Categoría: Publicaciones destacadas
Publicado: Jueves, 23 Abril 2020 18:24
Escrito por: Sofia
Visitas: 10330

Hiperparatiroidismo normocalcémico: estudio de su prevalencia e historia natural

Normocalcemic Hyperparathyroidism: Study of its Prevalence and Natural History. Marian Schini and Richard Eastell - J Clin Endocrinol Metab, April 2020, 105(4):1–16

Resumen

Contexto: El hiperparatiroidismo normocalcémico (NPHPT) se caracteriza por niveles de calcio persistentemente normales y valores elevados de hormona paratiroidea (PTH), después de excluir otras causas de hiperparatiroidismo secundario. La prevalencia de la enfermedad varía mucho y los datos sobre la historia natural de esta enfermedad son escasos y no concluyentes.

Objetivos: Describir la prevalencia de NPHPT y su historia natural en una población de referencia, y comparar la variabilidad del calcio sérico con un grupo de pacientes con hiperparatiroidismo primario (PHPT).

Diseño: se realizó un estudio retrospectivo durante 5 años.

Pacientes: Un total de 6280 pacientes fueron remitidos para una medición de densidad mineral ósea (DMO).

Principales medidas de resultado: La prevalencia y la historia natural de NPHPT y la variabilidad del calcio fueron las principales medidas de resultado.

Resultados: Identificaron pacientes con NPHPT utilizando datos del día de la medición de la DMO. Se excluyeron pacientes con baja tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) o bajos niveles de vitamina D, o sin mediciones disponibles. Identificaron 11 pacientes con NPHPT (prevalencia 0.18%). Solo 4 pacientes tuvieron normocalcemia constante durante todo el seguimiento, y solo 2 también tuvieron una PTH alta constante. Ninguno tenía TFGe o vitamina D consistentemente normales.

La hipercalcemia intermitente estuvo presente en 7 de los 11 pacientes con NPHPT. Se encontró que el calcio ajustado promedio era significativamente más bajo en el grupo NPHPT en comparación con el grupo PHPT pero más alto que el grupo control. PTH fue similar para NPHPT y PHPT. Estos 2 grupos tuvieron una variabilidad similar en el calcio sérico.

Conclusiones: Los pacientes con NPHPT a menudo tienen episodios de hipercalcemia. Creemos que NPHPT es una forma leve de PHPT.

Comentario:

Phoca PDF

El hiperparatiroidismo normocalcémico (NPHPT) es un trastorno del metabolismo del calcio que, a pesar de haber sido mencionado en la literatura durante varios años, se definió oficialmente en 2009, durante el Tercer Taller Internacional sobre Hiperparatiroidismo Primario Asintomático (PHPT). De acuerdo con los últimos consensos, los niveles de calcio persistentemente normales (total e iónico) y los valores de hormona paratiroidea (PTH) constantemente elevados caracterizan al NPHPT. Los expertos sugieren que el calcio normal debe confirmarse en varias ocasiones y la elevación de la PTH en al menos 2 mediciones consecutivas. Se deben excluir otras causas de hiperparatiroidismo secundario: medicamentos que afectan los niveles de PTH (diuréticos, litio, denosumab, bifosfonatos, anticonvulsivos y fósforo), vitamina D baja, enfermedad renal crónica (tasa de filtración glomerular estimada <60 ml/min), hipercalciuria y enfermedades del tracto gastrointestinal que afectan la absorción de calcio (enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal y cirugía bariátrica).

El NPHPT generalmente surge en la evaluación bioquímica de la osteoporosis y se ha asociado con las mismas consecuencias que afectan a los pacientes con PHPT (pérdida ósea acelerada, cálculos renales, niveles más altos de presión arterial y mayor intolerancia a la glucosa).

Sin embargo, no hay evidencia clara de tales asociaciones. La prevalencia de NPHPT en la literatura varía considerablemente (entre 0.1% y 8.9%). Las razones de esta variación se deben a que se utilizaron diferentes definiciones y metodologías en los estudios, que no se excluyeron todas las causas de hiperparatiroidismo secundario, y algunos estudios no probaron la persistencia de PTH alta y calcio normal antes de evaluar la prevalencia; por lo tanto, los resultados probablemente fueron sobreestimados.

Los datos sobre la historia natural de esta enfermedad también son escasos y no concluyentes. Algunos estudios muestran progresión a hipercalcemia, pero otros no. La forma en que muchos estudios identifican a los pacientes con NPHPT es midiendo el calcio y la PTH al inicio del estudio, y volviendo a evaluarlos después de un tiempo para verificar si progresaron a hipercalcemia. La variabilidad del calcio en NPHPT durante el período de seguimiento ha sido poco descrita. Un estudio la ha descrito como similar a la de la población normal, mientras que otros refieren que presenta una variabilidad más considerable en los niveles de calcio. Sin embargo, no hay suficientes datos para sacar conclusiones.

