

Osteoporosis

20 de Octubre 2020

Betiana Perez

betianamperez@gmail.com

Medica especialista en endocrinología y Osteologia

División Endocrinología Hospital Durand

Objetivos de aprendizaje

- Conocer las indicaciones de screening de osteoporosis
- Identificar pacientes en riesgo de fracturas por fragilidad
- Identificar a pacientes que se beneficiarán de intervenciones para disminuir el riesgo
- Evaluar la respuesta a intervenciones para reducir riesgo
- Conocer los criterios de derivación al especialista

Osteoporosis

↓ masa ósea

↑ fragilidad
esquelética

Riesgo de
FRACTURAS
por fragilidad



Sin trauma o con caída
≤ a la propia altura

Fracturas
clínicas

Fracturas
vertebrales
morfométricas

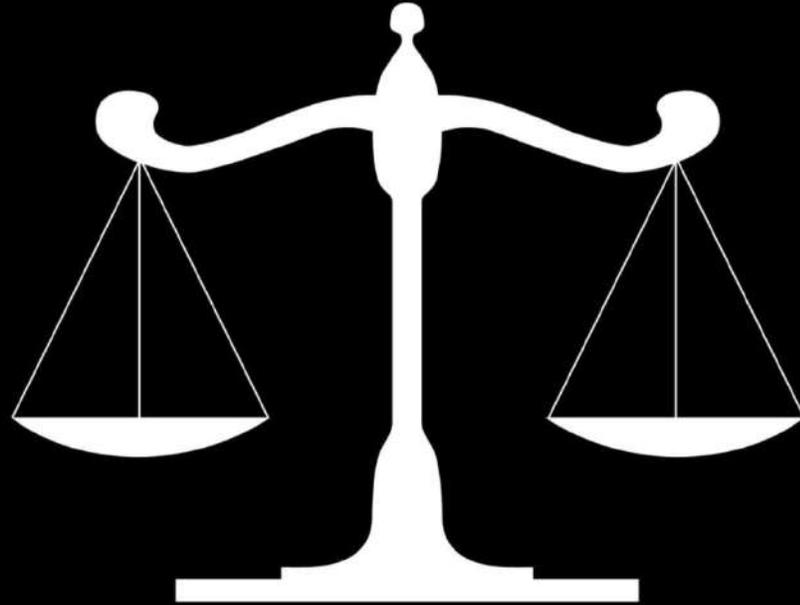


Fracturas por fragilidad

Vertebrales: Morfométricas o clínicas	Cadera	Excluidas
Muñeca	Pelvis	Cráneo, columna cervical
Costales	Humero	Manos y pies

Riesgo de fracturas

Resistencia
ósea

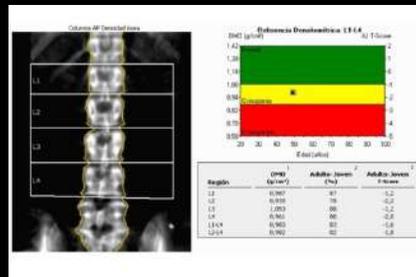


Magnitud
del
traumatismo

Riesgo de fracturas

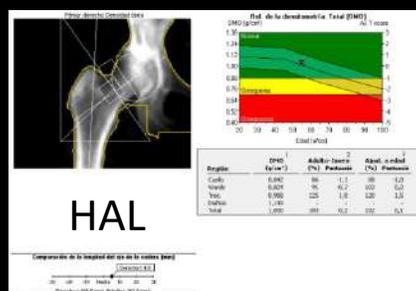
Resistencia ósea

Cada Desvío Standard de disminución DMO respecto del adulto joven (T - Score) se asocia al doble de R de fractura de cadera



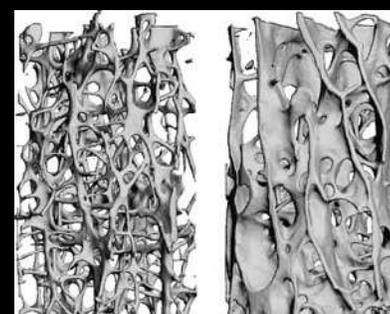
↓ masa ósea
(↓ DMO)

Alteración calidad materiales



Alteración macroarquitectura ósea

Alteración microarquitectura ósea



pQCT eval directa
TBS marcador indirecto

Factores relacionados con el riesgo de fracturas

Resistencia ósea

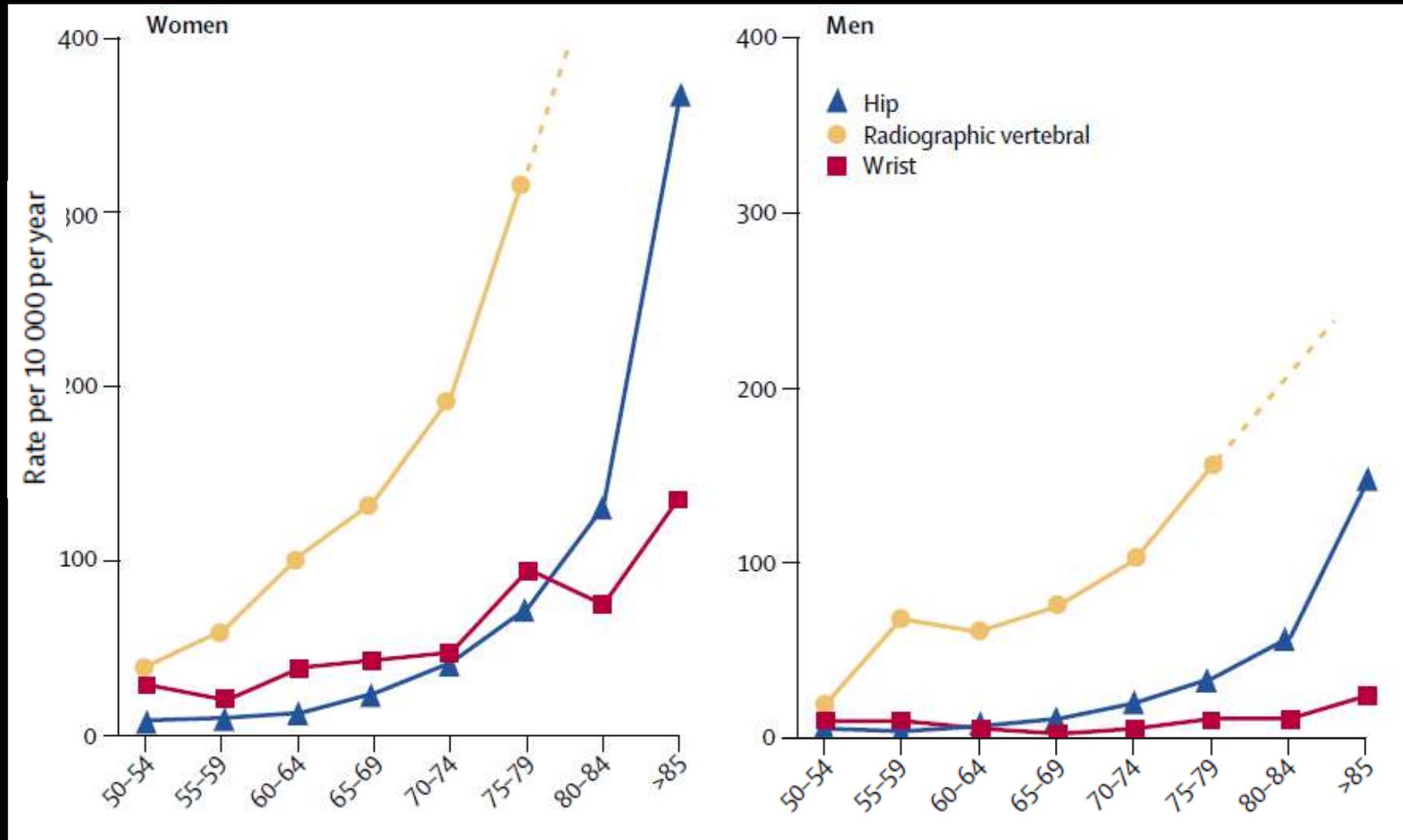
Equilibrio

Fuerza muscular

Riesgo de caídas

Edad: FR independiente

Epidemiología



Epidemiología

- Mujeres, fracturas morfométricas (CABA)

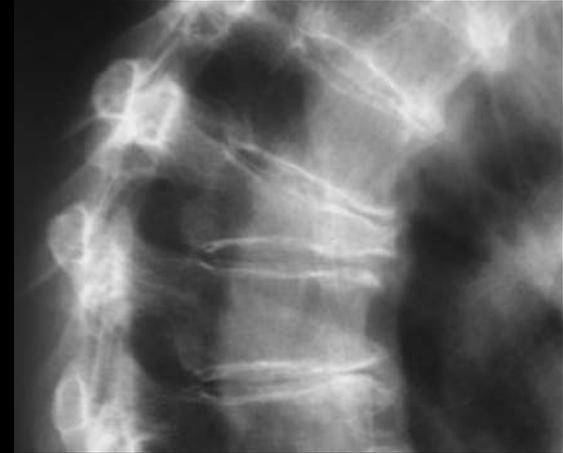
Table 1 Prevalence (95% confidence interval) of vertebral fractures

Age	LAVOS ^a pooled data, <i>N</i> = 1,902	Argentina, <i>N</i> = 420
50–59	6.9 (4.6–9.1)	10.4 (4.5–16.4)
60–69	10.2 (7.6–12.8)	13.7 (6.9–20.5)
70–79	18.0 (14.7–21.3)	16.8 (9.9–23.6)
≥ 80	27.8 (23.1–32.4)	24.4 (15.6–33.3)
Overall ≤79	11.77 (10.16–13.38)	13.80 (10.03–17.56)
Overall ages	14.77 (13.17–16.37)	16.19 (12.65–19.72)

La magnitud del problema

- Fracturas vertebrales:

- 1/3 sintomáticas
- < 10% hospitalización
- Generalmente dolor crónico
- Posible pérdida de autonomía

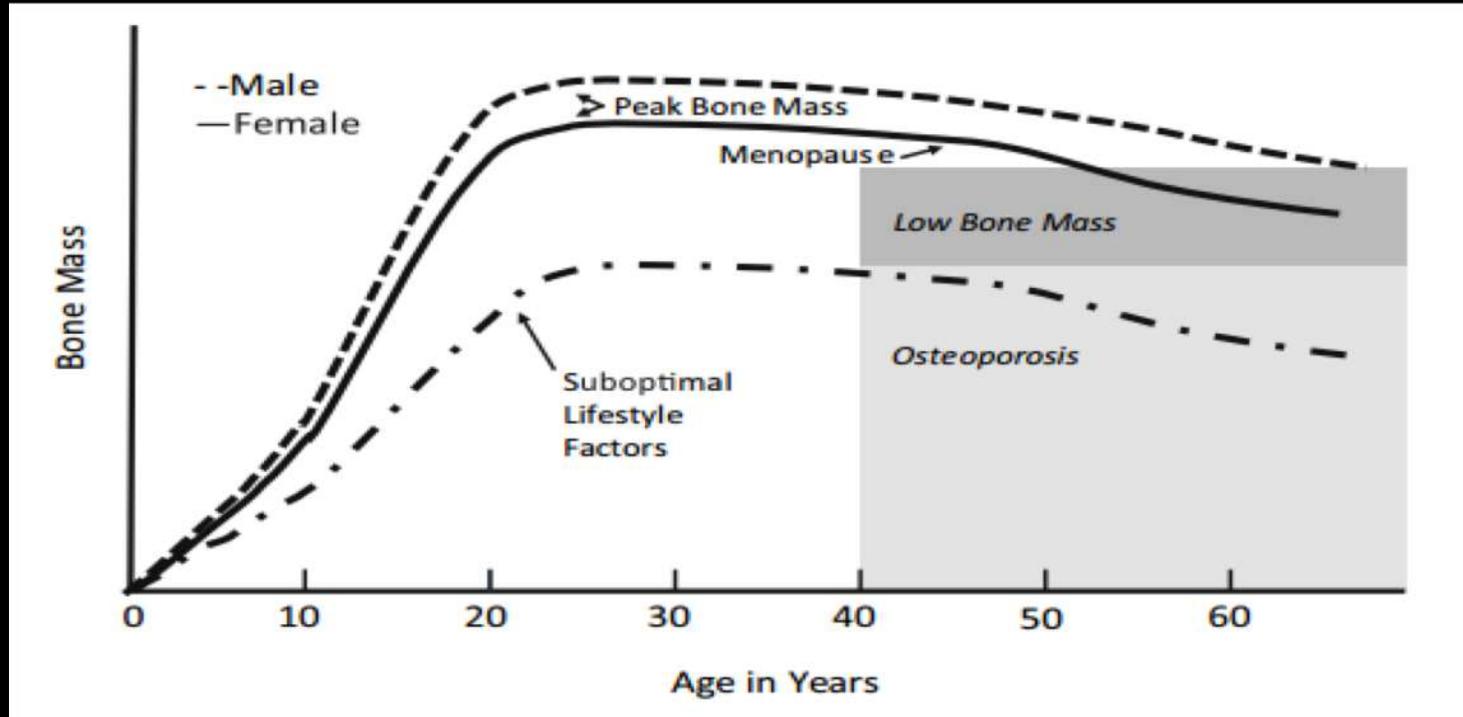


- Fractura de cadera:

- ↑ 10-20 % R de muerte año post fractura
- 30% discapacidad permanente
- 80% pérdida de capacidad de realizar al menos 1 actividad de la vida diaria



Evolución de la masa ósea a lo largo de la vida

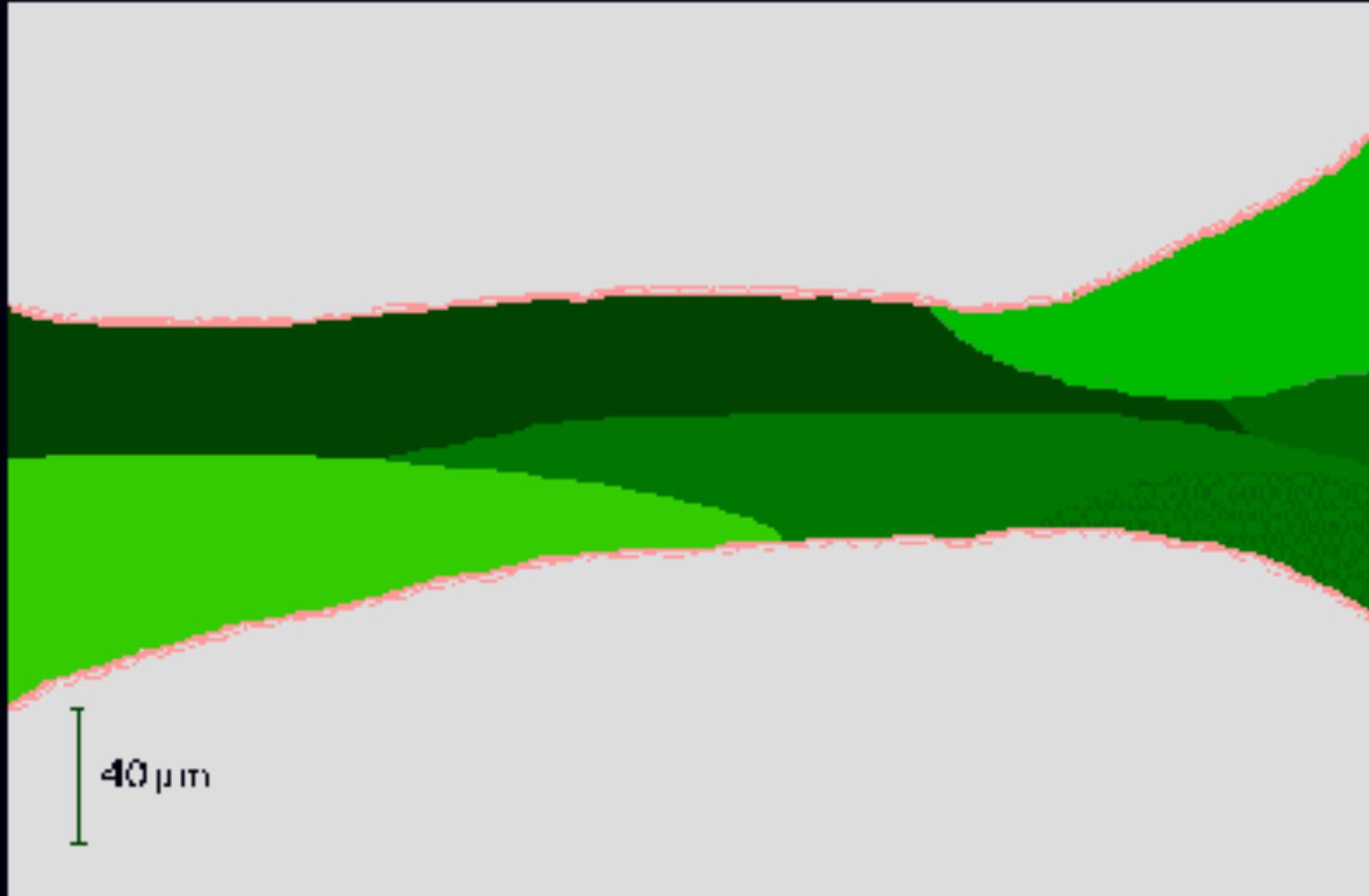


Genética determina el 60-80 % del valor pico de masa ósea (PMO) que será alcanzado en la adultez; 20-40% estilo de vida

Aumentar 10% el PMO retrasaría teóricamente 13 años la aparición de OP

Maximizar la salud ósea durante el crecimiento es la estrategia importante en la prevención de osteoporosis y fracturas durante el envejecimiento.

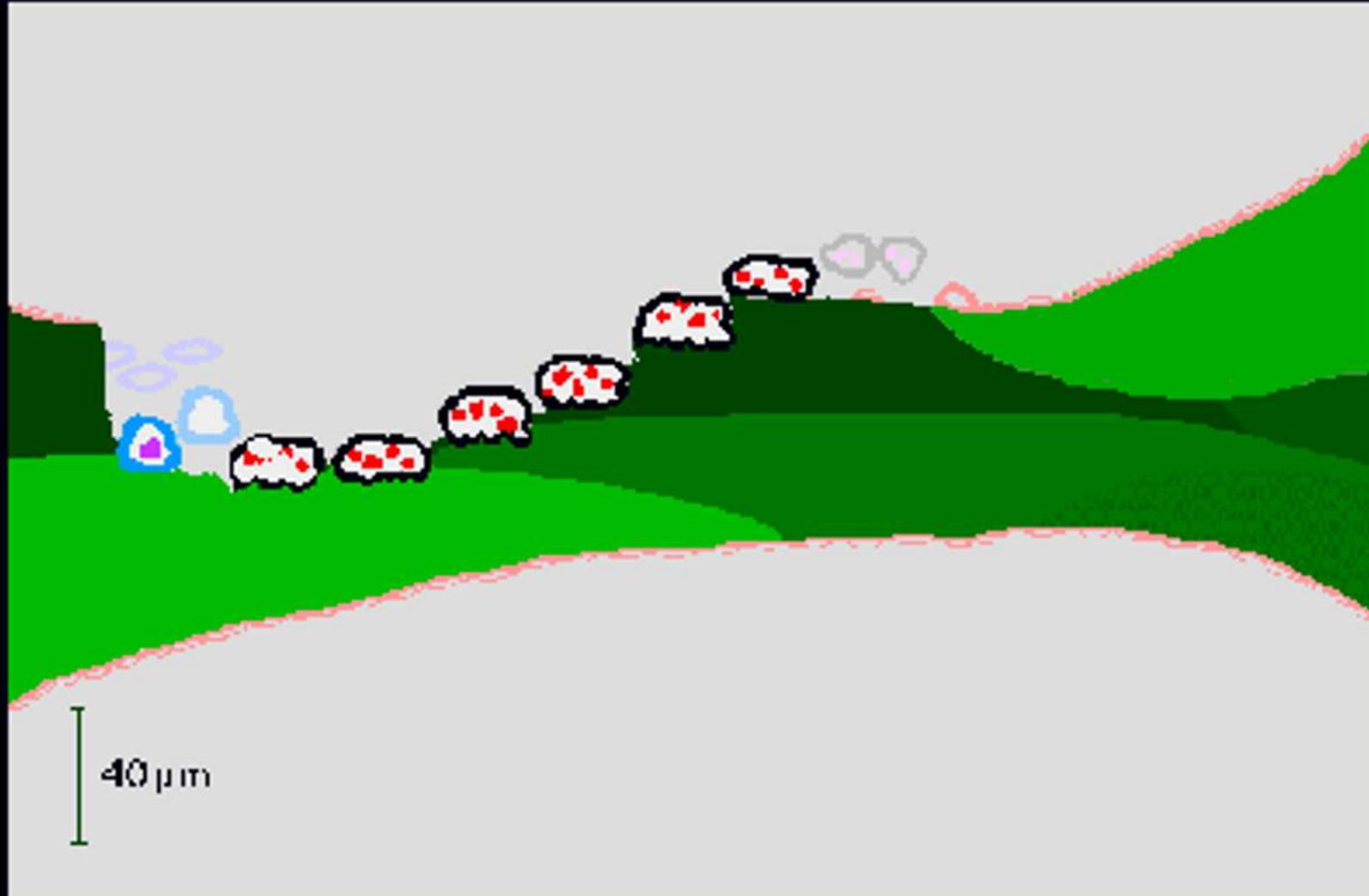
Fisiología - Remodelado óseo



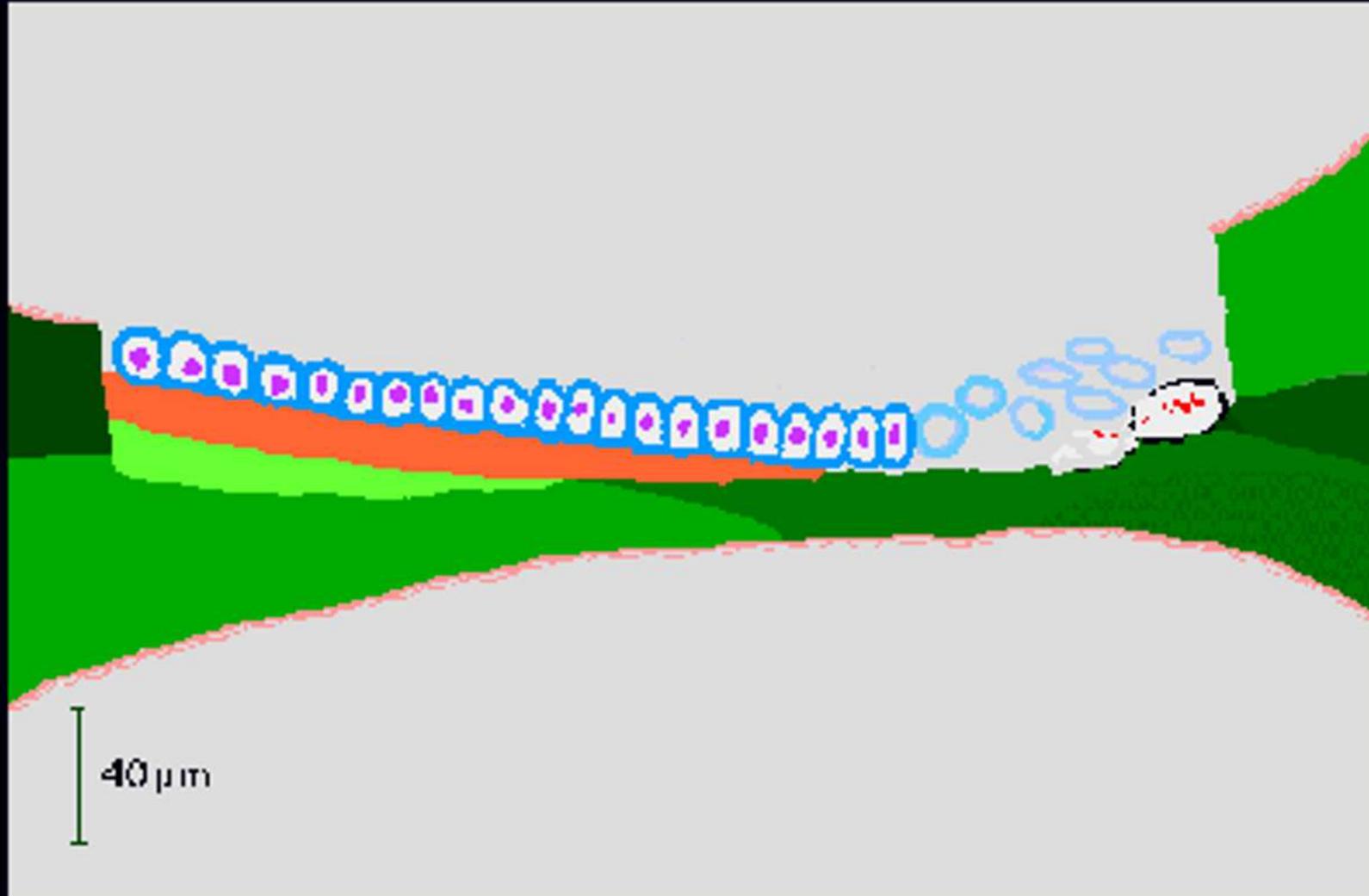
Fisiología - Remodelado óseo



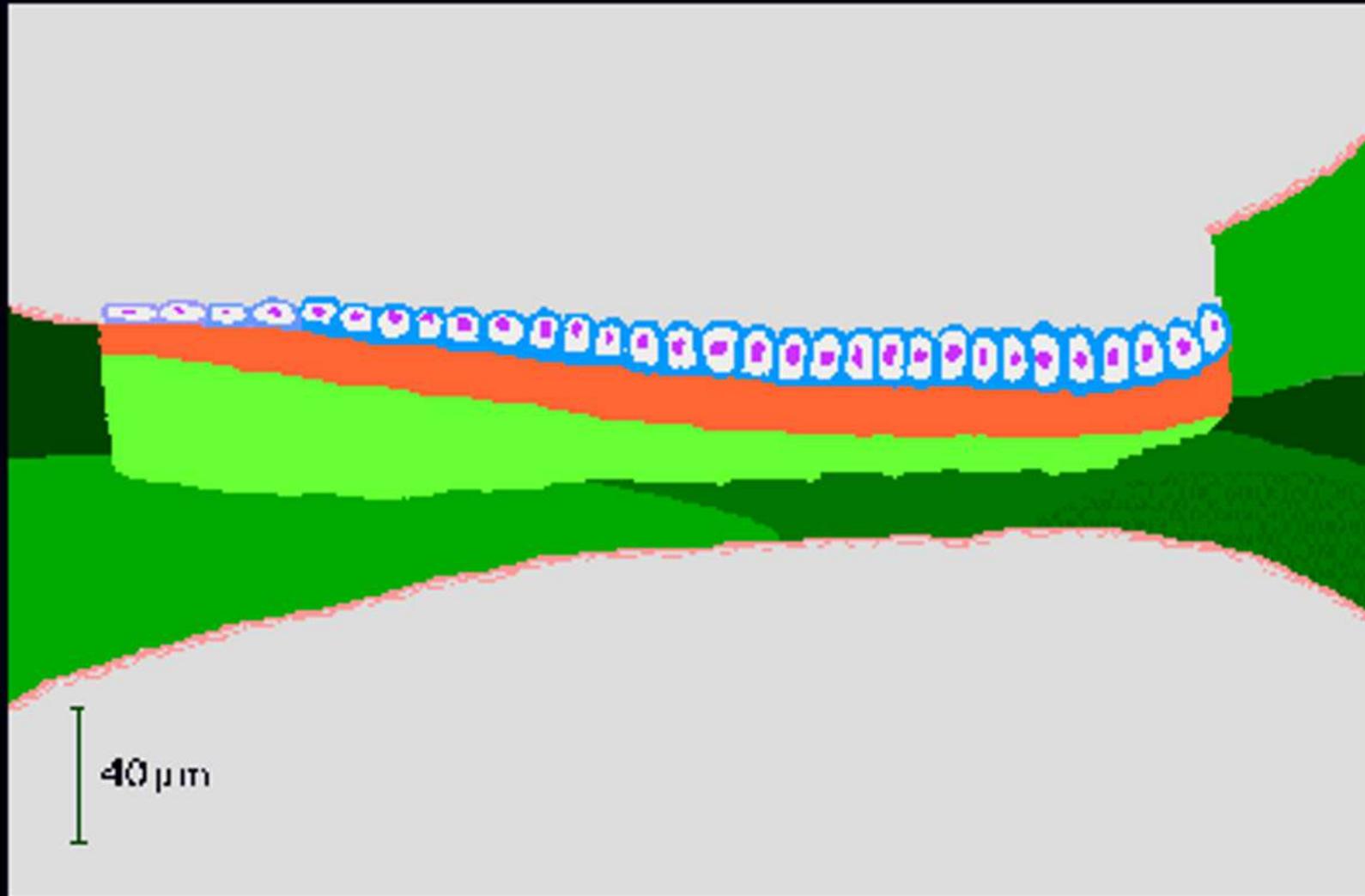
Fisiología - Remodelado óseo



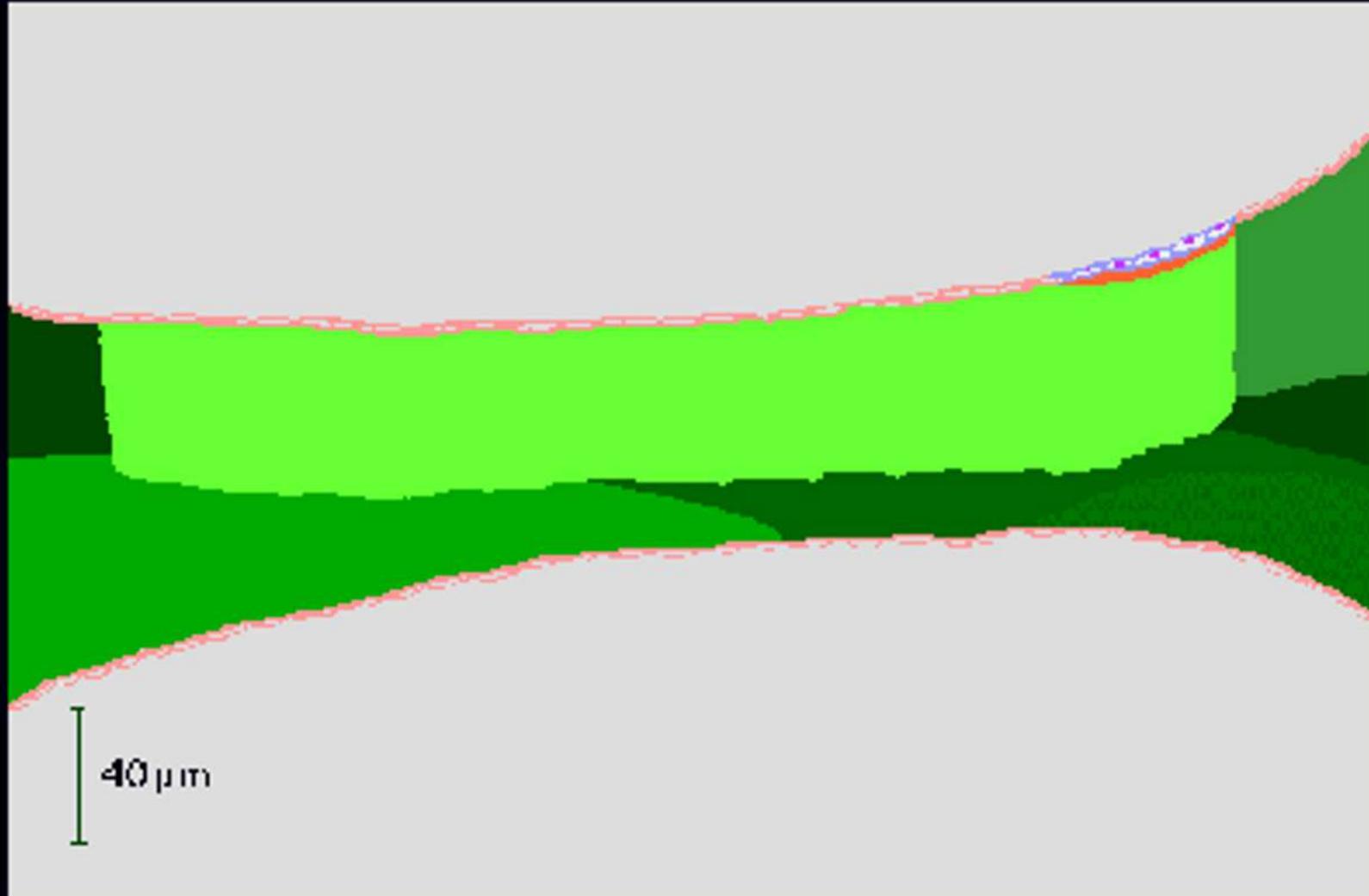
Fisiología - Remodelado óseo



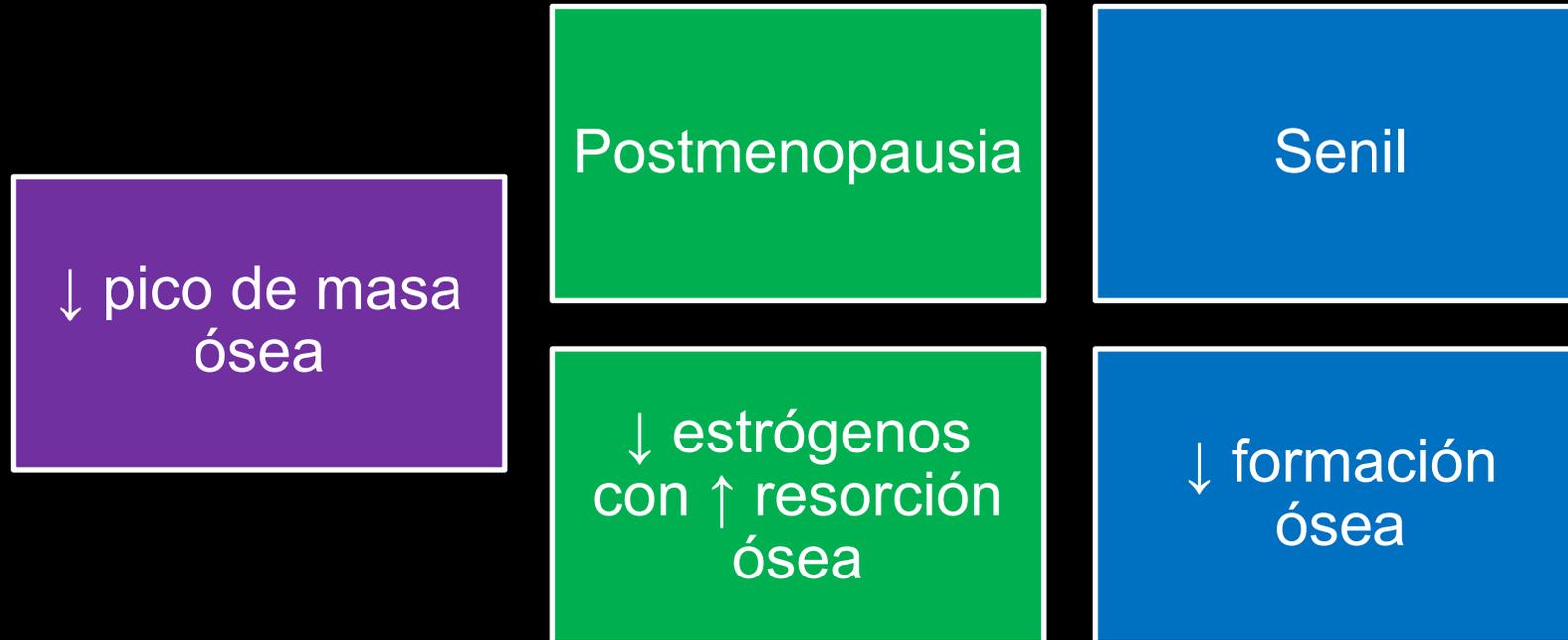
Fisiología - Remodelado óseo



Fisiología - Remodelado óseo



Osteoporosis Primaria



Osteoporosis secundaria

- Glucocorticoides / Síndrome de Cushing
- Artritis reumatoidea, Artropatías inflamatorias crónicas
- Enfermedades gastrointestinales, hepatopatía
- Trastornos de la conducta alimentaria
- ERC
- Diabetes mellitus
- Mieloma y otras enfermedades hematológicas
- Alcoholismo o Tabaquismo
- Hiperparatiroidismo, osteomalacia, hipertiroidismo, amenorrea, hipogonadismo (terapia de privación androgénica)
- Hipercalciuria
- Inmovilización prolongada (más de 3 meses)
- Neoplasias en general
- SIDA
- Fármacos

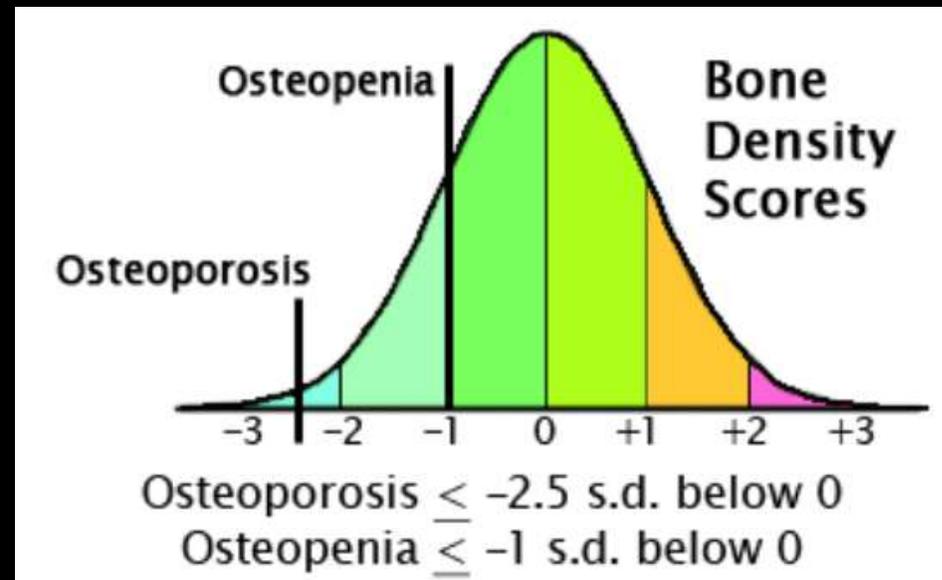
Estimación del riesgo de Fracturas

Riesgo relativo: DMO

Riesgo absoluto: Escalas (FRAX ®)

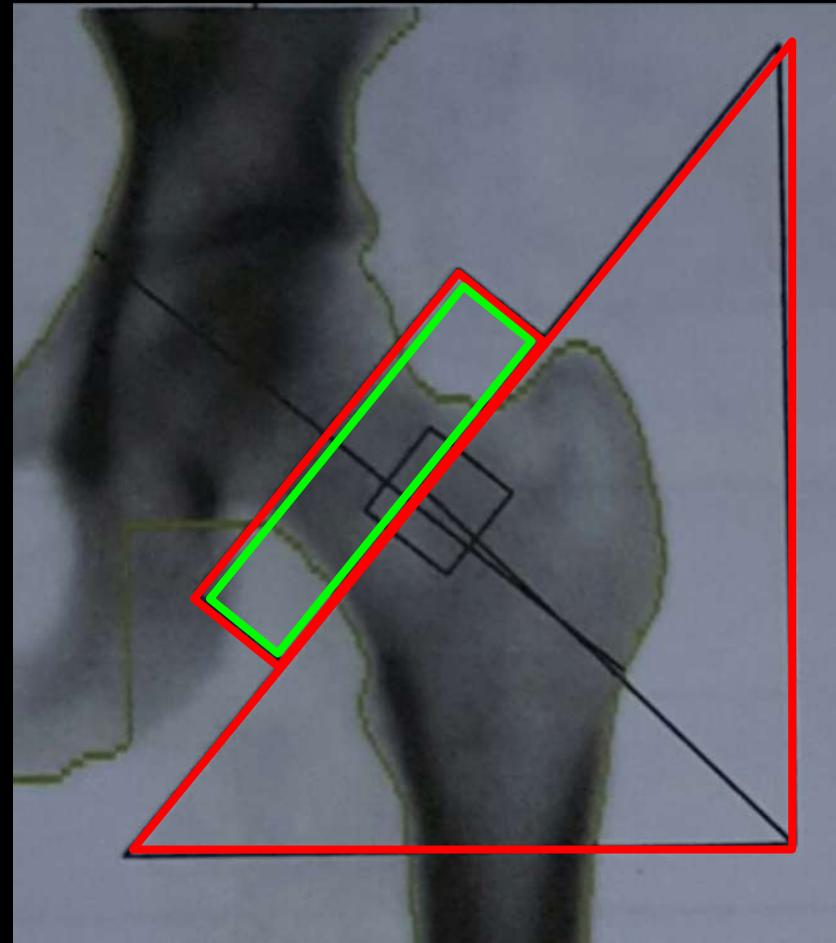
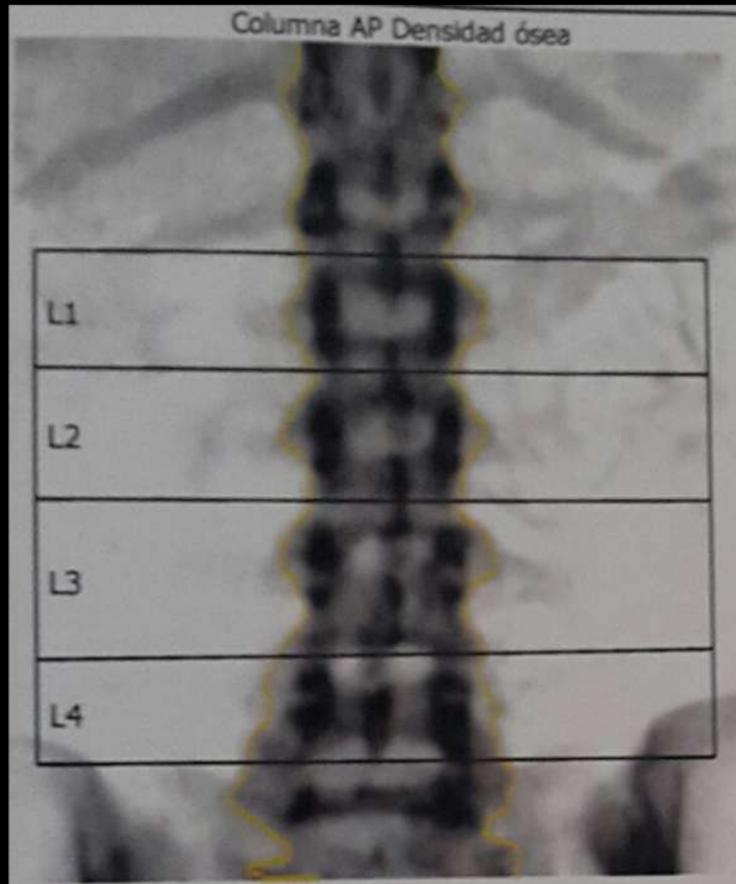
DMO y Riesgo de fracturas

- $\langle \text{DMO} \rangle$ R de fracturas (Fx) R relativo
- DMO predice el R de Fx mejor en el sitio medido, no hay nivel UMBRAL
- 1993 OMS Definió OP postmenopáusica con T-score -2.5 para que la prevalencia densitométrica de osteoporosis fuera similar al riesgo de fracturas de por vida (epidemiología)
- **Mayoría de las Fx ocurren con DMO en rango de osteopenia**



Densitometría

Sitios de medición: raquis lumbar anteroposterior, fémur proximal (caderas), radio distal (no dominante), corporal total
En desuso: calcáneo, raquis lumbar lateral.



Densitometría

¿Cuándo solicitarlo? ISCD

♀ > 65a o posmenopáusicas <65 con FR

♂ > 70 a o < con FR

♀ u ♂ con fracturas por fragilidad o en riesgo de OP

¿Cómo solicitarlo?

