TRABAJO ESPECIAL

MANEJO DE PACIENTES CON HIPOPARATIROIDISMO.

Guías clínicas del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.

Julio Pacheco, Yorly Guerrero, Genoveva Pedrique, Judith Pérez, Yajaira Zerpa, Grupo de Endocrinología Mérida (ENDO-MER).

Unidad de Endocrinología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. Mérida.

Rev Venez Endocrinol Metab 2014; 12(3): 204-213

RESUMEN

El hipoparatiroidismo es una enfermedad endocrina poco común que se caracteriza por niveles bajos de calcio sérico, niveles altos de fosfato sérico y niveles inapropiadamente bajos o ausentes de hormona paratiroidea (PTH) en la circulación. La enfermedad puede aparecer como una patología aislada o en asociación con otra patología. Usualmente la enfermedad es de tipo hereditaria, aunque la causa más común en el adulto es el hipoparatiroidismo adquirido postquirúrgico. La mayoría de los pacientes se presentan con síntomas como parestesias, calambres o tetania, pero eventualmente también podría manifestarse como convulsiones, broncoespasmo, laringoespasmo o arritmias cardiacas. Es importante identificar si la hipocalcemia está asociada o no con un nivel sérico ausente o inapropiadamente bajo de PTH (hipoparatiroidismo) o si la hipocalcemia está asociada con el correspondiente aumento compensatorio de dicha hormona. La anamnesis, las características fenotípicas, la evaluación radiológica y el apropiado perfil bioquímico son determinantes para realizar un diagnóstico correcto. La hipocalcemia sintomática puede ser una emergencia médica que requiera la administración aguda vía endovenosa de calcio. La meta terapéutica principal del manejo crónico incluye mantener en un rango aceptable los niveles de calcio sérico, fosforo sérico y la excreción urinaria de calcio en 24 horas.

Palabras clave: hipoparatiroidismo; calcio; genética; hormona paratiroidea; hipocalcemia.

ABSTRACT

Hypoparathyroidism is an uncommon endocrine deficiency disease characterized by low serum calcium levels, elevated serum phosphorus levels, and absent or inappropriately low levels of parathyroid hormone (PTH) in the circulation. The disease may appear as an isolated disorder or in association with other organ defects. Usually the disease is identifiable as hereditary, although the most common acquired cause of hypoparathyroidism in adults is postsurgical. Patients with hypoparathyroidism most often present with paresthesia, cramps, or tetany, but the disorder may also manifest acutely with seizures, bronchospasm, laryngospasm, or cardiac rhythm disturbances. The major general distinction to be made is whether the hypocalcemia is associated with an absent or inappropriately low serum PTH concentration (hypoparathyroidism) or whether the hypocalcemia is associated with an appropriate compensatory increase in PTH. The anamnesis, phenotypical features, radiology evaluation and some biochemical profiles are determinant in an appropriate diagnosis. Symptomatic hypocalcemia can be a medical emergency requiring acute intravenous administration of calcium. The primary goals of chronic management include maintaining within an acceptable range the following indexes: serum total calcium, serum phosphorus and 24-h urine calcium excretion.

Keywords: hypoparathyroidism; calcium; genetics; parathyroid hormone; hypocalcemia.

HYPOPARATIROIDISMO

Definición:

El hipoparatiroidismo es un trastorno causado por la disminución de la acción de la Parathormona (PTH), bien sea por alteración en su síntesis, su secreción o en su acción periférica, dando lugar a hipocalcemia e hiperfosfatemia[1], definida hipocalcemia, como los niveles bajos de calcio total (corregido por albumina) o de calcio iónico, según los rangos especificados por el laboratorio[2].

Los valores normales de calcio total oscilan entre 8,5-10,5mg/dL, los de calcio iónico se

Articulo recibido en: Mayo 2014. **Aceptado para publicación en:** Septiembre 2014.
Dirigir correspondencia a: Julio César Pacheco; **Email:** juliocesarpacheco9580@hotmail.com

sitúan en 2,26-2,6 mmol/L y los de fósforo de 3 a 4,5 mg/dL. El calcio sérico está regulado por 3 hormonas principales, la PTH, la Vitamina D y la calcitonina, con sus efectos específicos sobre intestino, riñón y esqueleto. Los valores normales de PTH varían de 10 a 65 pg/mL[3,4]

Fisiología y Fisiopatología del metabolismo fosfocálcico:

Las glándulas paratiroides son cuatro, localizadas por detrás de la glándula tiroides. Producen PTH, principal reguladora de la fisiología del calcio[2].

La función principal de la PTH es mantener la concentración de calcio en el líquido extracelular en un margen normal. Toda tendencia hacia la hipocalcemia, queda contrarrestada por mayor secreción de PTH. La PTH ejerce su función a través de: 1) aumento de la resorción ósea, que lleva a liberación de calcio por parte del hueso hacia la sangre; 2) disminución de la eliminación renal de calcio y 3) acción indirecta sobre el aumento de la absorción de calcio en el intestino a través de la estimulación de la producción de calcitriol, forma activa de la vitamina D [$1,25(OH)_2D$][4,5].

