clinical Densitometry*.

naria de calcio tiene baja precisión y varía con la edad, el sexo, la raza, la ingesta de calcio en la dieta, el status de vitamina D y la filtración glomerular, por lo que no debería ser usada como criterio para la paratiroidectomía.

Cuando es desarrollada por un cirujano experto en paratiroides, la cirugía de paratiroides es segura, costo-efectiva y asociada con una morbilidad perioperatoria muy baja. La experiencia del cirujano es considerada como la variable más importante que tiene un efecto directo sobre la cura y las tasas de complicaciones por paratiroidectomía.⁸

Imagen preoperatoria de paratiroides^{8,9}

Como fue mencionado, el hiperparatiroidismo primario es la hipersecreción autónoma de PTH por las glándulas paratiroides. En la mayoría de los casos (80-85%), la causa es un adenoma paratiroideo único. En los restantes, la causa es hiperplasia de las paratiroides (10%), adenoma paratiroideo doble (4%) y, en menos del 1% de las veces, carcinoma de paratiroides. La imagen de paratiroides en el contexto del hiperparatiroidismo primario se realiza para asistir al cirujano en identificar la localización anatómica de una o más glándulas paratiroides anormalmente funcionantes o crecidas. Antes de realizar un estudio de imagen de paratiroides, todos los pacientes deben tener confirmado el diagnóstico bioquímico de hiperparatiroidismo primario debido a tres razones:

- a) Estudios de imagen positivos no son útiles para la confirmación del diagnóstico de hiperparatiroidismo primario.
- b) Estudios de imagen negativos no excluyen el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario.
- c) Todos los estudios de imagen tienen hallazgos falsos positivos y falsos negativos.

Los estudios de imagen paratiroidea disponibles son los siguientes:

1) Estudios no invasivos:

a) Gammagrafía de paratiroides con sestamibi.

El «scan» de paratiroides con ^{99m}Tc-sestamibi es el mejor estudio de imagen para localizar tejido anormal de paratiroides en el hiperparatiroidismo primario, especialmente en el caso de un adenoma de paratiroides, en el que tiene una sensibilidad mayor de 90%. En tal sentido, este es el procedimiento de localización de paratiroides más indicado y sensible. Puede localizar glándulas paratiroides anormales en posición eutópica o ectópica. De hecho, la principal ventaja de la gammagrafía con sestamibi es su habilidad de localizar glándulas paratiroides en sitios ectópicos, inclu-

yendo el mediastino. La tasa de exactitud de este estudio varía de un 50 a un 90%, dependiendo del centro en el que se realice. Los principales factores que contribuyen a la no localización del tejido paratiroideo anormal en la gammagrafía con sestamibi son la enfermedad multiglandular, las paratiroides pequeñas o la enfermedad tiroidea nodular coexistente. Aunque no mencionado en el consenso, debe destacarse que si se desea tener un estudio de imagen tridimensional, el estudio a realizar es el gammagrama con Tc-MIBI acoplado a SPECT (dicho estudio está disponible en México).

b) Ultrasonido de paratiroides.

La sonografía de paratiroides es un estudio de imagen no invasivo, libre de radiación, de bajo costo y puede ser repetido durante la cirugía. Puede identificar enfermedad tiroidea coexistente y localizar adenomas paratiroides intratiroides. No evalúa el mediastino ni ofrece información funcional. Tampoco identifica tumores cervicales ectópicos o de la hendidura traqueoesofágica. Su precisión es dependiente del operador. En ocasiones, supuestas anomalías de paratiroides terminan siendo nódulos tiroideos o ganglios linfáticos.

c) Tomografía computarizada, resonancia magnética (MRI) y tomografía de emisión de positrones (PET).

Estas técnicas de imagen son usadas ocasionalmente en pacientes con hiperparatiroidismo persistente o recurrente. Permiten identificar lesiones paratiroides mediastinales, retrotraqueales o retroesofágicas. La tomografía tiene una sensibilidad de 42-78% y la de la MRI es de 36-88%. La PET puede ser realizada con o sin tomografía simultánea, pero su uso es limitado debido a que la tiroides también concentra fluorodeoxiglucosa. Así, el uso de PET-CT debería reservarse para casos seleccionados en los que la intervención quirúrgica inicial ha fallado; aun así, no existe la seguridad de que este estudio costoso brindará información que modifique las posibilidades de éxito de la reintervención quirúrgica.

