

## TRATAMIENTO DEL HIPOPARATIROIDISMO POSTQUIRÚRGICO PERMANENTE, SERVICIO ENDOCRINOLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE, MÉXICO 2020

### Permanent post-surgical hypoparathyroidism treatment response, outpatient consultation Endocrinology Service, ISSSTE, 2020

Mónica Marcela Macías Ortega<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1184-4749>

Alma Vergara López<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5536-1503>

#### RESUMEN

El hipoparatiroidismo postquirúrgico se caracteriza por hipocalcemia, hiperfosfatemia, e hipercalcemia, secundarios a concentraciones bajas de la hormona paratiroidea. La prevalencia en Estados Unidos es 23-37 casos/100.000 años-persona. Tras la cirugía de cuello ocurre como complicación en 78% de los casos; 75% resuelve espontáneamente en los primeros 6 meses y en el 25% restante es permanente. El tratamiento requiere administrar calcio oral y análogos de vitamina D (calcitriol y alfacalcidol) de forma crónica; en casos complicados se puede emplear calcio intravenoso en el postquirúrgico inmediato y mediato; algunos pacientes no responden a la terapia estándar. **Objetivo:** describir las características clínicas y la respuesta al tratamiento médico en pacientes con hipoparatiroidismo postquirúrgico permanente. **Material y métodos:** estudio descriptivo, transversal, con componente analítico mediante revisión de expedientes clínicos de pacientes que asistieron a la consulta externa del Servicio de Endocrinología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre; universo 88 expedientes, muestra por conveniencia 55 expedientes. **Resultados:** 35(63.6%) pacientes alcanzaron control óptimo de tratamiento a dosis de calcio elemental de 5.7-9.79g/24h ( $p=0.0001$  chi cuadrado), mostrando calcio sérico promedio  $8.36 \pm 0.55$  mg/dl y calcitriol con mediana de 0.5 $\mu$ g/24 h. 15(27.2%) pacientes presentaron efectos secundarios al uso de calcio oral, 3 de ellos requirieron manejo

con Hormona Paratiroidea Recombinante Humana para alcanzar control óptimo. **Conclusión:** el calcio elemental por vía oral continúa siendo la piedra angular en el tratamiento del hipoparatiroidismo post quirúrgico permanente, con pocos efectos adversos. Se recomiendan más estudios aleatorizados para identificar las características de los pacientes candidatos al manejo con Hormona Paratiroidea Recombinante Humana..

#### Palabras Clave

Hipoparatiroidismo, hipoparatiroidismo postquirúrgico, cáncer de tiroides, tratamiento del hipoparatiroidismo.

#### ABSTRACT

Post-surgical hypoparathyroidism is characterized by hypocalcemia, hyperphosphatemia, and hypercalcemia, due to low concentrations of parathyroid hormone (PTH). The prevalence in the United States is 23-37 cases/100,000 years-person. After neck surgery it occurs as a complication in 78% of the cases; 75% resolves spontaneously in the first 6 months and in the remaining 25% its permanent. Treatment requires administration of oral calcium and vitamin D analogs (calcitriol and alfacalcidol) chronically; in complicated cases intravenous calcium can be used in the immediate and mediate post-op; some patients don't respond to standard therapy. **Objective:** to describe patient's clinical characteristics and their therapeutic response to medical treatment in patients with permanent postsurgical hypoparathyroidism. **Material and methods:** descriptive, cross-sectional, analytic study through the review of clinical records of patients attended at the outpatient clinic of the Endocrinology Service of Centro Médico Nacional 20 de November; universe 88 records, sample 55 medical records. **Results:** 35(63.6%) patients achieved optimal control of treatment with a dose of 5.71-9.79 g/24h

<sup>1</sup>Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México, México.

Autor de correspondencia: Mónica Macías  
ortega\_3m@hotmail.com

Fecha recibido: 15/12/2020 Fecha aceptado: 22/04/2022

elemental calcium ( $p= 0.0001$  chi square), showing average serum calcium of  $8.36\pm 0.55$  mg/dl and median calcitriol of  $0.5 \mu\text{g} / 24 \text{ h}$ . 15(27.2%) patients had side effects from the use of oral calcium, 3 of them needed Human Recombinant Parathyroid Hormone treatment to reach optimal control. **Conclusions:** oral elemental calcium remains to be the most suitable treatment option for post-surgical permanent hypoparathyroidism, with minor side effects. To identify the characteristics of candidate patients to the treatment with the parathyroid hormone related protein, more randomized studies are recommended.

