



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIO SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

CMN "20 DE NOVIEMBRE"

**"Uso del teriparatide en el tratamiento del hipoparatiroidismo de
difícil control, en pacientes con altos requerimientos de calcio y
calcitriol."**

FOLIO 159.2013

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

ENDOCRINOLOGIA

PRESENTA:

DRA. LETICIA EUGENIA GUTIERREZ CERECEDO

ASESORES DE TESIS:

DRA. ALMA VERGARA LÓPEZ

DR. MIGUEL ÁNGEL GUILLÉN GONZÁLEZ

PROFESOR TITULAR:

DR. MIGUEL ÁNGEL GUILLÉN GONZÁLEZ

MEXICO D.F., AGOSTO DEL 2013.





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE AUTORIZACIONES

SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS

JEFE DE SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
DR. MIGUEL ÁNGEL J. GUILLÉN GONZÁLEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA
DR. MIGUEL ÁNGEL J. GUILLÉN GONZÁLEZ

ASESOR DE TESIS
DRA. ALMA VERGARA LÓPEZ

DRA. LETICIA EUGENIA GUTIÉRREZ CERECEDO
MEDICO RESIDENTE DE SEGUNDO AÑO DE ENDOCRINOLOGÍA

Dedicatorias y agradecimientos:

A Dios por darme la fortaleza para recorrer este camino.

A mi Familia por su amor incondicional, paciencia, apoyo e impulsarme a seguir adelante.

A mis profesores Dr. Miguel Ángel Guillén González, Dra. Alma Vergara López, por sus enseñanzas.

Al Dr. José Vicente Rosas Barrientos por su incondicional y sincera amistad así como por el tiempo y ayuda prestada para concluir este proyecto.

A todos los pacientes, que aceptaron participar en el estudio, gracias por su ayuda, constancia y confianza.

INDICE

	Pág
RESUMEN.....	6
INTRODUCCIÓN.....	8
JUSTIFICACIÓN.....	18
OBJETIVOS.....	19
MATERIAL Y MÉTODOS.....	19
RESULTADOS	21
DISCUSIÓN.....	25
CONCLUSIONES.....	28
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	29
ANEXOS.....	31

RESUMEN

Introducción:El hipoparatiroidismo postquirúrgico es la causa adquirida más común en adultos, con una incidencia entre 0.9 a 1.6%. El suplemento oral de calcio, a dosis altas, tiene efectos secundarios, haciendo difícil el manejo o bien, ocasionando signos y síntomas de hipocalcemia.

Objetivo:Demostrar que la administración de PTH recombinante mantiene los valores de calcio sérico y disminuye los requerimientos de calcio oral y calcitriol.

Material y métodos:Estudio prospectivo, longitudinal, de intervención, analítico, se reportan 16 casos de pacientes tratados con dosis altas de calcio (>7g/día), con intolerancia al tratamiento, síntomas de hipocalcemia, o que no lograron calcio sérico normal. Se compararon niveles de calcio y fósforo séricos, excreción de calcio urinario, dosis de calcio oral y calcitriolantes y después de la administración de teriparatida en pacientes con hipoparatiroidismo postquirúrgico de difícil control.

Resultados:Se estudiaron 16 pacientes, edad promedio de 54 ± 12 años. El calcio sérico al final del estudio, fue 9 ± 0.69 mg/dl, con $p = 0.007$. El fósforo sérico al final fué 4.5 ± 0.87 mg/dl con $p = 0.003$. No hubo diferencia significativa en los valores de calcio urinario, relación urinaria calcio/creatinina o producto Ca/P séricos. Con respecto a la dosis de calcio oral y calcitriolhubo reducción significativa con $p=0.0001$ y $p=0.001$ respectivamente.

Conclusiones: El uso de PTH recombinante logra normalizar los valores de calcio y fósforo séricos, con disminución de los requerimientos de calcio oral y calcitriol.

Palabras clave:Hipoparatiroidismo postquirúrgico, hipocalcemia, hormona paratiroidea humana sintética.

SUMMARY:

Introduction: Postsurgical hypoparathyroidism is the most common acquired cause in adults, with an incidence of 0.9 to 1.6%. Oral calcium supplement, to high doses, has any side effects, making it difficult the management, causing signs and symptoms of hypocalcemia.

Objective: Demonstrate that the administration of recombinant PTH maintains serum calcium and decreases the requirements of oral calcium and calcitriol.

Material and Methods: Prospective, longitudinal study, intervention, analytical, reported 16 cases of patients treated with high doses of calcium (> 7g/día), intolerant to treatment, with symptoms of hypocalcemia, or abnormal serum calcium. Comparing levels of calcium and phosphorus serum, urinary calcium excretion, and oral doses of calcitriol and calcium before and after administration of teriparatide in patients with hypoparathyroidism of difficult control.

Results: We studied 16 patients, average age 54 ± 12 years. Serum calcium at study was 9 ± 0.69 mg/dl, $p = 0.007$. The end serum phosphorus was 4.5 ± 0.87 mg/dl with $p = 0.003$. There was no significant difference in urinary calcium values, urinary calcium creatinine ratio or serum calcium phosphorus product. With regard to doses of oral calcium and calcitriol was significant with $p = 0.0001$ and $p = 0.001$ respectively.

Conclusions: The use of recombinant PTH achieved normalize serum calcium and phosphorus, with reduced requirements for oral calcium and calcitriol.

Keywords: postsurgical hypoparathyroidism, hypocalcemia, synthetic human parathyroid hormone.

ANTECEDENTES:

El hipoparatiroidismo es una rara enfermedad de deficiencia endocrina que se caracteriza por los niveles bajos de calcio sérico, niveles elevados de fósforo sérico, y niveles ausentes o inapropiadamente bajos de la hormona paratiroidea (PTH) en la circulación que conduce a anomalías en el metabolismo mineral.¹

Los pacientes que presentan esta patología refieren fatiga, parestesias en dedos de manos y pies, calambres en las extremidades, entumecimiento alrededor de la boca, espasmos en los músculos faciales, dolor de huesos, calambres musculares generales, cefalea crónica, insomnio y calidad de vida disminuida. Además de síntomas variables y los cambios subjetivos, muchos de los cuales están específicamente asociadas con hipocalcemia, los individuos afectados con frecuencia tienen incrementada la excreción urinaria de calcio, que puede provocar nefrocalcinosis, cálculos renales o incluso enfermedad renal crónica.²

La hiperfosfatemia puede estar asociada con el depósito de complejos de fosfato de calcio en los tejidos blandos con secuelas negativas en los órganos diana.

Presentación clínica

Los pacientes con hipoparatiroidismo suelen presentar parestesias, calambres, o tetania, pero el trastorno también puede manifestarse de forma aguda con crisis convulsivas, broncoespasmo, laringoespasmo, o alteraciones del ritmo cardíaco. En el postoperatorio, la presentación puede ser aguda, con tetania, calambres, taquicardia y alteración del estado mental.¹

El hipoparatiroidismo se produce tanto en formas adquiridas y heredadas.

La extirpación quirúrgica o lesión de las glándulas paratiroides son las causas más comunes de hipoparatiroidismo.⁴

Hipoparatiroidismo postoperatorio

Es la causa adquirida más común en adultos, debido a cirugía de paratiroides o paratiroides o las estructuras adyacentes del cuello así como la cirugía de disección de cuello en enfermedades malignas puede conducir a hipoparatiroidismo grave o crónico. El hipoparatiroidismo postoperatorio por lo general es debido a la eliminación accidental o inevitable o daño a las glándulas paratiroides y / o su suministro de sangre.

Mientras que el hipoparatiroidismo transitorio después de la cirugía del cuello es relativamente común, a menudo llamado aturdimiento de las glándulas,

el hipoparatiroidismo crónico parcial es menos frecuente, y el hipoparatiroidismo crónico completo es relativamente poco frecuente. El diagnóstico del hipoparatiroidismo crónico requiere que las características de hipoparatiroidismo persistan durante al menos 6 meses después de la cirugía.

Este se caracteriza por cantidad insuficiente de PTH para mantener los niveles normales de calcio a los seis meses después de la cirugía.⁶

Muchos pacientes con hipoparatiroidismo postoperatorio recuperan la función de la glándula paratiroidea dentro de varias semanas o meses después de cirugía y por lo tanto no desarrollan la enfermedad permanente.

