

AVANCES EN ENDOCRINOLOGÍA:

Hipoparatiroidismo crónico: pasado, presente y futuro

Isabel Huguet Moreno

*Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid.*

ascendis
pharma 

Producción, diseño y edición:

Medical Media, scp
www.farmacosalud.com
www.campusfarmacosalud.com

C/ Salut 20. 08960, Sant Just Desvern (Barcelona)
info@farmacosalud.es

Toda forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares y autores, salvo la excepción prevista por la ley.

Introducción

A pesar de tratarse de una entidad descrita como enfermedad huérfana por su baja prevalencia, el hipoparatiroidismo es una patología recurrente en las consultas de Endocrinología y Nutrición, entre otros motivos por la necesidad de monitorización frecuente sobre todo al inicio de la enfermedad y tras realizar cambios de tratamiento en los casos de hipoparatiroidismo transitorio.

Si bien en gran parte de los pacientes podemos alcanzar los objetivos de control bioquímico establecidos por las guías y consensos internacionales a través de la suplementación con calcio y calcitriol, desde el punto de vista fisiopatológico, esta terapia de reemplazo dista mucho de la meta ideal, más aún en aquellos pacientes que precisan altas dosis de tratamiento oral. La falta de reemplazo del eje hormonal se pone de manifiesto en algunos casos con la necesidad de recurrir a otros grupos terapéuticos que nos permitan suplir las consecuencias de esta carencia, como es el uso de tiazidas para controlar la calciuria, el uso de quelantes de fósforo para corregir hiperfosforemia y la suplementación con magnesio.

Desde una perspectiva histórica, varios han sido los intentos de suplir la paratohormona (PTH) desde que, en 1929, Albright y Ellsworth trataron a un varón de 14 años con hipoparatiroidismo idiopático con inyecciones de extracto de paratiroides¹, obteniendo resultados bioquímicos que fueron meticulosamente detallados y observaciones que permitieron conocer mejor el efecto hormonal en el metabolismo del calcio y fósforo plasmáticos. Los progresos en este sentido han sido remarcables en los últimos años con el uso de análogos de PTH, llevando incluso a la aprobación de uno de ellos en 2015 por la *US Food and Drug Administration* y en 2017 por la Agencia Europea del Medicamento, que aceptaron el uso de la 1-84 PTH² como tratamiento para hipoparatiroidismo no controlado con terapia convencional, sin límite temporal en el uso del fármaco.

Este artículo tiene como objetivo revisar la situación actual y dar una perspectiva sobre el futuro en el manejo del hipoparatiroidismo

Definición, epidemiología y etiología

El hipoparatiroidismo es una alteración hormonal poco frecuente en la que la disfunción de las glándulas paratiroides provoca un déficit de PTH³. A consecuencia de esta producción reducida o insuficiente, aparecen hipocalcemia e hiperfosforemia como alteraciones iónicas principales. Los síntomas y su gravedad dependen tanto del grado de severidad de las alteraciones iónicas, como de la velocidad de instauración y la duración de la misma, con un espectro que abarca desde pacientes prácticamente asintomáticos, a pacientes con mialgias, espasmos musculares, deterioro de función renal e incluso tetania.

La prevalencia de hipoparatiroidismo se sitúa alrededor de 23-37 casos por 100000 habitantes-año⁴. Aunque son muchas las causas descritas en la etiología del hipoparatiroidismo⁴ (**Tabla 1**), la más frecuente (75% del total) es la iatrogenia en cirugía de tiroides como resultado de la extirpación o daño inadvertido de las paratiroides o la alteración de su aporte sanguíneo. La vascularización de paratiroides es compleja y sus variantes dificultan el acto quirúrgico: La arteria tiroidea inferior suele ser el vaso dominante tanto para paratiroides inferiores como superiores, las cuales también suelen recibir un aporte de la arteria tiroidea superior. Sin embargo hay individuos con dominancia de la arteria tiroidea superior o variantes en las que las anastomosis tiro-tímicas aportan un componente impor-