Densitometría de: **raquis lumbar (anteroposterior)**
fémur proximal dcho / izq / bilateral
radio distal NO dominante
corporal total (con/sin composición corporal)

Solicitar solo raquis y femur proximal en la mayoría de los pacientes

¿Cuando repetirlo? No antes del año (algunas excepciones)

Densitometría Cómo Mirarla

Nombre y fecha de nacimiento

Fecha

Procedencia

Método

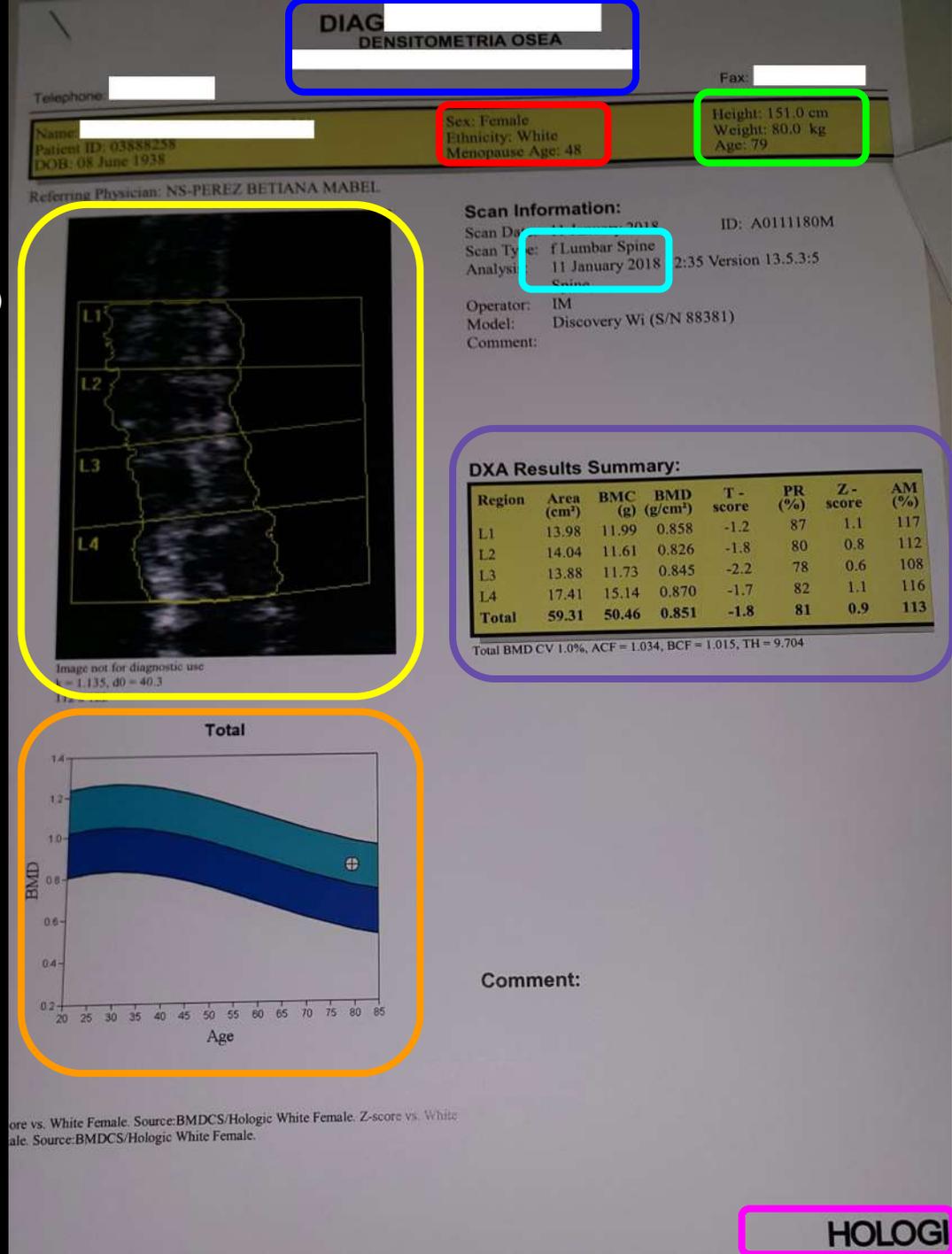
Sexo raza

Peso Talla edad

Imagen

Resultados

Gráfica



Resultados Terminología

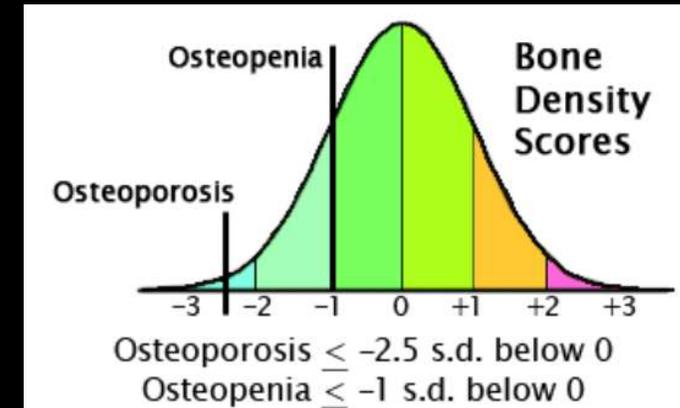
BMC / CMO = Bone mineral content en gramos

BMD / **DMO** = Bone mineral density en g/cm² → usar esta

T-Score: DMO comparado con adulto joven normal de la misma raza.

DMO paciente – DMO referencia adulto joven

1 SD DMO de referencia adulto joven en g/cm²

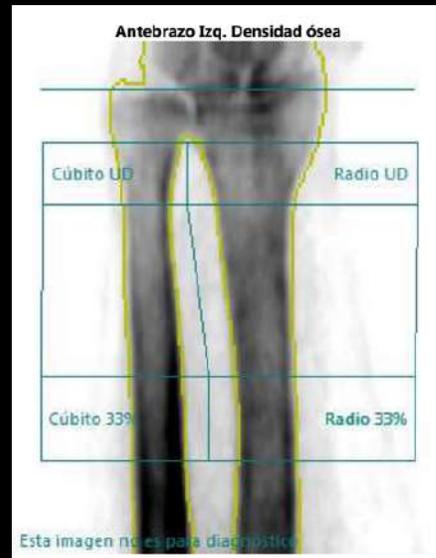
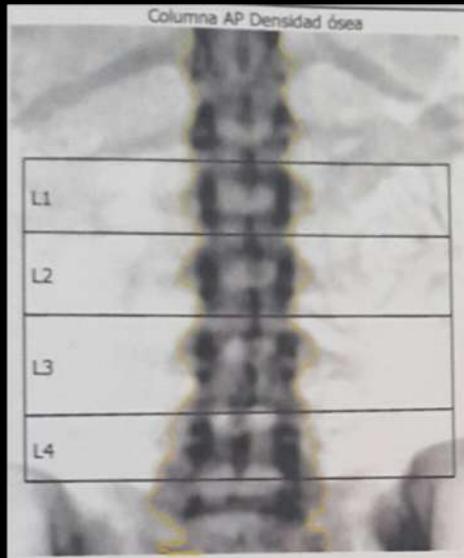


Z-Score: BMD comparado con la misma edad (peso).

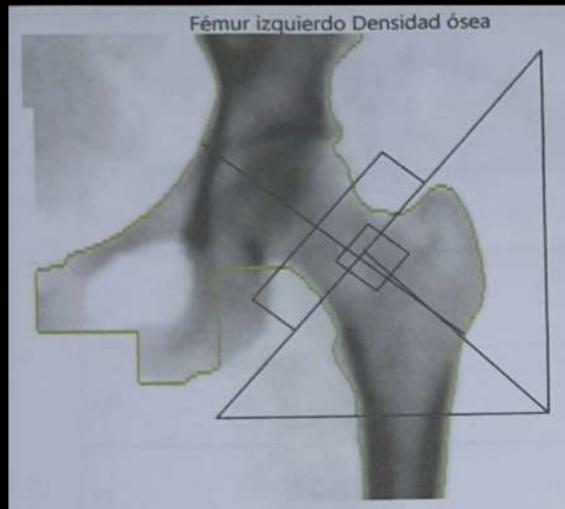
DMO paciente – DMO referencia igual grupo etario

1 SD DMO de referencia igual grupo etario en g/cm²

Diagnóstico: Columna lumbar o Cuello o fémur total o Radio 33 no dominante



Postmenopausicas y $\sigma > 50$: Mirar T-score
Normal 0-0.9
Osteopenia -1 a -2.4
Osteoporosis ≤ -2.5
OP establecida ≤ -2.5 + fx por fragilidad



Premenopausicas y $\sigma < 50$: Mirar Z-score
Normal > -2
Baja masa ósea ≤ -2

Establezca el diagnóstico de esta densitometría

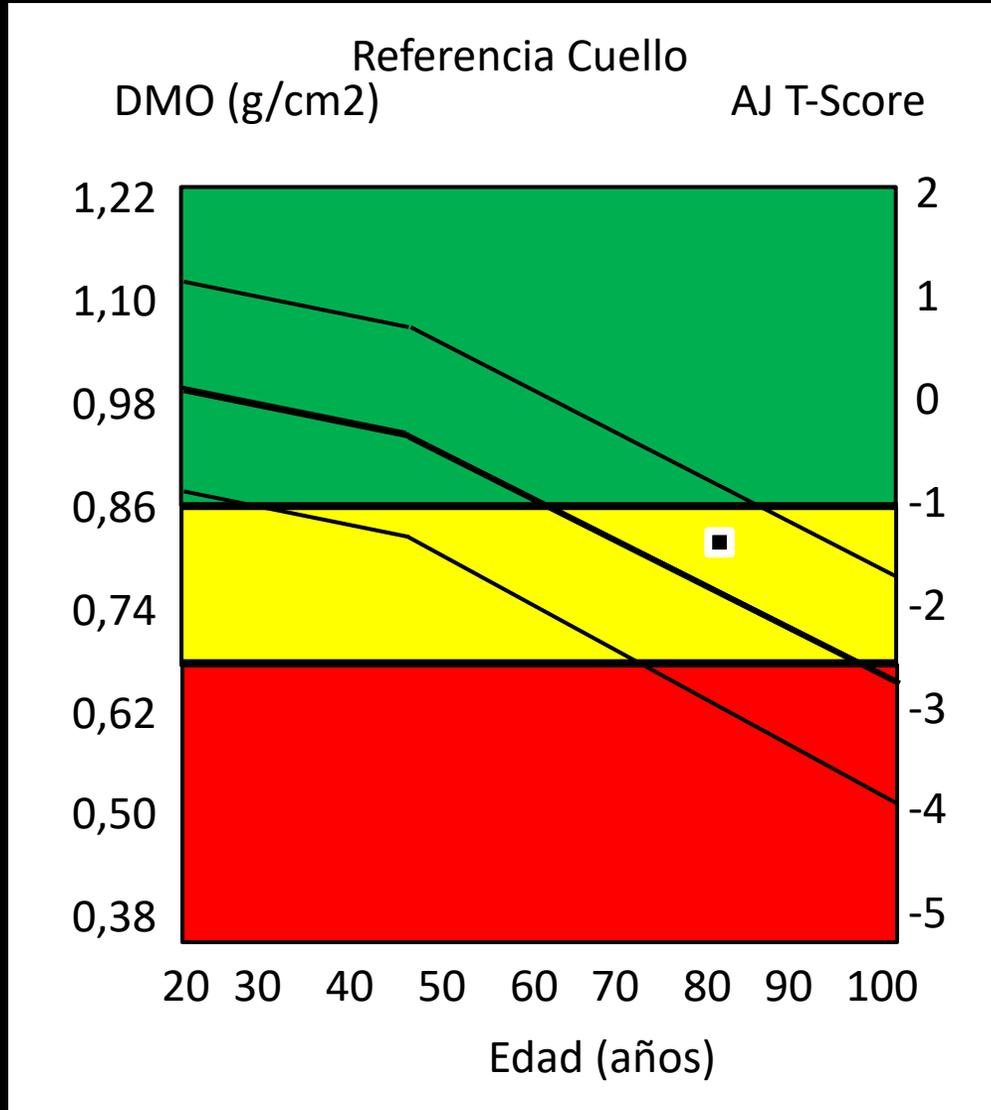
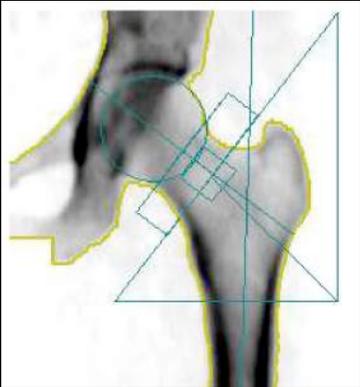
81 años



CFI 0,814
g/cm²

T-Score -1,4

Z-Score -0,7



1. Normal
2. Osteopenia
3. Osteoporosis
4. Baja masa ósea para la edad
5. Masa ósea normal para la edad

Otras evaluaciones de riesgo relativo

- **Marcadores de remodelado Valor limitado**
 - bCTX
 - FAL/FAO
- **Otras evaluaciones: baja disponibilidad**
 - TBS ®
 - pQTC
 - Histomorfometría

Factores de Riesgo clínico

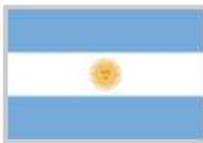
- Evaluarlos en ♀ postmenopausicas, ♂ > 50 o personas con fracturas por fragilidad
 - **Edad avanzada**
 - **Fractura previa** (↑ R 86%)
 - Corticoterapia
 - Antecedente de fractura por fragilidad
 - Bajo peso (IMC <20) o trastornos en la conducta alimentaria
 - Tabaquismo actual
 - Excesivo consumo de OH
 - AR
 - Inmovilización prolongada
 - Causas de OP secundaria
 - Antecedentes de fractura en familiares de 1er grado

FRAX[®] (con o sin DMO)

FRAX[®] Fracture Risk Assessment Tool

Home Calculation Tool Paper Charts FAQ References

Calculation Tool



Please answer the questions below to calculate the ten year probability of fracture with BMD.

Country: **Argentina** Name/ID: [About the risk factors](#)

Questionnaire:

1. Age (between 40 and 90 years) or Date of Birth
Age: Date of Birth: Y: M: D:

2. Sex Male Female

3. Weight (kg)

4. Height (cm)

5. Previous Fracture No Yes

6. Parent Fractured Hip No Yes

7. Current Smoking No Yes

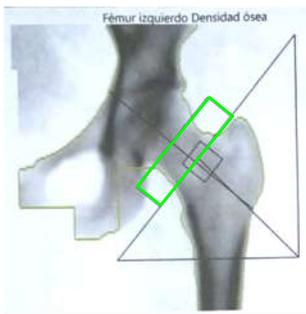
8. Glucocorticoids No Yes

9. Rheumatoid arthritis No Yes

10. Secondary osteoporosis No Yes

11. Alcohol 3 or more units/day No Yes

12. Femoral neck BMD (g/cm²)
Select BMD



Fémur izquierdo Densidad ósea

Usa datos epidemiológicos y económicos de cada país.

Se pueden extrapolar los siguientes valores umbrales de intervención:

Fx mayor $\geq 20\%$ a 10 años

Fx de cadera $\geq 3\%$ a 10 años

Interprete este resultado de FRAX

81 años
P 50 kg
Talla 150 cm
Antec madre de fx cadera

CFI 0,814 g/cm²
T-Score -1,4
Z-Score -0,7

IMC: 22.2
La probabilidad de diez años de fractura (%)

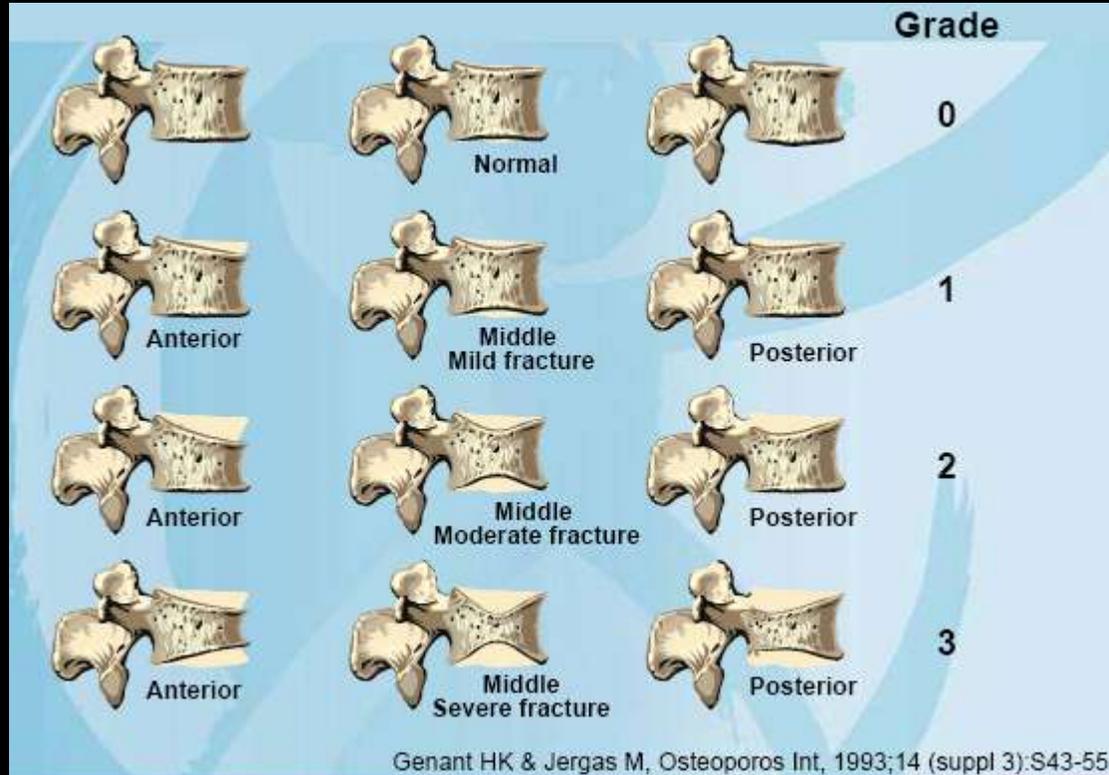


con DMO

Mayor osteoporótica	15
La fractura de cadera	10

1. No hace falta medir FRAX si la DMO tiene osteopenia o es normal
2. Hay que desestimar el resultado de FRAX porque la DMO no es de riesgo
3. El valor de FRAX indica alto riesgo de fractura, especialmente por la edad y el antecedente materno

Radiografías: Evaluación morfológica vertebral mediante el Método Semicuantitativo de Genant



Las alteraciones morfológicas diagnostican
fracturas vertebrales

- Normal: 0 ↓ < 20%

- Fx leve 1:

- ↓ 20-25% altura

- Fx moderada 2:

- ↓ 25-40% altura

- Fx severa 3:

- ↓ >40% de altura

Fracturas vertebrales - Diagnostico y D Diferencial

	Fractura osteoporótica		Metástasis
	Aguda o Subaguda	Crónica (> 4 meses)	
Morfología	Deformidad. Retropulsión de fragmento óseo posterosuperior		Posible compromiso de pedículos o partes blandas. Cortical posterior convexa protruyendo hacia el canal
T1	Banda focal hipointensa. Sector intensidad normal de forma variable (no fracturado)	Vertebra deformada, señal homogénea e isointensa con respecto a las adyacentes	Hipointensidad difusa vertebral (puede ser nodular o multifocal)
T2 / STIR	Área focal lineal o triangular hiperintensa	Vertebra deformada, señal homogénea e isointensa con respecto a las adyacentes	Iso o hiperintensidad
T1 + Gadolinio	Refuerzo homogéneo de toda la vertebra	Refuerzo homogéneo de toda la vertebra	Refuerzo heterogéneo y aumentado

Evaluación sugerida

- Evaluar factores de Riesgo
- Evaluar antecedentes de fractura o dolor agudo lumbar/dorsal
- Considerar la realización de DMO
- Considerar RX para descartar fracturas vertebrales morfológicas (pérdida de talla)



Estimar el R de fractura a
mediano y largo plazo

Tratamiento

Tratamiento: Principios Generales (1)

- Prevención caídas:
fármacos, déficit
sensoriales, otros FR
ambiental y personales
- Cesación tabáquica
- Limitar consumo de alcohol
- Actividad física periódica



Tratamiento: Principios Generales (2)

- Evaluación de calcemia y 25 OH vitamina D
- Consumo calcio
- Vitamina D > 30 ng/ml
- Tratar el hipogonadismo en caso de hallarlo en ♂



Tratamiento farmacológico con drogas osteoactivas

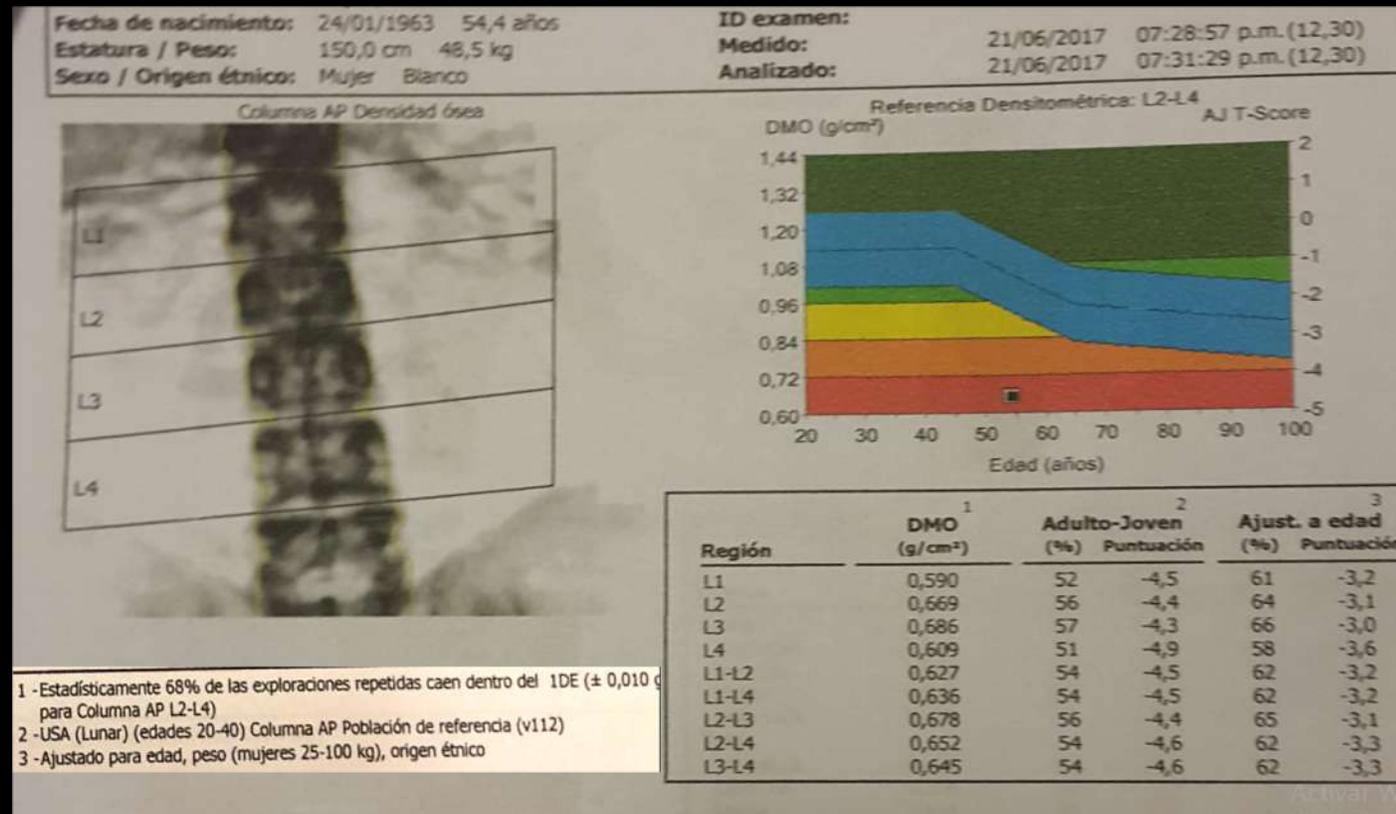
- Candidatos a tratamiento con osteoactivos
 - Fx de cadera
 - (Osteopenia) + Fx vertebral, húmero proximal, pelvis
 - Osteoporosis por DMO T-score ≤ -2.5 (♀ postmenop $\text{♂} > 50$)
 - Osteopenia y alto riesgo a 10 años FRAX
 - $> 3\%$ fractura de cadera y/o
 - $> 20\%$ fractura mayor

Tratamiento farmacológico

- **NO** Candidatos a ttos osteoactivos
 - Embarazadas y ♀ en búsqueda de embarazo
 - ♀ con posible búsqueda de embarazo futura (considerar en casos MUY selectos previa evaluación por especialista)
 - Premenopausicas y ♂ jóvenes sin fracturas por fragilidad (excepción **corticoterapia**)

Evaluación previa al tratamiento

- Corregir deficiencia de calcio y vitamina D
- Evaluar y tratar causas secundarias
- La sospecha de causas secundarias es mayor si el Z-score de la DMO es ≤ -2



Selección del tratamiento

- No han sido comparados *cabeza a cabeza*
- Bifosfonatos orales suelen ser la 1° elección

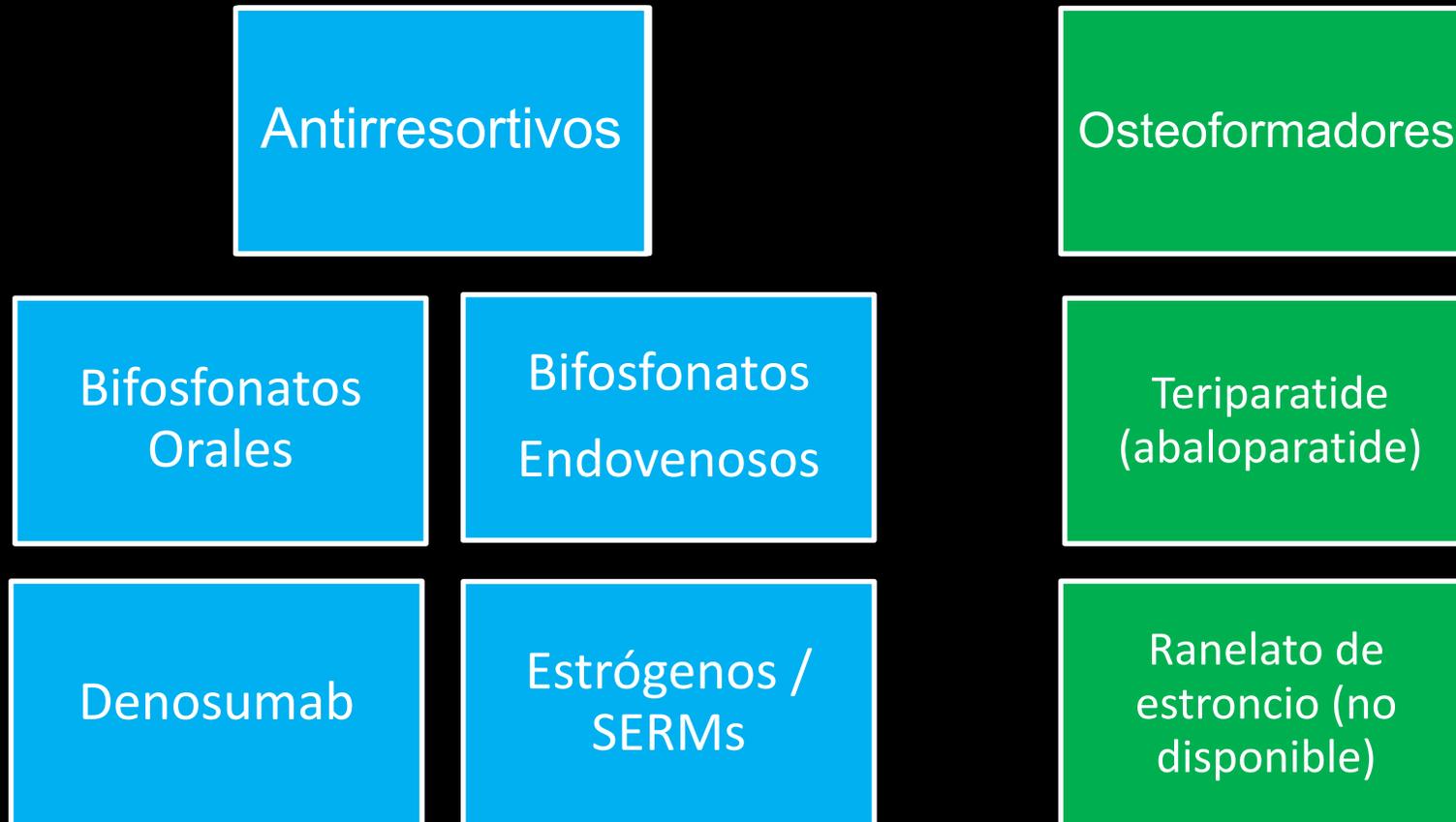


Tabla 8. Terapéutica de la osteoporosis. Síntesis de efectos sobre DMO y reducción de tasa de fractura; medicamentos aprobados en la República Argentina (en números se señala el porcentaje aproximado de reducción de fracturas).

Droga:	THR	RLX	CT	ALN	RIS	IBN	ZOL	Sr	PTH ₍₁₋₃₄₎	Denosumab
DMO columna	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
DMO fémur	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
Marcadores óseos	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑↓	↓	↓↓
Fracturas vertebrales	33	50	36	47	41	50	70	65	65	68
Fracturas femorales	27	⇔	⇔	50	40-60	⇔	41	36*	⇔	40
Fracturas no vertebrales	⇔	47**	⇔	48	27	69***	25	16	53	20

THR: terapia hormonal de reemplazo. RLX: raloxifeno. CT: calcitonina. ALN: alendronato. RIS: risedronato. IBN: ibandronato. ZOL: ácido zoledrónico. Sr: ranelato de estroncio. PTH₍₁₋₃₄₎: teriparatida. ↑: Incremento. ↓: Disminución. ⇔: Sin variación significativa.

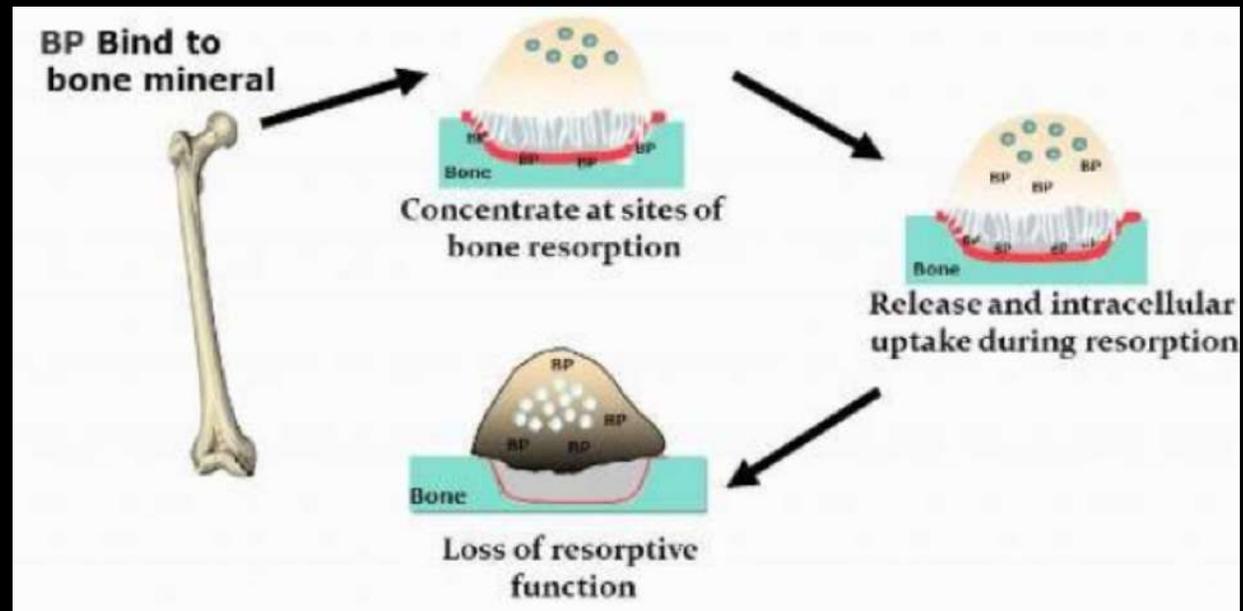
(*) En pacientes mayores de 74 años y con T-score en cuello femoral <-3,0; estudio TROPOS, ref. 116.

(**) En pacientes con severas fracturas vertebrales prevalentes; estudio MORE, ref. 121.

(***) En pacientes con T-score en cuello femoral <-3,0; estudio BONE, ref. 108.

Bifosfonatos Orales

- 1ª Línea
- Fármacos más utilizados en el tratamiento de la osteoporosis
- Se incorporan a la matriz ósea
- Inhiben persistente// resorción
- ALN 70 mg/sem
- RSN 150 mg/mes
- IBN 150 mg/mes



Endocrine Practice Vol 22 (Suppl 4) 2016: 1-42

Medicina Buenos Aires 2017: 17, 46-60

Bifosfonatos Orales

- Limitaciones:
- Biodisponibilidad y conveniencia: Limitada absorción VO, en ayunas, con abundante agua (no mineral), deben alejarse ≥ 30 min del desayuno los de toma semanal y 60 min los de toma mensual.



Bifosfonatos

- Efectos adversos:
- Oral: 10% Esofagitis (limitación en ERGE, no acostarse/agacharse luego de la toma) duodenitis
- Oral/EV: Hipocalcemia
- Reacción fase aguda (hasta 10%)
- Inflamación ocular < 1%
- Nefrotoxicidad: excepcional e idiosincrática.
No se usa en CI Cr < 30-35 ml/min



Bifosfonatos Adversos a largo plazo

- Osteonecrosis mandibular (ONJ)
 - Exposición del maxilar q no cierra luego de 8 semanas
 - Antirresortivos o antiangiogénicos
 - En pacientes sin radioterapia
 - Extracción dentaria puede ser desencadenante
 - Rara en osteoporosis: se estima 0.001%-0.01%

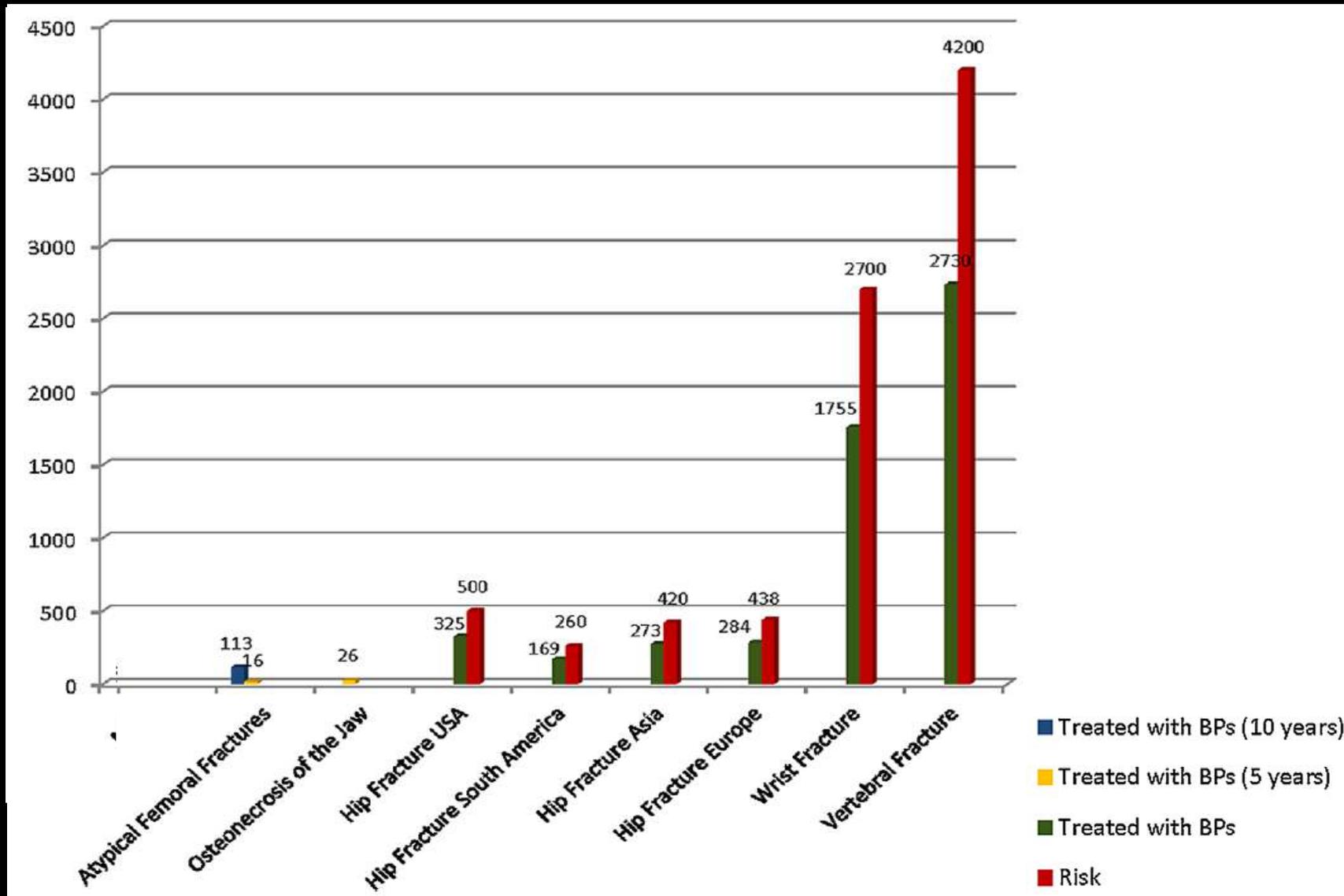


Bifosfonatos Adversos a largo plazo

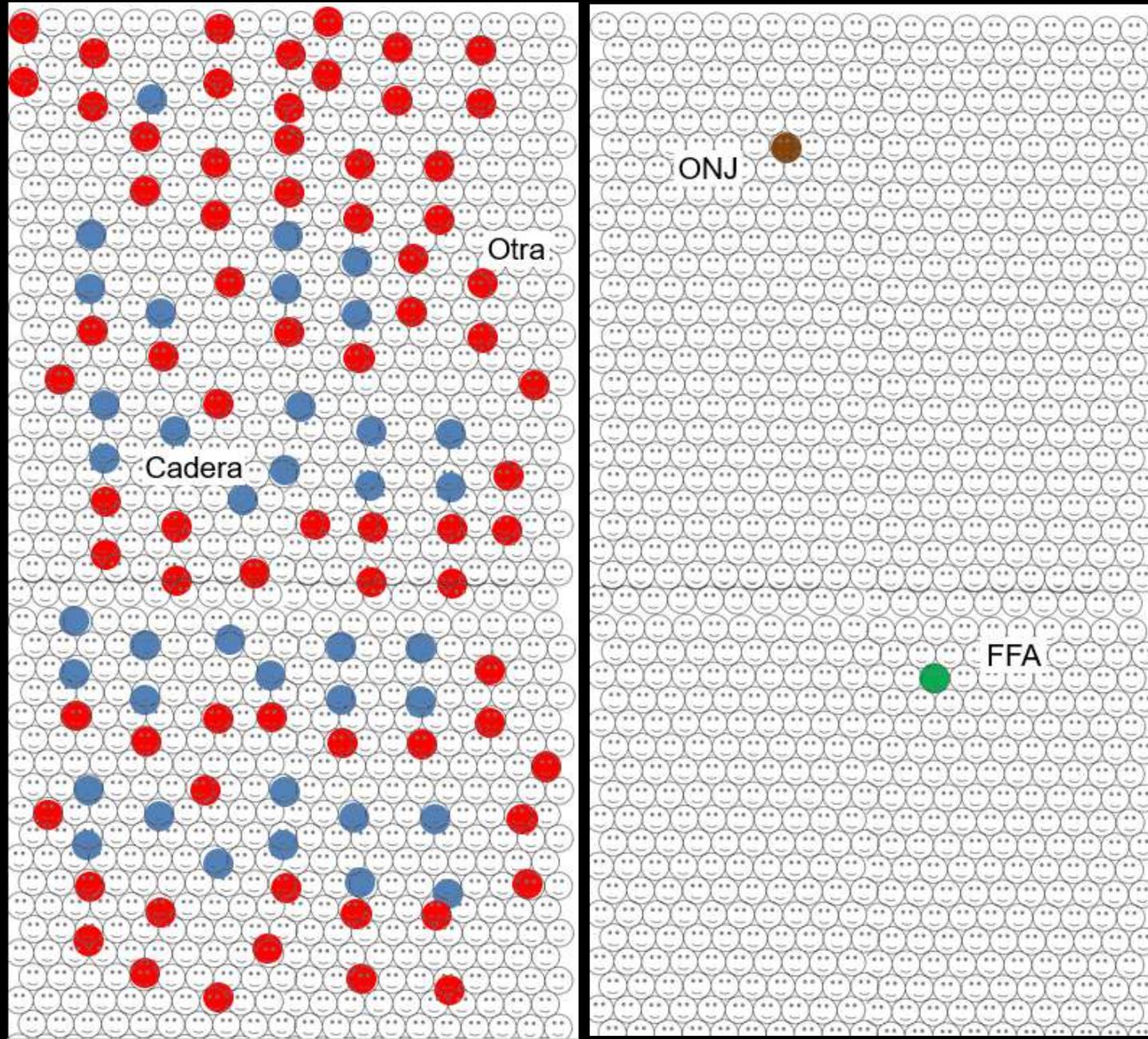
- Fractura femoral atípica (FFA); Subtrocantéricas o diafisarias
- Criterios mayores (4 de 5):
 - Trauma bajo impacto
 - Inicio en Cortical lateral Transversa
 - Completa
 - Engrosamiento perióstico localizado
 - Ausencia de conminución
- Criterios menores: Bilateralidad, Dolor previo, Retraso consolidación
- Puede haber dolor prodromico (fx incompleta)



