

Tratamiento apropiado

en hipoparatiroidismo post-quirúrgico: bases fisiopatológicas para la terapia

Appropriate treatment of post-surgical hypoparathyroidism: pathophysiological basis for therapy

Valmore Bermúdez, MD, MSc, MPH, PhD^{1*}, Mervin Chávez Castillo, Bsc¹, Robys González, Bsc¹, Juan Salazar, MD¹, Marjorie Villalobos, MD¹, Miguel Aguirre, MD, MSc¹, Mayela Cabrera

Joselyn Rojas, MD, MSc¹, 1Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez". Facultad de Medicina. Universidad Del Zulia.

*Autor de Correspondencia: Valmore J. Bermúdez, MD, MgS, MPH, PhD. Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez". Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

Email: valmore@gmail.com

Recibido: 20/10/2015

Aceptado: 21/11/2015

Resumen

Introducción: El Hipoparatiroidismo postquirúrgico e hipocalcemia asociada son eventos particulares debido a su importancia clínica y epidemiológica.

Caso Clínico: Se trata de paciente de 65 años, la cual refiere que 2 días después de tiroidectomía total, refiere disnea, disfagia, parestesia periorbital, perioral, en manos, y miembros inferiores, asociado a espasmos en manos y labios que incrementaron en severidad. Se administra gluconato de calcio endovenoso con mejoría de los síntomas. PTH: 3.00 pg/mL, calcio sérico: 7.69 mg/dL. Episodios similares se repitieron 4 veces, antes de comenzar con 6g de citrato de calcio y 15µg de calciferol diario. Este plan se mantuvo por meses, sin mejoría por lo cual es referida a nuestro instituto, donde se modificó el tratamiento a 5g de citrato de calcio y 0.25µg de calcitriol dos veces al día. La dosis de calcio diario se ajustó a 2g día en un lapso de 2 semanas. Los síntomas desaparecieron al final de la segunda semana de tratamiento.

Discusión: Este caso realza la importancia de conocer la fisiología y farmacología de la Vitamina D en el tratamiento de hipoparatiroidismo e hipocalcemia.

Palabras Clave: Hipocalcemia, Hipoparatiroidismo, análogos de Vitamina D, metabolismo de calcio

Abstract

Introduction: Post-surgical hypoparathyroidism and hypocalcemia are particularly relevant events due to paramount epidemiological and clinical importance.

Case Report: Female, 65-year old patient who 2 days after undergoing total thyroidectomy presents progressive dyspnea, dysphagia and paresthesia in hands, legs, periorbital and perioral regions; as well as muscular spasms in hands and lips with increasing severity. After clinical evaluation, she is administered intravenous calcium gluconate, improving symptomatology. PTH: 3.00 pg/mL, Serum calcium: 7.69 mg/dL. This episode repeated in 4 subsequent occasions before she was started on 6 g calcium citrate and 15µg of calciferol daily. This scheme was followed during 9 months without satisfactory improvement, prompting referral to our institution, where indications are changed to 5g of calcium citrate and 0.25µg calcitriol twice a day. Calcium dosage was adjusted to 2g throughout 2 weeks. Symptoms were attenuated during the first week on this plan and totally disappeared by the second week.

Discussion: This case highlighted the importance of accurate knowledge of Vitamin D analogue physiology and pharmacology in order to offer adequate care to HPT patients.

Key Words: Hypocalcemia, Hypoparathyroidism, Vitamin D analogues, Calcium metabolism.

Introducción

El hipoparatiroidismo (HPT) es un trastorno endocrino caracterizado por niveles disminuidos de hormona paratiroidea (PTH), con hipocalcemia e hiperfosfatemia, lo cual condiciona un cuadro clínico dominado por manifestaciones de hiperexcitabilidad neuromuscular¹. La causa más frecuente de HPT es la lesión

transoperatoria de las glándulas paratiroideas al practicar procedimientos quirúrgicos en la región cervical anterior, especialmente durante la tiroidectomía; además, aunque la disfunción paratiroidea transitoria es común en este escenario, puede tornarse permanente, requiriendo tratamiento a largo plazo².