2) Estudios invasivos:

a) Aspirado de paratiroides con aguja fina.

El aspirado puede ser analizado para PTH. Esta técnica no se recomienda de manera rutinaria en casos de *novo*.

b) Arteriografía y muestreo venoso selectivo para PTH.

Esta técnica sólo debería ser usada en pacientes con hiperparatiroidismo primario persistente o recurrente cuando otros estudios de localización son negativos, no informativos o discordantes. Este estudio es costoso y requiere de un radiólogo invasivo muy experimentado.

Tipos de cirugía de paratiroides en el hiperparatiroidismo primario

La extirpación quirúrgica del tejido paratiroideo patológico es el principal objetivo terapéutico en el hiperparatiroidismo primario. Existen cuatro tipos de procedimientos quirúrgicos para el hiperparatiroidismo primario:⁹

1) Paratiroidectomía convencional (exploración cervical bilateral).

La operación convencional del hiperparatiroidismo primario se realiza con anestesia general endotraqueal e implica la exploración cervical bilateral.⁸ La exploración abierta de las cuatro glándulas paratiroides, con escisión quirúrgica de uno o más adenomas o la remoción de tres y media glándulas paratiroides en caso de hiperplasia paratiroidea, es curativa en el 95-98% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario.⁹ En manos expertas, la tasa de complicación es muy baja, del orden del 1-2%.⁹ Esta técnica está indicada en las siguientes circunstancias:⁹

- a) Estudios de imagen preoperatorios (gammagrafía con ^{99m}Tc-sestamibi y ultrasonido) negativos o discordantes.
- b) Sospecha de enfermedad de paratiroides multiglandular.
- c) Hiperparatiroidismo familiar aislado o neoplasia endocrina múltiple tipo 1 y tipo 2A.
- d) Sospecha clínica de carcinoma de paratiroides.
- e) Hiperparatiroidismo primario recurrente o persistente tras una paratiroidectomía.
- f) Patología tiroidea concomitante.
- g) Reducción intraoperatoria inadecuada (< 50%) de la PTH sérica en un paciente inicialmente sometido a una paratiroidectomía mínimamente invasiva, o cuando en este procedimiento la disección del cuello ha resultado difícil o la exploración cervical es negativa.

2) Exploración cervical unilateral.

Este procedimiento se realiza particularmente en caso de que los estudios de imagen para localizar tejido paratiroideo anómalo muestren una alta probabilidad de un adenoma paratiroideo único. Con ello se pretende lograr una menor incisión con mejores resultados cosméticos y reducir el tiempo quirúrgico, el tiempo hospitalario y la morbilidad asociada con la cirugía.

3) Paratiroidectomía mínimamente invasiva.

Esta técnica utiliza una incisión en el cuello de sólo 1.5-2.5 cm, menor que aquella usada en la exploración cervical unilateral y generalmente está indicada en aquellos casos en los que la gammagrafía con ^{99m}Tc-sestamibi y/o el ultrasonido de paratiroides muestren un adenoma paratiroideo único. De hecho, siempre se requiere

la localización preoperatoria del adenoma de paratiroides para realizar este tipo de cirugía. Una reducción de la PTH sérica en más de un 50%, medida durante la cirugía tras la extirpación del adenoma de paratiroides, permite al cirujano terminar la operación y obviar una exploración adicional.⁹ Se emplea anestesia local o con bloqueo cervical, reduciéndose por tanto el tiempo en el hospital y las posibles complicaciones asociadas a una cirugía más amplia.

La paratiroidectomía mínimamente invasiva puede ser agrupada en tres categorías (9):

a) Radio-guiada.

