SESIÓN 11 – PROBLEMAS EN METABOLISMO MINERAL

Isabel Huguet, María Cortés y Bente L Langdahl

Avances en el abordaje de los trastornos del metabolismo mineral

Tras los encuentros con los expertos, las primeras sesiones de la mañana. Una de ella se ha centrado en los *Problemas en metabolismo mineral*. Ha contado con Isabel Huguet Moreno, FEA de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario 12 de Octubre (Madrid); María Cortés Berdonces, FEA de Endocrinología y Nutrición en el Hospital Universitario Ruber Juan Bravo (Madrid); y Bente L. Langdahl, profesora en el Departamento de Endocrinología del Hospital Universitario de Aarhus y en el Instituto de Medicina Clínica de la Universidad de Aarhus (Dinamarca).

En la ponencia *Manejo del paciente con hiperparatiroidismo primario no localizado*, Isabel Huguet ha abordado el manejo del hiperparatiroidismo primario (HPTP) cuando los estudios de imagen preoperatorios no permiten localizar la glándula o las glándulas patológicas. “El principio fundamental es que las técnicas de localización no deben utilizarse para establecer la indicación quirúrgica, sino para planificar el abordaje”, ha recalcado la experta.

Una vez establecida la indicación, la negatividad de los estudios de localización modifica la estrategia operatoria, pero no invalida la cirugía. La especialista ha indicado que este escenario se asocia con una mayor prevalencia de enfermedad multiglandular y requiere una exploración cervical bilateral. “No obstante, la mayoría de los pacientes con pruebas negativas continúa presentando enfermedad uniglandular. Las series disponibles sitúan la prevalencia de enfermedad multiglandular en estos pacientes aproximadamente entre el 22% y el 32%, aunque algunas cohortes, especialmente en el HPTP normocalcémico, han descrito cifras superiores”, ha expuesto Huguet.

Para la especialista, la experiencia del equipo constituye uno de los principales determinantes del resultado. La correcta interpretación de las imágenes depende del protocolo empleado, de la calidad técnica del estudio y de la experiencia del especialista. Algunas exploraciones inicialmente informadas como negativas pueden reclasificarse tras su revisión por radiólogos o cirujanos especializados. “Por este motivo, se recomienda revisar directamente todas las imágenes disponibles y, cuando los estudios procedan de centros con

menor experiencia, valorar su repetición en el centro de referencia", ha subrayado.

La concentración de la cirugía paratiroidea en profesionales de alto volumen resulta particularmente importante en los casos no localizados, considerando como. cirujano experto al que realiza más de40 paratiroidectomías al año. "Los datos presentados muestran una notable heterogeneidad en el volumen de actividad entre centros, lo que puede condicionar tanto la precisión diagnóstica como las tasas de curación", ha apuntado Huguet.

Cuando la ecografía y la gammagrafía con sestamibi son negativas o discordantes, tanto el TC4D como el PET-colina presentan unas altas tasas de sensibilidad y excelente rendimiento diagnóstico; sin embargo, conviene recordar que éste puede verse condicionado por la disponibilidad limitada y las diferencias de protocolos entre centros, ha resaltado la experta. El PET-colina ha mostrado un rendimiento diagnóstico superior en múltiples series retrospectivas. Se han descrito sensibilidades por paciente próximas al 92–97%, junto con una elevada precisión global. Esta técnica puede permitir un abordaje dirigido en un porcentaje relevante de pacientes con ecografía y gammagrafía negativas. "Sin embargo, un resultado positivo debe integrarse con el resto de los hallazgos, sin considerarlo una garantía aislada de curación" ha explicado Huguet.

Si los estudios de segunda línea tampoco permiten localizar la enfermedad, las guías favorecen generalmente la exploración cervical bilateral. Este abordaje permite evaluar las cuatro glándulas y reconocer con mayor fiabilidad la enfermedad multiglandular. Entre las complicaciones asociadas a este abordaje, ha indicado Huguet, "encontramos una mayor frecuencia de hipocalcemia sintomática, pero de nuevo los resultados dependen en gran medida de la experiencia del cirujano".

