

Pilares para el enfoque y tratamiento adecuado del paciente con hipoparatiroidismo

Alejandro Roman-Gonzalez¹, Julián Zea-Lopera², Sergio Alberto Londoño-Tabares²,
Carlos Alfonso Builes-Barrera¹, Alvaro Sanabria³

RESUMEN

El hipoparatiroidismo es definido como hipocalcemia en presencia de hormona paratiroidea baja (< 20 pg/mL) o indetectable. Es una enfermedad rara con una prevalencia estimada de 37 casos por 100.000 habitantes. Aunque la etiología es variada, la causa más frecuente, en 75 % de los casos, es el hipoparatiroidismo posoperatorio. Esta situación puede ocurrir en cualquier cirugía de cuello, pero es más frecuente en la resección de tiroides. Otras causas infrecuentes incluyen trastornos autoinmunes como el síndrome poliglandular tipo 1, desórdenes genéticos como la anomalía de DiGeorge o trastornos funcionales como la hipomagnesemia. Los síntomas agudos más importantes de la hipocalcemia son la irritación neuromuscular, como parestesias y convulsiones. Crónicamente se pueden presentar calcificaciones en varios sitios del cuerpo incluyendo los ganglios basales. El diagnóstico y enfoque de esta enfermedad parte de un valor disminuido de calcio combinado con PTH menor de 20 pg/mL, siempre excluyéndose hipomagnesemia. Además, debe solicitarse fósforo y calciuria de 24 horas. El tratamiento se realiza con reposición oral de calcio y vitamina D activa (calcitriol). En algunos casos con hipercalciuria se pueden usar diuréticos tipo tiazida. Recientemente se aprobó en Estados Unidos y Europa, el uso de hormona recombinante paratiroidea 1-84 en pacientes con hipoparatiroidismo que no estén controlados fácilmente con calcio y calcitriol o en aquellos que tengan complicaciones o deterioro en la calidad de vida.

PALABRAS CLAVE

Calcio; Fósforo; Hipocalcemia; Hipoparatiroidismo; Paratiroides

¹ Profesor, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia. Internista Endocrinólogo, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia.

² Residente de Medicina Interna, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

³ Profesor Asociado, Departamento de Cirugía, Universidad de Antioquia, Clínica Vida, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Alejandro Román-González; alejoroman@gmail.com

Recibido: agosto 16 de 2017

Aceptado: noviembre 9 de 2017

Cómo citar: Román-González A, Zea-Lopera J, Londoño-Tabares SA, Builes-Barrera CA, Sanabria A. Pilares para el enfoque y tratamiento adecuado del paciente con hipoparatiroidismo. *Iatreia*. 2018 Abr-Jun;31(2):155-165. DOI 10.17533/udea.iatreia.v31n2a04.

SUMMARY

Hypoparathyroidism: Basis for the approach and appropriate treatment

Hypoparathyroidism is an infrequent disorder. The main characteristic is low calcium with low PTH. The estimate prevalence is 37 cases per 100.000 inhabitants. The most frequent cause (75 % of all cases) is removal of parathyroid gland during neck surgery. Other causes are polyglandular autoimmune syndrome type 1, genetic disorders such as DiGeorge anomaly, or functional disorders like hypomagnesemia. Hypocalcemia may produce neuromuscular symptoms and seizures. Chronic manifestations include ectopic calcifications. The diagnosis of hypoparathyroidism is made when calcium is below normal in presence of low or undetectable PTH (< 20 pg/mL). Magnesium, phosphorus and 24-hour urine calcium should be measured in all patients with hypoparathyroidism. The management of this disease is with calcium supplements plus active vitamin D (calcitriol). In some cases, with hypercalciuria, a thiazide diuretic may be used. Recently, the use of recombinant PTH 1-84 was approved in the United States and Europe. This treatment is indicated in patients with uncontrolled hypoparathyroidism despite increasing doses of calcium and calcitriol or in patients with complications of hypoparathyroidism or decreased quality of life

KEY WORDS

Calcium; Hypocalcemia; Hypoparathyroidism; Parathyroid; Phosphorus

INTRODUCCIÓN

El hipoparatiroidismo es una enfermedad infrecuente que deteriora la calidad de vida de los pacientes (1-5). Las personas con este diagnóstico requieren suplementación de calcio y análogos de vitamina D, como el calcitriol, de por vida. Un control inadecuado puede producir convulsiones, parestesias, deterioro cognitivo y crisis de hipocalcemia que requieren atención urgente (5). La falta de familiaridad con esta entidad por parte del médico de cuidado primario puede generar diagnósticos errados, retrasos en el diagnóstico e instauración tardía del tratamiento.

Era la única enfermedad endocrina caracterizada por hipofunción para la que no existía un replazo hormonal, hasta que fue aprobado el uso de hormona paratiroidea (PTH) recombinante 1-84 (NATPARA®) en el año 2015 (6-8). Esta revisión pretende evaluar el estado de arte actual de la enfermedad y presentar bases futuras para la investigación de esta condición poco conocida en nuestro medio.

