

Uso de paratohormona 1-34 en pacientes con hipoparatiroidismo secundario refractario. Reporte de 2 casos en la ciudad de Pereira.

Arenas H¹, Hoyos JA², Alzate JA²¹. MD Endocrinólogo. Miembro de número ACE. Clínica Comfamiliar Pereira². Residente Medicina Interna Universidad Tecnológica de Pereira

Fecha de recepción: Mayo 18 de 2015

Fecha de corrección: Febrero 18 de 2016

Fecha de aprobación: Marzo 16 de 2016

Resumen

El hipoparatiroidismo es una anomalía en el metabolismo del calcio que se caracteriza por hipocalcemia, niveles de fósforo sérico elevado y ausencia o bajos niveles de PTH séricos. La causa más común en adultos es la forma postquirúrgica seguida del hipoparatiroidismo autoinmune. Sus manifestaciones clínicas derivan de la hipocalcemia y por tanto el objetivo terapéutico es mantener las normocalcemia para lo cual se utiliza suplementación de calcio en varias presentaciones, vitamina D y diuréticos tiazídicos. En los últimos años se ha evaluado el uso de suplementación hormonal con paratohormona tanto en la forma PTH 1-34 como PHT 1-84. Se presentan dos casos clínicos de pacientes con hipoparatiroidismo postquirúrgico los cuales recibieron suplementación hormonal con paratohormona 1-34.

Palabras claves: Hipoparatiroidismo, normocalcemia, paratohormona.

Using 1-34 parathyroid hormone in patients with refractory secondary hyperparathyroidism. Report of 2 cases in the city of Pereira.

Abstract

Hypoparathyroidism is an abnormality in calcium metabolism characterized by hypocalcemia, elevated serum phosphorus levels and absence or low levels of serum PTH. The most common cause in adults is postsurgical hypoparathyroidism and autoimmune hypoparathyroidism. Clinical manifestations are secondary to hypocalcemia and therefore the therapeutic goal is to maintain the normocalcemia with the use of calcium in several forms of presentation, vitamin D and thiazide diuretics. In recent years it has been evaluated the use of parathyroid hormone substitution with both PTH 1-34 and PTH 1-84. Two cases of patients with postsurgical hypoparathyroidism which received hormonal substitution with parathyroid hormone 1-34 are presented.

Keywords: Hypoparathyroidism, normocalcemia, parathyroid hormone.

Caso 1**Cuadro 1.** Evolución de paraclínicos a lo largo del seguimiento

Fecha	Calcio sérico (mg/d)	Calcio ionizado (mmol/l)	Fosfato (md/dl)	Magnesio (mg/dl)	Creatinina (mg/dl)	PTH (pg/ml)	Albumina (gr/dl)	TSH (mUI/ml)
14/09/10	7,9							0,28
20/10/10	7,3	0,8	4,7		0,83		4,3	
3/12/10	7		5,32	1,76		3,28	4,3	
1/04/11	8							
1/09/11	7,8		5				4,4	0,393
11/10/11	7,4		4		0,89		4,08	
3/01/12	7,5	0,9	4,5	1,98	0,79			0,182
21/03/02	7,8	0,92	4,9					
05-04-12	Inicio de PTH1-34							
3/05/12	7,3		4,3					
4/12/12		1,4	4					0,075
5/03/13		1,19	4,3		0,8			0,111

Paciente de 40 años estilista con hipotiroidismo e hipoparatiroidismo post tiroidectomía hace 14 años por patología no neoplásica, con ingesta de más de 12 tabletas diarias de carbonato de calcio y más de 2 mcg de calcitriol diario, además de hidroclorotiazida 25 mg día. Con crisis de tetanización a repetición, con consultas repetidas a urgencias más de 10 oportunidades en 4 meses y en ocasiones ingesta de más de 20 tabletas diarias de carbonato de calcio, sin lograr niveles séricos normales de calcio, con hiperfosfatemia que impide aumento en dosis de calcitriol, deterioro marcado en su calidad de vida, sintomatología diaria, se decide iniciar PTH 1-34 subcutáneo 20mcg en la noche. Veinte días posteriores

al inicio de PTH 1-34 refiere mejoría de su cuadro clínico, no ha vuelto a presentar tetanización, no ha vuelto a consultar a urgencias, se le realizó histerectomía vaginal por hemorragia uterina anormal donde tolero adecuadamente la intervención aun sin uso de calcio adicional. En controles posteriores no ha vuelto a presentar crisis de tetanización ni consulta a urgencias. Se continúa suplencia con PTH 1-34 20 mcg SC día, tolero disminución de dosis de calcio a 600 mg tres veces al día y calcitriol 0,5mcg dos veces al día y suspensión de hidroclorotiazida. Se anexan paraclínicos (Cuadro 1).