De acuerdo con las actas del Cuarto Taller Internacional sobre Hiperparatiroidismo primario asintomático, el NPHPT permanece aún sin definiciones claras, especialmente en lo que respecta a su epidemiología, historia natural y manejo. Los criterios no son claros con respecto a cuántas mediciones se necesitan para establecer su diagnóstico, lo que hace que el asunto sea complicado para el médico y confuso para el paciente.

Este estudio se realizó en el Centro de Metabolismo Ã“seo (MBC) de la Fundación Nacional de Servicios de Salud del Hospital de Enseñanza Sheffield en el Reino Unido.

Los datos de pacientes remitidos para una medición de densidad mineral ósea (DMO) entre el 14 de enero de 2013 y el 27 de julio de 2017 fueron evaluados retrospectivamente.

El número total de pacientes analizados fue 6280 y su edad media fue de 66 años (rango, 16-100 años). El grupo de población control consistió en 300 individuos (edad media, 67 años;

Phoca PDF

71% mujeres).

Once pacientes fueron identificados con NPHPT, con resultados persistentes de calcio normal y PTH elevada en al menos 2 ocasiones. La prevalencia fue de 0.18%. La edad media de estos pacientes fue de 69 años, y el 91% eran mujeres.

Se identificaron dos patrones al estudiar la historia natural: normocalcemia persistente e hipercalcemia intermitente (**Ver figura 1**). Se produjo **hipercalcemia intermitente** en 7 pacientes, mientras que la **normocalcemia persistente** ocurrió en solo 4 pacientes.

Los 3 grupos (controles, PHPT e NPHPT) tuvieron resultados similares de DMO ajustados por edad y sexo.

Después de tener en cuenta todas las mediciones de seguimiento, el calcio promedio se encontró significativamente más bajo en el grupo NPHPT en comparación con el grupo PHPT (2.52 y 2.74 mmol / L, respectivamente), pero el grupo control tuvo los niveles de calcio ajustados significativamente más bajos que los 3 grupos.

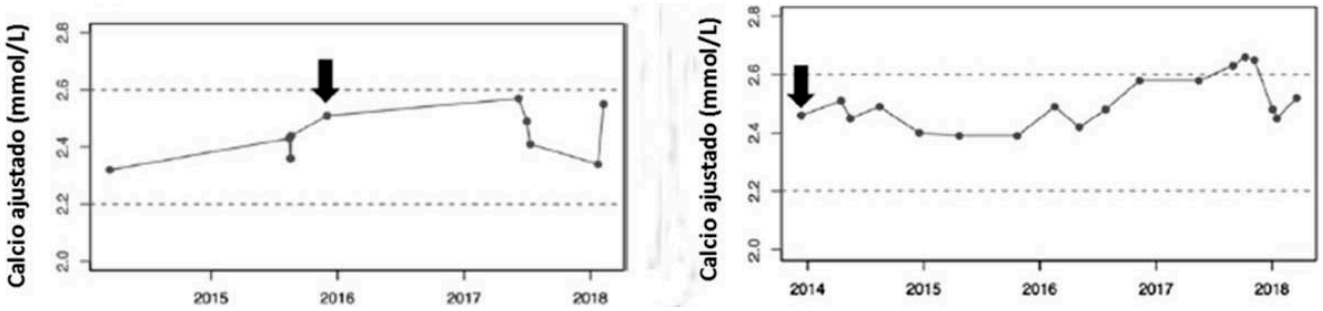


Figura 1: Patrones de comportamiento del calcio ejemplificado en 2 pacientes: A normocalcemia persistente; B hipercalcemia intermitente

La PTH no difirió significativamente entre NPHPT y PHPT (115.4 y 116.0 ng/L, respectivamente) pero fue significativamente mayor que en el grupo control (48.1 ng L, P <.001). **Ver figura 2**