GENERALIDADES

El hipoparatiroidismo es una deficiencia endocrina poco frecuente, caracterizada por concentración inadecuada de PTH en sangre, que genera hipocalcemia e hiperfosfatemia (1, 2). Se debe diferenciar del pseudohipoparatiroidismo (9, 10), que es bioquímicamente similar pero con PTH elevada, dado que existe resistencia a su acción en los órganos periféricos pero no disminución de su síntesis. Actualmente se considera una enfermedad huérfana (4), según lo estableció la comisión europea en enero del 2014 (3, 11, 12).

EPIDEMIOLOGÍA

En Estados Unidos se habían diagnosticado 58.763 pacientes con hipoparatiroidismo crónico (13). La prevalencia aproximada fue de 37 casos por cada 100.000 habitantes, de los cuales 8 casos por cada 100.000 habitantes fueron de etiología no quirúrgica y 29 por cada 100.000 fueron posquirúrgicos (3, 4, 13). Otros estudios realizados en Dinamarca, encontraron una prevalencia de 22 casos por cada 100.000 habitantes para el hipoparatiroidismo posquirúrgico y 2,3 casos por cada 100.000 habitantes fueron de etiología no quirúrgica, además, una incidencia anual de hipoparatiroidismo de 0,8 casos por cada 100.000 habitantes (14, 15).

ETIOLOGÍA

La principal causa de hipoparatiroidismo es el adquirido, que representa el 75 % de todo los casos (3). Suele ser consecuencia de la resección quirúrgica de grandes tumores cervicales, ya sea de manera intencional o inadvertida; esta última, generalmente ocurre en

casos de extirpación de la glándula tiroides (3, 13). En los casos de hipoparatiroidismo posquirúrgico se ha descrito que hasta un 33 % de las intervenciones quirúrgicas estuvieron indicadas por neoplasia maligna, principalmente tiroidea, 33 % por bocio no tóxico, 25 % por bocio tóxico y 10 % debido a hiperparatiroidismo primario recidivante o hiperplasia (3).

En frecuencia, le siguen las enfermedades autoinmunes que pueden afectar únicamente la glándula paratiroides o también otras glándulas endocrinas. El resto de causas secundarias están dadas por trastornos infiltrativos, lesiones metastásicas, exposición a radiación ionizante o sobrecarga de hierro o cobre (3-5). Los trastornos genéticos son los menos frecuentes (Tabla 1).

Tabla 1. Etiología del hipoparatiroidismo

Posquirúrgico: tiroides, paratiroides, laringe
Autoinmune: Síndrome poliglandular autoinmune tipo 1, uso de inmunoterapia (ipilimumab, nivolumab)
Funcional: depleción de magnesio, hipermagnesemia
Activación constitutiva del receptor de calcio: mutaciones en CaSR y GNA11 o autoinmune
Hipoparatiroidismo aislado: mutaciones en PTH, GCBM, CasR, SOX3
Destrucción por radiación: radiación ionizante, yodo ¹³¹
Infiltrativas: hemocromatosis, adquirida (por ejemplo: talasemia) o hereditaria, enfermedad de Wilson
Metástasis: cáncer de mama
Síndrome de DiGeorge: tipo 1 por mutaciones en gen TBX1 y tipo 2 por mutaciones en gen NEBL
Síndrome HDR: hipoparatiroidismo, anomalías renales y sordera neurosensorial por mutaciones en GATA3
Síndrome de Kenny-Caffey tipo 2: gen FAM111A
Síndrome de Sanjad-Sakati: gen TBCE
Trastornos mitocondriales: síndrome de Kearns-Sayre, síndrome de episodios tipo ictus, acidosis láctica y encefalopatía mitocondrial (MELAS), síndrome de deficiencia proteína trifuncional mitocondrial (MTDPS)
Trastornos con gen desconocido: síndrome de Barakat, síndrome de Dubowitz, hipoparatiroidismo autosómico recesivo con linfedema, hipoparatiroidismo autosómico dominante con nefropatía y sordera, hipoparatiroidismo autosómico dominante con sordera sin displasia renal

Hipoparatiroidismo posquirúrgico

El hipoparatiroidismo posquirúrgico (16) suele producirse por la resección completa de las glándulas o por isquemia glandular por daño de la vasculatura (17). El hipoparatiroidismo causado por procedimientos quirúrgicos puede ser transitorio (duración menor a 6 meses) o definitivo (duración mayor a 6 meses) (3). Se ha descrito que entre 7-35 % de las tiroidectomías pueden producir hipoparatiroidismo, de los cuales 75 % serán transitorios y 25 % terminará siendo definitivo (3). Bioquímicamente, el hipoparatiroidismo posquirúrgico cursa con hipocalcemia (calcio sérico < 8 mg/dL) y PTH baja (< 20 pg/mL) (2, 8). Esto podría evitarse si se identifican todas las glándulas paratiroides

del paciente durante el procedimiento y si este es ejecutado por un cirujano con experiencia que preserve la vasculatura. dado que el número de intervenciones realizadas parecen ser uno de los factores protectores más importantes junto con la ligadura selectiva de las ramas más distales de las arterias tiroideas (17).

