



ARTÍCULOS ORIGINALES / Originals

TRATAMIENTO PROLONGADO CON TERIPARATIDA EN EL HIPOPARATIROIDISMO GRAVE DE DIFÍCIL MANEJO

Ariela Verónica Kitaigrodsky,^{1*} Maria Diehl,¹ Ana Maria Galich,¹ Soledad Lovazzano,¹ Liliana Santangelo,¹ Diego Giunta,² Luisa Plantalech.¹

1. Sección Osteopatías Metabólicas, Servicio de Endocrinología, Hospital Italiano de Buenos Aires.

2. Sección Investigación Clínica, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires.

Resumen

El tratamiento convencional del hipoparatiroidismo resulta insuficiente en algunos casos graves. La terapéutica con PTH1-34 es una opción para considerar. Objetivos: describir la respuesta bioquímica y densitométrica en pacientes con hipoparatiroidismo tratados con PTH1-34. Materiales y métodos: se revisaron historias clínicas de pacientes con hipoparatiroidismo bajo tratamiento convencional (calcio, calcitriol y tiazidas) o con PTH1-34. Se compararon calcemia, calciuria, fosfatemia, requerimiento de calcio y calcitriol, basal y al año de tratamiento. Se analizó la posterior evolución bajo PTH1-34 de estos parámetros, de los marcadores de remodelado y la densitometría ósea. Resultados: ocho mujeres, de 132 pacientes con hipoparatiroidismo, recibieron tratamiento con PTH1-34 (20-40 µg/día), durante 9 meses a 7 años. Presentaban hipoparatiroidismo grave con internaciones frecuentes, tenían menor calcemia ($p=0,01$), mayor fosfatemia ($p=0,03$), calciuria ($p=0,02$) y consumo de calcio y calcitriol ($p<0,001$) que los tratados en forma convencional. Al año de tratamiento con PTH1-34, aumentó la calcemia ($p=0,018$), disminuyeron los requerimientos de calcio (5,00 a 1,75 g/día, $p=0,018$) y calcitriol (0,69 a 0,20 µg/día, $p=0,002$), asemejándose a aquellos que recibieron tra-

tamiento convencional. Los marcadores de resorción se incrementaron al inicio con posterior descenso y normalización. Los cambios densitométricos fueron variables de acuerdo con la edad y el estatus óseo pretratamiento. No se observaron complicaciones graves. Conclusiones: el tratamiento con PTH1-34 permite normalizar la calcemia con menor requerimiento sustitutivo. Es importante el seguimiento con densitometría ósea sobre todo en mujeres en edad perimenopáusica o posmenopáusica. La sustitución de la hormona deficitaria es una opción para considerar en el hipoparatiroidismo de difícil manejo.

Palabras clave: hipoparatiroidismo, hipocalcemia, teriparatida, PTH1-34.

LONG TERM TREATMENT WITH TERIPARATIDE IN SEVERE CASES OF HYPOPARATHYROIDISM

Summary

Usual treatment may be insufficient in severe cases of hypoparathyroidism. Teriparatide (PTH1-34) is a therapeutical option for these patients. Objective: describe the biochemical response and bone densitometry in patients with hypoparathyroidism treated with PTH1-34.

* Correo electrónico: arielakita@gmail.com

Materials and methods: clinical records of patients with hypoparathyroidism treated conventionally (calcium, calcitriol and thiazides) or with PTH1-34 were reviewed. Calcemia, phosphatemia, calciuria, calcium and calcitriol requirements, basal and after one year of treatment were compared. The evolution of laboratory parameters, bone densitometry and bone turn-over markers was analyzed in the PTH treated group during follow up. Results: eight women of 132 patients with hypoparathyroidism were treated with PTH1-34, (20-40 µg/day) from 9 months to 7 years. Patients with PTH replacement had previously frequent hospitalizations, lower calcemia ($p=0.01$), higher urinary calcium ($p=0.03$) and phosphatemia ($p=0.02$) and received higher calcium and calcitriol doses ($p<0.001$) than the conventional group. After a year of treatment with PTH1-34 serum calcium levels improved ($p=0.018$) and calcium and calcitriol requirement decreased (5.00 to 1.75 g/day, $p=0.018$ and 0.69 to 0.20 µg/day, $p=0.002$), and became similar to the conventionally treated group. Bone resorption markers increased initially with subsequent normalization. Densitometric changes were variable according to age and pre-treatment bone status. No serious complications were observed. Conclusion: PTH1-34 treatment can normalize serum calcium with lower calcium and calcitriol requirement in patients with severe hypoparathyroidism. Periodic bone densitometry testing is necessary, mainly in peri or post menopausal women. PTH replacement is an option to consider when hypocalcemia cannot be controlled with conventional therapy.

Key words: hypoparathyroidism, hypocalcemia, teriparatide, PTH1-34.

