

## ORIGINAL

# Características de los pacientes con hipoparatiroidismo crónico no adecuadamente controlado con el tratamiento convencional y patrones del manejo en España



Elena Burillo, Juan Vila y Ainhoa Oguiza\*

Shire Pharmaceuticals Ibérica SL, miembro del grupo empresarial Takeda, Madrid, España

Recibido el 26 de febrero de 2020; aceptado el 12 de octubre de 2020

Disponible en Internet el 10 de febrero de 2021

**PALABRAS CLAVE**

Características del hipoparatiroidismo crónico;  
Tratamiento del hipoparatiroidismo crónico;  
Consenso;  
Panel Delphi de expertos

**Resumen**

**Antecedentes y objetivo:** Las directrices actuales sobre el hipoparatiroidismo ofrecen un modelo para tratar a los pacientes, pero no abarcan situaciones de la práctica real ni de la diversidad de los pacientes. Dada la falta de datos respecto al hipoparatiroidismo, se reunió un panel Delphi en España con el fin de obtener un consenso para definir las características de los pacientes con hipoparatiroidismo crónico no adecuadamente controlado con el tratamiento convencional, así como para investigar los patrones del manejo.

**Materiales y métodos:** Una matriz de presentación proporcionó un marco para caracterizar el hipoparatiroidismo crónico no adecuadamente controlado basándose en 4 grupos de pacientes predefinidos: grupo 1, pacientes con bioquímica normal que se sienten bien; grupo 2, pacientes con bioquímica anormal que se sienten bien; grupo 3, pacientes con bioquímica normal que se sienten mal y grupo 4, pacientes con bioquímica anormal que se sienten mal. Por medio de escalas de Likert (puntuadas de 1 a 9), se pidió a los expertos que indicaran su acuerdo o desacuerdo respecto a las características de los pacientes con hipoparatiroidismo crónico, entre ellas, datos demográficos, antecedentes familiares, enfermedades concomitantes, valores bioquímicos, síntomas y calidad de vida. El consenso se alcanzó al mostrarse de acuerdo un mínimo del 66% de los encuestados.

**Resultados:** Se alcanzó el consenso respecto a la importancia de evaluar los datos demográficos y las enfermedades concomitantes (por ejemplo, complicaciones renales) en los grupos 2, 3, y 4, los antecedentes médicos familiares en los grupos 2 y 3, los parámetros bioquímicos (por ejemplo, calcemia/excreción urinaria de calcio) en los grupos 2 y 4 y los síntomas clínicos y la calidad de vida en los grupos 3 y 4. También se alcanzó el consenso respecto al mantenimiento de varios parámetros bioquímicos y la necesidad de un tratamiento personalizado y de formación sobre los síntomas y complicaciones.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [ainhoa.oguiza@takeda.com](mailto:ainhoa.oguiza@takeda.com) (A. Oguiza).

**Conclusiones:** El panel de expertos español llegó a un consenso que definía los factores y los parámetros clave de la enfermedad que eran importantes para caracterizar y tratar a los pacientes con hipoparatiroidismo crónico no adecuadamente controlado.

© 2021 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de SEEN y SED. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Characteristics of chronic hypoparathyroidism; Management of chronic hypoparathyroidism; Consensus; Delphi expert panel

## Characteristics of patients with chronic hypoparathyroidism not adequately controlled with conventional treatment and management patterns in Spain

### Abstract

**Background and objective:** The current guidelines on hypoparathyroidism offer a model for treating patients but do not cover real-world situations or patient diversity. Given the lack of data regarding hypoparathyroidism, a Delphi panel was convened in Spain to establish consensus in defining the characteristics of patients with chronic hypoparathyroidism not adequately controlled with conventional treatment, as well as to investigate patterns of management.

**Material and methods:** A presentation matrix provided a framework for characterizing inadequately controlled chronic hypoparathyroidism, based on 4 predefined patient groups: group 1 (normal biochemical levels and the patient feeling well); group 2 (abnormal biochemical levels and the patient feeling well); group 3 (normal biochemical levels and the patient feeling unwell); and group 4 (abnormal biochemical levels and the patient feeling unwell). Based on Likert scales (scored 1-9), the experts were asked to state their agreement / disagreement with the characteristics of patients with chronic hypoparathyroidism, including demographic data, family history, comorbidities, biochemical values, symptoms and quality of life. Consensus was achieved when  $\geq 66\%$  of the respondents were in agreement.

