

## Editorial

# Fármacos antirresortivos óseos e hiperparatiroidismo primario

J.A. AMADO<sup>a</sup> y J. GONZÁLEZ-MACÍAS<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. <sup>b</sup>Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

La causa más frecuente de hiperparatiroidismo primario (HPTP) es el adenoma paratiroideo secretor único. La extirpación del adenoma consigue la curación definitiva de la enfermedad, generalmente en una única intervención si el cirujano es experto en este tipo de operaciones, con un riesgo perioperatorio bajo (básicamente el riesgo de la anestesia). Si el paciente presenta adenomas múltiples o hiperplasia paratiroidea, una única intervención puede no resolver el problema de manera definitiva, ya que el tejido paratiroideo patológico que no se extirpa puede acabar provocando nuevamente hipercalcemia y requiriendo, por tanto, una segunda intervención, con el riesgo de inducir hipoparatiroidismo definitivo, lesión del recurrente, etc. En la actualidad, el cirujano que se enfrenta a una intervención de paratiroides suele encontrarse con adenomas de menor tamaño que los que eran habituales hace 20 años, de manera que necesita una técnica quirúrgica más depurada pero dispone generalmente de un diagnóstico bioquímico seguro de hiperparatiroidismo primario, de unos métodos de localización preoperatorios e incluso perioperatorios (gammagrafía marcada con sestamibi, cirugía radioguiada y otros) y demostración de la eficacia de la intervención razonablemente buenos (determinación de paratirina intraoperatoria, estudio anatomopatológico *in situ*), que garantizan sus resultados en la gran mayoría de los casos. Por ello, la cirugía debe ser considerada siempre como la primera y definitiva arma terapéutica ante un caso de HPTP.

Sin embargo, en la actualidad el diagnóstico de HPTP se establece en muchos casos a partir de una determinación bioquímica rutinaria en enfermos asintomáticos. La conveniencia de la cirugía en pacientes con síntomas o signos relacionados con el HPTP no se discute<sup>1</sup>, pero siempre queda un grupo de personas

con fases de hipercalcemia muy ligera alternando con fases de normocalcemia y manifestaciones que pueden depender o no del HPTP (hipertensión arterial, problemas cardiovasculares, resistencia a la insulina, síntomas psiquiátricos, osteopenia en mujeres posmenopáusicas, síntomas inespecíficos, etc.), en los que la indicación quirúrgica es más discutible<sup>1</sup>. Además, probablemente la intervención será más difícil debido al reducido tamaño de las glándulas patológicas y a la menor eficacia de los métodos de localización preoperatorios en estos casos, con un riesgo nada despreciable de intervención inútil para intentar resolver unos síntomas dudosamente debidos al HPTP. Por otro lado, hay un grupo de pacientes en los que la cirugía está claramente indicada (p. ej., por presentar osteoporosis), pero rechazan la intervención o ésta tiene un alto riesgo por las enfermedades asociadas. En estos subgrupos de pacientes es posible que el tratamiento crónico con los fármacos antirresortivos óseos tenga una cierta utilidad. La reciente publicación de diversos trabajos sobre este tema motiva esta reflexión.

Hassani et al<sup>2</sup> estudiaron a 45 pacientes (26 mujeres, con una edad de  $64 \pm 8$  años y 19 varones, con una edad de  $73 \pm 8$  años), cuya calcemia media era de  $10,9 \pm 0,6$  mg/dl y que, o bien tenían un HPTP asintomático o, teniendo indicaciones para ser operados, rechazaban la intervención o tenían un alto riesgo quirúrgico. De ellos, 19 recibieron 10 mg/día de alendronato durante un año y los otros 26 sirvieron como grupo control. La densitometría ósea (DMO) demostró un incremento significativo en L2-L4 del 3,38% ( $p < 0,05$ ), mientras que el grupo control tuvo un decremento del 1,41% ( $p = NS$ ). En 6 pacientes seguidos durante un año más de tratamiento, el incremento de masa ósea se mantenía. En el fémur se produjo un incremento del 3,05% en el grupo de alendronato ( $p = 0,006$ ), mientras que el grupo control tuvo un decremento del 0,80% ( $p = NS$ ). No se apreciaron cambios significativos en el tercio distal del radio. Tampoco se evidenciaron cambios en el calcio, fósforo, paratirina (PTH), calcitriol o 25-hidroxicalciferol al año de tratamiento. La piridinolina y desoxipiridinolina urinaria y la fosfatasa alcalina sérica descendieron en el

Correspondencia: Dr. J.A. Amado.  
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Avda. de Valdecilla, s/n. 39008 Santander.