Introducción

El tratamiento convencional del hipoparatiroidismo con calcio, vitamina D y tiazidas resulta suficiente en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, algunos de ellos, con hipoparatiroidismo grave, requieren altas dosis de

suplementos de calcio, sin lograr la normalización de sus parámetros de laboratorio. En estos casos, las internaciones son frecuentes por hipocalcemia sintomática de difícil manejo, y se ve alterada la calidad de vida.¹

Hasta hace poco tiempo, el hipoparatiroidismo era la única endocrinopatía para la cual no se disponía de una terapia de reemplazo hormonal. Los trabajos de Winer iniciaron el cambio, al utilizar la PTH1-34 para el tratamiento de esta enfermedad. La autora describe en sus trabajos normalización de la calcemia y descenso de la calciuria, sin observar diferencias de efectos adversos al comparar con la propuesta sustitutiva convencional.^{2,3,4}

Teniendo en cuenta estas investigaciones, hace unos años se inició en nuestro hospital el tratamiento con PTH1-34 (fármaco disponible en nuestro medio), en aquellos pacientes que presentaban hipoparatiroidismo grave de difícil manejo, con internaciones frecuentes y mala calidad de vida. En este trabajo describimos la experiencia. Los objetivos de este estudio son: establecer las características de los pacientes con hipoparatiroidismo grave tratados con PTH1-34, evaluar sus parámetros de laboratorio del metabolismo mineral, de remodelado óseo, los cambios en la densitometría ósea y sus requerimientos de calcio y calcitriol luego de la implementación de esta terapéutica.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de cohorte de pacientes con hipoparatiroidismo permanente, en el período comprendido entre 2003 y 2013. Se estableció la búsqueda mediante “vocablos controlados” en la historia clínica electrónica del sistema informatizado hospitalario. Se detectaron 198 casos potenciales de hipoparatiroidismo atendidos en el Hospital Italiano de Buenos Aires. Todos los datos fueron evaluados a partir de la revisión manual de la historia clínica electrónica por un especialista en osteopatías metabólicas.



Se seleccionaron los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de hipoparatiroidismo permanente (n=132). De los 132 pacientes, 119 (89%) eran referidos como hipoparatiroidismo posquirúrgico y los 13 restantes presentaban otras causas: congénito, autoinmune o idiopático. La edad media de toda la población se estimó en $55,7 \pm 16,9$ años.

El 93,9% (n: 124) de los pacientes con

hipoparatiroidismo recibían tratamiento convencional (calcio, calcitriol, tiazidas) y el 6,1% fueron tratadas con PTH1-34.

En la Tabla 1 se consignan las características de esta población: internaciones reiteradas por hipocalcemia (> 2 veces), presencia de litiasis renal, edad al diagnóstico y al inicio del tratamiento con PTH1-34, la duración, dosis diarias y tipo de esquema recibido.

Tabla 1. Características de la población que recibió tratamiento con PTH1-34.

Paciente	Internaciones reiteradas	Litiasis renal	Edad al diagnóstico (años)	Edad inicio tratamiento (años)	Tiempo de tratamiento	Dosis diaria de PTH 1-34 ($\mu\text{g}/\text{día}$) y distribución
1	Si	(+)	29	46	7 años	20-40 (días alternos)
2	Si	(-)	47	50	3 años	20 (10 cada 12 hs)
3	No	(-)	32	35	4 años	40 (20 cada 12 hs)
4	Si	(-)	41	45	9 meses	20 (1 vez por día)
5	Si	(-)	51	57	4 años	20 (1 vez por día)
6	No	(-)	71	75	4 años	40 (20 cada 12 hs)
7	Si	(+)	32	36	7 años	20-40 (días alternos)
8	Si	(-)	18	25	7 años	40 (10 cada 6 hs)

Se conformaron dos grupos:

- **Grupo convencional (GCONV):** de los 124 pacientes tratados con calcio, calcitriol y tiazidas, se seleccionó una muestra representativa en forma aleatorizada, es decir, 5 pacientes por cada paciente que recibió PTH1-34 (n: 40).

Se evaluaron calcemia (VR: 8,5-10,5 mg/dl), fosfatemia (VR: 2,7-4,5 mg/dl), calciuria (VR: <250 mg/día), índice calcio/creatinina (VR: <0,25) mediante sistema autoanalizador Au 5800 Beckman Coulter® y requerimientos diarios de calcio (g de calcio elemental/día) y calcitriol ($\mu\text{g}/\text{día}$).

- **Grupo PTH (GPTH):** se incluyeron las pacientes que recibieron tratamiento con PTH1-34, durante un período mínimo de 6 meses (n: 8). Se midieron en este grupo los

mismos parámetros que en el grupo anterior, a tiempo basal (GPTH0) y al año de tratamiento (GPTH1). Se evaluó también la evolución de los parámetros bioquímicos antedichos, de los marcadores de remodelado óseo y de la densitometría ósea.

Los marcadores de remodelado medidos en el período de tratamiento fueron: fosfatasa alcalina (FAL) por método Au 5800 Beckman Coulter (VR 31-100 UI/ml), N-telopéptidos por inmunoensayo de quimioluminiscencia competitiva VITROS® de JJ (VR 10-55 nMB-CE/mMcr), fosfatasa ácida no prostática tartrato-resistente (TRAP), medido por LX20 de Beckman Coulter® (VR 1,8-4,4 U/L). La densitometría ósea (DMO) se determinó mediante DXA en raquis lumbar (CL) y cuello femoral (CF) con un equipo Lunar Prodigy®.