Consiste en la localización del tejido paratiroideo hiperfuncionante a través de la administración, 10-30 minutos antes de la cirugía, de 1-3 mCi de ^{99m}Tc-sestamibi y el uso de un pequeño detector de radiación gamma («gamma probe») en el área quirúrgica, con el fin de hacer una resección dirigida del tejido paratiroideo anormal. Esta técnica ha sido útil en la identificación y remoción quirúrgica de adenomas de paratiroides con una gammagrafía con ^{99m}Tc-sestamibi positiva pero cuya cirugía inicial falló en localizar el adenoma.

b) Endoscópica (cervicoscópica o videoscópica).

Esta técnica incluye la insuflación de CO₂ con una presión constante baja, de 5-12 mmHg, para establecer un campo de trabajo entre la tiroides y los músculos cervicales. Se inserta una cámara en un puerto de 5 mm y se introduce a través de una pequeña incisión inmediatamente por encima de la horquilla esternal (acceso central) o el borde anterior del músculo esternocleidomastoideo (acceso lateral). Se introducen otros dos «trócars» de 2 mm lateralmente sobre el músculo esternocleidomastoideo anterior.

c) Video-asistida.

Esta técnica combina la paratiroidectomía mínimamente invasiva endoscópica con la cirugía convencional. Se introduce un endoscopio de 5 mm e instrumentos microquirúrgicos a través de una incisión cervical medial de 1.5 cm para visualizar y remover el adenoma paratiroideo. El procedimiento es facilitado por la magnificación del campo quirúrgico provista por una cámara.

4) Exploración mediastinal.

Ésta puede ser abierta (cervicotomía, cervicomantotomía, esternotomía o toracotomía) o endoscópica (mediastinoscopia o toracoscopia videoasistida). En el 25-30% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario se descubre una glándula paratiroidea anómala ectópica. En el 10% de las veces, este tejido paratiroideo anor-

mal se localiza en el mediastino anterior y superior. Otras áreas más profundas en el tórax son el lugar de localización en menos del 2% de los casos. Como la cirugía torácica es de alto riesgo, este procedimiento se reserva para pacientes con hipercalcemia severa y adenomas de paratiroides previamente identificados por estudios de imagen.

Manejo médico del hiperparatiroidismo primario asintomático

La terapia médica del hiperparatiroidismo primario asintomático está indicada en presencia de las siguientes circunstancias:⁹

- 1) Pacientes asintomáticos con enfermedad recurrente o persistente después de la cirugía y que reúnen los criterios para una nueva cirugía de paratiroides y en los que el médico tratante considere que no es indispensable una nueva exploración quirúrgica o que ésta tiene altas probabilidades de fallar.
- 2) Pacientes con un alto riesgo quirúrgico.
- 3) Pacientes que rechazan la cirugía de paratiroides o en quienes la cirugía está contraindicada.
- 4) Como terapia adjunta a la paratiroidectomía en pacientes con carcinoma de paratiroides.

Recomendaciones generales de manejo médico del hiperparatiroidismo primario asintomático⁹

- 1) Mantener una adecuada ingesta hídrica y actividad física.
- 2) Evitar la inmovilización prolongada.
- 3) Evitar el uso de fármacos que puedan aumentar el calcio sérico, como los diuréticos tiazídicos y el carbonato de litio.
- 4) Mantener una adecuada ingesta de calcio (800-1,000 mg/día) y de vitamina D (400 IU/día en mujeres mayores de 50 años y en hombres mayores de 65 años y 600 IU/día en mujeres mayores de 75 años). Es la opinión de los autores que el objetivo es mantener niveles de 25 D de al menos 30 ng/mL.

Agentes farmacológicos utilizados en pacientes con hiperparatiroidismo primario asintomático que no son sometidos a cirugía de paratiroides

Los siguientes fármacos se han utilizado en el manejo de pacientes con hiperparatiroidismo primario asintomático que por cualquier razón no son sometidos a cirugía de paratiroides:⁹

1. Fármacos que inhiben la resorción ósea.

En este grupo se incluyen a los bisfosfonatos, la terapia de reemplazo estrogénica y el raloxifeno. El alendronato es el bisfosfonato con el que se tiene una mayor experiencia en pacientes con hiperparatiroidismo primario con densidad mineral ósea baja, como una alternativa a la cirugía de paratiroides. Este fármaco aumenta la densidad mineral ósea entre un 4 y un 8%, con mayor efecto en la columna lumbar. Se supone que no modifica sustancialmente la concentración del calcio sérico, la excreción urinaria de calcio ni los niveles de PTH en suero, aunque en la práctica clínica no es infrecuente observar que su uso en estos casos se asocia a disminuciones leves (0.3-0.5 mg/dL) en la cifra de calcio sérico y en la calciuria.