El calcio, a través del sensor de calcio, y la vitamina D, a través de su receptor nuclear, inhiben la síntesis y liberación de PTH. Este sistema de retroalimentación es el mecanismo homeostático esencial que mantiene el calcio del líquido extracelular[5].

En el hipoparatiroidismo disminuye la concentración de calcio sérico como resultado de la alteración en la producción o en la acción de la PTH, lo que conlleva a la disminución de los niveles de 1,25 dihidroxicolecalciferol e inactivación de los osteoclastos, disminuyendo así la absorción de calcio intestinal y el aporte de calcio desde el hueso al líquido extracelular. Por otra parte, a nivel renal aumenta la excreción de calcio y la absorción de fosfatos asociados a la disminución de la actividad renal de la PTH[1,3,6].

Clasificación:
Según la etiología del hipoparatiroidismo, se puede establecer una clasificación que sirve de ayuda diagnóstica y terapéutica a la hora de catalogar la enfermedad y decidir conductas de tratamiento. Puede aparecer como una enfermedad aislada o acompañarse de trastornos en otros órganos. El hipoparatiroidismo hereditario es usualmente clasificado según el tipo de defecto genético que presenta el paciente. A su vez los defectos genéticos suelen formar parte de síndromes complejos de afectación multiorgánica. Así se tiene:

1.-Hipoparatiroidismo verdadero:
Se trata de la inadecuada actividad de la PTH, o ausencia de la misma, iatrogénica o no, que conduce a descenso por debajo del rango normal de las concentraciones plasmáticas de PTH y de calcio[7]. Las causas son:

a.-**Destrucción o remoción del tejido paratiroideo:**

-*Hipoparatiroidismo Postquirúrgico:* Esta forma de hipoparatiroidismo adquirida es la más frecuente, y se produce como resultado de la retirada inadvertida o daño irreversible de las paratiroides, durante la tiroidectomía, paratiroidectomía, o disección radical del cuello[2,8]. Este hipoparatiroidismo puede ser transitorio, y puede evidenciarse en 6 a 46% de los pacientes sometidos a tiroidectomía total, o permanente en un 4,4 a 33% de los pacientes, dependiendo de las series evaluadas[4,9]. Se considera que el hipoparatiroidismo postquirúrgico es permanente, cuando el mismo persiste 6 meses después de la intervención quirúrgica[2].

En los casos de hiperplasia paratiroidea propia de los síndromes neoplásicos endocrinos múltiples (NEM), se debe realizar remoción de las paratiroides como opción terapéutica, y aunque se han descrito técnicas de autotransplantes parciales de glándulas paratiroideas en un intento por restablecer los niveles de PTH y calcio, con buenos resultados, la mayoría de los pacientes desarrollan hipoparatiroidismo postquirúrgico[8].

-*El Síndrome de Hueso Hambriento*: Es una complicación temida en los casos de pacientes que cursan con hiperparatiroidismo y que

deben ser sometidos a paratiroidectomía para corregir el trastorno. Se desarrolla posterior a la intervención quirúrgica. Inicialmente durante el estado de hiperparatiroidismo, los niveles altos de PTH causan hipercalcemia, la mayor parte de esta hipercalcemia proviene de la actividad resortiva del hueso. Cuando las glándulas paratiroides responsables de la hiperproduccion de PTH son removidas, los niveles de PTH caen de forma abrupta en el postoperatorio llevando al paciente a un estado transitorio de hipoparatiroidismo. El hueso que ha estado desprovisto de calcio, ávidamente retiene calcio bajo la influencia de los osteoblastos con la finalidad de remineralizar el hueso. El organismo ahora desprovisto de PTH y con una captación ósea de calcio aumentada queda expuesto a una disminución abrupta de los niveles de calcio en sangre, desarrollando una hipocalcemia severa[10].

-*Hipoparatiroidismo autoinmune*: Es la segunda causa más frecuente de hipoparatiroidismo reportado en la literatura. Puede presentarse de forma aislada o como parte de los síndromes poliglandulares autoinmunes. Se han descrito tanto autoanticuerpos contra el tejido paratiroideo como autoanticuerpos contra el receptor sensible de calcio extracelular (anti-CaRs)[11].

-*Destrucción paratiroidea inducida por radiación.*

-*Infiltración metastásica de las paratiroides.*

-*Infiltración de las paratiroides por metales pesados*.

b.-**Alteración de la acción de PTH:**

-*Depleción severa de magnesio:* La depleción o el exceso de magnesio puede causar hipocalcemia como consecuencia de un hipoparatiroidismo funcional. El magnesio es esencial para la secreción de PTH y la activación del receptor de PTH. En la hipomagnesemia, los niveles de PTH son inapropiadamente bajos lo que conlleva a una actividad disminuida de la misma tanto en riñón como en hueso[2].