## Key Words

Hypoparathyroidism, Post-surgical hypoparathyroidism, cancer of thyroids, hypoparathyroidism treatment.

## INTRODUCCIÓN

El hipoparatiroidismo postquirúrgico se caracteriza por hipocalcemia, hiperfosfatemia, y elevada excreción fraccional de calcio en la orina, debido a concentraciones ausentes o inadecuadamente bajas circulantes de la hormona paratiroidea (PTH). La PTH es crítica para mantener el estrecho nivel de calcio circulante en un rango normal, a través de sus acciones en huesos, riñones e intestinos. Su secreción está regulada principalmente por el receptor sensor de calcio (CaSR) que se encuentra en las células principales paratiroideas; cuando los niveles de calcio en el medio extracelular son bajos, el CaSR está inactivo y la síntesis y secreción de PTH aumenta <sup>(1)</sup>.

La prevalencia estimada de hipoparatiroidismo en Estados Unidos es 23 a 37 casos por cada 100 000 años-persona. En Dinamarca, la prevalencia de hipoparatiroidismo posquirúrgico es de 22/100 000 habitantes con una incidencia anual de 0.8/100 000, mientras que la prevalencia de formas autoinmunes y genéticas de la enfermedad es de 2.3/100 000 habitantes. En Noruega la prevalencia en pacientes no quirúrgicos es de 3.0/100 000. Ocurre más comúnmente como complicación de la cirugía de cuello (aproximadamente 78% de los casos), el 75% resuelve espontáneamente en los primeros 6 meses y en el 25% restante, es permanente. Se ha evidenciado una reducción a 2% del riesgo de hipoparatiroidismo posterior a una cirugía de cuello (tiroidectomía) cuando ésta se realiza en centros

de alto volumen por un cirujano experimentado, que se define como un médico entrenado que realiza al menos 50 a 100 tiroidectomías o paratiroidectomías por año. Existen factores predictores de riesgo para presentar hipoparatiroidismo posquirúrgico permanente: cirugía de cuello extensa, tiroidectomía total, exploración bilateral del cuello, cirugía de cuello de repetición, enfermedad de Graves, incapacidad para identificar más de 2 glándulas paratiroides durante la cirugía, nivel de calcio  $< 7.5$  mg/dl ( $1.88$  mmol/l) 24 horas después de la cirugía y complicaciones postoperatorias como sangrado <sup>(1,2)</sup>.

La mayoría de los pacientes con hipoparatiroidismo manifiestan signos neuromusculares y síntomas de hipocalcemia, que van desde parestesias leves, calambres musculares y prolongación del QT corregido (QTc) hasta manifestaciones graves, que amenazan la vida como arritmias, laringoespasmo, y convulsiones. Además, se han encontrado síntomas neuropsiquiátricos, que pueden convertirse en una verdadera emergencia médica. Las formas crónicas y genéticas de hipoparatiroidismo pueden ser asintomáticas. Las causas genéticas, como la hipocalcemia tipo 1 autosómica dominante CaSR (ADH1), cuando el diagnóstico de hipoparatiroidismo se realiza en un niño se pueden sospechar, si existe el antecedente de un padre o un hermano mayor; esta patología da como resultado la disminución de la secreción de PTH y la disminución de la reabsorción de calcio a nivel renal <sup>(2-4)</sup>.

Bioquímicamente los pacientes con hipoparatiroidismo tienen PTH intacta baja o inapropiada en el rango normal, con hiperfosfatemia, e hipocalcemia. Los niveles de calcio considerados seguros se determinan como el límite inferior normal o hasta 0.5mg/dl menor del límite normal. El tratamiento médico en general consiste en administrar calcio oral y vitamina D en forma crónica; en caso de hipocalcemia severa, tetania o convulsiones está recomendado el uso urgente de calcio intravenoso, mediante una infusión rápida de una o dos ampollas de solución al 10% de gluconato de calcio que contenga 90 a 180 mg de calcio elemental por cada 10 ml de solución durante un período de 10 a 15 minutos, seguido de la infusión lenta de una dosis de mantenimiento a 0.5-1.5mg/kg/h durante 8 a 10 horas <sup>(4,5)</sup>. En el caso de hipoparatiroidismo crónico se necesita nivelar el calcio sérico usando carbonato de calcio oral, que tiene 40% de calcio elemental, es económico y está ampliamente disponible en el mercado y cuya absorción es mejor en pH gástrico ácido. Debido a que la PTH es necesaria para la activación renal y hepática de la vitamina D se pueden usar los análogos de vitamina D; se prefieren generalmente,

