

Recomendaciones prácticas para la monitorización y el manejo tras la suspensión/interrupción de palopegteriparatida en el hipoparatiroidismo crónico

Dra. María Rosa Alhambra Expósito. UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Dra. Karina Arcano. UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid.

En representación del Grupo de trabajo de Metabolismo mineral y óseo de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición.

1. Introducción

El hipoparatiroidismo crónico es una enfermedad endocrina caracterizada por un déficit de secreción o acción de hormona paratiroidea (PTH), que condiciona hipocalcemia, hiperfosfatemia y alteraciones del metabolismo óseo y renal. La causa más frecuente es el hipoparatiroidismo postquirúrgico.

El tratamiento convencional se basa en suplementos de calcio y vitamina D activa, con el objetivo de mantener la calcemia en rango bajo-normal, evitando hipercalcemia y complicaciones renales. Sin embargo, este enfoque no reproduce la fisiología normal de la PTH y puede asociarse a fluctuaciones de calcio, elevada carga terapéutica y complicaciones a largo plazo.

Desde julio de 2025 disponemos en España de palopegteriparatida (comercializado como Yorvipath® por el laboratorio Ascendis pharma). Este es un profármaco de acción prolongada compuesto por el fragmento amino-terminal de la PTH (1-34) conjugada con un portador de metoxipolietilenglicol (PEG) mediante un conector patentado (Transcon). En condiciones fisiológicas, la PTH (1-34) se escinde de forma controlada para proporcionar una exposición sistémica continua de PTH activa. Ha sido aprobado como terapia de reemplazo hormonal en el hipoparatiroidismo crónico que no se controla con terapia convencional. Los ensayos clínicos han demostrado mejoría del control bioquímico y reducción de los requerimientos de calcio y vitamina D activa, los datos más relevantes se muestran en la tabla 1.

Estudio	Población diana	N	Resultados principales	Efectos adversos
PaTH Forward (Fase 2)	Adultos con hipoparatiroidismo crónico	59	Mejóro el control del calcio y redujo la necesidad de calcio y vitamina D activa.	Principalmente reacciones en el lugar de inyección, cefalea y mareo.
PaTHway (Fase 3, pivotal)	Adultos con hipoparatiroidismo crónico	82	79 % alcanzó la respuesta compuesta vs 5% con placebo; la mayoría .la mayoría logró independencia del tratamiento convencional.	Reacciones en el lugar de inyección, síntomas vasodilatadores (incluido mareo), cefalea, diarrea e hipercalcemia.
PaTHway (Extensión abierta, 182 semanas)	Pacientes que completaron PaTHway	82	96% logró independencia del tratamiento convencional; 100% suspendió la vitamina D activa y 96% el calcio terapéutico, manteniendo la normocalcemia hasta 182 semanas (≈3,5 años).	Perfil de seguridad similar al estudio pivotal, sin nuevas señales de seguridad.

Tabla 1. Resumen de los principales estudios clínicos de palopegteriparatida en adultos con hipoparatiroidismo crónico.

No obstante, actualmente existe muy poca evidencia sobre el manejo clínico tras la interrupción del tratamiento. La información disponible procede fundamentalmente de:

- la ficha técnica del fármaco,
- un único caso clínico publicado en 2025,
- la experiencia previa con otras terapias basadas en teriparatida (PTH 1-34) y PTH recombinante (rhPTH 1-84)

Por este motivo, el objetivo de este documento es ofrecer recomendaciones prácticas orientadas al endocrinólogo para el manejo clínico tras la suspensión de palopegteriparatida.

2. ¿Qué sabemos actualmente sobre la suspensión de palopegteriparatida?

La ficha técnica advierte que la interrupción del tratamiento puede provocar hipocalcemia, especialmente cuando se omiten 3 o más dosis consecutivas. Asimismo, recomienda monitorización clínica, bioquímica y considerar la reintroducción de calcio y vitamina D activa.