**Results:** Consensus was achieved on the importance of assessing demographic data and comorbidities (e.g., renal complications) in groups 2, 3 and 4; family medical history in groups 2 and 3; biochemical parameters (e.g., calcemia / urinary calcium excretion) in groups 2 and 4; and clinical symptoms and quality of life in groups 3 and 4. Consensus was also reached regarding the maintenance of several biochemical parameters and the need for personalized treatment and training in symptoms and complications.

**Conclusions:** The Spanish expert panel reached consensus defining key disease parameters and factors of importance for characterizing and treating patients with inadequately controlled chronic hypoparathyroidism.

© 2021 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of SEEN y SED. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Aspectos destacados

- Es posible que el tratamiento convencional no controle el hipoparatiroidismo.
- Los parámetros bioquímicos o de bienestar son considerados en 4 grupos predefinidos.
- Definición de los patrones del manejo de pacientes no adecuadamente controlados.
- Es importante evaluar los parámetros y síntomas de la enfermedad en todos los grupos.
- Se requiere un tratamiento personalizado y la formación del paciente.

## Introducción

El hipoparatiroidismo es un trastorno endocrino raro que surge como consecuencia de la ausencia hormona paratiroidea (PTH) o de unas concentraciones indebidamente bajas

de ella<sup>1</sup>. La PTH regula la homeostasis del calcio mediante retroalimentación negativa. En consecuencia, su carencia conlleva una alteración de la homeostasis del calcio, lo que da lugar a hipocalcemia<sup>2</sup>. La prevalencia estimada de hipoparatiroidismo permanente tras cirugía tiroidea oscila entre el 1,6% y el 14,5% en varios países, según las cifras procedentes de registros nacionales y de estudios multicéntricos extensos<sup>3-11</sup>. Hay que señalar que hubo diferencias considerables en cuanto a la definición del hipoparatiroidismo crónico. Aunque en la mayoría de los estudios se definió como la necesidad de suplementos de calcio o de vitamina D 6 meses después de la intervención, en otros no se especificó una definición o solo se exigió la administración de suplementos de vitamina D. El tratamiento convencional del hipoparatiroidismo consiste en suplementos de calcio y vitamina D activa<sup>2</sup>.

Aunque las directrices de la Sociedad Europea de Endocrinología ofrecen un modelo para tratar a los pacientes<sup>12</sup>, no abarcan necesariamente todas las situaciones de la práctica

real, la diversidad de perfiles de pacientes ni una definición normalizada de los pacientes cuyo hipoparatiroidismo crónico no está adecuadamente controlado con el tratamiento convencional. Dada la escasez de datos relativos al hipoparatiroidismo en general, se reunió un panel de expertos en España, con el objetivo de obtener un consenso respecto a la definición de las características asociadas al hipoparatiroidismo crónico no adecuadamente controlado con el tratamiento convencional. El objetivo secundario consistía en investigar los patrones del manejo en España.

## Materiales y métodos

### Cuadrante de clasificación del paciente

A fin de definir la gravedad del hipoparatiroidismo, se utilizó un cuadrante de clasificación del paciente descrito anteriormente<sup>13</sup>. En resumen, el cuadrante emplea 2 ejes, valores bioquímicos y bienestar del paciente (que incluye síntomas, enfermedades concomitantes y complicaciones), y clasifica a los pacientes adultos con hipoparatiroidismo en 4 grupos. Los grupos de pacientes predefinidos proporcionan a los expertos un marco para identificar parámetros importantes que caracterizan a los pacientes que se considera que cumplen los criterios de ese grupo.

Una bioquímica anormal se definía en el cuadrante de clasificación como la que cumplía alguno de los siguientes criterios: concentración sérica de calcio ajustada por la albúmina  $<2,0$  mmol/l (8,0 mg/dl) en al menos 3 o 4 ocasiones al año incluso recibiendo  $\geq 3$   $\mu\text{g}$ /día de vitamina D activa, fluctuaciones amplias de la calcemia sin motivo aparente, pero con un tiempo considerable fuera del intervalo normal, concentración sérica de fosfato  $>1,6$  mmol/l (5,0 mg/dl) y excreción urinaria de calcio en 24 h  $>7,5$  mmol (300 mg) en varones y  $>6,25$  mmol (250 mg) en mujeres. El bienestar del paciente se definió a partir de la intensidad de los síntomas relacionados con el hipoparatiroidismo, las enfermedades concomitantes y las complicaciones, con los síntomas y signos agrupados en 3 categorías: específicos de la enfermedad, relacionados con la enfermedad y generales/inespecíficos. Los síntomas y signos específicos de la enfermedad eran los indicativos de hipoparatiroidismo grave de forma independiente, como convulsiones; los síntomas y signos relacionados con la enfermedad eran los que aparecen juntos y se producen repetidamente, como parestesias y calambres, y los síntomas y signos generales inespecíficos eran algunos como arritmias cardíacas, ansiedad u obesidad.

