

Hiperparatiroidismo primario. Una alternativa a la cirugía

PATRICIA DÍAZ GUARDIOLA^a, BELÉN VEGA PIÑERO^a, CARMEN ALAMEDA HERNANDO^b, ISABEL PAVÓN DE PAZ^a, PALOMA IGLESIAS BOLAÑOS^a Y GUADALUPE GUIJARRO DE ARMAS^a

PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM. AN ALTERNATIVE TO THE SURGERY

Primary hyperparathyroidism is caused by an adenoma/hyperplasia in the parathyroid glands in which hypercalcemia is mainly due to an increased secretion of parathormone (PTH). The only definitive treatment is surgery. There are some patients at high surgical risk or who refuse surgery, and whose hypercalcemia cannot be controlled with conventional medical therapy such as hydration, diuretics and/or oral bisphosphonates. We suggest the use of two drugs indicated for the treatment of hypercalcemia of other etiologies: zoledronic acid, a parenteral bisphosphonate, and cinacalcet, a calcimimetic agent that reduces PTH secretion. We present the case of a woman with hypercalcemia due to primary hyperparathyroidism caused by an adenoma, who was treated with both drugs.

Key words: Cinacalcet. Zoledronic acid. Hypercalcemia. Hyperparathyroidism. Calcimimetic.

^aServicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Getafe. Madrid. España.

^bServicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Infanta Sofía. Madrid. España.

El hiperparatiroidismo primario es una enfermedad causada por un adenoma/hiperplasia en las glándulas paratiroides, en la que la hipercalcemia debida a una excesiva secreción de parathormona (PTH) es el rasgo principal, y cuyo único tratamiento definitivo es la cirugía. Hay pacientes en los que la cirugía supone un gran riesgo, o que la rechazan, y en los cuales la hipercalcemia no puede ser controlada mediante el tratamiento médico convencional con hidratación, diuréticos y/o bisfosfonatos. Proponemos el uso de dos fármacos indicados en el tratamiento de la hipercalcemia de otras etiologías: el ácido zoledrónico, bisfosfonato de uso parenteral, y el cinacalcet, calcimimético que disminuye la secreción de PTH. Presentamos el caso de una mujer con hipercalcemia por un hiperparatiroidismo primario causado por un adenoma, tratado con ambos fármacos.

Palabras clave: Cinacalcet. Ácido zoledrónico. Hipercalcemia. Hiperparatiroidismo. Calcimiméticos.

INTRODUCCIÓN

El único tratamiento definitivo del hiperparatiroidismo primario es la cirugía. Sin embargo, con frecuencia nos encontramos con pacientes en los que la cirugía supone un riesgo vital elevado. En estos casos, disponemos de algunas alternativas terapéuticas como la hidratación, los diuréticos o los bisfosfonatos¹. Pero, en ocasiones, estos tratamientos no son suficientes para el control de la hipercalcemia. Para este tipo de pacientes, en los que la cirugía no es posible y que no responden al tratamiento médico tradicional, proponemos el uso de 2 fármacos cuya indicación en el hiperparatiroidismo primario puede parecer novedosa, pero que han demostrado ser muy eficaces y seguros para el tratamiento de la hipercalcemia de esta etiología: el ácido zoledrónico y el cinacalcet.

A continuación, exponemos nuestra experiencia en el control de la hipercalcemia de una paciente con hiperparatiroidismo primario tratada con ácido zoledrónico y cinacalcet.

Correspondencia: Dra. P. Díaz Guardiola.
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Getafe.
Carretera de Toledo, Km 12,500. 28901 Getafe. Madrid. España.
Correo electrónico: patricia.diaz.guardiola@gmail.com

Manuscrito recibido el 20-5-2008 y aceptado para su publicación el 14-1-2009.

CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 83 años con hipertensión arterial en tratamiento con 20 mg de enalapril, intolerancia a hidratos de carbono en tratamiento dietético y antecedentes de carcinoma de mama multifocal, por lo que se le realizó una mastectomía derecha en 1997, y un tumor renal izquierdo de, aproximadamente, 6,5 cm, probable hipernefoma, diagnosticado en 2003, cuyo tratamiento quirúrgico fue rechazado por la paciente y que se había mantenido estable, en cuanto a tamaño, en las revisiones realizadas a los 2 años tras el diagnóstico; además, presentaba insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 38 ml/min). Realizaba revisiones en nuestras consultas desde el año 2001 por hiperparatiroidismo primario, con gammagrafía con tecnecio-sestamibi compatible con adenoma paratiroideo inferior izquierdo. En un principio, no cumplía criterios quirúrgicos: calcemia < 11,5 mg/dl, calciuria de 135 mg/día, no presentaba osteoporosis (*T-score* de columna, -2 y -1,8 en cadera) y estaba asintomática, por lo que se decidió hidratación y observación (no se realizó ecografía, al no considerarlo necesario, ya que el diagnóstico bioquímico era claro, y con la gammagrafía teníamos el diagnóstico de localización inicial, que no era preciso completar con ecografía porque por el momento no se operaría). En las sucesivas revisiones las cifras de calcio se mantuvieron siempre < 11 mg/dl, hasta que en 2006 se objetivaron calcemias > 12 mg/dl (12,3 mg/dl), con paratirina (PTH) de 220 pg/ml y calciuria normal. Se inició tratamiento con furosemida a dosis bajas (40 mg/día), y se intensificó la hidratación. Teniendo en cuenta la edad de la paciente, el riesgo quirúrgico y, sobre todo, su insistente rechazo a la cirugía, como alternativa, le planteamos la administración de una dosis de un bisfosfonato de vida media larga, el ácido zoledrónico, con el fin de disminuir las cifras de calcio rápidamente, ya que estaban alcanzando valores muy elevados que podían poner en riesgo su vida. Asimismo, le ofrecimos la posibilidad de un tratamiento crónico con un calcimimético, el cinacalcet, para control de la hipercalcemia.

El 19 de marzo de 2007 recibió una dosis de 4 mg de ácido zoledrónico intravenoso, sin complicaciones; 2 días des-

pues el calcio total disminuyó de 12,4 a 9,4 (intervalo de normalidad, 8,5-10,5) mg/dl y el calcio iónico, de 5,69 a 5,21 (intervalo de normalidad, 3,9-5,2) mg/dl. Sin embargo, al mes las cifras de calcio volvieron a ascender, en que se registraron unas concentraciones de 11,8 mg/dl, por lo que se inició el tratamiento con cinacalcet a bajas dosis, 30 mg/día. Durante los 8 meses de tratamiento con el calcimimético mantuvo concentraciones de calcio en límites normales, en torno a 10 mg/dl, con calcio iónico de 4,89 mg/dl (fig. 1). Las concentraciones de PTH fueron fluctuantes, con descenso de hasta un 38% (134 pg/ml) en la semana 14 e incremento posterior que, en la última revisión (semana 33), llegó a 235 pg/ml (fig. 2). El fósforo, que antes de iniciar el tratamiento estaba en el límite bajo de la normalidad (2,66 mg/dl), tras comenzar se ha mantenido siempre dentro del intervalo normal. En cuanto a los efectos secundarios, no ha referido ninguno, excepto alguna molestia digestiva. No se observó empeoramiento de la función renal en los meses de tratamiento.

DISCUSIÓN

En ocasiones, nos encontramos con pacientes a quienes no se puede aplicar los protocolos de actuación habituales ante una enfermedad, y necesitamos buscar alternativas para el tratamiento de una situación concreta. Es el caso que nos ocupa, una paciente con hiperparatiroidismo primario con indicación quirúrgica, rechazada por la paciente, y calcemias elevadas, que no respondían a tratamiento médico habitual: hidratación y diuréticos. No empleamos bisfosfonatos orales, fármacos útiles en el control de las hipercalcemias leves a largo plazo, porque la paciente presentó un aumento de las cifras de calcio de forma aguda y lo que necesitábamos era un tratamiento que controlara la calcemia de