-*Hipermagnesemia:* En casos raros, cuando se administra magnesio por vía parenteral (por ej. el tratamiento tocolítico) o se acumula en presencia de insuficiencia renal, aumentando sus niveles, la secreción de PTH es entonces inhibida. El magnesio, como el calcio, puede activar los receptores extracelulares de calcio y suprimir la liberación de PTH. Una vez que se corrige la hipermagnesemia, se reanuda la capacidad de secreción de la PTH y su adecuada respuesta[2].

-*Alteración constitutiva del receptor sensible de calcio (CaSRs):* Se presenta de forma hereditaria con patrón autosómico dominante como en el caso del hipoparatiroidismo familiar o como casos esporádicos. El receptor activado de calcio suprime la secreción de PTH, lo que lleva al desarrollo de hipocalcemia temprana, que se evidencia generalmente con convulsiones neonatales. A su vez, el receptor de calcio a nivel renal también se activa y conlleva a la excreción urinaria excesiva de calcio[12].

c.-Desórdenes genéticos que afectan la síntesis y acción de la PTH:

-*Síndrome de Di George (delección 22q11.2):* Se caracteriza por aplasia o hipoplasia del timo y de las glándulas paratiroideas, cardiopatías congénitas y alteraciones faciales. Forma parte, junto a síndromes con fenotipos similares, como el síndrome velo-cardio-facial y el síndrome conotroncal-facial, de la alteración genética conocida como CATCH 22 (delección 22q11) acrónimo de cardiac defects, abnormal face, thymic hypoplasia, cleft palate, hypocalcemia[13].

-*Hipomagnesemia familiar.*

-*Hipoparatiroidismo con linfedema.*

-*Hipoparatiroidismo con sordera sensorial.*

2.-Pseudohipoparatiroidismo (PHP): Existe una resistencia periférica a la acción de la PTH, por lo tanto la misma se encuentra normal o aumentada, con niveles bajos de calcio sérico y niveles elevados de fósforo[1]. Puede ser:

-*Tipo Ia:* Se exhibe un defecto en la actividad de la proteina Gsa (mutación GNSA), que se encuentra en los túbulos contorneados proximales del riñón. Cuando se hereda por línea materna se expresa como el síndrome de Osteodistrofia Hereditaria de Albright, caracterizado por cara redonda, retardo mental, frente pronunciada, talla baja, obesidad, braquidactilia y/o osificación ectópica. Cuando se hereda por línea paterna presenta solo algunas de las características del síndrome dado que el alelo normal también se expresa. A este último se le denomina pseudopseudohipoparatiroidismo.

-*Tipo Ib:* también presenta deficiencia en la actividad de la proteína Gsa. Se hereda de forma autosómica dominante por línea materna (microdeleciones en el locus GNAS). Sin embargo no comparte las anomalías esqueléticas del PHP tipo Ia.

-*Tipo Ic*: es una variante del PHP tipo Ia, comparte las mismas características del síndrome de Osteodistrofia Hereditaria de Albright aunque se adiciona la resistencia a múltiples hormonas, no solo la PTH. Sin embargo, en este caso no hay deficiencia demostrable de la actividad de la proteína Gsa.

-*Tipo II:* esta variante no se ha podido clasificar genéticamente y se ha propuesto que pudiera tratarse de un defecto adquirido. Sin embargo, sigue sin poder probarse si aumentos en la secreción de PTH asociados a niveles deficientes de Vitamina D pudieran llevar a un estado de resistencia a PTH con hiperfosfatemia, siendo lo característico en estos pacientes.

-*Pseudopseudohipoparatiroidismo:* se presenta cuando se hereda por línea paterna el defecto genético sobre la proteína Gsa, en este caso el alelo normal también se expresa y por tanto no se desarrollan todas las anomalías asociadas[1,2].

3.-Hipoparatiroidismo neonatal transitorio: Se presenta con relativa frecuencia en el caso de que la madre curse con un adenoma paratiroideo que le ocasione un estado de hipercalcemia durante el embarazo, lo cual induce en el feto un estado de hipoparatiroidismo que persiste al nacer y que desaparece al cabo de uno o varios meses. La mayoría de los pacientes tienen una evolución benigna con recuperación total. Aunque también se ha descrito en niños prematuros, por inmadurez de las paratiroides, en la asfixia neonatal o cuando la madre cursa con diabetes gestacional mal controlada, en este caso, asociado a hipomagnesemia y por ende disminución de la secreción de PTH[1].