Algunos pacientes con hipoparatiroidismo crónico tienen un período relativamente asintomático y solo las anomalías bioquímicas se encuentran en una revisión de rutina o durante la investigación de síntomas relacionados pero no específicos (por ejemplo, fatiga muscular, dolor).

Los pacientes sintomáticos a menudo requieren hospitalización prolongada después de la cirugía de tiroides, lo que lleva a un aumento de los costos de salud.³

El desarrollo de hipoparatiroidismo postoperatorio, un año después de una cirugía de cuello sugiere que el compromiso relacionado con la edad del tejido remanente paratiroideo finalmente conduce a la hipofunción de las glándulas. El mecanismo de este proceso relacionado con el tiempo no es claro, pero la eventual deficiencia del suministro de sangre en la glándula paratiroides es una posibilidad.

Los tipos de hipoparatiroidismo postoperatorio varían en los diferentes centros y con diferentes procedimientos y la experiencia quirúrgica.

En centros quirúrgicos con cirujanos endocrinólogos experimentados y un gran número de informes de casos post-quirúrgico de tiroides, el hipoparatiroidismo permanente se ha informado de 0.9% a 1.6%. Informes previos han sugerido que después de la cirugía de tiroides, el hipoparatiroidismo permanente puede ocurrir con una frecuencia tan alta como 6.6%. Estos estudios enfatizan la importancia de la experiencia del cirujano y los diferentes procedimientos realizados.¹

Hipoparatiroidismo transitorio después de la cirugía de tiroides ocurre con frecuencia mucho más alta, que van desde el 6.9% al 46%. La disfunción paratiroidea después de la manipulación quirúrgica de las estructuras del cuello comúnmente se produce varios días a semanas e incluso años después del procedimiento.¹

El hipoparatiroidismo posquirúrgico es más probable que ocurra en pacientes que han sido sometidos a más de una operación de cuello y/o si la resección tiroidea es extensa. La cirugía para tumores malignos, bocio subesternal, tumores de cabeza o cuello involucra que las estructuras anteriores del cuello, o incluso en la enfermedad de Graves se ha demostrado que aumenta el riesgo de hipoparatiroidismo postoperatorio.

Definición:

El hipoparatiroidismo posquirúrgico se define como un nivel postoperatorio de calcio sérico de menos de 7.6 mg/dl (1.9 mmol/L), con o sin síntomas, o nivel sérico postoperatorio de calcio de 4.0 a 8.4 mg/dl (1,0 a 2,1 mmol/L) con síntomas neuromusculares días después de la cirugía.¹

Típicamente asociado con hiperfosfatemia, hipercalciuria y concentraciones reducidas de 1,25-dihidroxitamina D.¹¹

Manejo actual de Hipoparatiroidismo:

Tratamiento crónico

En vista del hecho de que actualmente no existen directrices oficiales, el manejo de hipoparatiroidismo se basa en la experiencia y juicio clínico. Los objetivos principales del tratamiento crónico incluyen el mantenimiento dentro de valores aceptables, de los siguientes índices¹:

- 1) Calcio sérico total (por lo general en el rango bajo de lo normal rango).
- 2) Fósforo sérico (por lo general en el rango normal alto).
- 3) Excreción de 24-horas de calcio en orina < 4mg/kg/día (<7.5 mmol / d).
- 4) Producto fosfato/calcio bajo < 55mg²/dL² (4.4 mmol²/L²).
- 5) Relación CaU/CrU < 0.2

Para la administración crónica, las opciones de tratamiento actuales incluyen calcio oral, vitamina D (incluyendo sus metabolitos y análogos) y diuréticos tiazídicos. En situaciones especiales, quelantes de fosfato, dieta baja en sal o una dieta baja en fosfato pueden ser complementos útiles.

La hipocalcemia crónica y las modalidades de tratamiento actuales pueden causar algunas complicaciones. La hipocalcemia crónica puede causar calcificación cerebral y deterioro visual debido a cataratas. La hipercalciuria excesiva que conduce a nefrocalcinosis, nefrolitiasis e insuficiencia renal que acompaña a la terapia convencional con análogos de vitamina D.⁴

Calcio

Los suplementos de calcio recomendados son carbonato de calcio, ya sea en polvo, cápsulas de 1 gr de carbonato de calcio o tabletas efervescentes de 500 mg de glucobionato más carbonato de calcio y citrato de calcio, siendo este último más útil en aquellos con aclorhidria. Si el carbonato de calcio es utilizado en sujetos con aclorhidria, debe ser tomada con una comida rica en proteínas para asegurar la absorción adecuada. La cantidad de calcio que se necesita varía mucho entre los pacientes desde un 1 g / d a hasta 9 g / d o incluso más.

Los efectos secundarios reportados en la literatura médica incluyen: malestar general, vómitos, dolor abdominal, flatulencia, estreñimiento, sensación de sequedad de boca, aumento de la necesidad de orinar, pérdida del apetito, sabor metálico.¹

Metabolitos de la vitamina D

Junto con el calcio, la terapia con vitamina D nativa y/o sus metabolitos activos y análogos es una piedra angular del tratamiento. El 1,25 (OH) 2D3 (calcitriol), el metabolito activo de la vitamina D, mantiene el calcio sérico, en parte, mediante la mejoría de la absorción intestinal de calcio. También promueve remodelación ósea a través de la vía de señalización de RANKL.

El calcitriol es administrado durante un amplio rango de dosificación de 0.25 a 2.0 µg/d y puede aumentar la concentración de calcio sérico en un lapso de 3 días. Se administra una vez al día en dosis moderadas (0.25 a 0.75 µg/d). Cuando se requieren mayores cantidades, el calcitriol típicamente se administra en dosis divididas.¹

El calcitriol es absorbido rápidamente del intestino. Las concentraciones séricas máximas se encuentran dentro de las 3-6 horas siguientes a una dosis de 0.25-1.0 µg. Tras la administración múltiple, los niveles séricos alcanzan concentración estable dentro de siete días en relación con la dosis administrada.

La vida media de eliminación en el suero sanguíneo es de 9-10 horas; sin embargo, el efecto farmacológico de una dosis única de calcitriol dura al menos siete días. Se excreta en la bilis y está sujeto a la circulación enterohepática.

La vitamina D2 (ergocalciferol) o vitamina D3 (colecalfiferol) se utiliza a menudo junto con el metabolito activo de la vitamina D. La vida media de vitamina D nativa es de 2 a 3 semanas ayuda a proporcionar un mejor control en vista de la vida media corta de calcitriol, que semide en horas.

La cantidad de vitamina D necesaria puede ser similar a las cantidades que los individuos hipoparatiroides tienen (800 a 1500 UI / d) o puede estar en dosis mucho más altas (50.000 semanal o incluso más). El alfacalcidol analógica (1-anhidroxivitamina D3), que se convierte rápidamente a 1,25 (OH) 2D3 in vivo, pueden ser útiles.

Sin embargo el tratamiento con análogos de vitamina D provoca una tendencia a la hipercalcemia, que aumenta el riesgo de complicaciones renales tales como nefrocalcinosis, nefrolitiasis e insuficiencia renal.⁴

Diuréticos tiazídicos

Mejoran la reabsorción distal renal tubular de calcio, reducen la excreción urinaria de calcio y por lo tanto son a veces empleados en el hipoparatiroidismo. La clase terapéutica de benzotiazidas, incluyendo clorotiazida, hidroclorotiazida, politiazida y clortalidona, reducen excreción urinaria de calcio por este mecanismo. El uso de hidroclorotiazida puede ayudar a limitar la cantidad de vitamina D que es necesaria para mantener los niveles normales de calcio en el hipoparatiroidismo.

Una menor excreción urinaria de calcio puede observarse a los 3 a 4 días después de comenzar el tratamiento. Los efectos sobre el calcio sérico, también puede ocurrir a través de un efecto sobre la absorción gastrointestinal de calcio.

Limitaciones de las opciones de tratamiento actualmente aprobados

Sensación general de bienestar

Un reciente estudio transversal comparó el bienestar y el estado de ánimo mediante cuestionarios validados en 25 mujeres con hipoparatiroidismo posquirúrgico que estaban en tratamiento estable con el calcio y vitamina D (o análogos) y en 25 mujeres con función paratiroidea normal y antecedentes de cirugía de tiroides. El calcio sérico se mantuvo en el rango terapéutico aceptado en 18 de los 25 pacientes con hipoparatiroidismo.