Manifestaciones clínicas del hipoparatiroidismo

En términos generales, las manifestaciones clínicas del hipoparatiroidismo tienen relación con la concentración de calcio sérico (18) y con la velocidad de instauración de la hipocalcemia. La gravedad de los síntomas se correlaciona usualmente con la

concentración sérica de este ion, aunque pueden existir situaciones de hipocalcemia asintomática que se instaurarán lentamente en el tiempo.

Síntomas agudos

Es relativamente frecuente que luego de una intervención quirúrgica en vecindad de las paratiroides, se produzcan síntomas de hipocalcemia. Estos generalmente son transitorios y autolimitados. Lo más frecuente es que la hipocalcemia se manifieste con alteraciones neuromusculares (19-21), neuropsiquiátricas (22-24) y cardiovasculares. Los síntomas agudos pueden llegar a ser tan graves, que obliguen al paciente a requerir manejo intrahospitalario incluso en unidad de cuidados intensivos (convulsiones, espasmo laríngeo, irritabilidad neuromuscular o prolongación del QT) (8), aunque esto ocurre en menos del 3 % de los casos de hipocalcemia posoperatoria. Los pacientes se quejan de parestesias, entumecimiento perioral, mialgias y debilidad muscular. En casos graves puede haber tetania y/o convulsiones (15, 21, 23, 25, 26). Puede presentarse dolor abdominal, disfagia, broncoespasmo, estridor y dificultad para la micción por espasmos en el músculo liso. Debido a la poca especificidad de los síntomas, muchos de estos pasan desapercibidos o son ignorados, de manera que hay un intervalo prolongado de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico, que puede ser tan largo como 5,9 años (3-5, 25, 27, 28). Hasta un 25 % de los pacientes sanos presenta el signo de Chvostek (espasmo muscular al estimular el tronco del facial) y un 29 % de pacientes con hipocalcemia tienen este signo negativo, haciéndolo poco sensible y específico para el diagnóstico de hipocalcemia. Por otro lado, el signo de Trousseau (espasmo carpopedal al producir isquemia mayor de 1 minuto) es positivo hasta el 94 % de pacientes con hipocalcemia y solo en 1 a 4 % de los pacientes sanos (29).

Síntomas crónicos

Los pacientes con hipocalcemia crónica pueden tener ausencia de síntomas de irritación neuromuscular, incluso con niveles muy bajos de calcio sérico. En muchas oportunidades se detectan incidentalmente en exámenes de rutina, embarazo o con el uso de medicamentos hipocalcemiantes como los

bisfosfonatos. Es común encontrar alteraciones del ectodermo como piel seca y alopecia. El producto calcio fósforo alto puede producir calcificaciones en el cerebro, riñón, articulaciones, ojos, vasos sanguíneos y otros órganos (2, 4, 11, 12). Las anomalías dentales sugieren un tiempo muy largo desde el inicio de la hipocalcemia. Se han descrito también otras alteraciones como hiperplasia cementaria y alteración en el patrón alveolar óseo (30).

Los síntomas neurológicos crónicos son secundarios a la calcificación de los ganglios basales, hallazgo presente hasta en el 73,8 % de los pacientes con hipoparatiroidismo idiopático (31, 32), seguido de calcificaciones de la corteza cerebral y el cerebelo (Figura 1) (19, 27, 33). Hasta el 20-30 % de pacientes con calcificaciones de los ganglios basales presentan parkinsonismo, corea y otras alteraciones del movimiento (34). La hipocalcemia crónica causa cataratas subcapsulares y queratoconjuntivitis (35, 36).

Con respecto al compromiso óseo, los pacientes con hipoparatiroidismo presentan aumento de la densidad mineral ósea, comparados con sujetos sanos, debido al pobre metabolismo del calcio y a la desregulación propia de la enfermedad. A pesar de tener una buena densidad mineral ósea, es un hueso inactivo por bajo recambio óseo (37). Se ha encontrado además una microarquitectura alterada con un aumento en el volumen óseo trabecular y en su grosor, hallazgo que mejora con el uso de PTH recombinante humana 1-84 (5, 38-41). A pesar de que hay más hueso, este está deteriorado con una alteración en la fuerza ósea dada por el pobre recambio y una disminución en el remodelamiento, debido a la ausencia de PTH (38). Se desconoce si existe un riesgo mayor o no de fracturas dadas las limitaciones para tener cohortes con el poder suficiente.

La baja concentración de calcio con PTH suprimida lleva a una disminución del calcio filtrado, aunque con una relativa hipercalcemia si tenemos en cuenta las concentraciones séricas de calcio. Adicionalmente, la hiperfosfatemia junto con los niveles bajos de PTH, producen una regulación negativa de la concentración de calcitriol. Esta disminución de la forma activa de la vitamina D produce una disminución en la absorción intestinal de calcio. La elevación del calcio sérico, lograda con la terapia de remplazo con calcio y calcitriol, lleva a una mayor filtración de dicho ion en el

riñón, pero debido a las concentraciones bajas de PTH no hay una adecuada reabsorción en los túbulos, produciéndose así hipercalciuria y riesgo aumentado de cálculos urinarios y nefrocalcinosis (2). Por otro lado, el aumento en el producto calcio fosforo aumenta el

riesgo de mineralización ectópica en los riñones, potencialmente produciendo enfermedad renal crónica por disminución en la capacidad de filtrado del paciente. Los hallazgos de calcificación renal deben evaluarse periódicamente con ecografía (17).