calcitriol y alfacalcidol, por su vida media corta, lo que disminuye el riesgo de hipercalcemia prolongada si se produce intoxicación por vitamina D<sup>(5,6)</sup>.

En el caso de pacientes con sospecha de hipocalcemia autosómica dominante presentan además de hipocalcemia, hipomagnesemia, por lo cual los pacientes pueden beneficiarse de los suplementos de magnesio. En última instancia si el hipoparatiroidismo no puede ser manejado con métodos convencionales se utiliza el tratamiento con Hormona Paratiroidea Recombinante Humana (PTHrh).

El estudio REPLACE, investigó los efectos de la PTHrh 1-84 aplicada una vez al día por vía subcutánea en dosis de 50 a 100 mcg en comparación con el placebo por un período de 24 semanas. El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes que lograron una reducción mayor al 50% de la dosis de calcio oral, comparado a partir de la línea de base y del análogo de la vitamina D, así como concentración de calcio sérico mantenido de un número mayor o igual a la línea de base. Los resultados mostraron un aumento del volumen de hueso esponjoso, trabecular y menor porosidad de la cortical; los efectos adversos entre los grupos no fueron diferentes, excepto para la presencia de náuseas siendo más frecuente en pacientes que reciben hormona paratiroidea recombinante humana (PTHrh1-84)<sup>(6-9)</sup>.

Mientras se realiza el ajuste de tratamiento, la valoración clínica y bioquímica (calcio en suero, albúmina y fosfato) debe hacerse con mayor frecuencia hasta un par de veces por semana o mensual<sup>(10)</sup>. El producto calcio y fósforo se debe de mantener < 55 mg/dl para evitar complicaciones como calcificaciones ectópicas en cerebro, riñones, sistema vascular y tejidos blandos; la hipercalcemia se debe de evitar ya que puede provocar litiasis renal, nefrocalcinosis e insuficiencia renal<sup>(11)</sup>. La importancia del tratamiento temprano de la hipocalcemia radica en que pueden presentar disminución de la calidad de vida, mayor riesgo de infección y enfermedad cardiovascular<sup>(12)</sup>.

Dadas las opciones terapéuticas para los pacientes que presentan hipoparatiroidismo postquirúrgico, y las situaciones antes planteadas de aquellos pacientes que no responden a la terapia estándar, este estudio pretende describir las características clínicas de los pacientes que asistieron a la consulta externa del Servicio de Endocrinología del Centro Médico Nacional (CMN) 20 de Noviembre, México, con hipoparatiroidismo postquirúrgico permanente y la respuesta al tratamiento

médico, facilitando la apertura de una línea de investigación para el tratamiento adicional con PTHrh.

## MATERIAL Y METODOS

Estudio descriptivo, transversal con componente analítico. La información se recolectó de la base de datos de pacientes con diagnóstico de hipoparatiroidismo postquirúrgico en seguimiento en la consulta externa del Centro Médico Nacional (CMN) 20 de noviembre, centro de atención de tercer nivel en la Ciudad de México perteneciente al Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. La búsqueda se realizó en el sistema de expedientes digitales (SIAH), con expediente electrónico y en el archivo clínico, con el expediente físico; el universo fue de 88 casos, se determinó un muestreo por conveniencia y se obtuvieron 55 expedientes que cumplían los criterios de inclusión, 33 expedientes fueron eliminados por información incompleta. El tiempo de ejecución fue un año, desde enero 2019 a enero 2020, se tomaron en cuenta expedientes clínicos de los últimos 3 años (2017-2019). Los criterios de inclusión fueron: diagnóstico confirmado de hipoparatiroidismo postquirúrgico, expediente digital y físico con información completa. Los criterios de exclusión fueron: expedientes con duda diagnóstica, información incompleta, expedientes no disponibles para su análisis.