Las pacientes con hipoparatiroidismo tuvieron significativamente mayores puntuaciones en la subescala de ansiedad, ansiedad fóbica, y su equivalente físico. La terapia estándar actual para el hipoparatiroidismo no pudo restaurar bienestar en estos pacientes.

Hipercalcemia e hiper calciuria

Con la necesidad de altas dosis de suplementos de calcio, vitamina D y sus análogos, para mantener los niveles de calcio en suero, no es sorprendente que la hipercalcemia es una preocupación siempre presente en algunos pacientes. El tratamiento con los análogos de vitamina D lleva el riesgo de toxicidad de vitamina D, que puede manifestarse como hipercalcemia, hiper calciuria e hiperfosfatemia. Aunque el calcitriol tiene una ventaja sobre la terapia con vitamina D nativa debido a su vida media corta y la falta de almacenamiento apreciable en grasa, sin embargo puede ser asociado con más frecuencia con hipercalcemia debido a su mayor potencia. Si la hipercalcemia es debido al calcitriol, reversión rápida se puede esperar debido a su vida media corta.

Otros metabolitos, como el alfacalcidol y dihidrotaquisterol, así como la vitamina D en sí, tienen vidas medias más prolongadas.

La hipercalcemia debido a estas formas de vitamina D puede tomar más tiempo para resolver. Las complicaciones de la hiper calciuria incluyen nefrolitiasis, nefrocalcinosis y disfunción renal. Se recomienda una estrecha supervisión del laboratorio en todos los pacientes que están siendo tratados con grandes cantidades de calcio y preparaciones de vitamina D.

La hiperfosfatemia

Terapia con vitamina D puede estar asociada con hiperfosfatemia porque los metabolitos activos de la vitamina y análogos también aumentan la absorción intestinal de fosfato.

Cuando se produce hiperfosfatemia puede reducirse mediante la reducción de la ingesta en la dieta de fosfato. En situaciones extremas, puede ser utilizado quelantes de fosfato. Las calcificaciones de los ganglios basales, son comunes, pero están raramente se asocia con trastornos del movimiento.

El uso de la hormona paratiroidea en el tratamiento de hipoparatiroidismo

El tratamiento de hipoparatiroidismo con PTH es atractivo porque que proporciona la hormona que falta.¹¹

En los últimos años, un número de estudios han demostrado que la terapia de reemplazo con PTH recombinante (PTH-RT) puede mantener los niveles de calcio dentro del rango normal, mientras que la necesidad de calcio y los suplementos de vitamina D se disminuyen.¹³

Además, la reducción de los requerimientos de calcio y calcitriol en el hipoparatiroidismo, tiene ventajas importantes con respecto a la seguridad y eficacia.

Con la reducción de los requerimientos de calcio y vitamina D, potencialmente se puede disminuir el riesgo de hipercalcemia e hipercalciuria. Una posible ventaja adicional es que debido a su propiedad fosfatúrica, el uso de PTH puede reducir el riesgo de depósito de calcio en los riñones (nefrocalcinosis, nefrolitiasis) y posiblemente en otros tejidos blandos.

La terapia de sustitución utilizando hormona paratiroidea humana sintética [PTH (1-34)] en adultos con hipoparatiroidismo fue inicialmente investigado en un estudio cruzado piloto de 10 sujetos. Los resultados demostraron que PTH (1-34) mantuvo ambas concentraciones séricas y de calcio urinario en el rango normal durante un período de 24 horas cuando se administra como una única inyección subcutánea diaria durante 10 semanas. La administración de PTH (1-34) resultó en un nivel de calcio urinario inferior que el reportado para calcitriol para un nivel de calcio sérico.¹

Posteriormente, los resultados de un estudio aleatorizado, controlado mostró que la dosis dos veces al día PTH (1-34) dado por 14 semanas da una solución eficaz a corto plazo para el tratamiento de hipoparatiroidismo con una reducción de la dosis diaria total, una aparente reducción en el recambio óseo y una menor incidencia de dolor óseo en comparación con un régimen de una vez al día. Al administrarse dos veces al día PTH (1-34) produjo mayores niveles de calcio en suero con menos fluctuaciones en el rango hipocalcémico. Los marcadores de recambio óseo se elevaron por encima del rango normal en respuesta a ambos regímenes de tratamiento. Sin embargo, PTH (1-34) dos veces al día produjeron niveles significativamente más bajos de marcadores séricos. En un estudio subsiguiente, 27 adultos con hipoparatiroidismo fueron asignados al azar a calcitriol o PTH dos veces al día (1-34). Los hallazgos demostraron que dos veces al día de PTH (1-34) podría mantener la concentración sérica de calcio en el rango normal bajo o ligeramente debajo del rango normal durante un período de 3 años y no hubo diferencias estadísticamente significativas en la concentración de calcio urinario y calcio sérico, entre los dos grupos. En el grupo tratado con PTH (1-34), sin embargo, los marcadores de recambio óseo (osteocalcina, fosfata alcalina) fueron significativamente elevados durante el estudio de 3 años, a niveles de por lo menos dos veces mayor que el normal.

La terapia de sustitución con PTH (1-34) también se ha estudiado en niños con hipoparatiroidismo. Un estudio similar de 14 semanas de estudio en los niños mostraron un mejor control metabólico con dos veces al día de PTH (1-34) frente a

una inyección diaria única y no había diferencias significativas en los marcadores óseos entre los dos grupos. Más recientemente, los resultados de un estudio de 3 años en 12 niños con PTH asignados al azar dos veces al día (1-34) o calcitriol demostró que la PTH (1-34) puede tratar la hipocalcemia del hipoparatiroidismo eficazmente. Al igual que en los adultos, la terapia de reemplazo por 3 años con PTH (1-34) resultó en incrementos significativos en los marcadores de recambio óseo en comparación con el grupo control tratado con calcitriol. Ambos estudios pediátricos informaron que la excreción urinaria de calcio se mantuvo dentro del rango normal, pero los investigadores no normalizaron la excreción urinaria de calcio ajustada al peso corporal.

La terapia convencional con análogos de vitamina D aumenta la absorción intestinal de calcio, lo que aumenta los niveles de calcio en suero, pero no corrige la falta de reabsorción de calcio renal que es típico de este trastorno.

La normalización de los niveles de calcio sérico es normalmente obtenible con la terapia convencional, pero suele ir acompañada de exceso en la excreción de calcio en la orina. La hipercalciuria crónica puede conducir a un deterioro de la función renal, nefrocalcinosis e insuficiencia renal.

El tratamiento del hipoparatiroidismo con PTH bovina fue el primer intento hace aproximadamente 35 años, pero fracasó debido al rápido desarrollo de resistencia. En 1996, un ensayo aleatorio cruzado de 5 meses mostró que la PTH una vez al día mantiene niveles séricos de calcio en el rango normal durante un período de 24 h, con disminución de la excreción urinaria de calcio en comparación con calcitriol y suplementos de calcio. Posteriormente, un ensayo aleatorio cruzado de 6 meses, apoyó la dosificación dos veces al día como el calendario de dosis preferida en comparación con PTH una vez al día para normalizar los niveles de calcio sérico y urinario.

