

EDITORIAL

Nuevas opciones terapéuticas en el manejo del hipoparatiroidismo crónico



New therapeutic options in the management of chronic hypoparathyroidism

Juan J. Díez ^{a,b,c,*}

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid, España

^b Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro Segovia de Arana, Majadahonda, Madrid, España

^c Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

El hipoparatiroidismo es un trastorno endocrino causado por una insuficiente producción de hormona paratiroidea (PTH) que origina alteraciones del metabolismo mineral entre las que destacan la hipocalcemia y la hiperfosfatemia^{1,2}. La forma más común es el hipoparatiroidismo posquirúrgico transitorio que se produce tras la cirugía cervical y que habitualmente se resuelve favorablemente en semanas o meses. Sin embargo, el hipoparatiroidismo crónico, ya sea de etiología posquirúrgica o no quirúrgica (autoinmune, genético o de otras causas), es una enfermedad de difícil manejo clínico por dos razones. La primera es que se trata de un trastorno hormonal que, por mecanismos no bien conocidos, incrementa el riesgo de múltiples comorbilidades (enfermedad renal, calcificaciones arteriales y cerebrales, cataratas, infecciones) y afecta notablemente la calidad de vida de los pacientes. La segunda es que el tratamiento convencional no sustituye adecuadamente las acciones de la hormona que falta y solo corrige parcialmente algunas de las alteraciones metabólicas.

El tratamiento recomendado por las guías³ incluye la administración de suplementos orales de calcio y vitamina D activa (calcitriol, alfacalcidol) con el objetivo de man-

tener la calcemia cerca del límite inferior del intervalo de referencia, así como normalizar las concentraciones séricas de fosfato y la excreción urinaria de calcio. En ocasiones se requiere la administración de vitamina D (colecalciferol, calcifediol), suplementos de magnesio o tiazidas. Sin embargo, la falta de PTH disminuye tanto la reabsorción de calcio como la excreción tubular de fosfato, lo que favorece la hipercalciorrea y la hiperfosfatemia, y provoca alteraciones en la microarquitectura ósea. Ello se acompaña de un aumento del riesgo de complicaciones renales y de calcificaciones ectópicas³. Por otro lado, la titulación de calcio y calcitriol es lenta e imprecisa, lo que hace que los pacientes necesiten muchas consultas médicas para ajuste de medición y, en algunos casos, visitas a los servicios de urgencias o ingresos hospitalarios. Por último, los pacientes en tratamiento convencional presentan con frecuencia alteraciones de la calidad de vida relacionada con la salud que afectan a diferentes dominios⁴.

En respuesta a estas limitaciones del tratamiento convencional, durante los últimos años se han desarrollado nuevos compuestos que emplean PTH o sus derivados en diferentes formulaciones con el objetivo de lograr un mejor control clínico, bioquímico y de calidad de vida de los pacientes con hipoparatiroidismo.

La administración parenteral de PTH(1-34) humana recombinante, el fragmento N-terminal de la molécula

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juanjose.diez@salud.madrid.org

completa de PTH(1-84), ha demostrado eficacia en el mantenimiento de la calcemia, reducción de la calciuria y aumento de la excreción de fosfato⁵. Sin embargo, presenta el inconveniente de una corta duración de acción tras administración subcutánea, lo que obliga a emplear dos inyecciones diarias⁶, y no tiene indicación reconocida en el hipoparatiroidismo. Por su parte, la PTH(1-84) humana recombinante es idéntica a la hormona endógena humana y ejerce una acción calcémica más duradera, lo que permite su administración en una inyección diaria. El estudio *Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE)*⁷ tenía como objetivo primario analizar la proporción de pacientes con hipoparatiroidismo que, en la semana 24, lograban una reducción igual o superior al 50% en su dosis diaria de calcio y vitamina D activa, manteniendo un calcio sérico igual o superior al basal y por debajo del límite superior de la normalidad. Este objetivo se logró en el 53% de los pacientes del grupo tratado y solo en el 2% del grupo placebo. La PTH(1-84) fue autorizada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. (FDA) en 2015 y por la Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency, EMA) en 2017, pero el laboratorio fabricante tomó la decisión de suspender su fabricación a finales de 2024 por problemas de suministro irresolubles.