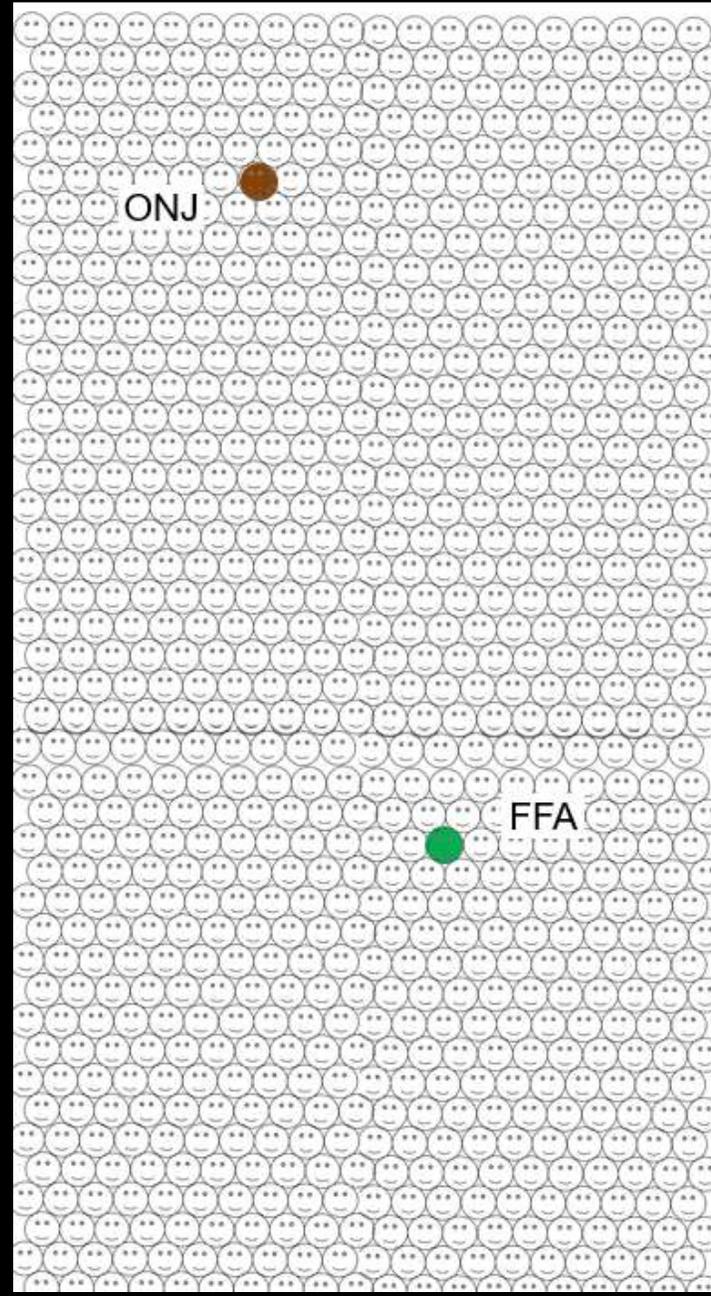
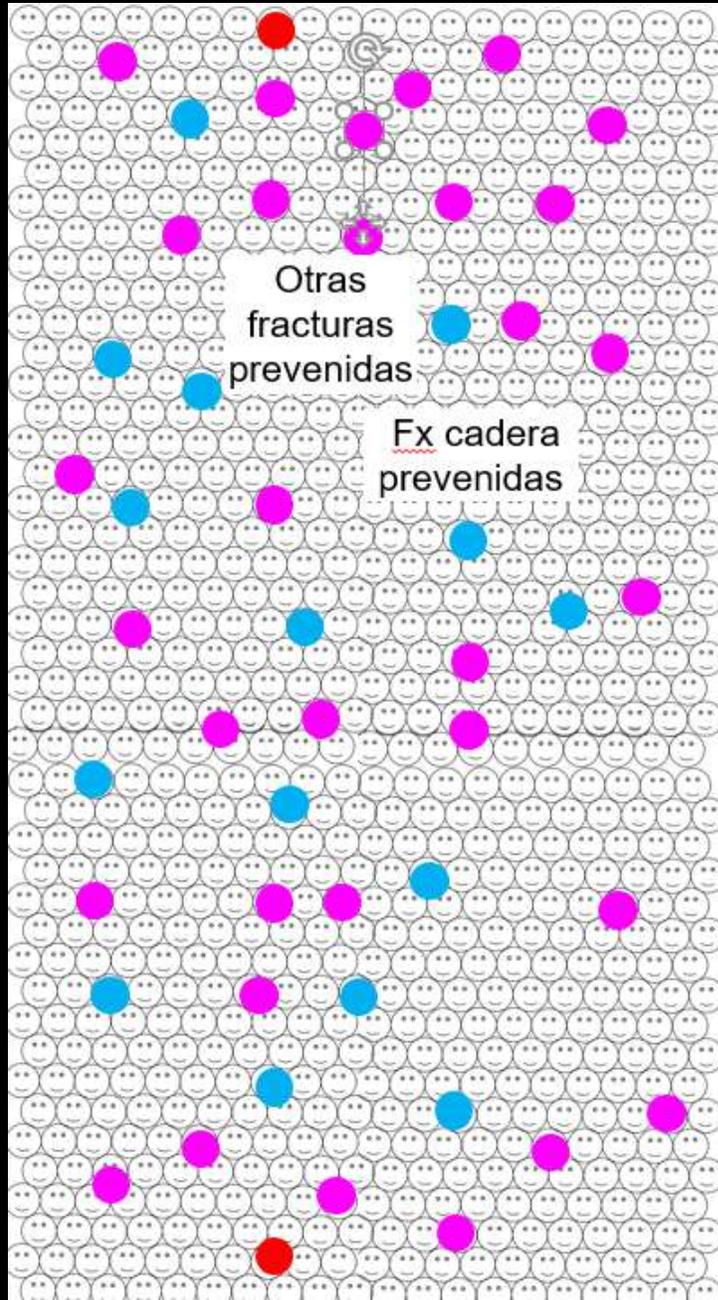
Incidencia cada 100000 personas año



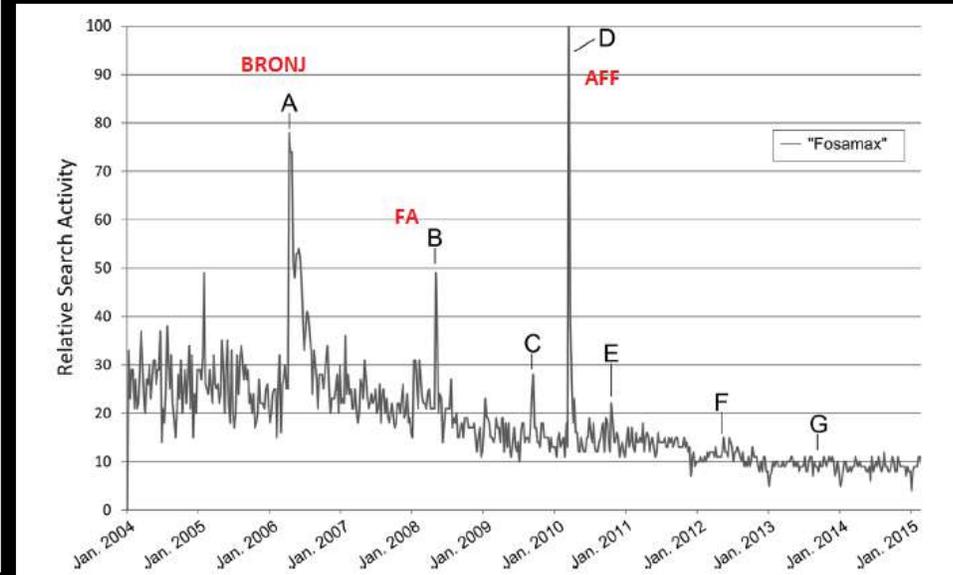
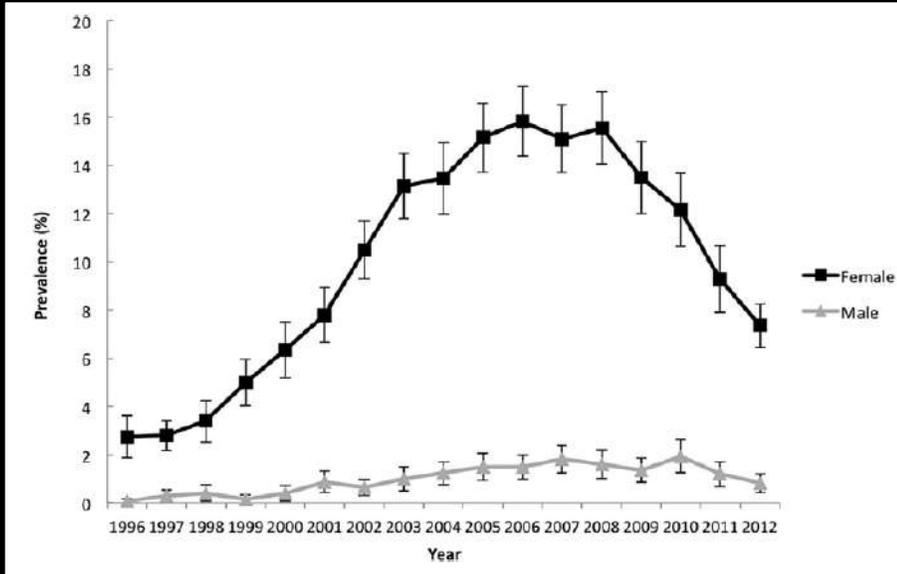
♀ 75 años T-score cuello femoral -3.



♀ 75 años T-score cuello femoral -3.



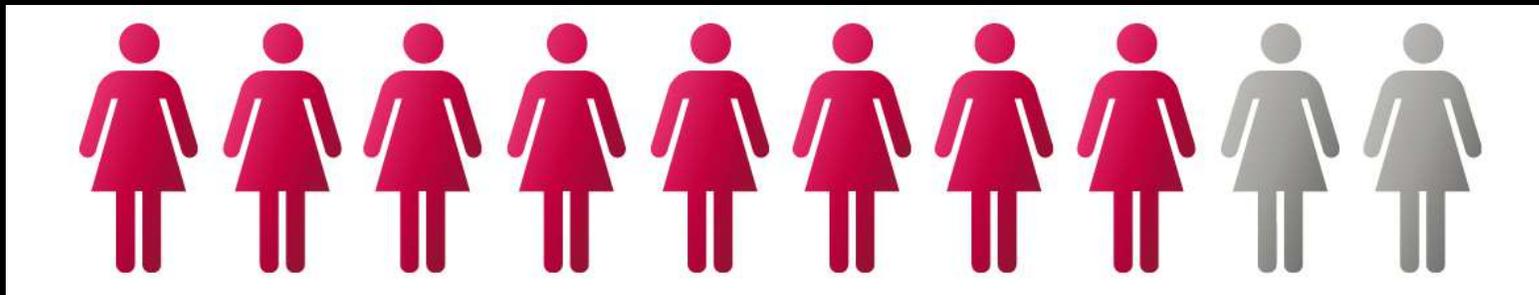
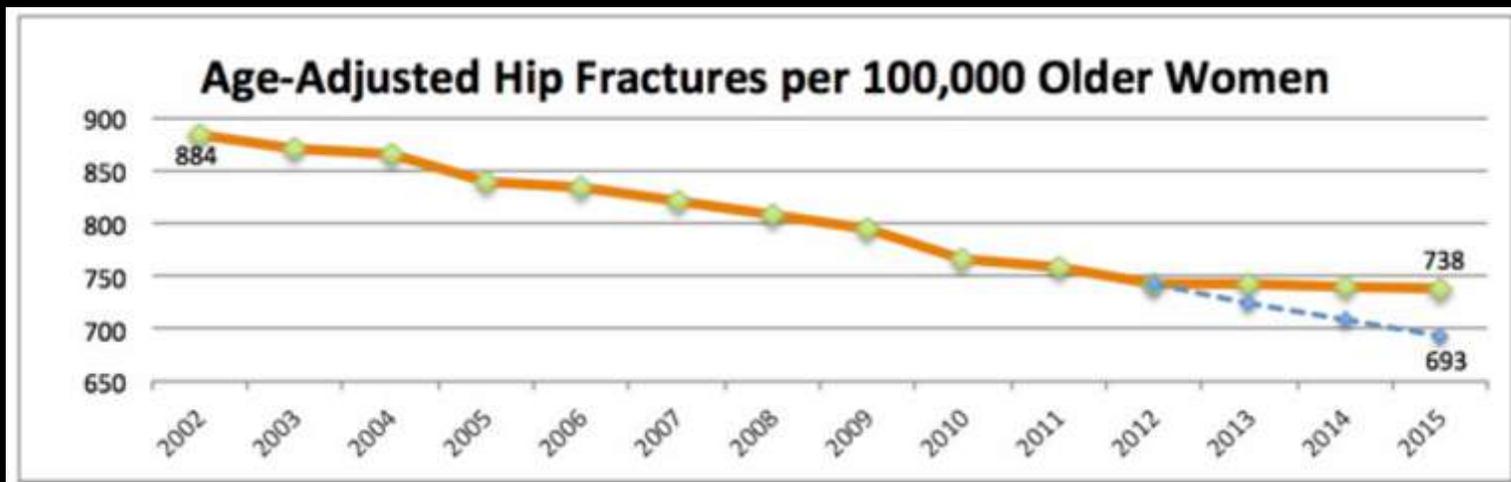
Tratamiento con BF entre 1996-2012



Jha S et al. JBMR 2015; 30: 2179-87

Sundeep Khosla and Elizabeth Shane. JBMR 2016; 31: 1485-87.

Fractura de cadera



Fx cadera $\leq 20-30\%$ recibe tratamiento por osteoporosis

POBLACION DE ALTO RIESGO SUBTRATADA

Elloy Gibson y col 2004, Giangregorio y col 2006

Rabenda V y col 2008

ASBMR task Force JBMR 2012

Bifosfonatos EV

- Pamidronato no está aprobado para OP
- Ibandronato EV 3 mg/3 meses solo aprobado en ♀
- Ac Zoledrónico 5 mg/año: mejor adherencia!!!!

- Comparte adversos con VO: > frecuencia de síndrome de fase aguda
- ZLD > incidencia de Fibrilación Auricular
citoquinas? Hipocalcemia?



Duración del Tratamiento con Bifosfonatos

5 años (VO)

3 años (ZLD)



Evaluar
Riesgo-
Beneficio

Considerar “vacaciones”
(interrupción temporal) en ↓ R
(osteopenia/sin fracturas)

Objetivo: balance e/ eficacia anti
fractura y la seguridad a largo plazo

Seguimiento: DMO y marcadores
remodelado c/ 1-2 años.

Evaluar reiniciar si ↓DMO > 3-5%
o ↑ marcadores > 25-30%

El efecto de los
bifosfonatos persiste
mas allá de su
discontinuación por
su adherencia al
hueso, aunque en
menor medida

Esto lo distingue de
todo otro tratamiento
para la OP

Duración del Tratamiento con Bifosfonatos

5 años (vo)

3 años (ZOL)

✓ Prolongar el tratamiento
en pacientes de ↑ RIESGO



Evaluar
Riesgo-
Beneficio



Considerar “vacaciones”
(interrupción temporal) en ↓ R
(osteopenia/sin fracturas)

Objetivo: balance e/ eficacia anti
fractura y la seguridad a largo plazo
Seguimiento: DMO y marcadores
remodelado c/ 1-2 años.
Evaluar reiniciar si ↓DMO > 3-5%
o ↑ marcadores > 25-30%

-Fractura mayor previa
-Fractura intra tratamiento
-T score CF < -2.5
-T-score CF <-2 con fractura
vertebral

10 años oral (FLEX < Fx clínicas)
6 años ev (HORIZON Ext < Fx
morfológicas)
Considerar otras opciones

Estrógenos / SERMs

- E+P/E → ↓ Pérdida DMO y Fx vertebrales clínicas 35-36% y cadera 33-35%
- Efecto evanescente con la cesación
 - Adv corto plazo: enf CV (**no en jóvenes**) y cerebrovasc, TVP
 - Mediano plazo: hiperplasia endometrial
 - Largo plazo: neoplasias hormonodeptes (mama RR1.2-1.8).
- SERMS comparten eficacia y adversos CV, no aumentan el R de neoplasias, empeoran el síndrome climatérico
- Opciones: Estrogenos + bazedoxifeno
- Indicación actual: síndrome climatérico + R de fractura + ausencia de neoplasia hormonodependiente o alteraciones trombóticas con < 6 años desde la menopausia
- Duración: hasta la edad promedio de la menopausia (54 años), puede considerarse su extensión

Denosumab

- 2011 - AcMO RANKL antirresortivo
- 60 mg SC semestral
- ↓ el R de fracturas vertebrales y clinicas aún en el tratamiento a largo plazo
- < eficacia en ptes con ttos previos
- Sin metabolismo renal, *podría* usarse en ERC (Riesgo de hipocalcemia)
- Recientemente aprobado x FDA p OP masculina y OI glucocorticoides

Denosumab

- Efecto evanescente con suspensión y dependencia de continuidad del tratamiento para obtener efectos terapéuticos.
- Adversos: celulitis (0.3 vs 0.1%) Eccema (3 vs 1.7%), hipocalcemia (FR ERC), FFA, ONJ, fracturas post suspensión
- Indicaciones: Pacientes con muy alto Riesgo de fracturas y compliance adecuada, profesional entrenado en el uso
- Duración: Puede prolongarse, no están indicadas las vacaciones

Teriparatide

- Unico anabólico óseo disponible
- Muy costoso
- 20 ug SC / dia para uso maximo 2 años
- Buena tolerancia y escasos adversos
- Contraindicado: pacientes en riesgo de osteosarcoma, metástasis ósea de cánceres, cáncer óseo primario, hiperparatiroidismo e hipercalcemia.
- Reservado para pacientes con antecedente de fracturas u OP muy severa en el contexto de un plan racional

Definición Falla

- ≥ 1 año de tratamiento para evaluar la respuesta
 - \downarrow DMO significativa durante el tratamiento (DMO en el mismo centro $\downarrow \geq 3-5\%$)
 - Fractura luego de un año de tratamiento (puede no representar una falla si es la primer fractura)
- Considerar el cambio del tratamiento

Selección de tratamientos

- Diseñar un plan racional y a muy largo plazo
- Elegir la secuencia de fármacos para permitir el mejor efecto de cada uno
- Tener en cuenta el riesgo actual (FRAX[®])
- Estimar el riesgo a largo plazo (edad, antecedentes personales y familiares)

AAACE/ACE 2016 POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS TREATMENT ALGORITHM

Lumbar spine or femoral neck or total hip T-score of ≤ -2.5 , a history of fragility fracture, or high FRAX® fracture probability*

Evaluate for causes of secondary osteoporosis

Correct calcium/vitamin D deficiency and address causes of secondary osteoporosis

- Recommend pharmacologic therapy
- Education on lifestyle measures, fall prevention, benefits and risks of medications

No prior fragility fractures or moderate fracture risk**

- Alendronate, denosumab, risedronate, zoledronic acid***
- Alternate therapy: Ibandronate, raloxifene

Reassess at least yearly for response to therapy and fracture risk

Increasing or stable BMD and no fractures

Consider a drug holiday after 5 years of oral and 3 years of IV bisphosphonate therapy

Resume therapy when a fracture occurs, BMD declines beyond LSC, BTM's rise to pretreatment values or patient meets initial treatment criteria

Progression of bone loss or recurrent fractures

- Assess compliance
- Re-evaluate for causes of secondary osteoporosis and factors leading to suboptimal response to therapy

- Switch to injectable antiresorptive if on oral agent
- Switch to teriparatide if on injectable antiresorptive or at very high risk of fracture

Prior fragility fractures or indicators of higher fracture risk**

- Denosumab, teriparatide, zoledronic acid***
- Alternate therapy: Alendronate, risedronate

Reassess at least yearly for response to therapy and fracture risk

Denosumab

Continue therapy or consider adding teriparatide if progression of bone loss or recurrent fractures

Teriparatide for up to 2 years

Sequential therapy with oral or injectable antiresorptive agent

Zoledronic acid

- If stable, continue therapy for 6 years****
- If progression of bone loss or recurrent fractures, consider switching to teriparatide

* 10 year major osteoporotic fracture risk $\geq 20\%$ or hip fracture risk $\geq 3\%$. Non-US countries/regions may have different thresholds.

** Indicators of higher fracture risk in patients with low bone density would include advanced age, frailty, glucocorticoids, very low T scores, or increased fall risk.

*** Medications are listed alphabetically.

**** Consider a drug holiday after 6 years of IV zoledronic acid. During the holiday, another agent such as teriparatide or raloxifene could be used.



Derivación al especialista

- Fracturas por fragilidad y DMO normal
- Fracturas recurrentes o pérdida progresiva de DMO en pacientes con tratamiento sin causas tratables de pérdida
- Osteoporosis muy severa, características inusuales o causas secundarias endocrinas
- Condiciones que complican el manejo (ERC, HPT, malabsorción)

Cual representa mejor su práctica habitual en la evaluación del impacto óseo en pacientes tratados con GC >3 meses

1. Evaluo factores de riesgo clínico
2. Solicito DMO
3. Solicito radiografías
4. Sugiero evaluación por un especialista
5. Ninguna

Osteoporosis inducida por corticoides

Corticoterapia: Osteoporosis inducida x GC (OIG)

- GC > 6 meses 30% OP: R fx 30-50% (ppal// vertebrales)
- R fx ↑↑ durante los 1° 3-6 meses
- Pérdida ósea lenta en tiempos prolongados.
- Tto OIG ≠ posibles **fracturas c DMO normales.**
- TTO: agresivo, precoz, tener en cuenta dosis, tiempo y vías de administración del GC, enfermedad de base, sexo y edad.
- DMO desplazada: considerar Fx x fragilidad y R de Fx a 10 años (FRAX ®)

Corticoterapia: OIG

Si planeo GC \geq 3 meses \rightarrow EVALUAR

- HC: antec de fx personales y familiares
- Causas secundarias de OP y Fcos q afecten la masa ósea
- Ex físico: talla basal, peso, características (cifosis, etc)
- Laboratorio general - óseo y mineral: Ca, 25(OH)D
- Radiografía de raquis dorsal y lumbar perfil.
- Densitometría ósea (DMO).
- Evaluar R Fx \rightarrow **FRAX** o evaluación clínica cualitativa teniendo en cuenta FR (sexo, edad, peso, talla, fracturas previas, fractura de cadera familiar, tabaquismo, alcoholismo, AR, GC, DMO cuello femoral)

Corticoterapia: OIG

Si planeo GC \geq 3 meses \rightarrow EVALUAR

Ningún tratamiento puede considerarse 100% seguro desde el punto de vista óseo

Usar la menor dosis y el menor tiempo posible

Usar medidas preventivas iguales a la población general con OP

Corticoterapia: Medidas generales para la prevención y/o tratamiento de la OIG

- Tto > 3 meses o previsto > a 3 meses (o del inicio ante ↑↑ dosis)
- Premenopausicas y ♀ < 50:
 - sin fx prevenir (considerar derivar a endocrinologo para seguimiento densitométrico y clínico si requiere tto por largos periodos)
 - Con fracturas previas o intratratamiento derivar a endocrinólogo
- Postmenopáusicas y ♀ > 50:
 - Dosis < 7,5 mg/ de prednisona o equivalente (6 de delti) realizar FRAX
 - si es bajo R (<10% Fx mayor) de fracturas prevenir
 - Si es moderado (10-19%) u alto (>20) derivar a endocrinólogo
 - Dosis > 7,5 por 3 meses derivar a endocrinologo (tempranamente!!!!)

Nota: Se considera muy alta dosis de GC a > 30 mg/ dia o 5 gramos/año de prednisona

Corticoterapia: Medidas generales para la prevención y/o tratamiento de la OIG

- **Criticas a las guias ACR 2017**
- Estratifica en $>$ y $<$ 40
- Umbrales para el tratamiento muy altos en personas jóvenes y énfasis en la DMO
- Tratamiento preferido con bifosfonatos orales inicial en la mayoría de los casos
- Opinión personal: Considero que el abordaje propuesto puede ser insuficiente para la mayoría de los pacientes
- Se encuentran en desarrollo guias argentinas con metodología GRADE, publicación programada 2021

Conclusiones

- El mejor predictor de riesgo de fracturas por fragilidad es el antecedente personal de fracturas por fragilidad
- En ausencia de fracturas la DMO es el mejor predictor (ampliamente disponible)
- La magnitud de los esfuerzos terapéuticos debe ajustarse al riesgo de fractura (FRAX) y no a la DMO
- La selección de tratamientos debe realizarse en el contexto de una planificación a largo plazo

Que diagnóstico sospecha en este caso

41 años

Cirugía Bariátrica

Calcemia 8,2 mg/dl

Fosfatemia 2,5 mg/dl

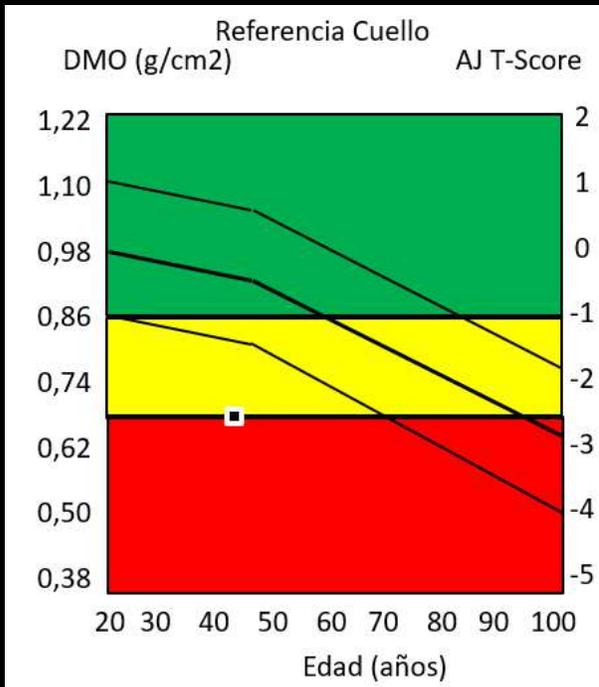
FAL 426 UI/L (VR 40-100)

25OH vitamina D <4

CFI 0,700
g/cm²

T-Score -2,5

Z-Score -2,5



1. Normal
2. Osteopenia
3. Osteoporosis
4. Baja masa ósea para la edad
5. Masa ósea normal para la edad
6. Osteomalacia

Osteomalacia

20 de Octubre 2020

Betiana Perez

betianamperez@gmail.com

Medica especialista en endocrinología y Osteologia

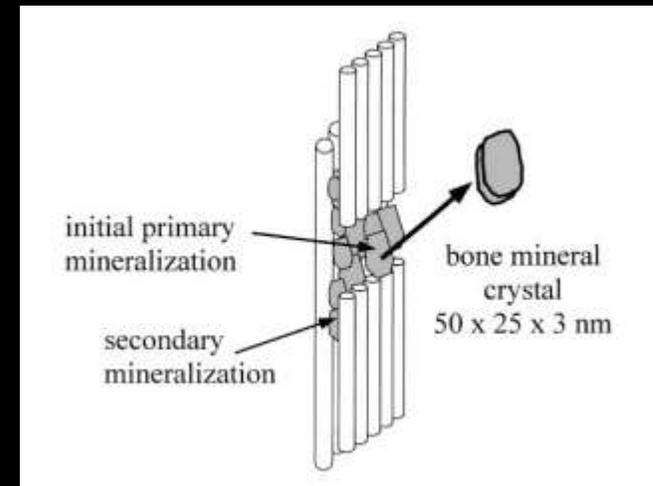
División Endocrinología Hospital Durand

Osteomalacia

- Enfermedad metabólica ósea caracterizada por alteraciones de la mineralización ósea que ocurre luego de finalizado el crecimiento
- Del griego “hueso blando”

Fisiopatogenia

- Mineralización: deposición cristales sobre matriz osteoide.
 - Concentración Ca y P
 - Concentración controlada de inhibidores de la mineralización.
 - pH 7.4-7.6
 - Osteoide



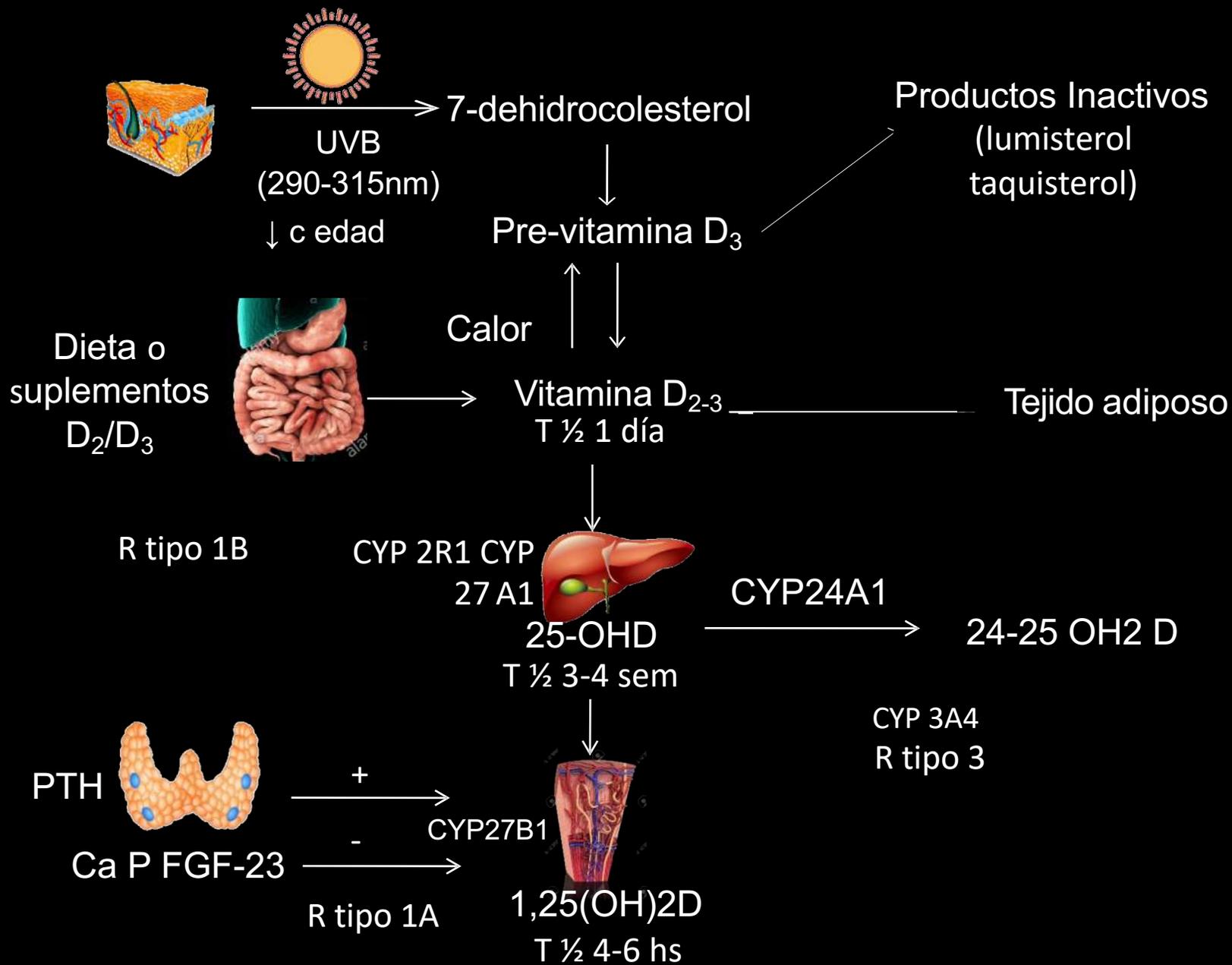
Osteomalacia – Etiología, clasificación y patogenia

- Enfermedades caracterizadas por alteraciones de la mineralización ósea
 - Deficiencia de vitamina D o resistencia
 - Deficiencia de calcio
 - Déficit de fosfato
 - Inhibidores de la mineralización

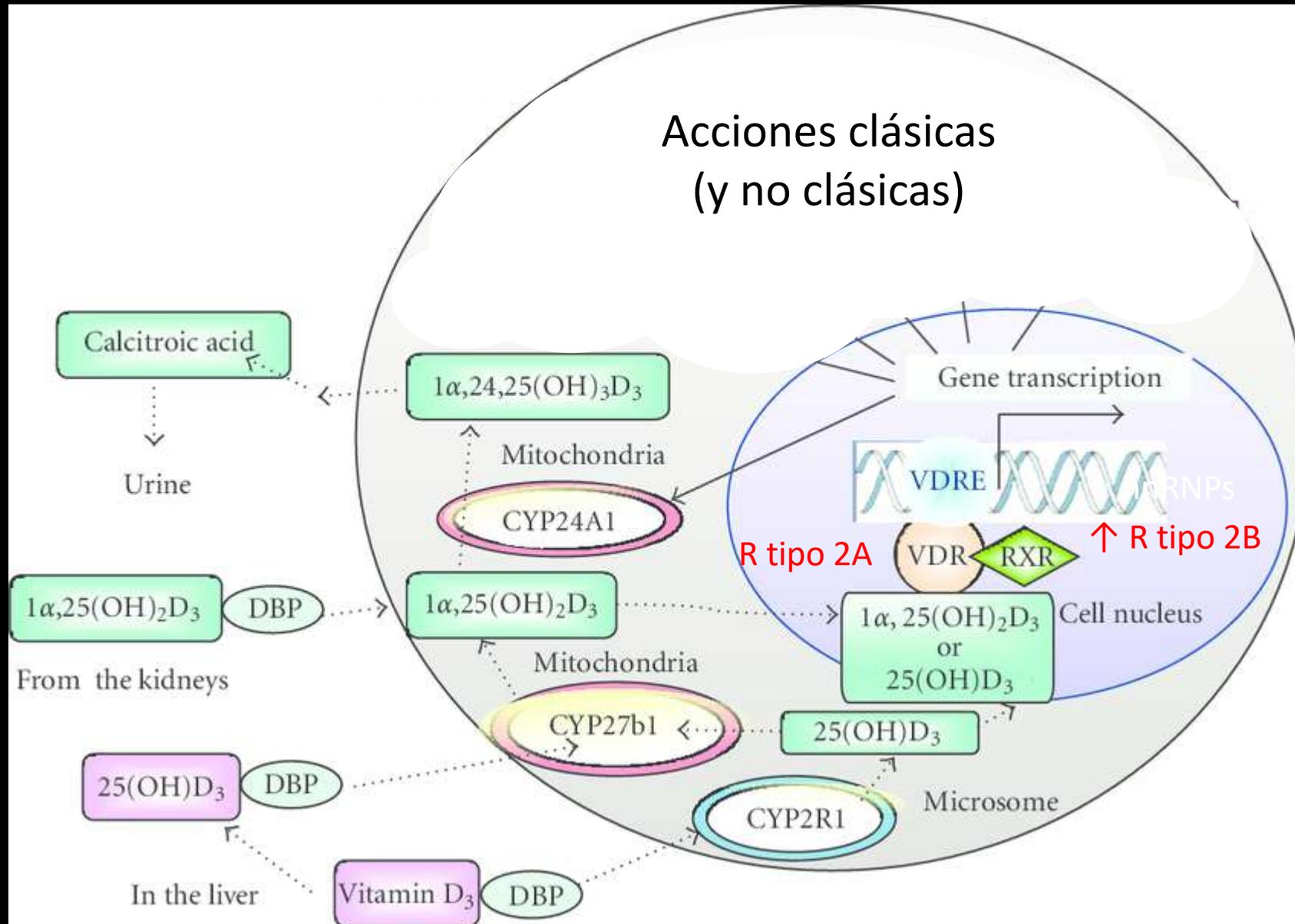
Osteomalacia – Etiopatogenia

- Deficiencia de vitamina D o resistencia
 - Baja exposición solar o baja ingesta
 - Malabsorción
 - Alteración 25 hidroxilación: cirrosis severa (excepcional)
 - Alteración 1 α hidroxilación: ERC, hipoparatiroidismo
 - Perdidas: Sme nefrótico
 - Catabolismo: inductores enzimáticos
 - Raquitismo vitamina D dependiente o resistente

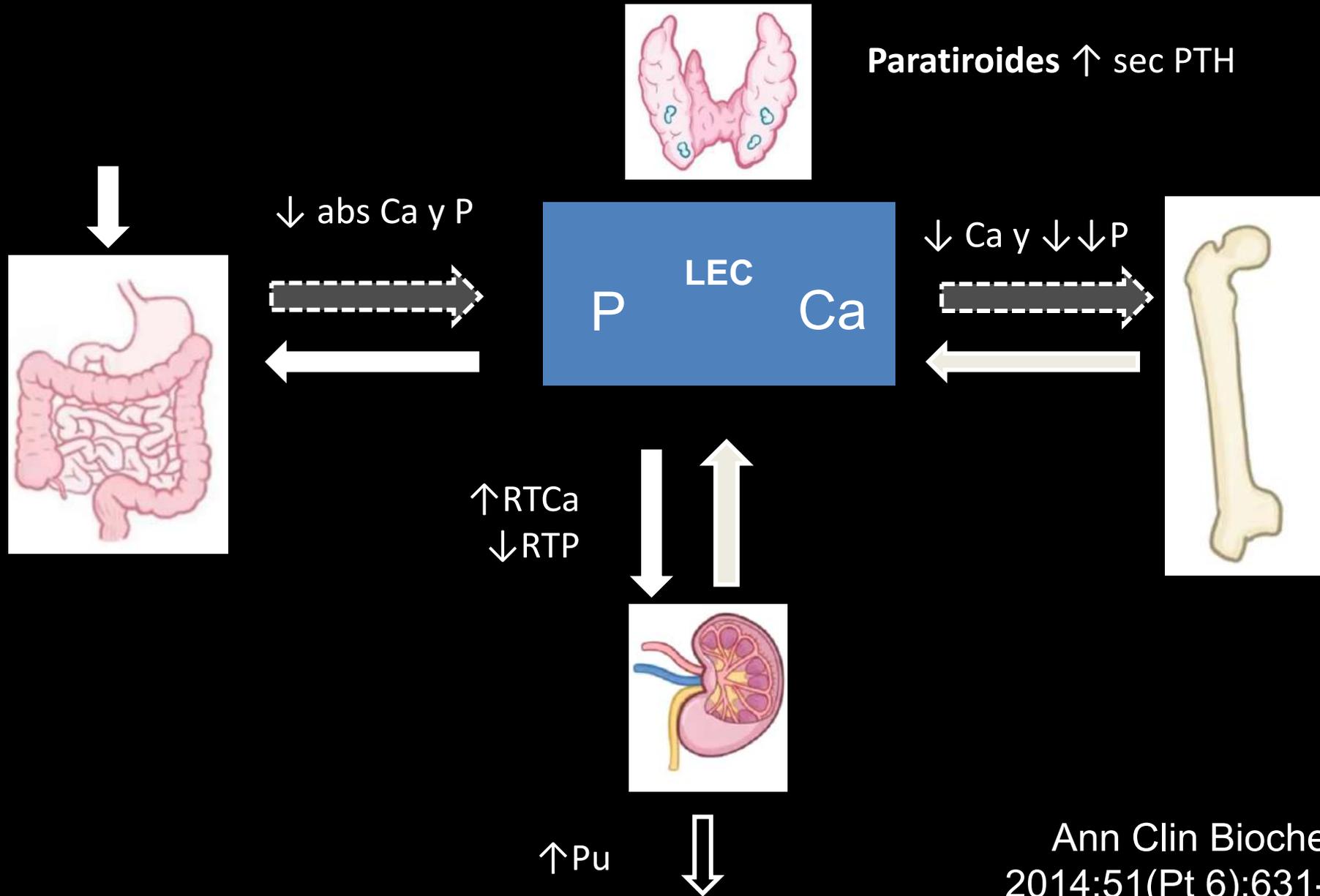
Metabolismo vitamina D



Mecanismo de acción

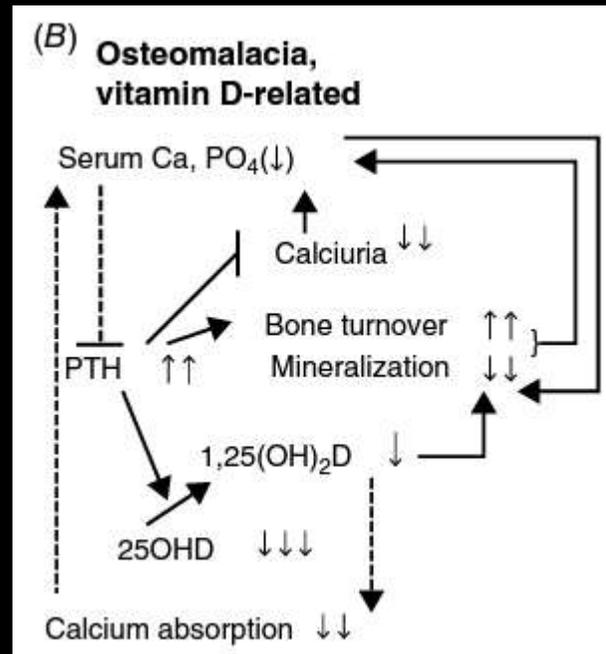


↓ o Resistencia a Calcitriol



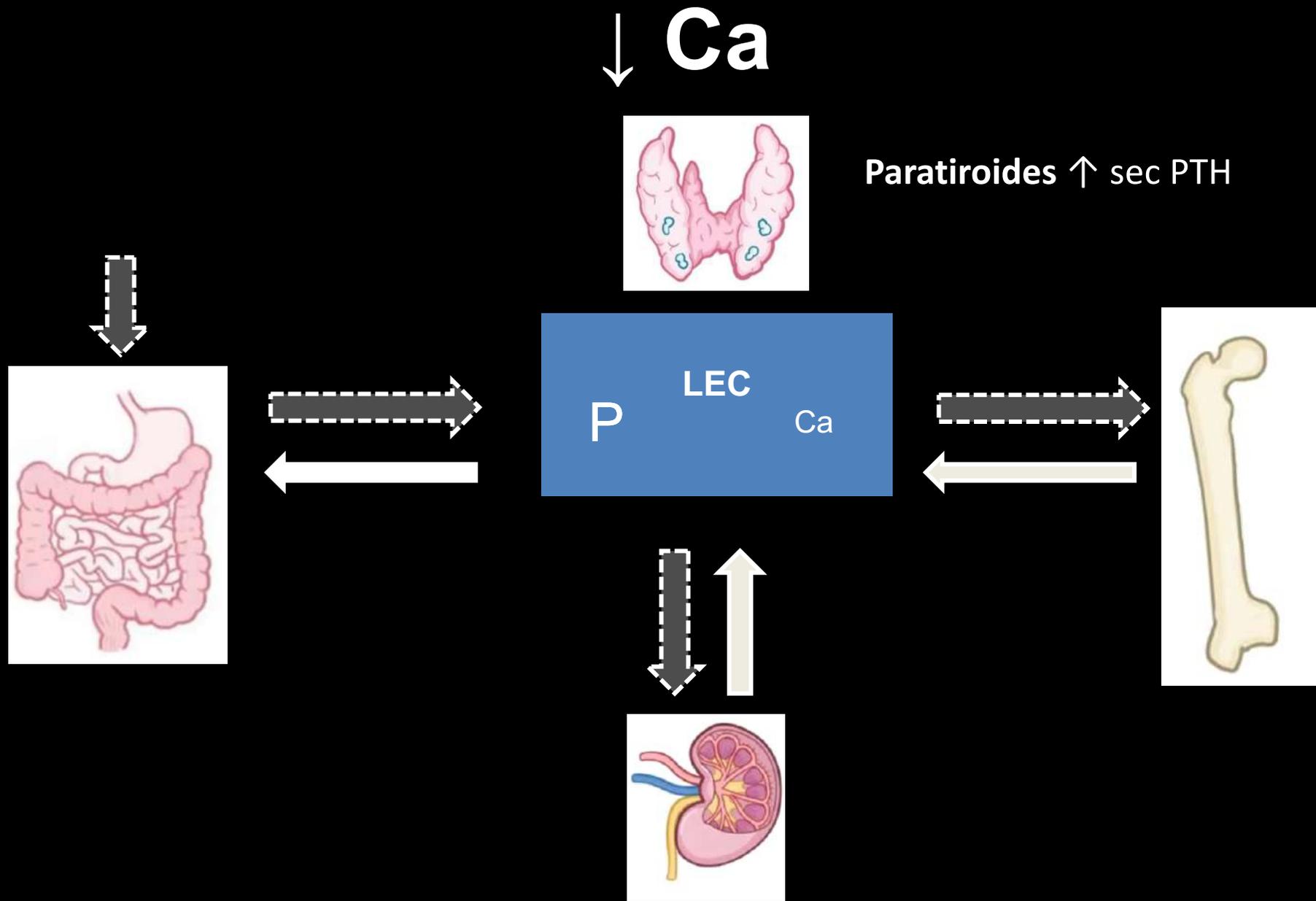
Osteomalacia - Deficiencia de vitamina D o resistencia