Manuscrito recibido el 19-4-2002; aceptado para su publicación el 9-7-2002.

grupo tratado. Este estudio sugiere que el alendronato puede aumentar la densidad mineral ósea en pacientes con HPTP leve, pero es evidente que el reducido número de pacientes estudiado y la corta duración del estudio son insuficientes para poder valorar su posible eficacia antifractura. Como contrapunto, conviene recordar el trabajo clave de Silverberg et al<sup>3</sup>, en el que comprobaron un aumento de la DMO en la columna lumbar del 8% al año de la paratiroidectomía y del 12,3% a los 10 años en un grupo de pacientes con HPTP asintomático. En los pacientes con osteopenia vertebral la respuesta fue todavía más espectacular (aumento del 21% a los 4 años). En el cuello femoral, los incrementos fueron del 6% al año y del 14% a los 10 años. En el radio distal no se evidenciaron cambios. Obviamente, también se observó una normalización de todos los índices bioquímicos relacionados con el HPTP. Por otra parte, de los 52 pacientes asintomáticos que fueron operados, el 21% demostró un descenso en la DMO (es decir, el hueso se deterioró aproximadamente en 1/5 de los pacientes con HPTP asintomático en un período de 10 años), aunque sólo el 12% de los enfermos de este grupo alcanzó valores de DMO para indicar la intervención de acuerdo con los criterios de la Conferencia de Consenso para el tratamiento del hiperparatiroidismo primario asintomático de 1991. En conjunto, el 73% de los pacientes con HPTP asintomático no presentó progresión alguna de la enfermedad en términos bioquímicos o densitométrico en este estudio a 10 años.

Rossini et al<sup>4</sup> estudiaron a 26 mujeres con una edad de 67-81 años ( $73 \pm 4,5$  años) y HPTP ligero y osteoporosis definida de acuerdo con los criterios de la OMS, que fueron aleatorizadas a recibir 10 mg de alendronato a días alternos o placebo durante 2 años. En el grupo tratado se apreció un incremento significativo de la DMO de  $8,6 \pm 3\%$  en la columna lumbar,  $4,8 \pm 3,9\%$  en el fémur total y de  $1,2 \pm 1,4\%$  en el cuerpo total, mientras que en el grupo control se evidenciaba un ligero descenso significativo en el fémur y en la medición corporal total. Estos autores también estudiaron la evolución densitométrica de otras 13 pacientes con HPTP sometidas a paratiroidectomía, aunque no totalmente comparables a las anteriores por ser más jóvenes ( $61 \pm 4$  años). En ellas se observó un aumento de la DMO lumbar del  $6,7 \pm 6,5\%$  al año de la intervención (cifras similares a las alcanzadas con alendronato). El calcio, el fósforo y la calciuria bajaron significativamente durante los primeros 6 meses en el grupo tratado con alendronato, pero con posterioridad volvieron a las cifras basales. Durante el primer año de tratamiento también se observó un incremento significativo de la PTH, que a los 2 años había desaparecido. Este trabajo, como el anterior, sugiere que 2 años de tratamiento con alendronato mejoran la DMO en pacientes con HPTP leve y osteoporosis, sin que se produzca un deterioro de la calcemia.

El grupo de Bilezikian<sup>5</sup> también presentó recientemente sus datos preliminares (los primeros 34 pacientes que completaron el protocolo, aunque el número previsto al completar el estudio es mucho mayor) sobre este tema en el último congreso de la American Society for Bone and Mineral Research. Estos autores compararon el efecto de 10 mg de alendronato/día frente a placebo sobre los parámetros bioquímicos y densitométricos. Al año de tratamiento, los pacientes que recibieron alendronato demostraron una mejoría de la DMO lumbar del 5,3% y en fémur total del 3,7%, sin que se apreciaran cambios en el radio. El grupo control no demostró cambios en ninguna de las tres zonas medidas. Los incrementos de la DMO lumbar y femoral fueron significativamente diferentes en el grupo tratado en comparación con los del grupo control, mientras que no hubo diferencias en la DMO radial ni en el calcio total, calcio ionizado o fósforo séricos.

