

Teriparatida en el tratamiento sustitutivo del hipoparatiroidismo crónico. A propósito de un caso

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2022000400002>

Morán López JM¹, Crespo Gutiérrez J², Puech de Oriol M⁵

¹ Endocrinología, Diabetes y Nutrición. Hospital Virgen del Puerto. Plasencia. Cáceres (España)

² Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital Virgen del Puerto. Plasencia. Cáceres (España)

Fecha de recepción: 10/01/2022 - Fecha de aceptación: 06/07/2022

Resumen

Objetivo: Comunicar la experiencia del uso de teriparatida como tratamiento sustitutivo eficaz para el hipoparatiroidismo crónico.

Material y métodos: Se plantea el caso clínico de un paciente con hipoparatiroidismo crónico postquirúrgico que presentaba previamente difícil control con el tratamiento convencional (sales de calcio y calcitriol) por lo que se inició teriparatida como tratamiento sustitutivo.

Resultados: El paciente presentó valores analíticos del metabolismo fosfocálcico compatibles con la normalidad a partir de la 4ª semana de tratamiento con teriparatida, permitiendo la suspensión de los tratamientos previos y manteniendo un buen control pasado un año del cambio de terapia.

Conclusiones: Teriparatida es una opción eficaz para el tratamiento del hipoparatiroidismo crónico. Hemos observado una fase de latencia hasta iniciarse el efecto hormonal por lo que recomendamos monitorización analítica frecuente y desescalar gradualmente el tratamiento con calcitriol y sales de calcio para un adecuado control.

Palabras clave: teriparatida, hipoparatiroidismo, crónico, postquirúrgico, tratamiento.

INTRODUCCIÓN

A día de hoy, el manejo clínico del hipoparatiroidismo crónico (utilizando sales de calcio y análogos activos de vitamina D), supone una excepción respecto al resto de tratamientos sustitutivos hormonales en los déficits endocrinológicos, en los que el tratamiento se basa en la administración de la hormona deficitaria. Los objetivos de tratamiento indicados en las guías de práctica clínica marcan unos niveles objetivo de calcio ajustado con albúmina en la parte baja o un poco por debajo del límite inferior del rango de referencia (0,5 mg/dL) con el fin de evitar complicaciones crónicas derivadas del tratamiento crónico convencional (hipercalciuria por ausencia de efecto de la PTH sobre la reabsorción renal de calcio, con nefrolitiasis asociada y calcificaciones a varios niveles (sistema nervioso central, oftalmológico, renal, etc)^{1,2}.

En los últimos 20 años, se han desarrollado estudios destinados a establecer la eficacia y seguridad del tratamiento sustitutivo del hipoparatiroidismo con PTH 1-84

(hormona paratiroidea) y PTH 1-34 (teriparatida) debido al mal control clínico y bioquímico del hipoparatiroidismo crónico con el tratamiento convencional³⁻⁵. Sin embargo, NATPAR® (PTH 1-84) ha recibido la resolución de NO FINANCIACIÓN EN ESPAÑA⁶.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 28 años con hipoparatiroidismo crónico postquirúrgico desde los 17 años tras tiroidectomía total por carcinoma papilar de tiroides T4N1bM1.

Su tratamiento comprendía: carbonato de calcio, dosis oscilante entre 6 y 8 gramos de calcio elemento, calcitriol con dosis oscilante entre 0,5 y 1,5 mcg al día, colecalciferol en dosis variable para mantener unos niveles de calcidiol entre 20-30 ng/ml y sales de magnesio, entre 8 y 16 mEq de magnesio elemento diarias. Como complicaciones iniciales, sufrió varias crisis de tetania secundarias al abandono del tratamiento. Una vez esta-



bilizado el cumplimiento de sales de calcio y análogo activo de vitamina D, presentó cifras de fosfato elevadas (en torno a 5,8-7,2 para valores de referencia 2,5-4,5 mg/dl), con productos fosfocálcicos superiores a 55 en más de una ocasión. Se controló la hiperfosforemia optando por reducir las dosis de calcitriol y espaciando las dosis de carbonato de calcio a cada 4 horas, consiguiendo optimizar su efecto quelante, aunque se presentó por otro lado, dada la interferencia de las sales de calcio en la absorción de la levotiroxina, gran dificultad para el ajuste de la dosis supresora a pesar de realizar una administración semanal de esta para minimizar los efectos de las sales de calcio en la absorción intestinal de la hormona tiroidea.