En el estudio realizado por Theman y cols¹², se menciona que el tratamiento a largo plazo con PTH recombinante (13.5 años) en un paciente de alto riesgo (con diagnóstico de hipoparatiroidismo heredado secundario a la mutación activadora de CaR) puede no ser perjudicial, ya que el potencial carcinogénico de PTH se planteó al producirse osteosarcoma en los roedores expuestos ya sea a teriparatida o PTH de longitud completa (1-84) el cual fue dependiente de la dosis y la duración del tiempo de administración. La PTH está contraindicado en niños porque aun cuentan con epífisis abiertas y se cree que confieren mayor riesgo de osteosarcoma, aunque se desconoce el riesgo real. Después de 13.5 años de tratamiento continuo con PTH recombinante, el paciente no ha desarrollado osteosarcoma. El objetivo del tratamiento fue mantener eucalcemia y reducir al mínimo hipercalciuria. La dosis actual diaria de la PTH (30 µg en dosis divididas)

es mayor que la dosis aprobada para el tratamiento de la osteoporosis (20 µg diarios), aunque este último es 3 a 60 veces menor que la dosis oncogénica en ratas. También se menciona que dadas las diferencias en el crecimiento del esqueleto entre ratas y seres humanos, no es posible aplicar los datos.¹²

Teriparatida (PTH recombinante) contiene hormona paratiroidea humana recombinante, que tiene una secuencia idéntica a los 34 aminoácidos de la región N terminal (región biológicamente activa) de la hormona paratiroidea humana natural de 84 aminoácidos, es fabricada utilizando una cepa de *Escherichia coli* modificada por tecnología de recombinación de ADN. Además, cada ml, contiene 0.41 mg de ácido acético glacial, 0.10 mg de acetato sódico (anhidro), 45.4 mg de manitol, 3.0 mg de metacresol y agua para inyección. Se presenta como una solución isotónica, translúcida, incolora y estéril en un cartucho de vidrio, el cual se encuentra ensamblado en una pluma desechable, para inyección subcutánea. Cada ml contiene 250 µg de teriparatida, libera 20 µg de teriparatida por dosis.¹⁹

Farmacodinamia: La hormona paratiroidea (PTH) endógena de 84 aminoácidos es la reguladora principal del metabolismo de calcio y fósforo en el hueso y riñón. Las acciones fisiológicas de la PTH incluyen estimulación de la formación de hueso por efectos directos sobre los osteoblastos, incremento en forma indirecta de la absorción intestinal de calcio, el incremento en la reabsorción tubular de calcio y en la excreción renal de fósforo por el riñón.

Las acciones biológicas están mediadas por su unión a los receptores específicos para PTH en la superficie celular. Teriparatida se une a esos receptores con la misma afinidad que la PTH y ejerce las mismas acciones óseas y renales que la PTH.

Farmacocinética: Posterior a la inyección subcutánea, teriparatida es ampliamente absorbida y alcanza una biodisponibilidad de aproximadamente el 95%. La absorción y la eliminación son rápidas. Las concentraciones molares máximas de teriparatida exceden brevemente el límite superior normal para PTH endógena por 4 ó 5 veces, aproximadamente 30 minutos después de la inyección subcutánea de una dosis de 20 µg, y disminuyen a concentraciones no cuantificables en un lapso de 3 horas. La vida media es de aproximadamente 1 hora cuando se administra por vía subcutánea. El metabolismo periférico de la PTH se realiza por mecanismos enzimáticos no específicos en el hígado seguido de excreción por vía renal.

No hay diferencias entre los sexos con respecto a seguridad, tolerabilidad o respuestas farmacodinámicas. No se requieren ajustes en la dosis con base en la función renal.

Las contraindicaciones para su uso son hipersensibilidad a teriparatida o a cualquiera de sus excipientes. Deberá ser utilizado con precaución en pacientes con litiasis urinaria activa reciente debido a la posibilidad de exacerbar dicha condición.

Los efectos secundarios que se han reportado son episodios aislados de hipotensión ortostática, la cual se presentaba dentro de las 4 horas posteriores a la administración de la dosis y se resolvió espontáneamente en el lapso de unos minutos a unas horas, y no impidió continuar con el tratamiento.¹⁹

Otros efectos por lo general fueron leves y no requirieron la suspensión del tratamiento. Se reportan a nivel musculoesquelético calambres en miembros inferiores; aparato digestivo náusea; sistema nervioso mareo; valores de laboratorio hiperuricemia.

Los pacientes con neoplasias o metástasis óseas, osteopatías metabólicas diferentes a osteoporosis primaria (hiperparatiroidismo y enfermedad de Paget), aumentos inexplicables de la fosfatasa alcalina, antecedentes de radioterapia que involucró el esqueleto, en general deberán ser excluidos del tratamiento con teriparatida.

Las interacciones con otros medicamentos no son clínicamente significativas. En cuanto a los valores de laboratorio puede producir pequeños aumentos transitorios en los niveles séricos de calcio, y pequeños aumentos de la excreción urinaria de calcio.

Los efectos que podrían esperarse de una sobredosis incluyen efecto calcémico retardado y riesgo de hipotensión ortostática. También pueden presentarse náusea, vómito, mareo y cefalea. Sin embargo teriparatida ha sido administrado en dosis únicas de hasta 100 µg y endosis repetidas de hasta 60 µg/día durante 6 semanas sin manifestaciones clínicas de sobredosis.

El tratamiento en caso de sospecha de sobredosis deberá incluir interrupción de la administración de teriparatida, vigilancia de los niveles séricos de calcio e implementación de las medidas de soporte apropiadas.

La dosis recomendada de teriparatida es de 20 µg administrada una o dos veces por día, por inyección subcutánea en el muslo o en el abdomen con el paciente sentado o acostado por si llegaran a presentarse síntomas de hipotensión ortostática.

Se deberá desechar una vez transcurridos 28 días después de la primera inyección con el dispositivo, aun si queda solución en la pluma.

La seguridad y eficacia de teriparatida por más de 2 años de tratamiento no han sido evaluadas.

Se ha encontrado que a largo plazo el tratamiento de ratas con PTH (1-34) causada el hallazgo inesperado de lesiones óseas focales proliferativas, incluyendo osteosarcoma.⁴

La presentación está disponible en caja con pluma para administración con cartucho de 3 ml ensamblado, que libera 20 µg por dosis. Conservarse en refrigeración entre 2 y 8°C sin llegar a congelarse.

JUSTIFICACIÓN:

El hipoparatiroidismo es de las complicaciones más importantes de los pacientes a los que se les practica cirugía tiroidea, puede ser tanto transitorio como definitivo (>6 meses), presentándose con una incidencia que oscila entre 0.9 a 1.6%, se ha sugerido que después de la cirugía de tiroides, el hipoparatiroidismo permanente puede ocurrir con una frecuencia tan alta como 6.6% de acuerdo a las series reportadas.¹

Algunos de los pacientes con hipoparatiroidismo postquirúrgico llegan a requerir dosis altas de calcio oral y calcitriol. El suplemento oral de calcio en sus diferentes presentaciones, a dosis altas, tiene efectos secundarios como son ardor epigástrico, intolerancia gástrica y diarrea. Cuando se presentan estos efectos, el paciente disminuye o suspende la dosis o bien, de forma secundaria a la diarrea disminuye la absorción intestinal de calcio, lo que conlleva a descenso en los niveles séricos de calcio y la aparición de los signos y síntomas de hipocalcemia. Este grupo de pacientes se puede beneficiar con el tratamiento coadyuvante con PTH recombinante, en un intento de reducir los requerimientos de calcio oral.

Actualmente, en la literatura médica nacional no hay datos que nos orienten a utilizar PTH recombinante como parte del tratamiento en los pacientes adultos con hipoparatiroidismo de difícil manejo, en los que se utilizan dosis altas de calcio y calcitriol, por lo que consideramos importante reportar la experiencia en nuestro centro al implementar PTH recombinante como parte del tratamiento.

OBJETIVO GENERAL:

Demostrar que la administración diaria de PTH recombinante ayuda a mantener las concentraciones normales de calcio sérico, a la vez que disminuye los requerimientos de calcio oral y calcitriol en pacientes con hipoparatiroidismo de difícil control.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Comparar valores de calcio sérico antes y después del uso de PTH recombinante.
2. Comparar los valores de calcio urinario de 24 horas antes y después del uso de PTH recombinante.
3. Comparar las dosis de calcio y calcitriol empleadas antes y después del uso de PTH recombinante.
4. Registrar reacciones adversas a las dosis de calcio, antes y después de la administración de PTH recombinante.
5. Registrar reacciones adversas al tratamiento con teriparatida.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se trató de un estudio prospectivo, longitudinal, de intervención, analítico, donde se compararon los niveles de calcio sérico y urinario antes y después de la administración de teriparatida en pacientes con diagnóstico de hipoparatiroidismo postquirúrgico, de difícil control.

El muestreo fué por conveniencia, constituyéndose un grupo de 18 pacientes (n=18) quienes contaban con el diagnóstico de hipoparatiroidismo postquirúrgico, que eran tratados con altas dosis de calcio (> 7 gr de calcio elemental al día) y que refirieron intolerancia gástrica al suplemento de calcio oral, diarrea, distensión gástrica, síntomas de hipocalcemia o que no lograran el nivel de calcio sérico mínimo normal (8.0mg/dl). Los cuales acudieron a la Consulta Externa de Endocrinología entre febrero y junio del 2013.