Figura 1. Calcificaciones en ganglios basales. Mujer de 74 años con hipoparatiroidismo definitivo desde hace 35 años, con múltiples episodios de hipocalcemia. Se aprecian calcificaciones en los ganglios basales. (Fuente propia)

Diagnóstico y estudios paraclínicos

Para hacer el diagnóstico es suficiente la hipocalcemia confirmada en dos ocasiones y PTH baja o indetectable (< 20 pg/mL) (42). Esta combinación de elementos descarta cualquier otra causa de hipocalcemia (deficiencia de vitamina D, malabsorción, enfermedad renal), ya que en estas se esperaría una

respuesta adecuada de la PTH (valor en rango normal alto o elevado) (2, 11, 12, 42, 43). Generalmente, la hipocalcemia es transitoria luego de la cirugía y aparece en las primeras 24-48 horas del procedimiento. La hipocalcemia persistente luego de una intervención quirúrgica para manejo de hiperparatiroidismo se debe a una de dos etiologías: síndrome de hueso

hambriento o hipoparatiroidismo transitorio. La única manera de diferenciar entre estas dos etiologías es el fósforo, ya que se encontrará aumentado en hipoparatiroidismo y disminuido en el síndrome del hueso hambriento (9). Es importante tener en cuenta que para tener una adecuada evaluación del calcio sérico debe medirse albúmina y corregir el calcio con respecto a los valores de ésta (Calcio corregido = Calcio medido + 0,8 (4,0 – albúmina)).

El magnesio se relaciona con las concentraciones séricas de calcio, ya que produce tanto aumento como disminución en la producción de PTH (2, 44). La hipomagnesemia grave disminuye la secreción de PTH. Se cree que la disminución de la síntesis y secreción de dicha hormona es debida a un efecto directo en la subunidad alfa del receptor CaSR, asociado a proteína G que produce la depleción intracelular de magnesio. Puede ser difícil descartar hipomagnesemia como causa de la hipocalcemia, debido a que puede encontrarse magnesio sérico normal, con reservas intracelulares disminuidas (26, 45, 46).

La medición de 25(OH) vitamina D no es necesaria en la evaluación inicial de los pacientes con hipoparatiroidismo, pero es importante en aquellos pacientes en los cuales se sospecha que la hipocalcemia sea por deficiencia de vitamina D (47-49). En estos pacientes la PTH suele encontrarse elevada y el fósforo disminuido (o en límite inferior de la normalidad), a menos que exista otra alteración asociada. La medición de calcio en orina de 24 horas puede ser útil en el diagnóstico diferencial del paciente con hiperparatiroidismo normocalcémico (18). Adicionalmente, se recomienda estudio genético en pacientes con hipoparatiroidismo idiopático ya que esto implica decisiones importantes para el tratamiento (11, 50).

Tratamiento

La finalidad del tratamiento es mejorar los síntomas de hipocalcemia y mejorar la calidad de vida de estos pacientes (11). Las metas del tratamiento incluyen mantener el calcio (corregido para nivel de albúmina sérica) en el límite inferior de la normalidad o un poco por debajo de este. Se busca que los pacientes tengan fósforo y magnesio dentro de límites normales. La meta del producto calcio-fosfato es menor de 55 mg²/L²; adicionalmente, se busca

evitar la hipercalcemia. Se ha propuesto que la meta para el calcio en orina de 24 horas sea < 300 mg en hombres y < 250 mg en mujeres, o para ambos sexos hasta 4 mg/kg/24h (11).

El tratamiento se basa en la reposición de calcio y análogos de vitamina D (5). Para el manejo de los casos agudos de hipocalcemia, se debe diferenciar entre hipoparatiroidismo sintomático o asintomático. En los posoperatorios con calcio bajo con PTH baja y asintomáticos, el aporte oral y rutinario de calcio y análogos de vitamina D es suficiente, mientras las glándulas recuperan su función (6-8, 11). Un meta-análisis demostró que la administración profiláctica de 3600 mg de carbonato de calcio y 0,5 mcg de calcitriol durante los 10-15 días posoperatorios, disminuye la frecuencia de síntomas de hipocalcemia de 35 % a 3 % (51). En casos sintomáticos y con niveles de calcio superiores a 7 mg/dL, se debe intentar en principio un aumento de la dosis oral a 4800 mg de carbonato de calcio diarios y 1 mcg de calcitriol. Si los síntomas desaparecen, es confiable mantener este esquema por 15-30 días e iniciar una suspensión progresiva basada en la medición de calcio y PTH (51). En caso de síntomas, calcio sérico menor de 7 mg/dL y/o hallazgos paraclínicos sugestivos de compromiso vital (alteración electrocardiográfica, respiratoria o neurológica grave), es necesaria la administración de calcio intravenoso (Tabla 2) acompañado desde el inicio de suplemento oral de calcio y calcitriol, además de la corrección de factores agravantes como hipofosfatemia, alcalosis, e hipomagnesemia (4, 7, 10-13). Una vez superado el periodo agudo (30 días a 6 meses) se debe determinar si la hipofunción glandular es definitiva (11).