Manifestaciones Clínicas del Hipoparatiroidismo:

El hipoparatiroidismo se manifiesta por hipocalcemia, la cual puede variar en la expresion sintomática ya que la misma no es patognomónica. La anamnesis debe ir dirigida a buscar signos y síntomas de irritabilidad neuromuscular, incluyendo parestesias, hiperirritabilidad, fatiga, ansiedad, cambios del humor, convulsiones, disfonía, disnea y sibilantes, espasmos musculares, diaforesis y cólicos biliares[14].

Al examen físico se aprecian, espasmos musculares en la región lumbar y miembros inferiores. En hipocalcemias severas se puede desarrollar tetania, incluso en algunos casos laringoespasmo y broncoespasmo[14]. La irritabilidad neuromuscular se pone en evidencia a través de lo signos de Chvostek y Trousseau. El signo de Chvostek es la retracción facial especialmente alrededor de la boca, inducida por la percusión del nervio facial ipsilateral y su territorio a lo largo de la región preauricular. El signo de Trousseau es el espasmo del carpo que se produce o induce al inflar el brazalete alrededor del brazo a una presión de 20 mmHg por encima de la obliteración del pulso radial mantenida por 3 a 5 minutos, maniobra que agrava una hipocalcemia ya existente[2,4].

En hipocalcemias crónicas se pueden observar: síndromes coreoatetósicos extrapiramidales, parkinsonismo, disartria, inestabilidad emocional, ansiedad, depresión, alucinaciones y psicosis[15,16].

Diagnóstico:

El diagnóstico certero del hipoparatiroidismo dependerá del éxito de la anamnesis, apoyado en la exploración clínica de todos los signos y síntomas

antes descritos, y a través de la paraclínica que corrobora el mismo[1].

Anamnesis: Es importante destacar que el paciente con hipocalcemia, no necesariamente cursa con hipoparatiroidismo, y que esta hipocalcemia podría ser expresión de un gran número de patologías, sobre todo, enfermedades crónicas, como insuficiencia renal o insuficiencia hepática. Ante la sospecha de hipoparatiroidismo, se debe realizar un detallado interrogatorio, para descartar en primer lugar intervención a nivel de cuello, o radiación del mismo, ya que esta es la causa más frecuente de hipoparatiroidismo adquirido[11]; en segundo lugar se debe descartar la existencia de otros familiares afectados, debido a la prevalencia de alteraciones hereditarias del metabolismo fosfocalcico[1,3]. Cuando se plantea el diagnóstico en pacientes pediátricos, al correlacionar hipocalcemia con PTH elevada, más las características fenotípicas, se debe pensar en un pseudohipoparatiroidismo[1,7,8].

Exploración Clínica: Esta exploración clínica no solo irá enfocada en demostrar la presencia de signos de hipocalcemia latente (signos de Chvosteck y Trousseau), sino a buscar manifestaciones clínicas cardinales de formas específicas de hipoparatiroidismo, y que vienen determinadas por la cronicidad de la misma[2,5].

En los pacientes pediátricos tenemos que un fenotipo de Osteodistrofia Hereditaria de Albright (OHA), sugiere la presencia de PHP1a o de PPHP. También hay que estar atento, ante la presencia de anomalías y malformaciones asociadas (faciales, cardiacas, renales, auditivas), calcificaciones subcutáneas, alteraciones ectodérmicas como candidiasis, vitiligo, alopecia, distrofia ungueal y dentaria, todas ellas en el marco de las distintas formas hereditarias de hipoparatiroidismo, asociadas o no a otras endocrinopatías autoinmunes[2,4,11].

Exploración radiológica: De utilidad sobre todo en hipoparatiroidismo congénito, en donde se puede observar acortamiento de metacarpianos, metatarsianos y falanges, coxa vara, cubitus valgus, genus valgus, calcificaciones subcutáneas. En la tomografía axial computarizada (TAC) se encontrarán calcificaciones, sobre todo a nivel de los ganglios basales en un elevado porcentaje de los casos de hipoparatiroidismo, y en el 100% de los casos de pseudohipoparatiroidismos[1].

Datos de laboratorio: Las pruebas de laboratorio deben incluir calcio total, proteinas totales y fraccionadas, fósforo, magnesio, creatinina, PTH y 25-hidroxivitaminaD. No se menciona el calcio iónico en la literatura consultada, y en nuestra experiencia, ésta no aporta beneficios adicionales. Se debe determinar el calcio sérico corregido por la albúmina, según la fórmula:

Calcio ajustado = Calcio sérico + [0,8 x (4 – albúmina en gr/dL)].

