






Caso clínico

Manejo exitoso de hipoparatiroidismo con PTH (1-34) o teriparatide

Diego Fernando Severiche Bueno  ¹, Cindy Melissa Serpa Serpa ², Carol Viviana Gutierrez Morales ² y Oswaldo Rincón Sierra ²

¹Facultad de Medicina Universidad de La Sabana, Chía, Colombia.

²Servicio de Endocrinología Hospital Militar Central Bogotá, D. C., Colombia.

Cómo citar: Severiche-Bueno DF, Serpa-Serpa CM, Gutiérrez-Morales CV, Rincón-Sierra O. Manejo exitoso de hipoparatiroidismo con PTH (1-34) o teriparatide. *Rev. Colomb. Endocrinol. Diabet. Metab.* 2021;8(1):e697. <https://doi.org/10.53853/encr.8.1.697>

Recibido: 10/Oct/2020

Aceptado: 15/Abr/2021

Publicado: 20/Sep/2021

Resumen


Introducción: el hipoparatiroidismo es una enfermedad rara; para el año 2013 era la única enfermedad endocrina para la cual no estaba aprobado un manejo con la hormona faltante.

Objetivo: en el 2015 se aprobó el uso de PTH (1-84) por parte de la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés); lastimosamente esta terapia no está disponible en todos los países y su uso implica altos costos para los sistemas de salud.

Presentación del caso: paciente de 56 años quien en el 2012 inicia con cuadro clínico consistente en dolor muscular generalizado de predominio en miembros inferiores y superiores. Luego de varios estudios en los que se descartó patología autoinmune o alteración genética, se realizó un diagnóstico de hipoparatiroidismo crónico médico no quirúrgico y que, a pesar del manejo de primera línea con calcio y calcitriol, presentó múltiples ingresos hospitalarios, se decidió por tanto manejo con Teriparatide y posteriormente se cambió el manejo a NATPARA®

Discusión y conclusión: se puede considerar el uso de PTH (1-34) como alternativa de manejo teniendo en cuenta que los estudios con esta molécula son previos a los estudios de la PTH 1-84, con buenos resultados en los pacientes evaluados. No obstante, es importante tener en cuenta que es una terapia costosa y que no está disponible en todos los escenarios de práctica clínica ni en todos los países. Debido a esto, el teriparatide ofrece una alternativa importante en estos escenarios.

Palabras clave: hipoparatiroidismo, teriparatide, desórdenes del metabolismo del calcio, hormona paratiroidea.

 **Correspondencia:** Diego Fernando Severiche Bueno. Campus del Puente del Común, Km. 7, Autopista Norte de Bogotá, Chía (Cundinamarca), Colombia.. Correo electrónico: diego.severiche1@unisabana.edu.co

Successful management of hypoparathyroidism with PTH (1-34) or teriparatide

Abstract

Introduction: Hypoparathyroidism is a rare disease. By 2013 it was the only endocrine disease for which a management with the missing hormone was not approved.

Objective: In 2015, the use of PTH (1-84) was approved by the United States Food and Drug Administration (FDA); Unfortunately, this therapy is not available in all countries and its use implies high costs for health systems.

Case presentation: 56-year-old patient who in 2012 had a history of generalized muscle pain predominantly in the lower and upper limbs. After several studies in which autoimmune pathology or genetic alteration was ruled out, a diagnosis of chronic non-surgical medical hypoparathyroidism was made and despite first-line management with calcium and calcitriol, presented multiple hospital admissions, therefore it was decided to manage with Teriparatide and later the management was changed to NATPARA®

Discussion and conclusion: The use of PTH (1-34) can be considered as a management alternative, taking into account that the studies with this molecule are prior to the studies of PTH 1-84, with good results in patients evaluated. However, it is important to keep in mind that it is an expensive therapy and that it is not available in all clinical practice settings or in all countries. Because of this, teriparatide offers an important alternative in these settings.

Keywords: Hypoparathyroidism, Teriparatide, Calcium Metabolism Disorders, Parathyroid Hormone.

Destacados

El manejo estándar del hipoparatiroidismo transitorio y crónico (>6 meses) es con la suplencia de calcio y vitamina D activa.