Sin embargo, actualmente:

- no existen estudios prospectivos específicos,
- no hay protocolos validados de retirada,
- no existen consensos internacionales específicos,
- y tampoco hay evidencia suficiente para recomendar esquemas universales de retirada progresiva.

La única experiencia publicada, específicamente con palopegteriparatida, corresponde a un caso clínico de un paciente con hipoparatiroidismo postquirúrgico tratado durante tres años, que desarrolló hipocalcemia sintomática aproximadamente un mes después de la suspensión del tratamiento, pese a reiniciar calcio y calcitriol de forma preventiva. Para su estabilización necesitó un 25% más de calcio y el doble de calcitriol respecto a su dosis basal (respecto a los requerimientos previos al tratamiento con palopegteriparatida).

3. Bases fisiopatológicas del riesgo de hipocalcemia tras la suspensión

Durante el tratamiento con palopegteriparatida se restauran parcialmente los efectos fisiológicos de la PTH:

- aumento de la reabsorción tubular renal de calcio,
- aumento de la activación renal de vitamina D,
- remodelado fisiológico en el hueso,
- reducción (y en la mayoría suspensión) de los suplementos de calcio y vitamina D activa.

Tras la suspensión del tratamiento, y a medida que se pierde el efecto farmacológico de palopegteriparatida, el paciente vuelve a depender de su estado basal de déficit de PTH. Además, muchos pacientes mantienen dosis reducidas de calcio y vitamina D activa en relación con las utilizadas previamente al inicio de palopegteriparatida, debido a los ajustes realizados durante el periodo de tratamiento.

Esta situación puede favorecer:

- descenso rápido del calcio sérico con los consecuentes síntomas de hipocalcemia
- hiperfosfatemia
- y necesidad de reajuste intensivo del tratamiento convencional

La experiencia previa, aunque muy limitada, con teriparatida y PTH recombinante ya había demostrado que la retirada del tratamiento puede asociarse a un incremento transitorio importante de los requerimientos de calcio y calcitriol. En los estudios y la experiencia clínica con PTH recombinante (específicamente Natpara®) se observa que:

- La suspensión puede producir hipocalcemia rápida (en 24–72 h en algunos casos). Los pacientes suelen requerir: aumento de calcio oral, aumento de calcitriol y monitorización estrecha inicial.
- No hay beneficio claro de retirada progresiva frente a ajuste preventivo de suplementación, porque el problema es la pérdida del efecto PTH más que un “síndrome de retirada” clásico.

4. Características clínicas del “rebote” tras suspensión

La experiencia disponible sugiere que la hipocalcemia tras suspensión de palopegteriparatida puede tener características diferentes a las observadas con teriparatida o PTH recombinante.

Aspectos relevantes

- La hipocalcemia puede no ser inmediata.
- Los niveles de calcio pueden permanecer inicialmente estables durante la primera semana.
- El deterioro clínico y bioquímico puede aparecer de forma más tardía, aproximadamente entre las 3–4 semanas tras la suspensión.
- La duración del fenómeno puede ser prolongada.
- Algunos pacientes pueden requerir incrementos transitorios significativos de calcio y vitamina D activa.

Este patrón probablemente se relaciona con la vida media prolongada de palopegteriparatida.

5. Situaciones clínicas en las que puede producirse la suspensión

La interrupción de palopegteriparatida puede producirse en distintos contextos:

- decisión médica programada
- embarazo o planificación gestacional
- cirugía o enfermedad intercurrente
- efectos adversos
- problemas de acceso o suministro
- suspensión accidental
- baja adherencia terapéutica
- decisión del paciente

En todos los casos debe asumirse riesgo potencial de hipocalcemia clínicamente significativa.