Se realizaron las siguientes comparaciones entre grupos:

GCONV con GPTH0 para determinar diferencias entre poblaciones a tiempo basal.

GPTH0 con GPTH1 para evaluar la respuesta al tratamiento mediante estudios bioquímicos y consumo de calcio y calcitriol.

GCONV con GPTH1 para establecer el impacto de la medicación con PTH1-34 en relación con el tratamiento convencional en los parámetros arriba señalados.

Se informaron los resultados como mediana e intervalo intercuartil (Iq). Se realizó test de T para muestras pareadas.

Con el objetivo de evaluar las diferencias entre poblaciones disímiles, se construyó un *propensity score* mediante un modelo de regresión logística estimando la probabilidad para cada paciente de recibir PTH1-34 otorgada por la calcemia basal.

Se realizó una regresión lineal para establecer la magnitud de cambio en las distintas variables (calcemia, fosfatemia, calciuria, índice calcio/creatinina y requerimientos diarios de calcio y calcitriol) en el grupo que recibió PTH1-34, ajustando por el *propensity score* generado anteriormente y el valor de calcemia al año. Se reportaron los estimadores del modelo ajustado (coeficientes beta ajustado) y los p valor de cada modelo; se consideró significativa $p < 0,05$.

Se utilizó el software SPSS versión 19.

Resultados

En el GPTH, el hipoparatiroidismo fue de causa posquirúrgica en siete casos y en uno, idiopática. El rango de edad fue de 25 a 75 años. Las pacientes recibieron tratamiento convencional por un período de 3 a 17 años antes de iniciar el tratamiento con PTH 1-34. La duración del tratamiento con PTH1-34 fue variable (9 meses a 7 años hasta el momento de este estudio). Siete de las 8 pacientes presentaron buena tolerancia y refirieron mejoría de la calidad de vida (datos no medidos), expresada por la menor toma de comprimidos diarios y la disminución de internaciones por hipocalcemia. Una paciente suspendió el tratamiento a los 9 meses por intolerancia de la medicación (referida por náuseas y síntomas de hipotensión ortostática luego de la aplicación) y otra falleció por causa no relacionada, a los 4 años de iniciado el tratamiento. La dosis y frecuencia de aplicación de PTH1-34, como se describe en la Tabla 1, fue variable: 20 µg/día (n=3), 40 µg/día divididos en 2 a 4 aplicaciones por día (n=3) y 20-40 µg en días alternos (n=2). Al comparar los grupos a tiempo basal, como se observa en la Tabla 2, el GPTH0 presentaba hipoparatiroidismo de mayor gravedad indicado por mayor requerimiento diario de calcio y calcitriol, menor calcemia, mayor fosfatemia y mayor calciuria (datos estadísticamente significativos).

Tabla 2. Requerimiento de calcio, calcitriol y parámetros de laboratorio del grupo tratado en forma convencional y del grupo tratado con PTH1-34, previo a su inicio.

	GCONV *	GPTH *	p
Requerimiento de calcio (g/día)	2,00 (2,00)	5,00 (3,00)	<0,001
Requerimiento de calcitriol (µg/día)	0,29 (0,26)	0,69 (0,43)	<0,001
Calcemia (mg/dl)	8,50 (0,80)	7,75 (1,20)	0,01
Fosfatemia (mg/dl)	4,90 (0,90)	5,70 (1,30)	0,03
Calciuria (mg/día)	150 (184)	294 (262)	0,02
Índice calcio/creatinina urinario	0,16 (0,20)	0,27 (0,20)	0,03

GCONV: Grupo convencional - GPTH: Grupo tratado con PTH1-34. * Valores expresados en mediana (intercuartiles).



Las pacientes tratadas con PTH1-34, como se advierte en la tabla 3, presentaron al año un incremento de la calcemia acercándose al límite inferior del rango ($p=0,018$); en relación con la fosfatemia, la calciuria y el

índice Ca/Cr se observó una tendencia a la normalización.

Los requerimientos diarios de calcio y calcitriol disminuyeron en forma estadísticamente significativa al año de tratamiento.

Tabla 3. Requerimiento de calcio, calcitriol y parámetros de laboratorio, del grupo tratado con PTH1-34 basal y al año de tratamiento.

	GPTH0 *	GPTH1 *	p
Requerimiento de calcio (g/día)	5,00 (3,00)	1,75 (2,00)	0,018
Requerimiento de calcitriol ($\mu\text{g}/\text{día}$)	0,69 (0,43)	0,20 (0,33)	0,002
Calcemia (mg/dl)	7,75 (1,20)	8,30 (1,00)	0,018
Fosfatemia (mg/dl)	5,70 (1,30)	4,40 (1,30)	0,063
Calciuria (mg/día)	294 (262)	264 (298)	0,499
Índice calcio/creatinina urinario	0,27 (0,20)	0,21 (0,20)	0,236

GPTH0: grupo tratado con PTH1-34, resultado basal. GPTH1: grupo tratado con PTH1-34 al año de tratamiento. * Valores expresados en mediana (intercuartiles).