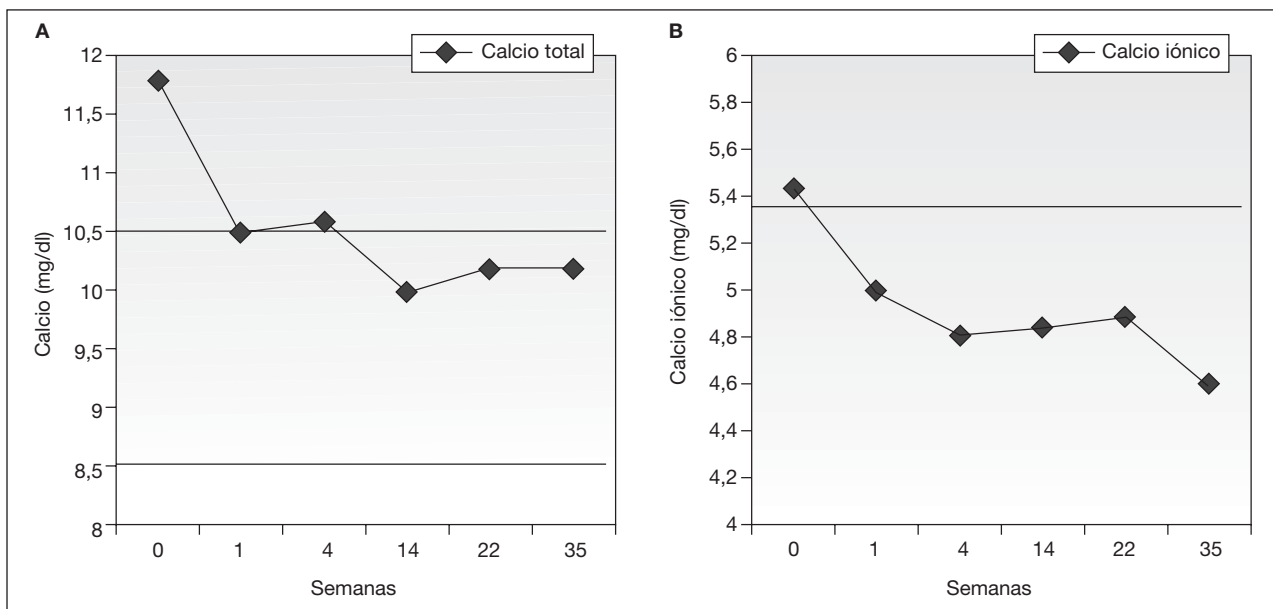


Fig. 1. Evolución del calcio (A) y del calcio iónico (B) durante el tratamiento con cinacalcet.

manera rápida. Tanto el ácido zoledrónico como el cinacalcet parecían ser dos fármacos seguros que podían ser útiles para alcanzar nuestro objetivo.

En primer lugar, empleamos el ácido zoledrónico para disminuir rápidamente las concentraciones de calcio y luego el cinacalcet, como tratamiento crónico de la hipercalcemia.

El ácido zoledrónico es un bisfosfonato² de uso parenteral que, como los demás fármacos de su familia, actúa inhibiendo la reabsorción ósea mediada por osteoclastos. Su uso se reserva a la hipercalcemia tumoral, así como a la afectación ósea por neoplasia tumoral³; hay nuevos estudios en osteoporosis en los que parece útil para prevenir la fractura de cadera y la mortalidad que ésta conlleva⁴. Se administra, habitualmente, una dosis de 4 mg en no menos de 15 min, se puede repetir la dosis a la semana si las concentraciones de calcio continúan elevadas y, luego, cada 3-4 semanas. Está contraindicado en embarazo e insuficiencia renal avanzada (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min)⁵.

Parece ser un fármaco muy seguro. Como efectos secundarios más importantes, por frecuencia, destacan: síndrome seudogripal (9%), con fiebre, artralgias y cefalea, así como astenia, alteraciones gastrointestinales, disfunción renal (2,5%), hipocalcemia, reacción cutánea en el punto de inyección y conjuntivitis. Menos frecuentes, pero a tener en cuenta por su gravedad, son, entre otros, alteraciones sanguíneas: leucocitopenia, trombocitopenia, anemia y osteonecrosis mandibular, que se ha descrito en algunos pacientes, la mayoría de ellos habían sido sometidos a alguna intervención odontológica previa⁵.