Phoca PDF

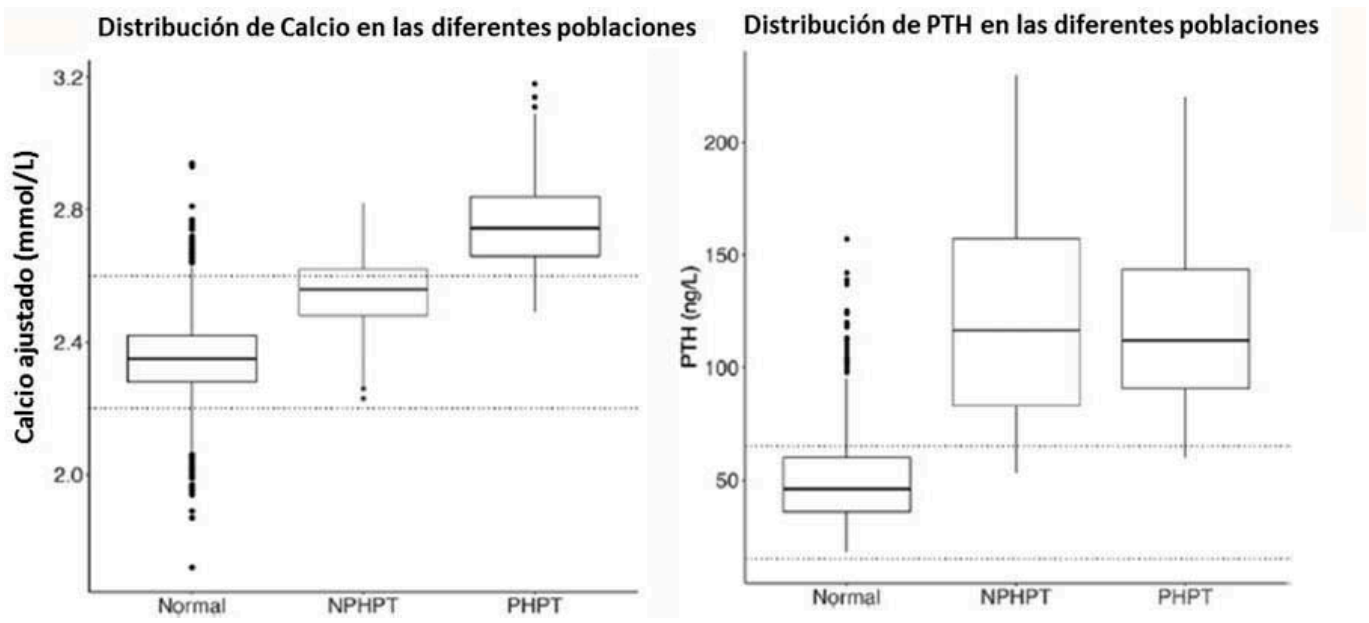


Figura 2: Comparación en los valores de calcio y PTH en las 3 poblaciones estudiadas

Los grupos PHPT y NPHPT tuvieron una variabilidad de calcio similar. El calcio en orina de 24 horas fue mayor en el grupo de PHPT en comparación con el grupos de NPHPT, pero la diferencia no fue significativa.

Las pautas internacionales sugieren que los pacientes con NPHPT deben tener valores de calcio consistentemente normales. Sin embargo, observamos en esta población que la normocalcemia persistente rara vez se presenta y el uso de una sola medición para identificar a los pacientes con NPHPT puede conducir a una sobreestimación de su prevalencia.

Los pacientes con NPHPT generalmente tienen hipercalcemia intermitente al igual que los pacientes con PHPT; por lo tanto los autores creen que NPHPT es una variante de PHPT.

Para estudiar la historia natural, sólo se usa una medición adicional durante el seguimiento, y no se describe la variabilidad del calcio en dicho período.

El análisis de la historia natural sigue generando controversia algunos estudios que informan que no hay conversión a hipercalcemia, mientras que otros muestran que un pequeño porcentaje de pacientes se vuelven hipercalcémicos. Los problemas con los estudios sobre historia natural es que, aunque pueden verificar la persistencia al inicio del estudio en 2 a 3 ocasiones, luego verifican las mediciones de laboratorio en solo 1 ocasión después de un cierto período; si en ese momento el paciente tiene calcio alto, concluyen que el paciente ha progresado a hipercalcemia. Silverberg y Bilezikian encontraron hipercalcemia en 3 pacientes después de 1 año de seguimiento. Los investigadores de ese artículo propusieron por primera vez que NPHPT es la primera fase de un curso de enfermedad bifásica, que puede ser seguida

Phoca PDF

por hiperparatiroidismo hipercalcémico.

Los autores de este trabajo creen que NPHPT es una variante de PHPT. Este problema ha sido abordado recientemente por el primer Taller de la Sociedad Europea de Endocrinología (PARAT). En su declaración de consenso, mencionó que **la variación individual del calcio total es 4 veces más estrecha que el intervalo de referencia de la población y que la variabilidad interindividual. Para garantizar que una persona tenga calcio normal, necesitamos conocer su rango de variabilidad individual.**

Ninguno de los pacientes del estudio progresó a hipercalcemia persistente; los patrones observados fueron normocalcemia persistente o hipercalcemia intermitente.