De forma más simplificada, la corrección de calcio total se realiza sumando o restando 0,8 al valor del calcio por cada 1 gr/dL de albúmina que se encuentre por debajo o por encima de 4 gr/dL, respectivamente[2,6,17]. El hipoparatiroidismo se diagnostica cuando a un nivel de PTH normal o bajo, se asocia hipocalcemia (corregida por albumina) en ausencia de alteración del magnesio[2]. Los niveles de fósforo pueden estar normales, y esto no descarta el HP[1], aunque generalmente están elevados o en el rango alto de la normalidad, tanto en el hipoparatiroidismo, como en el pseudohipoparatiroidismo, siendo clave la alteración de los niveles de PTH, la cual se mantiene elevada en el pseudohipoparatiroidismo[2,7]. En pacientes con enfermedad renal crónica que han recibido recientemente medios de contraste por haberse realizado resonancia magnética con gadolinio, el calcio ionizado sérico proporciona una evaluación más precisa de la hipocalcemia que el calcio sérico total porque la enfermedad renal crónica inhibe la eliminación de agentes que contienen gadolinio, lo que puede causar pseudohipocalcemia mediante la formación de complejos con colorantes sensibles al calcio y el bloqueo de la detección colorimétrica de calcio. Puesto que el calcio ionizado en suero se mide por la técnica de electrodo selectivo de iones, debe ser usado para la evaluación de la hipocalcemia en pacientes con enfermedad renal crónica[4].

Medición de PTH: Se recomienda realizarla a través de IRMA (método inmunoradiométrico) de 3era generación, aunque no se ha desplazado del todo a los de 2da generación. Es útil en la diferenciación entre hipoparatiroidismo y pseudohipoparatiroidismo[11]. El test de infusión intravenosa de PTH (test de Ellsoword-Howard) queda solo para ayudar a determinar los subtipos de pseudohipoparatiroidismo[1]; aunque no se realiza en nuestro servicio por no contar con la disponibilidad para medir AMP cíclico, es importante conocer el procedimiento del mismo: el paciente debe estar en ayunas, y no haber tomado calcio ni vitamina D en las 8-12 horas previas al test. Se coloca PTH en infusión intravenosa (3U/kg con un máximo de 200 U), con determinación basal, a los 30 y 60 min de calcio, fósforo y creatinina en sangre y orina. Se medirá el AMPc en la orina. Dos horas antes de la prueba, el paciente tomará por vía oral 200 cc de agua/hora. Se vaciará la vejiga momentos antes de iniciar la prueba, y continuará ingiriendo agua. Se medirá el aumento del AMPc y del fósforo urinario. Esta prueba sirve para clasificar el pseudohipoparatiroidismo tipo I y II, cuando no se presenta osteodistrofia hereditaria de Albright[1,7]. Las diferencias entre estos se encuentran en la tabla 1.

Medición de 25(OH)Vitamina D: Se plantea su medición en aquellas hipocalcemias con niveles elevados de PTH, con fósforo bajo o normal bajo, que contrasta con los niveles elevados del mismo en el hipoparatiroidismo primario. Los niveles de 1,25(OH)2 Vitamina D, no deben medirse de rutina, en pacientes con hipoparatiroidismo[2].

Hiperfosfatemia y pruebas urinarias: la presencia de valores de fósforo sanguíneo normales, no descarta la presencia de hipoparatiroidismo o pseudohipoparatiroidismo. En la orina se encuentra disminución de la hidroxiprolina, y la excreción urinaria de calcio esta disminuida, aunque elevada en relación con el calcio plasmático[1].

Tabla 1. Clasificación y hallazgos bioquímicos en el hipoparatiroidismo.

	HP	PHP Ia	PHP Ib	PHP Ic	PHP II	PPHP
Ca^{2+} ↓ P^{-} ↑	+	+	+	+	+	-
PTH	↓	↑	↑	↑	↑	N
Test PTH						
AMPc orina	N	↓	↓	↓	N	N
Fosfaturia	N	↓	↓	↓	↓	N
Fenotipo OHA	-	+	-	+	-	+
Resistencia hormonal	-	TSH/FSH/LH	TSH	TSH/FSH/LH	-	-

Modificado de la referencia 1.

Uso del Laboratorio en Hipoparatiroidismo Postquirúrgico: En el hipoparatiroidismo postquirúrgico la hipocalcemia se presenta en las primeras 24 horas de la tiroidectomía total. La PTH disminuye francamente sus niveles a partir de las 3 horas postquirúrgicas llegando a su nivel más bajo a los tres días aproximadamente. No existe un consenso acerca del valor de calcio iónico o total ni de PTH, para predecir el hipoparatiroidismo postquirúrgico, sin embargo la medición de calcio total el día de la intervención y a las 24 horas postquirúrgicas, podrían ser utilizados para sugerir el hipoparatiroidismo, más aún, si no se cuenta con medición de PTH[4]; sin embargo, se debe tener en cuenta la probabilidad de que este valor no sea confiable, especialmente en aquellos pacientes en quienes se suplemente el calcio de manera rutinaria, sin que el paciente presente síntomas.

