

Reducción en los requerimientos de calcio oral y de 1-25 dihidroxi-vitamina D en pacientes con hipoparatiroidismo posquirúrgico tratados con teriparatida (PTH₁₋₃₄)

Leticia Eugenia Gutiérrez-Cerecedo^{1*}, Alma Vergara-López², José Vicente Rosas-Barrientos¹
y Miguel Ángel Guillén-González²

¹Hospital Regional 1.º de octubre ISSSTE; ²CMN 20 de Noviembre ISSSTE. Ciudad de México, México

Resumen

El objetivo del estudio es evaluar el efecto de la administración diaria de 20 µg de hormona paratiroidea (PTH) recombinante (PTH₁₋₃₄) sobre las concentraciones de calcio sérico (Ca_s) y sobre los requerimientos de calcio oral, en pacientes con hipoparatiroidismo de difícil control. Es un estudio prospectivo, longitudinal, de intervención, analítico, en pacientes tratados con dosis altas de calcio (> 7 g/día) con intolerancia al tratamiento y/o síntomas de hipocalcemia. Se compararon niveles de Ca_s y fósforo sérico (P_s), excreción de calcio urinario, dosis de calcio oral y 1-25 dihidroxi-vitamina D (calcitriol) antes y después de la administración de PTH₁₋₃₄ durante 3 meses promedio, en pacientes con hipoparatiroidismo posquirúrgico. Se estudiaron 16 pacientes, con requerimientos de calcio elemental oral de 22.5 ± 16 g/día y de calcitriol 0.79 ± 0.4 µg/día. El Ca_s al inicio del estudio era 7.6 ± 1.2 y P_s 5.4 ± 0.76 mg/dl. Después de la administración de PTH₁₋₃₄, el Ca_s fue de 9 ± 0.69 mg/dl (p = 0.007) y el P_s de 4.5 ± 0.87 mg/dl (p = 0.003). Las dosis de calcio oral y calcitriol mostraron reducción significativa (p = 0.0001 y 0.001, respectivamente). Conclusión: El uso de PTH recombinante normaliza los valores de Ca_s y P_s, con disminución de los requerimientos de calcio oral y calcitriol.

PALABRAS CLAVE: Hipoparatiroidismo. Teriparatida.

Abstract

The objective of the study is to evaluate the effect of daily administration of recombinant parathyroid hormone (PTH₁₋₃₄), 20 µg, on serum calcium concentrations (Cas), and the requirements of oral calcium and calcitriol in patients with hypoparathyroidism. It is a prospective, longitudinal study, analytical, with intervention, in patients treated with high doses of calcium (> 7 g/day), with symptoms of hypocalcemia and/or intolerant to treatment. Serum levels of phosphorus (Ps) and Cas, urinary calcium excretion, oral doses of calcitriol and calcium were compared before and after administration of teriparatide, for three months on average, in patients with post-surgical hypoparathyroidism. We studied 16 patients with oral elemental calcium requirements of 22.5 ± 16 g/day of calcitriol 0.79 ± 0.4 µg/day. Cas at baseline was 7.6 ± 1.2 and Ps 5.4 ± 0.76 mg/dl. After administration of teriparatide, Cas was 9.0 ± 0.69 mg/dl (p = 0.007) and Ps of 4.5 ± 0.87 mg/dl (p = 0.003). Doses of calcium and calcitriol showed a statistically significant reduction (p = 0.0001 and 0.001, respectively). We conclude that use

Correspondencia:

*Leticia Eugenia Gutiérrez-Cerecedo
Servicio de Medicina Interna - Endocrinología
Hospital Regional 1.º de Octubre, ISSSTE
Av. Instituto Politécnico Nacional, 1669
Col. Magdalena de las Salinas, Del. Gustavo A. Madero
C.P. 07760, Ciudad de México, México
E-mail: leteug@yahoo.com.mx

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Fecha de recepción: 05-02-2015

Fecha de aceptación: 20-04-2015

of recombinant parathyroid hormone can normalize Cas and Ps, with reduction in oral calcium and calcitriol requirements.
(Gac Med Mex. 2016;152:322-8)

Corresponding author: Leticia Eugenia Gutiérrez-Cerecedo, leteug@yahoo.com.mx

KEY WORDS: Hypoparathyroidism. Teriparatide.

