



### Definición

El hiperparatiroidismo primario (HPP) es una enfermedad caracterizada por hipercalcemia debida a la sobreproducción autónoma de hormona paratiroidea (PTH). Algunos pacientes pueden tener calcemia normal, aunque la mayoría son hipercalcémicos.

### Epidemiología

La prevalencia de esta enfermedad en Estados Unidos y Europa oscila entre 1:1000 y 1:4000. No hay datos epidemiológicos argentinos sobre HPP. Es rara en jóvenes y se considera 2-3 veces más frecuente en mujeres que en varones.

### Etiología

<b>Esporádico</b> (Su gran mayoría)	<b>Adenoma paratiroideo (80 - 85%)</b>
	<b>Hiperplasia paratiroidea (15%)</b>
	Carcinoma paratiroideo (< 1 %)
<b>Hereditario</b> (Una minoría)	NEM 1 y NEM 2A
	Asociado a tumor mandibular (Adenoma o Carcinoma)
	HPP Familiar aislado (Adenoma)

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<i>Nombre</i>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<i>Firma</i>		
<i>Fecha</i>	28/06	13/07

### Manifestaciones Clínicas

- Un gran porcentaje suele ser **asintomático**
- **Renal:**
  1. Litiasis (la mayoría de oxalato cálcico) que puede predisponer a infecciones
  2. Nefrocalcinosis (calcificaciones por depósito de calcio en los túbulos renales)
  3. Ambas afectaciones pueden deteriorar la función renal.
  4. Diabetes insípida nefrogénica (el calcio antagoniza el efecto de la ADH en el túbulo distal). Se observa poliuria y polidipsia.
- **Esqueleto:**
  1. **Osteítis fibrosa quística** (aumento de osteoclastos gigantes multinucleados y sustitución de la medula ósea por tejido fibroso)
  2. Resorción subperióstica (sobre todo en falanges; se observa sustitución de la cortical ósea por un borde irregular)
  3. Osteoclastomas (“tumores pardos” formados por osteoclastos multinucleados; se ve sobre todo en mandíbula y huesos largos).
  4. Fracturas patológicas
  5. Radiografía de cráneo: aspecto “sal y pimienta”.
  6. Dolor, sensibilidad ósea, cifosis, pérdida de talla.
- **Gastrointestinal:**
  1. Anorexia, náuseas, vómitos, constipación, dolor abdominal, úlceras pépticas, pancreatitis.
- **Neurológico:**
  1. Apatía, depresión, insomnio, deterioro cognitivo, deterioro del estado de conciencia (somnolencia confusión ,coma)
- **Cardiovascular:**
  1. Hipertensión arterial
  2. Calcificaciones
  3. Hipertrofia ventricular izquierda
- **Muscular (muy infrecuente):**
  1. Debilidad proximal, trastornos de la marcha, atrofia muscular.

### Diagnóstico

El diagnóstico del HPP es bioquímico. Ante una calcemia total elevada, ésta debe ser confirmada repitiendo la determinación en 2 ó 3 oportunidades. Si está disponible, la medición de calcio iónico puede resultar muy útil (venipuntura sin estasis, obtención y conservación en anaerobiosis, mantenimiento a 4°C y procesamiento rápido).

Una vez confirmada la hipercalcemia, hay que determinar el nivel sérico de PTH; los valores elevados ratifican el diagnóstico. Un valor de PTH en la parte media o alta del rango de referencia debe interpretarse, en vista de la hipercalcemia, como una ruptura del equilibrio fisiológico, y es indicativa de hiperfunción paratiroidea.

### **Métodos Complementarios de Laboratorio**

- Solicitar en sangre periférica y en orina de 24 h: Ca, P, Mg y creatinina.
- La fosfatemia generalmente es normal o baja.
- La reabsorción tubular de P se encuentra disminuida.
- La calciuria de 24 h resulta elevada en 40% a 50% de los casos. Útil en el diagnóstico diferencial con la hipercalcemia hipocalciurica familiar.
- La fosfatasa alcalina (FAL) es un buen marcador del compromiso óseo.
- El dosaje de vitamina D puede resultar útil en población con sospecha de deficiencia; en particular en pacientes con PTH alta y calcemia en el límite superior del rango normal, en los cuales la corrección de una deficiencia pondrá de manifiesto la franca hipercalcemia, que confirme el diagnóstico hasta ese momento enmascarado.
- **Diversos estudios han concluido que niveles bajos de vitamina D en HPP se asocian con niveles más elevados de calcio, PTH, tumores más grandes y un acelerado recambio óseo.**
- **El HPP *per se* aumenta el *clearance* y degradación de la vitamina D.**
- **Niveles de vitamina D de al menos 20 ng/dl son necesarios antes de decidir si un paciente cumple criterios quirúrgicos de HPP.**