Los pacientes fueron categorizados según el control del calcio sérico en el último año con controles óptimos o subóptimos sobre la base de tres valores de calcio total en suero, cada uno medido a intervalos de 1 mes durante su último año de seguimiento. Aquellos con al menos dos mediciones de calcio sérico total con valor de 8.0 mg/dl, junto con una media de tres mediciones de calcio sérico mayor de 8.0 mg/dl calificaron como control óptimo. Los pacientes con concentración sérica de calcio total, menor de 8.0 mg/dl en dos o más ocasiones se clasificaron como control subóptimo. Se realizó la comparación entre los pacientes que alcanzaron metas de calcio sérico y los que no la alcanzaron, acorde a la dosis de calcio oral usada.

Los datos fueron registrados en la hoja de recolección y se realizó el análisis estadístico con el programa Excel. Para la descripción se usaron medidas de tendencia central, de dispersión, así como cuadros de frecuencia. Las prevalencias se calcularon en porcentajes. Los resultados fueron presentados en cuadros y gráficos. Se estimó chi cuadrado entre grupos.

Variables: características clínicas (edad, sexo, Índice de Masa Corporal (IMC), tiempo de evolución, tipo de cirugía tiroidea, diagnóstico de enfermedad tiroidea, comorbilidades, complicaciones posquirúrgicas y manifestaciones clínicas posquirúrgicas, pruebas de laboratorio), tratamiento médico (dosis de calcio oral y calcitriol en los pacientes que alcanzaron y los que no alcanzaron metas de tratamiento) y efectos adversos. El presente estudio cumple con los principios básicos de investigación en humanos de acuerdo a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica (Helsinki, Finlandia, junio 1964) con última enmienda en la 52a Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2012.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la salud, según el Título Segundo, de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I de Disposiciones Comunes en el Artículo 16: salvaguardando la privacidad del individuo sujeto de investigación.

La información obtenida del expediente clínico, se manejó con estricta confidencialidad de acuerdo a lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. El presente estudio fue sometido y aprobado por el Comité de Ética del CMN 20 de Noviembre y se considera sin riesgo para los pacientes, por tratarse de una revisión de expedientes médicos. Sólo el personal autorizado de la Coordinación de Investigación del CMN 20 de Noviembre y los investigadores responsables tuvieron acceso a la información.

### Conflicto de intereses

Los investigadores declaran no tener conflicto de intereses con relación al presente estudio.

## RESULTADOS

Se evaluaron 55 pacientes postoperados de cirugía tiroidea por diferentes patologías, la más frecuente fue cáncer de tiroides 53(96.4%), la mayoría mujeres 42 (76.4%), la edad promedio fue  $53.85 \pm 15.2$  años. El IMC promedio se estimó en  $27.81 \pm 4.81$ . El tiempo de evolución desde el diagnóstico fue  $5.8 \pm 3.87$  años, con realización de tiroidectomía en un tiempo en 44(80%) de los casos. Entre las manifestaciones encontradas el principal signo clínico asociado a hipocalcemia fue signo

de Trousseau 18(32.7%); no se encontró signo de Chvostek; y de las manifestaciones graves de hipocalcemia se encontró tetania en 6(10%) de los pacientes. (Cuadro No 1).

**Cuadro No 1. Características de pacientes con hipoparatiroidismo postquirúrgico permanente, CMN 20 Noviembre.**

CARACTERÍSTICA	N	%
<b>Género</b>		
Mujeres	42	76.4
Hombres	13	23.6
<b>Diagnóstico</b>		
Cáncer de tiroides	53	96.4
Bocio multinodular	0	0
Enfermedad de Graves	1	1.8
Enfermedad de Graves y cáncer de tiroides	1	1.8
<b>Procedimiento</b>		
Tiroidectomía en un tiempo	44	80
Tiroidectomía en dos tiempos	11	20
Tiroidectomía más disección de compartimiento central	7	12.7
<b>Comorbilidades</b>		
Otras endocrinopatías Hipertensión arterial	14	25.5
Obesidad	8	14.5
Hipotiroidismo	6	10.9
Hipertensión arterial y Diabetes	3	5.5
Hipertensión arterial y Obesidad	3	5.5
Hipertensión arterial, Obesidad y Diabetes	3	5.5
Diabetes mellitus	2	3.6
Ninguna	13	23.6
<b>Complicaciones posquirúrgicas</b>		
Lesión del nervio laríngeo recurrente	18	32.7
Hematoma en lecho quirúrgico	4	7.3
Infección en piel	2	3.6
Disfonía, disfagia	0	0
<b>Manifestaciones clínicas posquirúrgicas</b>		
Signo de Trousseau	18	32.7
Tetania	6	10
Parestesias	1	1.8
Signo de Chvostek	0	0