Las indicaciones del tratamiento con PTH (1-84) se reserva en casos en los que el manejo estándar no es lo suficiente para el control de la enfermedad y sus complicaciones.

El Teriparatide ofrece una alternativa importante a la PTH (1-84) cuando esta no pueda ser usada.

Introducción

El hipoparatiroidismo es una enfermedad rara que se caracteriza por la ausencia o la producción inadecuada de hormona paratiroidea, lo cual genera hipocalcemia e hiperfosfatemia (1, 2). Esta entidad usualmente se presenta en pacientes a quienes se les realizó una cirugía del cuello anterior con una prevalencia de 29 casos por cada 100 000 habitantes, según estudios realizados en Estados Unidos. La prevalencia de aquellos casos no quirúrgicos es de 8 casos por cada 100 000 habitantes (3).

Dentro de las posibles etiologías, diferentes a estados postquirúrgicos, están las enfermedades autoinmunes (Ej.

síndrome poliglandular autoinmune tipo 1), enfermedades infiltrativas (Ej. amiloidosis, hemocromatosis o sarcoidosis), por radiación, de origen genético (Ej. síndrome de Di-George) o de origen idiopático, cuando no es posible luego de un estudio exhaustivo encontrar la causa (1, 2).

El manejo estándar del hipoparatiroidismo transitorio y crónico (> 6 meses), independientemente de la etiología, es con la suplencia de calcio y vitamina D activa, según las recomendaciones de la Sociedad Europea de Endocrinología (4). No obstante, las guías actuales no son claras con respecto al manejo del hipoparatiroidismo crónico refractario al manejo de primera línea. A continuación, se presenta un caso de hipoparatiroidismo

primario manejado exitosamente con PTH 1-34 (teriparatide) y posteriormente con PTH 1-84 (NATPARA®).

Presentación del caso

Paciente de 56 años quien en el 2012 inicia con cuadro clínico consistente en dolor muscular generalizado de predominio en miembros inferiores y superiores. Consultó inicialmente a neurología quienes descartaron miopatía y neuropatía. No obstante, la paciente persistió sintomática y en el 2014 luego de varias hospitalizaciones por persistencia del cuadro y de hipocalcemia e hiperfosfatemia asociada, se ampliaron estudios documentando hormona paratiroidea (PTH) en 0.3 pg/mL (valor normal: 15-68 pg/mL), función renal normal, al igual que niveles de 25-hidroxivitamina D. Al examen físico no se encontró dimorfismo facial o alteraciones esqueléticas, se reinterrogó por antecedentes quirúrgicos y de radiación a nivel cervical los cuales negó y asimismo negó antecedentes familiares.

Por lo anterior, constituyendo cuadro de hipoparatiroidismo no quirúrgico, se decidió iniciar manejo con 600 mg de calcio elemental y calcitriol 0.5 mcg; además de solicitar los estudios pertinentes en busca de la etiología de su hipoparatiroidismo que incluyó: ecografía de tiroides, perfil tiroideo (TSH: 4.1 mU/L y T4L: 1.25 ng/dL), anticuerpos antiperoxidasa tiroidea y tiroglobulina, los cuales fueron normales. También se realizó perfil hipofisiario que incluyó cortisol normal (10.60 µg/dL), hormona adrenocorticotropica (ACTH)

normal (11.3 pg/mL) y una PTH que persistía suprimida en los controles posteriores.

Debido a lo anterior y a que en la revisión por sistemas presentaba, de manera ocasional, síntomas de resequead oral y dolor articular, se decidió descartar etiología autoinmune, por lo que fue valorada por reumatología quienes ordenaron perfil inmune completo el cual fue negativo (Tabla I) y biopsia de glándula salival que también fue negativa. Debido a esto, se consideró que la paciente tenía un hipoparatiroidismo crónico médico no quirúrgico, el cual –a pesar del manejo médico con calcio y calcitriol– presentó múltiples ingresos hospitalarios por hipocalcemia sintomáticas con control variable e inconstante del calcio, por lo que se decidió el inicio OFF-LABEL de teriparatide a 20 mg día y se volvieron a solicitar estudios en busca de un síndrome poliglandular, no obstante, los estudios en los años subsiguientes persistieron negativos (Tabla I).