La mayoría de los autores recomiendan solicitar la medición de PTH antes y a las 24 horas de la

intervención, en donde un valor menor de 15 pg/mL, prevé el desarrollo de hipoparatiroidismo postquirúrgico[18]. Un valor de PTH mayor o igual de 15 pg/mL junto con niveles normales de calcio total a las 48 horas descarta hipoparatiroidismo postquirúrgico[19], y otros plantean como punto de corte 10 pg/mL[20]. Los valores de PTH son más específicos que las mediciones de calcio sérico, incluso cuando se hacen diariamente, para determinar el riesgo de hipoparatiroidismo postquirúrgico, sea transitorio o no[21]. Por todo lo expuesto, nuestro Servicio propone la medición de calcio total (corregido por albumina), fósforo y PTH antes y entre 12 y 24 horas después de la intervención quirúrgica para decidir conducta. Ante un paciente asintomático, con niveles bajos de calcio total y niveles menores a 15 pg/mL de PTH, recomendamos el uso de calcio intravenoso para el manejo profiláctico de la hipocalcemia postquirúrgica; y el uso de solo calcio vía oral en el caso de pacientes asintomáticos, con niveles normales-bajos de calcio total y valores normales o mayores de 15 pg/mL de PTH. En el caso de pacientes con síntomas de hipocalcemia estará siempre indicado el uso de calcio intravenoso como primera opción.

TRATAMIENTO DEL HIPOPARATIROIDISMO:

El manejo del hipoparatiroidismo debe ser realizado en forma multidisciplinaria, el tratamiento médico requerirá de la supervisión del endocrinólogo y se fundamenta en el manejo de la hipocalcemia. El tratamiento puede ser instaurado en el contexto de un cuadro agudo o como tratamiento crónico, teniendo precaución con las principales complicaciones que pudieran presentarse tales como hipercalciuria, litiasis renal, nefrocalcinosis, hiperfosfatemia, desequilibrios hidroeletrolíticos como hiponatremia o hipokalemia (estos últimos secundarios al uso de tiazidas)[11]

Manejo agudo del Hipoparatiroidismo

La hipocalcemia sintomática puede representar una emergencia que amerita por lo tanto el uso de calcio intravenoso. Si bien los valores séricos para tratar la hipocalcemia no están completamente definidos, muchos autores coinciden en que valores por debajo de 7,5 mg/dL (1,9 mmol/L) deben ser corregidos[23], considerando además la clínica característica de hipocalcemia, que fundamentalmente es la que define el inicio del tratamiento. Se recomienda el uso del Gluconato de Calcio y no el cloruro de calcio, ya que este último es irritante y esclerosante para las venas.

Se indica administrar un bolo de Gluconato de Calcio al 10%: 10 cc diluídos en 100 ml de solución Dextrosa al 5% para pasar vía endovenosa en 5 a 10 minutos. De ser necesario, en pacientes con hipocalcemia severa que no puedan recibir suplemento vía oral, se puede administrar una infusión continua de Gluconato de Calcio a razón de 15 mg/Kg, teniendo en consideración que 10 cc de Gluconato de Calcio al 10% provee 90 mg de calcio elemental, tal que se diluyen 10 ampollas (900 mg de calcio elemental) en 1 lt de solución Dextrosa al 5% y se administra a razón de 50 ml/h. En un período de aproximadamente 8 horas con la infusión, los valores de calcio sérico deben aumentar aproximadamente 2 mg/dL. El calcio sérico debe monitorizarse cada 6-8 horas hasta tener un valor de 7,5 mg/dL[4].

En los casos de déficit de magnesio, se hace necesario no sólo administrar el Gluconato de Calcio, sino también Sulfato de Magnesio 2-4 gr cada 8 horas, con posterior suplementación oral con óxido de magnesio, 400-500 mg una o dos veces al día.

Manejo crónico del Hipoparatiroidismo

No existen hasta el momento guías para el manejo del hipoparatiroidismo, por lo tanto depende mucho de la experiencia y el juicio clínico. Los objetivos que se persiguen son mantener valores de calcio en rango normal bajo, fósforo sérico en rango normal alto, excresión del calcio en 24 horas <7,5 mmol/día.

Existen varias opciones farmacológicas para el manejo crónico de un paciente con hipoparatiroidismo, dentro de las que se destacan:

-*Calcio:* se pueden utilizar suplementos de calcio como el carbonato de calcio o el citrato de calcio. El carbonato de calcio se usa preferentemente

en aquellos pacientes portadores de aclorhidria. La dosis puede ser muy amplia de acuerdo a los requerimientos propios de cada paciente, y puede variar desde 1 hasta 9 g/día. Estos suplementos deben administrarse con alimentos o jugos cítricos para aumentar su absorción intestinal.