Se analizó la respuesta al año de tratamiento en el GPTH1 y se lo comparó con el GCONV, como se puede ver en la tabla 4. Los pacientes del GPTH1, de mayor gravedad inicial, mejoraron sus parámetros bioquímicos: calcemia, fosfatemia y calciuria, y alcanzaron similares valores que los pacientes del GCONV. En el grupo tratado con PTH1-34 disminuyó el requerimiento de calcio a va-

lores cercanos a los del grupo convencional ($p=0,98$). Al ajustar por la calcemia, se advierte que el GPTH, de mayor severidad inicial, logra requerir una dosis de calcio diaria significativamente menor que el GCONV (p ajustada sobre la base del *propensity score* $<0,006$), con un descenso calculado de dosis diaria de calcio de 702 mg (β ajustada $-0,702$ g/día de calcio elemental).

Tabla 4. Requerimiento de calcio, calcitriol y parámetros de laboratorio, del grupo tratado en forma convencional y del que recibió PTH1-34, luego de 1 año de tratamiento.

	GCONV *	GPTH1 *	p	p ajustada	β ajustada**
Requerimiento calcio (g/día)	2,00 (2)	1,75 (2,00)	0,98	0,006	-0,702
Calcitriol ($\mu\text{g}/\text{día}$)	0,29 (0,26)	0,29 (0,26)	0,48	0,072	-0,490
Calcemia (mg/dl)	8,50 (0,80)	8,30 (1,00)	0,92	0,49	0,20
Fosfatemia (mg/dl)	4,90 (0,90)	4,40 (1,30)	0,23	0,73	-0,101
Ca/Cr	0,16 (0,20)	0,21 (0,20)	0,11	0,66	-0,124
Calciuria (mg/día)	150 (184)	264 (298)	0,11	0,26	-0,301

GCONV: grupo tratado en forma convencional - GPTH1: Grupo que recibió PTH1-34, luego de 1 año de tratamiento. *Valores expresados en mediana (intercuartiles). ** Beta ajustada por calcemia al año y *propensity score* de recibir PTH1-34.

En el seguimiento longitudinal, los parámetros bioquímicos del GPTH (calcemia, fosfatemia y calciuria) se mantuvieron estables a 2 (n=7), 3 (n=6), 5 (n=3) y 7 años (n=2) de tratamiento.

Se observó en toda la población el incremento de la calcemia, el descenso de la fosfatemia y calciuria y un cociente Ca/Cr con parámetros dentro de rangos deseables (Figura 1).

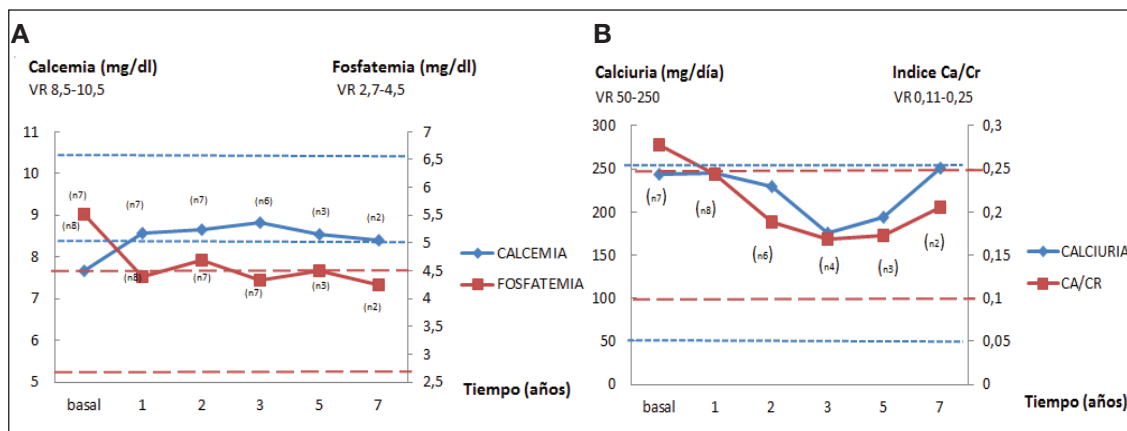


Figura 1. Evolución en el tiempo de calcemia y fosfatemia (A), calciuria e índice calcio/creatinina (B), en el grupo tratado con PTH1-34.

Al considerar los marcadores de remodelado óseo, evaluados según la metodología disponible en el período, se observaron en todos ellos un patrón de incremento, luego descenso y estabilización con las siguientes características:

A) La FAL, de un valor promedio basal de 50,7 (36-82) UI, aumentó el primer año a 95,1 (98-120) UI y a los dos años a 88,8 (42-126) UI, superando el valor normal en 4 pacientes. A los

3 años derivó en rango normal en 5 pacientes, siendo el promedio 71 (45-234) UI, pero en la paciente en peri-menopausia se elevó a 234 UI. A los 5 y 7 años se normalizó este marcador bioquímico en todas las pacientes (Figura 2 A).

B) Los marcadores de resorción (N-telopéptidos y TRAP) se incrementaron en el primero (2,8 veces el valor superior normal) y segundo año (x 1,0) con descenso a partir los 3 y 5 años (Figura 2 B,C).