- ↓ Calcitriol o resistencia
 - ↓ Absorción intestinal de calcio
 - ↑ PTH



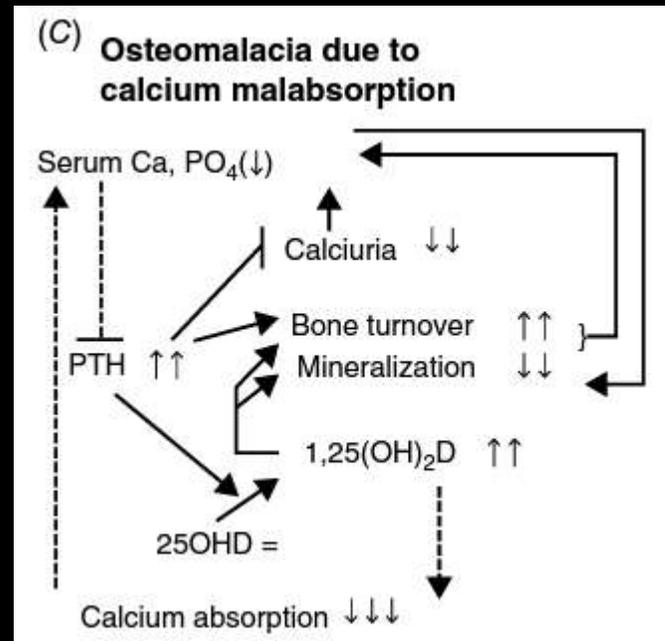
Osteomalacia – Etiopatogenia (2)

- Deficiencia de calcio sin alteraciones de la vitamina D
 - Deficiencia nutricional severa
 - Malabsorción
 - Hipercalciuria (asociada a hiperfosfaturia)



Osteomalacia - Deficiencia de Calcio

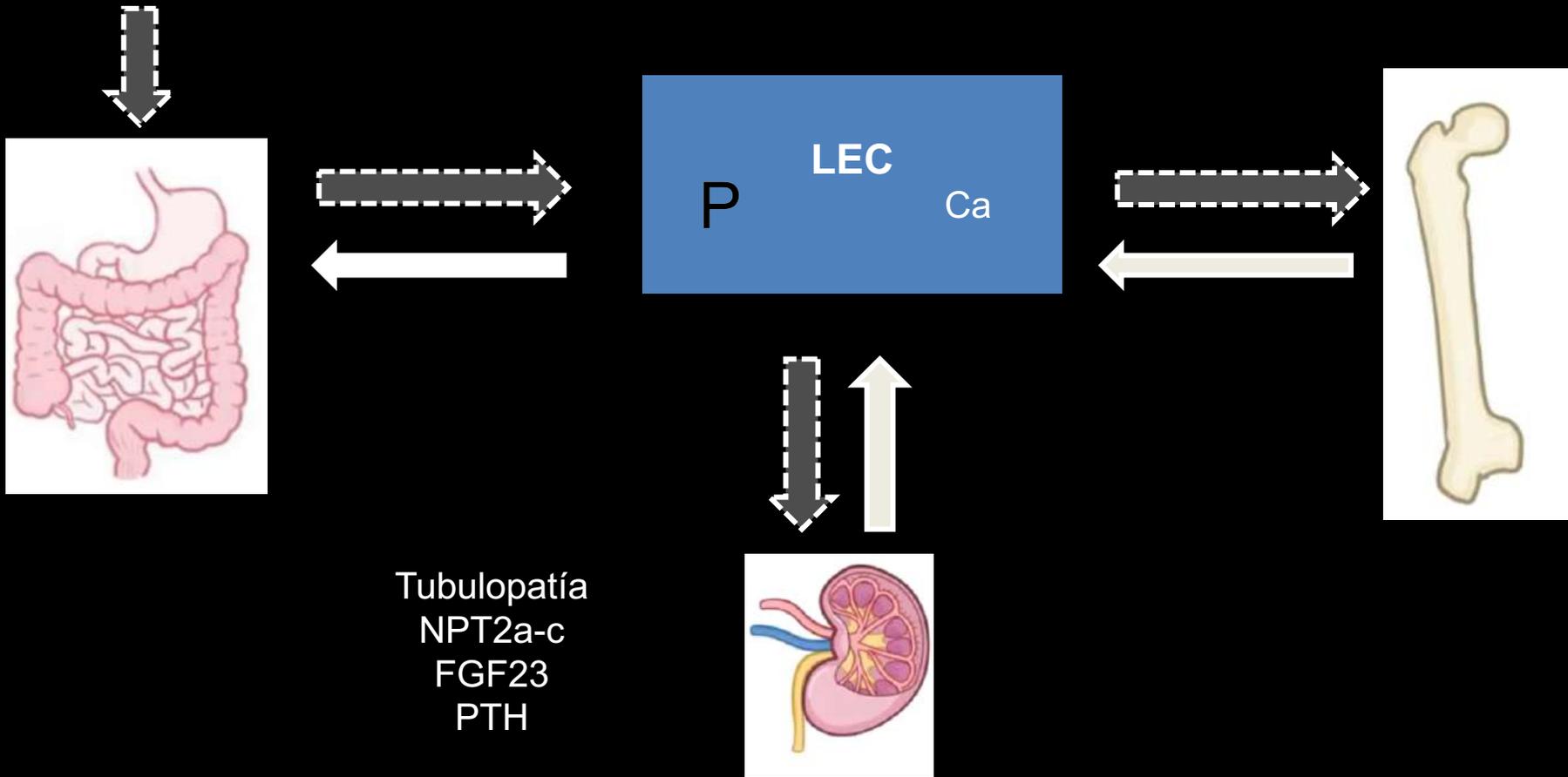
- ↓↓↓ Calcio
– ↑ PTH



Osteomalacia – Etiopatogenia (3)

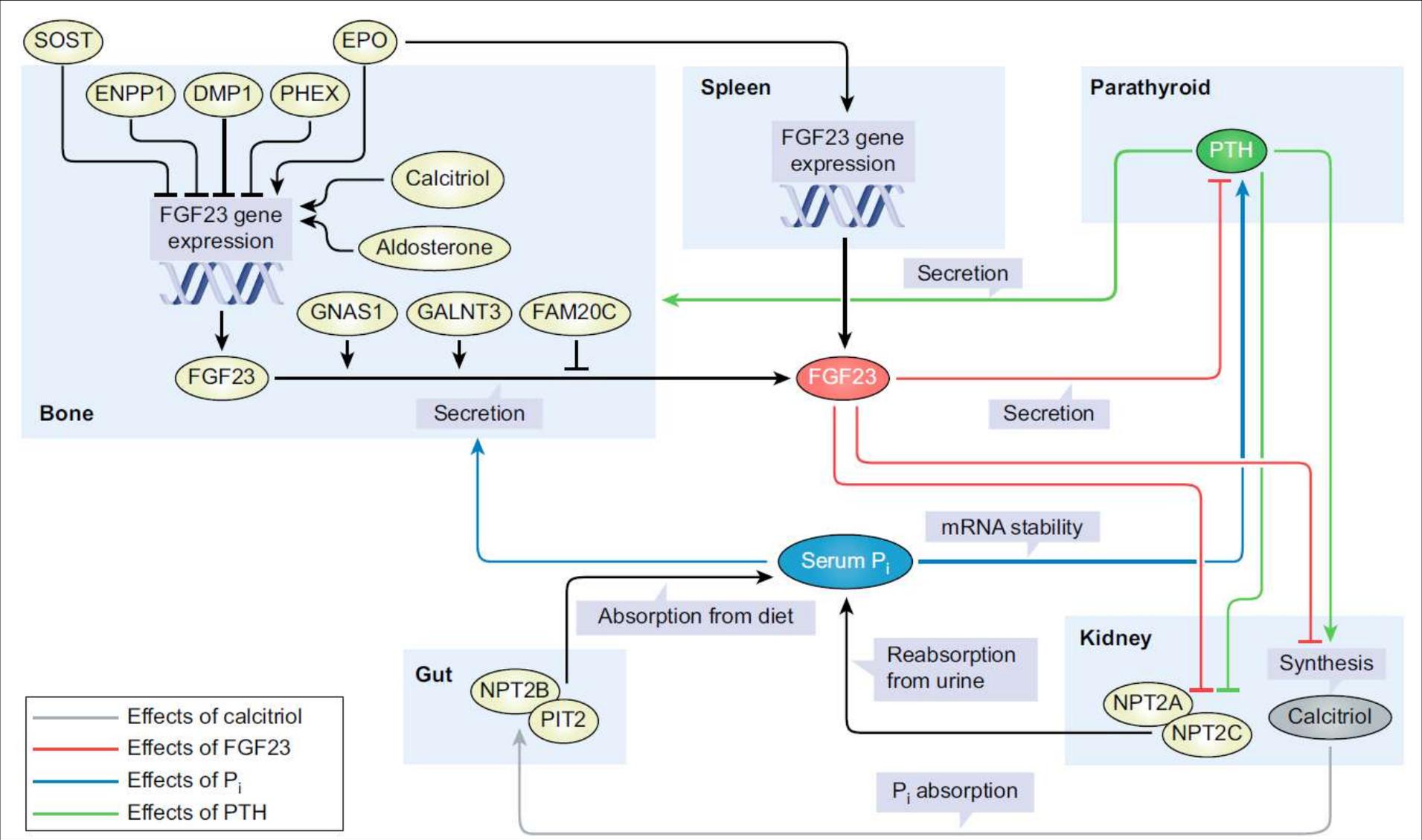
- Deficiencia de Fosfato
- Restricción severa de la ingesta: Malnutrición, Anorexia
- Menor absorción:
 - Quelantes
 - Deficiencia de vit D (se suma HPT)
 - Malabsorción
 - Diarrea crónica
- Pérdida renal
 - Tubulopatías: Síndrome de Fanconi, R hipofosfatemico con hipercalciuria (SLC34A3), Dent (CLCN5/OCRL)
 - FGF23 dependientes
 - PTH dependientes

↓ P



Tubulopatía
NPT2a-c
FGF23
PTH

FGF23



Osteomalacia - Deficiencia de Fosfato

Table 2 FGF23-related hypophosphatemic rickets and osteomalacia

X-linked dominant hypophosphatemic rickets/osteomalacia (XLH): mutations in the <i>PHEX</i> gene
Autosomal dominant hypophosphatemic rickets/osteomalacia (ADHR): mutations in <i>FGF23</i> gene
Autosomal recessive hypophosphatemic rickets/osteomalacia 1 (ARHR1): mutations in the <i>DMP1</i> gene
Autosomal recessive hypophosphatemic rickets/osteomalacia 2 (ARHR2): mutations in the <i>ENPP1</i> gene
Hypophosphatemic disease with dental anomalies and ectopic calcification: mutations in the <i>FAM20C</i> gene
McCune–Albright syndrome/fibrous dysplasia
Linear sebaceous nevus syndrome
Tumor-induced rickets/osteomalacia
Hypophosphatemic rickets/osteomalacia caused by saccharated ferric oxide or iron polymaltose

DMP1 dentin matrix acidic phosphoprotein 1, *ENPP1* ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1, *FAM20C* family with sequence similarity 20, member C, *FGF23* fibroblast growth factor 23, *PHEX* phosphate-regulating endopeptidase homolog, X-linked

Trastornos hereditarios hipofosfatemicos

Enfermedad	Gen	Hallazgos	FGF-23
XLH	PHEX	Inicio en la infancia. Raquitismo y caries dentarias	↑
ADRH	FGF-23	Inicio en edad variable. Puede remitir y recurrir espontáneamente	↑↔
ARHR	DMP-1	Puede haber consanguinidad entre los padres	↑
HHRH	SLC34A3	↑ 1,25(OH) ₂ D, ↑Ca _v , ↓PTH y nefrocalcinosis	↓
Fanconi	Varios	Glucosuria, aminoaciduria, hipercalciuria y acidosis tubular proximal	↓

XLH: raquitismo hipofosfatémico familiar; ADRH: raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante; ARHR: raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo; HHRH: raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalciuria. PHEX: *phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome*, DMP-1: *dentin matrix protein 1*. ↑: elevado; ↓: disminuido; ↔: sin cambio.

Osteomalacia – Etiopatogenia (4)

- Alteraciones de la mineralización
 - Acidosis metabólica: ERC ATR
 - Toxicidad por aluminio
 - Fluorosis, cadmio
 - Fármacos: etidronato
 - Hipofosfatasa
 - Alteraciones de la matriz:
 - OI tipo VI
 - Fibrogenesis imperfecta ossium
 - Osteomalacia axial

Osteomalacia – Etiopatogenia (5)

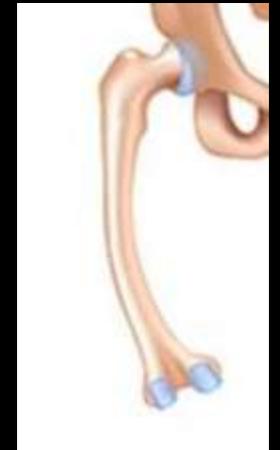
- Mixtas
 - Enfermedad celiaca
 - Gastrectomía
 - Intestino corto
 - Cirugía bariátrica malabsortiva
 - Pancreatitis crónica
 - Hepatopatías crónicas
 - ERC

Epidemiología

- Infrecuente
- Riesgo: piel oscura / vestimenta / protección solar
- Ancianos: estudios antiguos prevalencia de 3,7% (2-5%)
- Niveles de vitamina D exactos no se conocen
- Patologías gastrointestinales
- Osteomalacia Hipofosfatemica por tumor productor de FGF23:
50 años promedio

Osteomalacia – Clínica

- Dolor óseo y muscular
- Debilidad Muscular: proximal
- Dificultad para deambular
- Deformidad esquelética
- Fracturas
- Síntomas de hipocalcemia (calciopénicos)



Osteomalacia – Bioquímica

- ALP (FAL)
- 25 OH vitamina D < 6-12 ng/ml
- Calcio
- Fosforo

- Inespecíficos: ↑PTH, MRO
- Causas especiales: FGF23, 1,25(OH)₂D

Osteomalacia – Bioquímica

- Calciuria
 - <100 mg / <50 mg Ca/gCr
- Fosfaturia / RTP / TmP-GFR

$$\text{RTP} = 1 - \left[\frac{\text{Pu} \times \text{CrP}}{\text{Pp} \times \text{Cru}} \right] \quad \text{VR: } >0.85 \text{ u } 85\%$$

Osteomalacia – Bioquímica

- TmP/GFR: nivel teórico de P debajo del cual se reabsorbería todo el P que fuera filtrado. Si RTP es bajo (≤ 0.86) se calcula así:
- $TmP/GFR = RTP \times \text{fosfatemia}$
- Valor referencia (unidad mg/dl)

	hombres		mujeres			min	max
edad	min	max	min	max	nacimiento	4,4	10,6
25-35	3,1	4,2	3,0	4,5	3 meses	4,6	10,2
45-55	2,8	4,2	2,7	4,4	6 meses	3,6	8,0
65-75	2,5	4,2	2,5	4,2	2-15 años	3,6	7,6

Interpretación: valores bajos sugieren pérdida renal

Osteomalacia – Imágenes

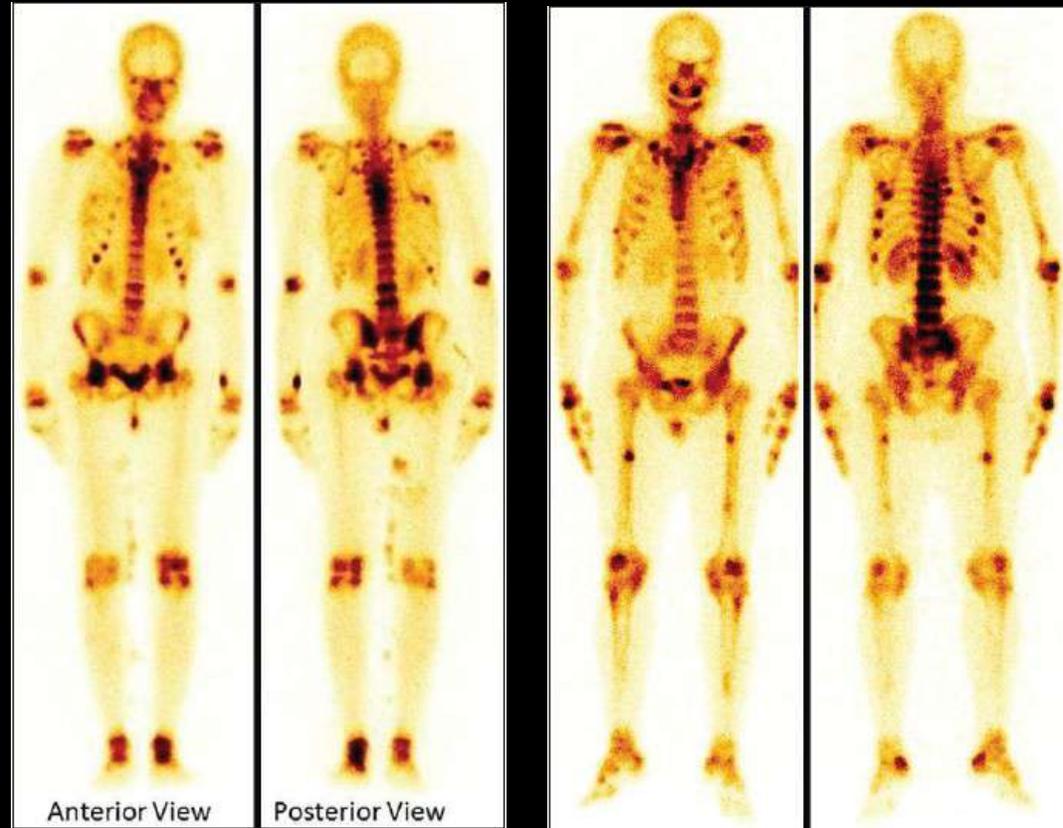
- ↓ densidad
- Seudofracturas





Osteomalacia – Imágenes

- Centellograma



- DMO

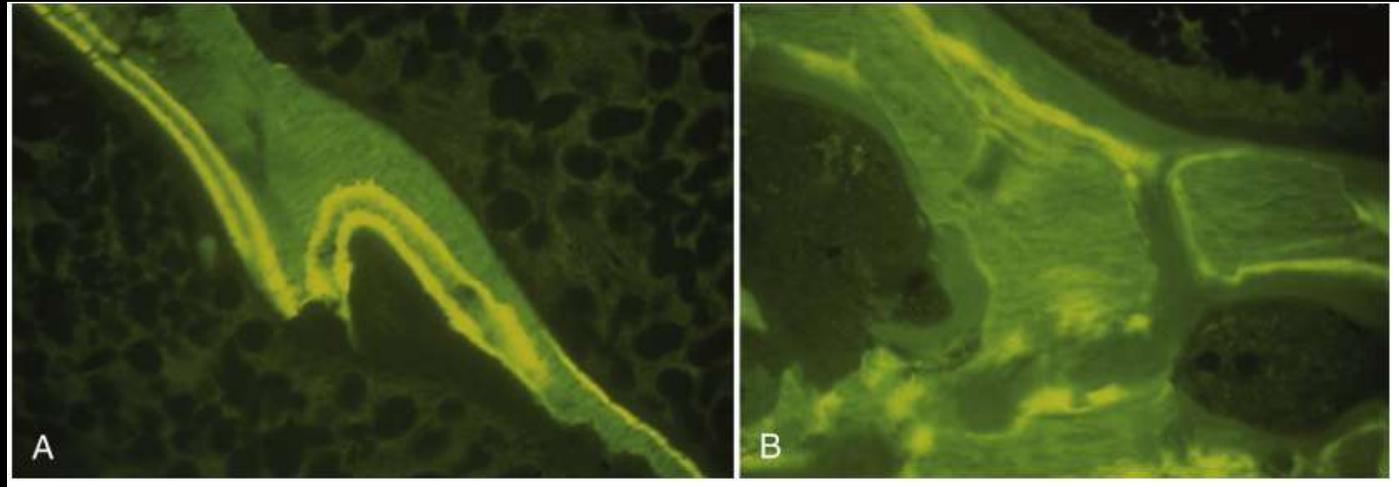
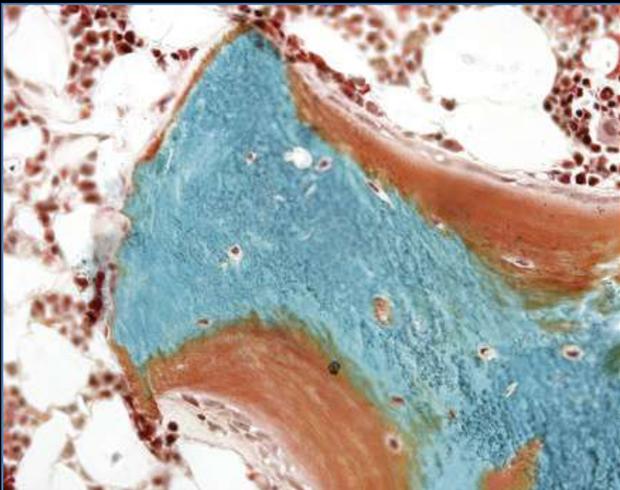
Osteomalacia - Diagnóstico

- Sospecha
- Falta de criterios standard
- DD osteoporosis (DMO)

Osteomalacia – Histomorfometría

GOLD STANDARD

- Hiperosteoidosis: acumulación anormal de osteoide
 - Volumen osteoide $>10\%$ (VR $<4\%$)
 - ancho osteoide $> 15 \mu\text{m}$ (VR 4-12 μm)
 - Retraso mineralización > 100 días (VR 9-20 d)



Osteomalacia - Diagnóstico

Osteomalacia

(a) Hypophosphatemia or hypocalcemia^a

(b) High bone alkaline phosphatase level

(c) Clinical symptoms: muscle weakness or bone pain

(d) Low BMD: less than 80 % (T-score)

(e) Abnormal imaging findings: multiple uptake by bone scintigraphy or Looser's zone by X-ray

Definite osteomalacia: patients who have (a)–(e)

Possible osteomalacia: patients who have (a), (b), and 2 of (c)–(e)

^a Does not apply to patients with inhibitors of mineralization

Caso clínico 17 años, ERC Hemodialisis

	VR	17 a
Ca mg/ dl	8,5-10,5	9,4
P mg/ dl	2,5-4,5	5,4
FAL UI/L	40-100	2226
PTH pg/ml	9-72	3338
25OHD ng/ml	30-100	9



Osteomalacia – Diagnóstico diferencial

Table 4 Diseases that need to be discriminated from rickets and osteomalacia

Symptoms	Diseases
Low BMD	Osteoporosis, renal osteodystrophy, primary hyperparathyroidism
Bone deformity	Skeletal dysplasia
Bone pain	Polymyalgia rheumatica, ankylosing spondylitis
Muscle weakness	Neuromuscular diseases
Multiple uptake by bone scintigraph	Multiple metastases
Rachitic change	Hypophosphatasia
High bone alkaline phosphatase level	Primary hyperparathyroidism, renal osteodystrophy, multiple metastases

Osteomalacia – Diagnóstico Etiológico

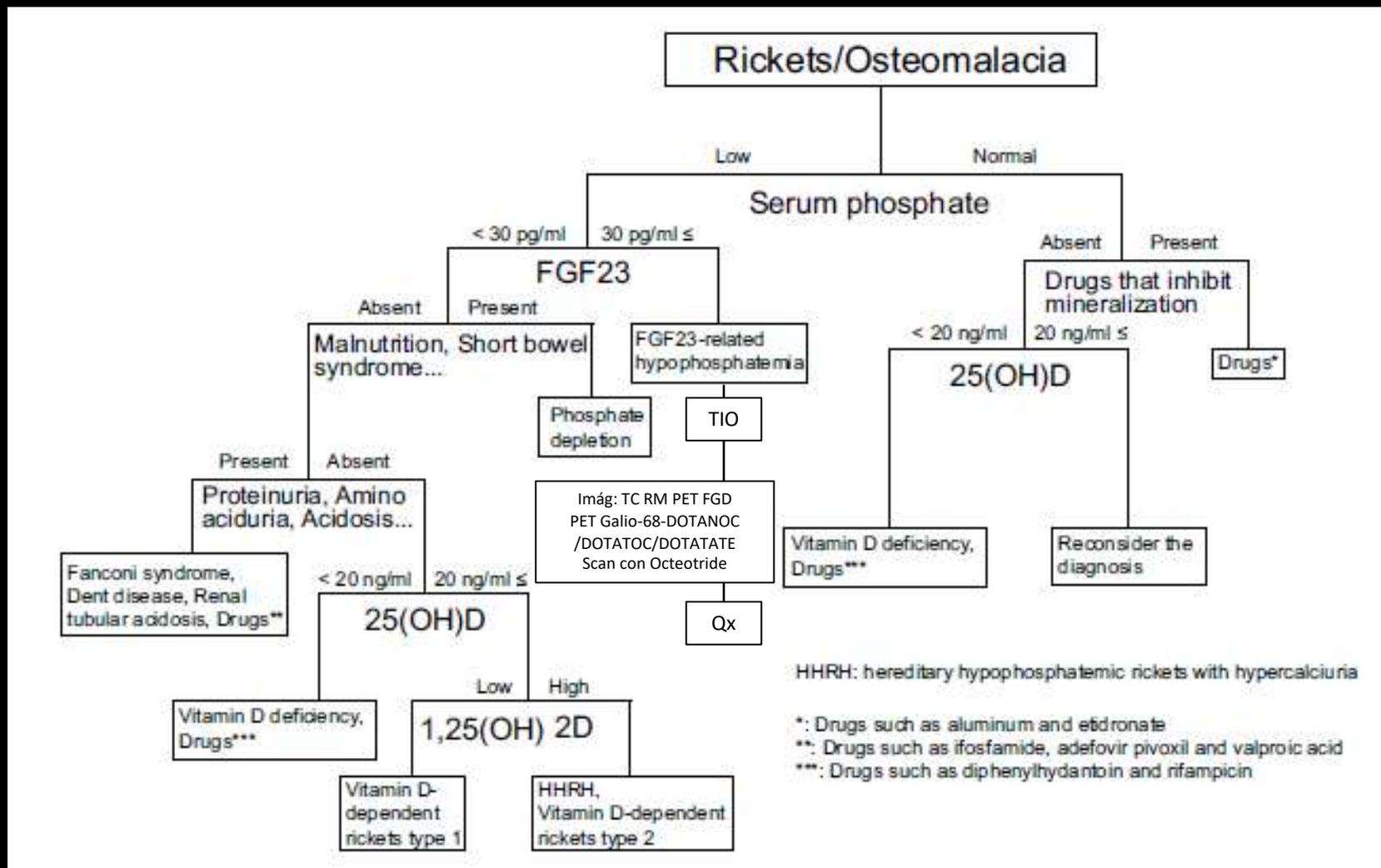
Table 5 Typical biochemical findings in patients with rickets or osteomalacia from various causes

	Serum calcium	Serum phosphate	TmP/GFR	BAP	1,25(OH) ₂ D	25(OH)D	FGF23
FGF23-related hypophosphatemic disease	→	↓	↓	↑	↓	→	↑
Phosphate depletion	→	↓	↑	↑	→↑	→	↓→
Fanconi syndrome	→	↓	↓	↑	↓→	→	↓→
Vitamin D-dependent rickets type 1	↓	↓	↓	↑	↓	→	↓→
Vitamin D-dependent rickets type 2	↓	↓	↓	↑	↑	→	↓→
HHRH	→	↓	↓	↑	↑	→	↓→
Vitamin D deficiency	↓→	↓→	↓→	↑	→↑↓	↓	↓→
Drugs that inhibit mineralization	→	→	→	↑	→	→	→

These thick down and up arrows indicate the specific laboratory tests for each category

BAP bone alkaline phosphatase, *25(OH)D* 25-hydroxyvitamin D, *1,25(OH)₂D* 1,25-dihydroxyvitamin D, *FGF23* fibroblast growth factor 23, *HHRH* hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria, *TmP/GFR* tubular maximum transport of phosphate per unit glomerular filtration rate

Osteomalacia – Diagnóstico Etiológico



Tratamiento: según la causa

Calciopénicos

- Tratar la enfermedad de base si fuera posible
- Deficiencia de vitamina D: 2000 UI/día; carga de 100000UI
- Calcio 1-1,5 gr
- Malabsorción: VD 4000-10000UI/d Calcio 1-4 gr

Tratamiento: según la causa

Calciopénicos

- Objetivos
- Normalizar calcemia y fosfatemia
- Corregir HPT secundario
- Normalizar FAL
- Mejorar síntomas

Tratamiento: según la causa

Fosfopénicos

- Tratar la Causa: TIO: Qx
- P: 500-2000 mg/d (15-60 mg/k) 3-5 dosis
 - Laxantes: Enemol 48 mg/ml; Gadolax/Fosfodom 126,5 mg/ml
 - Neutra-Phos 248mg K-Phos Neutral 248 mg
 - Receta magistral (P 250 mg):
 - Fosfato dibásico de Na 850 mg
 - Fosfato monopotásico 155 mg
 - Fosfato monosódico 130 mg
- Calcitriol: 1-3 ug/d (h/ 4 o mas ug/d)
- D3 o D2

Tratamiento: según la causa

Fosfopénicos

- Burosumab (FGF23 dependientes)
- Cinacalcet: tto del HPT 2 concomitante

Tratamiento: según la causa

Fosfopénicos

- Objetivos
- Mejorar síntomas
- Evitar hipercalcemia, hipercalciuria, nefrocalcinosis y nefrolitiasis
- Evitar Hiperparatiroidismo
- Mejorar fosfatemia

Conclusiones

- Osteomalacia debe sospecharse en un contexto clínico específico
- Es prioridad el diagnóstico etiológico para su adecuado tratamiento

Alteraciones paratiroidideas

20 de Octubre 2020

Betiana Perez

betianamperez@gmail.com

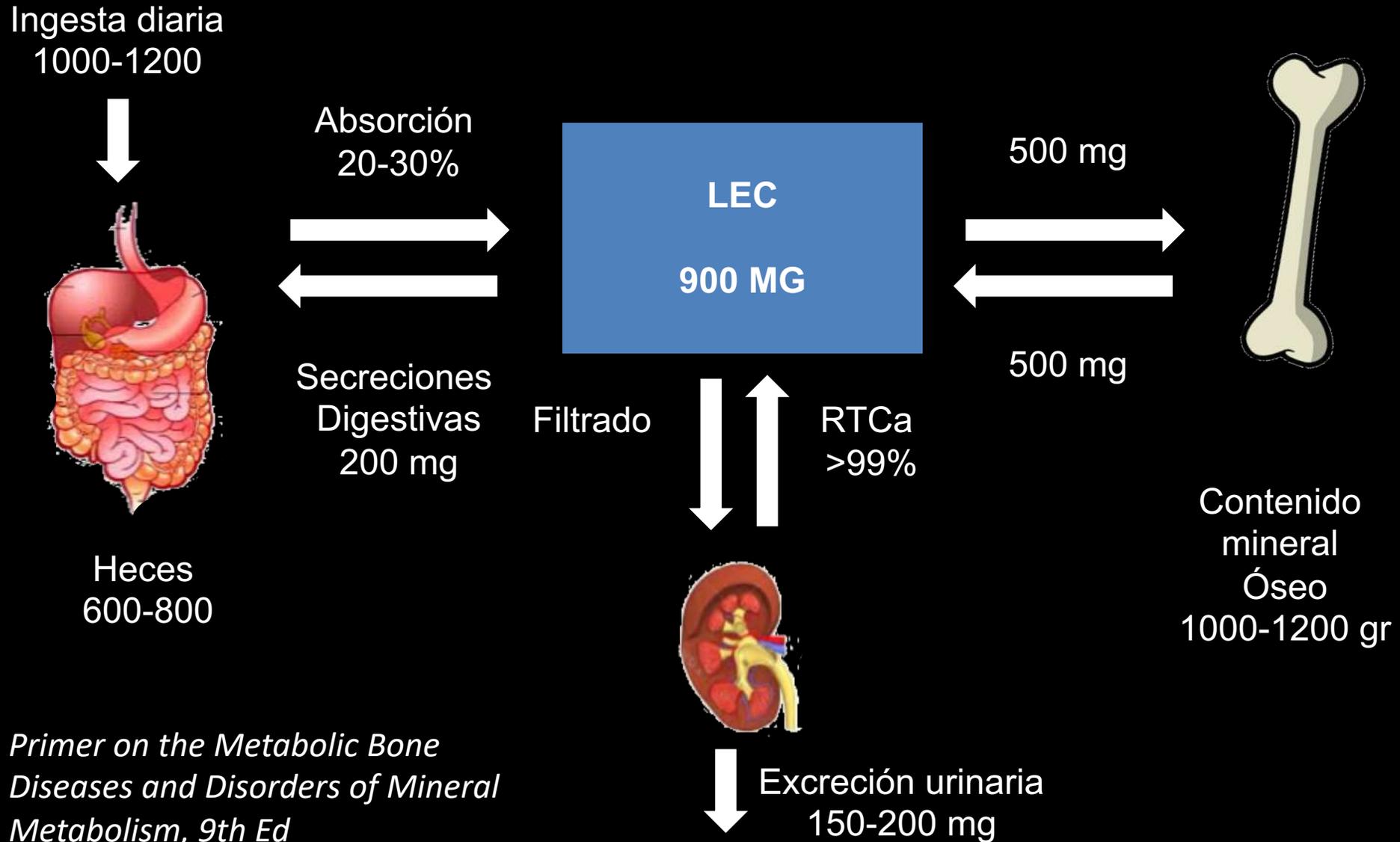
Medica especialista en endocrinología y Osteologia
División Endocrinología Hospital Durand

Objetivos de aprendizaje

- Interpretar correctamente el laboratorio del metabolismo fosfocálcico
- Conocer el protocolo de estudios de las alteraciones paratiroideas
- Tratar adecuadamente condiciones frecuentes
- Detectar condiciones que deban ser evaluadas por el especialista

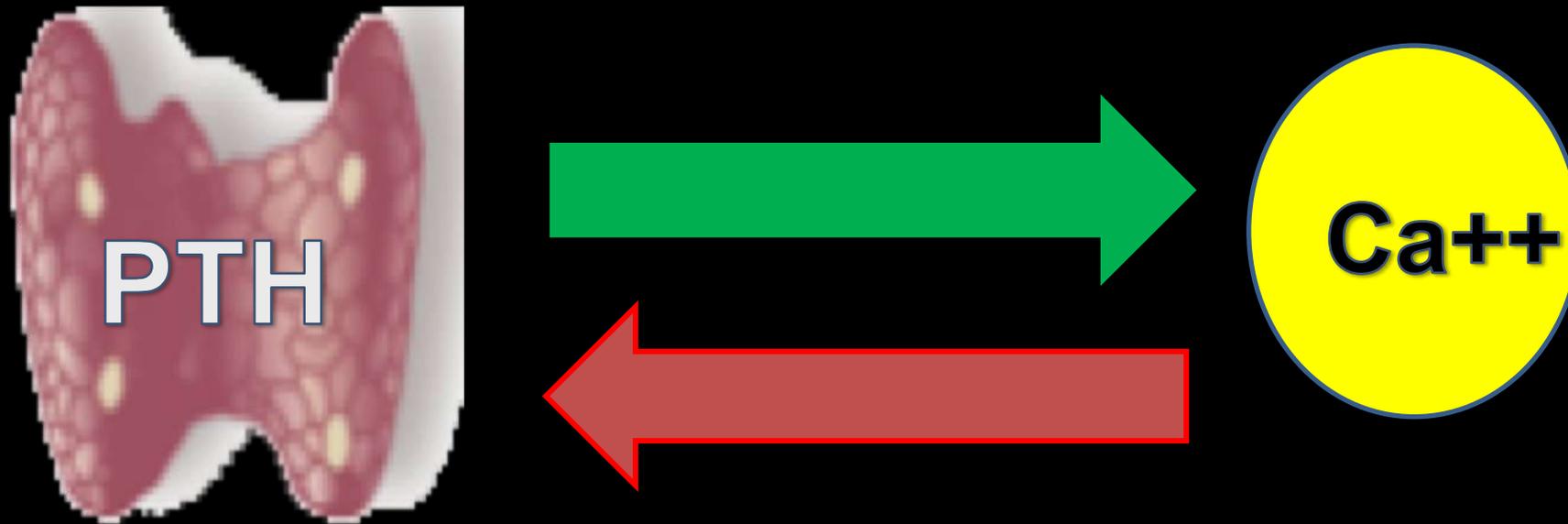
Fisiología Paratiroidea

Balance del Calcio

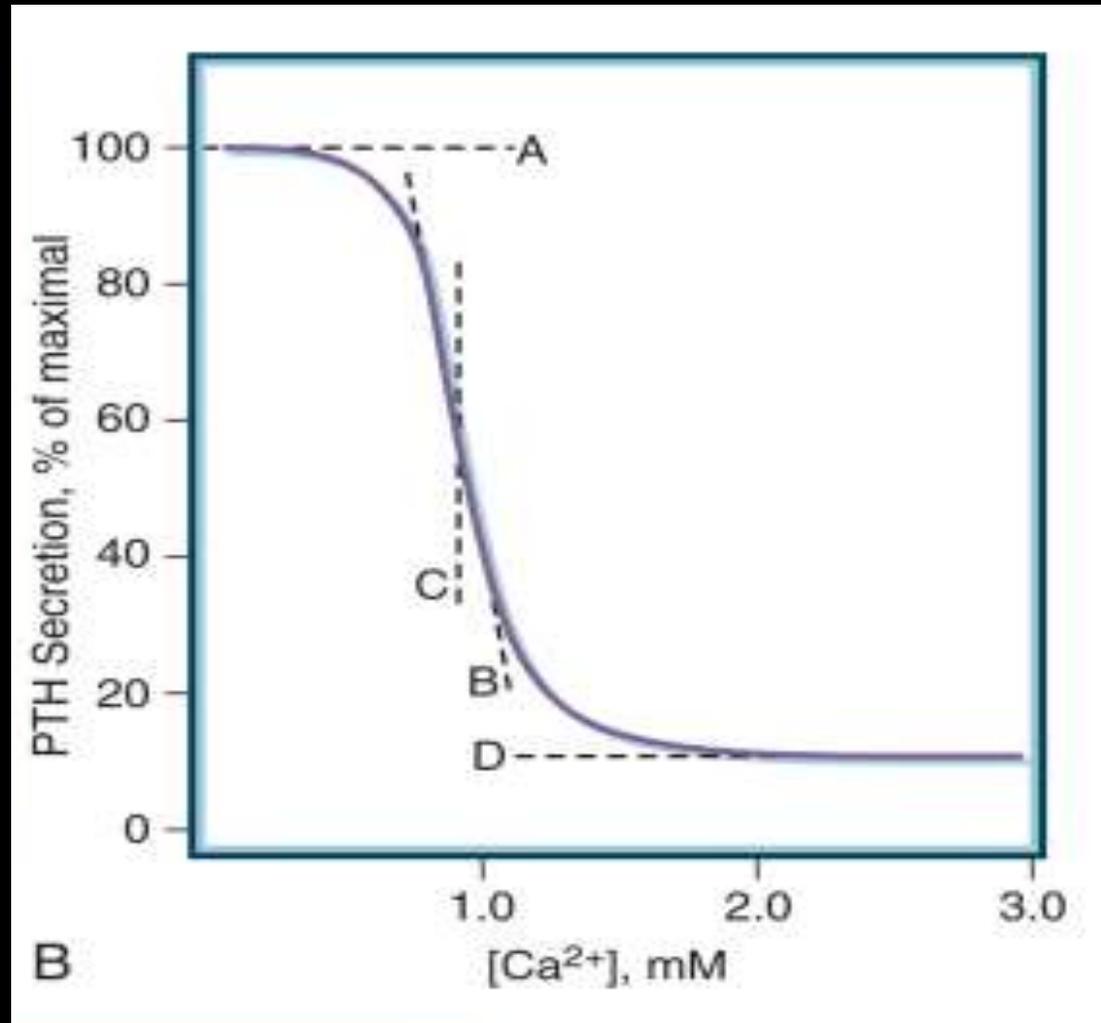


Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, 9th Ed

Interacción Ca y PTH



Respuesta de PTH a Calcemia

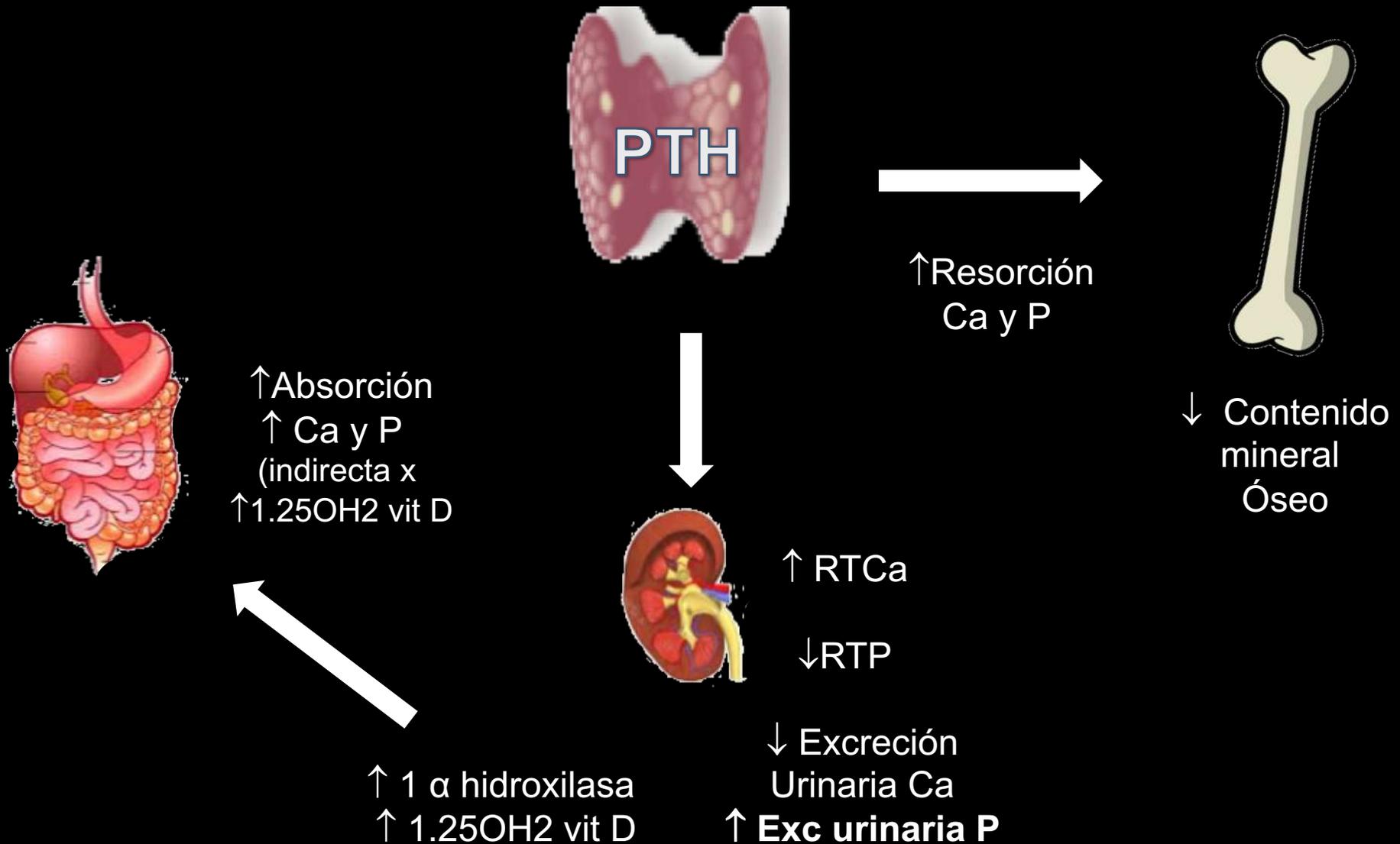


Curva sigmoidea:

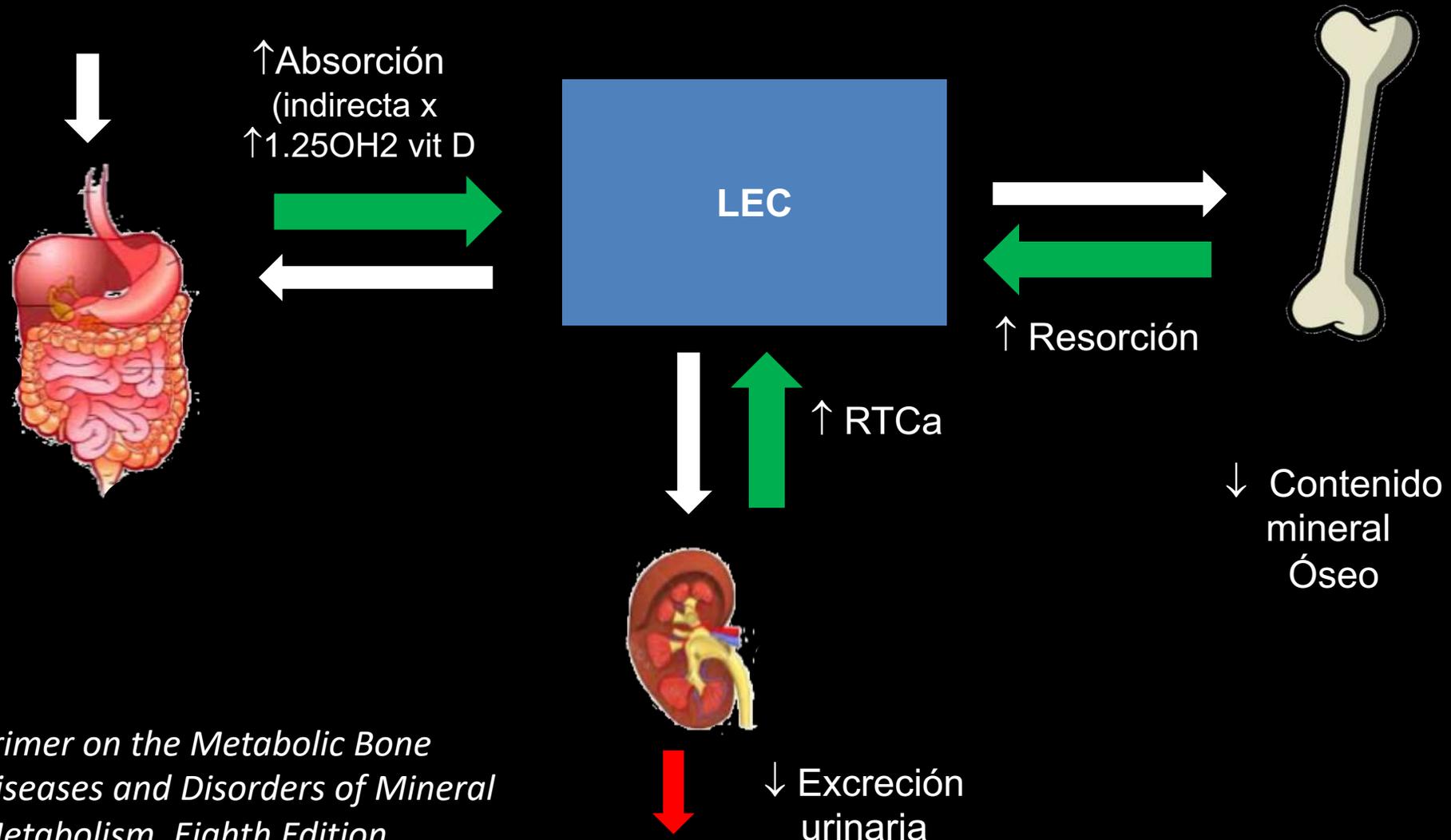
- Secreción mínima pero NO nula.
- Secreción máxima: reserva para respuesta a hipoCa

• Preparado para **RESPONDER** intensamente a la **HIPOCALCEMIA**

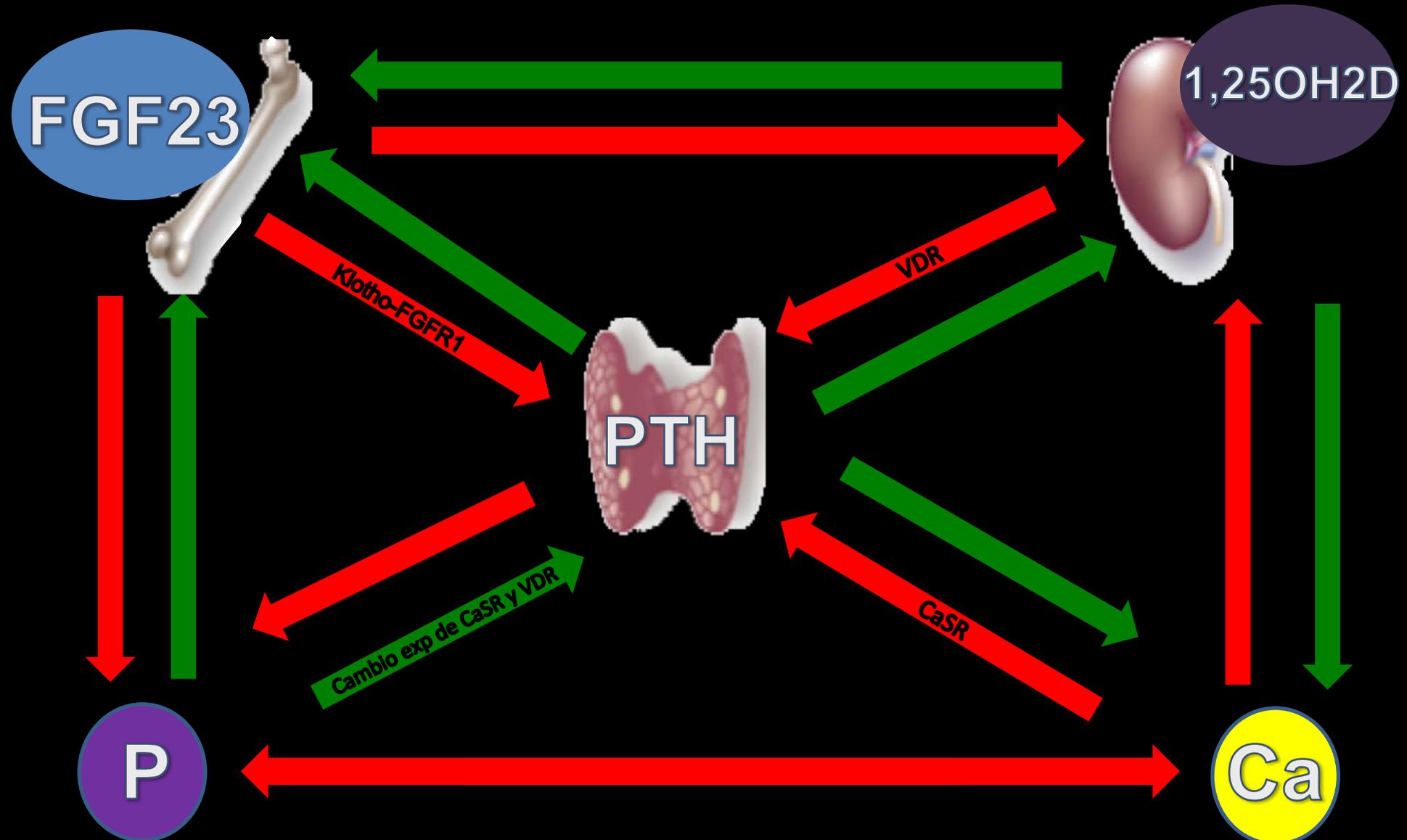
Efectos de PTH



Efectos de PTH sobre Balance del Calcio



Interacción Ca-P y sus hormonas



Adaptado de Carillo Lopez *et al* Actual. Osteol 2013; 9(1): 65-78.

Mediciones de laboratorio

- **PTH: SIEMPRE** medir calcemia conjuntamente
 - Preferidos los métodos de EQL por sobre los de QL.
- Ante imposibilidad /baja confiabilidad del ensayo de PTH recordar q ante adecuada función renal la PTH y PTHrP dan:
 - Hipofosfatemia o tendencia a la misma
 - Hiperfosfaturia: Medición en orina de ayuno de fosfaturia, creatininuria y cálculo RTP
$$RTP = [1-(P_u \times Cr) / (P \times C_u)] \times 100 \quad VN > 85$$
 - < 85 implica con P bajo/normal bajo es sospechoso de exceso de PTH o PTHrP

Mediciones de laboratorio

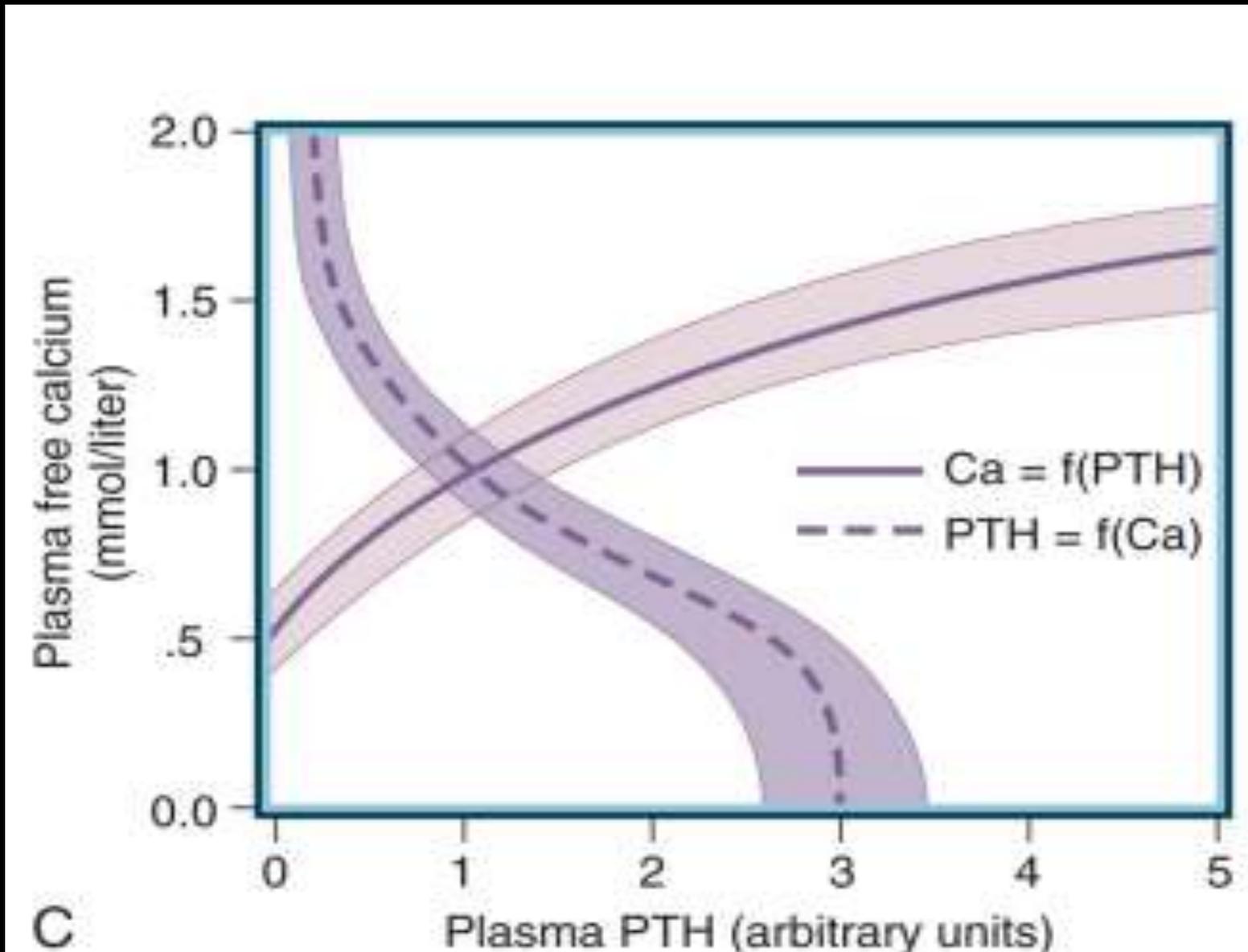
- **PTH:** SIEMPRE medir calcemia conjuntamente
- Medir mediante determinaciones de
 - Segunda generación: miden PTH (1-84) y fragmentos carboxilos terminales grandes, ppal//PTH (7-84) (+ difundida)
 - Tercera generación: miden PTH biointacta (1-84) x lo que dan valores menores.
 - Preferidos los métodos de EQL por sobre los de QL.
- Ante imposibilidad /baja confiabilidad del ensayo de PTH recordar q ante adecuada función renal la PTH y PTHrP dan:
 - Hipofosfatemia o tendencia a la misma
 - Hiperfosfaturia: Medición en orina de ayuno de fosfaturia, creatininuria y cálculo RTP
$$RTP = [1-(P_u \times Cr) / (P \times C_u)] \times 100 \quad VN > 85$$
 - < 85 implica con P bajo/normal bajo es sospechoso de exceso de PTH o PTHrP

Función Paratiroidea en condiciones patológicas

Interacción Ca y PTH

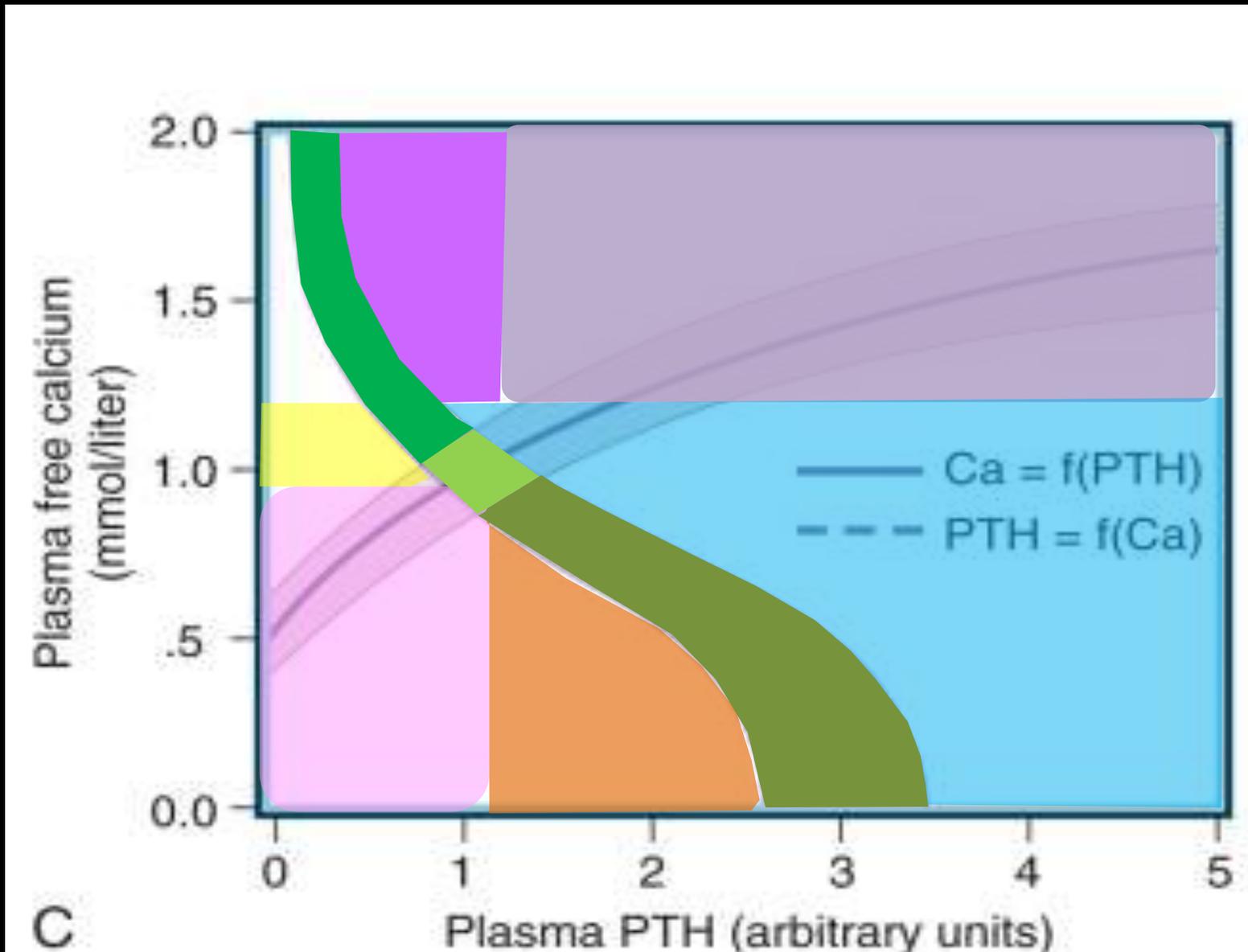
	PTH ↓	PTH ↑
Ca ↑	Hipercalcemia PTH independiente	Hipercalcemia PTH dependiente (HPP y otros)
Ca ↓	Hipocalcemia PTH dependiente o Hipoparatiroidismo	Hipocalcemia PTH independiente o Hiperparatiroidismo secundario 2°

Interacción Ca y PTH



Adaptado de Hormones and Disorders of Mineral Metabolism Williams 11 Ed

Interacción Ca y PTH

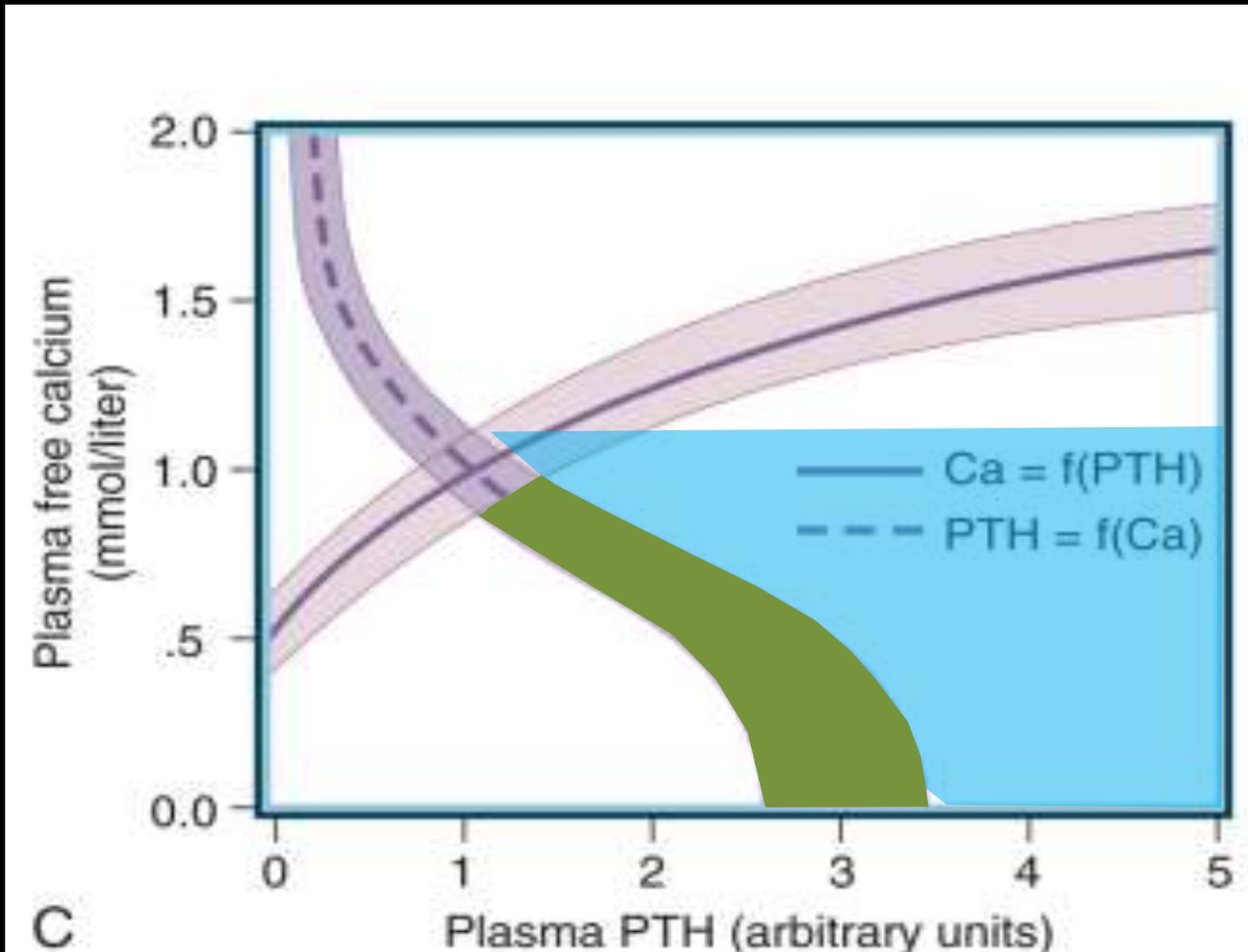


Adaptado de Hormones and Disorders of Mineral Metabolism Williams 11 Ed

Interacción Ca y PTH

- Entonces una paratiroides sana:
- ¿Como reacciona ante el calcio bajo?
- ¿Como reacciona ante condiciones que pueden bajar el calcio (ej: intestino corto, malnutrición)?
- Con hiperparatiroidismo secundario: respuesta de una paratiroides sana a una condición patológica.
- ¿Qué provoca el hiperparatiroidismo?
- Aumenta la calcemia, a valores normales si le es posible (reabsorción renal, resorción ósea, maximiza abs intestinal).
- Al final de este proceso la calcemia puede estar normal (con tendencia a descender) o baja, con fosfatemia baja/normal baja.

Interacción Ca y PTH

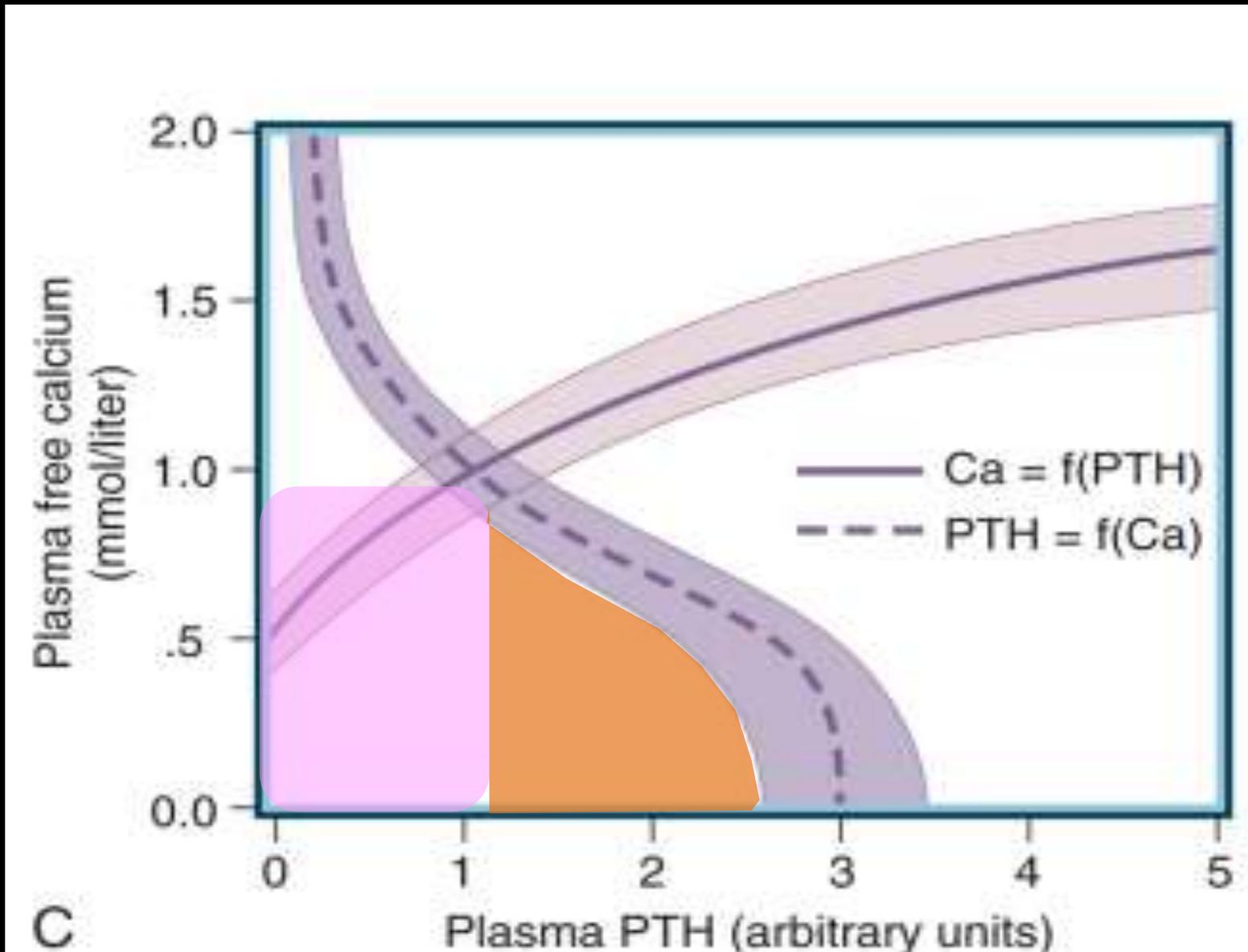


Adaptado de Hormones and Disorders of Mineral Metabolism Williams 11 Ed

Interacción Ca y PTH

- ¿Es normal que ante la hipocalcemia la PTH no aumente?
- No, implica una paratiroides enferma:
HIPOPARATIROIDISMO

Interacción Ca y PTH

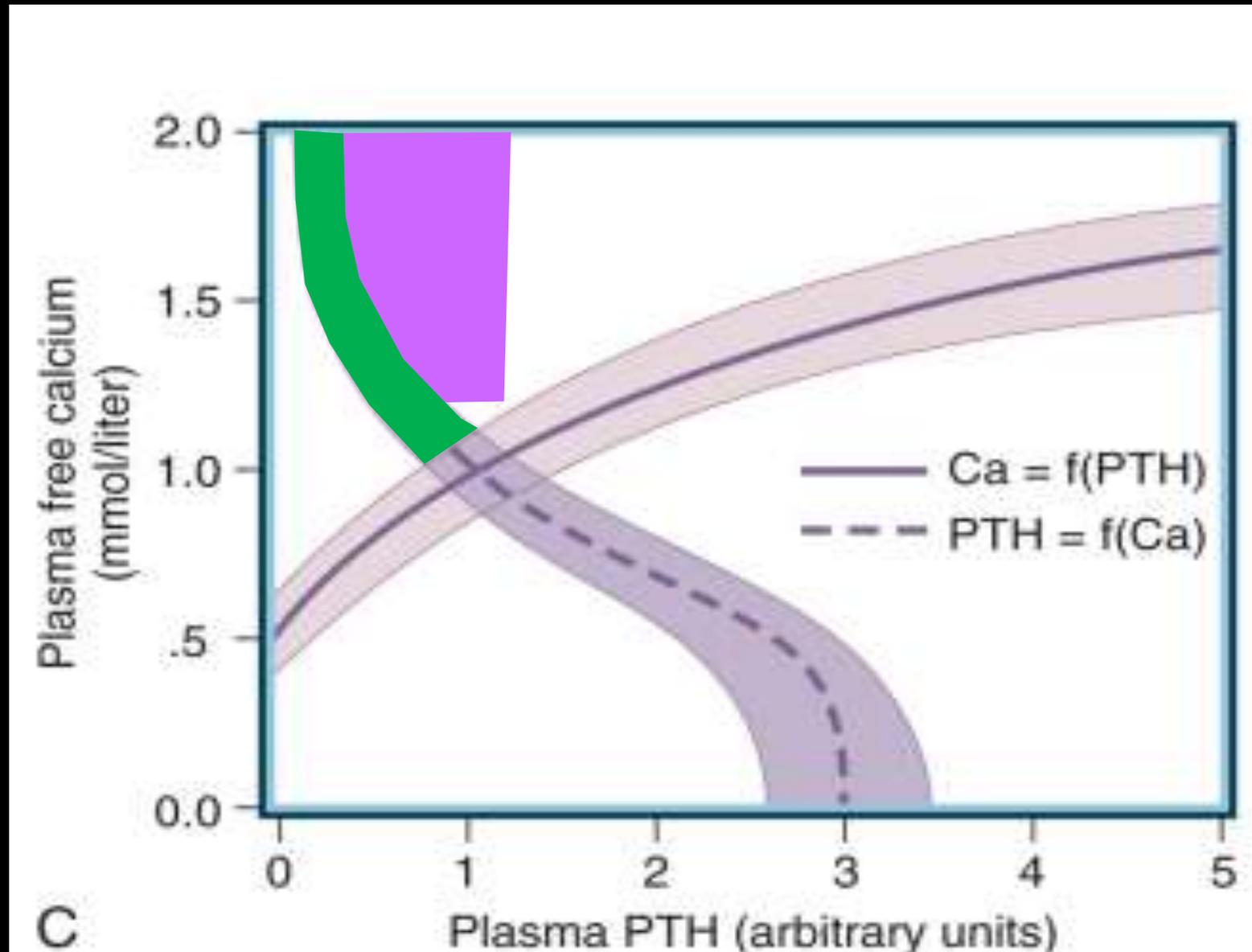


Adaptado de Hormones and Disorders of Mineral Metabolism Williams 11 Ed

Interacción Ca y PTH

- Entonces una paratiroides sana:
- ¿Como reacciona ante el calcio alto?
- ¿Como reacciona ante condiciones que pueden aumentar el calcio (ej: hipertiroidismo, sobrerreposición)?
- Con descenso de PTH: respuesta de una paratiroides sana a una condición patológica.
- ¿Qué provoca el descenso de PTH?
- Evita el aumento de la calcemia mas alla de los valores actuales, pero no desciente la calcemia.
- Al final de este proceso la calcemia puede estar normal (con tendencia a elevarse) o alta

Interacción Ca y PTH

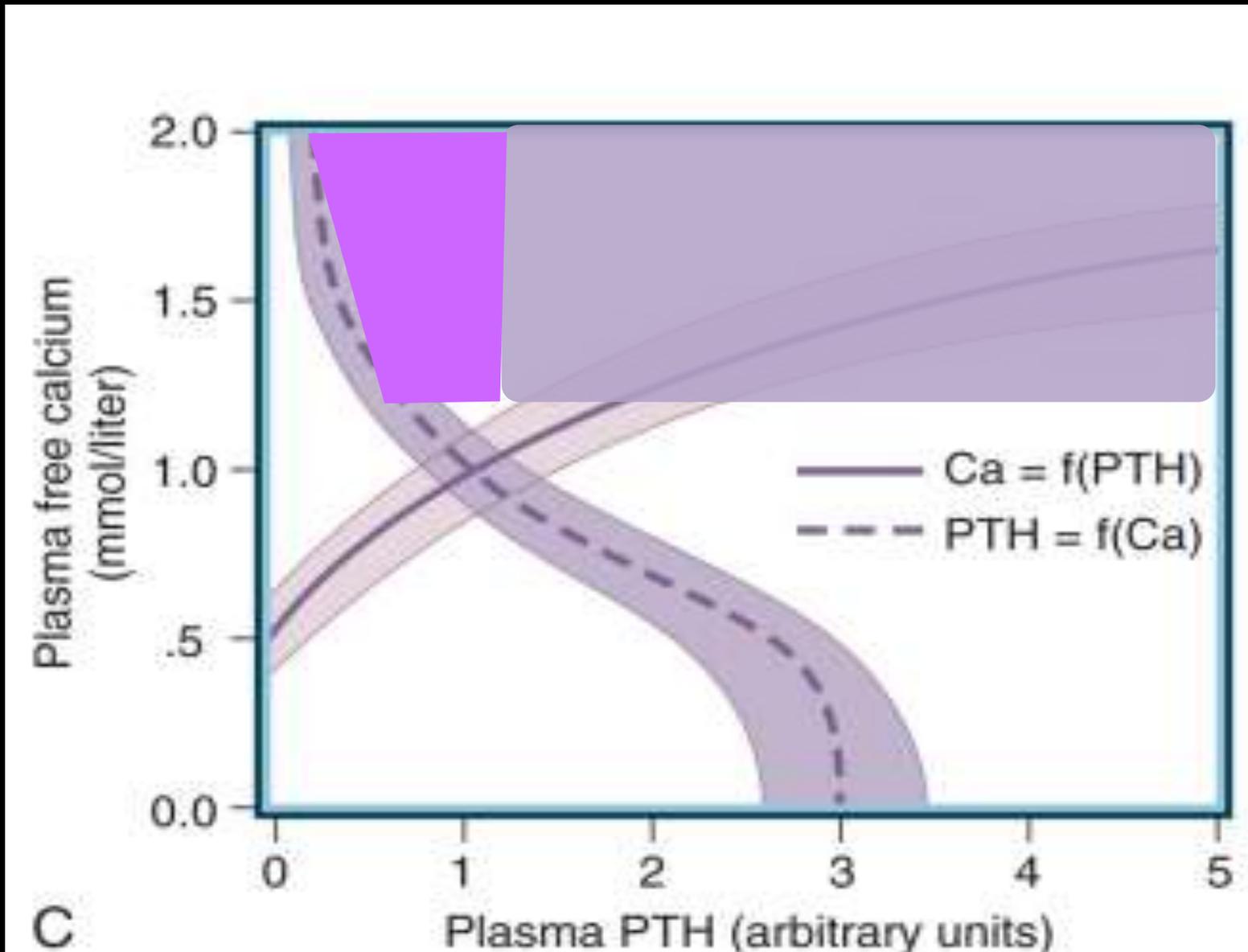


Adaptado de Hormones and Disorders of Mineral Metabolism Williams 11 Ed

Interacción Ca y PTH

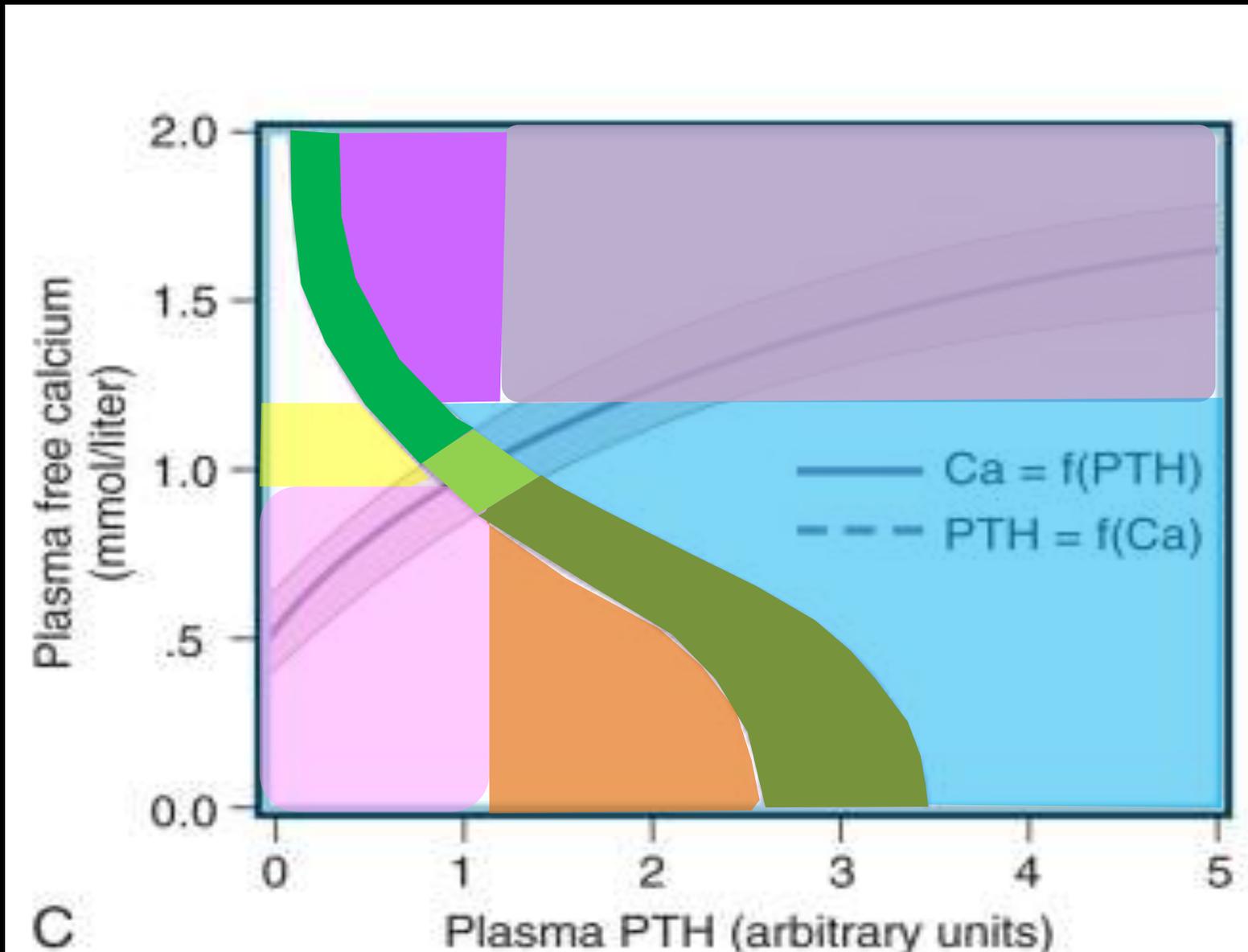
- ¿Es normal que ante la hipercalcemia la PTH no disminuya?
- No, implica una paratiroides enferma que esta causando la hipercalcemia:
HIPERPARTIROIDISMO PRIMARIO (o terciario)

Interacción Ca y PTH



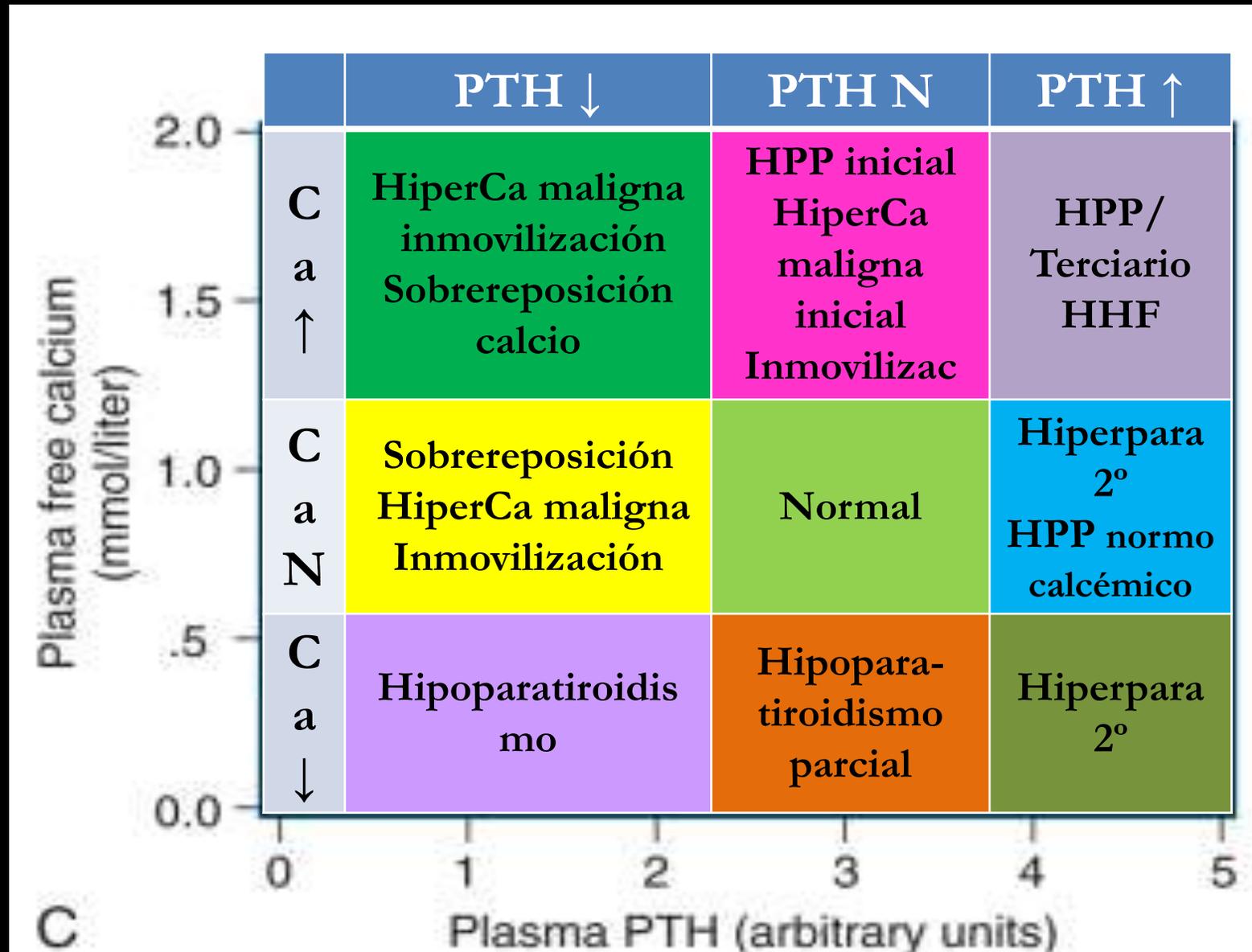
Adaptado de Hormones and Disorders of Mineral Metabolism Williams 11 Ed

Interacción Ca y PTH



Adaptado de Hormones and Disorders of Mineral Metabolism Williams 11 Ed

Interacción Ca y PTH



Adaptado de Hormones and Disorders of Mineral Metabolism Williams 11 Ed

Hipercalcemia con alteraciones paratiroideas hipercalcemia PTH dependiente

20 de Octubre 2020

Betiana Perez

betianamperez@gmail.com

**Alteraciones
Paratiroidicas
Hiperpara
tiroidismo**

Hiperparatiroidismo

- Condición caracterizada x \uparrow de secreción y acción de PTH
- Incluye condiciones TOTALMENTE DISTINTAS EN SU ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO
- La distinción solo puede hacerse con la **medición simultánea de calcemia**

Hiperparatiroidismo

- Condición caracterizada x \uparrow de secreción de PTH
 - Incluye condiciones TOTALMENTE DISTINTAS EN SU ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO
 - La distinción solo puede hacerse con la **medición simultánea de calcemia**
-
- **NUNCA** realizar determinación de PTH sin medir calcemia

Hiperparatiroidismo

- Condición caracterizada x \uparrow de secreción de PTH
- Es ESENCIAL la distinción entre

– Hiperparatiroidismo primario (HPP): hipersecreción que *no* responde a condición *hipocalcemiante*, es AUTONOMA y la patología reside en la paratiroides

– Hiperparatiroidismo secundario (HP2): hipersecreción que SI responde a condición *hipocalcemiante*, es una RESPUESTA PARATIROIDEA NORMAL y la patología NO reside en la paratiroides

– Hiperparatiroidismo terciario (HP3): hipersecreción que respondió inicialmente a una condición *hipocalcemiante*, pero logró volverse AUTONOMA y la patología reside ACTUALMENTE en la paratiroides