### **Evaluación del Impacto**

- La radiografía simple es de utilidad en las formas graves (cráneo, manos, etc)
- La densitometría ósea es un método sensible y preciso para detectar baja masa ósea. Idealmente deberían evaluarse los 3 sitios tradicionales de medición (columna lumbar, cadera y radio distal); prestar especial atención a diáfisis de radio o cuello femoral por ser sitios ricos en hueso cortical, recordando que éste es el más afectado en el HPP.
- Valores muy elevados de FAL sugieren osteítis fibrosa quística. El resto de los marcadores de recambio óseo tienen limitada utilidad.
- Solicitar radiografía simple de abdomen y ecografía renal ante sospecha de litiasis renal.
- Se indica evaluación cardiológica, sobre todo en HPP graves y de larga evolución (hipertensión, calcificación de válvulas cardíacas y del miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, rigidez de la pared arterial, generalmente no reversibles luego del tratamiento quirúrgico)
- Electromiografía (disfunción neuromuscular)

### **Métodos de Localización**

- Ecografía de cuello:
  - Efectivo, no invasivo, bajo costo
  - Operador dependiente
  - No detecta paratiroides ectópicas
  - Los adenomas suelen ser masas ovoideas, extratiroides e hipoecoicas.
- Centellografía de paratiroides con sestamibi-<sup>99</sup>Tc:
  - Sensibilidad del 80%
  - Falsos positivos (nódulos tiroideos, especialmente de células de Hurthle; nódulos linfáticos o tumores metastáticos)
  - El porcentaje de células paratiroides oxifílicas se correlaciona con la captación (a mayor número de células, mayor captación)
- Detectan más del 90% de los adenomas
- Si ambos métodos son negativos, no son necesarios más métodos complementarios y corresponde enviarlos a exploración con un cirujano experimentado.
- Otros métodos que pueden utilizarse son tomografía cuatridimensional y resonancia magnética nuclear.

### **Indicaciones Quirúrgicas**

- Pacientes con síntomas clásicos o complicaciones del HPP
- Pacientes asintomáticos que cumplan al menos con uno de los siguientes requisitos:
  1. Edad < 50 años
  2. Calcemia corregida que supere en 1 mg/dl el límite superior normal
  3. Calciuria > 400 mg/24 h (NO INDICADO en las recomendaciones del tercer panel internacional de HPP, 2008).
  4. Densidad mineral ósea reducida en columna lumbar, cadera o radio distal (*T-score* < - 2.5) o fractura previa por fragilidad
  5. *Clearence* de creatinina calculado < 60 ml/min

### **Cirugía Convencional**

La técnica quirúrgica convencional consiste en la exploración bilateral del cuello con identificación de todas las paratiroides y remoción del/los adenoma/s paratiroideo/s, o resección subtotal de tres glándulas y media en pacientes con hiperplasia paratiroidea. La tasa de curación oscila entre el 90% a 95%. La negatividad de los estudios por imágenes no contraindica la cirugía.



### Cirugía Mínimamente Invasiva (CMI)

Consiste en la identificación previa mediante estudios por imágenes de la glándula patológica, su resección a través de incisiones mínimas unilaterales y la confirmación intraoperatoria de curación a través de la medición de la PTH intraoperatoria.

La CMI puede ser endoscópica, guiada por vídeo o bien paratiroidectomía abierta mínimamente invasiva. La paratiroidectomía endoscópica consiste en la introducción de un endoscopio a través de una incisión pequeña (1 cm) y la insuflación de CO<sub>2</sub> para ampliar el campo. La técnica video-guiada es similar, pero permite la visualización del campo quirúrgico mediante un monitor, con magnificación de la imagen. La paratiroidectomía abierta consiste en una pequeña incisión central o lateral. Una alternativa a esta técnica es la administración de <sup>99</sup>Tc 2 h previas a la cirugía con identificación mediante una sonda de detección de la glándula patológica.

Puede utilizarse anestesia general, local o mediante bloqueo regional (sedación intravenosa + lidocaína al 1% en nervio cervical). Las ventajas del bloqueo regional con respecto a la anestesia general son:

- Paciente conciente (permite evaluar el estado funcional de la fonación)
- Evita la intubación endotraqueal con menor riesgo de cambios o daño en las cuerdas vocales.