Criterios de inclusión:

Pacientes con hipoparatiroidismo postquirúrgico, que eran tratados con dosis de calcio elemental >7 g/día y de calcitriol >0.50 μ g/día.

Hombres y mujeres mayores de 18 años de edad.

Pacientes quienes tuvieron valores de calcio sérico < 8.0 mg/dl o ≥ 8 mg/dl pero con intolerancia a los suplementos orales de calcio.

Que aceptaron participar en el estudio y firmaron el formato de consentimiento informado. (Anexo 2)

Criterios de exclusión:

Pacientes con hipoparatiroidismo con etiología diferente a la postquirúrgica.

Paciente con antecedente de reacción adversa a la aplicación de teriparatida.

Criterios de eliminación:

Pacientes que durante el estudio presentaron reacciones adversas a la administración del teriparatida.

Pacientes sin apego al tratamiento con teriparatida.

Pacientes que no acudieron a sus citas de seguimiento o a sus citas de laboratorio.

Pacientes que decidieron salir del estudio.

Se obtuvieron los datos mediante interrogatorio directo de los pacientes, durante el seguimiento en el servicio de Endocrinología.

CONSULTA INICIAL DE SELECCIÓN E INICIO DE TRATAMIENTO.

Una vez que se les explicó el objetivo del estudio y posterior a que firmaron el consentimiento informado, se registraron las características demográficas de los pacientes, se revisó el expediente del paciente y se interrogó al paciente acerca de las reacciones adversas al calcio oral. Se registraron los niveles de calcio sérico y urinario y la relación calcio creatinina.

En esta misma consulta se le explicó al paciente la técnica de administración del teriparatida. La dosis inicial en este estudio fue de 20 μ g cada 24 horas (una aplicación diaria).

Las dosis iniciales de calcio y calcitriol que tomaba el paciente, fueron disminuidas en un 50%.

Se solicitaron los siguientes exámenes de laboratorio: perfil mineral (calcio, fósforo séricos). Se citó al paciente 8 a 10 días después para revisión de resultados de laboratorio y evaluación de los efectos secundarios al calcio y a la aplicación de teriparatida (Forteo).

SEGUNDA CONSULTA.

En esta consulta se interrogó al paciente acerca de datos de hipocalcemia, reacciones adversas a teriparatida y a la administración oral de calcio. Se revisaron los resultados del perfil mineral, y se ajustó a la dosis de calcio: si el resultado era mayor de 8 mg/dl, se disminuía la dosis de calcio oral en un 25% adicional. Si el resultado es menor 8 mg se incrementará la dosis de calcio en un 25%.

Se solicitó perfil mineral y se citó al paciente 8 a 10 días después.

CONSULTAS SUBSECUENTES: en cada consulta subsecuente se repitieron los procedimientos de la segunda consulta y se citó al paciente cada 8 a 10 días hasta que el calcio sérico fuera entre 8 y 9 mg/dl, con la menor dosis posible de calcio oral.

Los ajustes de dosis se basaron en los niveles de calcio sérico y urinario del paciente así como en los síntomas de hipocalcemia.

Número de consultas posteriores: de acuerdo a los niveles de calcio sérico de cada paciente. Posterior a lograr valores de calcio sérico entre 8 y 9 mg/dl, se solicitó al paciente calcio urinario, creatinina en orina de 24 horas y se calculó la relación calcio creatinina.

Este protocolo fue autorizado por los Comités de investigación y de Ética del CMN 20 de Noviembre, ISSSTE.

RESULTADOS:

Se incluyeron en el estudio un total de 18 pacientes, dos de ellos fueron eliminados: una paciente decidió retirarse del estudio y otra presentó una reacción adversa a la PTH recombinante; finalmente quedó una muestra de 16 pacientes.

De los 16 pacientes restantes con hipoparatiroidismo, se estudiaron a 15 mujeres y un hombre, con una edad promedio de 54 ± 12 años. Las características demográficas de los pacientes se muestran en la Tabla 1. El origen del hipoparatiroidismo en todos ellos fue consecuencia de una tiroidectomía total. La indicación quirúrgica fue por cáncer papilar en 8 pacientes, cáncer medular en 2, bocio multinodular con datos compresivos en 5 y en una paciente se realizó tiroidectomía total por una biopsia por aspiración con aguja fina con diagnóstico de cáncer papilar, aunque el diagnóstico histopatológico definitivo fue de tiroiditis de Hashimoto. Ver tabla 1 y gráfico 1.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes (promedio \pm DS)

No. de pacientes.	16
Género (mujer/hombre)	15/1
Edad (años)	54 ± 12
IMC (kg/m^2)	29.2 ± 5
Hipoparatiroidismo postquirúrgico (Número de pacientes/%)	16 (100)
Tiempo de evolución (años)	10.3 ± 10
Indicación quirúrgica de TT	
Cáncer papilar	8
Cáncer medular	2
Bocio multinodular compresivo	5
Tiroiditis de Hashimoto	1

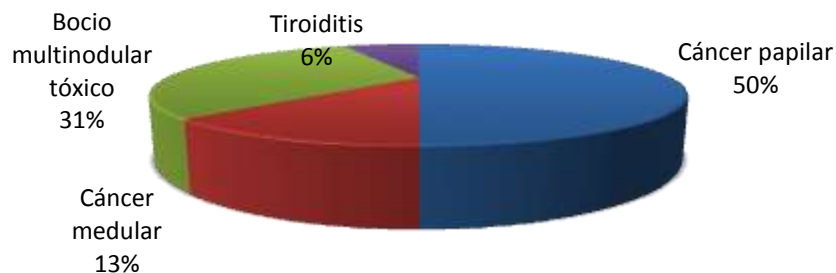


Gráfico 1. Indicación quirúrgica de TT

El tiempo de evolución del hipoparatiroidismo fue de 10 ± 10 años; un paciente tenía un año de evolución y una paciente 41 años. Al inicio del estudio todos los pacientes requerían dosis altas de calcio oral, con un promedio de 22.5 ± 16 g de calcio elemental, en forma de cucharadas cafetera o soperas de carbonato de calcio en polvo, cápsulas de 1 g de carbonato de calcio, tabletas de 500 a 750 mg

de carbonato de calcio o tabletas efervescentes de 500 mg de glucobionato más carbonato de calcio. El paciente con requerimientos más altos, consumía 72 g de calcio elemental y el que menos requería empleaba 7.8 g. Con respecto al calcitriol, la dosis máxima fue 1.5 µg y la mínima de 0.25 µg/día. Sólo un paciente tomaba hidroclorotiazida como parte del tratamiento de hipertensión arterial sistémica, sin embargo al inicio del estudio se cambió el tratamiento, suspendiendo el diurético tiazídico.

Los pacientes ingresaron al estudio con un calcio sérico promedio de 7.6 ± 1.2 mg/dl y un fósforo de 5.4 ± 0.76 mg/dl.

En la [tabla 2](#) se muestran los resultados del perfil mineral inicial del grupo de pacientes estudiados, incluyendo el calcio urinario, cuyo promedio inicial fue de 212 ± 152 mg/dl y sus requerimientos de calcio elemental previo al empleo de PTH recombinante.

Tabla 2. Perfil mineral basal y requerimientos basales de calcio elemental

	Promedio \pm SD	Mínimo	Máximo
Calcio sérico (mg/dl)	7.6 ± 1.2	6.0	9.5
Fósforo sérico (mg/dl)	5.4 ± 0.76	4.1	6.8
Magnesio sérico (mg/dl)	1.9 ± 0.14	1.5	2.1
Calcio urinario (mg/24 h)	211 ± 152	39.7	492.8
Relación Ca/P s *	41.9 ± 8.3	27	57
Relación Ca/Cr u **	0.30 ± 0.29	0.03	1.10
Dosis inicial de calcio elemental (g/24h)	22.53 ± 16.6	7.8	72

*séricos **urinarios

Antes de iniciar el tratamiento con teriparatida, 14 de los 16 pacientes (88%) presentaban datos clínicos de hipocalcemia tales como parestesias o positividad de los signos de Chvostek o de Trousseau con frecuencia prácticamente diaria.