Ca

\uparrow

\perp
 \downarrow

\uparrow

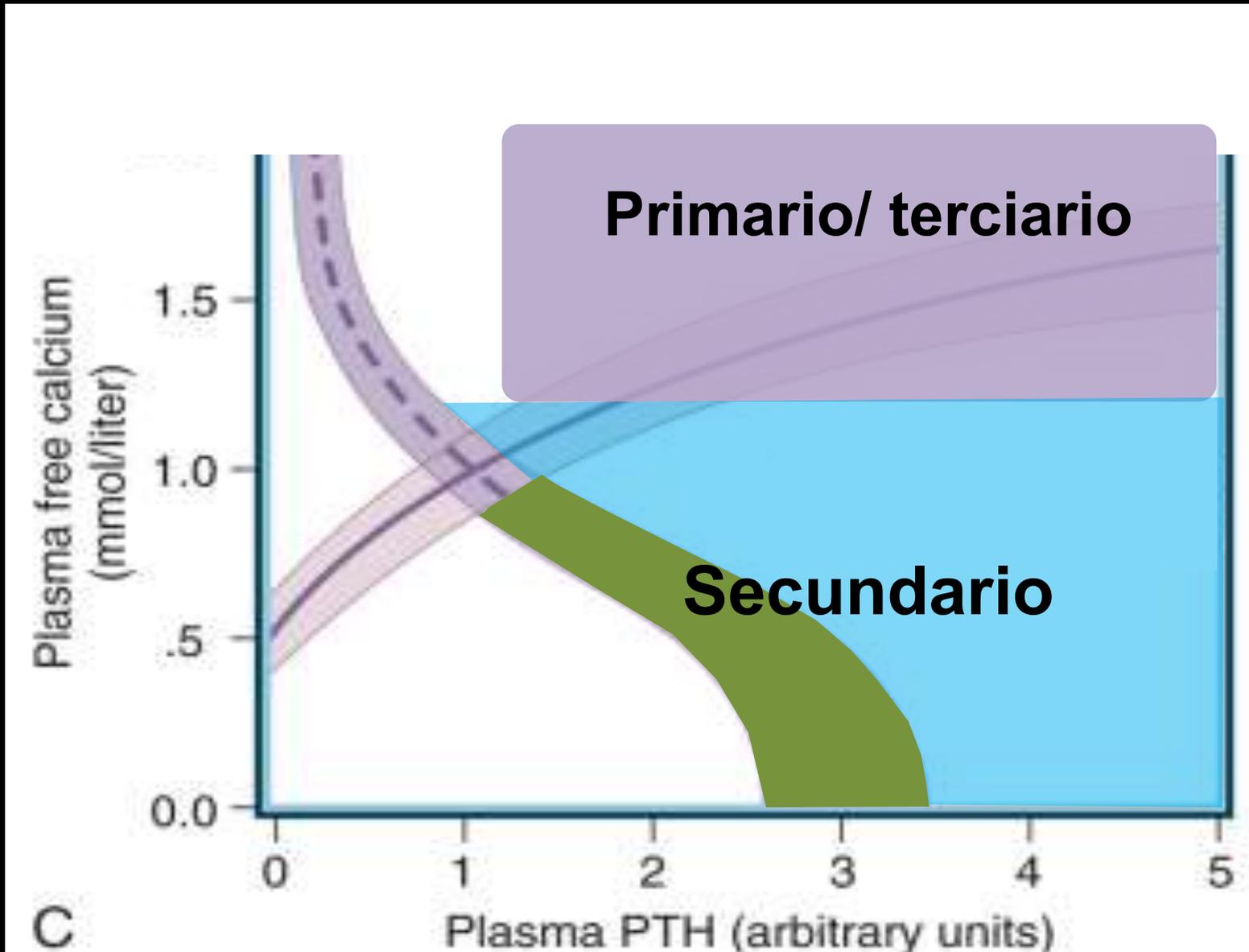
Caso clínico 1

- ♀ 65 años, osteoporosis.
- Laboratorio:
 - Calcemia 11 mg/dl (8.5-10.2)
 - Fosfatemia 2.6 mg/ dl (2.5-4.5)
 - Creatinina 1.0 mg/dl
 - PTH 88 pg/ml (15-72)
 - 25OH vitamina D 12 (>30)
 - FAL 120 UI/L (<100)
- Elija la correcta:
 - a) Presenta hipoparatiroidismo
 - b) Presenta hiperparatiroidismo primario
 - c) Presenta hiperparatiroidismo terciario
 - d) Presenta hiperparatiroidismo secundario
 - e) Presenta hipercalcemia PTH independiente

Hipercalcemia PTH dependiente

- HPT 1
- Variantes heredadas:
 - MEN
 - HPT fliar aislado
 - HPT tumor mandibula (HPTJT)
- Hipercalcemia hipocalciurica familiar
- HPT 3°
- Hiperparatiroidismo ectopico (EXCEPCIONAL)
- Hipercalcemia asociada a litio (freno de CaSR)

Hiperparatiroidismo



Adaptado de Hormones and Disorders of Mineral Metabolism Williams 11 Ed

Hiperparatiroidismo primario - HPP

- Hipercalcemia causada por hipersecreción autónoma de PTH: 80% adenoma, 20% hiperplasia
- **Epidemiología**
- Principal causa de hipercalcemia
- Mujeres postmenopausicas, M:H de 3-4: 1

Clínica HPP

- **Formas sintomáticas** (< frecuente actualmente)
 - Compromiso óseo: osteítis fibrosa quística, osteoporosis con alto remodelado (FAL ↑), fracturas
 - Compromiso renal: nefrolitiasis, nefrocalcinosis, deterioro de la función renal
 - Manifestaciones de hipercalcemia: náuseas, vómitos, constipación, poliuria, polidipsia, confusión mental, coma, acortamiento intervalo QT
- **Formas asintomáticas**
 - Buscar compromiso renal u óseo
 - Otras: Neuromuscular (polineurop periférica, debilidad muscular proximal), Gastrointestinal (úlceras pépticas y pancreatitis), Cardiovascular (HTA, aterosclerosis, HVI, calcificación valvular, arritmias), Psiquiátricas (Ansiedad, irritabilidad, apatía, psicosis, alteración de memoria)

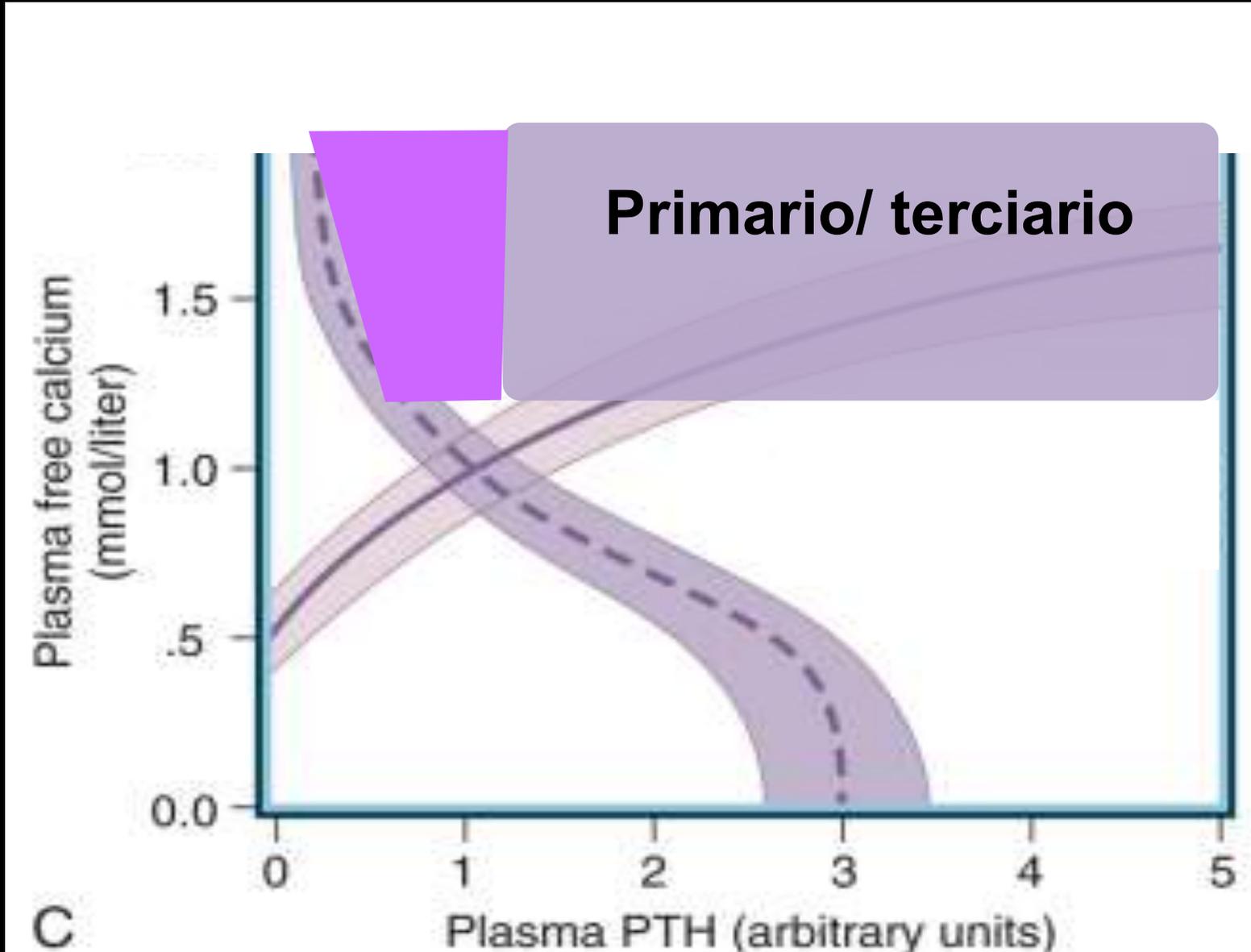
Diagnóstico HPP

- Es BIOQUÍMICO!!!!

↑ Ca + ↑ PTH persistentes

- Recordar corregir calcemia con albúmina
 - Ca corregido = Calcemia + [(4-albumina)x0.8]

Hiperparatiroidismo



Adaptado de Hormones and Disorders of Mineral Metabolism Williams 11 Ed

Diagnóstico HPP

- Es BIOQUÍMICO!!!!

↑ Ca + ↑ PTH persistentes

- En < 40 años derivar para diag genético (en primer término MEN1)
- Los estudios por imágenes solo sirven para planificación quirúrgica: NO pedirlos si no pensamos operar al paciente.

Diagnóstico HPP

- Una vez confirmado el diagnóstico bioquímico **SIEMPRE buscar compromiso** por el HPP
 - Densitometría ósea columna lumbar, cadera y radio distal.
 - Rx manos, columna dorsal y lumbar de perfil, pelvis.
 - Ecografía Renal
 - Estudio del metabolismo Pca: calcemia, fosfatemia, magnesemia, creatininemia, uricemia; calciuria, fosfaturia, magnesuria, creatininuria citraturia, uricosuria, oxalaturia.

HPP: ¿a quien indicar cirugía?

- Formas sintomáticas (oseo o renal)
- < 50 años
- Calcemia > 1mg/dl x encima del límite
- Compromiso óseo: osteoporosis, fracturas
- Compromiso renal: Nefrolitiasis, nefrocalcinosis, TFG <60, hipercalciuria > 400 mg/ dia con riesgo de nefrolitiasis
- Estas son guias que serán interpretadas por el equipo tratante.

HPP: ¿Qué hacer antes de la paratiroidectomía?

- Estudios por imágenes permiten abordaje mínimamente invasivo
- Ecografía
- Centellograma

- Diagnostican localización y posible causa (adenoma / hiperplasia)
- Permiten planificar la cirugía

HPP Paratiroidectomía

- Prever complicaciones:
 - Hipocalcemia: Sme de hueso hambriento / hipoparatiroidismo
 - Lesión recurrencial
- Lo mas importante es contar con un cirujano de cabeza y cuello experimentado para la localización de la paratiroides y evitar complicaciones

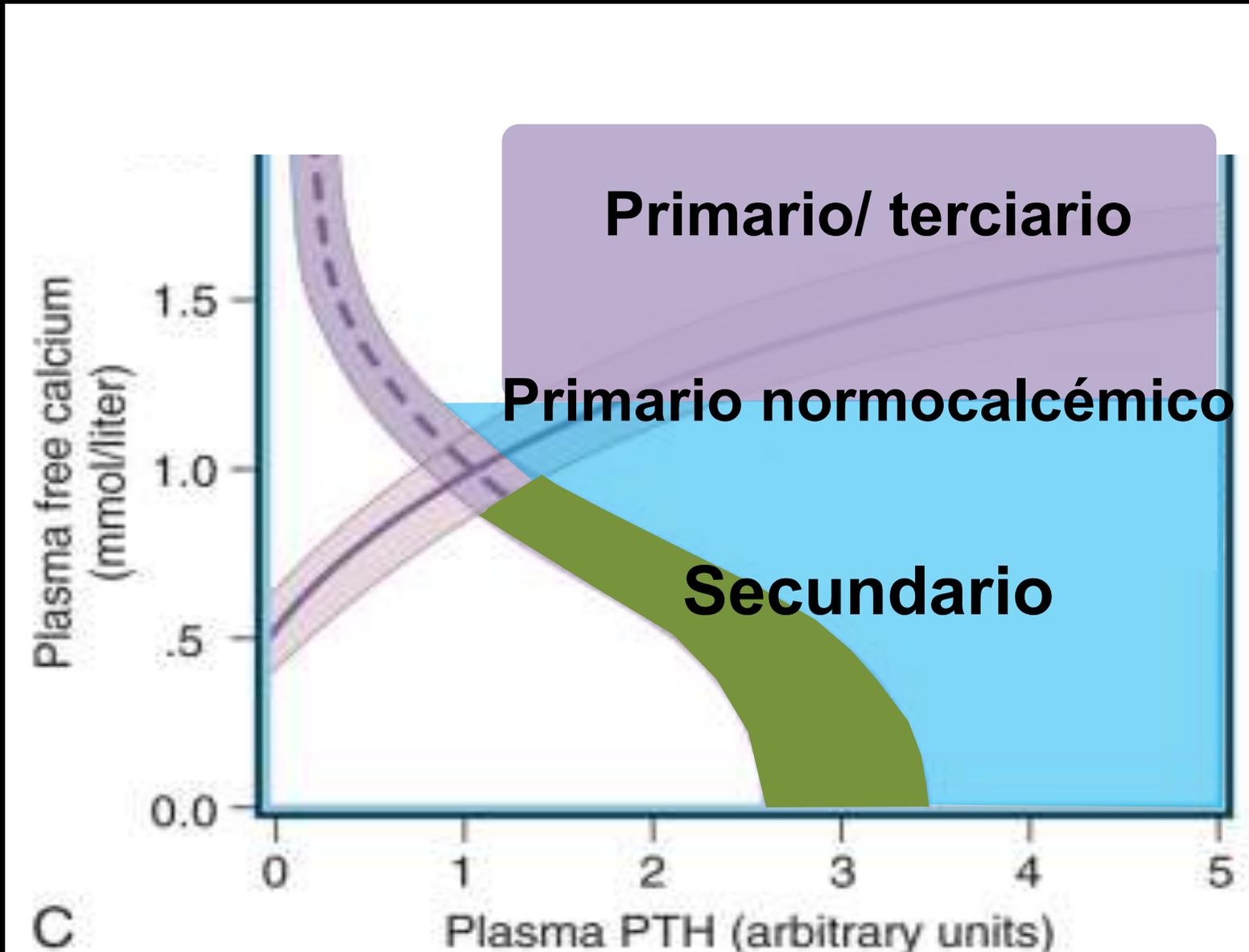
HPP Tratamiento médico

- En pacientes sin indicación quirúrgica
 - Administrar vitamina D para lograr 25OHD > 30 ng/ml
 - No restringir calcio dietario (1000-1200 mg/d)
 - Aconsejar hidratación suficiente
- En pacientes con indicación pero contraindicaciones o negativa a la Cx
 - Bifosfonatos: control de compromiso óseo aunque insatisfactorio de calcemia
 - Calcimiméticos (cinacalcet) control calcemia pero no compromiso óseo

Hiperparatiroidismo primario normocalcémico

- Entidad recientemente descripta
- **Ca normal + ↑ PTH** persistentes
- Bioquímica indistinguible de Hiperparatiroidismo secundario, pero existiría patología en la paratiroides que funciona en forma autónoma aunque aún no genera hipercalcemia. Podría evolucionar a hipercalcemia.
- Imprescindible descartar causas de hiperparatiroidismo secundario para el diagnóstico
- Entidad de diagnóstico y seguimiento por el especialista
- No se conoce aún la evolución natural ni tto

Hiperparatiroidismo



Adaptado de Hormones and Disorders of Mineral Metabolism Williams 11 Ed

HPP – Carcinoma paratiroideo

- < 1% de los HPP (+ frec sme de tumor mandibular)
- Como sospecharlo:
 - Hipercalcemia significativa
 - PTH muy elevada
 - Lesión cervical palpable
 - Parálisis nervio recurrente
 - Compromiso renal y óseo simultáneos
- **No sospecharlo en casos típicos de HPP**
- El abordaje quirúrgico es el pilar del tto
- El pronóstico está determinado por la hiperCa
- Los calcimiméticos pueden utilizarse en caso de recidivas

Hiperparatiroidismo Terciario

- Hipersecreción que respondió inicialmente a una condición hipocalcemiante, pero logró volverse AUTONOMA y la patología reside ACTUALMENTE en la paratiroides
- La causa mas frecuente es la ERC.
- Inicia con HP secundario luego presenta
 - hipercalcemia y/o
 - persiste luego de la corrección de la causa del HP secundario (x ej trasplante renal funcionando)
- El *nombre* HPT terciario esta en desuso

Caso clínico 2

- ♀ 36 años, Peso 80 kg, IMC 33 kg/m².
- By pass gástrico (cirugía bariátrica malabsortiva) 1 año antes, pérdida de 35 kg de peso.
- Laboratorio:
 - Calcemia 8.7 mg/dl (8.5-10.2)
 - Fosfatemia 2.6 mg/dl (2.5-4.5)
 - Creatinina 0.9 mg/dl
 - PTH 88 pg/ml (15-72)
 - 25OH vitamina D 12 (>30)
 - FAL 120 UI/L (<100)
- Elija la correcta:
 - a) Presenta hipoparatiroidismo
 - b) Presenta hiperparatiroidismo primario
 - c) Presenta hiperparatiroidismo terciario
 - d) Presenta hiperparatiroidismo secundario
 - e) Presenta pseudohiperparatiroidismo

Hipocalcemia sin alteraciones paratiroideas hipocalcemia PTH independiente, HPT2

20 de Octubre 2020

Betiana Perez

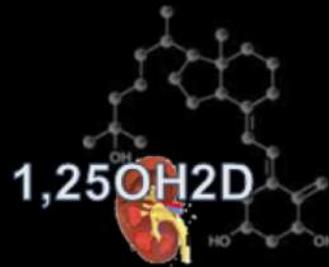
betianamperez@gmail.com

Objetivos de aprendizaje

- Conocer el abordaje diagnóstico inicial de la hipocalcemia
- Conocer las herramientas terapéuticas de la hipocalcemia

Metabolismo óseo y mineral: Ca y P

Hormonas reguladoras



Calcitonina

PTHrP

Efectores



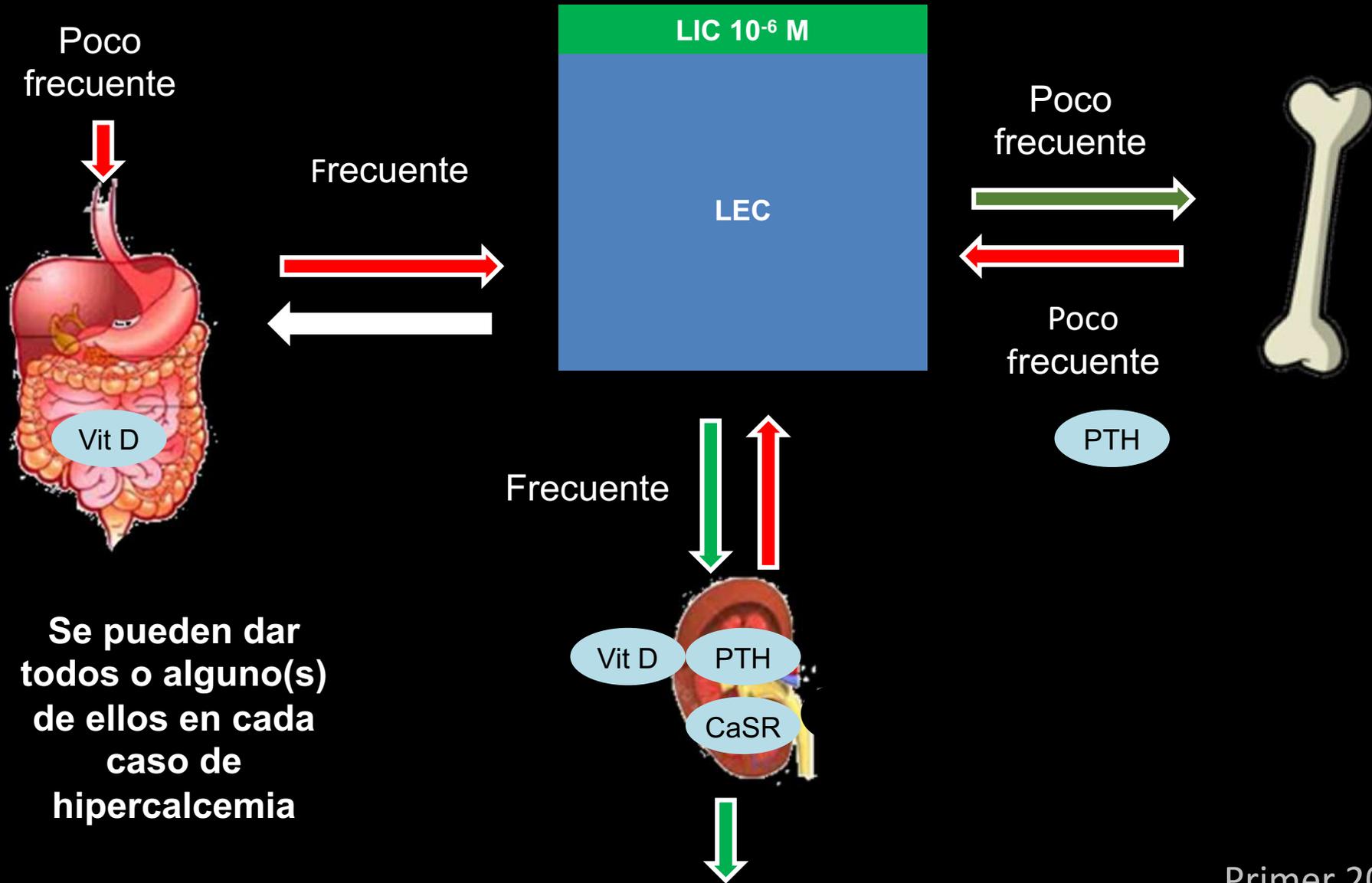
LIC

LEC



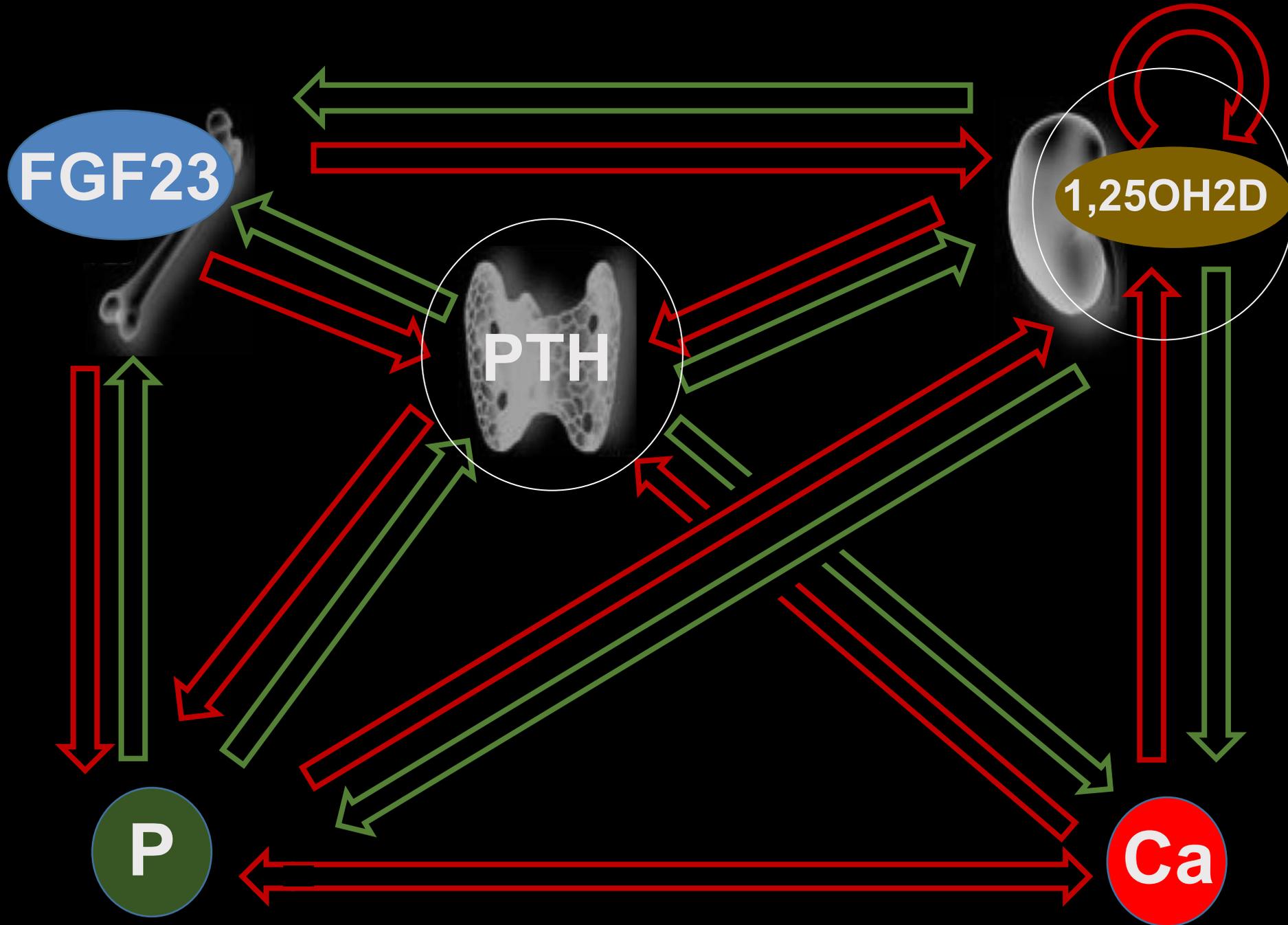
65% del hueso
Calcio + Fósforo
(hidroxiapatita)

Patogenia hipocalcemia



Se pueden dar todos o alguno(s) de ellos en cada caso de hipercalcemia

Mecanismos protectores ante la hipocalcemia



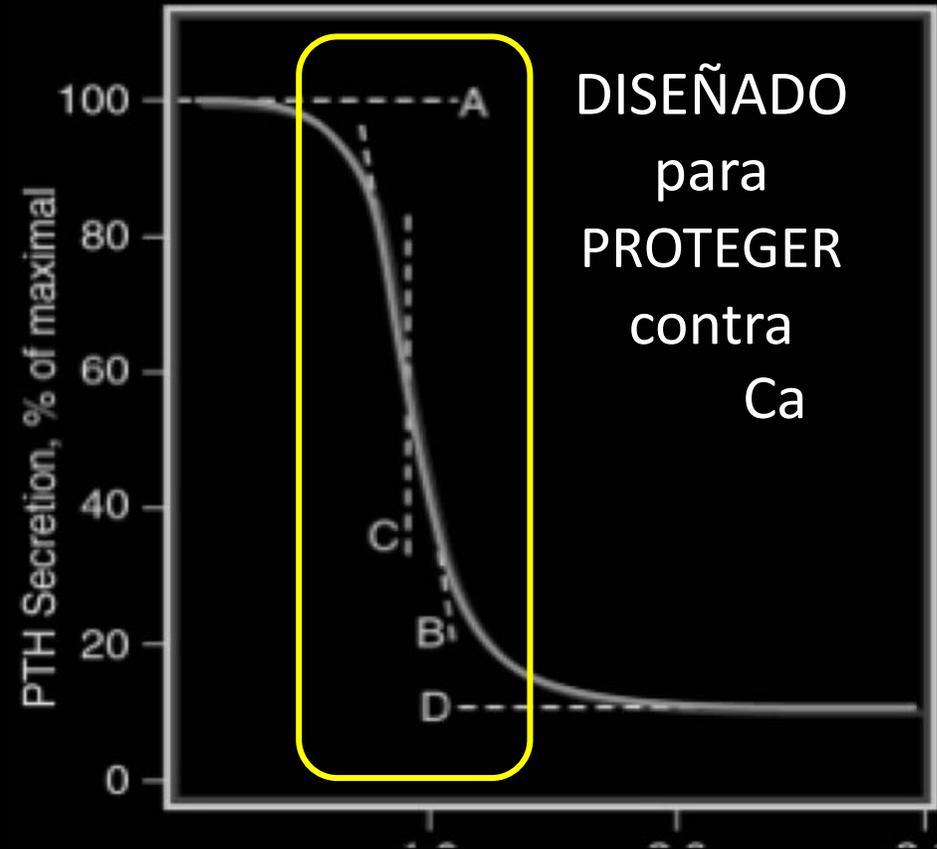
Adaptado de Silver, *Kidney Int.* 2009 May;75(9):898-905.

Desenfreno de hormonas hipercalcemiantes

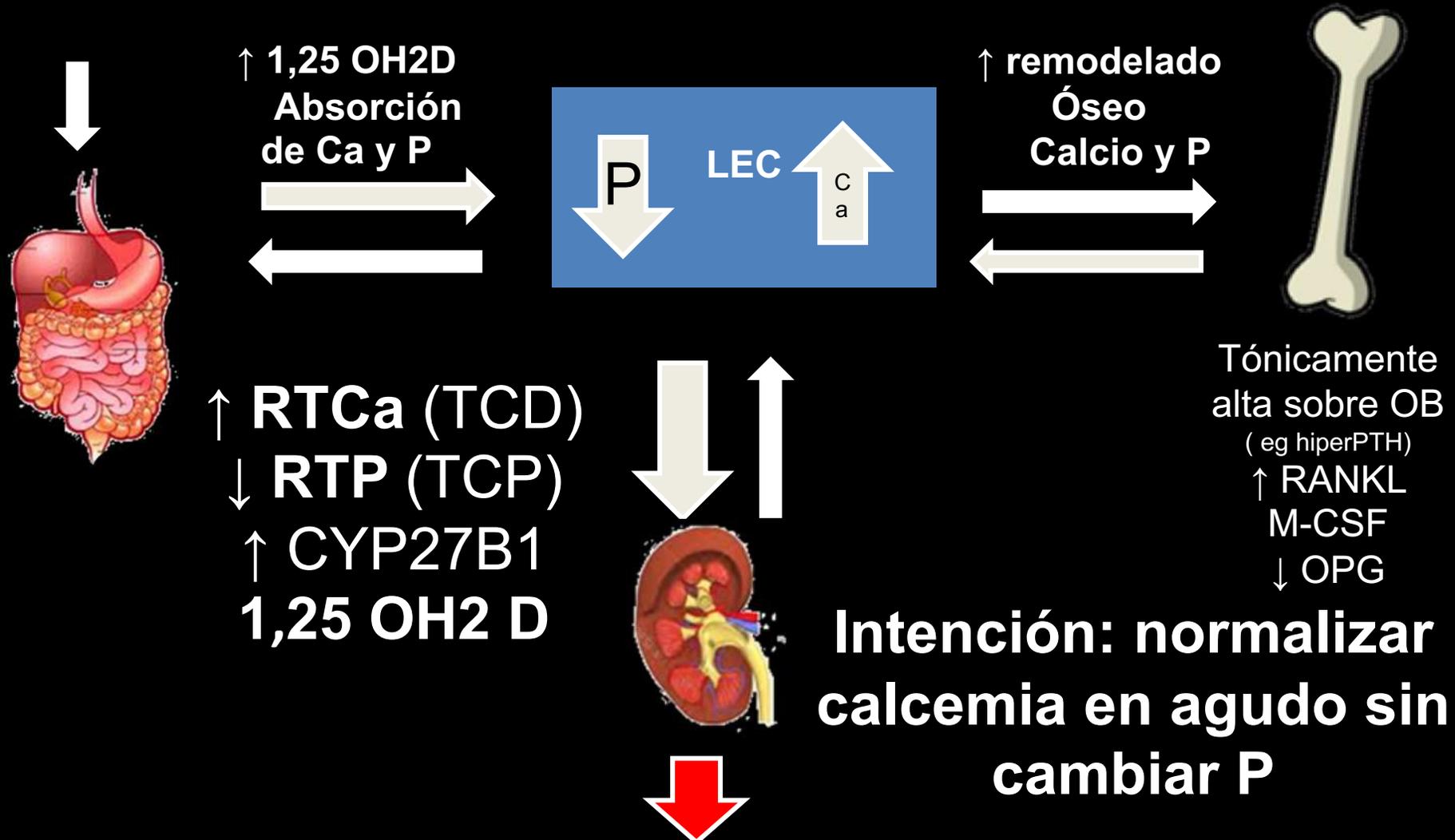
PTH \uparrow con $\uparrow\uparrow$ sensibilidad a hipocalcemia (CaSR en paratiroides)

Calcitriol \uparrow su producción por PTH y por hipocalcemia (CaSR en T proximal)

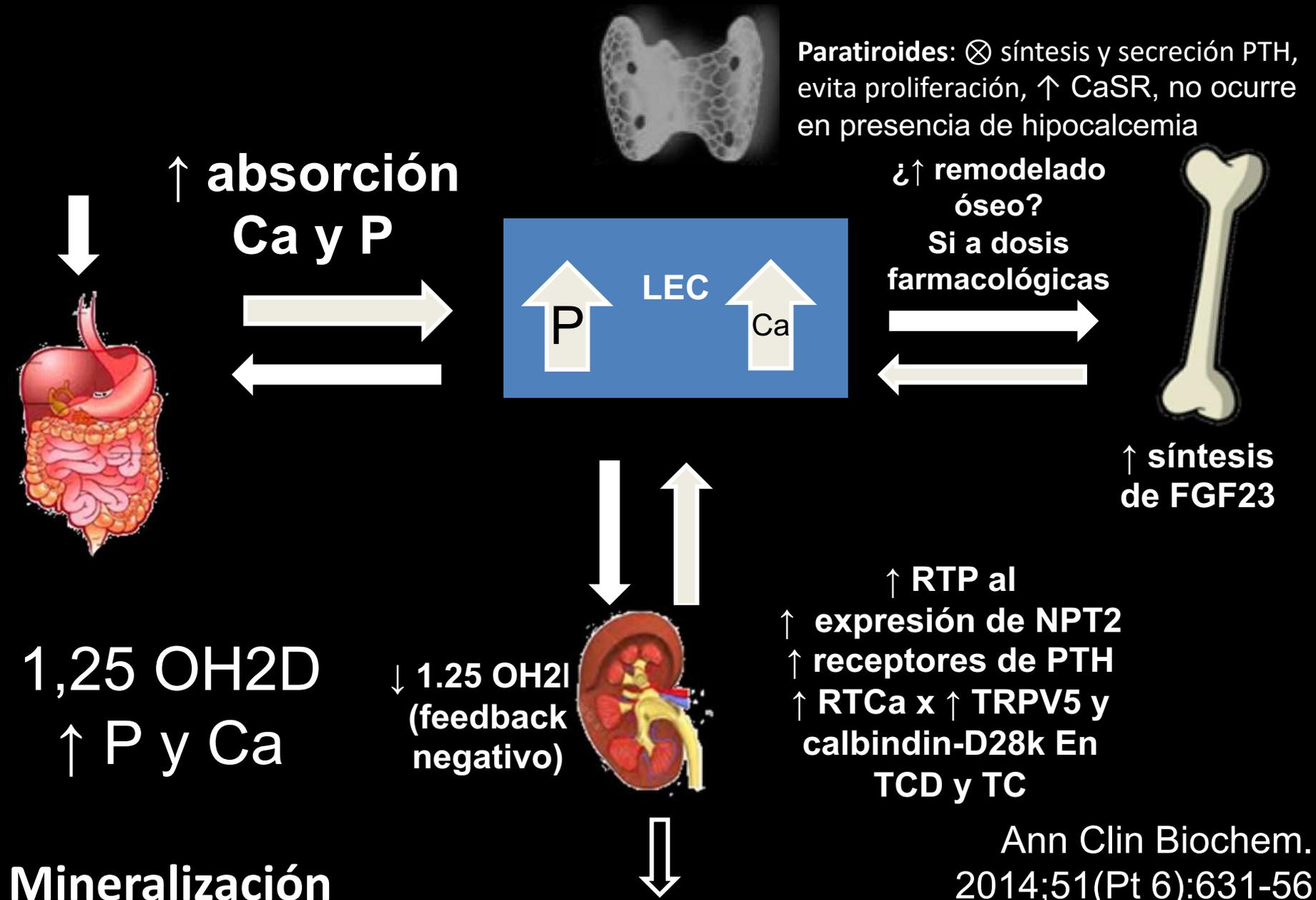
Además CaSR evita la pérdida de calcio a nivel renal



Acciones de la PTH



1,25 OH₂ vitamina D o Calcitriol



Hipocalcemia

Disminución de calcio sérico por debajo del límite inferior de la normalidad

Calcio total <8,5 mg/dl

Calcio ionico <4,5 mg/dl

Ca_i cambia con pH y proteínas: Medir Ca_i en enfermedad aguda o hipoalbuminemia grave

LIC 10 ⁻⁶ M
LEC
Sg 10 ⁻³ M
50% Ca _i (fisiologicamente activo)
40% U proteínas (albumina y globulinas), 10% con aniones

Calcio corregido:
calcio total + (4 – album) * 0,8

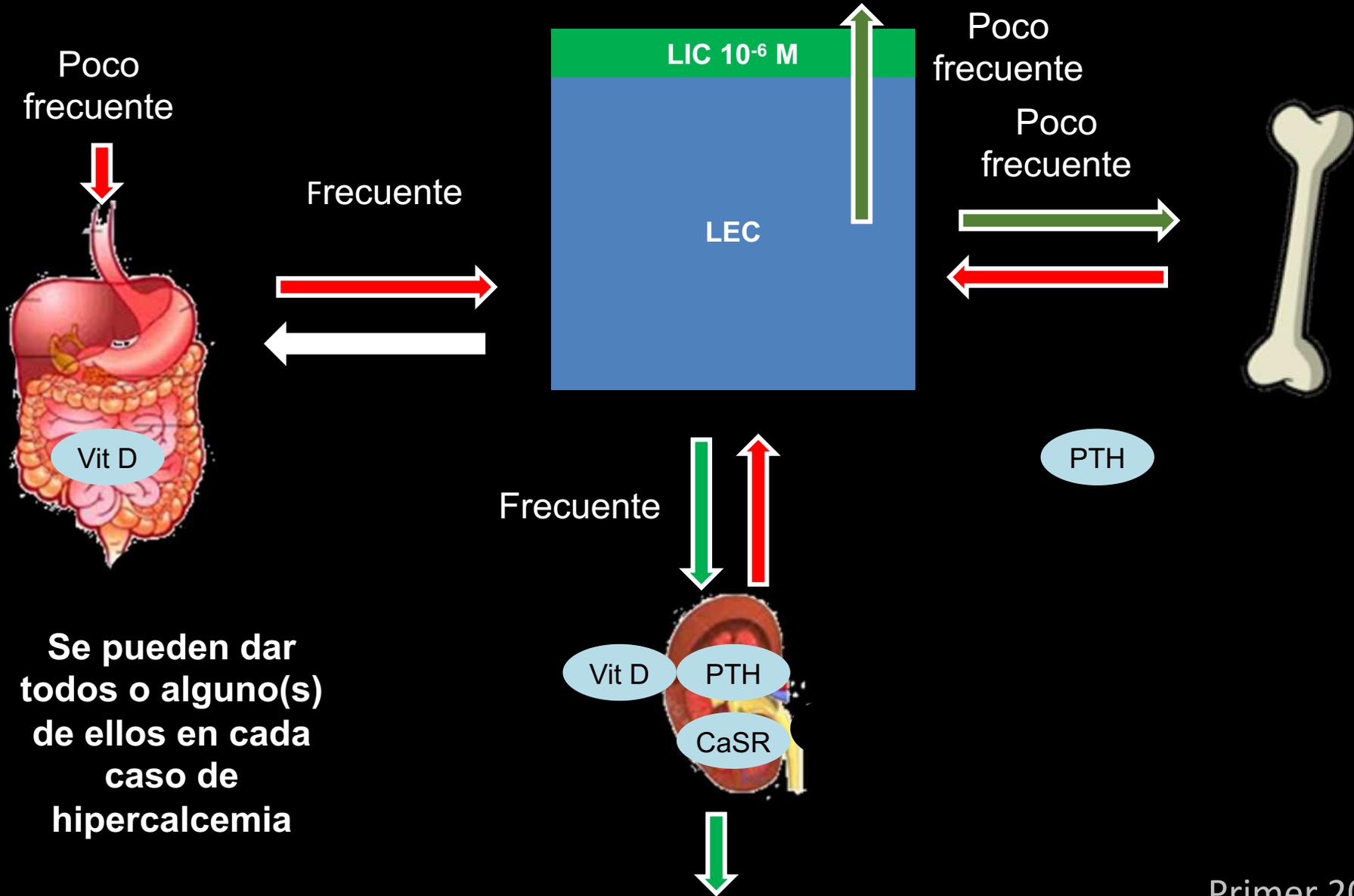
Calcio ionico: varia según el PH (↓
en alcalosis)

↑ pH 0,1 ↓ Ca_i aprox 0,05 mM

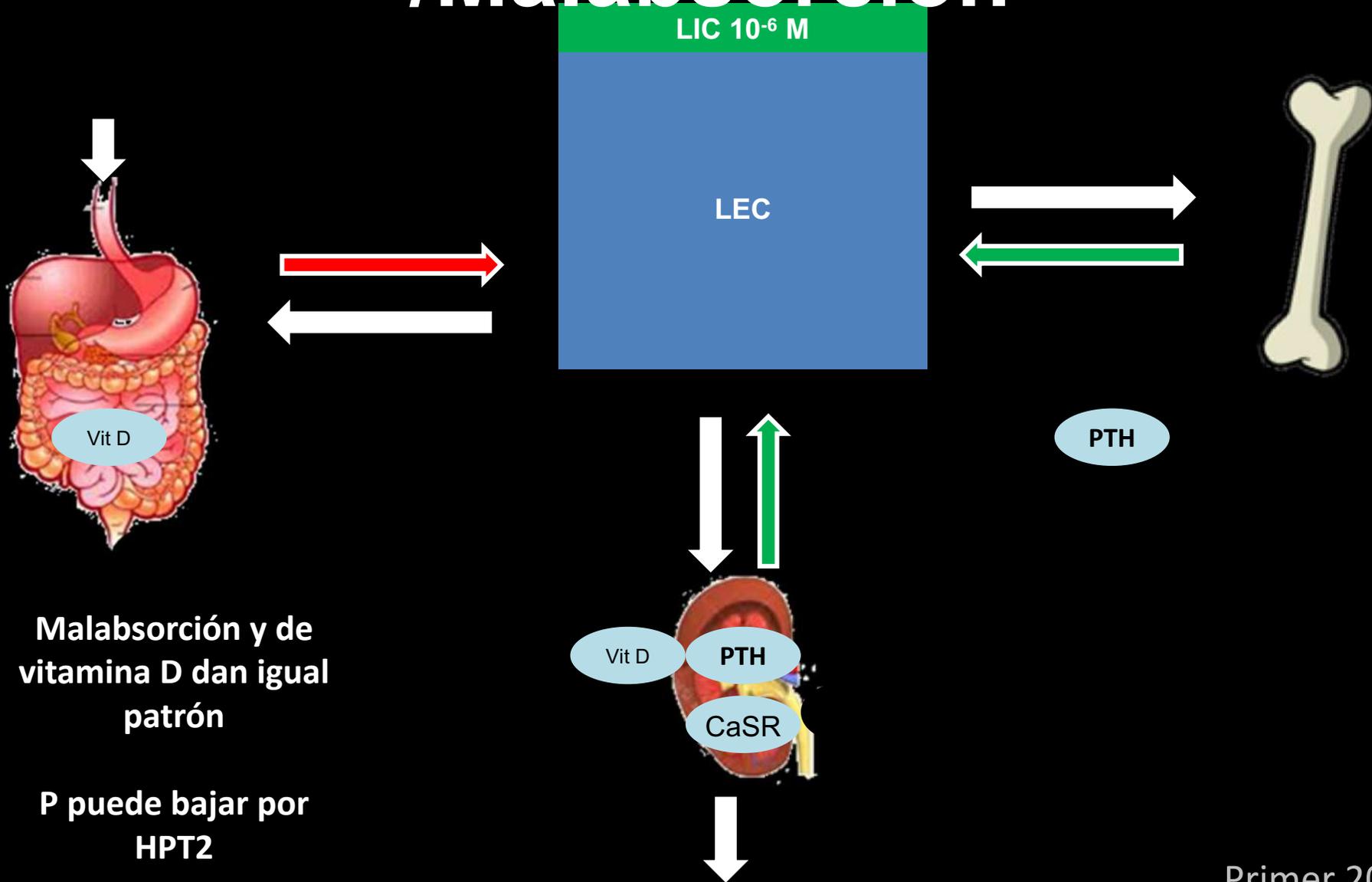
Hipocalcemia: Clínica

- Síntomas de hipoCa: ≠ s/ valor y velocidad de ↓
 - TETANIA: Irritabilidad neuromuscular
 - Síntomas leves: Parestesias Calambres Hormigueos peribucales
 - Síntomas severos: Laringoespasma, Espasmo carpopedal, Convulsiones
 - Síntomas inespecíficos: Cansancio Irritabilidad Depresión Ansiedad
 - Tetania latente:
 - Signo de Chvostek: Percutir por delante de la oreja y debajo del arco cigomático (estimulación del nervio facial) Los músculos faciales del mismo lado del rostro se contraen momentáneamente
 - 10% personas sin hipocalcemia, Puede ser negativo en hipocalcemia
 - Signo de Trousseau: Espasmo visible y doloroso del carpo al ↑ la presión del manguito de tensiómetro por encima de las TAS durante 3 minutos.
 - SNC Convulsiones Alt EEG Alucinaciones
 - **CARDIOVASCULAR** ↑ QT Arritmias Alteraciones de la contractilidad miocárdica ICC Hipotensión arterial