Introducción

El hipoparatiroidismo es una de las últimas deficiencias endocrinas clásicas cuyo tratamiento todavía no incluye la administración de la hormona faltante. La terapia habitual consiste en calcio oral, calcitriol y quelantes de fósforo a diferentes dosis, y sus objetivos son evitar los síntomas de hipocalcemia, aminorar la hiperfosfatemia y mantener el Ca_s en niveles aceptables bajos, para evitar hipercalciuria; en ocasiones, añadimos diuréticos tiazídicos para alcanzar este último objetivo^{1,2}. Aun cuando el paciente tenga un buen apego a las indicaciones médicas se presentan fluctuaciones importantes en los niveles de Ca_s a lo largo del tiempo, de tal forma que el tratamiento a largo plazo puede representar un gran reto, en parte porque algunos pacientes requieren dosis altas de calcio oral, lo que ocasiona efectos adversos. Es habitual que un mismo paciente alterne datos de hipocalcemia que pueden incluso poner en peligro su vida, con signos y síntomas secundarios a los efectos adversos de las dosis altas de calcio oral³.

Este rezago en el tratamiento del hipoparatiroidismo, en relación al tratamiento del resto de las deficiencias hormonales, es en parte debido a que el hipoparatiroidismo primario es una entidad relativamente rara; la etiología más frecuente es la remoción inadvertida o el daño permanente de las glándulas paratiroides en una cirugía de cuello. El hipoparatiroidismo transitorio posquirúrgico es relativamente común (6.9 a 46%), pero el crónico, definido como el que permanece por lo menos 6 meses, es más raro (0.9 a 1.6%)⁴. La prevalencia del hipoparatiroidismo posquirúrgico se estima en aproximadamente 22 por 100,000 individuos. El hipoparatiroidismo autoinmune y el que forma parte de algunos síndromes genéticos son todavía más raros.

Desde el año 2002, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de la PTH para el tratamiento de la osteoporosis; aunque resulta atractivo su empleo en el hipoparatiroidismo es apenas hasta el 23 de enero de este año 2015, cuando la FDA aprobó el uso de PTH recombinante (PTH₁₋₈₄Natpara®), en el tratamiento del hipoparatiroidismo; sin embargo este fármaco

no está disponible en México, a diferencia de la PTH₁₋₃₄ (Forteo®), que se ha usado desde 2002 en el tratamiento de la osteoporosis, que está disponible en México, pero que no cuenta con la autorización de la FDA para el tratamiento del hipoparatiroidismo.

En las últimas décadas se han publicado tanto estudios observacionales como aleatorizados controlados, empleando PTH₁₋₃₄⁵⁻¹⁰ o PTH intacta (PTH₁₋₈₄) en el tratamiento de pacientes con hipoparatiroidismo^{11,12}.

Basados en la dificultad que pueden tener algunos pacientes para mantener a largo plazo los niveles de Ca_s dentro de límites normales, sin presentar los efectos adversos de las dosis altas de calcio oral, se decidió realizar el presente estudio que tiene como objetivo evaluar el efecto de la administración diaria de PTH₁₋₃₄ sobre las concentraciones de Ca_s y P_s y sobre los requerimientos de calcio oral y calcitriol, en pacientes con hipoparatiroidismo de difícil control.

Material y métodos

Este es un estudio prospectivo, longitudinal, de intervención, analítico, en pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de hipoparatiroidismo posquirúrgico, tratados con dosis altas de calcio (calcio elemental > 7 g/día) con intolerancia al tratamiento y/o síntomas de hipocalcemia a pesar de varios ajustes. Se compararon niveles de Ca_s y P_s, excreción de calcio urinario, dosis de calcio oral y calcitriol, antes y después de la administración de PTH₁₋₃₄.