El cuadrante de clasificación del paciente<sup>13</sup> se muestra en la [figura 1](#) e ilustra los 4 grupos de pacientes siguientes: grupo 1, pacientes con bioquímica normal que se sienten bien; grupo 2, pacientes con bioquímica anormal que se sienten bien; grupo 3, pacientes con bioquímica normal que se sienten mal, y grupo 4, pacientes con bioquímica anormal que se sienten mal.

### Diseño del estudio

Se reunió en España un panel Delphi de expertos, tomando como modelo el método RAND/UCLA<sup>14</sup>, para definir el hipoparatiroidismo crónico no adecuadamente controlado con el tratamiento convencional, de acuerdo con el cuadrante

de clasificación del paciente. El método Delphi es una técnica muy utilizada y aceptada para llegar a una convergencia de opinión de expertos en sus respectivos campos respecto a cuestiones de la práctica real<sup>15</sup>. En el método Delphi se solicitan las opiniones de grupos utilizando una votación iterativa. Después de cada ronda de votación, las respuestas del grupo e individuales son examinadas por los miembros del panel de expertos. Por último, se alcanza un consenso a través de un proceso de iteraciones múltiples que supone la identificación de tendencias comunes y la inspección de los valores atípicos.

El método Delphi RAND/UCLA varía respecto al método convencional en el que los expertos no tienen la obligación formal de alcanzar un consenso; en su lugar, se celebra una reunión del grupo para comentar las áreas de acuerdo y desacuerdo.

En esta encuesta, la primera de las 2 rondas del método Delphi RAND/UCLA consistió en la cumplimentación de un cuestionario por parte de cada experto. Durante la segunda ronda se investigaron las áreas de desacuerdo y, posteriormente, se pidió a los expertos que reevaluaran las preguntas basándose en la conversación del grupo.

### Participantes

Se invitó a participar a 50 endocrinólogos clínicos, cirujanos endocrinos e internistas. A fin de obtener una representación heterogénea de pacientes, se seleccionaron consultas de hospitales de diferentes regiones. Dado que el hipoparatiroidismo es una enfermedad rara con un pequeño número de expertos médicos, Shire Pharmaceuticals Ibérica SL (Madrid, España, una empresa Takeda) contactó con 2 sociedades médicas de las que forman parte la mayoría de los endocrinólogos españoles: la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) y la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM). Ambas proporcionaron un listado de endocrinólogos que tratan el hipoparatiroidismo a CYESAN, Comunicación y Ediciones Sanitarias SL (Madrid, España), que facilitó el panel de expertos. Shire no seleccionó a los expertos ni hizo aportaciones, una vez que estos fueron seleccionados por las sociedades médicas; Shire tampoco tuvo acceso a las respuestas de los expertos.

### Cuestionario e interacción del panel de expertos

El cuestionario se elaboró en el Reino Unido y en él se identificaron las variables asociadas al hipoparatiroidismo crónico, que fueron validadas, desde la perspectiva sueca, por un experto clínico noruego. La versión sueca del cuestionario<sup>13</sup> se tradujo posteriormente al español para esta encuesta; sin embargo, en la traducción resultante hubo ciertas diferencias involuntarias entre la versión española del cuestionario Delphi y el cuestionario utilizado en Suecia. En particular, hubo una diferencia en la pregunta relacionada con la definición de hipoparatiroidismo «no adecuadamente controlado»: en el cuestionario español se preguntaba a los expertos si «era importante evaluar» determinadas características o parámetros para definir la enfermedad no adecuadamente controlada, mientras que en Suecia el cuestionario preguntaba el «grado de importancia»

<b>Bienestar del paciente</b> <small>(basado en la intensidad de los síntomas relacionados con el hipoparatiroidismo, las enfermedades concomitantes y las complicaciones)</small>	<b>Grupo 3</b>	<b>Grupo 4</b>
	Valores bioquímicos normales El paciente se siente mal	Valores bioquímicos anormales El paciente se siente mal
	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>
	Valores bioquímicos normales El paciente se siente bien	Valores bioquímicos anormales El paciente se siente bien
	<b>Valores bioquímicos*</b>	