El 100% de los pacientes presentaba por lo menos un efecto secundario al uso del calcio oral; 15 pacientes (93%) tenía datos compatibles con gastritis, 11 (69%) presentaban diarrea, 81% distensión abdominal, 75% calambres y/o parestesias, 31% náusea, y un paciente estreñimiento. En la [tabla 3](#) se describen los efectos secundarios del consumo de calcio en el grupo estudiado de pacientes.

Tabla 3. Efectos secundarios de las dosis de calcio oral

	Número de pacientes (%)
Gastritis	15/16 (93 %)
Diarrea	11/16 (69 %)
Distensión gástrica	13/16 (81 %)
Náusea	5/16 (31 %)
Estreñimiento	1/16 (6 %)
Calambres y parestesias	12/16 (75%)

La dosis inicial de teriparatida fue de 20 µg cada 24 horas en todos los pacientes. En una paciente la dosis final fue de 20 µg cada 12 horas y 20 µg en 24 horas, en días alternos, el resto de las pacientes utilizó una aplicación (20 µg) al día.

Los pacientes requirieron entre 2 y 5 consultas para estabilizar las dosis de calcio, calcitriol y teriparatida y conseguir un calcio sérico \geq de 8 mg/dl.

El calcio sérico final, en el momento de hacer el corte para este estudio, fue de 9 ± 0.69 mg/dl, con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.007$) en relación al calcio inicial (7.6 ± 1.2 mg/dl). El fósforo sérico al final del estudio fue de 4.5 ± 0.87 mg/dl) con una diferencia estadísticamente significativa en relación al valor basal ($p = 0.003$). No hubo diferencia significativa entre los valores de calcio urinario al inicio y al final del estudio (229 ± 121 mg/24 h final vs 211 ± 152 mg/24 h inicial, $p = 0.326$), ni en la relación urinaria calcio/creatinina ($p = 0.205$) o en el producto Ca/P séricos ($p = 0.379$). Tabla 4.

Tabla 4. Comparación del perfil mineral y las dosis de calcio elemental al inicio y al final del estudio

	Inicial* (promedio \pm DS)	Final* (promedio \pm DS)	<i>p</i>
Calcio sérico (mg/dl)	7.6 ± 1.2	9 ± 0.69	0.007
Fósforo sérico (mg/dl)	5.4 ± 0.76	4.5 ± 0.87	0.003
Calcio urinario (mg/24h)	211 ± 152	229 ± 121	0.326
Relación Ca/Cr urinaria	0.30 ± 0.29	0.34 ± 0.16	0.205
Producto calcio/fósforo en plasma	41.9 ± 8.3	40.4 ± 7.2	0.379
Dosis de calcio elemental (g)	22.53 ± 16.6	3.86 ± 2.6	0.0001
Dosis de calcitriol (µg)	0.79 ± 0.4	0.35 ± 0.18	0.001

*Se midió promedio y DS

La dosis final de calcio elemental fue de 3.86 ± 2.6 g, que tiene una diferencia estadísticamente significativa con la dosis inicial de 22.5 ± 16 g (p 0.0001). Se redujo la dosis de calcio elemental en promedio 18.6 ± 16 g con el uso de teriparatida, lo que representa una reducción del 78% en los requerimientos de calcio.

En relación con el calcitriol la dosis final fue de $0.35 \mu\text{g/día} \pm 0.18$, con una diferencia estadísticamente significativa (p 0.001) en relación con la dosis al inicio del estudio, con reducción promedio de $0.43 \pm 0.36 \mu\text{g/día}$, representando una reducción del 44.7% en relación con la dosis inicial de calcitriol.

Al evaluarse los síntomas asociados al inicio del tratamiento con teriparatida, 50% de los pacientes (8/16) no presentaron ningún síntoma tras la administración del medicamento. Del 50% restante, se reportaron varios síntomas sin embargo el más frecuente fue cefalea (50%), seguido de dolor osteomuscular (43%), cansancio (18.7%), mareo y náusea (12.5% respectivamente). Sin embargo, estos síntomas desaparecieron en promedio a las 2 semanas tras la administración de teriparatida. Al final del estudio el 100% de la muestra, negó síntomas relacionados con la administración de PTH recombinante.

En cuanto a la reducción en los signos o síntomas secundarios a la ingestión de calcio, el 50% de los pacientes refirió una mejoría completa y el resto una mejoría parcial.

DISCUSIÓN:

Se han realizado múltiples estudios en pacientes con diagnóstico de hipoparatiroidismo de difícil control con tratamiento convencional, donde se ha reportado que la administración de PTH recombinante (1-34), ha sido eficaz al lograr niveles séricos de calcio y fósforo en rangos normales tras su administración en estos pacientes.^{1,2,4,10, 11,12,13,15,16,17}

En los últimos 4 años, algunos informes de casos han sido publicados apoyando la eficacia del tratamiento PTH recombinante.¹⁸

El objetivo general de este estudio fue demostrar que la administración diaria de PTH recombinante, ayuda a mantener las concentraciones normales de calcio

sérico, a la vez que disminuyó los requerimientos de calcio oral y calcitriol en pacientes con hipoparatiroidismo de difícil control. No se empleó diuréticos tiazídicos para no modificar las variables a medir y que no se atribuyera la mejoría de algunos de los parámetros a estos medicamentos.

En este estudio se comprobó que los valores de calcio sérico iniciales, tras la aplicación de PTH recombinante (teriparatida) logran mantenerse en valores normales, con la disminución concomitante de las dosis de calcio oral y calcitriol, mismos datos que se han reportando en estudios previos, ^{2, 4, 5,10} con P significativas, de igual forma se observó disminución y normalización de los niveles de fósforo sérico.

Aunque, se ha informado que también ocurre normalización de la excreción de calcio urinario de 24 hrs y por ende normalización de la relación Ca/Cr urinarios, tras el uso de Teriparatida ^{1, 2, 4, 5, 10,16}, nosotros no encontramos mejoría en cuanto a estos parámetros, lo que atribuimos al tiempo de seguimiento en nuestra población de estudio, ya que en algunos pacientes solo se siguieron por un par de meses.

En cuanto a las dosis de calcio oral y calcitriol que tomaban los pacientes, se logró disminuir las dosis de ambos fármacos en el 100% de nuestros pacientes, lo que mejoró los síntomas relacionados al uso crónico de éstos, con mejoría de los síntomas incluidos los de hipocalcemia, logrando mantener las cifras de calcio séricos en rangos normales. ¹

Posterior al inicio del Teriparatida, 8 pacientes (50%) no presentaron síntomas. El 50% restante refirió cefalea (50%), seguido de dolor osteomuscular (43%), cansancio (18.7%), mareo y náusea (12.5%) al final del estudio el 100% de nuestros pacientes no presentaba síntomas relacionados con la administración de PTH recombinante. ¹⁹

En cuanto a los efectos secundarios, se menciona el riesgo incrementado de desarrollo de neoplasias óseas (osteosarcoma) las cuales han sido reportadas en roedores, de acuerdo a esto se ha limitado el uso de teriparatida de 18 a 24 meses, así como en pacientes considerados de alto riesgo tales como aquellos con un historial de exposición a radiación a hueso, enfermedad ósea de Paget, y los niños con epífisis abiertas, sin embargo las dosis empleadas en roedores son hasta 53 veces mayores que las utilizadas en humanos (30 µg/k/día), la dosis convencional en humanos es de < 0.5 µg/k/día. Incluso se menciona que este

potencial efectos adverso está en relación a la dosis y a la duración de la administración del fármaco, así mismo se debe tomar en cuenta que el desarrollo del esqueleto en estos animales diferente a la de los humanos.^{20,21}

En nuestro estudio la dosis máxima de teriparatida utilizada al día fue de 40 µg/d (0.59 µg/k/día) en una sola paciente, con una diferencia muy marcada con respecto a la dosis empleada para desarrollar neoplasias óseas en roedores.^{20,21}

El potencial desarrollo de osteosarcoma, el alto costo de la PTH sintética, la inconveniente de tratamiento de inyección son las desventajas de tratamiento de PTH que deben tenerse en cuenta.¹¹

En el estudio realizado por Theman y cols, el tratamiento de reemplazo con PTH recombinante a largo plazo (13.5 años) fue eficaz y hasta la fecha no se ha demostrado efectos adversos a pesar de que se administró en un paciente de alto riesgo.¹²

El hipoparatiroidismo postquirúrgico, tiene pocas opciones de tratamiento, que muchas veces no son toleradas por los pacientes, con múltiples repercusiones tanto en la calidad de vida del paciente, como por los costos relacionados al tratamiento en sí. Lo que debe de evaluarse antes de la decisión de realizar una TT, aunque se reporte en un bajo porcentaje de esta complicación.⁸

Se deberá mantener en vigilancia a nuestros pacientes, ya que la mayoría de ellos, cuenta con diagnóstico de base de cáncer diferenciado de tiroides, y aunque no se mencionan efectos secundarios relacionados con estas patologías, se deberá dar seguimiento para verificar la seguridad a largo plazo.