Horiuchi et al<sup>6</sup> estudiaron a 22 ancianas japonesas (edad media de 76,6 años) con HPTP leve y osteoporosis que fueron distribuidas de forma aleatoria para recibir 200 mg/día de etidronato durante 2 semanas cada 3 meses ( $n = 9$ ; tres de ellas con fracturas vertebrales) o para ser intervenidas quirúrgicamente ( $n = 13$ ; seis de ellas con fracturas vertebrales). El tratamiento con etidronato produjo un incremento de la DMO lumbar del 10% sobre la basal al año de tratamiento ( $p = 0,02$ ), mientras que la paratiroidectomía consiguió un incremento del 20% sobre la basal ( $p = 0,003$ ), pero no hubo diferencias significativas entre la DMO de las que recibieron etidronato o las que fueron intervenidas quirúrgicamente al año. No se midió la DMO femoral o radial, pero la DMO corporal total no demostró cambios significativos en ninguno de los grupos al año de tratamiento. En el período de seguimiento no se produjeron fracturas vertebrales nuevas en ninguno de los grupos. Al año de tratamiento, en el grupo de etidronato la calcemia y la calciuria tendieron a descender, mientras que la PTH y el calcitriol tendieron a elevarse, pero de forma no significativa. En las pacientes paratiroidectomizadas la calcemia, la calciuria, la PTH y el calcitriol se normalizaron, de manera que al finalizar el estudio, el calcio, la PTH y el calcitriol eran significativamente más bajos en este grupo que en el tratado con etidronato. Los valores de piridinolina y desoxipiridinolina urinarias, así como de fosfatasa alcalina y osteocalcina sérica, bajaron de forma significativa en ambos grupos, con un perfil temporal más temprano en el grupo paratiroidectomizado. Al año de tratamiento, la fosfatasa alcalina era el único parámetro de remodelación ósea que se mantenía en cifras más elevadas en el grupo etidronato comparado con el grupo paratiroidectomizado, sin que se apreciaran diferencias en los otros.

En estos trabajos no se efectúa un estudio detallado sobre la respuesta del eje calcio-PTH a los bisfosfonatos en el HPTP, aunque los datos señalan que la hiper-

calcemia se mantiene sin cambios y que la PTH puede elevarse.

Los bisfosfonatos se han utilizado eficazmente desde hace muchos años en el tratamiento agudo de la hipercalcemia grave de los pacientes con HPTP antes de ser intervenidos<sup>7</sup>, pero hay pocos estudios que analicen en detalle la respuesta del eje calcio-PTH en sujetos con HPTP estable utilizando las técnicas actuales de determinación de PTH intacta. Reaser et al<sup>8</sup> estudiaron en profundidad la respuesta de las paratiroides a dos dosis de risedronato (20 y 40 mg/día durante una semana) en 19 pacientes con HPTP leve, seguido de 3 semanas sin tratamiento, para empezar un nuevo ciclo de una semana de risedronato y tres sin tratamiento. No se observaron diferencias en la respuesta de calcio o PTH entre ambas dosis de risedronato. En ambos casos, el calcio sérico disminuyó (sin llegar a normalizarse por completo) y la PTH y la reabsorción tubular de calcio se elevaron. El umbral de fosfatos y la hidroxiprolina urinaria descendieron tras la primera semana de tratamiento, pero la fosfatasa alcalina no se redujo hasta completar el segundo ciclo de risedronato. Por otro lado, se observó que la sobrecarga oral de calcio inducía una mayor hipercalcemia en los pacientes tratados, probablemente debido al aumento de la reabsorción tubular de calcio inducido por la PTH. Si este efecto elevador de la PTH se mantuviese en el tiempo sería preocupante, ya que probablemente induciría crecimiento de la paratiroides, pero el efecto parece transitorio, ya que ninguno de los trabajos anteriores demostró elevación mantenida de la PTH al final del estudio.

En resumen, los cuatro trabajos coinciden en que los bisfosfonatos mejoran sustancialmente los datos densitométricos en pacientes con HPTP asintomático o en quienes está indicada la cirugía pero que no quieren o no pueden ser operados (aunque probablemente no tanto como la paratiroidectomía), sin que se produzca un deterioro bioquímico. Ésta es la buena noticia; sin embargo, los estudios no van más allá de 2 años, en ninguno de ellos se realizó biopsia ósea, no se analizó el posible efecto estimulante del crecimiento de las paratiroides ni si existe un efecto rebote en caso de suspender la medicación, de manera que es necesario esperar nuevos ensayos clínicos a más largo plazo, con un número amplio de pacientes y en los que se valore si se previenen fracturas, antes de recomendar su uso indiscriminado. Señalaremos que los datos con terapia hormonal ovárica sustitutiva son muy similares y tienen exactamente las mismas limitaciones que los comentados respecto a los bisfosfonatos<sup>9-11</sup>. El estudio mejor y más largo en este sentido es el del grupo de Reid<sup>9</sup>, que distribuyó aleatoriamente a 42 mujeres posmenopáusicas con hiperparatiroidismo primario ligero para recibir terapia hormonal ovárica sustitutiva con estrógenos equinos conjugados (0,625 mg/día) y medroxiprogesterona (5 mg/día) (n = 17) o