6. Recomendaciones prácticas ante la suspensión de palopegteriparatida (Figura 1)

6.1 Evaluación inicial

Antes de la suspensión (o lo antes posible tras una interrupción no planificada) se recomienda:

- valorar síntomas de hipocalcemia
- revisar tratamiento previo al inicio de palopegteriparatida
- conocer dosis actuales de calcio y calcitriol
- determinar:
 - calcio corregido por albúmina
 - fósforo
 - magnesio
 - creatinina

- 25-OH vitamina D

Siempre que sea posible, se recomienda mantener niveles adecuados de 25-OH vitamina D (30–50 ng/mL).

6.2 Reintroducción del tratamiento convencional

Vitamina D activa (calcitriol)

Se recomienda reiniciar precozmente vitamina D activa.

Dado que la única evidencia disponible es limitada, puede considerarse:

- reiniciar la dosis previa al inicio de palopegteriparatida
- o aumentar inicialmente la dosis respecto a la basal previa

En el único caso publicado se utilizó duplicación de la dosis previa de calcitriol.

La experiencia previa con teriparatida también sugiere que algunos pacientes pueden requerir incrementos importantes transitorios de vitamina D activa tras la retirada.

Suplementos de calcio

Se recomienda reiniciar calcio oral de forma precoz.

Puede considerarse reiniciar entre el 75–100% de la dosis de calcio utilizada previamente al inicio de palopegteriparatida, con ajuste posterior según evolución clínica y bioquímica.

No existe evidencia suficiente para recomendar una dosis universal.

En algunos pacientes puede ser necesario aumentar significativamente la suplementación, incluso por encima de las dosis basales previas al inicio de la terapia con palopegteriparatida.

6.3 ¿Debe hacerse retirada progresiva?

Actualmente no existe evidencia suficiente para recomendar esquemas estandarizados de retirada progresiva, reducciones graduales obligatorias de dosis ni protocolos universales de transición tras la suspensión del

tratamiento con palopegteriparatida. Por ello, el manejo debe individualizarse según la situación clínica del paciente, el riesgo de hipocalcemia, la experiencia del centro y la disponibilidad de una monitorización estrecha.

Algoritmo de actuación tras la suspensión de palopegteriparatida



Evaluación inicial

(Antes de suspender el fármaco o lo antes posible):

- Valorar síntomas.
- Revisar tratamiento previo al inicio del fármaco.
- Tratamiento actual: calcio y vitamina D activa.
- Analítica: Ca iónico o ca corregido por albúmina, P, Mg, Creatinina, 25(OH)D.



Reintroducir tratamiento convencional

- **Vitamina D activa:** reiniciar lo antes posible, preferentemente a la dosis previa o ligeramente superior.
- **Calcio oral:** reiniciar al 75–100 % de la dosis previa al inicio de palopegteriparatida.

Analítica

- **Basal:** (Ca, P, Mg, creatinina, 25(OH)D).
- **5-7 días:** Ca, P
- **2 semanas:** Ca, P
- **3-4 semanas:** Ca, P

Figura 1. Algoritmo propuesto para el manejo de pacientes con hipoparatiroidismo crónico tras la suspensión de palopegteriparatida. *Ca:* calcio; *P:* fósforo; *Mg:* magnesio; *25(OH)D:* 25-hidroxivitamina D

7. Monitorización recomendada tras la suspensión

La monitorización estrecha es probablemente el aspecto más importante del manejo. Puede ser necesaria la monitorización más frecuente en los pacientes en tratamiento con fármacos que potencialmente puedan cursar o empeorar una hipocalcemia (por ejemplo: anticonvulsivantes, antirresortivos o corticoides sistémicos).

Propuesta práctica de seguimiento

Momento	Parámetros recomendados
Basal (en el momento de la suspensión o lo antes posible tras la suspensión no planificada)	Ca, P, Mg, creatinina y 25(OH)D
5 – 7 días	Ca y P
2 semanas	Ca y P
3 – 4 semanas	Ca y P (momento clave para el ajuste de tratamiento)
Posteriormente	Según evolución clínica y bioquímica del paciente

Tabla 2. Propuesta de seguimiento analítico tras la suspensión de palopegteriparatida en pacientes con hipoparatiroidismo crónico. *Ca: calcio; P: fósforo; Mg: magnesio; 25(OH)D: 25-hidroxivitamina D*

Puede ser necesaria monitorización más frecuente en pacientes sintomáticos, antecedentes de hipocalcemia grave, mala adherencia, enfermedad renal, embarazo o interrupciones bruscas prolongadas.