En los casos de hipoparatiroidismo definitivo y con miras a mantener el calcio estables y en metas, se recomienda que este sea administrado siempre con análogos activos de vitamina D, ya que en aquellos casos en los que se dan solo suplementos de calcio o se incrementa este en la dieta, solo se logra producir un incremento leve y transitorio del calcio sérico (5). Por esto, se debe garantizar primero un aporte de vitamina D, mediante su forma activa, el calcitriol, que no depende de la participación de la PTH para su activación (52). Se debe suministrar entre 0,5 a 2 µg/día. Adicionalmente, se deben dar aportes de sales de calcio oral, ya sea mediante carbonato de calcio

(40 % de la tableta corresponde a calcio elemental) o citrato de calcio (21 % de la tableta equivale a calcio elemental), entre 1 a 2 gramos de calcio elemental al día, como dosis total, que debe ser repartida durante el día. Se necesita dar el carbonato de calcio con

el estómago lleno para mejorar su absorción con el pH ácido. Por último, es muy importante disminuir los fosfatos en la dieta o usar quelantes con el fin de tener un producto calcio – fósforo bajo y evitar calcifilaxis (4, 10-13).

Tabla 2. Tratamiento de la hipocalcemia sintomática y/o grave

Bolo inicial:

Gluconato de calcio: 10-30 mL (1 a 3 ampollas) intravenoso diluido en 50-100 mL de dextrosa al 5%, infundir lento en 10 a 15 minutos

Preparación y dosis de mantenimiento:

A. Gluconato de calcio:

- 6 ampollas en 500 mL de dextrosa al 5 % (concentración: 1.1 mg de Ca elemental/mL)
- 0,5 mg/kg/h (máximo 100 mg/h) o 15 mg/kg/día de calcio elemental, durante 8 a 10 horas como mínimo, con un desmonte gradual de la infusión en 24 horas
- Ejemplo: paciente de 50 kilos con una velocidad de infusión a 50 cc/hora que es igual 1 mg/kg/hora.

Uno de los problemas que puede traer la suplementación de calcio es la hipercalcemia. En estos pacientes se recomienda titular la dosis de calcio oral, disminuir el consumo de sodio en la dieta y/o la adición de un diurético tipo tiazídico en dosis de 25 a 37,5 mg/día, ya que permite la reabsorción de calcio urinario a nivel del túbulo contorneado distal (53). Es de anotar que el efecto que tienen los diuréticos tiazídicos en la excreción de calcio es dosis-dependiente, de manera que se requiere de dosis altas de diurético para lograr la disminución esperada en el calcio urinario. La limitación para dosis elevadas de tiazida es el posible desarrollo efectos adversos.

Perspectivas terapéuticas futuras

Hasta el momento, el hipoparatiroidismo no se trata rutinariamente con reposición de PTH (6, 7, 38, 54). Existen dos moléculas disponibles como análogos de esta hormona: PTH 1-34 (teriparatide) (55) y la PTH 1-84 (NATPARA®) (5). Estos dos medicamentos difieren en su vida media, por ende, con teriparatide se requiere una dosis de 20 microgramos dos veces al día para evitar fluctuaciones en el calcio (28) y mantener una concentración estable, mientras que PTH 1-84 requiere una administración al día. Con el uso de análogos recombinantes de PTH se ha demostrado una mejoría significativa en la calidad de vida con respecto a la terapia estándar (28, 56, 57) y

una disminución en la dosis requerida de calcio y calcitriol, sin eventos adversos graves (8, 58). Un meta-análisis encontró 11 estudios con PTH recombinante en el tratamiento del hipoparatiroidismo con una utilidad de este medicamento para normalizar el calcio (59). Sin embargo, la hipercalcemia mejoró solo con teriparatide y no con PTH 1-84, contrario a lo reportado en el estudio a más largo plazo con PTH 1-84, donde se demostró una mejoría en la hipercalcemia (60).

Para la Food and Drug Administration (FDA), el uso de PTH 1-84, se encuentra restringido para casos seleccionados en los cuales no hay corrección de la hipocalcemia a pesar de encontrarse recibiendo calcio y formas activas de vitamina D. En Colombia, el teriparatide (FORTEO® y OSTEOTIDE®) tiene registro del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) para uso como coadyuvante en el tratamiento de mujeres con osteoporosis y riesgo incrementado de fracturas (61, 62), pero no está aprobado para el hipoparatiroidismo. A futuro se espera que se presente al INVIMA el medicamento NATPARA® que ya está aprobado por la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos para el uso en hipoparatiroidismo.

Las indicaciones para iniciar PTH sugeridas en la primera reunión de trabajo de hipoparatiroidismo se pueden ver en la tabla 3 (4, 5).