TABLA 1. Etiología del hipoparatiroidismo³

| |
|--|
| Postquirúrgico |
| Autoinmune: Síndrome poliglandular autoinmune-1, hipoparatiroidismo autoinmune aislado Enfermedades infiltrativas: Enfermedad granulomatosa, sarcoidosis, amiloidosis, metástasis |
| Destruyivo: Radiación |
| Enfermedades de depósito: Enfermedad de Wilson, hemocromatosis |
| Causas metabólicas: Hipo/hipermagnesemia |
| Trastornos genéticos: Hipoplasia paratiroidea o hiposecreción de PTH por mutaciones en CASR y GNA11, síndrome de DiGeorge, síndrome de Barakat; síndrome de Sanjad-Sakati y síndrome de Kenny-Caffey; síndrome de Kearns-Sayre; síndrome de MELAS; deficiencia de 3-hidroxi-acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena larga; deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media |
| Idiopático |

Adaptado de Pasieka JL et al. Etiology and Pathophysiology of Hypoparathyroidism: A Narrative Review. J Bone Miner Res. 2022 Dec;37(12):2586-2601.

tante en la irrigación, por todo ello la experiencia del cirujano y su habilidad para identificar las glándulas y sus vasos, es fundamental a la hora de evitar complicaciones⁵. En el paciente postquirúrgico, el diagnóstico bioquímico del hipoparatiroidismo es por lo general, bastante directo y en la mayoría de los casos se corresponden con formas transitorias de la enfermedad.

Aunque mucho menos frecuente, la etiología genética o la autoinmune deben ser consideradas en todo aquel paciente sin cirugía cervical previa. La historia familiar es altamente predictiva de etiología genética, pero su ausencia no la excluye, por la posibilidad de una mutación de *novo*. Aunque una alteración genética suele manifestarse en la infancia, hay cuadros más subclínicos que podrían pasar desapercibidos durante años, sobre todo cuando la alteración bioquímica es fluctuante y leve⁶.

Situación actual:

Como se ha comentado, la mayoría de los pacientes con hipoparatiroidismo crónico alcanzan un grado de control aceptable con el reemplazo de calcitriol y el uso de suplementos de calcio oral. El porcentaje de pacientes inadecuadamente controlados en consultas externas es difícilmente valorable y sobre todo, comparable entre cohortes, ya que los distintos estudios disponibles en la bibliografía valoran ítems diferentes^{7,8}. El estudio más amplio con datos españoles a este respecto realizado por Diez et al.⁸ establecía como datos de buen control parámetros clínicos y bioquímicos: la presencia de calcio y fósforo en límites normales, producto calcio x fósforo, filtrado renal >60 ml/min/1.73m² y calciuria normal, considerándose al paciente adecuadamente controlado como aquel que cumplía todos los parámetros bioquímicos y estaba clínicamente bien. Este estudio puso de manifiesto varios datos importantes, destacando la escasa frecuencia de determinación de calciuria en el seguimiento de estos pacientes (presente sólo en el 33%).

Actualmente los objetivos del tratamiento según las últimas guías incluyen no sólo los parámetros habituales, sino también objetivos en Magnesio y Vitamina D, eliminando el producto Ca-P que estaba presente en guías anteriores. Los parámetros de control vigentes son⁹:

- Mantener niveles de calcio en la mitad inferior del rango de normalidad o ligeramente inferiores
- Controlar los síntomas de la hipocalcemia, evitando la hipercalcemia (mantener calciuria <250 mg/24h en mujeres y <300 mg/24h en hombres).
- Evitar hiperfosforemia por su potencial implicación en el desarrollo de calcificaciones ectópicas.
- Conseguir niveles normales de magnesio plasmático.
- Conseguir niveles normales de 25 (OH) vitamina D.
- Considerar el tratamiento de la hipercalcemia con tiazidas, acompañado de una dieta baja en sal y con monitorización de tensión arterial, magnesio y potasio sérico, así como de la función renal.
- Considerar el uso de análogos de PTH en pacientes que no estén adecuadamente controlados con tratamiento convencional.