Caso 2

Cuadro 2. Evolución de paraclínicos a lo largo del seguimiento.

Fecha	Calcio sérico (mg/d)	Calcio ionizado	Fosfato (md/dl)	Creatinina (mg/dl)	PTH (pg/ml)	TSH (mUI/ml)
14-09-08	9,2					
07-11-08	5,3				0,1	15,3
13-02-09	5,2					126,9
07-05-09	6,4					0,01
07-07-09	5,2					0,01
27-10-09	5,3					0,01
27-11-09	5,0					0,01
24-05-12		0,92	5,47			0,7
22-06-12		0,59	5,9	0,7	< 2,5	
05-07-12				Inicio de PTH 1-34		
28-08-12		0,82				7,1
01-10-12		0,83				
10-12-12		0,69	5,8	0,9		331
08-03-13	5,4		4,2			11,8

Paciente de 30 años sexo femenino, digitadora, con hipoparatiroidismo e hipotiroidismo postquirúrgico por patología benigna de 4 años de evolución de difícil control con múltiples consultas a urgencias por parestesias, crisis hipocalcémicas, con hiperfosfatemia, altas dosis de calcitriol, uso de más de 10 tabletas de carbonato de calcio diario, sin tolerancia al uso de hidroclorotiazida por hipotensión, con más de 15 días de hospitalizaciones en 7 meses, se decide inicio de PTH 1-34 SC 20mcg en la noche. A los 2 meses de inicio de terapia refiere mejoría clínica, con disminución en requerimiento de carbonato de calcio y sin nuevos episodios de tetanización. Se anexan paraclínicos (tabla 2).

Discusión

El hipoparatiroidismo es una anomalía en el metabolismo del calcio que se caracteriza por hipocalcemia, niveles de fosforo sérico elevado y ausencia o bajos niveles de PTH séricos. La causa más común en adultos es la forma postquirúrgica seguida del hipoparatiroidismo autoinmune (1, 2). Las manifestaciones clínicas van a ser las derivadas de la hipocalcemia, por lo cual se pueden ver manifestaciones de sistema nervioso como convulsiones, espasmo laríngeo y tetania que pueden poner en riesgo la vida del paciente; psicosis; calcificación de ganglios basales que en el 20-30% de pacientes lleva a trastornos extrapiramidales; a nivel muscular se producen parestesias peri orales y en extremidades, espasmo carpedal, parestesias; a nivel cardiaco se produce prolongación del intervalo QT con su consecuente riesgo de arritmias (1, 3, 4). Debido a que no existen guías basadas en la evidencia el manejo se ha fundamentado en experiencia de expertos y

en el juicio clínico. En general los objetivos del tratamiento incluyen el mantenimiento en rangos aceptables de: calcio sérico total, fosforo sérico, excreción urinaria de calcio en 24 horas y el producto calcio-fosforo. El manejo agudo de la hipocalcemia se centra en el reconocimiento temprano de los síntomas y en instaurar medidas para reponer la calcemia a través de tratamiento parenteral. Para el manejo crónico se cuenta con calcio, vitamina D y diuréticos tiazídicos (2).

Si bien, aunque con el tratamiento estándar se puede alcanzar la normocalcemia, también este acarrea riesgos de eventos adversos por un tratamiento sub óptimo o un sobre tratamiento, teniendo en cuenta que las anomalías bioquímicas del hipoparatiroidismo no revierten por completo con el tratamiento convencional (5, 6). Esto ha llevado a evaluar el efecto del tratamiento con suplencia hormonal con paratohormona tanto en la forma PTH 1-34 como PHT 1-84. . Las posibles ventajas de esta terapia radican en reducir las cantidades requeridas de calcio y vitamina D, reducir el calcio urinario, reducir las calcificaciones ectópicas en tejidos blandos, mejorar la calidad del hueso y sobre todo, mejorar la calidad de vida de los pacientes (3).