Por otro lado, el cinacalcet es un fármaco calcimimético, cuyo mecanismo de acción consiste en la unión al receptor sensible al calcio de las glándulas paratiroides, lo que produce una disminución de la secreción de PTH, al aumentar la sensibilidad del receptor al calcio sérico. De manera que, al disminuir la liberación de PTH, principal hormona reguladora de la calcemia, las concentraciones de calcio descienden⁶. Actualmente, su uso se reserva a los hiperparatiroidismos secundarios con insuficiencia renal en diálisis^{7,8} y a la hipercalcemia derivada de carcinomas paratiroides^{9,10}. En ambas situaciones ha demostrado disminuir las concentraciones de calcio, incluso a valores normales, así como las cifras de PTH.

Disponemos de varios estudios que han demostrado la eficacia de los calcimiméticos en el tratamiento de la hipercalcemia de los hiperparatiroidismos primarios, incluso en hipercalcemias moderadas¹¹. Hay 2 estudios controlados con placebo, donde se ha utilizado cinacalcet para el tratamiento del hiperparatiroidismo primario. El primero de ellos, de sólo 21 días de duración, en 22 pacientes, con dosis de 30, 40 o 50 mg de cinacalcet 2 veces al día frente a placebo, ya demostraba una normalización de la calcemia tras la segunda dosis del primer día en el grupo de cinacalcet, con un descenso de la PTH de hasta el 50% a las 2-4 h de haber recibido la dosis del fármaco¹². El segundo estudio, de mayor du-

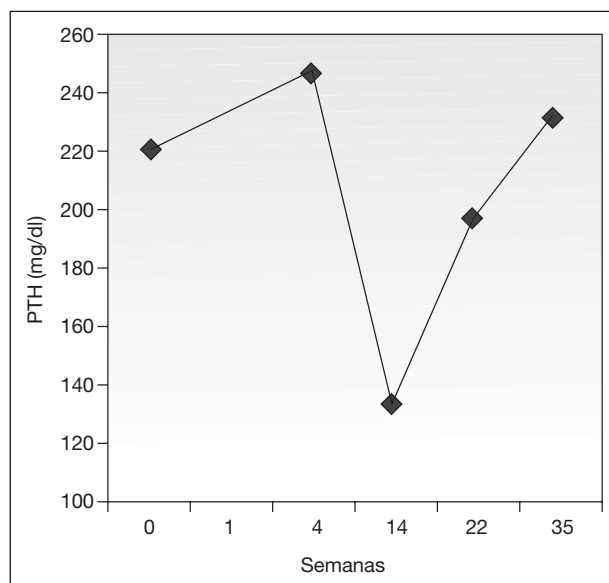


Fig. 2. Evolución de la paratirina (PTH) durante el tratamiento con cinacalcet.

ración, 52 semanas, fue realizado en 72 pacientes, con dosis de 30 a 50 mg de calcimimético 2 veces al día; en el 73% de los pacientes del grupo con cinacalcet descendieron las concentraciones de calcio hasta la normalidad (disminución > 0,5 mg/dl), respecto a un 5% de los tratados con placebo. En cuanto a la PTH, en el grupo del calcimimético disminuyó (un 7,7%), mientras que con el placebo aumentó (el 7,6%). Las cifras de calcio se mantuvieron estables, en intervalo de normalidad, durante las 52 semanas que duró el estudio. Se observó una disminución de calcio y fósforo en la orina, en probable relación con un aumento de la reabsorción tubular¹³. Su metabolismo es fundamentalmente hepático, por lo que está contraindicado en insuficiencia hepática grave.