Los estrógenos producen un aumento discreto de la densidad mineral ósea (1-3%) y una discreta reducción del calcio sérico (0.5-1 mg/dL), sin que se altere el nivel de la PTH. La acción de la PTH sobre el hueso parece ser inhibida con estos fármacos.

La terapia con raloxifeno, un modulador selectivo de los receptores de estrógenos, ha sido utilizada en el manejo del hiperparatiroidismo primario asintomático. Este medicamento ha mostrado reducir la concentración del calcio sérico (~0.3-0.5 mg/dL) y la excreción urinaria de calcio, sin que se modifique el nivel de la PTH sérica.

2) Cinacalcet.

Este medicamento produce un cambio conformacional en el receptor sensor de calcio (CaR) que aumenta su sensibilidad hacia el calcio extracelular, lo que se traduce en una reducción de la secreción y liberación de la PTH. En tal sentido, el cinacalcet es un «calcimimético». Este fármaco reduce la calcemia, el calcio urinario y la concentración de la PTH, al tiempo que aumenta el nivel del fósforo sérico. Se ha informado la normalización del calcio sérico hasta en el 80% de los pacientes tratados.¹⁰ Sin embargo, no produce un aumento de la densidad mineral ósea. Al momento actual, su uso está limitado al control del calcio sérico en pacientes con hipercalcemia asintomática que no pueden ser sometidos a paratiroidectomía, o como un ensayo terapéutico para determinar el efecto de la reducción de la calcemia y los beneficios potenciales de la cirugía en casos complejos con gran comorbilidad.¹⁰ Está justificado su uso en carcinoma paratiroideo intratable.

El *cuadro II* muestra las guías antiguas y las actuales para el seguimiento de pacientes con hiperparatiroidismo primario asintomático que no son sometidos a cirugía de paratiroides.³

Cuadro II.

Medición	1990	2002	2008
Calcio sérico	Bianualmente	Bianualmente	Anualmente
Calcio urinario de 24 horas	Anualmente	No recomendado	No recomendado
Depuración de creatinina en orina de 24 horas	Anualmente	No recomendado	No recomendado
Creatinina sérica	Anualmente	Anualmente	Anualmente
Densidad mineral ósea	Anualmente (antebrazo)	Anualmente (3 sitios)	Cada 1-2 años (3 sitios)*
Rx abdominal (± ultrasonido)	Anualmente	No recomendado	No recomendado
* Esta recomendación reconoce consejos específicos para cada país y la necesidad de monitoreo más frecuente si la situación clínica es apropiada.			

Bibliografía

1. Younes NA, Shafagoj Y, Khatib F, Ababneh M. Laboratory screening for hyperparathyroidism. *Clin Chim Acta* 2005; 353: 1-12.
2. Khan AA, Bilezikian JP, Potts JT. The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 333-334.
3. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 335-339.
4. Eastell R, Arnold A, Brandi ML et al. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 340-350.
5. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L et al. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 351-365.
6. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP et al. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med* 1999; 341: 1249-1255.
7. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3462-3470.
8. Udelsman R, Pasieka JL, Sturgeon C et al. Surgery for asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 366-372.
9. Iglesias P, Díez JJ. Current treatments in the management of patients with primary hyperparathyroidism. *Postgrad Med J* 2009; 85: 15-23.
10. Khan A, Grey A, Shoback D. Medical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 373-381.

Correspondencia:
Dr. Alfredo Reza Albarrán
Departamento de Endocrinología
y Metabolismo del Instituto Nacional
de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán
E-mail: a_reza_albarran@yahoo.com.mx