La variabilidad descrita en calcio en estos pacientes complica su monitoreo. De acuerdo con las pautas internacionales, el calcio y la PTH deben analizarse todos los años, mientras que un control de la DMO debe realizarse cada 1 a 2 años. Si hay una progresión a hipercalcemia, los pacientes deben ser tratados de acuerdo con las pautas sobre el HPTP asintomático. Sin embargo, la mayoría de estos pacientes tienen hipercalcemia intermitente; los resultados posteriores pueden ser confusos tanto para el médico como para el paciente en cuanto a si se recomendaría una cirugía.

Los resultados de este estudio mostraron que un gran porcentaje de participantes fueron considerados "normales" usando este enfoque, a pesar de que tenían una PTH elevada de acuerdo con el intervalo de referencia. Se encontró que los individuos que eran normales (pero tenían una PTH más alta que el intervalo de referencia) eran significativamente mayores que aquellos que eran normales y también tenían una PTH normal. Estos resultados se alinean bien con el hecho de que la PTH aumenta con la edad. Se ha sugerido previamente que se deben establecer intervalos de referencia de PTH relacionados con la edad. **Al usar la referencia actual en la práctica diaria, probablemente estamos sobrediagnosticando NPHPT y podemos estar sometiendo a personas mayores a pruebas innecesarias. Un aumento del límite superior del intervalo de referencia en PTH podría alterar el número de pacientes diagnosticados con este trastorno.**

Este estudio describe la población más grande jamás estudiada para identificar NPHPT y proporciona datos durante un largo período de seguimiento (5 años). Sin embargo, tiene varias limitaciones. Las muestras no estaban en ayunas, se extrajo sangre con un torniquete y no había calcio iónico disponible. Los métodos para la medición de vitamina D y de la función renal cambiaron durante el período de seguimiento, lo que podría haber afectado algunos resultados. Se utilizó un umbral de 25(OH)D de 20 ng/ml para identificar PTH altas debido a deficiencia de D, pero datos transversales indican que los valores entre 20 y 30 ng/ml podrían estar asociados con elevaciones leves de PTH, resultando por lo tanto en un sobrediagnóstico de NPHPT. Muchos investigadores recomiendan usar un límite superior de 30 ng/ml. Los pacientes estudiados se identificaron en un centro de referencia y se evaluaron las causas de osteoporosis secundaria, por lo que podrían ser diferentes de la población general.

La pregunta resultante de este estudio es si existe NPHPT y, si es así, si la definición actual utilizada es la más adecuada. Los autores creen que hay 3 formas de avanzar. Si se ajusta el intervalo de referencia para PTH por edad y se usa la definición actual, es posible que el

Phoca PDF

NPHPT no exista. Otro enfoque sería revisar la definición actual, y NPHPT debería definirse como aquel paciente que tiene el calcio promedio dentro de los límites normales (y no requiere que sea persistentemente normal). Usando el mismo enfoque, se debe considerar que el PHPT tiene un calcio promedio alto. En este caso, 10 de los 11 pacientes incluidos se clasificarían como NPHPT, y 16 de 17 pacientes con PHPT se clasificarían con PHPT.

Otra forma de avanzar sería considerar el NPHPT como una variante del PHPT y el seguimiento y el tratamiento de acuerdo con las pautas actuales. Esto está respaldado por muchos estudios en la literatura que muestran características similares de estos 2 grupos de pacientes. También está respaldado por el hecho de que la patología subyacente de NPHPT parece ser similar a PHPT. Según los resultados de este estudio, los autores creen que éste es el mejor enfoque a seguir en la práctica clínica.

En conclusión, la normocalcemia persistente en pacientes con NPHPT es rara. Si las pautas internacionales se aplicaran estrictamente, la prevalencia de NPHPT en esta población sería cero. Este estudio es el primero que estudia la historia natural de los pacientes con NPHPT con tanto detalle y proporciona datos de un largo período de seguimiento. Se sugiere que se revise la definición y que NPHPT se defina como aquel que tiene el calcio promedio dentro de los límites normales, y no persistentemente normal, al menos en un entorno de investigación. La hipercalcemia posterior en estos pacientes debe tratarse con precaución, y cualquier decisión de cirugía debe tomarse después de que se hayan confirmado niveles persistentemente altos de calcio. Otro enfoque es aceptar que NPHPT es una forma leve de PHPT. La recomendación para tratar a un paciente con PTH alta y calcio normal es la observación continua para el desarrollo de hiperparatiroidismo hipercalcémico persistente.

Copyright 2020. Endoweb.net

Phoca PDF