Tabla 3. Indicaciones sugeridas para el uso de PTH en pacientes con hipoparatiroidismo

- A. Control inadecuado de la concentración de calcio a pesar de tratamiento médico con dosis mayores de 2,5 gramos de calcio elemental o más de 1,5 mcg de calcitriol
- B. Hiper calciuria
- C. Cálculos renales
- D. Nefrocalcinosis
- E. Depuración menor de a 60 mL/min
- F. Hiperfosfatemia o producto calcio mayor a 55 mg²/dL²
- G. Desorden gastrointestinal asociado a malabsorción
- H. Disminución en la calidad de vida

CONCLUSIONES

El hipoparatiroidismo es un trastorno que no es usual en la práctica clínica, por ende, muchos pacientes tienen un diagnóstico tardío. Este artículo presenta una revisión del tema, esperando educar la población médica y generar conciencia de este desorden. Dado que la etiología en la mayoría de los casos es posquirúrgica, siempre debe sospecharse en un paciente con síntomas compatibles neuromusculares en un posoperatorio de cirugía en cuello. La medición de calcio, PTH, fósforo y magnesio son esenciales en el enfoque inicial. La presencia de calcio bajo con PTH baja confirman el diagnóstico. El pilar de tratamiento es el remplazo de calcio asociado a análogos de vitamina D como el calcitriol. El ajuste de la dosis depende de muchos factores y debe individualizarse. Idealmente y por ser una enfermedad rara deberían ser manejados por especialistas del área. En algunos casos de difícil manejo, con hipocalcemia persistente a pesar de dosis altas de calcio y calcitriol o con complicaciones, se puede usar PTH recombinante. A futuro, se debe establecer con claridad cuáles son los pacientes que más se benefician de estas nuevas terapias y son necesarios estudios en nuestro medio para conocer las necesidades actuales de estos pacientes en nuestro país.

CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno por declarar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arlt W, Fremerey C, Callies F, Reincke M, Schneider P, Timmermann W, et al. Well-being, mood and calcium

homeostasis in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment with calcium and vitamin D. *Eur J Endocrinol*. 2002 Feb;146(2):215-22.

2. Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, Dempster D, Dralle H, Khan AA, et al. Presentation of Hypoparathyroidism: Etiologies and Clinical Features. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jun;101(6):2300-12. DOI 10.1210/jc.2015-3909.
3. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, Jüppner H, Lakatos P, Levine MA, et al. Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jun;101(6):2284-99. DOI 10.1210/jc.2015-3908.
4. Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, Bouillon R, Clarke BL, Thakker RV, et al. Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jun;101(6):2273-83. DOI 10.1210/jc.2015-3907.
5. Bilezikian JP, Brandi ML, Cusano NE, Mannstadt M, Rejnmark L, Rizzoli R, et al. Management of Hypoparathyroidism: Present and Future. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jun;101(6):2313-24. DOI 10.1210/jc.2015-3910.
6. Cusano NE, Rubin MR, Bilezikian JP. Parathyroid hormone therapy for hypoparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015 Jan;29(1):47-55. DOI 10.1016/j.beem.2014.09.001.
7. Cusano NE, Rubin MR, Bilezikian JP. PTH(1-84) replacement therapy for the treatment of hypoparathyroidism. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2015 Jan;10(1):5-13.
8. Rejnmark L, Underbjerg L, Sikjaer T. Hypoparathyroidism: Replacement Therapy with Parathyroid Hormone. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2015 Dec;30(4):436-42. DOI 10.3803/EnM.2015.30.4.436.
9. Murray TM, Rao LG, Wong MM, Waddell JP, McBroom R, Tam CS, et al. Pseudohypoparathyroidism