**Figura 1** Cuadrante de clasificación del paciente<sup>13</sup>.

\*Valores bioquímicos considerados independientemente de la sintomatología de los pacientes.

que tenían características o parámetros individuales para definir la enfermedad de un paciente como no adecuadamente controlada. Además, mientras que a los panelistas en España se les preguntó sobre la adherencia al tratamiento, no se les preguntó sobre los problemas de cumplimiento de los pacientes. Las cuestiones para las que se pretendía alcanzar un consenso se agruparon de acuerdo con el cuadrante de presentación<sup>13</sup>. En la [tabla S1](#) del anexo se ofrece una copia del cuestionario íntegro utilizado en España.

Se pidió a los expertos que valoraran varias afirmaciones en una escala de Likert de 9 puntos (1 = totalmente en desacuerdo; 9 = totalmente de acuerdo). Las respuestas se clasificaron del modo siguiente: de 1 a 3, estoy en desacuerdo con la afirmación (a una puntuación más baja, mayor grado de desacuerdo); de 4 a 6, no estoy de acuerdo ni en desacuerdo con la afirmación o no tengo una opinión claramente definida en esta cuestión (una puntuación más baja estuvo más próxima al desacuerdo y una puntuación más alta, al acuerdo) y de 7 a 9, estoy de acuerdo con la afirmación (a una puntuación más alta, mayor grado de acuerdo). Los expertos tuvieron la opción de añadir un comentario para matizar o aclarar sus elecciones.

Las características clínicas se agruparon en las siguientes categorías: datos demográficos, antecedentes familiares, enfermedades concomitantes, valores bioquímicos, síntomas y repercusión en la calidad de vida comunicada por el paciente. Se preguntó a los expertos si la evaluación de la edad, el sexo, los antecedentes personales, la situación social y el cumplimiento terapéutico era importante para definir la enfermedad de un paciente como no adecuadamente controlada con el tratamiento convencional.

### Análisis de los datos

El consenso se definió como un mínimo del 66% de los encuestados que se mostraron de acuerdo. Se presentan estadísticos descriptivos.

## Resultados

De los 50 expertos invitados, 35 completaron ambas rondas de la encuesta.

### Pacientes con enfermedad no adecuadamente controlada

La mayoría de los participantes (94,6%) estuvieron de acuerdo en que el hipoparatiroidismo crónico de los pacientes incluidos en el grupo 1 del cuadrante de clasificación del paciente (pacientes con bioquímica normal que se sentían bien) se considera controlado con el tratamiento convencional.

### Características importantes en la evaluación de los pacientes con hipoparatiroidismo crónico no adecuadamente controlado con el tratamiento convencional

Las características que, por consenso, se consideraron importantes en la evaluación de un paciente con enfermedad no adecuadamente controlada con el tratamiento convencional se resumen en la [tabla 1](#). En la [tabla S1](#) se ofrece una descripción detallada de las afirmaciones revisadas por el grupo Delphi en relación con las características de los pacientes con hipoparatiroidismo crónico. Los expertos alcanzaron un acuerdo sobre la mayoría de las afirmaciones en la ronda 1. En general, los expertos alcanzaron un acuerdo en todos los grupos sobre los datos demográficos y los procesos comórbidos; en los grupos 2 y 4 sobre los parámetros bioquímicos y en los grupos 3 y 4 sobre los síntomas clínicos y la calidad de vida. Es interesante señalar que los expertos estuvieron de acuerdo en que es importante evaluar los antecedentes familiares de hipoparatiroidismo, enfermedad ósea, fracturas, otros trastornos endocrinos y nefrolitiasis para definir la enfermedad de un paciente como no adecuadamente controlada con el tratamiento convencional en los grupos 2 y 3. No