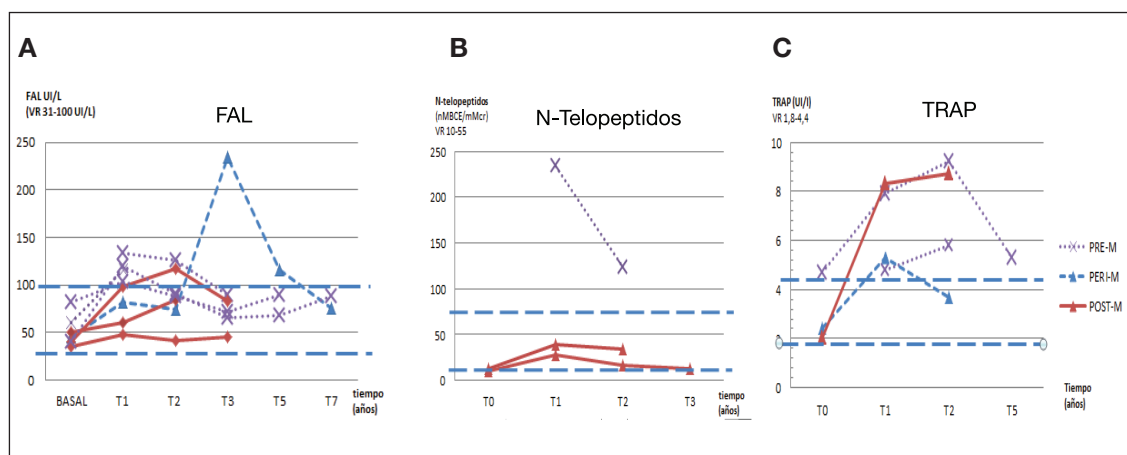


Figura 2. Fosfatasa alcalina (A), N-telopéptidos, (B) y fosfatasa ácida tartrato resistente (C) en el grupo tratado con PTH1-34, evaluado en mujeres pre, peri y posmenopausicas. FAL: Fosfatasa alcalina TRAP: fosfatasa ácida tartrato resistente.



La DMO basal era normal en las 3 pacientes premenopáusicas y en la paciente que cursaba el período de perimenopausia; las mujeres posmenopáusicas presentaban osteoporosis y osteopenia. Como se observa en la Figura 3, los cambios fueron variables según las distintas etapas de la vida. En las pacientes en premenopausia, la DMO aumentó, tanto en columna lumbar (CL) (>11-18%) como en cuello femoral (CF) (>1,6-17%), superando en dos casos los valores normales. La paciente en perimenopausia presentó mar-

cado descenso al ser tratada en principio con dosis alternas de 20- 40 $\mu\text{g}/\text{día}$ (CL <31%); entonces se disminuyó la dosis a 20 $\mu\text{g}/\text{día}$ y presentó mejoría (CL >21% y CF >14%).

La paciente posmenopáusicas que presentaba osteoporosis mejoró en CL (al año >13%, 2 años >6 %, 3 años >5 %); las otras dos, con osteopenia, se mantuvieron estables. La DMO de CF no mostró importantes variaciones en las mujeres con osteopenia e incrementó 5,9% a los 2 años en la paciente con osteoporosis (Figura 3 A, B).

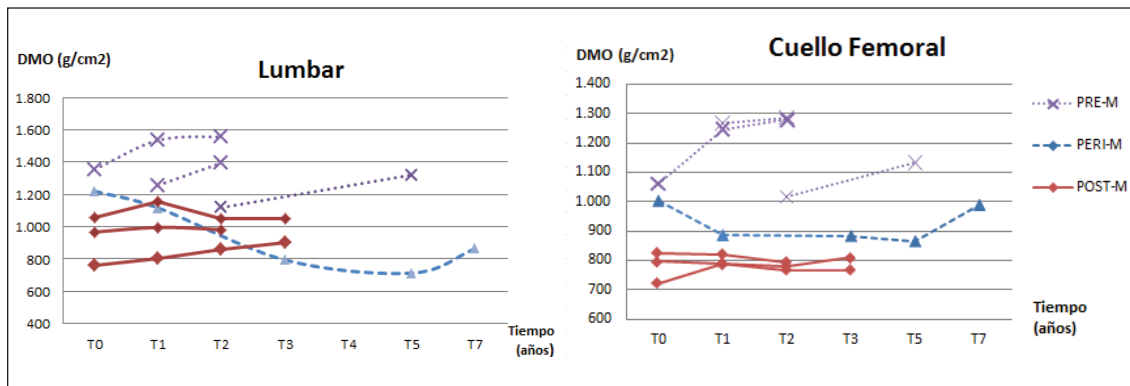


Figura 3. Densidad mineral ósea lumbar y femoral de pacientes en tratamiento con PTH1-34. PRE-M: Premenopausia. PERI-M: Perimenopausia. POST-M: Postmenopausia.