-*Metabolitos de la Vitamina D:* el $1,25(OH)_2D_3$ (calcitriol) es el metabolito activo de la Vitamina D que mantiene los valores de calcio sérico ya que mejora la absorción intestinal de éste; también promueve la remodelación ósea a través de la vía de señalización del RANKL. El calcitriol se puede administrar en dosis amplias desde 0,25 hasta 2,0 µg/día, en una sola toma si se trata de dosis bajas, o en 2-3 tomas diaria si son dosis mayores, evidenciándose mejoría franca de la hipocalcemia en un período aproximado de 3 días. La Vitamina D_2 (ergocalciferol) y la Vitamina D_3 (colecalciferol) también pueden administrarse en conjunto con el calcitriol, planteándose que las dosis requeridas son similares a la del paciente con valores normales de PTH (800-1500 UI/d), aunque algunos pacientes pudiesen requerir dosis tan altas como 50000 UI por semana. El análogo alfacalcidiol (1α-hidrovitamina-D_3) también puede ser útil, ya que rápidamente se convierte a $1,25(OH)_2D_3$[11,24,25].

En los pacientes con riesgo elevado de hipocalcemia severa y prolongada debe iniciarse dosis de calcio elemental de 2 g 3 veces al día, así como calcitriol 0,5 mg 3 veces al día. En pacientes que no toleren la vía oral, debe administrarse calcio intravenoso hasta tener valores de calcio sérico al menos de 8-8,5 mg/día. En aquellos pacientes portadores del Síndrome del Hueso Hambriento, el tratamiento debe ser aún más agresivo[4].

-*Diuréticos tiazídicos:* el fundamento para usar este tipo de medicamentos es por su mecanismo de acción y su influencia en la reducción del calcio urinario, disminuyendo la excresión renal del mismo, efecto que puede evidenciarse a los 2-3 días de iniciarse el tratamiento. Por otro lado, la hidroclorotiazida limita la cantidad de Vitamina D necesaria para mantener valores normales de calcio en pacientes con hipoparatiroidismo[26].

Actualmente se está planteando el uso de la paratohormona (PTH) sintética humana, péptido 1-34, conocida comercialmente como Teriparatide (PHTr) en el manejo del hipoparatiroidismo. El uso de esta hormona en pacientes con hipoparatiroidismo fue planteado en un estudio con 10 sujetos demostrando que la PHTr mantiene el calcio sérico y urinario en el rango normal por más de 24 horas, cuando se administra en una dosis subcutánea diaria durante 10 días[27].

Posteriormente, estudios randomizados dosis controlados, demostraron que la dosis de PHTr administrada 2 veces al día por 14 semanas provee un tratamiento efectivo a corto plazo en comparación con la dosis diaria, influyendo también en el remodelamiento óseo, con una incidencia baja de dolor óseo. De tal manera que el uso de Teriparatide puede mantener la normocalcemia en los pacientes con hipoparatiroidismo, reduciendo la hipercalciuria y la necesidad de usar metabolitos de Vitamina D como el calcitriol[28].

Recientemente, en un estudio multicéntrico donde se evaluaron 134 pacientes, 90 fueron asignados a recibir PTHr y 44 placebo; se demostró que con la inyección de PTHr los pacientes requerían cada vez menos dosis de calcio y vitamina D por vía oral. Se usaron 3 dosis diferentes de PTHr si el paciente no obtenía los resultados esperados (50, 75 y 100 ug subcutáneos). Los resultados mostraron que el 53% de los pacientes del grupo tratado versus 2% del placebo llegaron a cumplir el objetivo primario que era disminuir a la mitad la dosis de calcio y vitamina D que venían tomando previamente al inicio de la medicación[29].

El seguimiento de los pacientes con hipoparatiroidismo debe realizarse con mediciones de calcio iónico o sérico, magnesio y fósforos séricos y la PTH. Así mismo, se recomienda el control de la excresión urinaria de calcio a través de la medición del mismo en orina de 24 horas, en vista de que los pacientes portadores de hipoparatiroidismo pierden la capacidad de reabsorber calcio a través del sistema tubular renal, generando hipercalciuria y litiasis renal; si ésta excreción excede los 250

mg/24 horas es indicativo el uso de diuréticos tiazídicos[4].