**Tabla 1** Porcentaje de expertos que respondieron a las preguntas de la encuesta

	Encuestados									Consenso alcanzado
	Desacuerdo, %			Ni de acuerdo ni en desacuerdo, %			De acuerdo, %			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
<b>1). Datos demográficos</b>										
Grupo 2			3		3	3	27	41	24	Sí
Grupo 3		3	8	3	5	8	30	19	24	Sí
Grupo 4	3		5	5	5	3	16	30	32	Sí
<b>2). Antecedentes familiares</b>										
Grupo 2		3	8		5	5	35	19	24	Sí
Grupo 3			3		11	3	71	9	3	Sí
Grupo 4	3		9	3	11	9	54		11	No
<b>3). Enfermedades concomitantes</b>										
Grupo 2		3				3	32	30	32	Sí
Grupo 3		3	5	3	8	14	19	27	22	Sí
Grupo 4	3		3	5	8		22	19	41	Sí
<b>4). Parámetros bioquímicos</b>										
Grupo 2			3				24	41	32	Sí
Grupo 4	3			6	6		17	28	42	Sí
<b>5). Síntomas clínicos y el impacto en la calidad de vida</b>										
Grupo 3			3	3	5	8	27	24	30	Sí
Grupo 4	5			3	3	3	27	22	38	Sí

Porcentaje de expertos que respondieron a las preguntas de la encuesta sobre las características consideradas por consenso importantes en la evaluación de un paciente cuya enfermedad no está adecuadamente controlada con el tratamiento convencional mediante puntuaciones en una escala tipo Likert (1 = totalmente en desacuerdo; 9 = totalmente de acuerdo).

Los números en negrita reflejan la respuesta seleccionada por la mayoría de los expertos.

Grupo 2: valores bioquímicos anormales, el paciente se siente bien; grupo 3: valores bioquímicos normales, el paciente se siente mal; grupo 4: valores bioquímicos anormales, el paciente se siente mal.

obstante, no se llegó a un acuerdo en el grupo 4 (tabla 1).

### Vigilancia y tratamiento del hipoparatiroidismo crónico

Los expertos consensuaron los objetivos terapéuticos del manejo de los pacientes con hipoparatiroidismo crónico y el régimen terapéutico dirigido a lograr los objetivos del tratamiento, que se resumen en la tabla 2. Como en el caso de las características importantes para evaluar a los pacientes con hipoparatiroidismo crónico, los expertos estuvieron de acuerdo en la mayoría de las afirmaciones en la ronda 1. En la tabla S1 se da una descripción completa de los objetivos secundarios para los que el panel de expertos alcanzó el consenso en relación con el tratamiento del hipoparatiroidismo crónico.

Como se muestra en la tabla S1, hubo consenso en la mayoría de las afirmaciones sobre lo que es importante evaluar en los pacientes de cada grupo. Las excepciones se dieron en el grupo 4 (bioquímica anormal, mal), donde no se alcanzó consenso sobre la indagación de los antecedentes familiares para definir el estado del paciente como no adecuadamente controlado. Los expertos señalaron que estas valoraciones no eran necesarias, ya que la presencia en el paciente de anomalías bioquímicas y síntomas era suficiente para indicar que el hipoparatiroidismo no está controlado. Hubo también varios abordajes terapéuticos de

la enfermedad sobre los que no logró consenso, incluidos: el inicio de tratamiento en pacientes asintomáticos con concentraciones de calcio situadas en el límite inferior de la normalidad para mejorar su bienestar; el tratamiento convencional que consiste en administrar suplementos de vitamina D, diuréticos tiacídicos o una dieta hiposódica para controlar la hiper calciuria, y los pacientes tratados con vitamina D activa también deben recibir suplementos de vitamina D en una dosis de entre 400 y 800 UI/día. Además, hubo consenso en el desacuerdo con que el tratamiento habitual consista en la administración de quelantes del fosfato y una dieta baja en fósforo para el control de la hiperfosfatemia y en la administración de suplementos de magnesio.

### Discusión

El panorama actual en el tratamiento del hipoparatiroidismo crónico basado en las directrices europeas se centra en el mantenimiento de la calcemia dentro de un intervalo deseado<sup>12,16</sup>. Sin embargo, el control de la calcemia no siempre se acompaña del restablecimiento de la homeostasis mineral, lo que subraya la necesidad de evaluar otras variables para mejorar el tratamiento del hipoparatiroidismo<sup>12,16</sup>.