La conversión a anestesia general es una opción válida si el paciente presenta disconfort durante el acto quirúrgico.

Contraindicaciones absolutas:

- Patología tiroidea concomitante
- Afectación multiglandular (HPP familiar, hiperparatiroidismo secundario o terciario, pacientes bajo terapia con litio)
- Sospecha de carcinoma paratiroideo
- HPP con imágenes prequirúrgicas negativas
- HPP persistente o recurrente y región cervical previamente intervenida

Contraindicaciones relativas:

- Discordancia entre imágenes prequirúrgicas
- Adenoma grande

La tasa de complicaciones no difiere con la de la cirugía bilateral convencional. Incluyen:

1. Hematoma
2. Infección de la herida
3. Lesión unilateral del nervio recurrente
4. Hipocalcemia transitoria
5. Enfisema subcutáneo (endoscópica)

Ventajas:

1. Mejores resultados cosméticos (incisiones más pequeñas)
2. Menor costo quirúrgico
3. Menor morbilidad operatoria
4. Menor dolor postoperatorio
5. ¿Menor tiempo quirúrgico? (la medición de la PTH intraoperatoria prolonga en 30 minutos o más el acto quirúrgico)
6. Menor tiempo de internación
7. Tasas de curación similares a cirugía convencional

TABLE 1: Summary of studies describing technique and outcomes of minimally invasive parathyroidectomy.

Study	Methods	Study type	Success rate	Pre-op	Intra-op
Adil et al. [46]	305 patients (1997–2007)	Retrospective case series	100% success	Pre-op sestamibi	IOPTH gamma probe
Krausz et al. [47]	541 patients	Prospective cohort study	97% success	Pre-op sestamibi scan or ultrasound	IOPTH
Sevinç et al. [48]	56 patients (25 MIP, 31 MIRP)	Prospective study	Similar outcomes	Pre-op sestamibi	IOPTH in MIP gamma probe in MIP
Sugino et al. [49]	167 patients (80 IOPTH monitoring, 87 without IOPTH monitoring)	Prospective study	97% versus 93%	Pre-op sestamibi scan, ultrasound, or CT scan	
Fouquet et al. [50]	200 patients	Prospective study	72% success 28% converted to open	Pre-op sestamibi scan or ultrasound	IOPTH
Hessman et al. [51]	143 patients (75 MIP, 68 VAP)	Multicenter prospective randomized control trial	Similar outcomes (conversion rate, pain), VAP longer	Pre-op sestamibi scan	IOPTH
Slepavicius et al. [52]	48 patients (24-focused exploration)	Prospective randomized control trial	Similar outcomes	Pre-op sestamibi scan or ultrasound	IOPTH
Shindo et al. [53]	186 patients	Prospective study (historical cohort)	95% success	Pre-op sestamibi scan or ultrasound	IOPTH
Shindo and Rosenthal [54]	88 patients	Retrospective review	91% success	Pre-op sestamibi scan or ultrasound	IOPTH
Rubello et al. [55]	452 patients 344 MIP	Prospective study	93% success	Pre-op sestamibi scan or ultrasound	IOPTH gamma probe

### **PTH Intraoperatoria**

#### **Fundamento**

- ❖ La elevada prevalencia de adenomas paratiroides solitarios como causa del HPP, la corta vida media de la PTH (4-5 min) y la supresión hormonal normal del resto del tejido glandular luego de la resección permiten el dosaje de la hormona para evaluar el éxito terapéutico.
- ❖ El descenso en los niveles de PTH permite al cirujano dar por finalizada la cirugía y obviar la exploración del resto de las glándulas.

#### **Protocolo**

- ✓ Tiempos establecidos para dosar PTH
- Basal: Durante la inducción anestésica
- A los 5, 10, 15 minutos luego de la resección de la paratiroides enferma
- ✓ Deberá descender un 50% o más para considerar exitosa la cirugía
- ✓ En caso de no descender, se continuarán realizando dosajes cada 5 min hasta lograr la reducción deseada o hasta que el cirujano decida dar por finalizada la cirugía
- ✓ En un estudio prospectivo se evaluaron 91 pacientes con HPP desde junio de 2000 hasta abril de 2011. Ochenta y cinco enfermos (93.4%) resultaron en paratiroidectomías exitosas y 6 pacientes (6.6%) en fracaso quirúrgico. La medición de la PTH intraoperatoria fue verdaderamente positiva en el 88.5%, verdaderamente negativa en el 7.3%, falsamente positiva en el 2.1% y falsamente negativa en el 2.1%.