Hipocalcemia PTH independiente



Deficiencia de vitamina D /Malabsorción



Hipocalcemia PTH independiente: Deficiencia de vitamina D /Malabsorción

Baja ingesta

Falta de exposición solar

Malabsorción

Drogas: inducción de P450, enf pancreáticas, etc

-Anticonvulsivantes (DFH, FBB)

-Carbamazepina

-Isoniazida , rifampicina , teofilina

RESISTENCIA A LA VITAMINA D Raquitismo

Vitamina D dependiente tipo 1 y 2

(mutación inactivante de 1 alfa hidroxilasa/ VDR)

Hipocalcemia PTH independiente: Enfermedad Renal crónica

Disminucion de produccion de 1-25
dihidroxitamina D

Hiperfosfatemia

Resistencia ósea a PTH

En general la hipocalcemia se pone de
manifiesto en ERC estadio 5 (Cl Cr < 15
ml /hora o dialisis), no en todos los casos

Hipocalcemia PTH independiente: Depositos óseos o extraóseos

FORMACION DE COMPLEJOS O DEPOSITOS

Hiperfosfatemia (ERC o liberacion tisular:
lisis tumoral , rabdomiolisis)

Pancreatitis aguda

Transfusion de sangre (citrato se une a
calcio ionico)

CAPTACION OSEA

Sindrome del hueso hambriento

MTS osteoblasticas

Hipocalcemia PTH independiente: Sepsis, quemaduras, enf severa

Hipocalcemia en hasta 80 o 90 % de los casos

Efecto de citoquinas en paratiroides, riñones y hueso

Alteración en la secreción de PTH, ↓ en la
producción de calcitriol y resistencia a la acción de
la PTH

Hipomagnesemia concomitante

Cirugía: Expansión de volumen hipoalbuminemia

Hipocalcemia con calcio normal

Hipocalcemia real (severidad quirúrgica, anestesia ,
transfusiones)

Hipocalcemia PTH independiente

ALCALOSIS RESPIRATORIA AGUDA
Disminucion del calcio ionico

DROGAS

Quelantes de calcio

Bifosfonatos

Denosumab

QMT

Foscarnet

SHH

Se observa en post operatorio de

HPT primario

HPT secundario

Tiroidectomía por hipertiroidismo

Hipocalcemia post operatoria

Transitoria :hasta 35% de los casos

Permanente:0-3,8%

Se manifiesta en la primera semana

Maximo descenso entre los primeros 2-4

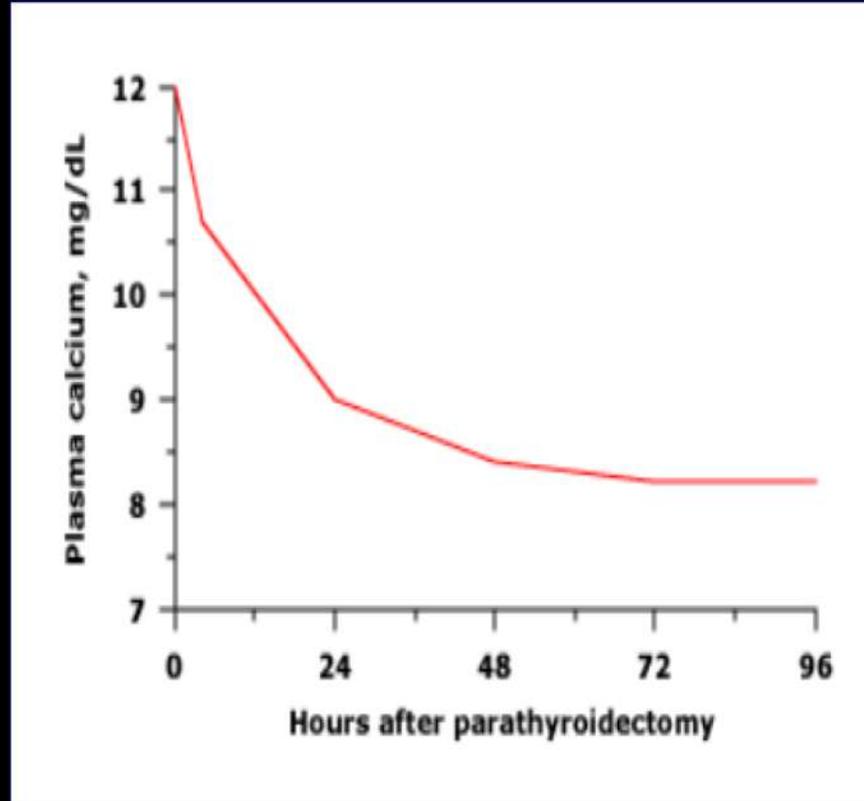
días post quirúrgicos

SINDROME DEL HUESO

HAMBRIENTO: LABORATORIO

- HIPOCALCEMIA:
 - Ppal manifestacion
 - Puede ser severa o prolongada en pacientes con compromiso oseo previo por HPT
 - Puede exacerbarse en caso de hipoparatiroidismo post operatorio concomitante
- FOSFATEMIA NORMAL O BAJA
- MAGNESEMIA NORMAL O BAJA
- AUMENTO DE FAL

- Descenso de la calcemia posterior a la paratiroidectomía
- Mayor descenso en las primeras 24 horas



Brasier, AR, Nussbaum SR, Am J Med 1988;84:654

PREDICTORES DEL SINDROME DEL HUESO HAMBRIENTO

- Niveles de calcemia
- Grado de compromiso oseo
 - Niveles de FAL
 - Densidad mineral osea
 - Compromiso RX
- COMPROMISO DE RX: 25-90% SHA vs 0-65 en pacientes sin signos de HPT

- PREDICTORES DE HIPOCALCEMIA EN SHH
- Valor de PTH
- Tamaño glandular
- Extracción , manipulación o biopsia de mas de una glándula
- Edad
- Magnitud de descenso de PTH intraoperatoria
- Hipomagnesemia
- Albumina baja
- Deficiencia de vitamina D

- DURACION DE A HIPOCALCEMIA EN SHH
- Tiempo de recuperación de las paratiroides remanentes
- Normalización del remodelado: Puede llevar hasta 9 meses o más en casos severos (ERC)

Hipocalcemia PTH dependiente funcional, transitoria

ALTERACIONES DEL MAGNESIO

Deplecion de Mg

Malabsorcion OH, diureticos, aminoglicosidos ,
cisplatino

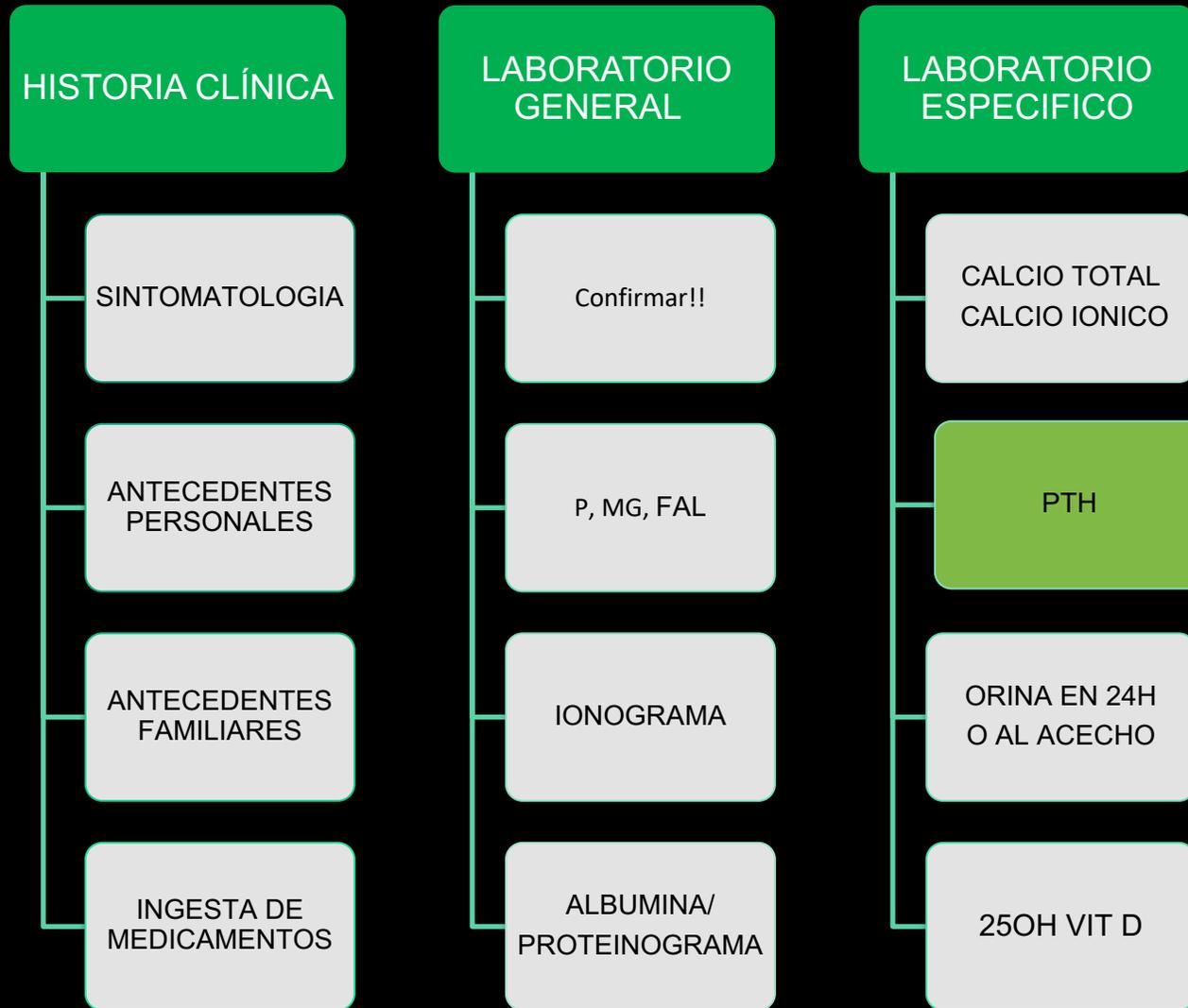
↓ de secrecion de PTH y resistencia a la accion

Hipermagnesemia severa (>6 mg /dl): ↓↓ PTH

Drogas

Cinacalcet

Diagnostico



Calcio total seria adecuado en pacientes ambulatorios y relativamente sanos

Calcio ionico seria preferible en pacientes internados o gravemente enfermos

Tratamiento de la hipocalcemia

- **Asintomático:**
 - **Calcio VO**
 - **Calcitriol VO**
- **Hipocalcemia $< \text{o} = 7,5$ mg/dl (según el caso) o sintomática o QT largo:**
Internación + calcio Ev según el caso
- **Con síntomas de tetania Convulsiones**
 - Carga con 2 amp de gluc de calcio(90-180 mg de ca elemental) en 100 ml de SF a pasar en 10-20 min (h/ 3 hs)
 - NO + rápido por riesgo disfuncion cardiaca

Tratamiento de la hipocalcemia

- **Ca EV:** En Dx 5% x que Na genera ↓ Ca
 - Gluconato de calcio: 90 mg Ca elemental cada 10 ml
 - Máxima concentración: x periférica 1 ampolla cada 50 ml; x central: 1 ampolla cada 25 ml
 - Cloruro de calcio es 3 veces mas concentrado y causa acidosis
 - SUGERENCIA: preparar la solución a la máxima concentración posible y ajustar la velocidad de infusión.
 - Eg: para 5 ampollas / dia: 10 ampollas es 500 DX5% a 10.5 ml/h

MANEJO POST QX DE HPT 1ª

- No infundir calcio de rutina desde la salida del quirófano pero considerarlo en casos severos
- Medición de la calcemia en el post operatorio cada 6 a 12 horas o mayor frecuencia en casos severos
- Control de fosfatemia y magnesemia diarios

MANEJO POST QX DE HPT 1ª

- Considerar calcio ev:
- Hipocalcemia sintomatica
- Calcemia de control menor de 7,5 mg/dl
- Tener en cuenta la calcemia pre quirurgica

Carga con 2 amp. de gluconato de calcio (180 mg ca elemental) en 100 ml de SF a pasar en 10-20 minutos

NO + rápido x riesgo disfunción cardíaca

Infusión continua gluconato e calcio
10 amp en 500 DA5% o SF ml a 21 ml/h

No más de 2 ampolas cada 100 ml
NUNCA JUNTO CON FOSFATO

MANEJO POST QX DE HPT 1ª

Suplemento de calcio y vitamina D vo:

*Calcio: entre 1-4 gr/d a 6-12 g/d en casos severo

*Calcitriol: 0,25 – 1 mcg/d 4 en ca

Puede ser necesario utilizar dosis > 2-4 mcg/d

Suplemento de magnesio

Hipomagnesemia puede ↓ la secrecion de PTH y generar resistencia a su accion

Hipofosfatemia: en general no requiere tto

HUESO HAMBRIENTO EN POST QX DE DE HPT 2ª

- Post qx en pacientes con ERC e hiperparatiroidismo secundario o terciario
- Infusion de gluconato de calcio preferentemente
- Por via central con BIC al finalizar la cirugia
- Calcio y calcitriol vo al iniciar la ingesta
- Dialisis con baño rico en calcio
- Tratamiento individualizado. Controles frecuentes de laboratorio

PARATIROIDECTOMÍA



Infusión gluconato de calcio EV desde quirófano:
10 ampollas de gluconato al 10% en 500 ml a 21 ml/h o en 250 a 11 ml/h por vía central
(37.5 mg/hora de calcio elemental)

- Comenzar calcio y calcitriol VO cuando se autorice la ingesta
- Diálisis con baño rico en calcio

Control de calcemia
inicial cada 4-6 hs

Calcemia total < 7,6 mg/dl Iónica <0,95 mmol/l Se sugiere aumentar dosis de calcio 100-150%	Calcemia total 7,6 - 8,4mg/dl Iónica 0,95-1,05 mmol/l Se sugiere aumentar dosis de calcio 50-75%	Calcemia total 8,4 - 9 mg/dl Se sugiere aumentar dosis de calcio 25-50% (sin tendencia al descenso)	Calcemia total 9 - 10mg/dl Se sugiere mantener igual dosis de calcio	Calcemia total >10mg/dl Se sugiere reducir dosis de calcio a la mitad o suspender
---	--	--	---	--

Este algoritmo se modifica en función de las características de cada paciente (calcemia basal, velocidad y magnitud de descenso, posibilidad de recibir calcio oral, fosfatasa alcalina previa, grado de compromiso óseo) y su evolución clínica (presencia de síntomas). Existe una gran variación individual en el requerimiento de calcio.

Hiperparatiroidismo secundario

- Hiperparatiroidismo que **SI** responde a condición hipocalcemiante, es una **RESPUESTA PARATIROIDEA NORMAL** y la patología **NO** reside en la paratiroides.
- Calcemia normal o ↓ + PTH ↑
- La causa mas común en nuestro medio es la hipovitaminosis D.
- Muchas causas son facilmente sospechables.

Hiperparatiroidismo secundario

- Buscar las causas
 - Hipovitaminosis D: determinar 25OH vitamina D
 - ERC: por ↓ de producción de 1,25 (OH)₂ vitamina D, hipocalcemia e hiperfosfatemia
 - Malabsorción: celiacía, cirugía bariátrica malabsortiva, etc.
 - Muy escaso aporte nutricional de calcio: <400 mg/d, evidenciable por severa hipocalciuria
 - Hiper calciuria primaria
 - Redistribución: Sme hueso hambriento / Sme lisis
 - Litio
 - Hipomagnesemia: es detectado por la paratiroides como la hipocalcemia.

Tratamiento HP secundario

- El tratamiento implica tratar las causas
 - Hipovitaminosis D: administrar vitamina D.
 - Para la gran mayoría de los paciente la administración 1000 a 2000 UI/día es adecuado, si con este esquema no es posible lograr la normalidad, derivar al especialista.
 - ERC: objetivo PTH \perp en predialisis; x 2-9 en dialisis
 - Controlar la hiperfosfatemia
 - Utilizar recursos farmacológicos si están indicado (calcitriol o análogos de vitamina D; calcimiméticos).
 - Cuando no es controlable puede tener indicación quirúrgica.

Tratamiento HP secundario

- El tratamiento implica tratar las causas
 - Malabsorción: tratar las causas tratables. En cirugía bariátrica y otras causas no tratables administrar calcio y magnesio via oral en dosis suficientes para lograr calciuria y magnesuria en rango normal (eventualmente calcitriol).
 - Hipercalciuria primaria: dieta controlada en sodio, considerar tiazidas
 - Redistribución: Aporte calcio (P o calcitriol si corresponde)
 - Hipomagnesemia: Magnesio citrato (55 Mg de Mg elemental/ comprimido) o cloruro (55 / pocillo de sal reconstituida)

Caso clínico 3

- ♂ 65 años, ERC 5D dialisis peritoneal
- Medicación habitual: sevelamer 6 sobres/dia, cinacalcet 60 mg/dia (máximo tolerado)
- Laboratorio:
 - Calcemia 10 mg/dl (8.5-10.2)
 - Fosfatemia 6 mg/ dl (2.5-4.5)
 - Creatinina 8 mg/dl
 - PTH 1050 pg/ml (15-72)
 - 25OH vitamina D 12 (>30)
 - FAL 90 UI/L (<100)
- Elija la correcta:
 - a) Presenta hipoparatiroidismo
 - b) Presenta hiperparatiroidismo primario
 - c) Presenta hiperparatiroidismo terciario
 - d) Presenta hiperparatiroidismo secundario
 - e) Presenta hipercalcemia PTH independiente

Hipercalcemia sin
alteraciones paratiroideas
hipercalcemia PTH
independiente

20 de Octubre 2020

Betiana Perez

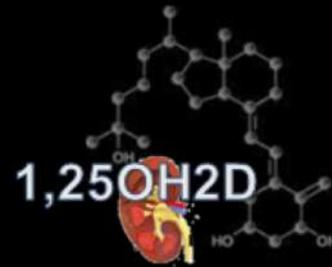
betianamperez@gmail.com

Objetivos de aprendizaje

- Conocer el abordaje diagnóstico inicial de la hipercalcemia
- Conocer las herramientas terapéuticas de la hipercalcemia

Metabolismo óseo y mineral: Ca y P

Hormonas reguladoras



Calcitonina

PTHrP

Efectores



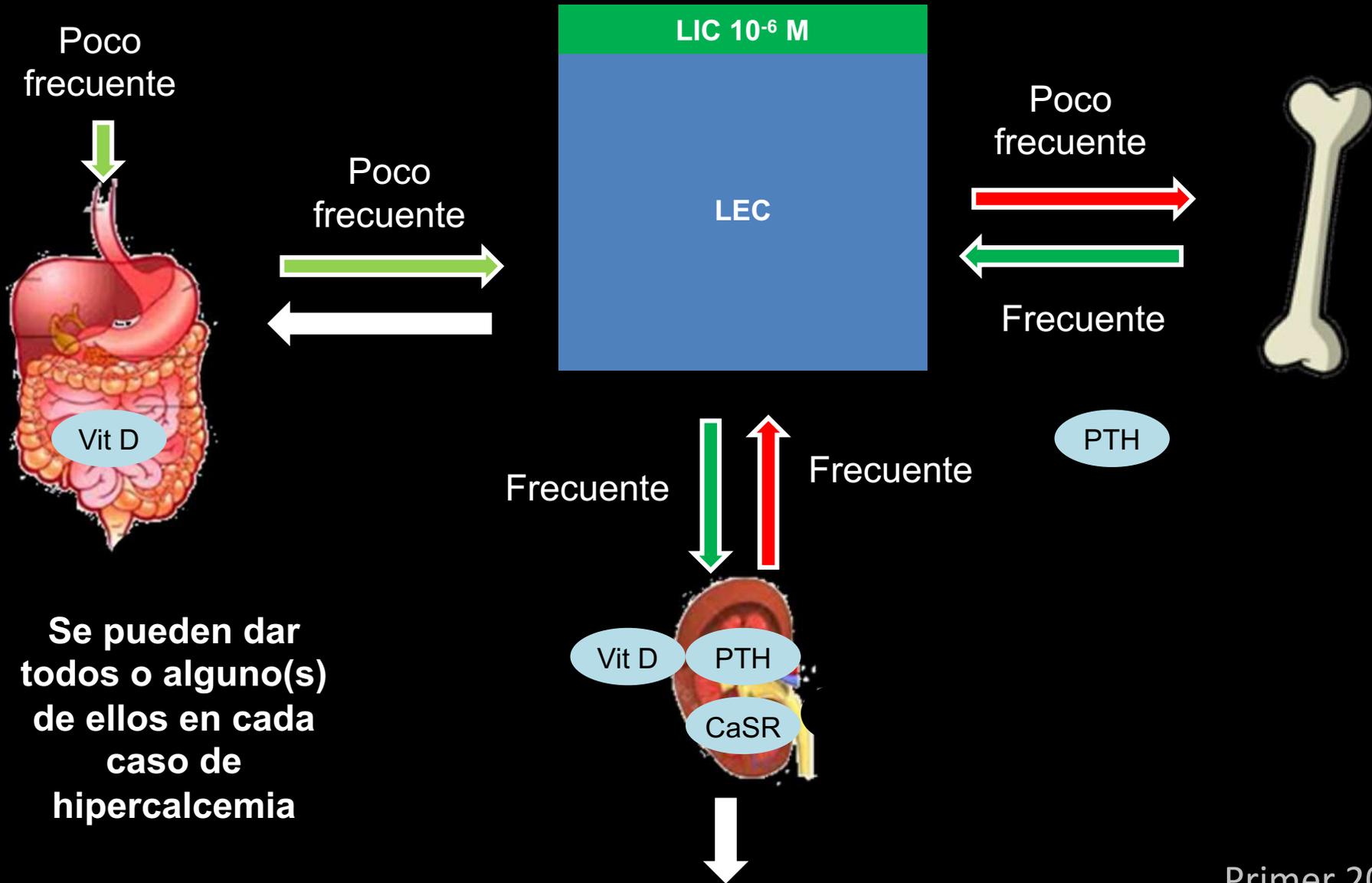
LIC

LEC

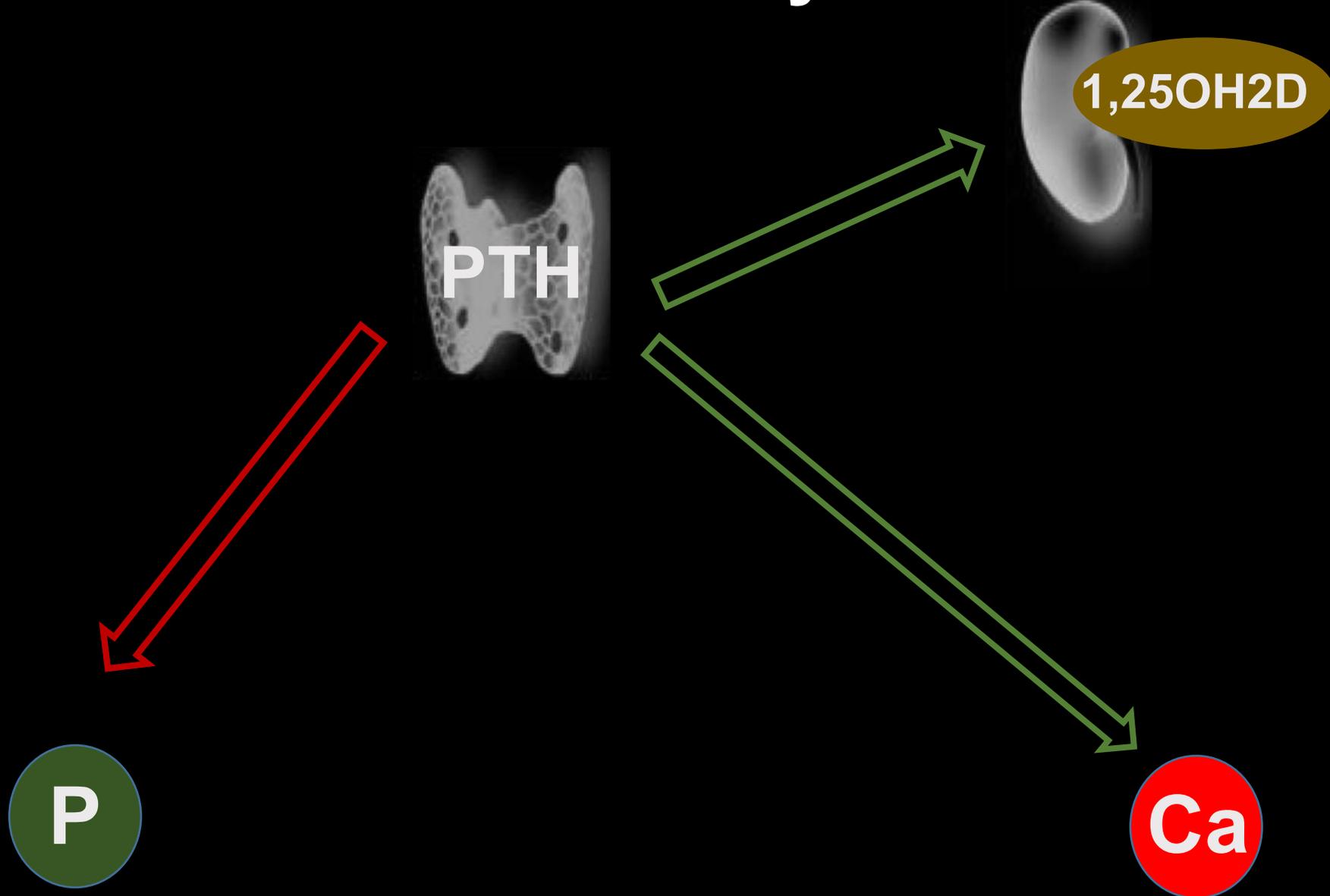


65% del hueso
Calcio + Fósforo
(hidroxiapatita)

Patogenia hipercalcemia

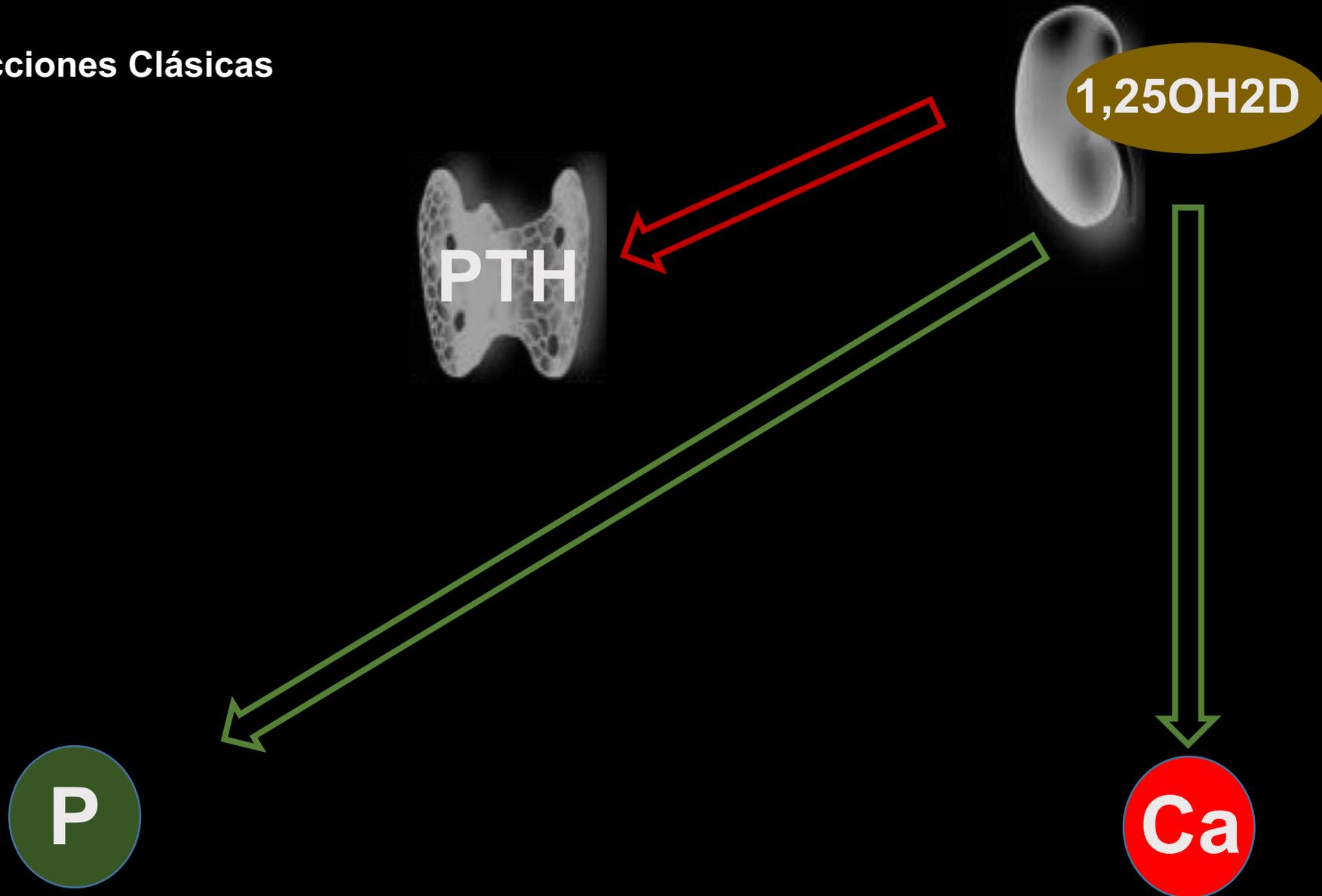


Acciones de la PTH y la PTHrP



Acciones del Calcitriol

Acciones Clásicas



Adaptado de Silver, Kidney Int. 2009 May;75(9):898-905.

Mecanismos protectores ante la hipercalcemia

Freno de hormonas hipercalcemiantes

PTH baja al minimo posible (CaSR en paratiroides)

Calcitriol frena su producción por PTH baja y por hipercalcemia (CaSR en T proximal)

Calcitonina

Células parafoliculares (C) de la tiroides, derivadas de cresta neural
Poseen CaSR en su superficie

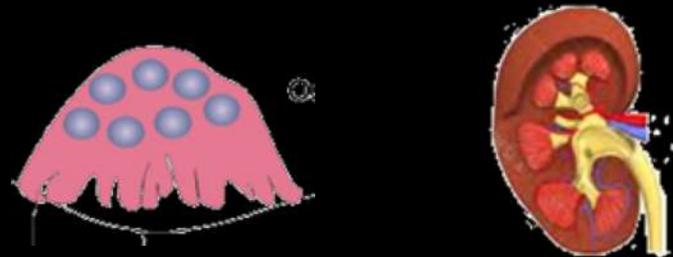
Duda de su importancia en la homeostasis del Ca.
Concentraciones \uparrow o \downarrow de calcitonina no influyen en DMO (lumbar ni radio)

Adapta rápidamente a cambios agudos en la calcemia.

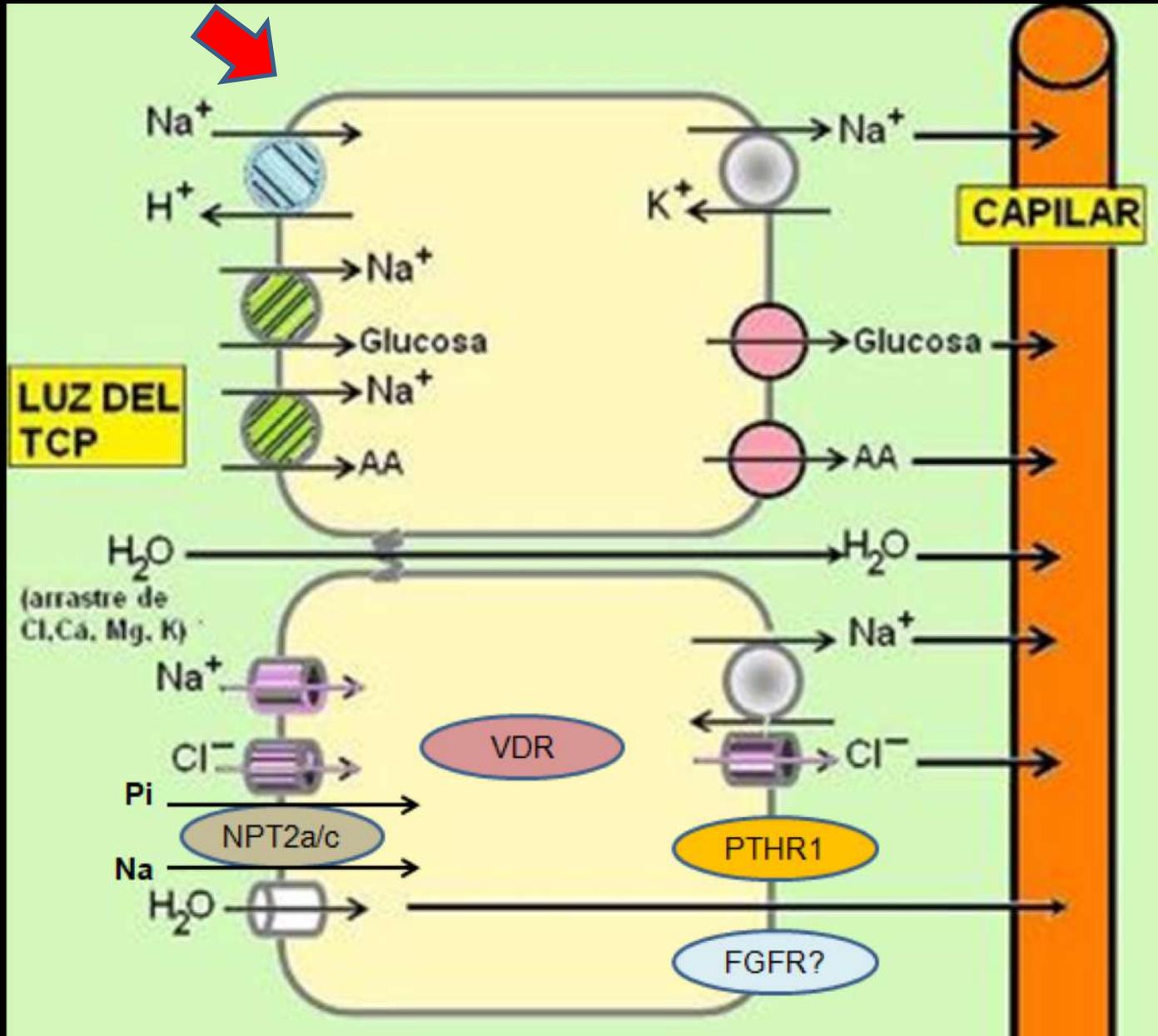
Inhibe resorción en Oclastos (acción directa)

Aumenta fosfaturia y en menor medida calciuria y natriuresis

Estos efectos son solo con la administración aguda (taquifilaxia)



Calcio Túbulo proximal 65-70%

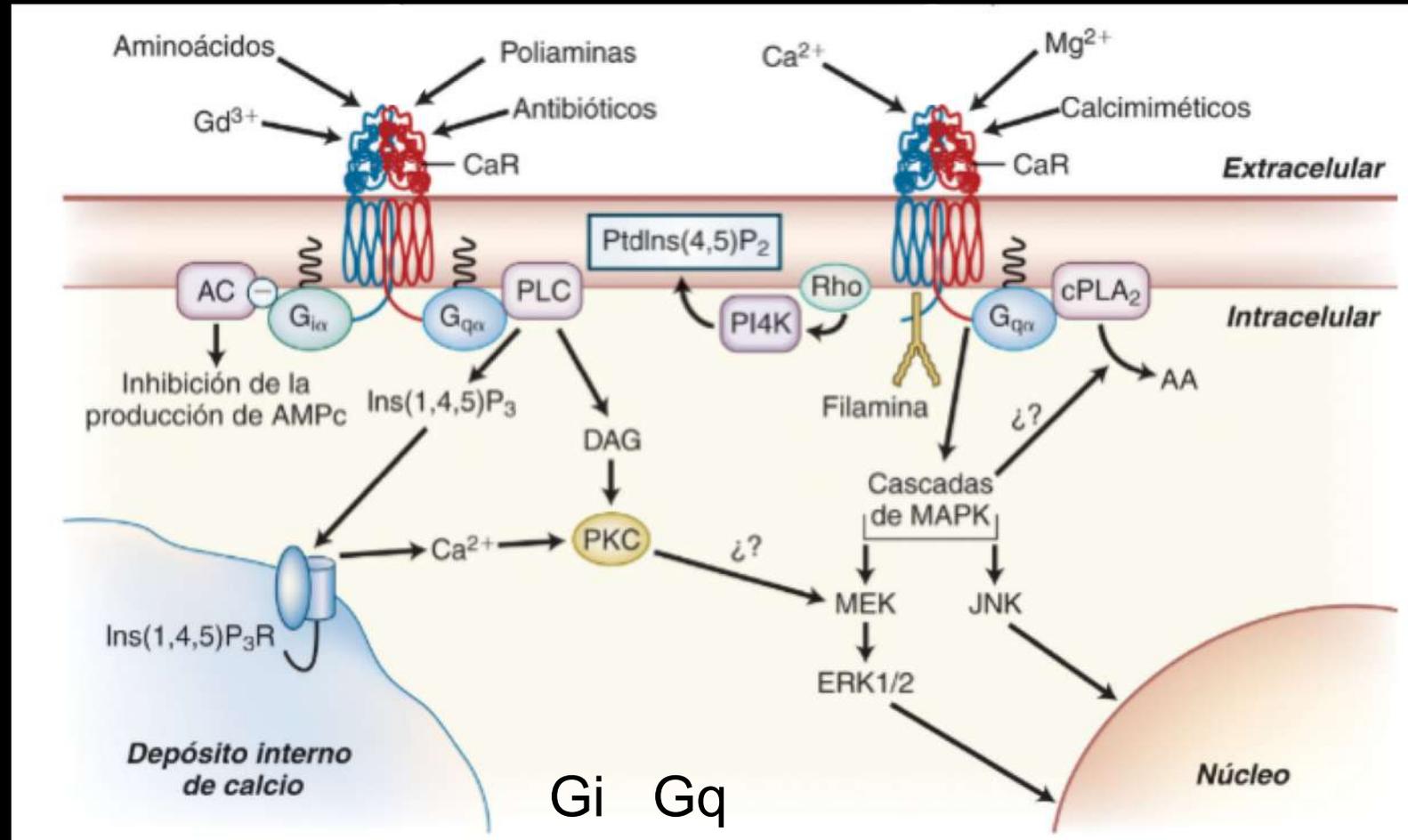


TCP :
80% paracelular
dependiente del
trasporte de Na
que genera
gradiente ósmótico

20% Activo 2°
depte de Na,
indepte de PTH

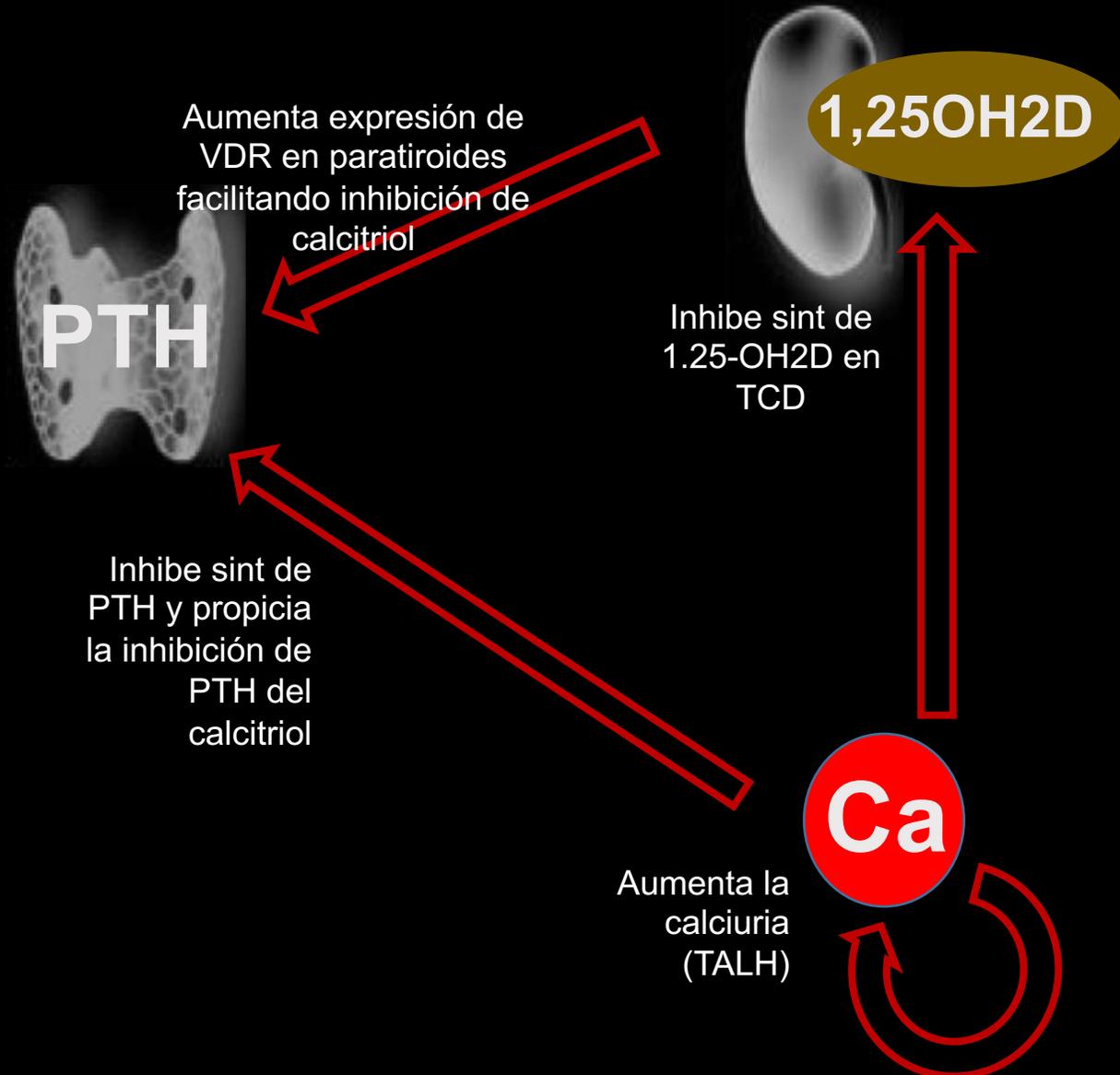
**La deshidratación
potencia la RTCa**

CaSR

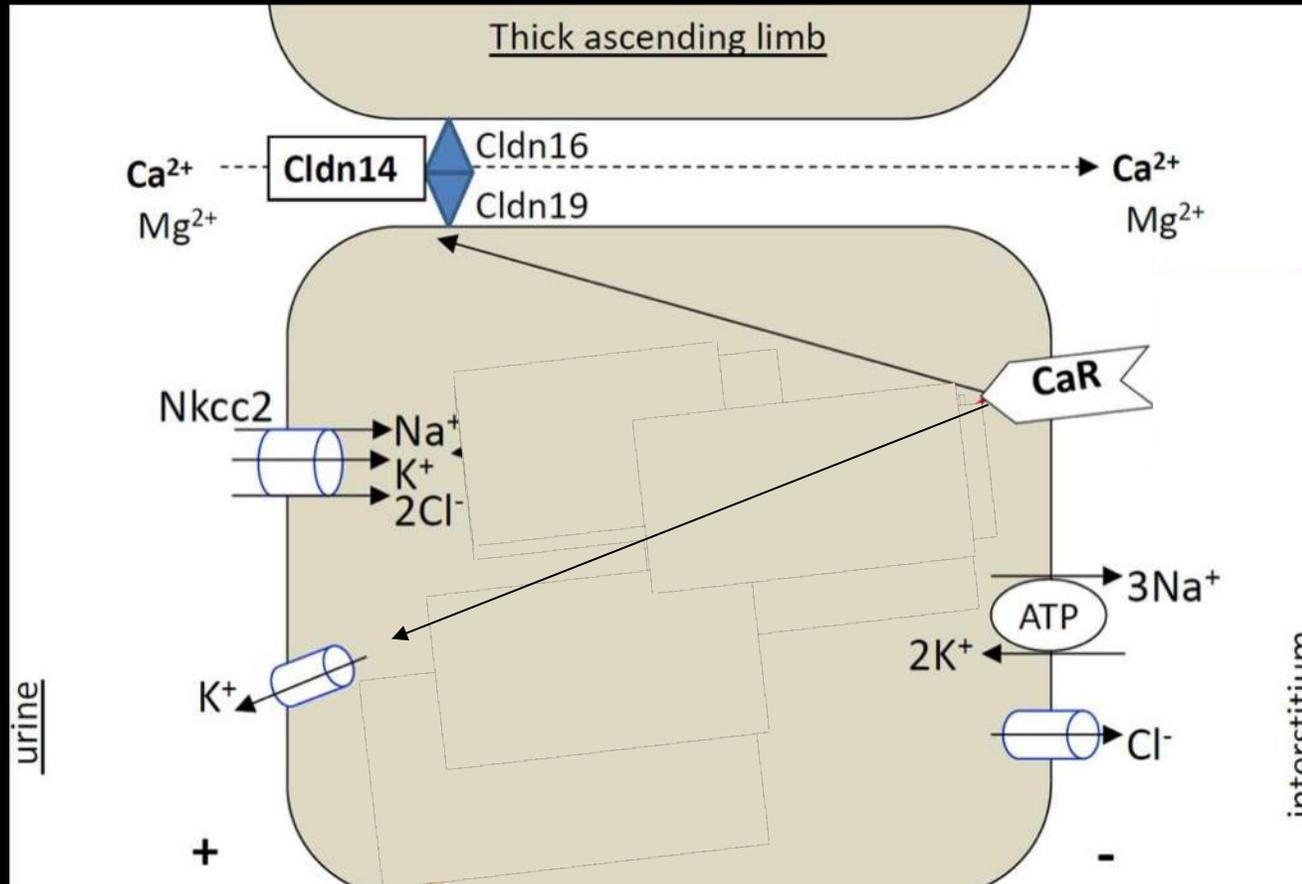


Mecanismo sensor de calcio

Acciones de CaSR para el control de calcemia



CaSR en TAHL (rama gruesa ascendente del asa de Henle)



Hipercalcemia
evita RTCa y
Mg

Producto Ca xP

Ca y P se depositan en tejidos como Fosfato de Calcio:
Calcificaciones metastásicas

Hipercalcemia

La hipercalcemia se puede definir como un calcio sérico mayor a 2 desviaciones estándar por encima de la media normal en un laboratorio de referencia.