En cuanto a la identificación intraoperatoria, la determinación intraoperatoria de PTH constituye un complemento funcional de especial interés en pacientes con imagen negativa o discordante. Aunque las principales guías no recomiendan de forma explícita su utilización sistemática en todos los procedimientos, puede ayudar a confirmar la resección del tejido hipersecretor y a decidir si es necesario continuar la exploración. Por otro lado, Huguet ha indicado que la autofluorescencia en el infrarrojo cercano puede facilitar la identificación intraoperatoria de las glándulas paratiroides pero, debe considerarse una técnica complementaria en casos seleccionados y no un sustituto de la experiencia quirúrgica o la PTH intraoperatoria.

La prevención de la persistencia de la enfermedad y de la reintervención constituye un objetivo prioritario, según la especialista. La cirugía reoperatoria presenta tasas de curación inferiores y un riesgo significativamente mayor de

lesión del nervio laríngeo recurrente, sangrado e hipoparatiroidismo permanente. “En consecuencia, el primer procedimiento debe planificarse para maximizar la probabilidad de curación definitiva”, ha remarcado. Y ha rematado a modo de síntesis, que el manejo del HPTP no localizado debe basarse en la confirmación diagnóstica, la revisión experta de las imágenes, la utilización selectiva de técnicas de segunda línea y la derivación a un centro de alto volumen. Cuando persiste la indicación quirúrgica y no se obtiene una localización fiable, la exploración cervical bilateral representa el abordaje de referencia. La monitorización intraoperatoria de PTH puede aportar información adicional, mientras que la autofluorescencia debe reservarse como herramienta adyuvante. “La ausencia de localización preoperatoria aumenta la complejidad del procedimiento, pero no impide alcanzar resultados satisfactorios cuando la intervención se realiza en un entorno especializado”, ha concluido.

Por su parte, María Cortés ha centrado su ponencia en el *Tratamiento de reemplazo hormonal en hipoparatiroidismo crónico. Nuevas guías ESE*. El tratamiento de reemplazo hormonal con PTH representa un cambio paradigmático en el manejo del hipoparatiroidismo crónico. A diferencia de la terapia convencional con calcio y vitamina D activa –que no restituye la reabsorción renal de calcio ni el control del fosfato–, el reemplazo hormonal está indicado “en pacientes no controlados que persisten con hipocalcemia, hipercalciuria, complicaciones renales, inestabilidad metabólica o baja calidad de vida”, ha explicado la experta.

Cortés ha señalado que el uso de rhPTH(1-84) y teriparatida *off-label* ha demostrado mantener la normocalcemia, reducir la carga de suplementos orales en más del 50% y disminuir el riesgo de enfermedad renal crónica. “Teriparatida no tiene la indicación en ficha técnica y la única presentación de rhPTH (1-84) que había se retiró del mercado”, ha concretado.

La palopegteriparatida (TransCon PTH), una prodroga de liberación sostenida diaria, ofrece una infusión fisiológica continua de 24 horas. “En ensayos clínicos, hasta un 96% de los pacientes logró independencia de la vitamina D activa a 3 años, con normalización de la calciuria y mejoras en función renal y calidad de vida”, ha rematado Cortés.

Por último, Bente L. Langdahl ha sido la encargada de la ponencia *How to approach denosumab discontinuation* La especialista ha comenzado explicando que el denosumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une al ligando del receptor activador del factor nuclear κB (RANKL) e inhibe su unión al receptor RANK. Esta interacción es responsable de la formación, función y supervivencia de los osteoclastos. “El tratamiento con denosumab reduce la resorción ósea, lo que conlleva aumentos rápidos y significativos de la densidad mineral ósea y disminuye el riesgo de fracturas, tanto vertebrales como no vertebrales”, ha expuesto.