Discusión

El hipoparatiroidismo, cualquiera sea su causa, se trata con reposición de calcio, calcitriol y eventualmente tiazidas, que en la mayoría de los pacientes resulta suficiente para lograr los objetivos del tratamiento de minimizar en lo posible los síntomas de hipocalcemia, mantener la calcemia en el límite inferior del rango de referencia y evitar la hipercalcemia. En la población estudiada, el 94% de los pacientes fue tratado de manera convencional. Sin embargo, un pequeño grupo (6%), a pesar de recibir una considerable cantidad de comprimidos diarios de calcio y calcitriol, cumpliendo adecuadamente con la prescripción médica, presentaba hipocalcemia sintomática con internaciones reiteradas y en algunos casos litiasis renal. Estas situaciones graves, de

infrecuente presentación, constituyen un verdadero desafío terapéutico.

La teriparatida, fármaco con acción anabólica ósea, está indicada en el tratamiento de la osteoporosis severa o con alto riesgo de fracturas, por un lapso máximo de 24 meses. El uso en pacientes con hipoparatiroidismo es de reciente data.⁵ Los primeros estudios se adscriben a Winer, quien utilizó PTH1-34 en una población de pacientes con hipoparatiroidismo de distintas etiologías.² Otros autores publicaron recientemente sus experiencias con el uso de PTH1-84.⁶ Teniendo en cuenta estas experiencias previas, se inicia a partir del año 2006 el tratamiento con PTH1-34 en 8 pacientes de los 132 con hipoparatiroidismo.

En este estudio observamos mejoría de la calcemia con el uso de PTH1-34, coincidiendo con los estudios pioneros de Winer y cols.⁷

En nuestra experiencia, la dosis de calcio, calcitriol y teriparatida se adecuaron a la gravedad de cada caso con el fin de mantener la calcemia. La utilización del dispositivo, que se encuentra disponible para tratamiento de la osteoporosis con dosis prefijada de 20 µg, fue una limitante para individualizar y dividir la dosis de teriparatida, sin embargo se pudo llevar a una dosis mínima de 10 µg al fraccionarla en jeringas de menor volumen como las utilizadas para insulina. Las pacientes recibieron entre 1 y 4 aplicaciones por día y la dosis varió entre 20, 20-40 µg/días alternos y 40 µg/día (en 20 µg cada 12 horas o 10 µg cada 6 horas). Winer describió que el uso de 2 dosis diarias de PTH1-34 lograba mayor estabilidad de la calcemia con menor dosis diaria de medicación. En una reciente investigación propuso la administración de teriparatida mediante una bomba de infusión pulsátil, postulando que sería la forma más fisiológica, con la que obtuvo descenso del 50% de la calciuria, con disminución del 65% de la dosis de PTH (de 37±14 µg/día con dos dosis diarias a 13±4 µg/día con bomba de infusión).^{8,9}

El estudio de Rubin con PTH1-84, de vida media más prolongada, muestra que con este tipo de hormona paratiroidea se obtiene una buena respuesta de la calcemia con una aplicación cada 24 o 48 horas.⁶

Las pacientes de este estudio no solo mejoraron la calcemia, también disminuyeron en forma significativa las cantidades de calcio y calcitriol que, con el uso asociado a teriparatida, fueron similares a las del grupo control. Cuando se ajustó la dosis diaria de ambos fármacos por la calcemia se advirtió que en el grupo GPTH requirieron menores aportes de calcio y calcitriol, lo que implica una mejoría con el tratamiento en esta población. El hipoparatiroidismo, de mayor gravedad, pasó a ser un cuadro más leve, similar al de aquellos pacientes con buena respuesta al tratamiento convencional. La reducción de las dosis diarias de calcio y calcitriol fue descripta en los trabajos con PTH1-84, en los cuales se com-

probó disminución significativa del 75 y 50% del aporte de calcio y 30 y 73% de calcitriol según las experiencias de Rubin y cols. y Sijaker.^{10,11} En un caso reportado con PTH1-34, los suplementos de calcio, calcitriol e hidrocortizida fueron suspendidos a los 2 meses de inicio del tratamiento con teriparatida.¹²

Si bien no se midió en forma objetiva, las pacientes que continuaron en tratamiento refirieron mejoría de su calidad de vida en función de la menor toma de comprimidos diarios, y la disminución de las internaciones por hipocalcemia al recibir teriparatida.

El tratamiento con PTH recombinante en pacientes con osteoporosis moviliza los marcadores de remodelado óseo de una manera bifásica: elevación en los primeros meses o años y luego descenso y normalización.⁵ En esta población con hipoparatiroidismo se observaron similares variaciones. En el estudio de Winer, los marcadores de resorción aumentaron en los dos primeros años y luego se normalizaron; otra investigación evidenció aumento de la fosfatasa alcalina, N-telopéptidos, piridolina y deoxipiridolina en los primeros 12 meses que luego descendieron, con excepción de los niveles de osteocalcina, durante la terapia con PTH1-34.^{7,13} Los trabajos a 4 años con PTH1-84 arrojaron resultados coincidentes: aumento de los marcadores de remodelado con pico a los 6-12 meses, descenso subsiguiente y normalización de los valores a los 30 meses.¹⁴ En nuestra experiencia, la metodología de los marcadores bioquímicos de remodelado óseo fue variable debido a los cambios implementados por el laboratorio en el período del estudio. Sin embargo, nuestras observaciones coincidieron con los trabajos prospectivos: elevación de marcadores en los primeros años, tanto de formación (fosfatasa alcalina) como de resorción ósea y estabilización posterior.