En su seguimiento por endocrinología, luego del inicio de teriparatide, la paciente no volvió a presentar episodios de hipocalcemia y refirió importante mejoría de cuadro clínico de dolor muscular y debilidad generalizada. Sin embargo, debido a que el teriparatide no cuenta con autorización de la FDA o el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) para el manejo del hipoparatiroidismo, ni para su administración por periodos mayores de 24 meses, en junta del servicio de endocrinología se decidió cambiar el manejo a NATPARA®, debido a que esta molécula si cuenta con autorización de la FDA para el manejo de hipoparatiroidismo.

Tabla I. Paraclínicos de la paciente.

FECHA	EXAMEN	VALOR	FECHA	EXAMEN	VALOR	FECHA	EXAMEN	VALOR
2016	Anticuerpos antinucleares	Negativo	2018	PTH	0.1 pg/dL (bajo)	2019	Calcio en orina de 24 horas	268 mg/dL (normal)
	IgG	780.6 mg/dL (normal)		C3	107 MG/DL (normal)		Cortisol AM	8.55 ug/dL (normal)
	Anti-LA	Negativo		C4	24.70 mg/dL (normal)		Cortisol en orina de 24 horas	29.52 ug/dL (normal)
	Anti-RO	Negativo		Anticuerpos antinucleares	Negativo		Factor de crecimiento insulínico TP1	55.78 ng/dL (normal)
	Anti-SM	Negativo		Anti-LA	Negativo		Hormona adrenocorticotropica	11.3 pg/mL (normal)
	Anti-RNP	Negativo		Anti-RO	Negativo	2020	Calcio en orina de 24 horas	215 mg (normal)
	Anticuerpos anti-tiroxina	Negativo		Anti-SM	Negativo		Fósforo en orina de 24 horas	523.97 mg (normal)
	Anticuerpos anti-tiroglobulina	Negativo		Anti-RNP	Negativo			
	Cortisol	10.60 ug/dL normal		Anti-DNA	Negativo			
Calcio en orina de 24 horas	194 mg (normal)	ANCAS	Negativo					

Fuente: los autores.

Discusión

En 1929 el doctor Fuller Albright fue el primero en usar la suplencia de PTH a partir de un extracto bovino para el manejo de un paciente con hipoparatiroidismo con mejoría de los niveles de calcio y fósforo. Sin embargo, sus hallazgos no tuvieron acogida en la comunidad científica y solo fue hasta 1967 que se volvió a plantear el uso de PTH para el manejo del hipoparatiroidismo; no obstante, el Dr. Melick reportó el desarrollo de anticuerpos contra la PTH en pacientes tratados con PTH obtenida de suero bovino, lo cual llevó a que se abandonara esta alternativa de manejo por 30 años (5).

Posteriormente, en 1996 Winer y cols demostraron por primera vez a través de un estudio clínico la eficacia del manejo con teriparatide (6), sin embargo, el estudio no tuvo eco en la comunidad médica y solo fue hasta el 2015 que la FDA aprobó

el uso de NATPARA® para el manejo del hipoparatiroidismo (5). Actualmente, existen dos formulaciones de PTH que se han investigado en hipoparatiroidismo, la molécula completa PTH (1-84) y el fragmento N-terminal de la PTH (PTH 1-34), que produce todas las actividades biológicas de la PTH y se une de manera efectiva al receptor de la PTH, induciendo las mismas vías de señalización activa (2). Ambas son aplicadas por vía subcutánea con la diferencia que la farmacocinética de la PTH (1-84), tiene una vida media más prolongada, lo cual permite aplicaciones diarias o interdiarias para mantener niveles estables de calcio (7).

Si bien la PTH (1-34) o teriparatide no cuenta con autorización por parte de la FDA para el manejo del hipoparatiroidismo (5), es importante tener en cuenta que su uso en estos pacientes comenzó mucho antes que los estudios con NATPARA®. El

estudio inicial de la doctora Winer, en 1996, ofreció la primera evidencia de la eficacia de esta molécula, no obstante, el periodo de seguimiento solo fue de 10 semanas donde se comparó el uso de teriparatide diario vs. el uso de calcitriol y calcio (6). Este estudio evidenció resultados prometedores, pero también evidenció que la dosis diaria era ineficaz para un control por 24 horas, por lo que, en los estudios subsecuentes se usaron esquemas con múltiples dosis al día (8–11). Es importante destacar que la mayoría de los pacientes en los estudios realizados hasta la fecha con PTH (1-34) tenían hipoparatiroidismo postquirúrgico (6,8–11).