Todos los pacientes fueron tratados en el Servicio de Endocrinología del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE. En la consulta inicial, después de firmar un formato de consentimiento informado y de haberseles explicado los procedimientos del estudio, se les explicó la técnica de administración de la PTH₁₋₃₄ y se indicó una dosis subcutánea de 20 mg cada 24 horas; en forma simultánea se inició la reducción de las dosis iniciales de calcio y calcitriol. Las citas subsecuentes de los pacientes fueron cada 8 a 10 días y en cada una de ellas se interrogaron datos de hipocalcemia (parestias, tetania, bronco o laringoespasma y crisis convulsivas), se evaluaron efectos secundarios a la administración del calcio oral (ardor epigástrico, diarrea,

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

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

IMC: índice de masa corporal; TT: tiroidectomía total.

distensión abdominal) y efectos secundarios a la administración de la PTH₁₋₃₄ como náusea, mareo, cefalea, hipotensión ortostática o reacciones alérgicas cutáneas. En la exploración física de todos los pacientes se buscaron los signos de Trousseau y de Chvostek. También se revisaron resultados de Ca_s y P_s. Si los niveles del Ca_s eran superiores a 9 mg/dl, se redujeron las dosis de calcio oral en un 25%, por el contrario si el nivel del Ca_s era inferior a 8 mg/dl, se incrementaron las dosis de calcio en un 25%, sin modificar la dosis de PTH₁₋₃₄. Al alcanzar niveles de calcio en sangre entre 8 y 9 mg/dl se solicitaron, además de niveles de Ca_s y P_s, calcio en orina de 24 horas y relación calcio/creatinina (Ca/Cr) urinaria. El seguimiento de los pacientes fue de 3 meses en promedio (rango 1 a 8 meses) y recibieron en promedio 6.6 consultas (5 a 8), hasta que se estabilizaron los niveles de Ca_s y las dosis de calcio oral y calcitriol.

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

Métodos estadísticos: Se realizó estadística descriptiva, frecuencia, promedio y desviación estándar. Para la comparación de variables cuantitativas se utilizó estadística para grupos dependientes, la prueba de Wilcoxon con un alfa de 0.05.

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 PTH₁₋₃₄; finalmente quedó una muestra de 16 pacientes.

De los 16 pacientes restantes con hipoparatiroidismo, se estudiaron 15 mujeres y un hombre, con una edad promedio de 54 \pm 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 (Tabla 1).

El tiempo de evolución del hipoparatiroidismo fue de 10 \pm 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 \pm 16 g de calcio elemental, en forma de cucharadas cafeteras 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 μ g y la mínima de 0.25 μ g/día. Un único 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 Ca_s promedio de 7.6 \pm 1.2 mg/dl y un fósforo de 5.4 \pm 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 \pm 152 mg/dl y sus requerimientos de calcio elemental iniciales.

Antes de iniciar el tratamiento con PTH₁₋₃₄, 14 de los 16 pacientes (88%) presentaban casi diariamente datos clínicos de hipocalcemia, como parestesias, o positividad de los signos de Chvostek o de Trousseau.

El 100% de los pacientes presentaba por lo menos un síntoma compatible con hipocalcemia o 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 2. Perfil mineral basal y requerimientos basales de calcio elemental

	Promedio ± 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/24 h)	22.53 ± 16.6	7.8	72

*sérico.
†urinario.

Tabla 3. Efectos secundarios de las dosis de calcio oral

	Número de pacientes (%)
Ardor epigástrico	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 PTH₁₋₃₄ fue de 20 µg cada 24 horas en todos los pacientes. En una paciente la dosis final fue de 20 µg cada 24 horas y 20 µg cada 12 horas, en días alternos, el resto de los pacientes utilizó una aplicación (20 µg) al día.

Los pacientes requirieron entre 3 y 5 consultas para estabilizar las dosis de calcio, calcitriol y PTH₁₋₃₄ y conseguir un Ca_s ≥ de 8 mg/dl.

El Ca_s 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 P_s al final del estudio fue de 4.5 ± 0.87 mg/dl con una diferencia estadísticamente significativa en relación al valor de fósforo basal (p = 0.003). No hay diferencia significativa entre los valores de calcio urinario al inicio y al final del estudio (229 ± 121 final vs. 211 ± 152 mg/24 h inicial, p = 0.326), ni en la relación urinaria Ca/Cr (p = 0.205) o en el producto Ca_s/P_s (p = 0.379). Tabla 4.