La evaluación de la respuesta ósea mediante densitometría fue dispar en nuestra población; las pacientes tenían un rango de edad variable y se encontraban en diferentes



etapas de la vida (premenopausia, perimenopausia y posmenopausia). Las mujeres en premenopausia, con densitometría ósea normal, la incrementaron luego del tratamiento con PTH1-34; esto podría deberse a la acción sinérgica de PTH con los estrógenos endógenos. Lo contrario se observó en una mujer que ingresó en el período de la perimenopausia y se comprobó un alto remodelado óseo y acentuada disminución de la DMO en CL y CF, situación que se revirtió al disminuir la dosis de teriparatida. Este caso ilustra la necesidad de seguimiento de esta población con DMO para ajustar el esquema terapéutico. Las pacientes en menopausia presentaban en la evaluación inicial distintos grados de pérdida de masa ósea. Se observó incremento de la DMO en una paciente con osteoporosis y dos mujeres con osteopenia conservaron valores estables de densidad mineral durante el tiempo de observación. En el estudio de Winer (18-70 años) no se encontraron diferencias significativas en la densidad mineral ósea (medida en CL, CF, radio y cuerpo entero) entre el grupo tratado con PTH1-34 y el grupo convencional durante los 3 años del estudio. Sin embargo, los tratados en forma convencional presentaron aumento gradual en el cuerpo entero mientras que el grupo PTH1-34 presentó una disminución en el tercio distal del radio. En CF aumentó en ambos grupos, siendo significativo en el grupo tratado con PTH.⁷ Rubin, en el estudio a 2 años con PTH1-84 en días alternos, en una población heterogénea en edad (rango: 25-68 años) con DMO normal o supranormal, describe un aumento de densidad ósea en columna lumbar y no advierte cambios en la DMO del cuello femoral.⁶ Tal vez las respuestas sean variables teniendo en cuenta la edad de los individuos, la etapa de la vida en la cual se desarrolla el hipoparatiroidismo y el antecedente de osteoporosis, por lo cual concluimos que el seguimiento mediante DMO es recomendable, sobre todo en las pacientes que se encuentran en el período de la perimenopausia o de la menopausia, y en la población con

valores de DMO descendidos al inicio de este tratamiento.

Las variaciones observadas en la densitometría ósea se correlacionan con los estudios de microarquitectura ósea en pacientes con hipoparatiroidismo tratado con PTH1-34 o PTH1-84. Se describen en la histomorfometría aumento del volumen de hueso trabecular e incremento del número de trabéculas con disminución de la separación intertrabecular. El grosor cortical se mantiene, pero se incrementa la porosidad. En forma integrada, el tratamiento con PTH incrementa el hueso trabecular y la “trabecularización” del hueso cortical, transformando el bajo/normal recambio óseo en un estado de alto recambio, coincidiendo con el inicial aumento de los marcadores bioquímicos referidos.^{13,15}

Los efectos adversos fueron escasos en la mayoría de las pacientes; sin embargo, una de ellas debió suspenderlo por intolerancia: presentaba hipotensión, dolores lumbares, náuseas y vómitos. Las otras pacientes no presentaron complicaciones. En el estudio a 3 años de tratamiento con PTH1-34, Winer no observó diferencia significativa en la incidencia de efectos adversos entre ambos grupos, incluida la hipercalcemia. Con PTH1-84, Rubin describe que la hipercalcemia fue poco frecuente (4% de las mediciones) y se corrigió al ajustar las dosis de calcio y calcitriol.^{6,7}

El hipoparatiroidismo permanente es una enfermedad crónica, los pacientes que necesitan teriparatida lo harán por tiempo prolongado o incluso de por vida y poco se conoce sobre efectos adversos a muy largo plazo. En este estudio, la mayoría de las pacientes continúan con el tratamiento, algunas de ellas por 7 años sin presentar complicaciones de importancia. El uso de teriparatida para osteoporosis se ha limitado a 18-24 meses debido a la aparición de osteosarcoma en los estudios de toxicidad farmacológica en ratas. Como analizaron distintos autores, esto no es trasladable en forma lineal a seres humanos por varios motivos: las dosis utilizadas de PTH en

experimentación fue 200 veces mayor que la dosis terapéutica recomendada en seres humanos, durante un tiempo equivalente al 90% de su expectativa de vida en un hueso con respuesta farmacológica exagerada, debido a diferencias en la fisiología ósea.¹⁶⁻¹⁸

En más de 10 años de experiencia en el tratamiento de la osteoporosis en seres humanos no ha habido aumento en la incidencia de osteosarcoma.¹⁹ Por otro lado, los pacientes con osteoporosis tienen niveles normales de PTH, a diferencia del hipoparatiroidismo, donde se está reemplazando la hormona endógena insuficiente. Avalando esta hipótesis se reporta en la literatura el caso de una mujer con hipoparatiroidismo por mutación activante del receptor de calcio, que recibió PTH1-34 durante 14 años, desde los 6 años; aunque no pudo evitarse el desarrollo de nefrocalcinosis, mantuvo un crecimiento normal y no presentó fracturas ni aparición de osteosarcoma.²⁰