Grupo de Trabajo Unidad de Endocrinología, Mérida (ENDO-MER).
Mariela Paoli, Roald Gómez, Lilia Uzcátegui, Isabel Benítez, Marly Vielma, Jenny Rivera, Sonia Araujo, Yajaira Briceño, Mayela Guillén, Miguel Sánchez, Miguel Aguirre, Yanire Mejía, Yubriangel Reyes, Marisol Meza, Armando Duque, César Escalante, Mariarlenis Lara, Mónica Ramírez.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pombo, Tratado de Endocrinologia pediatrica. Mcgraw-Hill Interamericana, 2010: p. 428-437.
2. Shoback, D., Hypoparathyroidism. N Engl J Med 2008; 359:391-403.
3. Fong J, Khan A. Hypocalcemia. Can Fam Physician 2012; 58:158-162.
4. Khan M, Waguespack SG, Hu MI.Medical Management o postsurgical Hypoparathyroidism. Endocr Pract 2011; 17:18-25.
5. Wysolmerski JJ, Insogna KL. The parathyroid glands, hypercalcemia, and hypocalcemia. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. St. Louis: Elsevier; 2012(cap 266).
6. Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. N Engl J Med 2000; 343: 1863-1875.
7. Cole D, Hendy GN. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Disponible en:* http://www.endotext.org/parathyroid/parathyroid9/parathyroidframe9.htm. 2005.
8. Astla J, Dvorakova M, Vlcek P, Vesely D, Matucha P, Betka J. Thyroid surgery in children and adolescents. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2004; 68:1273-1278.
9. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Brauckhoff M, Dralle H. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: A multivariate analysis of 5846 consecutive patients. Surgery 2003; 133:181-186.
10. Brasier AR, Nussbaum SR. Hungry bone syndrome: clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery. Am J Med 1988; 84:654.
11. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT, Brandy ML, Clarke BL, Shoback D, Juppner H, D'Amour P, Fox J, Rejnmark L, Mosekilde M, Rubin MR, Dempster D, Gafni R, Collins MT, Sliney J, Sanders J. Hypoparathyroidism in the Adult: Epidemiology, Diagnosis, Pathophysiology, Target Organ Involvement, Treatment, and Challenges for Future Research. J Bone Miner Res 2011; 26:2317-2337.
12. Lienhardt A, Garabedian M, Bai M, Sinding C, Zhang Z, Lagarde JP, Boulesteix J, Rigaud M, Brown EM, Kottler ML. A large homozygous inframe deletion within the calcium-sensing receptor´s carboxyterminal cytoplasmic tail the causes autosomal dominant hypocalcemia. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:1695-1702.
13. Wilson DI, Burn J, Scambler P, Goodship J. DiGeorge syndrome: part of CATCH 22. J Med Genet 1993; 30: 852-856.
14. Bhadada SK, Bhansali A, Upreti V, Subbiah S, Khandelwal N. Spectrum of neurological manifestations of idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. Neurol India 2011; 59: 586-589.
15. Assfaw Z, Assefa G. Basal ganglia calcification with hypoparathyroidism: a case report. Ethiop Med J 2011; 49:273-277.
16. Goswami R, Goel S, Tomar N, Gupta N, Lumb V, Sharma YD. Prevalence of clinical remission in patients with sporadic idiopathic hypoparathyroidism. Clin Endocrinol (Oxf) 2010; 72:328-333.
17. Goltzman D, Cole D. Hypoparathyroidism. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven; 1996: p. 220-223.
18. Sabour S, Manders E, Steward DL. The role of rapid PACU parathyroid hormone in reducing post-thyroidectomy hypocalcemia. Otolaryngol Head Neck Surg 2009; 141:727-729.
19. Asari R, Passler C, Kaczirek K, Scheuba C, Niederle B. Hypoparathyroidism After Total Thyroidectomy. Arch Surg 2008; 143:132-137.
20. Roh JL, Park CI. Routine oral calcium and vitamin D supplements for prevention of hypocalcemia after total thyroidectomy. Am J Surg 2006; 192:675–678.
21. Toniato A, Boschin IM, Piotto A, Pellizo M, Sartori P. Thyroidectomy and parathyroid hormone: tracing hypocalcemia-prone patients. Am J Surg 2008; 196: 285–288.
22. Nahas ZS, Farrag TY, Lyn FR, Belin RM, Tufano RP. A safe and cost-effective short hospital stay protocol to identify patients at low risk for the development of significant hypocalcemia after total thyroidectomy. Laryngoscope 2006; 116: 906-910.
23. Chen Q, Kaji H, Iu MF, Nomura R, Sowa H, Yamauchi M, Tsukamoto T, Sugimoto T, Chihara K. Effects of an excess and a deficiency of endogenous parathyroid

hormone on volumetric bone mineral density and bone geometry determined by peripheral quantitative computed tomography in female subjects. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 4655–4658.

24. Bjorkman M, Sorva A, Tilvis R. Responses of parathyroid hormone to vitamin D supplementation: A systematic review of clinical trials. Arch Gerontol Geriatr 2009; 48**:** 160–166.

25. Cayo A, Yen TW, Misustin SM, Wall K, Wilson SD, Evans DB, Wang TS. Predicting the need for calcium and calcitriol supplementation after total thyroidectomy: Results of a prospective, randomized study. Surgery 2012; 152: 1060-1069.

26. Alon U, Wellons MD, Chan JC. Reversal of vitamin-D2-induced hypercalciuria by chlorothiazide. Pediatr Res 1983; 17: 117–119.

27. 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: 631–636.

28. 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: 3480-3486.

29. Mannstadt M, Clarke B, Vokes T, Brandi M, Ranganath L, Fraser W, Lakatos P, Bajnok L, Garceau R, Mosekilde L,Lagast H, Shoback D, Bilezikian JP. 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 - 283.