Si se interrumpe el tratamiento con denosumab, ha indicado, el recambio óseo no solo vuelve a los niveles previos al tratamiento, sino que los supera; este fenómeno se conoce como efecto rebote del recambio óseo (*bone turnover overshoot*). Dicho rebote persiste durante 6 a 12 meses antes de normalizarse gradualmente hacia los niveles basales, y se asocia tanto con la pérdida de la densidad mineral ósea ganada durante la terapia con denosumab como con un mayor riesgo de sufrir múltiples fracturas vertebrales.

La experta ha apuntado que el aumento excesivo del recambio óseo tras la interrupción del tratamiento con denosumab diferencia a este fármaco de los bisfosfonatos, los cuales presentan una unión ósea residual que proporciona un efecto antirresortivo prolongado e incluso persistente tras la suspensión del tratamiento. Si bien se conocen algunos aspectos de la fisiología subyacente a la activación excesiva de la resorción ósea tras la interrupción del denosumab, gran parte sigue siendo desconocida. Durante el tratamiento con denosumab, el RANKL se acumula en el microambiente óseo y la respuesta de la osteoprotegerina (OPG) cuando el RANKL deja de estar unido al denosumab resulta insuficiente para contrarrestar el rápido incremento de RANKL libre. “Los estudios en ratones también han revelado una acumulación de células de tipo preosteoclástico en reposo –denominadas osteomorfos–, que pueden convertirse rápidamente en osteoclastos activos”, ha resaltado.

Para Langdahl, los bisfosfonatos ofrecen la mejor protección –aunque incompleta– frente al repunte del recambio óseo, mientras que los SERM, la terapia anabólica y la retirada gradual del denosumab no previenen de forma fiable dicho repunte ni la aparición de fracturas. “Por tanto, los clínicos deben fomentar la continuidad del tratamiento con denosumab, evitar su interrupción no planificada y garantizar que, si se decide suspender el tratamiento, se inicie de forma oportuna la administración de un bisfosfonato potente, considerando incluso la posibilidad de administrar dosis repetidas en pacientes que han recibido denosumab durante un periodo prolongado”, ha recalcado la experta.

La especialista también ha expuesto varios supuestos con denosumab. Así, si el paciente ha recibido tratamiento con denosumab durante un periodo de hasta tres años, el efecto rebote puede controlarse mediante bisfosfonatos orales; por ejemplo, alendronato a una dosis de 70 mg semanales durante uno a dos años. “Se recomienda realizar un seguimiento de la respuesta midiendo los marcadores de recambio óseo a los tres y seis meses. También se ha sugerido iniciar el tratamiento con bisfosfonatos orales de forma temprana, por ejemplo, entre cuatro y cinco meses después de la última inyección de denosumab”, ha incidido.

En cambio, si el paciente ha recibido tratamiento con denosumab durante más de tres años, se recomienda utilizar zoledronato: se debe administrar una dosis de 5 mg seis meses después de la última inyección de denosumab y realizar un

seguimiento mediante marcadores de recambio óseo a los tres, seis y 12 meses. Asimismo, se debe administrar una nueva dosis de zoledronato si el nivel de p-CTX supera la mediana observada en mujeres premenopáusicas. Si no se dispone de marcadores de recambio óseo, se deben administrar al menos dos infusiones de zoledronato con un intervalo de seis meses entre ambas. “En la mayoría de los estudios, este esquema de dos infusiones parece ser suficiente para prevenir fracturas vertebrales durante el efecto rebote, aunque es posible que no evite la pérdida ósea en la misma medida que un enfoque guiado por los niveles de p-CTX”, ha subrayado Langdahl, quien ha añadido que si un paciente omite una dosis de denosumab, lo más adecuado es administrar la inyección lo antes posible.

La especialista ha concluido apuntando que el denosumab es un tratamiento antirresortivo eficaz para la osteoporosis, superior a los bisfosfonatos en cuanto a la mejora de la densidad mineral ósea. Sin embargo, su interrupción conlleva riesgos clínicamente significativos de pérdida ósea y fracturas vertebrales. “Por consiguiente, la suspensión del denosumab requiere una planificación terapéutica a largo plazo, y resulta fundamental iniciar de manera oportuna una terapia secuencial adecuada para optimizar los resultados en los pacientes”, ha finalizado.