En el último año se han producido avances significativos en este tema y, recientemente, en enero de 2015, la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó el uso de PTH (Natpara®, PTH1-84) para aquellos pacientes con hipoparatiroidismo grave, advirtiendo que –por el riesgo potencial de osteosarcoma, descrito en animales y desconocido en seres

humanos– solo debe ser recomendado para aquellos pacientes cuya calcemia no pueda ser controlada con el tratamiento convencional y en quienes el beneficio supere el riesgo potencial.²¹

El tratamiento con PTH permite lograr valores adecuados de calcemia con reducción significativa de los requerimientos de calcio y calcitriol, mejoría de la calidad de vida y buena tolerancia. Teniendo en cuenta estas consideraciones, se plantea el uso de teriparatida como terapia de reemplazo en el hipoparatiroidismo grave cuando el tratamiento convencional sea insuficiente. Se considera importante evaluar la densidad mineral considerando las variaciones de la biología ósea según la edad de los pacientes.

Las reacciones adversas en general son escasas. La teriparatida (disponible en nuestro medio) y la PTH1-84 son opciones de terapia sustitutiva en pacientes con hipoparatiroidismo de difícil manejo o con intolerancia al tratamiento convencional.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de intereses.

(Recibido: julio 2015.

Aceptado: agosto 2015).

Referencias

1. Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ, et al. The effect of PTH(1–84) on quality of life in hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:2356-61.
2. Winer KK, Yanovski JA, Cutler GB Jr. Synthetic human parathyroid hormone 1–34 vs. calcitriol and calcium in the treatment of hypoparathyroidism. *JAMA* 1996; 276:631-6.
3. Winer KK, Sinaï N, Peterson D, Sainz B Jr, Cutler GB Jr. Effects of once versus twice-daily parathyroid hormone 1–34 therapy in children with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3389-95.
4. Winer KK, Sinaï N, Reynolds J, Peterson D, Dowdy K, Cutler GB. Long term treatment of 12 children with chronic hypoparathyroidism: A randomized trial comparing synthetic human parathyroid hormone 1–34 versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2680-8.
5. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Ef-



- fect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344:1434–41.
6. Rubin MR, Sliney J. Jr, McMahon D J, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Therapy of hypoparathyroidism with intact parathyroid hormone. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1927-34.
 7. Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, et al. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1–34) versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4214–20.
 8. Winer KK, Yanovski JA, Sarani B, Cutler GB Jr. A randomized, crossover trial of once-daily versus twice-daily parathyroid hormone 1–34 in treatment of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3480–6.
 9. Winer KK, Zhang B, Shrader JA, et al. Synthetic human parathyroid hormone 1–34 replacement therapy: A randomized crossover trial comparing pump versus injections in the treatment of chronic hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:391-9.
 10. Sikjaer T, Rejnmark L, Rolighed L. The effect of adding PTH (1–84) to conventional treatment of hypoparathyroidism: a randomized, placebo-controlled study. *J Bone Miner Res* 2011; 26:2358–70.
 11. Cusano N, Rubin MR, Sliney J. Jr, Bilezikian JP. Mini-review: new therapeutic options in hypoparathyroidism. *Endocrine* 2012; 41:410–4.
 12. Angelopoulos NG. Sporadic hypoparathyroidism treated with teriparatide: a case report and literature review. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115:50–4.
 13. Gafni RI, Brahim JS, Andreopoulou P, et al. Daily parathyroid hormone 1–34 replacement therapy for hypoparathyroidism induces marked changes in bone turnover and structure. *J Bone Miner Res* 2012; 27:1811–20.
 14. Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ, et al. Therapy of hypoparathyroidism with PTH (1–84): a prospective four-year investigation of efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2013; 98:137–44.
 15. Rubin MR, Dempster DW, Sliney Jr. J, et al. PTH(1–84) Administration Reverses Abnormal Bone-Remodeling Dynamics and Structure in Hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2011; 26:2727–36.
 16. Vahle JL, Sato M, Long GG, et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1–34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol* 2002; 30:312–21.
 17. Jolette J, Wilker CE, Smith SY, et al. Defining a noncarcinogenic dose of recombinant human parathyroid hormone 1–84 in a 2-year study in fischer 344 rats. *Toxicol Pathol* 2006; 34:929–40.
 18. Vahle JL, Sato M, Long GG, et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1–34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol* 2012; 30:312–21.
 19. Cipriani C, Irani D, Bilezikian JP. Safety of osteoanabolic therapy: a decade of experience. *J Bone Miner Res* 2012; 27:2419–28.
 20. Theman TA, Collins MT, Dempster DW, et al. PTH (1–34) replacement therapy in a child with hypoparathyroidism caused by a sporadic calcium receptor mutation. *J Bone Miner Res* 2009; 24:964–73.
 21. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves Natpara to control low blood calcium levels in patients with hypoparathyroidism (2015, January 23). <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm431358.htm> Acceso julio 2015.