Monitorización y seguimiento

Además de la monitorización periódica de la consecución de objetivos bioquímicos (con determinación sérica cada 3-6 meses y orina de 24 horas cada 6-12 meses), es importante vigilar la aparición de complicaciones crónicas como calcificaciones renales, litiasis o cataratas³, aunque a este respecto las guías y consensos no son claros en cuanto a la periodicidad de cribado, dejando a criterio del clínico la necesidad de pruebas de imagen¹⁰.

Por su importancia y dificultad de manejo, el deterioro de la función renal es la que mayor preocupación suscita. Aunque el mecanismo fisiopatológico no ha sido establecido, parece que los pacientes con una mayor duración de la enfermedad, mayor producto calcio-fósforo y más episodios de descompensaciones hipercalcémicas tienen, serían los de mayor riesgo de enfermedad renal crónica¹¹, así como aquellos con un origen no quirúrgico de la enfermedad¹². Así mismo, por la posible relación entre la hipercalcemia y la aparición de complicaciones renales, gran parte del manejo del hipoparatiroidismo está dirigido a prevenir la pérdida excesiva de calcio a nivel renal.

Las repercusiones a nivel óseo no están bien establecidas ya que si bien sabemos que en los pacientes con hipoparatiroidismo encontramos un hueso hipermaduro, no tenemos a día de hoy evidencia clínica de lo que ello supone. Por un lado, el bajo remodelado contribuye a una mayor masa ósea que podría conducir a una mayor fuerza, por otro lado este hueso presentaría una baja capacidad de reparar microlesiones, contribuyendo así a un mayor riesgo de fractura. Finalmente, no parece que haya un incremento claro en el riesgo de fractura en estos pacientes, al menos no en los que tienen origen quirúrgico.

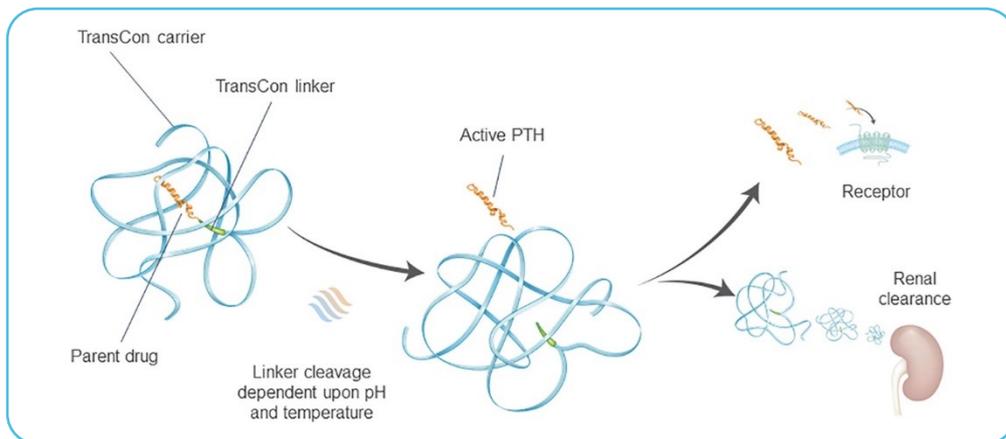
Terapias emergentes

En cuanto a terapias emergentes, las líneas de desarrollo están fundamentalmente orientadas a los análogos de PTH (PTH en perfusión continua, TransCon-PTH, PEG-PTH y eneboparatide)¹³ aunque también se está investigando en el uso de Encaleret, un antagonista del CASR o “calciolítico” que tendría especial relevancia en el caso de pacientes con hipocalcemia autosómica dominante tipo 1¹⁴.