En este contexto, fueron revisadas las indicaciones de Brandi et al.² para iniciar tratamiento sustitutivo con paratohormona y se decidió en 2018 solicitar PTH 1-84 como tratamiento de uso compasivo en este paciente, que no fue autorizado tras la resolución de la AEMPS en 2019.

Alternativamente, y tras la revisión de la evidencia científica existente^{3,4} se decidió utilizar teriparatida subcutánea (sc) de manera alternativa. En dichos estudios se describía que la dosis sustitutiva oscilaba entre los 0,3 y los 0,8 mcg/kg día.

Previamente al inicio del tratamiento el paciente se encontraba bajo el siguiente tratamiento: calcitriol 0,5 mcg diarios, carbonato de calcio 2 g/8h, magnesio 16 mEq diarios con el siguiente control analítico: calcio ajustado a albúmina 7,64 mg/dl (8,2-10,2), fosfato 5,9 mg/dL (hasta 4,5), producto fosfocálcico: 46,02

Siguiendo las indicaciones del estudio REPLACE⁵ y la ficha técnica de PTH 1,84⁷ se inició tratamiento con teriparatida 20 mcg sc nocturnos, reduciendo un 50% la dosis de calcitriol (a 0,25 mcg/día) y de carbonato de calcio (a 1 g cada 8 horas) y la dosis de la sal de magnesio a 4 mEq diarios. Se procedió a realizar controles analíticos cada 72 horas, experimentando durante la primera semana un importante descenso en la calcemia ajustada a albúmina (6,4 mg/dl), manteniendo niveles similares

de fosfato (5,7 mg/dl) y con cifras normales de magnesio (1,83 mg/dl), por lo que se duplicó la dosis de teriparatida a 20 mcg sc cada 12 horas. Se ha descrito recientemente que una dosis de 20 mcg teriparatida no parece ser suficiente para controlar el cuadro⁸.

Con el cambio, se produjo un repunte progresivo en los valores analíticos, presentando a los 7 días del inicio de teriparatida 20-0-20 (mcg) los siguientes valores analíticos: calcio ajustado a albúmina 8,8 mg/dl (8,4-10,2), fosfato 4,8 mg/dl (2,4-4,4), magnesio 1,62 mg/dl (1,6-2,6) con magnesio en orina detectable, función renal normal y calcitriol 32,7 ng/dl. Se decidió en ese momento suspender calcitriol y sal de magnesio, quedando el paciente bajo tratamiento con teriparatida 20 mcg sc cada 12 horas y carbonato de calcio 1 g/8 horas vía oral. Cuatro semanas más tarde, presentó una práctica normalización de los valores analíticos por lo que se suspendió el carbonato de calcio quedando solo con teriparatida 20 mcg sc cada 12 horas. En los siguientes controles, el paciente fue presentando valores analíticos del metabolismo fosfocálcico compatibles con la normalidad hasta alcanzar el año de tratamiento sin presentar efectos adversos, presentado una buena tolerancia del fármaco con la dosis utilizada de 20 mcg/12h (tabla 1).

DISCUSIÓN

El tratamiento sustitutivo del hipoparatiroidismo crónico con hormona paratiroidea intacta (PTH 1-84) o su fracción activa (PTH 1-34) supone un aspecto novedoso en el manejo de esta entidad. La molécula PTH 1-84 presenta un desarrollo clínico completo (fases I, II, III, IV) basado en los estudios REPLACE y aprobación por la FDA para su uso, mientras que el manejo del hipoparatiroidismo crónico con teriparatida carece de un desarrollo clínico similar, existiendo a día de hoy estudios en fase III. El conocimiento sobre sus efectos en el manejo de esta enfermedad se basan en resultados en series de pacientes con hipoparatiroidismo congénito. No existen estudios clínicos que comparen directamente ambas moléculas. En nuestro caso el escalado de dosis de teri-

Tabla 1. Evolución de los diferentes parámetros estudiados en función del tratamiento pautado