Con el objetivo de proporcionar un abordaje más fisiológico de la deficiencia de PTH se han empleado bombas de infusión continua subcutánea con esta hormona. En comparación con pacientes tratados con dos inyecciones subcutáneas diarias, los pacientes tratados con PTH(1-34) en infusión continua mostraron una normalización del calcio sérico con menores fluctuaciones en las concentraciones de calcio, fósforo y magnesio y reducción en la calciuria, con normalización de marcadores de remodelado óseo⁸. Un estudio reciente⁹ realizado en 12 pacientes con hipoparatiroidismo incluyó el cambio del tratamiento convencional a inyecciones diarias de PTH(1-84) o PTH(1-34) y, posteriormente a bomba de infusión de PTH(1-84) o PTH(1-34). Los resultados mostraron que la mayoría de los pacientes experimentó un aumento de la calcemia con bomba de infusión en comparación con el tratamiento convencional o con inyecciones subcutáneas. De estos pacientes, 10 mostraron una reducción de la calciuria y todos refirieron disminución de síntomas de hipocalcemia con la infusión continua.

La palopeptideriparatida (TransCon PTH) es un profármaco constituido por un transportador (*carrier*), una molécula de enlace (*linker*) y un fármaco activo, PTH(1-34), que se libera lentamente y permite una administración diaria. El ensayo Pathway¹⁰ se desarrolló para valorar el efecto de la palopeptideriparatida sobre la calcemia y las dosis terapéuticas de vitamina D activa y calcio oral en adultos con hipoparatiroidismo. Durante las 26 semanas de un periodo ciego controlado con placebo, el 79% (48/61) de los participantes que recibieron palopeptideriparatida alcanzaron el objetivo primario de independencia de la terapia convencional, con mantenimiento de la normocalcemia sin un aumento en la dosis del fármaco del estudio en las últimas cuatro semanas. Este objetivo solo se logró en el 5% (1/21) de los que recibieron placebo. Además, el tratamiento con el fármaco activo demostró una reducción de la calciuria y una mejora significativa de algunos aspectos de la calidad de vida relacionada con la salud, medidos con un cuestionario psicométrico

validado para pacientes con hipoparatiroidismo. La palopeptideriparatida ha recibido recientemente la autorización de la EMA para tratamiento de adultos con hipoparatiroidismo.

La eneboparatida es un agonista del receptor 1 de la PTH (PTHR1) con un novedoso mecanismo de acción diseñado para cumplir los objetivos terapéuticos del hipoparatiroidismo. Actualmente disponemos de datos de un estudio abierto fase 2 en 28 pacientes con hipoparatiroidismo tratados durante tres meses con inyecciones subcutáneas de eneboparatida¹¹. Más del 88% de estos pacientes lograron la independencia del tratamiento convencional con mantenimiento de la calcemia en el objetivo terapéutico. El fármaco indujo también una reducción rápida y mantenida de la calciuria y un ligero aumento de los marcadores de remodelado óseo.

Se han desarrollado diferentes preparados orales para el tratamiento del hipoparatiroidismo. El encaleret es un antagonista del receptor sensible al calcio (calcilítico), activo por vía oral, que se ha empleado en la hipocalcemia autosómica dominante tipo 1, un trastorno que se produce por una mutación con ganancia de función del gen que codifica dicho receptor¹². En un estudio abierto en 15 pacientes se administraron tabletas de 0,75 mg de PTH(1-34) oral, cuatro veces al día, durante 16 semanas¹³. Los resultados mostraron una reducción media de calcio oral del 42%, así como reducción de la fosfatemia y la calciuria. En junio de 2024 se presentaron los datos de un estudio fase 1 con EB612, un preparado de PTH(1-34) oral, en 15 sujetos sanos que recibieron 1,5 mg de este preparado por la mañana y 2,5 mg cuatro horas después de comer¹⁴. Esta pauta provocó aumento de la calcemia (3,9%) y descenso de la fosfatemia (20,8%), acompañados de un notable incremento de niveles de 1,25-dihidroxivitamina D (73,2%) y un descenso de PTH endógena (43%).