En este estudio se utilizó el método Delphi RAND/UCLA con un cuadrante de clasificación del paciente, empleado antes en otros 3 países europeos<sup>13</sup>, para identificar las

**Tabla 2** Resumen de las afirmaciones de consenso para el seguimiento y tratamiento de pacientes con hipoparatiroidismo crónico**Objetivo del tratamiento y vigilancia del hipoparatiroidismo crónico**

- 1) Mantenga los niveles de calcio sérico, calcio urinario, fósforo sérico, magnesio sérico y vitamina D dentro del rango normal y el producto de calcio-fósforo sérico  $< 4,4 \text{ mmol}^2/\text{L}^2$  ( $55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ )
- 2) El objetivo terapéutico es un manejo personalizado dirigido al bienestar y a la calidad de vida del paciente y a mantener al paciente informado y educado sobre los síntomas y las complicaciones

**Recomendaciones para la terapia del hipoparatiroidismo crónico**

- 1) El tratamiento debe iniciarse en todos los pacientes con hipoparatiroidismo crónico y síntomas de hipocalcemia con valores corregidos de calcio entre  $2,0 \text{ mmol/L}$  ( $8,0 \text{ mg/dL}$ ) y el límite inferior del rango de referencia
- 2) El tratamiento inicial debe ser la administración de suplementos orales de calcio y análogos activos de vitamina D en dosis divididas, o calciferol (preferiblemente colecalciferol) si los análogos de vitamina D no están disponibles. El inicio del tratamiento con PTH o análogos de PTH no debe ser la práctica habitual
- 3) Se debe recomendar a los pacientes con hipercalciuria que reduzcan su ingesta de calcio, sigan una dieta baja en sodio o reciban tratamiento con diuréticos tiacídicos
- 4) En pacientes con nefrolitiasis, se deben evaluar los factores de riesgo para los cálculos renales y el tratamiento debe estar de acuerdo con las pautas internacionales
- 5) En pacientes con hiperfosfatemia o con niveles elevados del producto calcio-fósforo sérico, se deben tomar medidas dietéticas o se debe ajustar el tratamiento con calcio y análogos de vitamina D
- 6) En pacientes con hipomagnesemia, se deben tomar medidas para aumentar los niveles séricos de magnesio

características de los pacientes con hipoparatiroidismo crónico no adecuadamente controlado con el tratamiento convencional en España. En general, el grado de consenso obtenido en el estudio fue elevado: los expertos alcanzaron el consenso en 35 de las 39 afirmaciones.

Se alcanzó el consenso respecto a la importancia de evaluar los datos demográficos y el espectro de enfermedades concomitantes relacionadas, en particular, las complicaciones renales en los grupos 2 a 4 del cuadrante, los antecedentes médicos familiares en los grupos 2 y 3, los parámetros bioquímicos, entre ellos, los valores séricos de calcio, fósforo, magnesio y producto calcio-fosfato en los grupos 2 y 4, y los parámetros clínicos en los grupos 3 y 4 para definir la enfermedad de un paciente como no adecuadamente controlada con el tratamiento convencional (tabla S1). No se alcanzó el consenso respecto a la evaluación de los antecedentes médicos familiares en el grupo 4 debido a que los expertos señalaron que la clasificación de la enfermedad como «no adecuadamente controlada» en función de los parámetros bioquímicos y la sintomatología obviaba la valoración de los antecedentes familiares.

Las características que definen a los pacientes con hipoparatiroidismo crónico no adecuadamente controlado con el tratamiento convencional establecidas en este estudio para España son congruentes con el consenso general comunicado para el Reino Unido, Suecia y Portugal<sup>13</sup>. En ambos estudios, los procesos comórbidos asociados con trastornos digestivos acompañados de malabsorción, insuficiencia renal, desarrollo de cálculos renales y calcificaciones e hipercalciuria, y anomalías bioquímicas (calcio sérico, calcio urinario, creatinina) fueron importantes en los pacientes del grupo 2; el hormigueo o el entumecimiento en manos y pies fueron importantes en los pacientes del grupo 3, y los procesos comórbidos asociados con trastornos digestivos acompañados de malabsorción, desarrollo de cálculos renales y calcificaciones e hipercalciuria, anomalías bioquímicas y síntomas clínicos (hormigueo o entumecimiento de manos

y pies y fasciculaciones o temblores de los músculos) fueron importantes en los pacientes del grupo 4. Se preguntó a los expertos españoles sobre la observancia del tratamiento, pero no sobre los problemas de cumplimiento de los pacientes, que según los expertos del Reino Unido, Suecia y Portugal, son una característica importante en el hipoparatiroidismo no adecuadamente controlado en los grupos 2 a 4<sup>13</sup>.