Respecto a los análogos de PTH, la perfusión subcutánea continua de 1-34 PTH de forma experimental ha conseguido controlar hipoparatiroidismos severos, pero las nuevas moléculas de larga duración en desarrollo previsiblemente desplazarán esta terapia. La palopegteriparatida (también conocida como TransCon PTH (**Figura 1**), ha sido aprobada por la Comisión Europea para el tratamiento del hipoparatiroidismo crónico en pacientes adultos. Proporciona una liberación estable y prolongada a lo largo de 24 horas, con una vida media de 60 horas. En comparación con la terapia convencional ha demostrado, no solo mantener niveles de calcio en objetivo consiguiendo en la mayoría de los casos la independencia de suplementos de calcio y vitamina D, sino también mejoría en datos renales y calidad de vida¹⁵.

El trasplante de paratiroides y el microencapsulado de células paratiroides (encapsulado en material biocompatible con permeabilidad selectiva que permite limitar la respuesta inmunológica del receptor), también son unas alternativas potenciales, pero con datos muy limitados en la actualidad¹³.

FIGURA 1. TransCon-PTH, un fármaco de acción prolongada



Extraído de Karpf DB, Pihl S, Mourya S, Mortensen E, Kovoov E, Markova D, et al. A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled First-In-Human Phase 1 Trial of TransCon PTH in Healthy Adults. J Bone Miner Res. 2020 Aug;35(8):1430-1440.

Líneas de investigación futuras

Las nuevas opciones de tratamiento han dado lugar a un interés renovado en esta patología. Son necesarios estudios multicéntricos que valoren pacientes con prevalencia aún más reducida, como son aquellos que han desarrollado el hipoparatiroidismo a edades precoces o mujeres embarazadas, en las que se hace imprescindible un seguimiento estrecho durante la gestación ya que requieren ajustes frecuentes del tratamiento, sin que esté todavía claro el objetivo óptimo de control.

Igualmente han surgido preguntas cuyas respuestas requieren profundizar más en el entendimiento de este déficit hormonal; como es su posible relación con alteraciones en el perfil lipídico, el aumento del riesgo cardiovascular, el deterioro en la calidad de vida y el incremento en la incidencia de hospitalización por procesos infecciosos, fundamentalmente en aquellos con etiología no quirúrgica¹⁶, pudiendo ser consecuencia de la propia enfermedad, del tratamiento de la misma o ambos. Más estudios son necesarios para determinar también si el uso de análogos de PTH puede disminuir estas complicaciones, y no sólo las clásicas, en nuestros pacientes.