placebo (n = 16), durante un período de 2 años. En el grupo tratado, la DMO aumentó en la determinación corporal total un  $1,3 \pm 0,4\%$ , en la columna lumbar un  $5,2 \pm 1,4\%$  y en el cuello femoral un  $3,4 \pm 1,5\%$ , mientras que en el grupo placebo se produjo un descenso del  $2,3\% \pm 1,2\%$  en la determinación corporal total y del  $3,5 \pm 1,2\%$  en el antebrazo proximal, sin que se evidenciaran cambios significativos en las otras áreas. La diferencia entre ambos grupos en el cambio de la DMO al final del estudio fue del  $3,6 \pm 0,8\%$  en la determinación corporal total, del  $6,6 \pm 1,6\%$  en la columna lumbar y del  $4,8 \pm 2,3\%$  en el cuello femoral. En el grupo tratado se evidenció un descenso en la fosfatasa alcalina (22%), en la hidroxiprolina urinaria (42%), en el telepéptido aminoterminal urinario (54%) y en la calciuria (45%), sin que se apreciaran cambios significativos en el calcio ionizado sérico o en la PTH intacta. Un subgrupo de 23 mujeres continuó el estudio 2 años más (11 con estrógenos frente a 12 con placebo)<sup>10</sup>. La diferencia entre ambos grupos en el cambio de la DMO al final de los 4 años de estudio fue del 4,6% en la determinación corporal total, del 7,5% en la columna lumbar, del 7,4% en el cuello femoral y del 7% en el antebrazo, apreciándose una divergencia progresiva entre los dos grupos en los huesos con un componente cortical predominante. Todo ello sugiere que el efecto sobre la DMO se mantiene, e incluso puede hacerse más evidente, con el paso del tiempo.

Finalmente, un comentario sobre nuestra propia realidad asistencial actual: el hecho de que los ginecólogos, traumatólogos y otros especialistas utilicen indiscriminadamente los bisfosfonatos o la terapia hormonal ovárica sustitutiva en pacientes posmenopáusicas con presunta osteoporosis, sin descartar fehacientemente la presencia de HPTP hace que probablemente en España se esté tratando hoy día como osteoporosis posmenopáusica a un número no despreciable de mujeres que, en realidad, tienen un HPTP asintomático e hipercalcemia ligera. Si las cosas no cambian, quizá asistamos a un descenso temporal de la incidencia de pacientes con HPTP en nuestras consultas, con unas consecuencias imprevisibles para las enfermas a medio plazo. Nuestra obligación actual es recordar a los colegas de otras especialidades que, en las pacientes osteoporóticas tratadas con bisfosfonatos desde hace meses, con cifras de calcemia en el rango alto de la normalidad o hipercalcemia ligera y PTH ligeramente elevada, es necesario descartar siempre la presencia de un HPTP.

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Hassani S, Braunstein GD, Seibel MJ, Brickman AS, Geola F, Pekary AE, et al. Alendronate therapy of primary hyperparathyroidism. *Endocrinologist* 2001;11:459-64.

3. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with and without parathyroid surgery. *N Engl J Med* 1999;341:1249-55.
4. Rossini M, Gatti D, Isaia G, Sartori L, Braga V, Adami S. Effects of oral alendronate in elderly patients with osteoporosis and mild primary hyperparathyroidism. *J Bone Min Res* 2001; 16:113-9.
5. Khan AA, Bilezikian JP, Kung AW, Ahmed MM, Dubois SJ, Ho AYY, et al. A double blind randomized placebo controlled trial of alendronate in primary hyperparathyroidism. *J Bone Min Res* 2001;16(Suppl 1):226.
6. Horiuchi T, Onouchi T, Inoue J, Shionoiri A, Hosoi T, Orimo H. A strategy for the management of elderly women with primary hyperparathyroidism: a comparison of etidronate therapy with parathyroidectomy. *Gerontology* 2002;48:103-8.
7. Mulder JE, Bilezikian JP. Acute management of hypercalcemia. En: Bilezikian JP, Marcus R, Levine M, editors. 2nd ed. *The parathyroids. Basic and clinical aspects*. San Diego: Academic Press San Diego, 2001; p. 729.
8. Reasner CA, Stone MD, Hosking DJ, Ballah A, Mundy GR. Acute changes in calcium homeostasis during treatment of primary hyperparathyroidism with risedronate. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1067-71.
9. Grey AB, Stapelton JP, Evans MC, Tatnell MA, Reid I. Effect of hormone replacement therapy on bone mineral density in postmenopausal women with mild primary hyperparathyroidism. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125:360-8.
10. Orr-Walker BJ, Evans MC, Clearwater JM, Horne A, Grey AB, Reid IR. Effects of hormone replacement therapy on bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med* 2000;160:2161-6.
11. Guo CY, Thomas WEG, Al-Dehaimi AW, Assiri AMA, Eastell R. Longitudinal changes in bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81: 3487-91.