Los estudios con terapia de reemplazo hormonal se iniciaron con los trabajos de la Dra Winer y colaboradores (7, 8, 9, 10) el primero de ellos en 1996 demostró que una dosis diaria de PTH 1-34 mantiene la normocalcemia al igual que el calcitriol pero con una menor excreción de calcio urinario y a su vez los valores de fosforo sérico fueron menores durante el tratamiento con PTH vs calcitriol (7). El siguiente trabajo comparo el uso de PTH 1-34 en dos aplicaciones diarias vs dosis única y se encontró que el valor de calcio sérico, los niveles de fosforo y la excreción urinaria de calcio se mantuvieron adecuadamente durante los dos esquemas de tratamiento y adicionalmente se evidencio que la dosis de PTH fue menor (aproximadamente 50% menor) en el grupo con dos aplicaciones vs una aplicación diaria (8). Posteriormente se realizó un estudio a 3 años con el objetivo de evaluar la terapia a largo plazo con PTH 1-34 encontrando que durante los 3 años de seguimiento, el tratamiento con PTH y calcitriol mantuvo niveles similares de calcio, fosforo y magnesio sérico; la PTH 1-34 normalizó la excreción urinaria de calcio, mientras que la excreción de fosforo y magnesio urinario fue equivalente en ambos brazos así como la depuración de creatinina que no mostro cambios significativos durante el tiempo de estudio; el tratamiento con PTH produjo un incremento significativo en los marcadores de recambio óseo los cuales aumentaron gradualmente con un pico a los 2-2,5 años de tratamiento; el contenido mineral óseo y la densidad mineral ósea de la columna lumbar, cuello femoral, radio y corporal, no mostraron diferencias significativas en el seguimiento (9). Tratando de semejar la respuesta fisiológica normal de la PTH se realizó otro estudio para evaluar la administración de PTH por bomba de infusión vs dos aplicaciones diarias encontrando que la administración en bomba vs dos dosis diarias de PTH 1-34 produce menos fluctuaciones en el calcio sérico (la media del calcio sérico en 24 horas fue menor en el grupo con bomba vs dos dosis diarias), la excreción urinaria de calcio fue menor, sin diferencias en la excreción urinaria de magnesio, fosforo y depuración de creatinina y a su vez se requirió menos dosis para mantener la normocalcemia en el grupo con bomba (10).

Estudios con la molécula PTH 1-84, uno con dos años de seguimiento demostró que tanto los requerimientos de suplementos de calcio como de vitamina D disminuyeron significativamente al igual que se vio una disminución en el número de pacientes que recibían hidroclorotiazida; los niveles de calcio sérico se mantuvieron sin cambios durante el curso del estudio con respecto al calcio de base y aunque la densidad mineral ósea en la columna lumbar se incrementó, no se evidenciaron cambios en la densidad mineral ósea en el cuello femoral (11). Se ha

evaluado también el tratamiento con PTH 1-84 como terapia adicional al tratamiento convencional durante 24 meses y se encontró que al adicionar 100 mg/día SC de PTH 1-84 al tratamiento convencional, los niveles de calcio y fosfatos se mantienen en el rango fisiológico normal y la necesidad de suplementos de calcio y vitamina D se reduce significativamente; adicionalmente se evidencio que el recambio óseo en los pacientes con hipoparatiroidismo es bajo y la DMO incrementada y al adicionar PTH 1-84 se incrementa el recambio óseo con una disminución concomitante de la DMO con lo cual se puede normalizar el metabolismo óseo durante el tratamiento a largo plazo (12). Se demuestra por tanto como el tratamiento con PTH 1-84 en pacientes hipoparatiroides tiene influencia en las propiedades dinámicas y estructurales del hueso y puede restaurar el metabolismo óseo hacia unos niveles de euparatiroidismo (13). Un estudio que realizo seguimiento de pacientes durante 4 años demostró que el uso de PTH 1-84 es seguro y efectivo en tratamientos a largo plazo, pero llegan a la conclusión que se requieren otros estudios que ayuden a aclarar si las comorbilidades asociadas con el hipoparatiroidismo se reducen o se revierten con la terapia con PTH (14).