En consonancia con las directrices de la Sociedad Europea de Endocrinología, que indican que los parámetros bioquímicos deben vigilarse y mantenerse dentro de sus intervalos de referencia, así como que hay que formar a los pacientes sobre las enfermedades concomitantes y los síntomas asociados a su enfermedad<sup>12</sup>, se llegó a un consenso sobre el mantenimiento de varios parámetros bioquímicos, la necesidad de atención personalizada y la necesidad de educación sobre los síntomas y las complicaciones.

Las directrices de la Sociedad Europea de Endocrinología también recomiendan ofrecer tratamiento a los pacientes asintomáticos con hipoparatiroidismo crónico para evaluar si puede mejorarse su bienestar, ya que los síntomas de hipocalcemia no se reflejan de manera directa en las concentraciones de calcio<sup>12</sup>. Sin embargo, los expertos estuvieron de acuerdo en que el tratamiento de los pacientes asintomáticos con valores de calcio en el límite inferior normal sería innecesario, porque no cabe esperar que su calidad de vida sea deficiente.

El grupo de expertos no logró un consenso sobre el tipo de medicación que constituye el tratamiento convencional. En el caso de los suplementos de vitamina D, ello puede atribuirse en parte a que algunos expertos interpretaran que la afirmación se refería a la administración de vitamina D en ausencia de calcio oral. En el caso del uso de diuréticos tiacídicos o de una dieta hiposódica para controlar la hipercalciuria, la falta de consenso estuvo determinada principalmente por los riesgos que entraña dicho tratamiento.

La falta de consenso respecto a la afirmación sobre el tratamiento de la enfermedad relativa al uso de vitamina D podría reflejar consideraciones clínicas propias del país y que el ajuste de la dosis debería depender de las concentraciones sanguíneas de vitamina D. En España, las formas (y dosis) de vitamina D prescritas pueden diferir de las utilizadas en ciertas partes de Europa, aunque los patrones de práctica clínica general en relación con el tratamiento del hipoparatiroidismo en España son similares a los que se aplican en otras regiones europeas.

Este análisis adolece de varias limitaciones que han de tenerse en cuenta. Dado que este trabajo se limitó a España, es posible que los hallazgos no sean aplicables a pacientes no españoles, lo que limita la posibilidad de generalizarlos a una población internacional. Aunque se invitó a participar a un amplio espectro de endocrinólogos de distintas regiones que tratan a pacientes con hipoparatiroidismo crónico, no todos los expertos completaron las 2 rondas y, dada la selección subjetiva de los expertos, podría existir una posibilidad de sesgo. El uso de preguntas abiertas en el cuestionario podría haber introducido un cierto sesgo a la hora de interpretar los resultados. Por último, este estudio se fundamentó en la opinión de expertos, pero incluso el consenso basado en la opinión de expertos conlleva un sesgo subjetivo y ocupa un puesto bajo en la jerarquía de la evidencia clínica<sup>17,18</sup>.

Con independencia de estas limitaciones, el método Delphi está contundentemente consolidado para generar consenso y da cabida a las opiniones de diversos expertos sobre diferentes temas<sup>15</sup>. Una ventaja de este panel de expertos español es que, a diferencia de la mayoría de los grupos Delphi, el número de expertos que hicieron aportaciones fue elevado porque en España hay muchos centros en los que se trata a pacientes con hipoparatiroidismo. Por consiguiente, estos datos podrían considerarse representativos de los endocrinólogos españoles.

Creemos que nuestros hallazgos pueden tener consecuencias clínicas importantes para el tratamiento de los pacientes con hipoparatiroidismo crónico y serán útiles para aumentar la concienciación sobre parámetros importantes de la enfermedad asociados con la incapacidad para controlar adecuadamente la enfermedad.

## Conclusiones

Se alcanzó un consenso entre los médicos españoles integrantes de este grupo Delphi sobre los elementos que son importantes para evaluar a los pacientes y sobre qué parámetros de la enfermedad son esenciales para caracterizar el hipoparatiroidismo no adecuadamente controlado con el tratamiento convencional. El grupo de expertos reconoció que los síntomas clínicos y las complicaciones repercuten en la calidad de vida de los pacientes con independencia de los valores bioquímicos; también reconoció la necesidad de un tratamiento personalizado y de educación sobre los síntomas y las complicaciones.

## Financiación

Este trabajo fue financiado por Shire Internacional GmbH, Zug, Suiza, miembro del grupo empresarial Takeda y Shire

Pharmaceuticals Ibérica SL, Madrid, España, una empresa de Takeda.