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 PTH₁₋₃₄, lo que representa una

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

	Inicial (promedio ± DS)	Final (promedio ± DS)	p
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/24 h)	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

Prueba de Wilcoxon. DS: desviación estándar.

Tabla 5. Porcentaje de reducción en las dosis de calcio oral y calcitriol en cada uno de los pacientes

Paciente	% de reducción en la dosis de calcio oral	% de reducción en la dosis de calcitriol
1	51.3	33
2	100	66
3	98.8	75
4	70	50
5	66.7	66
6	83.4	0
7	62.5	66
8	50	0
9	83	0
10	88.5	0
11	71.8	50
12	98.3	83
13	72.4	50
14	68	66
15	75	50
16	100	66

reducción del 78% en los requerimientos de calcio.

En relación con el calcitriol la dosis final fue de $0.35 \mu\text{g}/\text{día} \pm 0.18$, con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.001$) en relación con la dosis al inicio del estudio, con reducción promedio de $0.43 \pm 0.36 \mu\text{g}/\text{día}$, representando una reducción del 44.7% en relación con la dosis inicial de calcitriol. Tabla 4.

La reducción del 50% o más en la dosis de calcio oral se consiguió en el 100% de los pacientes; el 68% de los pacientes redujeron la dosis de calcitriol en 50% o más, 4 pacientes (25%) se mantuvieron con la misma dosis y un paciente redujo la dosis en un 33%. Tabla 5.

Al evaluarse los síntomas asociados al inicio del tratamiento con PTH_{1-34} , 50% de los pacientes (8/16) no presentaron síntoma alguno 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%). Sin embargo, estos síntomas desaparecieron en promedio a las 2 semanas tras la administración de PTH_{1-34} . Al final del estudio, 100% de la muestra negó síntomas relacionados con la administración de PTH_{1-34} .

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 otro 50% una mejoría parcial.

El tiempo máximo de seguimiento fue de 26 meses en una paciente y el mínimo fue de 6 meses.

Discusión

El objetivo general de este estudio fue demostrar que la administración diaria de PTH_{1-34} ayuda a mantener las concentraciones normales de Ca_s , a la vez que disminuye los requerimientos de calcio oral y calcitriol en pacientes con hipoparatiroidismo de difícil control, definido este por las considerables variaciones presentadas en los requerimientos de calcio y/o la persistencia de datos de hipocalcemia y/o de efectos adversos a las dosis altas del calcio oral.

En este trabajo se comprobó que los valores de Ca_s , tras la aplicación de PTH_{1-34} , logran mantenerse en valores normales, con la disminución concomitante de las dosis de calcio oral y calcitriol, con diferencia estadística significativa, mismos datos que se han reportado en estudios previos⁵⁻¹⁰; de igual forma se observó disminución y normalización de los niveles de P_s .

Aunque se ha informado que también ocurre normalización de la excreción de calcio urinario de 24 h y por ende normalización de la relación Ca/Cr urinarios, tras el uso de PTH_{1-34} , nosotros no encontramos mejoría en estos parámetros, al igual que en el estudio de Sikjaer¹² y de Winer, et al.⁷, que encontraron reducción en el calcio urinario en 24 horas por debajo del límite superior de referencia en el grupo tratado con PTH_{1-34} , pero sin diferencia estadística significativa con el grupo tratado convencionalmente.

En cuanto a los efectos adversos presentados por los pacientes de nuestro estudio, son semejantes a los descritos en los estudios controlados con placebo; en ningún paciente se tuvo que suspender el tratamiento por eventos adversos y estos desaparecieron, en promedio a las 2 semanas del inicio del tratamiento⁵⁻¹¹.

De acuerdo a los resultados de este y otros estudios no hay duda de la utilidad de la PTH_{1-34} en el tratamiento de pacientes con hipoparatiroidismo; sin embargo, hasta el momento, no hay suficiente experiencia en su uso a largo plazo.