Conclusiones

El uso de PTH 1-34 en estas pacientes con hipoparatiroidismo postquirúrgico de difícil control se asoció con mejoría en la sintomatología clínica y disminución en las consultas al servicio de urgencias pero no afecto los niveles de calcio sérico. Como en nuestro país no hay indicación de suplencia con teriparatida y por ende es difícil la aprobación para este uso, no se utilizó la dosis recomendada de 40 mcg divididos en dos dosis como lo reportado en la literatura o en uso de bomba de infusión, por esto se decidió el uso de 20 mcg subcutáneos en la noche.

Esta es una de las razones por las cuales no se evidencio un aumento importante en niveles de calcio, pero si una mejoría clínica evidente en cuanto a calidad de vida y en posibilidad de retornar a sus trabajos sin incapacidad y sin reconsultas a los servicios de urgencias.

A la fecha es la primera descripción que se conoce del uso de teriparatida en pacientes con hipoparatiroidismo en Risaralda, mostrando así una opción terapéutica para los hipoparatiroidismos refractarios a manejo medico pleno.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias

- De Sanctis V; Soliman A and Fiscina B. Hypoparathyroidism: from diagnosis to treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012, 19:435–442.
- Bilezikian JP; Khan A; Potts JT Jr; et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *Bone Miner Res* 2011.
- Cusano EN; Rubin RM; Sliney Jr, J; Bilezikian PJ. Mini-review: new therapeutic options in hypoparathyroidism. *Endocrine* (2012) 41:410–414.
- Sanjurjo CS; Nieto PE. Hipocalcemia. *Guías clínicas 2005.* En: www.Fisterra.com.
- Horwitz JM and Stewart FA. Hypoparathyroidism: Is It Time for Replacement Therapy?. *J Clin Endocrinol Metab*, September 2008, 93(9):3307–3309.
- Rejnmark L; Sikjaer T; Underbjerg L and Mosekilde L. PTH replacement therapy of hypoparathyroidism. *Osteoporos Int.* DOI 10.1007/s00198-012-2230-4.
- Winer KK; Yanovski JA; Cutler Jr, GB. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 vs calcitriol and calcium in the treatment of hypoparathyroidism. *JAMA* 1996. 276, 631–636.
- Winer KK; Yanovski JA; Sarani B; Cutler Jr, GB. A randomized, crossover trial of once daily versus twice daily parathyroid hormone 1-34 in treatment of hypoparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1998. 83, 3480–3486.
- Winer KK; Ko CW; Reynolds JC; et al. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone (1-34) versus calcitriol and calcium. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2003. 88, 4214–4220.
- Winer KK; Zhang B; Shrader JA; et al. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 replacement therapy: a randomized crossover trial comparing pump versus injections in the treatment of chronic hypoparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2012. 97: 391–399.
- Rubin MR; Sliney Jr J; McMahan DJ; Silverberg SJ and Bilezikian JP. Therapy of hypoparathyroidism with intact parathyroid hormone. *Osteoporos Int* (2010) 21:1927–1934.
- Sikjaer T; Rejnmark L; Rolighed L; Heickendorff L; Mosekilde L and the Hypoparathyroid Study Group. The Effect of Adding PTH (1–84) to Conventional Treatment of Hypoparathyroidism: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Journal of Bone and Mineral Research*, Vol. 26, No. 10, October 2011, pp 2358–2370
- Rubin MR; Dempster DW; Sliney Jr. J; Zhou H; Nickolas TL; Stein EM; Dworakowski E; et al. PTH (1–84) Administration Reverses Abnormal Bone-Remodeling Dynamics and Structure in Hypoparathyroidism. *Journal of Bone and Mineral Research*, Vol. 26, No. 11, November 2011, pp 2727–2736.
- Cusano EN; Rubin RM; McMahan DJ; Zhang C; Ives R; Tulley A; Sliney Jr J; Cremers SC and Bilezikian PJ. Therapy of Hypoparathyroidism with PTH (1–84): A Prospective Four-Year Investigation of Efficacy and Safety. *J Clin Endocrinol Metab* 98: 137–144, 2013.