Calcemia total > A 10,2 -10,5 mg/dl

Calcio ionico > A 5,4 mg/dl

Hipercalcemia: Clínica

- Síntomas de hiperCa: ≠ s/ valor (oligosintomática < 12 mg/dl) y velocidad de ↑
 - Renales: Poliuria (DI nefrogénica), Polidipsia, Deshidratación, Litiasis y Nefrocalcinosis (crónica), Insuficiencia renal (pre, renal y/o post)
 - Cardiológicos: Arritmias: Bradicardia, Bloqueo AV; ECG: QT corto, supra ST; Calcificación valvular-coronaria (crónica)
 - Neurológicos: somnolencia, falta de concentración, ansiedad, depresión, confusión, deterioro del sensorio
 - Musculoesqueléticos: Debilidad muscular
 - Gastrointestinales: constipación, anorexia, N y V; excepcional pancreatitis, úlcera

Hipercalcemia: Clínica

- Síntomas asociados a la causa
 - Dolores óseos: hiperparatiroidismo y neoplasias
 - Nefrolitiasis: más frecuente en HPT 1 y granulomatosis pero posible en cualquier causa

Hipercalcemia: Causas

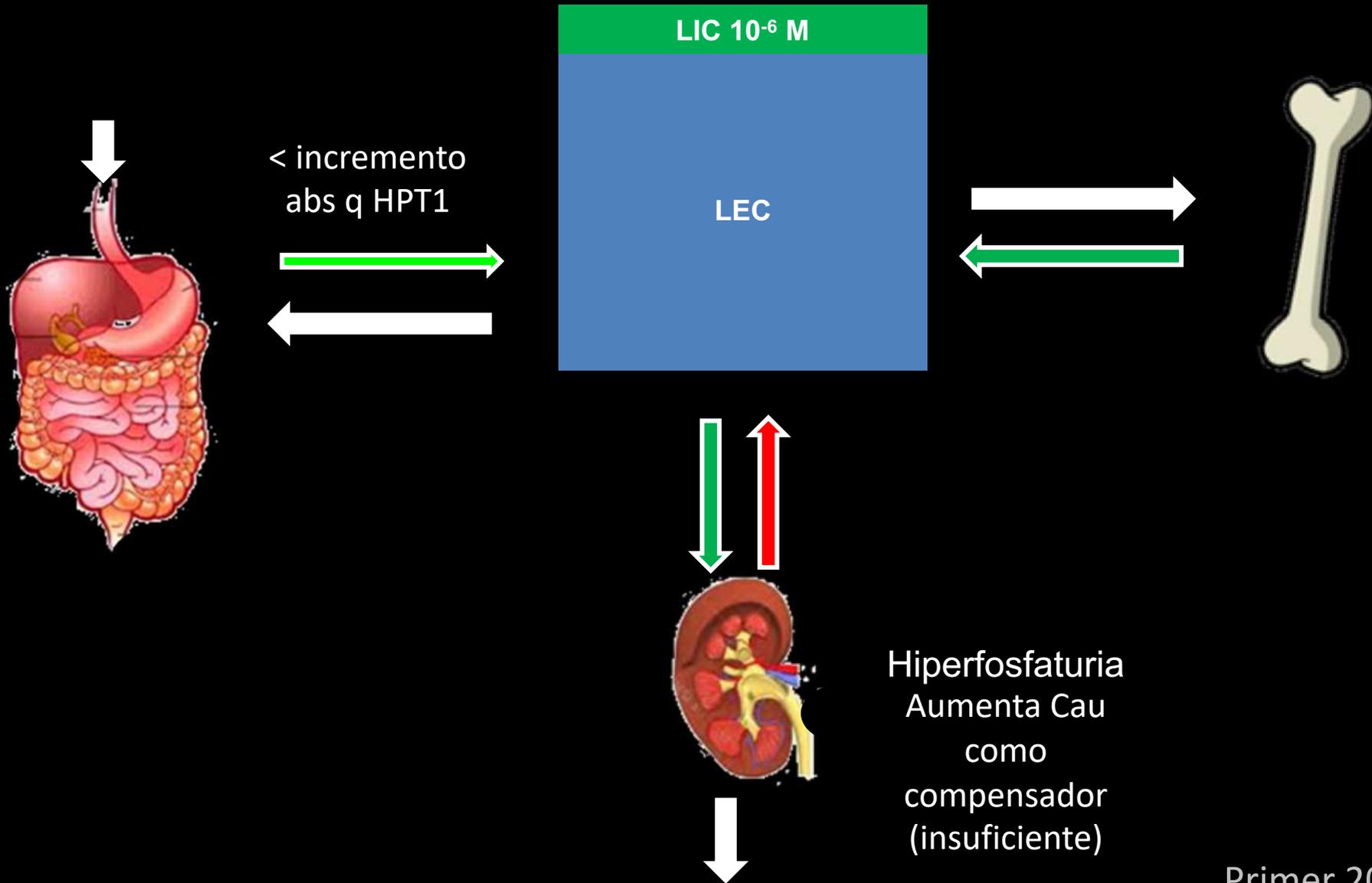
- Hiperparatiroidismo primario: ppal causa en ambulatorio
- Hipercalcemia maligna: ppal causa en internación
- Entre ambas 90% de las causas de hipercalcemia

Hipercalcemia en el cáncer

- Complicación grave, 90% de hiperca en internados
- Frecuentes los tumores extra-esqueléticos que afectan el hueso por:
 - 80% mediada por PTHrP: gralmente aguda y severa
 - 20% osteolítica: Expansión a hueso (MM, linfomas, leucemias) o Mts óseas
 - ≈1% mediada por 1,25 OH₂D
- Mielomas Ca renal y pulmón son los tumores con > prevalencia de hipercalcemia
- Rara en tumores primarios óseos

Tumor types [#]	Frequency of hypercalcemia in cancer patients [*]
Lung	26–28%
Breast	24–26%
Multiple myeloma	5–8%
Head and neck	5–7%
Unknown primary tumor	4–5%
Lymphoma/leukemia	4–5%
Renal	4–6%
Gastrointestinal	4–5%
Other tumors	3%

Patogenia hipercalcemia x PTHrP



Tumores que expresan PTHrp

Carcinomas escamosos
(Piel, Esófago, Pulmón, Vejiga ,Cérvix)

Mama

Carcinoma renal

Linfomas no Hodgkin / Enf de Hodgkin

Leucemias

Otros

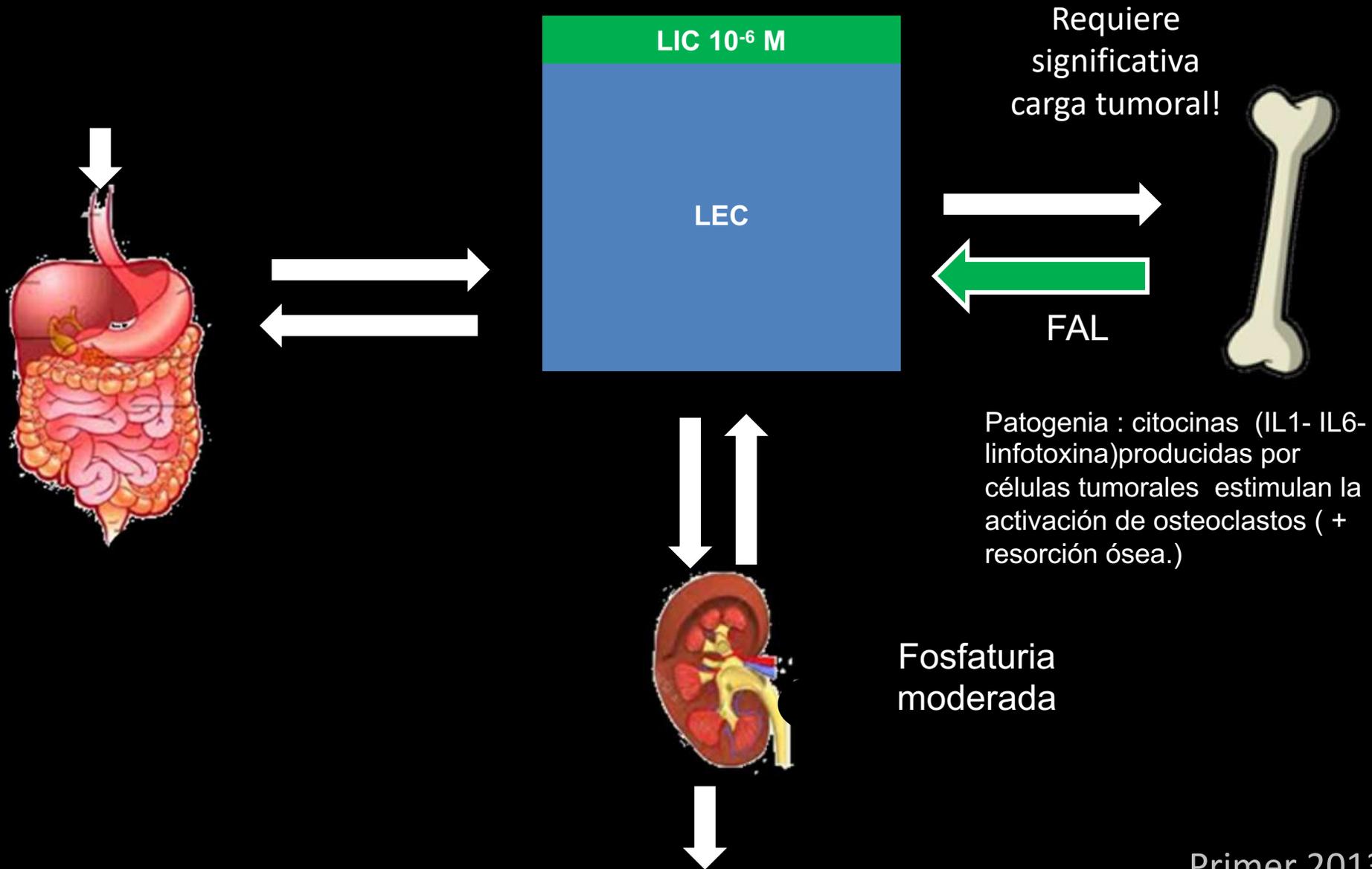
Mediador de
hipercalcemia
humoral.

Interviene en la
progresión de las
metástasis óseas

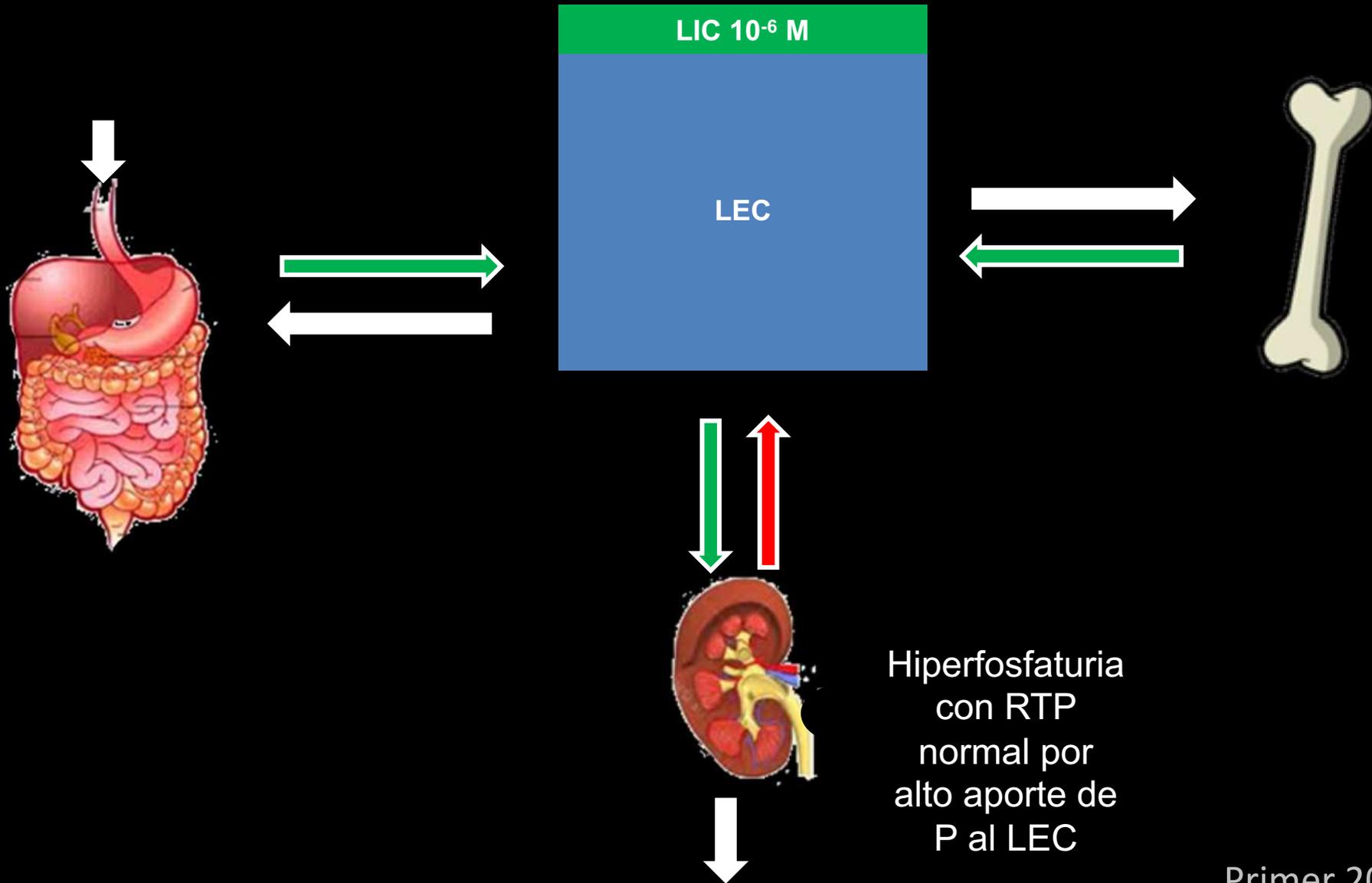
Regula el
crecimiento de las
células tumorales

Factor de
sobrevivencia de
celular

Patogenia hipercalcemia Osteolitica



Patogenia hiperCa x 1,25 OH₂ D



DD Hipercalcemia maligna

Severidad	Humoral PTHrP	Osteolitica	1,25 OH ₂ D	HPT 1°
Calcio	↑↑↑	↑	↑	↑
Fosforo (c/ fx renal normal)	↓↓	↑=	↑	↓
Cr	= ↑	= ↑	↑↑↑	= ↑
PTH	↓	↓	↓	↑
25 OH D	=	=	= ↓	=
1,25 OH ₂ D	=	=	↑↑	↑
PTHrP	↑	↓	↓	↓
FAL	= ↑	↑↑	= ↑	= ↑
Cau	↑↑	↑	↑↑	↑↑
EAB	Alcalosis M			Acidosis M
Características	Aguda, severa	< severa, extenso compromiso óseo	Frecuente deterioro de función renal	Crónica, oligosintomatica
Rta a antirresortivos	Buena, rápida y transitoria, R hipocalcemia e hipo P	Buena	Regular (responde a GC)	Regular

Hipercalcemia maligna

Severidad	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Calcemia total > mg/dl	Lím superior - 11.5	11.5-12.5	12.5-13.5	>13.5	
Síntomas	Asintomática o leves	Sintomática	Internación	Riesgo de vida	Muerte relacionada al evento

Otras Causas Hipercalcemia PTH independiente

Granulomatosis: sarcoidosis, TBC, c extraño - metacrilato- (producen 1,25 OH₂D): **absortiva**, resortiva y renal

Inmovilización: aumenta resorción, mas frec en jovenes o con alto remodelado

Inducida por drogas:

Vitamina D (infrecuente pero importante!!!)

Tiazidas: resortiva

Litio (es PTH depte)

Vitamina A

Teriparatide / Abaloparatide

Otras Causas Hipercalcemia PTH independiente

ERC

Sme leche y alcalinos: renal + absortiva: alcalosis dism cl de Ca e hipercalcemia perpetua alcalosis (circulo vicioso): hipercalciuria, D insipida nefrog, IR prerrenal, hipercalcemia

Nutrición parenteral

Endocrinas:

Tirotoxicosis: resortivas

Addison: aum resorción y disminuye Cl renal

Feocromocitoma: catecolaminas (resortivas) +- PTHrP

VIPoma

HHF

Pseudo- hipercalcemia (anomalías de la unión del calcio con proteínas plasmáticas)

Crisis hipercalcémica

Calcemia > 14 mg/dl con deshidratación que impide la defensa de la hipercalcemia

Círculo vicioso de hipercalcemia y deshidratación

Infrecuente, mayor en personas con neoplasias

REAGUDIZACIÓN DE SÍNTOMAS:

NEUROLÓGICOS: confusión, estupor, coma.

GÁSTRICOS: anorexia, náuseas, vómitos.

CARDIOLÓGICOS: bradicardia, QT corto, bloqueo AV, asistolia.

RENALES: Poliuria, polidipsia.

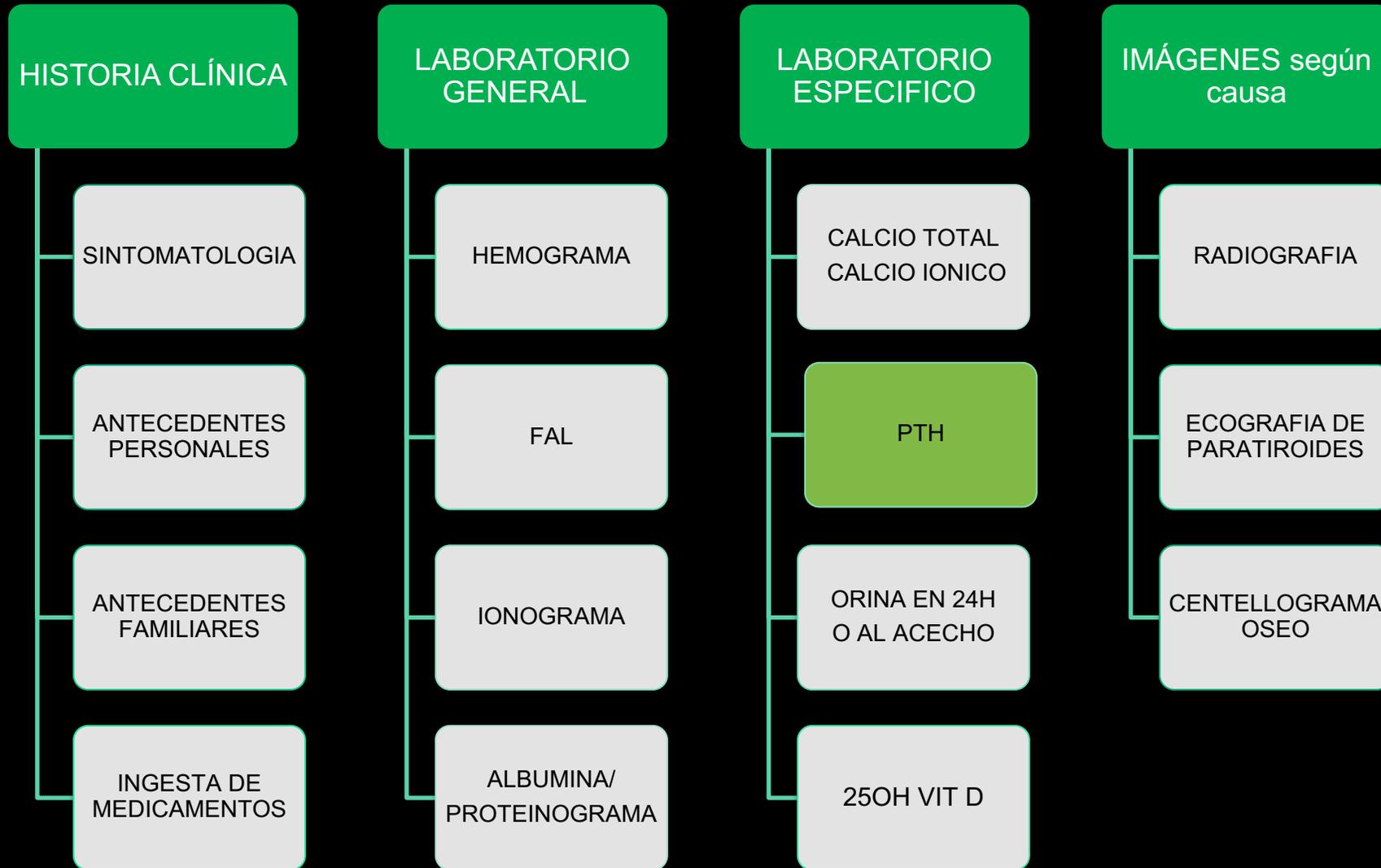
DESENLACE MORTAL: COMA, SHOCK, IRA, ICC

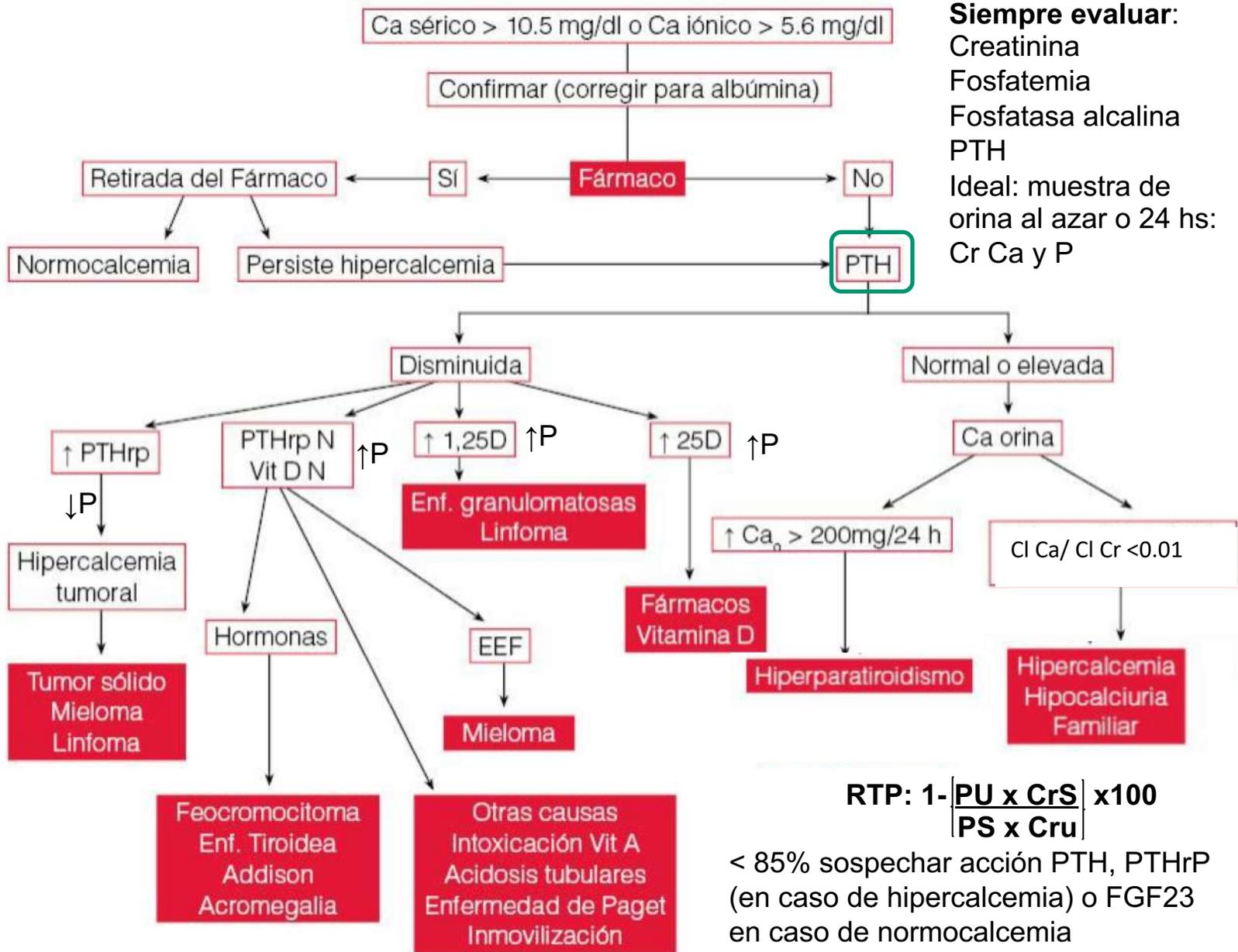
Evaluar internación:

Hipercalcemia sintomática (cualquier valor)

Calcemia >14 mg/dl

Diagnostico





Tratamiento de la hipercalcemia

- **Descenso calcemia:**
 - **Hidratación:** p/ diuresis 100-150 ml/h, s/ manejo hemodinamico (cateter central p/ PVC), dificultades IC/ERC
 - Diuréticos de asa no deben usarse hasta asegurar hidratación ya que pueden llevar a crisis hipercalcemica (impiden el mecanismo protector del túbulo proximal al disminuir el filtrado), pueden usarse en sobrecarga de volumen

Manejo de la hipercalcemia

- Ambulatorio vs Internación
- Considerar internación:
 - Hipercalcemia sintomática
 - Hipercalcemia > 14 mg/dl
 - Tiene en cuenta evolución: agudas suelen ser sintomáticas

Tratamiento de la hipercalcemia

- Descenso calcemia:
 - Calcitonina: ↓ Ca 1-2mg/dl en 2-6 hs.
 - Dosis: inicio 100 UI c/ 6-8
 - 4 U/k (C/12 HS) hasta 6-8 U/k (C/6 HS)
 - CI: alergia a pescados,
 - Adv: nauseas diarrea polaquiuria; taquifilaxia
 - Bifosfonatos/ Denosumab
 - Diálisis: si no hay rta a otras medidas. Puede bajar 3-5 mg/dl en 3-4 hs, baño bajo en Ca

Bifosfonatos

- Antirresortivos: Pamidronato 90 mg en 300-500 ml DA 5% o SF en 4 hs, ZLD 4 mg en 15 a 60 min
- Se eliminan inalterados por riñón. TFG > 30 ml/min, considerar ajuste con TFG < 60 ml/min (30 mg en TFG <30?)
- Puede administrarse durante la diálisis!!!
- Inicio de acción: 2-4 d, pico 7-14 días, efecto sostenido
- Normalizan la calcemia en 70% casos (Pamidronato 90 mg) a 88% (ZLD) en hipercalcemia tumoral (Duración 18 vs 32-43 ds)
- Puede repetirse según la evolución de la calcemia, en caso de MTS óseas mensual

Bifosfonatos

- Monitoreo post administración
- Calcemia y P periodica
- Los pacientes con hipercalcemia humoral severa presentan los peores valores de calcemia.
- Aporte según valores y cambio de Calcio/ calcitriol / sc aportadora de P
- Acompañar aporte de hidratación
- Evitar aportes excesivos por la alta frecuencia de recidiva de la hipercalcemia

Corticoides

- La producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ es inhibida por glucocorticoides:
- Hidrocortisona 100-300mg/día ev ó prednisona 20-60mg/día vo x 3-7/d
- Ketoconazol? (adv ISR)

- En hipercalcemia asociada a :
 - Intoxicación por Vitamina D
 - Enfermedades granulomatosas
 - Enf malignas hematológica (linfoma)
 - Quelantes, reducción ingesta calcio

Tratamiento de la hipercalcemia

- Tratamiento de la enfermedad de base
 - Evitar aportes de calcio
 - Evitar fármacos que aumentan calcemia: calcitriol, tiazidas, litio
 - Tto de la enfermedad granulomatosa
 - Tto de la neoplasia si está indicada
 - Cirugía del HPP

Secuencia del tratamiento de la hipercalcemia

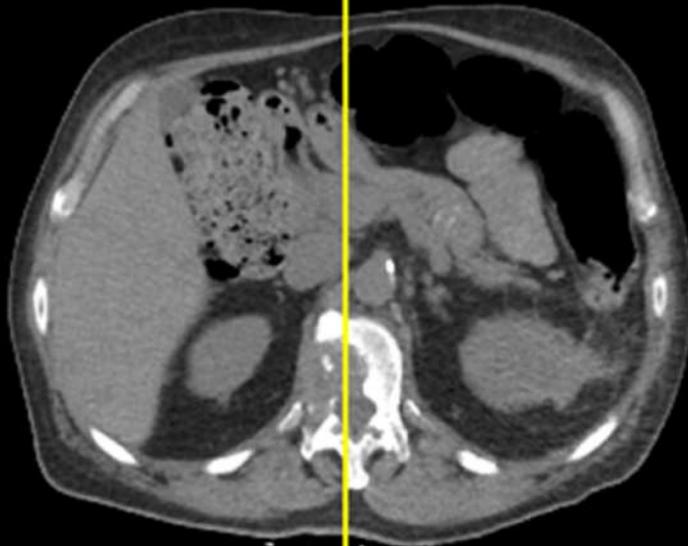
- Primero hidratación si es posible
- Hipercalcemia severa sintomática
 - Calcitonina
 - Considerar diálisis
- Hipercalcemia sin probabilidad de respuesta significativa a medidas iniciales
 - Antirresortivos

Tratamiento de la hipercalcemia maligna

	Dosis	Efectos adversos
Hidratación Solución salina IV	100-200 ml/h variable Ver co-morbilidades	Falla cardíaca congestiva
Furosemida	20-40 mg/día luego de hidratación, solo usar en sobrecargas de volumen	Deshidratación, hipokalemia
Pamidronato	60-90 mg 4 hs IV 500ml D5%/SF	Sme de fase aguda, Alteraciones renales
Zoledronato	4mg 100 ml 40-60 min 100 ml D5%/SF	
Calcitonina SC	4-8 IU /kg cada 8 -12 hs (inicio 100 c/ 6-8 hs)	Náuseas, flush, taquifilaxia
Glucocorticoides	Hidrocortisona 100- 300mg/día//Prednisona 20-60 mg/día vo (3-4 días)	Hiperglucemia, etc En linfomas, enf hematológicas
Denosumab	Hipercalcemia refractaria a BF Considerarlo en falla renal	Hipocalcemia

Caso clínico

- Hombre, 69 años
- HTA, DM, HPB
- Sme impregnación, IC
- Ca 12,7 Cr 2,33: hidratación
- +1 d Ca 12,8 Cr 2,34 P 3,2
- ECG QT 0,32
- Causa? Abordaje?



Gentileza Dra Gimena Gonzalez Bujan

Caso clínico

- Causa?
 - PTH < 4 pg/ml recordar q 5-10% de las hipercalcemias en ptes con Ca son HPT1
 - Orina: Cru 540 Pu 299
 - RTP 40,9%: el ppal mecanismo es PTHrP
-
- Abordaje?
 - Hidratación
 - Calcitonina, pamidronato 30 mg
 - Y a largo plazo???

Conclusiones

- El estudio de la hipercalcemia debe incluir: descarte pseudohipercalcemia, P Cr y PTH, idealmente muestra de orina (Cru Pu Cau)
- El abordaje comienza decidir el ámbito (valores, clínica y evolución) y con hidratación.
- Asegurada la hidratación se decide antirresortivos.
- Furosemida reservada para pacientes con sobrecarga

Hipocalcemia por alteraciones paratiroideas hipocalcemia PTH dependiente

20 de Octubre 2020

Betiana Perez

betianamperez@gmail.com

Caso clínico 4

- ♀ 30 años, convulsiones desde hace 2 años.
- Laboratorio:
 - Calcemia 7 mg/dl (8.5-10.2)
 - Fosfatemia 5 mg/ dl (2.5-4.5)
 - Creatinina 0.7 mg/dl
 - Calciuria 190 mg/dia (100-200)
 - Fosfaturia 600 mg/ dia (400-100)
 - PTH 20 pg/ml (15-72)
 - 25OH vitamina D 18 (>30)
 - FAL 75 UI/L (<100)
 - RTC_a 98% (99-100)
 - RTP 91% (85-100)
- Elija la correcta:
 - a) Presenta hipoparatiroidismo
 - b) Presenta hiperparatiroidismo primario
 - c) Presenta hiperparatiroidismo terciario
 - d) Presenta hiperparatiroidismo secundario
 - e) Presenta hipercalcemia PTH independiente

**Alteraciones
Paratiroidicas
Hipoparatiroidismo**

Hipoparatiroidismo

- El hipoparatiroidismo es un trastorno causado por la hipofunción de las glándulas paratiroides, caracterizada por ↓ concentración de PTH, de calcio y un ↑ de fósforo e hipercalciuria.
- 75% es de causa postquirúrgica (tiroidectomía/ paratiroidectomía / cirugías cervicales radicales). Cirujanos de alto volumen tienen mejores resultados.

Hipoparatiroidismo Causas

- Causas:
 - Postquirúrgica: es frecuente en forma transitoria (75%), se considera definitivo si dura > 6 meses (25%). La frecuencia depende de la experiencia del cirujano.
 - Post radiación
 - Infiltrativas: talasemia, hemocromatosis, enf de Wilson, infiltración por MTS (excepcional)
 - Autoinmunes: SPA1, SPA2, aislada
 - Congénitas: Síndrome de George, displasia velocardiofacial (22q11)
 - **Hipomagnesemia**: Severa depleción de Mg genera hipoparatiroidismo funcional (imposibilidad de secretar PTH).
Causas
 - Alcoholismo, malabsorción, desnutrición, diuréticos, IBP, cisplatino, aminoglucósidos, anfotericina B, ciclosporina, acidosis metabólica, enf renales perdedoras de Mg: acidosis tubular renal, pielonefritis crónica, fase poliúrica de necrosis tubular aguda.
 - **Hipermagnesemia**: severa (> 6 mg/dl)

Pseudohipoparatiroidismo

- Resistencia a la parathormona, manifiesta bioquímicamente como el hipoparatiroidismo pero con PTH elevada.
- Gral// causados por mutaciones inactivantes del gen GNAS (subunidad alfa prot Gs).
- Diferentes fenotipos con o sin osteodistrofia, resistencia TSH o gonadotrofinas, dada la expresión diferencial de alelos maternos o paternos en diferentes tejidos

Hipoparatiroidismo: Tratamiento

- Objetivos:
- Normalizar la calcemia
- Evitar la hiperfosfatemia
- Evitar calcificaciones extravasculares (evitando un elevado producto fosfocálcico)
- Evitar la nefrolitiasis / nefrocalcinosis (evitando la hipercalciuria)
- Mejorar la calidad de vida
- En pseudohipopara: normalizar PTH

Hipoparatiroidismo: Tratamiento

- En agudo: Calcio endovenoso
- En crónico: Calcio y Calcitriol
 - Calcio:
 - Calcio carbonato: 500 mg Ca elemental/ comprimido
 - Peor tolerancia GI, dispepsia, constipación, debe tomarse alejado de las comidas, ↓ biodisponibilidad si se usan IBP
 - Calcio citrato: 315 mg Ca elemental/ comprimido
 - Mejor tolerancia, menor concentración, mas costoso
 - Calcio carbonato + gluconato efervescente: 500 o 1000 mg Ca elemental/ comprimido
 - Mejor tolerancia GI, cierta tendencia a la diarrea, debe tomarse alejado de comidas, ↓ biodisp si se utilizan IBP
 - Calcitriol: ↑ la fosfatemia, usarlo en forma balanceada con calcio
 - Calcitriol 0.25 mcg / cápsula

Hipoparatiroidismo: Tratamiento

- En crónico:
 - PTH recombinante:
 - está aprobado el uso de PTH 1-84 para casos severos.

	Ca	Ca _i	P	PTH	25OHD	FAL	CTX	CaU	PU	MgU
Hiperparat primario	↑ (1)		↓/↓┘	↑ (2)	----(3)	↑ / ┘	↑ / ┘	↑ / ↑┘	↑	----
HHF	↑ / ↑┘		↓/↓┘	↑	----(3)	----	----	↓ (4)	↓┘/↓	↓ (5)
↑Ca HM	↑		↓/↓┘	↓	----(6)	↑/┘	↑┘	↑	↑/↑┘	----
↑Ca osteolítica local			↑/↑┘		↑/↓/┘			↑↓┘	↓/┘/↑	
HP2° del úremico	↑┘/┘		↑	↑	----	↑/┘	----	----	↑/↓ (7)	----
HP3°	↑		↓┘/↑	↑	----	↑	----	----	↑/↓ (7)	----
HP2° hipovit D	┘/↓┘/↓		↓┘	↑	↑	↑/┘	↑	↓	↓	↓/┘
HP2° hipercau					----			↑	----	
Malabsorción	↓┘ / ↓		↓┘	↑	↓┘	↑┘	↑/┘	↓	↑/↓/┘(8)	↓/┘
Hipoparatiroidismo	↓		↑	↓	---- (9)	----	----	↑	↓	----
Pseudohipoparatiroid	↓		↑	↑/↑↑	---- (9)	----	----	↑	↓	----
Sme de hungry bone	↓↓		↓ (10)	↑/↓/┘ (11)	----	↑	↑	↓↓	↓	----
Tetania por hipervent	┘	↓	----	----	----	----	----	----	----	----

(1) El hiperparatiroidismo normocalcémico presenta calcio ↑┘

(2) La PTH pueden no estar elevada para el rango pero es inadecuadamente alta para el calcio presente

(3) Puede ser ↑/↓/┘, el exceso de actividad de PTH aumenta la 1OHLasa aumentando el ratio 1,25OH2D/25OHD

(4) Cl de calcio/cl de creatinina es <0.01

(5) Al igual que el calcio, aumenta el valor de Mg en sangre y baja el Mg urinario

(6) PTHrP tiene menor inducción de 1 OHLasa por lo tanto no tiene el mismo nivel de 1,25OH2D que HPP

(7) Siempre que exista función renal residual

(8) Según valor de PTH y la extensión del daño intestinal

(9) Puede ser ↑/↓/┘, la falta de actividad de PTH disminuye la 1OHLasa disminuye el ratio 1,25OH2D/25OHD

(10) Si no es el postQx de un hiperparatiroidismo urémico, en tal caso P está elevado

(11) PTH: si persiste tejido paratiroideo será elevada, si la función paratiroidea está deteriorada transitoriamente o definitivamente bajo, su valor va a depender de la combinación de ambos factores.

Conclusiones

- El patron bioquimico debe interpretarse cuidadosamente para establecer el diagnóstico
- PTH siempre se mide en conjunto con calcemia

	PTH ↓	PTH ↑
Ca ↑	Hipercalcemia PTH independiente	Hipercalcemia PTH dependiente (HPP y otros)
Ca ↓	Hipocalcemia PTH dependiente o Hipoparatiroidismo	Hipocalcemia PTH independiente o Hiperparatiroidismo secundario 2°



**Mas
contenido
en**

**[https://youtube.com/
user/betianamperez](https://youtube.com/user/betianamperez)**