Al comparar los grupos de pacientes que alcanzaron y los que no alcanzaron metas de tratamiento, aquellos pacientes que alcanzaron control óptimo 35(63.6%) presentaron niveles de calcio sérico en valores de  $8.65 \pm 0.42$ ; en cambio los que no alcanzaron metas el calcio fue de  $7.6 \pm 0.22$  mg/dl, con dosis de carbonato de calcio oral 6.1-10.26 y 4.1-8.22 respectivamente.

Las dosis de calcio elemental fueron en el promedio inicial de 1.02-1.07 y final de 5.71-9.79mg/24h ( $p=0.0001$ ); del calcitriol la mediana fue de 0.5 $\mu$ g/24 h. Durante el seguimiento los pacientes que alcanzaron metas presentaron 0.5-0.86 episodios de hipocalcemia al año. (Cuadro 2).

**Cuadro 2. Diferencias entre pacientes que alcanzaron metas de calcio sérico y los que no alcanzaron metas, CMN 20 Noviembre**

Diferencias generales	Alcanzaron meta n=35	No alcanzaron meta n=20
Calcio sérico en mg/dl*	8.65 $\pm$ 0.42	7.6 $\pm$ 0.22
Dosis de calcio elemental en 24 h/ vía oral	6.1 -10.26	4.1 -8.22
Dosis de calcitriol ( $\mu$ g)/24h	0.50 -0.56	0.42-0.51
No de efectos secundarios totales (nominal)	18	11
Episodios de hipocalcemia/año	0.5-0.86	0.5-0.85

De los pacientes que alcanzaron metas 15(27.2%) presentaron efectos secundarios al uso de calcio oral y de ellos 3(0.45%) requirieron uso de PTHrh para alcanzar la meta. Los efectos adversos al calcio oral más frecuentes entre todos los pacientes fueron distensión abdominal 14(23.3%) y diarrea 7(11.6%). Ningún paciente presentó náusea. (Cuadro No 3)

**Cuadro3. Efectos secundarios de las dosis de calcio oral en los pacientes con hipoparatiroidismo postquirúrgico**

Efectos secundarios	Alcanzaron metas n=35	No alcanzaron metas N=20	p
Ardor epigástrico número (%)	1 (1.66)	3 (5)	0.523
Diarrea	6 (10)	1(1.66)	0.299
Distensión abdominal	6 (10)	8 (13.33)	0.121
Náusea	0	0	
Estreñimiento	2(3.33)	2 (3.33)	0.607
Calambres persistentes	0	0	-
No. total de efectos secundarios	15 (27.2)	14 (25.4)	0.800

## DISCUSIÓN

La hipocalcemia postoperatoria es la complicación más frecuente después de la tiroidectomía total (1,6-50%), en la mayoría de los casos es transitoria y limitada a las primeras semanas después de la intervención quirúrgica<sup>(13)</sup>. Aunque la etiología es variada la causa más frecuente, 75% de los casos, es la tiroidectomía total. Puede ocurrir en cualquier cirugía de cuello, pero es más frecuente en la resección de tiroides por cáncer y se presenta predominantemente en mujeres. En este estudio se incluyeron 55 pacientes con principal criterio de inclusión el hipoparatiroidismo postquirúrgico permanente; 53(96.4%) pacientes fueron postoperados de cáncer de tiroides y se presentaron en su mayoría en mujeres 42(76.4%), con edad promedio de 53.85 $\pm$ 15.2 años; lo cual no difiere de la literatura que describe que hasta un 33% de las intervenciones quirúrgicas estuvieron indicadas por neoplasia maligna, principalmente tiroidea.