En los estudios realizados se ha observado que la administración de PTH (1-34) se asocia con un aumento temprano de los marcadores de formación ósea, lastimosamente en estos mismos no se ha logrado demostrar un efecto de esta terapia sobre la excreción urinaria de calcio (5).

Con respecto a los efectos de la terapia sobre la calidad de vida, los estudios más recientes que se han realizado en pacientes con hipoparatiroidismo posquirúrgico han mostrado que el uso de PTH (1-34) se ha asociado con una mejor calidad de vida, la cual se comienza a evidenciar en los primeros seis meses y se mantiene hasta los 24 meses de tratamiento (10, 11).

En cuanto al uso de la PTH (1-84), el primer estudio fue el del doctor Rubin en 2010, que consistió en un estudio abierto (12) que aportó la base para el desarrollo de ensayos clínicos doble ciego controlados, siendo el estudio REPLACE el estudio pivotal que llevó a la aprobación de la molécula por parte de la FDA (13) y, posteriormente, seguido del estudio REPEAT (14). Ambos estudios confirmaron

la eficacia de la PTH (1-84) en el manejo de estos pacientes, logrando una disminución de la suplenia de calcio y la dosis de calcitriol manteniendo niveles estables de calcio (5). Estos resultados a largo plazo se han mantenido en el tiempo según los estudios realizados con periodos de seguimiento de 4 y 6 años (15, 16).

Con respecto a las indicaciones de tratamiento con PTH (1-84) las que se han descrito son: control variable e inconstante del calcio sérico, nefrolitiasis, nefrocalcinosis, depuración de creatinina disminuida o tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) menor a 60 mL/min, dosis elevadas de calcio elemental (> 2.5 gramos) y/o de vitamina D activa (> 1.5 mcg) o un trastorno gastrointestinal que limite la absorción de vitamina D y calcio (17).

En cuanto al perfil de seguridad, todas las moléculas activas de PTH tienen una advertencia por parte de la FDA debido a que los estudios murinos realizados por 18 a 24 meses observaron que la administración de dosis elevadas de PTH se asociaban con el desarrollo de osteosarcoma (5). Sin embargo, hasta la fecha no se ha documentado esta complicación en seres humanos.

En Colombia el uso de PTH (1-34) se ha reportado en dos casos de hipoparatiroidismo refractario posquirúrgico con disminución de la dosis de calcio y calcitriol, y sin aparentes efectos adversos (18), y un caso de un paciente con enfermedad renal crónica con hipoparatiroidismo posquirúrgico llevado a trasplante renal quien debutó con hipocalcemia y hiperfosfatemia severa refractaria a altas dosis de calcitriol y carbonato cálcico en quien se consideró el uso de PTH (1-34) con mejoría transitoria.

No obstante, desarrolló resistencia a la PTH (1-34) a pesar de usar dosis de 120 μ gs/día, siendo necesaria su suspensión (19).

Conclusiones

El manejo del hipoparatiroidismo ha tenido importantes avances en la última década gracias a la aprobación de la FDA de la PTH (1-84) en el 2015. No obstante, es importante tener en cuenta que es una terapia costosa y que no está disponible en todos los escenarios de práctica clínica ni en todos los países. Debido a esto, el teriparatide ofrece una alternativa importante en estos escenarios. Este reporte de caso, junto con la evidencia disponible, debe motivar la realización de estudios clínicos que orienten a los organismos de control a considerar su inclusión en las terapias aprobadas para el manejo de los pacientes con hipoparatiroidismo.