A pesar del que la terapéutica con calcio oral y suplementos de vitamina D es más barato y más efectivo en la mayoría de los casos, la PTH recombinante parece ser una alternativa de tratamiento eficaz en pacientes con hipoparatiroidismo que no responden al tratamiento convencional, sobre todo aquellos que han requerido hospitalización para el manejo de la hipocalcemia sintomática, sobre todo al hablar de costo/beneficio relacionado con los días de hospitalización.⁴

Por último, a pesar de que nuestro análisis se limita a un pequeño número de pacientes, en la literatura consultada la mayoría de los estudios se basa en reporte de casos o estudios con muestras pequeñas, solo los realizados por el grupo de Winer et, al, se estudiaron a más pacientes sin embargo se incluyeron en estos

estudios a pacientes con hipoparatiroidismo de diferentes etiologías a la postquirúrgica.¹

Se necesitan más estudios para comprender la seguridad, la rentabilidad y los efectos a largo plazo del tratamiento con PTH (1-34).

CONCLUSIONES:

En este estudio, se logró el objetivo primario al demostrarse que el uso de PTH recombinante logra normalizar los valores de calcio sérico en los pacientes con diagnósticos de hipoparatiroidismo postquirúrgico de difícil control. El 100% de los pacientes en nuestro estudio,logróvalores de calcio sérico ≥ 8 mg/dl, con una P significativa. Así mismo se observa una disminución y normalización del fósforo sérico con P igualmente significativa. Todos los pacientes pudieron reducir la dosis de calcio oral.

Con respecto a los síntomas ocasionados por la ingesta de calcio oral de forma crónica se observaron mejoría en estos incluso desaparición de síntomas con repercusión de forma positiva en la calidad de vida de los pacientes.

La PTH recombinante, no logró mejorar las cifras de calcio urinario y la relación Ca/Cr, con P no significativas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT, Brandi ML, Clarke BL, Shoback D et. al, Hypoparathyroidism in the Adult: Epidemiology, Diagnosis, Pathophysiology, Target Organ Involvement, Treatment, and Challenges for Future Research. *J Bone Miner Res* 2011 October; 26(10): 2317–2337.
2. Winer KK, Wen Ko C, 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003; 88(9):4214–4220.
3. Balsassarre RL, Chang DC, Brumund KT, Bouvet M. Predictors of Hypocalcemia after Thyroidectomy: Results from the Nationwide Inpatient Sample. *International Scholarly Research Network, ISRN Surgery* 2012;1:1-7.
4. Celik O, Buyuktas D, Acbay O. Alternate days treatment with teriparatide in postsurgical hypoparathyroidism, Case Report. *Acta Endocrinologica* 2011; VII (4):545-550.
5. Winer K, Sinaii N, Peterson D, Sainz B Jr, Cutler G. Effects of Once *Versus* Twice-Daily Parathyroid Hormone 1–34 Therapy in Children with Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* September 2008; 93(9):3389–3395.
6. Restrepo VC, Manjarres IG. Fracaso de la hormona sintética paratiroidea (teriparatida) en el tratamiento del hipoparatiroidismo postquirúrgico, Presentación de un caso. *Rev Med Industrial de Santander* 2011;24 (1):101-8.
7. Torregrosa NM, Rodríguez JM, Llorente S, Balsalobre M, Ríos A. Tratamiento definitivo del hipoparatiroidismo persistente: alotrasplante de paratiroides. *Cir Esp* 2004;75 (2):97-8.
8. Ríos ZA, Rodríguez GJM, Torregrosa PMN, Piñero MA, Canteras JM. Hipoparatiroidismo e hipocalcemia en el postoperatorio de la cirugía del bocio multinodular. Estudio multivariante de los factores de riesgo. *Med Clin (Barc)* 2004;122(10):365-8.
9. Rubin MR, Manavalan JS, Dempster DW, Shah J, Cremers S, Kousteni S et al. Parathyroid Hormone Stimulates Circulating Osteogenic Cells in Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* January 2011; 96(1):176–186.
10. Hi Cho Y, Tchan M, Roy B, Halliday R, Wilson M, Shoma M et.al. Recombinant Parathyroid Hormone Therapy for Severe Neonatal, Hypoparathyroidism. *The Journal of Pediatrics* 2012;160 (2):345-347.

11. Cusano NE, Rubin MR, Sliney JJ, Bilezikian JP. Mini-review: new therapeutic options in hypoparathyroidism. *Endocrine* 2012; 41:410–414.
12. Theman TA, Collins MT, Dempster DW, Zhou H, Reynolds JC, Brahim JS et.al. PTH(1-34) Replacement Therapy in a Child With Hypoparathyroidism Caused by a Sporadic Calcium Receptor Mutation. *J Bone Miner Res* 2009; 24:964–973.
13. Rejnmark T, Sikjaer L, Underbjerg L, Mosekilde L. PTH replacement therapy of hypoparathyroidism. *Osteoporos Int* 2013; 24:1529–1536.
14. Nogueira EL, Costa AC, Santana A, O’Guerra J, Silva S, Mil-Homens C et.al. Teriparatide Efficacy in the Treatment of Severe Hypocalcemia After Kidney Transplantation in Parathyroidectomized Patients: A Series of Five Case Reports. *Transplantation* 2011;92 (3):316-320.
15. Lee Cheng M, Gupta V. Teriparatide Indications beyond osteoporosis. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. May-Jun 2012; 16 (16): 343-348.
16. Angelopoulos NG, Goula N, Tolis G. Sporadic Hypoparathyroidism Treated with Teriparatide: A Case Report and Literature Review. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007;115:50 – 54.
17. Díaz-Soto G, Mora-Porta M, Nicolau J, Perea V, Halperin I, Puig-Domingo M. Efficacy and Safety of Long Term Treatment of Unresponsive Hypoparathyroidism Using Multipulse Subcutaneous Infusion of Teriparatide. *Horm Metab Res* 2012;44:708–710.
18. Shoback D. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2008; 359:391-403.
19. Forteo Colter. IPPA. Teriparaida- PTH recombinant (1-34).
20. Tashjian AH, Gagel RF. Perspective Teriparatide [Human PTH(1-34)]: 2.5 Years of Experience on the Use and Safety of the Drug for the Treatment of Osteoporosis. *Journal of bone and mineral research* 2006; 21(3): 354-365.
21. Vahle JI, Long G, Sandusky G, Westmore M, Sato M. Bone neoplasms in F344 rats given teriparatide [rhPTH(1-34)] Are dependent on duration of treatment and dose. *Toxicologic pathology* 2004; 32: 426–438.