8. Educación del paciente

El paciente debe ser informado sobre:

- riesgo de hipocalcemia tras suspensión
- necesidad de no suspender el tratamiento sin supervisión médica
- importancia de la monitorización analítica
- síntomas sugestivos de hipocalcemia: parestesias, calambres, tetania, espasmo musculares o convulsiones

Debe indicarse consulta precoz ante aparición de síntomas.

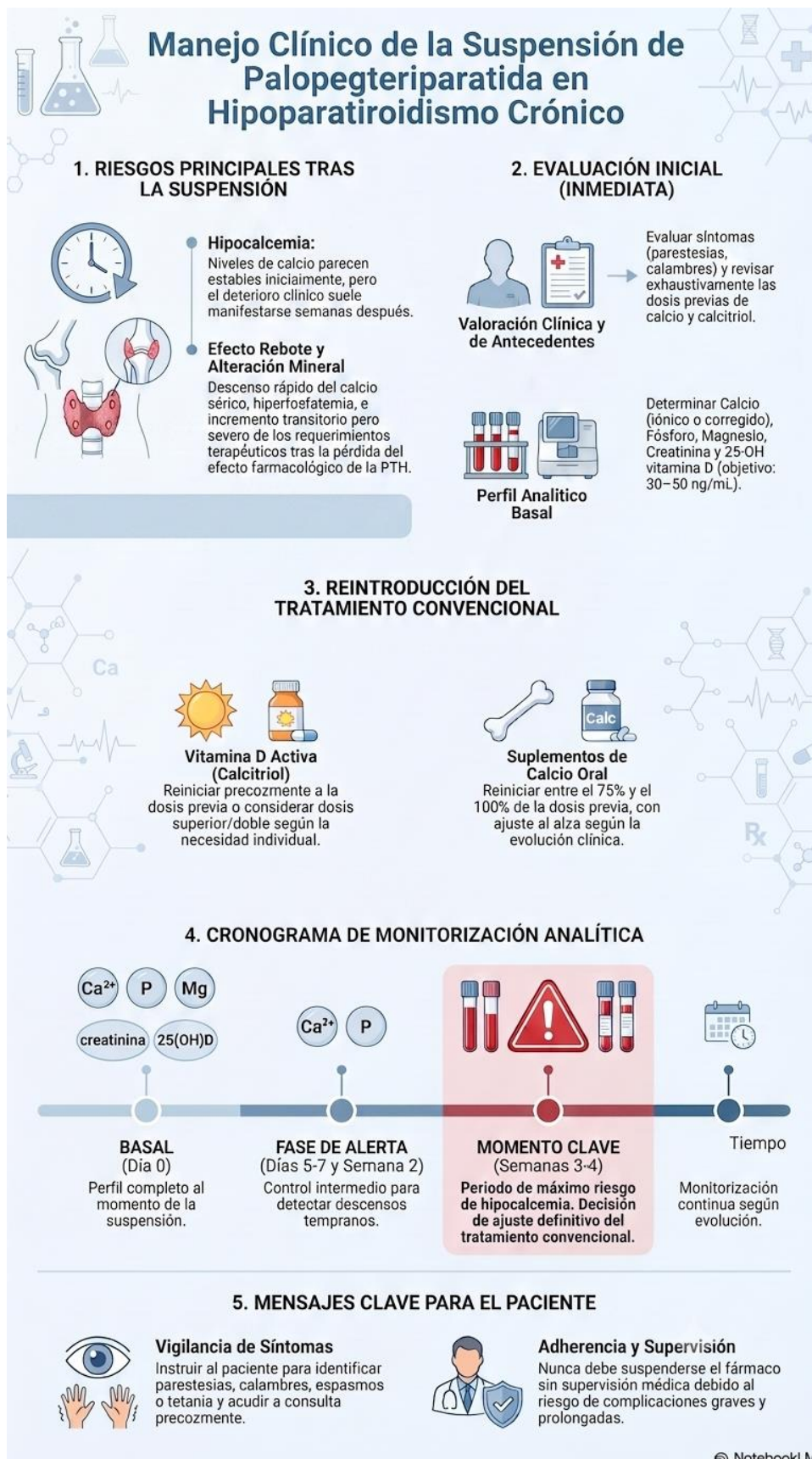
9. Mensajes clave

- La suspensión de palopegteriparatida puede provocar hipocalcemia clínicamente significativa.
- La hipocalcemia puede retrasarse varias semanas tras la interrupción.
- Debe reintroducirse precozmente tratamiento convencional con calcio y vitamina D activa.
- Actualmente no existen protocolos validados de retirada.
- La monitorización estrecha durante el primer mes es fundamental.
- El manejo debe individualizarse según situación clínica y evolución bioquímica.

10. Conclusiones

La experiencia disponible sobre la suspensión de palopegteriparatida es todavía muy limitada. No obstante, la evidencia actual sugiere que la interrupción del tratamiento puede asociarse a hipocalcemia clínicamente relevante, potencialmente retardada y con necesidad de incremento transitorio de calcio y vitamina D activa.

Actualmente no existe evidencia suficiente para recomendar esquemas estandarizados de retirada progresiva, reducciones graduales obligatorias de dosis ni protocolos universales de transición tras la suspensión del tratamiento con palopegteriparatida. Por ello, el manejo debe individualizarse según la situación clínica del paciente, el riesgo de hipocalcemia, la experiencia del centro y la disponibilidad de una monitorización estrecha. Asimismo, son necesarios estudios prospectivos que permitan definir la cinética de pérdida del efecto tras la suspensión, establecer las estrategias óptimas de transición, evaluar la utilidad de una retirada gradual e identificar factores predictores de hipocalcemia post-retirada.