- with osteitis fibrosa cystica: direct demonstration of skeletal responsiveness to parathyroid hormone in cells cultured from bone. *J Bone Miner Res.* 1993 Jan;8(1):83-91.
10. Burnstein MI, Kottamasu SR, Pettifor JM, Sochett E, Ellis BI, Frame B. Metabolic bone disease in pseudo-hypoparathyroidism: radiologic features. *Radiology.* 1985 May;155(2):351-6.
 11. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, van Biesen W, et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol.* 2015 Aug;173(2):G1-20. DOI 10.1530/EJE-15-0628.
 12. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med.* 2008 Jul;359(4):391-403. DOI 10.1056/NEJMc0803050.
 13. Powers J, Joy K, Ruscio A, Lagast H. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database. *J Bone Miner Res.* 2013 Dec;28(12):2570-6. DOI 10.1002/jbmr.2004.
 14. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. The Epidemiology of Nonsurgical Hypoparathyroidism in Denmark: A Nationwide Case Finding Study. *J Bone Miner Res.* 2015 Sep;30(9):1738-44. DOI 10.1002/jbmr.2501.
 15. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: a Danish nationwide controlled historic follow-up study. *J Bone Miner Res.* 2013 Nov;28(11):2277-85. DOI 10.1002/jbmr.1979.
 16. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Postsurgical hypoparathyroidism--risk of fractures, psychiatric diseases, cancer, cataract, and infections. *J Bone Miner Res.* 2014 Nov;29(11):2504-10. DOI 10.1002/jbmr.2273.
 17. Sanabria A, Kowalski LP, Tartaglia F. Inferior thyroid artery ligation increases hypocalcemia after thyroidectomy: A meta-analysis. *Laryngoscope.* 2017 May. DOI 10.1002/lary.26681.
 18. Ariyan CE, Sosa JA. Assessment and management of patients with abnormal calcium. *Crit Care Med.* 2004 Apr;32(4 Suppl):S146-54.
 19. Abe S, Tojo K, Ichida K, Shigematsu T, Hasegawa T, Morita M, et al. A rare case of idiopathic hypoparathyroidism with varied neurological manifestations. *Intern Med.* 1996 Feb;35(2):129-34.
 20. Kline CA, Esekogwu VI, Henderson SO, Newton KI. Non-convulsive status epilepticus in a patient with hypocalcemia. *J Emerg Med.* 1998 Sep-Oct;16(5):715-8.
 21. Garg RK, Garg N, Tandon N, Khurana ML, Ammini AC. Idiopathic hypoparathyroidism presenting as epilepsy in a 40 years female. *Neurol India.* 1999 Sep;47(3):244-5.
 22. Schottstaedt W, Gordan GS. Chronic idiopathic hypoparathyroidism simulating epilepsy. Report of a case. *Calif Med.* 1951 May;74(5):390-1.
 23. Cox RE. Hypoparathyroidism: an unusual cause of seizures. *Ann Emerg Med.* 1983 May;12(5):314-5.
 24. Rosa RG, Barros AJ, de Lima AR, Lorenzi W, Da Rosa RR, Zambonato KD, et al. Mood disorder as a manifestation of primary hypoparathyroidism: a case report. *J Med Case Rep.* 2014 Oct;8:326. DOI 10.1186/1752-1947-8-326.
 25. Mrowka M, Knake S, Klinge H, Odin P, Rosenow F. Hypocalcemic generalized seizures as a manifestation of iatrogenic hypoparathyroidism months to years after thyroid surgery. *Epileptic Disord.* 2004 Jun;6(2):85-7.
 26. Castilla-Guerra L, del Carmen Fernández-Moreno M, López-Chozas JM, Fernández-Bolaños R. Electrolytes disturbances and seizures. *Epilepsia.* 2006 Dec;47(12):1990-8.
 27. Moushumi L, Rajarshi M. Primary Hypoparathyroidism Misdiagnosed as Epilepsy - A Case Report: Seizures, hypocalcemia and cerebral calcification. *EJIFCC.* 2014 Sep;25(2):195-8.
 28. Santonati A, Palermo A, Maddaloni E, Bosco D, Spada A, Grimaldi F, et al. PTH(1-34) for Surgical Hypoparathyroidism: A Prospective, Open-Label Investigation of Efficacy and Quality of Life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Sep;100(9):3590-7. DOI 10.1210/jc.2015-1855.
 29. Athappan G, Ariyamuthu VK. Images in clinical medicine. Chvostek's sign and carpopedal spasm. *N Engl J Med.* 2009 Apr;360(18):e24. DOI 10.1056/NEJMicm074227.
 30. Srirangarajan S, Satyanarayan A, Ravindra S, Thakur S. Dental manifestation of primary idiopathic hypoparathyroidism. *J Indian Soc Periodontol.* 2014 Jul;18(4):524-6. DOI 10.4103/0972-124X.138755.
 31. Piñol-Ripoll G, Mauri-Llerda JA, de la Puerta Martínez-Miró I, Pérez-Lázaro C, Beltrán-Marín I, López Del Val LJ, et al. [Differential diagnosis of intracranial