## Autoría/colaboradores

Todos los autores citados cumplieron los criterios de autoría del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE) en relación con este artículo, tuvieron pleno acceso a todos los datos de este estudio, asumen la responsabilidad por la integridad del trabajo en su conjunto y han otorgado su aprobación para publicar esta versión.

## Conflictos de intereses

Todos los autores eran empleados de Shire Pharmaceuticals Ibérica SL (Madrid, España, miembro del grupo empresarial Takeda) en el momento de realizar este trabajo. Juan Vila y Elena Burillo Ipiens actualmente son empleados de Sobi SL, España.

## Agradecimientos

Manifestamos nuestro agradecimiento a los miembros del panel Delphi de expertos. Bajo la dirección de los autores, Afia Akram, PhD, empleado de ICON (North Wales, PA, EE. UU.), prestó asistencia editorial, financiada por Shire Internacional GmbH, una empresa del grupo Takeda.

## Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.endinu.2020.10.008](https://doi.org/10.1016/j.endinu.2020.10.008).

## Bibliografía

- Shoback D. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 2008;359(4):391-403, <https://doi.org/359/4/391> [pii] 10.1056/NEJMcp0803050.
- Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, Dempster D, Dralle H, Khan AA, et al. Presentation of hypoparathyroidism: Etiologies and clinical features. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2300-12.
- Lorente-Poch L, Sancho JJ, Munoz-Nova JL, Sanchez-Velazquez P, Sitges-Serra A. Defining the syndromes of parathyroid failure after total thyroidectomy. *Gland Surg*. 2015;4(1):82-90, <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2227-684X.2014.12.04>.
- 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(2):180-5, <http://dx.doi.org/10.1067/msy.2003.6150039606002216670> [pii].
- BAETS. Fourth National Audit Report. Oxfordshire, Reino Unido: The British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons; 2012.
- Duclos A, Peix JL, Colin C, Kraimps JL, Menegaux F, Pattou F, et al. Influence of experience on performance of individual surgeons in thyroid surgery: Prospective cross sectional multi-centre study. *BMJ*. 2012;344:d8041.
- Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, Mazzaferri E, McKee RF, Rosai J, et al., Initial results from a prospective cohort study

- of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the United States during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. *Cancer*. 2000;89(1):202–17.
8. Bergenfelz A, Jansson S, Kristoffersson A, Martensson H, Reihner E, Wallin G, et al. Complications to thyroid surgery: Results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients. *Langenbecks Arch Surg*. 2008;393(5):667–73.
  9. Hallgrímsson P, Nordenstrom E, Almquist M, Bergenfelz AO. Risk factors for medically treated hypocalcemia after surgery for Graves' disease: A Swedish multicenter study of 1,157 patients. *World J Surg*. 2012;36(8):1933–42, <http://dx.doi.org/10.1007/s00268-012-1574-4>.
  10. Anneback M, Hedberg J, Almquist M, Stalberg P, Norlen O. Risk of permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy for benign disease: A nationwide population-based cohort study from Sweden. *Ann Surg*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000003800>.
  11. Diez JJ, Anda E, Sastre J, Perez Corral B, Alvarez-Escola C, Manjon L, et al. Prevalence and risk factors for hypoparathyroidism following total thyroidectomy in Spain: A multicentric and nation-wide retrospective analysis. *Endocrine*. 2019;66(2):405–15, <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-019-02014-8>.
  12. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, van Biesen W, et al. European Society of Endocrinology clinical guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol*. 2015;173:G1–120.
  13. Iqbal K, Dass N, Gip C, Vila J, Rylands AJ, Marelli C. Defining the characteristics of chronic hypoparathyroidism not adequately controlled on conventional therapy: Consensus findings of three European Delphi panels. *Adv Ther*. 2019, <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-019-01102-5> [Epub].
  14. Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, Burnand B, LaCalle JR, Lazaro P, et al. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual. Estados Unidos: RAND Corporation; 2001.
  15. Hsu C-C, Sandford BA. The Delphi technique: Making sense of consensus. *Pract Assess Res Eval*. 2007;12(10):1–8.
  16. Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, Bouillon R, Clarke B, Thakker RV, et al. Management of hypoparathyroidism: Summary statement and guidelines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2273–83.
  17. Evans D. Hierarchy of evidence: A framework for ranking evidence evaluating healthcare interventions. *J Clin Nurs*. 2003;12(1):77–84.
  18. Eddy DM. Evidence-based medicine: A unified approach. *Health Aff (Millwood)*. 2005;24(1):9–17.