Bioquímicamente, el hipoparatiroidismo posquirúrgico cursa con calcio sérico <8mg/dL y PTH baja (<20 pg/mL)<sup>(14)</sup>, lo cual coincide con lo encontrado en este estudio ya que el calcio sérico inicial de nuestro grupo presentó una media de 6.96  $\pm$  0.72mg/dl, con una mínima de 4.6 mg/dl; con niveles de PTH media postquirúrgica de 20.24-21.02pg/ml con mínima de 3pg/ml. El calcio sérico inicial presentó una mediana de 7.2mg/dl; con niveles de PTH postquirúrgica de 5g/ml

El hipoparatiroidismo postquirúrgico podría evitarse si se identifican todas las glándulas paratiroides del paciente durante el procedimiento y si éste es ejecutado por un cirujano con experiencia que preserve la vasculatura; el número de intervenciones realizadas parece ser uno de los factores de riesgo más importantes, junto con la falta de ligadura selectiva de las ramas más distales de las arterias tiroideas.<sup>(15)</sup> Sin embargo en nuestro estudio se encontró que la mayoría de los pacientes que presentaron hipoparatiroidismo postquirúrgico se sometieron a intervención quirúrgica en un tiempo, en el 80%, lo que confirma lo descrito en la literatura, y se realiza por un cirujano experimentado en cirugías de tiroides en nuestra institución, sin embargo hay un porcentaje de pacientes aproximadamente el 30% que se presenta con referencia de otras instituciones a nuestra consulta externa.

En términos generales, las manifestaciones clínicas del hipoparatiroidismo tienen relación con la concentración de

calcio sérico y con la velocidad de instauración de la hipocalcemia. Lo más frecuente es que la hipocalcemia se manifieste con alteraciones neuromusculares, neuropsiquiátricas 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), aunque esto ocurre en menos del 3 % de los casos de hipocalcemia postoperatoria.

Los síntomas neuromusculares más frecuentes como manifestación de hipocalcemia postoperatoria son parestesias, parestesias periorales, mialgias y debilidad muscular. En casos graves puede haber tetania y/o convulsiones. En relación con los signos clínicos en el examen físico hasta un 25 % de los pacientes sanos presenta el signo de Chvostek (espasmo muscular al estimular el tronco del nervio 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. Las manifestaciones encontradas en este estudio fueron similares, el principal signo clínico asociado a hipocalcemia fue signo de Trousseau (32.7%), no se encontró signo de Chvostek; y de las manifestaciones graves de hipocalcemia se encontró tetania en 10% de los pacientes <sup>(16)</sup>.

Deshmukh et al <sup>(17)</sup>, en una cohorte retrospectiva en India analizaron 221 pacientes tratados con tiroidectomía en un periodo de 12 meses. La hipocalcemia transitoria se reportó en 30.8% de los pacientes, con 5% requiriendo calcio intravenoso. La parálisis de cuerdas vocales secundaria a lesión del Nervio Laríngeo Recurrente (NLR) y fuga de quilo se presentaron en 4.5% y 3.1% respectivamente. La histología agresiva y la paratiroidectomía inadvertida fueron factores significativos para hipocalcemia. La disección del compartimiento central fue significativamente asociada con hipocalcemia y la parálisis de NLR. La presencia de extensión extratiroidea fue asociada con hipocalcemia. La cirugía tiroidea extendida fue factor de riesgo para parálisis del NLR <sup>(17)</sup>. En nuestro estudio la mayoría de los pacientes fueron operados por cáncer de tiroides (96.4), el 56.4% no presentó otra complicación posterior al procedimiento; el resto de las complicaciones postquirúrgicas encontradas fueron lesión del NLR (32.7%) y hematoma en lecho quirúrgico (7.3%).

Del manejo farmacológico la biodisponibilidad parece similar entre el calcio de los productos lácteos y suplementos de calcio, particularmente carbonato de calcio o citrato de calcio. Los casos analizados en este estudio fueron manejados de tal manera que, durante las primeras 24 horas del postquirúrgico aquellos pacientes con niveles bioquímicos de hipocalcemia se les inició infusión de gluconato de calcio I V a dosis promedio de 1mg/kg/hora; y posteriormente se instauraron suplementos de calcio oral con carbonato de calcio oral de 5.71-9.79g/24 horas; además con calcitriol dosis mediana de 0.5 y rango intercuartilar de 0.5 -1µg/24h, similar a lo descrito en la literatura y con dosis de Sevelámero con mediana de 16 mg/24h. La finalidad del tratamiento es mejorar los síntomas de hipocalcemia y mejorar la calidad de vida de estos pacientes <sup>(15,18)</sup>.