Actualmente existen dos formas de PTH recombinante, la PTH_{1-84} y la PTH_{1-34} . En noviembre de 2002 la FDA aprobó la PTH_{1-34} para el tratamiento de la osteoporosis, su uso está limitado a 2 años y solamente en aquellos pacientes con un riesgo de fractura

substancial¹³. El 23 de enero de 2015 la FDA aprobó el uso de PTH recombinante₁₋₈₄ (Natpara®) para el tratamiento del hipoparatiroidismo, basados en un estudio farmacológico y en 4 de eficacia y seguridad. El estudio pivote para la aprobación fue el REPLACE, multicéntrico, con 134 pacientes con un seguimiento de 24 semanas¹⁴; el primer estudio se remonta a 1996 cuando se administró PTH₁₋₃₄ a 10 pacientes adultos hipoparatiroides, que recibieron tratamiento por 12 semanas⁵; este estudio piloto fue seguido por uno aleatorizado cruzado de 28 semanas comparando la administración de PTH₁₋₃₄ una vez al día con dos dosis al día; los sujetos aleatorizados a dos dosis al día presentaron menores variaciones en los niveles de Ca_s y normalizaron el calcio urinario⁷. Posteriormente el régimen de dos dosis se seleccionó para un estudio aleatorizado de 3 años comparando PTH₁₋₃₄ con calcio y calcitriol en 27 sujetos; los niveles de Ca_s fueron semejantes en ambos brazos, la media de calcio urinario fue normal en los sujetos tratados con PTH pero sin diferencia estadísticamente significativa con el grupo control; en nuestro estudio tampoco observamos diferencia entre los niveles de calcio urinario antes y después del tratamiento con PTH₁₋₃₄. Estos resultados se han reproducido tanto en adultos, como en niños⁸⁻¹⁰. Todavía faltan estudios para evaluar la seguridad del tratamiento con PTH a largo plazo ya que los estudios más largos la han usado por 4 años; contamos con el trabajo publicado en 2009 por KK Winer, en el que se describe el caso de una mujer de 20 años en tratamiento con PTH₁₋₃₄ desde los 6 años 2 meses de edad, concluyendo que su uso puede ser seguro a largo plazo, incluso en niños¹⁵. La seguridad de la PTH₁₋₃₄ se ha revisado recientemente con especial referencia a los reportes de osteosarcoma en ratas, a quienes se les administró 3 a 60 veces la dosis equivalente a la dosis en humanos, por un periodo equivalente para el hombre de 75 años^{16,17}. Los ya casi 12 años de historia de la PTH como tratamiento para la osteoporosis no proveen evidencias de que el osteosarcoma sea un riesgo cuando se usa PTH₁₋₃₄ o PTH₁₋₈₄ por 2 años^{18,19}.

El tratamiento con calcio oral y vitamina D y/o sus metabolitos o sus análogos son la piedra angular del tratamiento del hipoparatiroidismo, pero no están exentos de efectos secundarios gastrointestinales, o bien no es raro que se presenten hipercalcemia e hipercalcemia con el consecuente riesgo de nefrolitiasis y nefrocalcinosis. La hiperfosfatemia tampoco es rara y puede conducir a calcificaciones de tejidos blandos y de ganglios basales.

La diferencia más importante de nuestro estudio en relación a otros es que solamente fueron seleccionados pacientes con hipoparatiroidismo de difícil control, que usaban dosis altas de calcio y calcitriol y que a pesar de estas dosis presentaban episodios de hipocalcemia, frecuentemente condicionados por la aparición de los efectos adversos provocados por las altas dosis de calcio oral empleadas.

La debilidad de este estudio es su diseño, ya que no es un estudio clínico controlado con placebo, además de que tiene un número reducido de pacientes, pues incluyó a un solo centro.