Departamento de Investigación
GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



Subdirección General Médica
Subdirección de Regulación y Atención Hospitalaria

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre del paciente:

Expediente:

Fecha:

PRIMERA CONSULTA

Sexo					
Edad					
Dx de base					
Dx realizada					
Inicio del tratamiento sustitutivo					
Valores de calcio	Dosis mg de calcio oral	Dosis de suplementos de vitamina D	Efectos secundarios de calcio oral	Valor de calcio urinario	Relación Ca/creat
			Presentes Ausentes		
Efectos secundarios del uso de calcio oral			Descripción		
Dosis de calcio (mg)			Náusea Vómito Diarrea		

SEGUNDA CONSULTA

Parámetros	Descripción
Perfil mineral	Calcio sérico (mg/dl) Fósforo sérico (mg/dl) Magnesio (mg/dl)
Signos de hipocalcemia	Sg Chvostek Sg Trousseau Otros
Efectos secundarios de teriparatide	Cefalea Mareo Hipotensión Dolor osteomuscular Locales Otros



Departamento de Investigación
GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE
INVESTIGACIÓN



Subdirección General Médica
Subdirección de Regulación y Atención Hospitalaria

Dosis de Teriparatide (Forteo)	
Dosis de calcio (mg)	
Dosis de calcitriol (μ c)	

CONSULTAS SUBSECUENTES

Parámetros	Descripción
Perfil mineral	Calcio sérico (mg/dl) Fósforo sérico (mg/dl) Magnesio (mg/dl)
Calcio urinario (24 horas)	(mg/dl)
Relación calcio/Creat	
Signos de hipocalcemia	Sg Chvostek Sg Trousseau Otros
Efectos secundarios de teriparatide	Cefalea Mareo Hipotensión Dolor osteomuscular Locales Otros
Dosis de Teriparatide (Forteo)	
Dosis ajustada de Teriparatide	
Dosis de calcio (mg)	
Dosis de calcio (mg) ajustada	
Dosis de calcitriol (μ g)	
Dosis de calcitriol (μ g) ajustada	
Observaciones	



ANEXO 2. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Uso del teriparatide en el tratamiento del hipoparatiroidismo de difícil control, en pacientes con altos requerimientos de calcio y calcitriol.

Investigadores: Dra. Leticia Eugenia Gutiérrez Cerecedo
Dra. Alma VergaraLópez

Sedonde se realizará el estudio: CMN 20 de Noviembre, ISSSTE (sexto piso de la Consulta Externa)

Nombre el paciente:

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento.

Justificación del estudio:

El hipoparatiroidismo, trastorno causado por la hipofunción de las glándulas paratiroides, se caracteriza por una baja concentración en la sangre de hormona paratiroidea (PTH), así como del calcio sérico, es de las complicaciones más importantes de los pacientes a los que se les practica cirugía tiroidea, puede ser tanto transitorio como definitivo.

Algunos de los pacientes con hipoparatiroidismo postquirúrgico llegan a requerir dosis altas de calcio oral y calcitriol. El suplemento oral de calcio en sus diferentes presentaciones, a dosis altas, tiene efectos secundarios como son ardor en la parte superior del abdomen, náusea, vómito y diarrea. Cuando se presentan estos efectos, el paciente disminuye o suspende la dosis o bien, de forma secundaria a la diarrea disminuye la absorción intestinal de calcio, lo que conlleva a disminución en los niveles séricos de calcio y la aparición de los signos y síntomas.

Este grupo de pacientes se puede beneficiar con el tratamiento coadyuvante con PTH recombinante, en un intento de reducir los requerimientos de calcio oral.

Objetivo:

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivo demostrar que la administración diaria de PTH recombinante ayuda a mantener las concentraciones normales de calcio sérico, a la vez que disminuye los requerimientos de calcio oral y calcitriol en pacientes con hipoparatiroidismo de difícil control.

Procedimiento:

En caso de aceptar participar en el estudio:

En la primera consulta:

Se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus antecedentes médicos, y reacciones adversas del uso de los suplementos de calcio oral y calcitriol. Se registrarán los niveles de calcio sérico y urinario y la relación calcio creatinina.

Se explicará la técnica de administración del teriparatida. Puede inyectarse en el abdomen o en los muslos. La dosis inicial en este estudio es de 20 µg cada 24 horas.



ANEXO 2. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Uso del teriparatide en el tratamiento del hipoparatiroidismo de difícil control, en pacientes con altos requerimientos de calcio y calcitriol.

Las dosis de calcio y calcitriol se reducirán en un 50%.

Se solicitarán los siguientes exámenes de laboratorio: perfil mineral (calcio, fósforo séricos).

Se citará en los siguientes 8 a 10 días.

Segunda consulta: se interrogará al paciente acerca de síntomas relacionados con niveles bajos de calcio en la sangre, reacciones adversas al Teriparatida y a la administración oral de calcio.

Se revisarán los resultados del perfil mineral, y se harán ajustes a la dosis de calcio: si el resultado de calcio sérico es mayor de 8 mg/dl, se reducirá la dosis en un 25% más. Si el resultado es menor 8 mg se continuará, se incrementará la dosis de calcio oral en 25% con respecto a la dosis de calcio oral previa.

En caso de que el paciente presente reacciones adversas al calcio oral, y no fuera posible aumentar la dosis de calcio, se aumentará la dosis de teriparatida a 20 µg cada 12 horas (2 aplicaciones al día).

Se solicitará nuevamente perfil mineral y se citará al paciente 8 a 10 días después.

Consultas subsecuentes: En cada consulta subsecuente se repetirán los procedimientos de la segunda consulta y se citará al paciente cada 8 a 10 días hasta que el calcio sérico se encuentre entre 8 y 9 mg/dl con la menor dosis de calcio oral posible.

Número de consultas posteriores: de acuerdo a los niveles de calcio sérico de cada paciente. Se continuará el seguimiento y vigilancia cada 8 a 10 días, hasta obtener un calcio sérico entre 8 y 9 mg/dl.

Una vez que los niveles de calcio se encuentren en 8 y 9 mg/dl se solicitará al paciente calcio urinario, creatinina en orina de 24 horas y se calculará la relación calcio creatinina. Se ofrecerá al paciente este tratamiento de manera permanente, si él así lo acepta.

Los exámenes de laboratorio se realizarán en el laboratorio central del hospital como es habitual en los casos en los que estamos realizando ajuste de dosis de calcio oral.

Las consultas se llevaran a cabo en los consultorios del Servicio de Endocrinología ubicados en el 6º piso de la torre de consulta.

Riesgos esperados:

Los efectos secundarios que se han reportado son episodios aislados de disminución de la presión arterial, la cual se presentaba dentro de las 4 horas posteriores a la administración de la dosis y se resuelve espontáneamente en el lapso de unos minutos a unas horas.

Se reportan a nivel musculoesquelético calambres en piernas; aparato digestivo náusea; sistema nervioso mareo; valores de laboratorio elevación del ácido úrico en la sangre.

Las interacciones con otros medicamentos no son clínicamente significativas.

En cuanto a los valores de laboratorio puede producir pequeños aumentos transitorios en los niveles séricos de calcio, y pequeños aumentos de la excreción urinaria de calcio.

También pueden presentarse náusea, vómito, mareo y dolor de cabeza. Sin embargo teriparatida ha sido administrado en dosis únicas de hasta 100 µg y en dosis repetidas de hasta 60 µg/día durante 6 semanas sin manifestaciones clínicas de sobredosis.

Beneficios:

En estudios realizados anteriormente por otros investigadores se ha observado que el uso de Teriparatida (Forteo) en pacientes con hipoparatiroidismo que utilizan altas dosis de suplementos orales se disminuye las dosis utilizadas logrando niveles séricos de calcio normales. Con este estudio conocerá de manera clara si



ANEXO 2. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Uso del teriparatide en el tratamiento del hipoparatiroidismo de difícil control, en pacientes con altos requerimientos de calcio y calcitriol.

usted puede disminuir las dosis de los suplementos de calcio posterior al uso de Teriparatida. Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido al utilizar Forteo como parte del tratamiento.

ACLARACIONES

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria, no habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
- En caso de presentarse alguna reacción adversa se interrumpirá la aplicación de Teriparatida (Forteo) y se continuará con su tratamiento habitual.
- En caso de presentarse alguna reacción adversa se dará tratamiento en caso de ser necesario.
- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio, ni recibirá pago por su participación.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.
- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.
- En caso de que tenga dudas sobre sus derechos como participante del estudio puede comunicarse a través de:
Dra. Leticia Eugenia Gutiérrez Cerecedo, Residente del servicio de Endocrinología, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE. Teléfono: 55 5057 7183
- Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación.

Firma del participante o del padre o tutor (Nombre, dirección, teléfono)

Fecha

Testigo 1 (Nombre, dirección, teléfono)

Fecha

Testigo 2 (Nombre, dirección, teléfono) Fecha

Comité de Ética de la Investigación. CMN 20 de noviembre, ISSSTE.

Dr. Abel Archundia García. Presidente del Comité de Ética. Av. Félix Cuevas 540. Col. Del Valle. Delegación Benito Juárez, C.P. 03229. Teléfono 52005003 ext 14629.