Desde el año 2002, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de la PTH para el tratamiento de la osteoporosis; aunque resulta atractivo su empleo en el hipoparatiroidismo, hasta el año 2015 la FDA aprobó el uso de PTH recombinante (PTH1-84Natpara®) para el tratamiento del hipoparatiroidismo. Sin embargo, este fármaco no está disponible en México, a diferencia de la PTH1-34 (Forteo®), que se ha usado desde 2002 en el tratamiento de la osteoporosis, año en que empezó a estar disponible en nuestro país, pero que no cuenta con la autorización de la FDA para el tratamiento del hipoparatiroidismo. En las últimas décadas se han publicado estudios observacionales y aleatorizados controlados, empleando PTH1-34 o PTH intacta (PTH1-84) en el tratamiento de pacientes con hipoparatiroidismo <sup>(16)</sup>. Actualmente en el CMN 20 de Noviembre pacientes que no alcanzan metas de control con calcio oral ya sea por presentar efectos adversos (poca tolerancia), o baja adherencia al mismo, que disminuye la eficacia a su uso, se someten previo consentimiento informado al uso de PTHrh 1-34 como tratamiento del hipoparatiroidismo permanente. Particularmente en los pacientes incluidos en el estudio que alcanzaron metas de tratamiento, los niveles de calcio sérico presentaron valores de  $8.65 \pm 0.42$ ; en cambio los que no alcanzaron metas de tratamiento fue de  $7.6 \pm 0.22$ mg/dl, con dosis de carbonato de calcio oral 6.1-10.26 y 4.1-8.22 respectivamente. Es importante mencionar que la disponibilidad de las diferentes presentaciones del calcio oral es variable a lo largo del año en la farmacia del hospital, situación que influye de manera importante en este aspecto, ya que algunos de los pacientes no tienen los recursos económicos para su abastecimiento de forma particular de adquirir el calcio oral.

El uso de PTHrh1-84 está indicado en pacientes con hipoparatiroidismo que no pueden controlarse bien con el tratamiento convencional de acuerdo con la información de prescripción. Otras indicaciones adicionales a ser consideradas, basadas en la opinión de expertos formulada por la Primera Conferencia Internacional sobre la Manejo del Hipoparatiroidismo son: control inadecuado del calcio sérico; dosis aumentadas de calcio suplementario (> 2.5 g) y / o vitamina D activada (> 1.5 mg de calcitriol o > 3 mg de alfacalcidol); evidencia de afectación renal; hiperfosfatemia o producto de fosfato de calcio mayor de 55, un trastorno gastrointestinal o cirugía posbariátrica asociada con malabsorción y calidad de vida reducida. En el presente estudio cinco de los pacientes requirieron y se encuentran con uso de PTHrh, la indicación para su uso fue altas dosis de calcio oral con intolerancia gastrointestinal y control subóptimo variable en el último año de calcio sérico.

## CONCLUSIONES

El calcio elemental continúa siendo la piedra angular en el tratamiento del hipoparatiroidismo post quirúrgico, con pocos efectos adversos. La terapia con calcio oral debe de ser individualizada y verificable respecto al apego del paciente, especialmente posterior a presentar algún efecto adverso.

En este estudio no hubo diferencia significativa en las características basales analizadas entre el grupo de paciente con hipoparatiroidismo postquirúrgico que alcanzó metas de tratamiento y los que no las alcanzaron, consideramos son múltiples los factores involucrados, es necesario realizar más estudios para esclarecerlos. La dosis de calcio usada en cada grupo tampoco presentó diferencia significativa, ni el porcentaje de presentación de eventos adversos, sin embargo, es muy probable que la diferencia en la tolerancia al calcio oral influya en el apego diario al tratamiento.

## RECOMENDACIONES

Para una valoración a detalle del tratamiento en los pacientes que requieren uso de PTHrh se recomienda la realización de estudios aleatorizados controlados; y en general, fortalecer la adherencia al tratamiento con calcio oral.