### **Ablación Percutánea con Etanol**

Esta técnica guiada por ecografía provoca necrosis del adenoma con posterior reducción del volumen. La tasa de curación es de 33% a 89%. Los predictores de curación más importantes son el volumen del adenoma (pequeño tamaño) y los niveles de PTH (< 200 pg/ml).

#### **Indicaciones**

1. *Elevado riesgo quirúrgico*
2. *Recidiva HPP*
3. *No deseen cirugía*



### Ventajas

1. *Bajo costo*
2. *Poco invasivo*
3. *Bajo tiempo operatorio*
4. *Bajo riesgo de daño a estructuras vecinas (nervios recurrentes, estructuras vasculares, paratiroides sanas)*

### Desventajas

1. *Operador dependiente*
2. *Requiere múltiples inyecciones*
3. *No existen protocolos estandarizados*
4. *Requiere localización previa del adenoma*
5. *Produce fibrosis periglandular pudiendo complicar posterior cirugía*

### Efectos Adversos

1. *Molestias cervicales*
2. *Hemorragia*
3. *Parálisis transitoria de nervios laríngeos*

La ablación con etanol es una técnica mínimamente invasiva, eficiente y segura con bajo costo, alternativa en el manejo del adenoma paratiroideo en aquellos pacientes cuyas comorbilidades aumentan el riesgo para el abordaje quirúrgico.

### Tratamiento Médico

Las drogas utilizadas para el tratamiento del HPP son:

1. *Bifosfonatos*
2. *Calcimiméticos*
3. *Tratamiento de reemplazo hormonal (TRH)*
4. *Moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM): raloxifeno (2da línea)*

### Indicaciones

1. *Pacientes que no desean cirugía*
2. *Alto riesgo quirúrgico o anestésico*
3. *Persistencia de HPP sin posibilidades de cirugía*
4. *A la espera de tto quirúrgico*
5. *Carcinoma de paratiroides no abordable por cirugía*



### Medidas Generales

- Hidratación que asegure una diuresis diaria de 2 litros.
- Evitar fármacos que empeoren la hipercalcemia (tiazidas y litio)
- Vitamina D en dosis fisiológicas (400-800 UI/día) y calcio (1000-1200 mg/día)

### Bisfosfonatos

- El alendronato reduce los marcadores de recambio óseo e incrementa la densidad mineral ósea en columna lumbar y cadera, sin cambios a nivel del antebrazo. Se observó descenso leve de la calcemia e incremento de la PTH, aunque estas variaciones no se mantuvieron en el tiempo. Se recomienda el tratamiento con alendronato como primera elección dentro de los tratamientos médicos.
- Los pacientes de mayor edad responden mejor al uso de bisfosfonatos.
- Los bisfosfonatos parenterales están indicados en el preoperatorio de pacientes con hipercalcemia marcada, crisis hipercalcémicas o hipercalcemias por cáncer paratiroideo, o en sujetos que no desean recibir bisfosfonatos orales o tengan intolerancia digestiva.
- No existen trabajos que evalúen la eficacia del ácido zoledrónico en pacientes con HPP (salvo ante hipercalcemia marcada o secundaria a cáncer paratiroideo)

### Calcimiméticos

- El cinacalcet aumenta la sensibilidad del receptor-sensor de Ca al calcio extracelular, disminuyendo los niveles de PTH y Ca de manera dependiente de la dosis, sin incrementar la calciuria. Inhibe la secreción de PTH, la transcripción génica y la proliferación celular paratiroidea. Está aprobado para el tratamiento del cáncer paratiroideo e hiperparatiroidismo urémico.
- Efectos adversos: náuseas, vómitos, hipocalcemia, artralgias, diarrea, mialgias y parestesias.
- En un estudio multicéntrico, controlado con placebo y a doble ciego, se evaluaron 78 pacientes con HPP leve a moderado, que fueron aleatorizados a recibir cinacalcet (30-50 mg 2 veces al día) o placebo por 52 semanas. El 73% del grupo tratado con cinacalcet *versus* 5% del grupo placebo logró la normocalcemia ( $p < 0.001$ ). La PTH disminuyó 7.6% en el grupo de cinacalcet y se incrementó 7.7% en el grupo placebo ( $p < 0.01$ ). La densidad mineral ósea no se modificó. Los marcadores de remodelado óseo se incrementaron ( $p < 0.05$ ). El leve descenso de la PTH puede ser explicado por el hecho de que el máximo efecto del Cinacalcet ocurre a las 2 a 4 h de la administración y las muestras fueron obtenidas por la mañana antes de la primera toma del fármaco.