Referencias

- [1] Rachel IG, Michael TC. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 2019; 380(18): p. 1738-1747. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1800213>
↑Ver página 2
- [2] Michael M, John PB, Rajesh VT, Fadil MH, Bart LC, Lars R, et al. Hypoparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3(17055). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.56>
↑Ver páginas 2, 4
- [3] Bart LC. Epidemiology and Complications of Hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018; 47(4): p. 771-782. <https://doi.org/10.1016/j.ec1.2018.07.004>
↑Ver página 2
- [4] Jens B, Lars R, Claudio M, Dolores MS, Antonio SS, Wim VB, et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol*. 2015; 173(2): p. G1-G20. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0628> ↑Ver página 2
- [5] Gaia T, John PB. New Directions in Treatment of Hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018; 47(4): p. 901-915. <https://doi.org/10.1016/j.ec1.2018.07.013>
↑Ver páginas 4, 5
- [6] Karen KW, Jack AY, Gordon BC. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 vs. calcitriol and calcium in the treatment of hypoparathyroidism. *JAMA*. 1996; 276: p. 631-6. <https://doi.org/10.1001/jama.276.8.631>
↑Ver página 4, 5
- [7] Cusano NE, Rubin MR, Irani D, Sliney J, Bilezikian JP. Use of parathyroid hormone in hypoparathyroidism. 2013; 36(11): p. 1121-1127. <https://doi.org/10.1007/BF03346763>
↑Ver página 4
- [8] Karen KW, Chia WK, James CR, Karen D, Meg K, Donna P, 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: p. 4214-20. ↑Ver página 5

- [9] Rachel IG, Jaime S, Brahim DDS, Panagiota A, Nisan B, Marilyn H, et al. Daily parathyroid hormone 1-34 replacement therapy for hypoparathyroidism induces marked changes in bone turnover and structure. *J Bone Miner Res.* 2012; 27: p. 1811-20. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1627> ↑Ver página 5
- [10] Santonati A, Palermo A, Maddaloni E, et al. PTH(1-34) for surgical hypoparathyroidism: a prospective, open-label investigation of efficacy and quality of life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(9): p. 3590-7. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1855> ↑Ver páginas 5
- [11] Palermo A, Santonati A, Tabacco G, et al. PTH(1-34) for surgical hypoparathyroidism: a 2-year prospective, open-label investigation of efficacy and quality of life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103(1): p. 271-80. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01555> ↑Ver páginas 5
- [12] Rubin MR, Sliney J, McMahon DJ, et al. Therapy of hypoparathyroidism with intact parathyroid hormone. *Osteoporos Int.* 2010; p. 1927-34. <https://doi.org/10.1007/s00198-009-1149-x> ↑Ver página 5
- [13] Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, et al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a doubleblind, placebo- controlled, randomised, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013; 1(4): p. 275- 83. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70106-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70106-2) ↑Ver página 5
- [14] Lakatos P, Bajnok L, Lagast H, et al. An open-label extension study of parathyroid hormone RHPH(1-84) in adults with hypoparathyroidism. *Endocr Pract.* 2016;; p. 523- 32. <https://doi.org/10.4158/EP15936.0R> ↑Ver página 5
- [15] Cusano NE, Rubin MRMDJea. Therapy of hypoparathyroidism with PTH(1-84): a prospective four-year investigation of efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(1): p. 137-44. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2984> ↑Ver página 5
- [16] Rubin MR, Cusano NE, Fan WW, et al. Therapy of hypoparathyroidism with PTH(1-84): a prospective six year investigation of efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(7): p. 2742-50. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4135> ↑Ver página 5
- [17] Cardona E, Builes-Barrera A, Roman-Gonzales A. Tratamiento del hipoparatiroidismo con hormona paratiroidea. *Revista Colombiana de Endocrinología.* 2019; 6(1): p. 35-41. <https://doi.org/10.53853/encr.6.1.466> ↑Ver página 5
- [18] Arenas H, Hoyos JA, Alzate JA. Uso de paratohormona 1-34 en pacientes con hipoparatiroidismo secundario refractario. Reporte de 2 casos en la ciudad de Pereira. *Rev. Méd. Risaralda.* 2016; 22(2): p. 02-104. <https://doi.org/10.22517/25395203.9109> ↑Ver página 5
- [19] Restrepo-Valencia C, Mnajarres-Iglesias G. Fracaso de la hormona sintética paratiroidea

(teriparatide) en el tratamiento del hipoparatiroidismo posquirurgico.

Médicas UIS. 2011; 24(1): p. 97-103.
↑[Ver página 6](#)