CONCLUSIONES

- A pesar de ser una enfermedad con baja prevalencia, la presencia de pacientes con hipoparatiroidismo en las consultas de Endocrinología y Nutrición no es infrecuente, entre otros motivos por la necesidad de monitorización tras ajustes terapéuticos.
- Si bien el tratamiento convencional dista mucho de ser una opción óptima, puede ser suficiente para mantener un grado de control aceptable en muchos pacientes y sigue siendo la primera línea terapéutica⁹, aunque no restablece el eje hormonal y está asociado a fluctuaciones, a veces imprevistas, de los niveles de calciemia, además de a complicaciones¹⁷.
- Las nuevas opciones de tratamiento han reactivado el interés por esta entidad. Ante este horizonte cambiante y prometedor, queda identificar el perfil de paciente candidato a terapia no convencional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Albright F, Ellsworth R. STUDIES ON THE PHYSIOLOGY OF THE PARATHYROID GLANDS: I. Calcium and Phosphorus Studies on a Case of Idiopathic Hypoparathyroidism. *J Clin Invest.* 1929;7(2):183-201. doi:10.1172/JCI100224
2. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151078002/FT_1151078002.html
3. Hans SK, Levine SN. Hypoparathyroidism. [Updated 2024 Feb 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441899/>
4. Pasiaka JL, Wentworth K, Yeo CT, Cremers S, Dempster D, Fukumoto S, et al. Etiology and Pathophysiology of Hypoparathyroidism: A Narrative Review. *J Bone Miner Res.* 2022 Dec;37(12):2586-2601. doi: 10.1002/jbmr.4714. Epub 2022 Nov 23.
5. Huguet I, Muñoz M, Cortés M, Romero M, Varsavsky M, Gómez J. Protocolo de diagnóstico y manejo de hipocalcemia en postoperatorio de tiroides. *Rev Osteoporos Metab Miner* [Internet]. 2020 Jun [citado 2024 Dic 24]; 12(2): 71-76. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1889-836X2020000200006&lng=es. Epub 05-Oct-2020. <https://dx.doi.org/10.4321/s1889-836x2020000200006>.
6. Mannstadt M, Cianferotti L, Gafni RI, Giusti F, Kemp EH, Koch CA, et al. Hypoparathyroidism: Genetics and Diagnosis. *J Bone Miner Res.* 2022 Dec;37(12):2615-2629. doi: 10.1002/jbmr.4667. Epub 2022 Nov 14. PMID: 36375809.
7. Meola A, Vignali E, Matrone A, Cetani F, Marcocci C. Efficacy and safety of long-term management of patients with chronic post-surgical hypoparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2018 Oct;41(10):1221-1226.
8. Díez JJ, Anda E, Pérez-Corral B, Paja M, Alcazar V, Sánchez-Ragnarsson C, et al. Prevalence of chronic postsurgical hypoparathyroidism not adequately controlled: an analysis of a nationwide cohort of 337 patients. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 Sep 25;15:1464515. doi: 10.3389/fendo.2024.1464515.
9. Khan AA, Bilezikian JP, Brandi ML, Clarke BL, Gittoes NJ, Pasiaka JL et al. Evaluation and Management of Hypoparathyroidism Summary Statement and Guidelines from the Second International Workshop. *J Bone Miner Res.* 2022 Dec;37(12):2568-2585. doi: 10.1002/jbmr.4691. Epub 2022 Nov 14.
10. Bollerslev J, Rejnmark L, Zahn A, Heck A, Appelman-Dijkstra NM, Cardoso L et al; 2021 PARAT Working Group. European Expert Consensus on Practical Management of Specific Aspects of Parathyroid Disorders in Adults and in Pregnancy: Recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders. *Eur J Endocrinol.* 2022 Jan 13;186(2):R33-R63. doi: 10.1530/EJE-21-1044. PMID: 34863037; PMCID: PMC8789028.
11. Underbjerg L, Sikjaer T, Rejnmark L. Long-term complications in patients with hypoparathyroidism evaluated by biochemical findings: a case-control study. *J Bone Miner Res.* 2018; 33(5): 822-831. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3368>.
12. Vadiveloo T, Donnan PT, Leese CJ, Abraham KJ, Leese GP. Increased mortality and morbidity in patients with chronic hypoparathyroidism: a population-based study. *Clin Endocrinol.* 2019; 90(2): 285-292. <https://doi.org/10.1111/cen.13895>.
13. Pitea M, Lanzafame R, Sala E, Crocè L, Mora S. Hypoparathyroidism: an update on new therapeutic approaches. *Endocrine.* 2024 Oct 13. doi: 10.1007/s12020-024-04057-y. Epub ahead of print. PMID: 39397231.
14. Rejnmark L. Treatment of Hypoparathyroidism by Re-Establishing the Effects of Parathyroid Hormone. *Endocrinol Metab.* 2024;39(2):262-266.
15. Rejnmark L, Gosmanova EO, Khan AA, Makita N, Imanishi Y, Takeuchi Y, et al. Palopegteriparatide Treatment Improves Renal Function in Adults with Chronic Hypoparathyroidism: 1-Year Results from the Phase 3 ParTHway Trial. *Adv Ther.* 2024 Jun;41(6):2500-2518. doi: 10.1007/s12325-024-02843-8.
16. Silva BC. Skeletal and nonskeletal consequences of hypoparathyroidism. *Arch Endocrinol Metab.* 2022 Nov 11;66(5):642-650. doi: 10.20945/2359-3997000000553.
17. Rejnmark L. Treatment of Hypoparathyroidism by Re-Establishing the Effects of Parathyroid Hormone. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2024;39(2):262-266. doi:10.3803/EnM.2024.1916.