Tratamiento seguido	Tiempo	Calcio (mg/dL)	Albúmina (mg/dL)	Ca ajustado albumina (mg/dL)	Fosfato (mg/dL)	Magnesio (mg/dL)	FG (mL/min/1,73m ²)
Calcitriol 0,5 mcg diarios + Carbonato de calcio 2 g/ 8h, + Sal de Magnesio 16 mEq/día	0	7,8	4,2	7,6	5,9	1,72	90
Teriparatida 20 mcg/24h SC + Calcitriol a 0,25 mcg/día + Carbonato de calcio a 1 g cada 8 horas + Sal de magnesio 4 mEq/día	Semana 1 ^ª	6,7	4,4	6,4	5,7	1,83	90
Teriparatida 20 mcg/12h SC + Carbonato de calcio a 1 g cada 8 horas	Semana 5 ^ª	8,8	4,3	8,5	4,8	1,62	90
Teriparatida 20 mcg/12h SC	Semana 10 ^ª	9,1	4,3	8,8	4,5	1,68	90
Teriparatida 20 mcg/12h SC	Año	9,1	4,2	8,9	3,9	1,63	90

paratida fue necesario para mantener una calcemia dentro de los rangos objetivo, manteniendo una dosis sustitutiva dentro de los rangos descritos en la literatura (0,3-0,8 mcg/kg/día). Este escalado de dosis también se observó en el estudio REPLACE para PTH 1-84 (el 77% de los pacientes necesitó aumentar la dosis de PTH 1-84 de 50 mcg diarios a 75 o 100 mcg diarios para conseguir el objetivo primario (reducción de la dosis de calcitriol y sales de calcio en un 50% manteniendo buen control bioquímico). La independencia del tratamiento convencional igualmente está descrita con ambas moléculas (el 43% de los pacientes bajo tratamiento con PTH 1-84 en el estudio REPLACE pudieron discontinuar el tratamiento con calcitriol manteniendo suplementos de calcio aportando menos de 500 mg de calcio elemento al día).

Efectivamente en nuestro paciente encontramos una buena respuesta al tratamiento con teriparatida que nos permitió suspender de forma progresiva el tratamiento que venía realizando el paciente (calcitriol y sal de magnesio) hasta por último suspender también carbonato de calcio y manteniendo una normalización de los valores analíticos quedando solo con teriparatida 20 mcg sc

cada 12 horas. En los siguientes controles, el paciente presentó valores analíticos del metabolismo fosfocálcico compatibles con la normalidad hasta alcanzar el año de tratamiento.

Como limitación de nuestro estudio debemos mencionar que no se ha cuantificado el efecto de teriparatida sobre la calciuria de nuestro paciente, aspecto de gran relevancia clínica en el manejo de estos pacientes. Por otro lado, tampoco se han evaluado los efectos de teriparatida sobre la densidad mineral y ósea y los marcadores de remodelado óseo.

CONCLUSIONES

Teriparatida ha sido una opción eficaz para el tratamiento sustitutivo del hipoparatiroidismo crónico utilizando una dosis que corresponde a lo descrito en la literatura (0,5 mcg/kg/día, repartido en dos dosis). Se ha observado además un período de latencia hasta alcanzar la plenitud de efecto de la medicación que nos ha permitido suspender completamente el tratamiento previo, siendo necesario una monitorización frecuente y la desescalada gradual del tratamiento con calcitriol y sales de calcio para un adecuado control.



Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, van Biesen W, et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(2):G1-20.
- Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, Bouillon R, Clarke BL, Thakker RV, et al. Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2273-83.
- Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, Dowdy K, Keil M, Peterson D 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(9):4214-20.
- Winer KK, Zhang B, Shrader JA, Peterson D, Smith M, Albert PS, 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(2):391-9.
- Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, Brandi ML, Ranganath L, Fraser WD et al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(4):275-83.
- Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de parathormona (Natpar®) en el tratamiento del hipoparatiroidismo crónico. 2019. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-parathormona-Natpar-hipoparatiroidismo.pdf?x23109>. (Accedido el 1 Octubre de 2021).
- Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ficha Técnica NATPAR 50 microgramos/dosis polvo y disolvente para solución inyectable. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1151078002/FT_1151078002.html (Accedido el 1 Octubre de 2021).
- Marcucci G, Masi L, Cianferotti L, Giusti F, Fossi C, Parri S et al. Chronic hypoparathyroidism and treatment with teriparatide. *Endocrine*. 2021;72(1):249-59.