La PTH₁₋₃₄ no está aprobada para el tratamiento del hipoparatiroidismo en nuestro país a pesar de que hay ventajas potenciales; además de las encontradas en este estudio, se han demostrado otras, como son la reducción en la excreción de calcio urinario, disminución en las calcificaciones de tejidos blandos, y mejoría en la calidad de vida. También se ha descrito que el tratamiento con PTH₁₋₃₄ puede contrarrestar el incremento en la masa ósea observado en los pacientes con hipoparatiroidismo, con mejoría en la calidad ósea, ya que la dinámica del tejido óseo puede regresar a la semejante a un estado euparatiroideo^{12,20,21}.

De acuerdo a los resultados de nuestro estudio, concluimos que la PTH₁₋₃₄ puede ser un tratamiento adyuvante en el control de los pacientes con hipoparatiroidismo de difícil control, que requieren dosis altas de calcio oral, que presentan intolerancia a esas dosis y/o que presentan dificultad para mantener estables los niveles de Ca_s por la aparición frecuente de efectos adversos al calcio oral. Las dosis recomendables de PTH₁₋₃₄, de acuerdo a nuestro estudio, pueden ser 20 mg cada 24 horas, pues el objetivo no es sustituir con este análogo el tratamiento convencional con calcio oral y calcitriol, sino únicamente evitar los efectos secundarios al consumo de altas cantidades de calcio, favorecer la estabilización del Ca_s y mejorar la calidad de vida del paciente. Una dosis mayor de PTH₁₋₃₄ no es recomendable pues carecemos de información de los efectos secundarios a largo plazo, además de que el costo del tratamiento, de por sí ya alto con una sola dosis, aumentaría sustancialmente, sobre todo comparado con el costo del tratamiento habitual con calcio y calcitriol, que debe considerarse como la primera línea de tratamiento.

Los resultados mostrados son promisorios, pero la falta de estudios de seguridad a largo plazo y el alto costo del medicamento son parámetros que, en nuestro país, deben ser tomados en cuenta en la selección de los pacientes que pueden beneficiarse con este tratamiento.

Bibliografía

1. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT, et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res.* 2011;26(10):2317-37.
2. De Sanctis V, Soliman A, Fiscina B. Hypoparathyroidism: from diagnosis to treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012; 19:435-42.
3. Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, et al. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12): 4507-14.
4. Zarnegar R, Brunaud L, Clark OH. Prevention, evaluation and management of complications following thyroidectomy for thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003;32:483-502.
5. 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.
6. Winer KK, Yanovski JA, Sarani B, Cutler GB Jr. A randomized, cross-over trial of once-daily versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 in treatment of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83: 3480-6.
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, Sinaii 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.
9. Winer KK, Sinaii N, Reynolds J, Peterson D, Dowdy K, Cutler GB Jr. 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.
10. 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.* 2011;97:391-9.
11. Rubin MR, Sliney J Jr, McMahon DJ, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Therapy of hypoparathyroidism with intact parathyroid hormone. *Osteoporos Int.* 2010;21:1927-34.
12. Sikjaer T, Rejnmark L, Thomsen JS, et al. Changes in 3-dimensional bone structure indices in hypoparathyroid patients treated with PTH(1-84): a randomized controlled study. *J Bone Miner Res.* 2012;27:781-8.
13. Tashjian A Jr, Gagel RF. Teriparatide [Human PTH(1-34)]: 2.5 years of experience on the use and safety of the drug for the treatment of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2006;21(3):354-65.
14. Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, et al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1:275-83.
15. 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(5):964-73.
16. Vahle JL, Sato M, Long GC, 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. Jollette 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. Andrews EB, Gilsenan AW, Midkiff K, et al. The US postmarketing surveillance study of adult osteosarcoma and teriparatide: Study design and findings from the first 7 years. *J Bone Mineral Res.* 2012; 27:2429-37.
19. Cipriani C, Irani D, Bilezikian JP. Safety of osteoanabolic therapy: a decade of experience. *J Bone Miner Res.* 2012;27:2419-28.
20. Rejnmark L, Sikjaer T, Underbjerg L, Mosekilde L. PTH replacement therapy of hypoparathyroidism. *Osteoporos Int.* 2013;24:1529-36.
21. Rubin MR, Bilezikian JP. Hypoparathyroidism: clinical features, skeletal microstructure and parathyroid hormone replacement. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010;54(2):220-6.