Las posibles indicaciones para el cambio de tratamiento convencional al tratamiento sustitutivo con los nuevos preparados están recogidas en las guías clínicas^{1,2} e incluyen pacientes con hipocalcemia, fluctuaciones entre hipercalcemia e hipocalcemia, dosis elevadas de calcio o calcitriol, comorbilidad renal, hiperfosfatemia, malabsorción por trastornos digestivos o cirugía bariátrica, y calidad de vida disminuida con terapia convencional. No obstante, la definición de paciente no adecuadamente controlado no es fácil, y más difícil aún es la decisión sobre qué pacientes deberían recibir en este momento tratamiento con las nuevas formulaciones de PTH. Un estudio multicéntrico reciente ha mostrado una prevalencia llamativamente elevada de pacientes no adecuadamente controlados en España¹⁵. Existen datos sugestivos de que la inadecuación está relacionada con las comorbilidades y complicaciones del hipoparatiroidismo, por lo que es importante que tanto clínicos como autoridades sanitarias, industria farmacéutica, asociaciones de pacientes y agencias reguladoras tengan en cuenta estos hechos para tomar la decisión más adecuada sobre el futuro del tratamiento sustitutivo de esta deficiencia hormonal.

Financiación

El autor no ha recibido ningún tipo de financiación de fondos públicos o privados para la redacción de este artículo.

Conflictos de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, Bouillon R, Clarke BL, Thakker RV, et al. Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(6):2273-83, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2015-3907>.
2. Khan AA, Bilezikian JP, Brandi ML, Clarke BL, Gittoes NJ, Pasieka JL, et al. Evaluation and Management of Hypoparathyroidism Summary Statement and Guidelines from the Second International Workshop. *J Bone Miner Res.* 2022;37(12):2568-85, <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.4691>.
3. Khan AA, Guyatt G, Ali DS, Bilezikian JP, Collins MT, Dandurand K, et al. Management of Hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2022;37(12):2663-77, <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.4716>.
4. Büttner M, Locati LD, Pinto M, Araújo C, Tomaszewska IM, Kiyota N, et al. Quality of Life in Patients With Hypoparathyroidism After Treatment for Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(12), <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgaa597>, dgaa597.
5. Winer KK, Ye S, Ferré EMN, Schmitt MM, Zhang B, Cutler GB Jr, et al. Therapy with PTH 1-34 or calcitriol and calcium in diverse etiologies of hypoparathyroidism over 27 years at a single tertiary care center. *Bone.* 2021;149:115977, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2021.115977>.
6. Winer KK, Sinaii N, Peterson D, Sainz B Jr, Cutler GB Jr. Effects of once versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 therapy in children with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3389-95, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2007-2552>.
7. Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, Brandi ML, Ranganath L, Fraser WD, et al. 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(4):275-83, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70106-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70106-2).
8. Winer KK, Zhang B, Shrader JA, Peterson D, Smith M, Albert PS, et al. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 repla-
9. Charoenngam N, Bove-Fenderson E, Wong D, Cusano NE, Mannstadt M. Continuous Subcutaneous Delivery of rhPTH(1-84) and rhPTH(1-34) by Pump in Adults With Hypoparathyroidism. *J Endocr Soc.* 2024;8(5):bvae053, <http://dx.doi.org/10.1210/jendso/bvae053>.
10. Khan AA, Rubin MR, Schwarz P, Vokes T, Shoback DM, Gagnon C, et al. Efficacy and Safety of Parathyroid Hormone Replacement With TransCon PTH in Hypoparathyroidism: 26-Week Results From the Phase 3 PaTHway Trial. *J Bone Miner Res.* 2023;38(1):14-25, <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.4726>.
11. Takacs I, Mezosi E, Soto A, Kamenický P, Figueres L, Galvez Moreno MA, et al. An Open-label Phase 2 Study of Eneboparatide, a Novel PTH Receptor 1 Agonist, in Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109(9):2199-209, <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgae121>.
12. Gafni RI, Hartley IR, Roszko KL, Nemeth EF, Pozo KA, Lombardi E, et al. Efficacy and Safety of Encalaret in Autosomal Dominant Hypocalcemia Type 1. *N Engl J Med.* 2023;389(13):1245-7, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2302708>.
13. Ish-Shalom S, Caraco Y, Khazen NS, Gershinsky M, Szallat A, Schwartz P, et al. Safety and Efficacy of Oral Human Parathyroid Hormone (1-34) in Hypoparathyroidism: An Open-Label Study. *J Bone Miner Res.* 2021;36(6):1060-8, <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.4274>.
14. Burshtein G, Itin C, Hoppe A, Santora AC, Galitzer H, Pery D, et al. SAT-758. Phase 1 Study Results Of EB612, A First-in-Class Oral PTH(1-34) Analog For The Treatment Of Hypoparathyroidism. ENDO. 2024 [consultado 8 Nov 2024] Disponible en: <https://www.abstractsonline.com/pp8/#/11016/presentation/9825>
15. 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;15:1464515, <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2024.1464515>.