### Tratamiento de Reemplazo Hormonal

- Indicado en mujeres con HPP y menopausia sintomática reciente que no deseen cirugía.
- Incrementa la densidad mineral ósea, disminuye los marcadores de recambio óseo y calcemia, sin cambios significativos de PTH y calciuria.

### Complicaciones Posquirúrgicas

- “Síndrome del hueso hambriento”: captación acelerada de Ca, P y Mg por parte del esqueleto luego de la cesación abrupta de la reabsorción excesiva estimulada por los niveles previamente elevados de PTH. Su magnitud se pone de manifiesto mediante los niveles de FAL total u ósea. El pretratamiento con bisfosfonatos puede atenuar la hipocalcemia posquirúrgica.
- Hipoparatiroidismo transitorio: la hipercalcemia prolongada provocada por el HPP puede ocasionar la supresión y atrofia de las glándulas paratiroides remanentes hasta que éstas reasuman su función.
- Depleción de Mg: el HPP prolongado con marcada hipercalcemia puede llevar a depleción de Mg, llevando éste a la disminución en los niveles de PTH.
- Hipoparatiroidismo definitivo: luego de 6 a 12 meses de la cirugía. Suele ser más frecuente luego de las reintervenciones.

### Recidiva del HPP

- En el HPP recurrente y/o persistente, la combinación de por lo menos 2 métodos por imágenes son necesarios, ya que la tasa de curación sin estudios de localización previa es del 60% a 70%. Cada cirugía fallida reduce un 30% las posibilidades de curación.
- La combinación de la centellografía y ecografía alcanzan una sensibilidad cercana al 95%:
  - Si ambos métodos coinciden en la localización de tejido paratiroideo patológico, se someterá al paciente a una exploración quirúrgica.
  - Si no coinciden, se puede recurrir a la angiografía digital o a técnicas de dosaje venoso selectivo de PTH.
  - De existir imágenes dudosas se puede utilizar la punción del tejido con dosaje de PTH en el líquido de lavado de la aguja.



**Seguimiento del HPP Asintomático sin Criterios Quirúrgicos: Recomendaciones del 3er Panel Internacional de HPP (2008)**

- Calcemia y creatininemia anual
- Calciuria de 24 h: no recomendado
- Densidad mineral ósea anual o bianual (3 sitios)
- Ecografía renal, radiología abdominal: no recomendado
- Ante aparición de síntomas o evidencia de progresión, los controles deben realizarse inmediatamente.

**Bibliografía**

- 1) What medical options should be considered for the treatment of primary hyperparathyroidism? Mara J. Horwitz. Clinical Endocrinology (2011) 75, 592- 595
- 2) Minimally Invasive/Focused Parathyroidectomy in Patients With Negative Sestamibi Scans Results. Emad Kandil MD et al. Arch Otolaryngol Head Neck Surg/Vol 138 (NO.3), MAR 2012
- 3) Use of minimally invasive parathyroidectomy techniques in sporadic primary hyperparathyroidism: systematic review. D Gracie et al. The Journal of Laryngology and Otology (2012), 126, 221-227
- 4) Minimally Invasive Parathyroidectomy. Lee F. Starker et al. International Journal of Endocrinology. Volume 2011
- 5) A 10- Year Experience in Intraoperative Parathyroid Hormone Measurements for Primary Hyperparathyroidism: A Prospective Study of 91 Previous Unexplored Patients. M. C. Neves et al. Journal of Osteoporosis. Volume 2012
- 6) Consenso de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología (FASEN) sobre Hiperparatiroidismo Primario
- 7) Alternativa no quirúrgica para el tratamiento del adenoma de glándula paratiroidea. Ablación percutánea con Alcohol guiada por ultrasonido. Javier Romero y colaboradores. Acta Médica Colomb. Vol 36 No 1. Mar 2011
- 8) Cinacalcet hydrochloride maintains long- term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. Peacock M et al. J. Clin Endocrinol Metab 2005 Jan; 90 (1): 135-41
- 9) Percutaneous ethanol injection therapy: a surgery sparing treatment for primary hyperparathyroidism. Spyros Stratigis et al. Clinical Endocrinology (2008) 69, 542-548
- 10) Primary Hyperparathyroidism. Marcocci C et al. N Engl J Med 2012; 366: 860- 861. March 1, 2012