Bibliografía

1. Naciu AM, Sargentini E, Tsourdi E, Palermo A, Tabacco G. Rebound Effect Following the Discontinuation of Palopegteriparatide. *Calcif Tissue Int.* 2025;116:121.
2. Mannstadt M et al. Therapy of Hypoparathyroidism With rhPTH(1-84): A Prospective Six-Year Investigation of Efficacy and Safety. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019.
3. Gafni RI et al. Transient increased calcium and calcitriol requirements after discontinuation of human synthetic parathyroid hormone 1-34 replacement therapy in hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2015;30:2112-2118.
4. Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, et al. Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:2273-2283.
5. Khan AA, Guyatt G, Ali DS, et al. Management of hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2022;37:2663-2677.
6. Bollerslev J, Rejnmark L, Zahn A, et al. European expert consensus on practical management of specific aspects of parathyroid disorders in adults and in pregnancy. *Eur J Endocrinol.* 2022;186:R33-R63.
7. Khan AA, Rejnmark L, Rubin MR, Schwarz P, Vokes T, Clarke BL, et al. PaTH Forward: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Trial of TransCon PTH in Adult Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(1):E372-E385. doi:10.1210/clinem/dgab577.
8. Clarke BL, Khan AA, Rubin MR, Schwarz P, Rejnmark L, et al. Efficacy and Safety of TransCon PTH in Adults with Hypoparathyroidism: 52-Week Results From the Phase 3 PaTHway Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2025;110(6). doi:10.1210/clinem/dgae693.
9. Rubin MR, Clarke BL, Hofbauer LC, Khan AA, Schwarz P, et al. Palopegteriparatide for Adults with Chronic Hypoparathyroidism: Skeletal Dynamics Through 3 Years of the Phase 2 PaTH Forward Trial. *J Bone Miner Res.* 2026. doi:10.1093/jbmr/zjag013.