Respecto a los efectos secundarios descritos de cinacalcet, los más frecuentes en todos los casos han sido náuseas y vómitos leves o moderados y transitorios; se han descrito casos de anorexia, parestesias y, en un porcentaje pequeño, convulsiones (1,4%), en pacientes en diálisis. Parece que ha habido algún caso de hipotensión e hipertensión y de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca^{7,8,9,13}.

Durante el seguimiento, nos llamó la atención que las concentraciones de PTH se mantuvieran tan elevadas. Según el mecanismo de acción del fármaco, lo que cabría esperar sería todo lo contrario ya que, al unirse al receptor de calcio de las paratiroides, se esperaría una inhibición en la secreción de PTH por la glándula. Este fenómeno ha sido descrito en otros estudios^{12,13} y puede explicarse porque las concentraciones de PTH dependen del momento en que se haya tomado el fármaco; el mayor descenso, de incluso hasta el 50% de la cifra basal, se ha observado a las 4 h de su administración. De tal forma que, si pasa mucho tiempo desde

que se ha tomado el fármaco hasta la determinación de PTH, encontraremos concentraciones elevadas, como ocurrió en nuestro caso. Nuestra paciente tomaba la medicación con la comida y todas las extracciones se realizaron a primera hora de la mañana. Así pues, parece más importante el promedio de las cifras de PTH a lo largo del día que una cifra puntual para control de la calcemia.

Un factor a tener en cuenta y que puede ser un importante obstáculo en el uso del calcimimético es su precio elevado. Las novedosas técnicas quirúrgicas de los adenomas paratiroides permiten realizar cirugías mínimamente invasivas, con costes más ajustados y escasas complicaciones. Por eso, creemos que este fármaco podría utilizarse en los casos en que la cirugía, por la situación clínica del sujeto, problemas técnicos, negativa del paciente o por la causa que fuere, no pudiera llevarse a cabo, ya que está claro, hoy por hoy, que la paratiroidectomía es el tratamiento de elección.

Aún queda mucho camino que recorrer: más estudios, con un mayor número de sujetos, que evalúen el fármaco a largo plazo, pero quizá, en un futuro, podamos contar con una nueva herramienta terapéutica para el abordaje de la hipercalcemia de los hiperparatiroidismos primarios en los que la cirugía no pueda realizarse: el cinacalcet.

BIBLIOGRAFÍA

- Farford B, Presutti RJ, Moraghan TJ. Nonsurgical management of primary hyperparathyroidism. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:351-5.
- Lambrinoudaki I, Christodoulakos G, Botsis D. Bisphosphonates. *Ann NY Acad Sci.* 2006;1092:397-402.
- Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Meussen HY, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol.* 2001;19:558-67.
- Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Abadri JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007;357:1799-809.
- Lipton A. The safety of zoledronic acid. *Expert Opin Drug Saf.* 2007;6:305-13.
- Dong BJ. Cinacalcet: An oral calcimimetic agent for the management of hyperparathyroidism. *Clin Ther.* 2005;27:1725-51.
- Torres PU. Cinacalcet HCl: a novel treatment for secondary hyperparathyroidism caused by chronic kidney disease. *J Ren Nutr.* 2006;16:253-8.
- Sterrett JR, Strom J, Stummvoll HK, Bahner U, Disney A, Soroka SD, et al. Cinacalcet HCl (Sensipar/Mimpara) is an effective chronic therapy for hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Nephrol.* 2007;68:10-7.
- Silverberg SJ, Rubin MR, Faiman C, Peacock M, Shoback DM, Smallridge RC, et al. Cinacalcet hydrochloride reduces the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3803-8.
- Mittendorf EA, McHenry CR. Parathyroid carcinoma. *J Surg Oncol.* 2005;89:136-42.
- Silverberg SJ, Bone HG 3rd, Marriott TB, Locker FG, Thys-Jacobs S, Dziem G, et al. Short-term inhibition of parathyroid hormone secretion by a calcium-receptor agonist in patients with primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med.* 1997;337:1506-10.
- Shoback DM, Bilezikian JP, Turner SA, McCary LC, Guo MD, Peacock M. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in subjects with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5644-9.
- Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, Guo MD, Turner SA, Shoback D. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:135-41.