Caso Clínico

El caso hace referencia a una paciente femenina de 64 años de edad, quien dos días posterior a la realización de tiroidectomía total debido a bocio multinodular adenomatoso refiere disnea progresiva, parestesia (descrita por la paciente como una sensación de “hormiguelo” persistente), espasmos musculares dolorosos en ambas manos y piernas, y espasmos musculares no dolorosos en las regiones periorbitaria y peribucal (Tabla 1). Debido al empeoramiento de las manifestaciones clínicas antes mencionadas e instalación de diaforesis, palpitaciones y mareo, acude a un servicio de Emergencias privado, donde bajo el diagnóstico clínico de hipocalcemia de etiología a precisar, se trata con gluconato de calcio al 10% 10 mL EV –tras lo cual remite el cuadro clínico–, sin prescripción de tratamiento de mantenimiento. En el transcurso del mes siguiente, estos episodios se repitieron en cuatro oportunidades subsecuentes, todos tratados con la misma dosis de gluconato de calcio al 10%. Tras la cuarta reincidencia, el médico de emergencias prescribe citrato de calcio 6 g VO OD y calciferol 600 UI VO OD. Tras 4 meses siguiendo este esquema, aunque la paciente refiere acalmia de los espasmos y parestesia en miembros superiores e inferiores, también describe persistencia de los

espasmos faciales (si bien con menor frecuencia que previo a la iniciación del tratamiento de mantenimiento antes mencionado), motivo por el cual acudió a la consulta de Endocrinología de nuestro centro. Allí, se precisa la cronología de sus manifestaciones clínicas y se correlacionan con sus parámetros bioquímicos (Tabla 1). Para la primera consulta, los resultados de laboratorio revelaron una PTH Sérica de 6,6 pg/mL, Calcio sérico Total 5,2 mg/dL, Calcio Iónico sérico de 2,5 mg/dL, Fosfato sérico 6,3 mg/dL; compatibles con el diagnóstico de hipoparatiroidismo de probable origen post-quirúrgico. Su plan terapéutico fue modificado a calcitriol 0,25 µg VO dos veces al día –en lugar de calciferol– y citrato de calcio 5 g dividido VO en tres dosis diarias, que fue reducido progresivamente en los 14 días siguientes hasta 2 g dividido en tres dosis diarias. De igual manera, indicaron modificaciones dietéticas, consistentes en inclusión de pescado (sardinas), huevos completos, leche completa, quesos, hígado de res, frutas (naranjas), y vegetales (espinacas), acompañado de meriendas en base a frutos secos. Con este régimen, la paciente refirió mejoría significativa de su cuadro clínico durante la primera semana y resolución completa de su sintomatología a partir de la segunda, acompañada de normalización de sus parámetros bioquímicos.

Tabla 1

| Fecha | Calcio Sérico Total (mg/dL) | Calcio Sérico Iónico (mg/dL) | Fosfato Sérico (mg/dL) | PTH Sérica (pg/mL) | Correlación Clínica |
|-------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------|--------------------|--|
| 25/10/2012 | 7,6 | | | 3,0 | Post-Operatorio inmediato. |
| 27/10/2012 | | | | | Primer episodio clínico agudo de hipocalcemia. |
| 06/12/2012 | 7,3 | | 6,7 | 2,0 | Cuarto episodio clínico agudo de hipocalcemia. Inicia citrato de calcio 6 g OD + calciferol 500 UI OD. |
| 10/12/2012 | 7,7 | | | | Persistencia de espasmos musculares faciales y en miembros superiores e inferiores. |
| 07/01/2013 | 8,6 | | | | |
| 28/01/2013 | 9,2 | 4,8 | | | Acalmia de espasmos musculares en miembros; persistencia en región facial, con menor frecuencia. |
| 07/02/2013* | 5,2 | 2,5 | 6,3 | 6,6 | Inicia citrato de calcio 6 g/día en 3 dosis + Calcitriol 0,25 µg BID. |
| 08/02/2013 | 6,1 | 2,9 | | | Inicia citrato de calcio 3 g/día en 3 dosis + Calcitriol 0,25 µg BID. |
| 09/02/2013 | 6,0 | 3,1 | | | |
| 15/02/2013 | 8,7 | 4,1 | | | Disminución significativa de frecuencia y severidad de espasmos faciales. |
| 18/02/2013 | 8,6 | 4,4 | | | |
| 21/02/2013 | 7,5 | 4,0 | | | Inicia citrato de calcio 2 g/día en 3 dosis + Calcitriol 0,25 µg BID. |
| 25/02/2013 | 8,8 | 4,39 | | | |
| 28/02/2013 | 9,1 | 4,4 | | | Acalmia de espasmos faciales. |
| 04/03/2013 | 9,3 | 4,5 | | | |
| 10/04/2013 | 7,9 | 5,0 | | | |

Evolución clínica y bioquímica de paciente con hipoparatiroidismo post-quirúrgico en tratamiento.