- calcifications]. *Rev Neurol*. 2005 Aug;41(3):151-5. Spanish.
32. Manyam BV. What is and what is not 'Fahr's disease'. *Parkinsonism Relat Disord*. 2005 Mar;11(2):73-80.
 33. Jabr FI, Matari HM, Prempeh AL. Extensive intracranial bilateral symmetrical calcification secondary to hypoparathyroidism. *Arch Neurol*. 2004 Feb;61(2):281.
 34. Stelmasiak Z, Tarach JS, Nowicka-Tarach BM, Mitosek-Szewczyk K, Drop A. Idiopathic hypoparathyroidism with intracranial calcifications and dominant skin manifestations. *Med Sci Monit*. 2000 Jan-Feb;6(1):145-50.
 35. Arora R, Menon PS, Angra SK, Ghose S, Virmani A. Hypocalcemic cataract secondary to idiopathic hypoparathyroidism. *Indian Pediatr*. 1989 Nov;26(11):1157-9.
 36. Román A, Osorio MI, Latorre G, Gutiérrez J, Builes CA. Hipoparatiroidismo primario asociado a convulsiones. *Acta Med Colomb*. 2013;38:186-92.
 37. Clarke BL. Bone disease in hypoparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014 Jul;58(5):545-52.
 38. Rubin MR, Zwahlen A, Dempster DW, Zhou H, Cusano NE, Zhang C, et al. Effects of Parathyroid Hormone Administration on Bone Strength in Hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2016 May;31(5):1082-8. DOI 10.1002/jbmr.2777.
 39. Cusano NE, Nishiyama KK, Zhang C, Rubin MR, Boutrouy S, McMahon DJ, et al. Noninvasive Assessment of Skeletal Microstructure and Estimated Bone Strength in Hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2016 Feb;31(2):308-16. DOI 10.1002/jbmr.2609.
 40. Cipriani C, Abraham A, Silva BC, Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ, et al. Skeletal changes after restoration of the euparathyroid state in patients with hypoparathyroidism and primary hyperparathyroidism. *Endocrine*. 2017 Feb;55(2):591-8. DOI 10.1007/s12020-016-1101-8.
 41. Silva BC, Rubin MR, Cusano NE, Bilezikian JP. Bone imaging in hypoparathyroidism. *Osteoporos Int*. 2017 Feb;28(2):463-71. DOI 10.1007/s00198-016-3750-0.
 42. Bosworth M, Mouw D, Skolnik DC, Hoekzema G. Clinical inquiries: what is the best workup for hypocalcemia? *J Fam Pract*. 2008 Oct;57(10):677-9.
 43. Cooper MS, Gittoes NJ. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ*. 2008 Jun 7;336(7656):1298-302. DOI 10.1136/bmj.39582.589433.BE.
 44. Kannan S, Mahadevan S, Velayutham P, Bharath R, Kumaravel V, Muthukumaran J, et al. Estimation of magnesium in patients with functional hypoparathyroidism. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014 Nov;18(6):821-5. DOI 10.4103/2230-8210.141365.
 45. Weiss-Guillet EM, Takala J, Jakob SM. Diagnosis and management of electrolyte emergencies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2003 Dec;17(4):623-51.
 46. Riggs JE. Neurologic manifestations of electrolyte disturbances. *Neurol Clin*. 2002 Feb;20(1):227-39, vii.
 47. Bell DS. Protean manifestations of vitamin D deficiency, part 1: the epidemic of deficiency. *South Med J*. 2011 May;104(5):331-4. DOI 10.1097/SMJ.0b013e318213d0f9.
 48. Bell DS. Protean manifestations of vitamin D deficiency, part 2: deficiency and its association with autoimmune disease, cancer, infection, asthma, dermatopathies, insulin resistance, and type 2 diabetes. *South Med J*. 2011 May;104(5):335-9. DOI 10.1097/01.SMJ.0000397893.94525.0e.
 49. Bell DS. Protean manifestations of vitamin D deficiency, part 3: association with cardiovascular disease and disorders of the central and peripheral nervous systems. *South Med J*. 2011 May;104(5):340-4. DOI 10.1097/01.SMJ.0000397894.02150.5f.
 50. Svartberg J, Carlsen SM, Cappelen J, Aanderud S, Johansen ML, Schreiner T, et al. [Hyperprolactinemia and prolactinemia--investigation and treatment]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2002 Feb;122(5):494-8.
 51. Sanabria A, Dominguez LC, Vega V, Osorio C, Duarte D. Routine postoperative administration of vitamin D and calcium after total thyroidectomy: a meta-analysis. *Int J Surg*. 2011;9(1):46-51. DOI 10.1016/j.ijssu.2010.08.006.
 52. Yamamoto T. [Updates on rickets and osteomalacia: the therapy for FGF23 related rickets]. *Clin Calcium*. 2013 Oct;23(10):1491-6. DOI 10.1016/j.cliCa.2013.10.1491.1496. Japanese.
 53. Cusano NE, Rubin MR, Irani D, Sliney J Jr, Bilezikian JP. Use of parathyroid hormone in hypoparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2013 Dec;36(11):1121-7.
 54. Stack BC Jr, Bimston DN, Bodenner DL, Brett EM, Dralle H, Orloff LA, et al. American association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease State Clinical Review: postoperative hypoparathyroidism--definitions and management.

- Endocr Pract. 2015 Jun;21(6):674-85. DOI 10.4158/EP14462.DSC.
55. Shah M, Bancos I, Thompson GB, Richards ML, Kasperbauer JL, Clarke BL, et al. Teriparatide Therapy and Reduced Postoperative Hospitalization for Postsurgical Hypoparathyroidism. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015 Sep;141(9):822-7. DOI 10.1001/jamaoto.2015.1497.
56. Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ, Irani D, Anderson L, Levy E, et al. PTH(1-84) is associated with improved quality of life in hypoparathyroidism through 5 years of therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Oct;99(10):3694-9. DOI 10.1210/jc.2014-2267.
57. Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ, Irani D, Tulley A, Sliney J Jr, et al. The effect of PTH(1-84) on quality of life in hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jun;98(6):2356-61. DOI 10.1210/jc.2013-1239.
58. Lakatos P, Bajnok L, Lagast H, Valkusz Z. An open-label extension study of parathyroid hormone rhpth(1-84) in adults with hypoparathyroidism. *Endocr Pract*. 2016 May;22(5):523-32. DOI 10.4158/EP15936.OR.
59. Ramakrishnan Y, Cocks HC. Impact of recombinant PTH on management of hypoparathyroidism: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016 Apr;273(4):827-35. DOI 10.1007/s00405-014-3484-6.
60. Rubin MR, Cusano NE, Fan WW, Delgado Y, Zhang C, Costa AG, et al. Therapy of Hypoparathyroidism With PTH(1-84): A Prospective Six Year Investigation of Efficacy and Safety. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Jul;101(7):2742-50. DOI 10.1210/jc.2015-4135.
61. Maeda SS, Lazaretti-Castro M. An overview on the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014 Mar;58(2):162-71.
62. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis - 2016. *Endocr Pract*. 2016 Sep;22(Suppl 4):1-42. DOI 10.4158/EP161435.GL.