Los investigadores declaran no tener conflicto de intereses con relación al presente estudio.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gafni RI, Collins MT. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med.* 2019;380(18):1738-1747. DOI: 10.1056/NEJMcp1800213.
2. Malmstroem S, Rejnmark L, Shoback DM, Bone responses to chronic treatment of adult hypoparathyroid patients with PTH peptides. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research* 2018;3:51- 60. DOI: 10.1016/j.coemr.2018.07.001.
3. Tecilazich F, Formenti AM, Frara S, Giubbini R, Giustina A. Treatment of hypoparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(6):955-964. DOI: 10.1016/j.beem.2018.12.002.
4. Babey M, Brandi ML, Shoback D. Conventional Treatment of Hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(4):889-900. DOI: 10.1016/j.ecl.2018.07.012.
5. Marcucci G, Brandi ML. Conventional treatment of hypoparathyroidism. *Front Horm Res.* 2019;51:160-164. DOI: 10.1159/000491046.
6. Mannstadt M, Clarke BL, Bilezikian JP, Bone H, Denham D, Levine MA, Peacock M, Rothman J, Shoback DM, Warren ML, Watts NB, Lee HM, Sherry N, Vokes TJ. Safety and efficacy of 5 years of treatment with recombinant human parathyroid hormone in adults with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(11):5136-5147. DOI: 10.1210/jc.2019-01010.
7. Tay YD, Tabacco G, Cusano NE, Williams J, Omeragic B, Majeed R et al. Therapy of Hypoparathyroidism With rhPTH(1-84): A Prospective, 8-Year Investigation of Efficacy and Safety. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(11):5601-5610. DOI: 10.1210/jc.2019-00893.
8. Pekkolay Z, Kılınç F, Soylu H, Balsak B, Güven M, AltunTuzcu Ş. Alternative treatment of resistant hypoparathyroidism by intermittent infusion of teriparatide using an insulin pump: A case report. *Turk J Phys Med Rehabil.* 2019;65(2):198-201. DOI: 10.5606/tftrd.2019.2718.
9. Akkan T, Dagdeviren M, Koca AO, Ertugrul DT, Altay M. Alternate-day calcium dosing may be an effective treatment option for chronic hypoparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(6):853-858. DOI: 10.1007/s40618-019-01173-9.
10. Tabacco G, Bilezikian JP. New directions in treatment of hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(4):901-915. DOI: 10.1016/j.ecl.2018.07.013.

11. Zhou YY, Yang Y, Qiu HM. Hypoparathyroidism with Fahr's syndrome: A case report and review of the literature. *World J Clin Cases*. 2019;7(21):3662-3670. DOI: 10.12998/wjcc.v7.i21.3662.
12. Ahn SV, Lee JH, Bove-Fenderson EA, Park SY, Mannstadt M, Lee S. Incidence of hypoparathyroidism after thyroid cancer surgery in South Korea, 2007-2016. *JAMA*. 2019;322(24):2441-2443. DOI: 10.1001/jama.2019.19641.
13. Aluffi P, Aina E, Bagnati T, Toso A, Pia F. Factores pronósticos de hipoparatiroidismo definitivo trastiroidectomía total. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2008;59(7):321-4.
14. Saha S, Goswami R. Auditing the efficacy and safety of alfacalcidol and calcium therapy in idiopathic hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(4):1325-1335. DOI: 10.1210/jc.2018-02228.
15. 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;31(2):155-165. DOI 10.17533/udea.iatreia.v31n2a04.
16. Gutiérrez-Cerecedo LE, Vergara-López A, Rosas-Barrientos JV, Guillén-González MÁ. Reducción en los requerimientos de calcio oral y de 1-25 dihidroxi-vitamina D en pacientes con hipoparatiroidismo posquirúrgico tratados con teriparatida (PTH1-34). *Gac Med Mex*. 2016;152(3):322-328.
17. Deshmukh A, Gangiti K, Pantvaidya G, Nair D, Basu S, Chaukar D et al. Surgical outcomes of thyroid cancer patients in a tertiary cancer center in India. *Indian J Cancer*. 2018; 55(1):23-32. DOI: 10.4103/ijc.IJC\_528\_17
18. Pacheco J, Guerrero Y, Pedrique G, Pérez J, Zerpa Y. Manejo de pacientes con hipoparatiroidismo: Guías clínicas del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Re