Discusión

El HPT posterior a tiroidectomía es un trastorno bien conocido y de incidencia considerable, apareciendo de manera transitoria en aproximadamente 40,8% de estos pacientes, y siendo permanente en 4,2% de los casos³. Si bien los principales factores de riesgo relacionados con esta complicación se limitan

a aspectos propios del acto quirúrgico, como la extensión de la resección tiroidea, tiroidectomía como tratamiento de trastornos con hipertiroidismo, disección ganglionar del grupo VI, ligadura central de la arteria tiroidea inferior, número de paratiroides identificadas y preservadas, y experiencia del cirujano

no⁴; varios métodos han sido propuestos para la predicción de este trastorno en base a variables endocrino-metabólicas, entre los cuales destaca el sugerido por Le y col.⁵, quienes describieron que la concentración sérica de PTH <12 pg/mL a la primera hora del postoperatorio puede predecir de manera confiable el desarrollo de hipocalcemia.

Más allá de esto, la administración profiláctica de sales de calcio y calcitriol posterior a tiroidectomía es una recomendación ampliamente apoyada debido a su costo-efectividad⁶, sugiriéndose la administración de 3 g/día de calcio elemental VO (dividido en tres dosis) y 0,5-1 µg/día de calcitriol VO en dos dosis diarias, cada 12 horas⁷. La implementación de estas medidas representa una valiosa intervención que fue omitida en el abordaje inicial de este caso, y que podría haber disminuido la severidad de la sintomatología y su prolongada evolución clínica.

A diferencia de la mayoría de los trastornos de deficiencia endocrina, el reemplazo hormonal no es la primera opción terapéutica en el HPT. La naturaleza proteica y corta vida media de los análogos de PTH no permiten que la vía oral sea una opción viable, mientras que la vía parenteral requiere varias administraciones diarias para asemejar el patrón de secreción pulsátil fisiológico de PTH, lo cual compromete la adherencia de los pacientes a este esquema⁸. Por lo tanto, el reemplazo hormonal con análogos de PTH se reserva para raros casos refractarios al tratamiento con sales de calcio y análogos de vitamina D, que representan la alternativa preferida⁸. En cuanto a los análogos de vitamina D utilizados en el HPT, la primera opción a ser empleada es el calcitriol, en dosis de 0,25 a 2 µg/día, que puede ajustarse cada 4-8 semanas en incrementos de 0,25 µg⁹. En este contexto, el calcitriol es superior a otros metabolitos como el calciferol y calcidiol, ya que —a diferencia de los anteriores— no requiere 1α-hidroxilación, llevada a cabo en el riñón por la enzima 25-hidroxivitamina D₃ 1α-hidroxilasa (CYP27B1), para adquirir su actividad biológica¹⁰. En el riñón, CYP27B1 es expresada en células tubulares proximales, inducida por la PTH y reprimida por la vitamina D, lo que autolimita su biotransformación¹¹. Por lo tanto, la deficiencia absoluta o relativa de PTH disminuye la expresión de CYP27B1 en tejido renal, y en consecuencia reduce la activación de metabolitos de vitamina D no 1α-hidroxilados —colecalciferol, ergocalciferol y calcidiol— hacia calcitriol. Esto podría explicar la persistencia tanto de los niveles bajos de calcio sérico y de la sintomatología de nuestra paciente durante la terapia con calciferol, y el subsecuente mejoramiento clínico tras la sustitución con calcitriol.

El calcitriol debe ser acompañado con la administración de sales de calcio en dosis equivalentes a 1-3 g/día de calcio elemental; en este grupo, el citrato de calcio parece ser menos lesivo en el tracto gastrointestinal¹². Estos agentes pueden ser complementados con suplementación de magnesio, esencial en el metabolismo del calcio en virtud de su papel como agonista ortostérico del receptor sensor de calcio, el cual interviene en el tráfico de este ión en sitios clave como

las células principales paratiroides, células C tiroideas, y tejido renal, intestinal y óseo¹³. También pueden añadirse la administración de diuréticos tiazídicos, ya que potencian la reabsorción tubular renal de calcio¹⁴.

Asimismo, la terapia farmacológica debe ir acompañada de las modificaciones en la dieta diaria, por lo que se recomienda el consumo de alimentos ricos en calcio y vitamina D, como lo son diversos tipos de pescado, en este caso, bagre, salmón, robalo, sardinas, entre otros; al igual que vegetales verdes, lácteos, cereales, y frutas como las naranjas, fresas y limón¹⁵.

El esquema terapéutico debe ajustarse a los requerimientos de cada paciente, ya que éstos pueden variar en estados hipermetabólicos como el embarazo, infecciones, quemaduras extensas o trauma, y que en consecuencia exigen adecuación del régimen¹⁶. La falta de reajuste en el plan terapéutico en función de las necesidades particulares de cada individuo es una causa frecuente de fracaso del mismo, manifestándose como episodios recurrentes de hipocalcemia¹⁷, de manera similar al uso inapropiado de análogos de vitamina D, como fue documentado en este caso clínico. Es importante señalar que esta modalidad terapéutica implica un elevado tráfico de calcio debido a un aumento en la absorción intestinal mediante dosis suprafisiológicas del mismo y vitamina D, lo cual a su vez incrementa la filtración glomerular de este electrolito, llevando a grados variables de hipercalcemia crónica, un componente fisiopatológico clave en el desarrollo a posteriori de nefrolitiasis, nefrocalcinosis, y enfermedad renal crónica, complicaciones importantes a largo plazo en este escenario¹⁸; lo cual justifica el mantenimiento de los valores calcio sérico total en el rango normal bajo o incluso levemente por debajo del rango normal¹⁹.

Este caso resalta la importancia del conocimiento de la fisiología y farmacología de los análogos de vitamina D y los suplementos de calcio, a fin de extrapolarlo a la práctica clínica diaria y ofrecer un tratamiento efectivo a los pacientes con HPT, un trastorno común, particularmente posterior a intervenciones quirúrgicas de cuello.

Referencias

1. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 2008;359 (4):391-403.
2. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT Jr., Brandi ML, Clark BL, Shoback D. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res* 2011;26 (10): 2317-37.
3. Sousa Ade A, Salles JM, Soares JM, Moraes GM, Carvalho JR, Savassi-Rocha PR. Predictors factors for post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Rev Col Bras Cir*. 2012;39(6):476-82.
4. Gac EP, Cabané TP, Amat VJ, Huidobro GF, Rossi FR, Rodríguez FF, et al. Incidencia de hipocalcemia pos tiroidectomía total. *Rev Méd Chile* 2007; 135: 26-30.

5. Le TN, Kerr PD, Sutherland DE, Lambert P. Validation of 1-hour post-thyroidectomy parathyroid hormone level in predicting hypocalcemia. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014 29;43:5.
6. Sanabria A, Domínguez LC, Vega V, Osorio C, Duarte D. Cost-effectiveness analysis regarding postoperative administration of vitamin-D and calcium after thyroidectomy to prevent hypocalcaemia. *Rev Salud Pública (Bogota).* 2011;13(5):804-13.
7. Bellantone R, Lombardi CP, Raffaelli M, Boscherini M, Alesina PF, De Crea C, Traini E, Princi P. Is routine supplementation therapy (calcium and vitamin D) useful after total thyroidectomy? *Surgery.* 2002;132(6):1109-12.
8. Puig-Domingo M, Díaz G, Nicolau J, Fernández C, Rueda S, Halperin I. Successful treatment of vitamin D unresponsive hypoparathyroidism with multipulse subcutaneous infusion of teriparatide. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(5):653-7.
9. Walker Harris V, Jan De Beur S. Postoperative hypoparathyroidism: medical and surgical therapeutic options. *Thyroid* 2009;19(9):967-73.
10. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(2):582S-586S.
11. Hewison M, Zehnder D, Bland R, Stewart PM. 1 α -Hydroxylase and the action of vitamin D. *J Mol Endocrinol.* 2000;25(2):141-8.
12. Maeda SS, Fortes EM, Oliveira UM, Borba VC, Lazaretti-Castro M. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50(4):664-73.
13. Baker SB, Worthley LI. The Essentials of Calcium, Magnesium and Phosphate Metabolism: Part I. Physiology. *Crit Care Resusc.* 2002;4(4):301-6.
14. Riccardi D, Brown EM. Physiology and pathophysiology of the calcium-sensing receptor in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010 Mar;298(3):F485-99.
15. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010.
16. Sato K, Hasegawa Y, Nakae J, Nanao K, Takahashi I, Tajima T, Shinohara N, Fujieda K. Hydrochlorothiazide effectively reduces urinary calcium excretion in two Japanese patients with gain-of-function mutations of the calcium-sensing receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(7):3068-73.
17. Fong J, Khan A. Hypocalcemia: Updates in diagnosis and management for primary care. *Can Fam Physician.* 2012;58(2):158-62.
18. Cooper MS, Gittoes NJL. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ* 2008; 336: 1298-302.
19. Horwitz MJ, Stewart AF. Hypoparathyroidism: Is it time for replacement therapy? *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3307-9.