






ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DEL HIPOPARATIROIDISMO POSQUIRÚRGICO

Update on management of postoperative hypoparathyroidism

Marta VENTOSA-VIÑA ; Luis CUÉLLAR-OLMEDO ; Cristina CRESPO-SOTO ;
José María PALACIO-MURES; María GARCÍA-DUQUE ; Lucía LÁZARO-MARTÍN 
Hospital Universitario Río Hortega. Servicio de Endocrinología. Valladolid. España.
Correspondencia: mventosavi@saludcastillayleon.es

Fecha de recepción: 31 de octubre de 2021

Fecha de aceptación: 28 de noviembre de 2021

Fecha de publicación: 11 de diciembre de 2021

Fecha de publicación del fascículo: 30 de septiembre de 2022

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses

Imágenes: Los autores declaran haber obtenido las imágenes con el permiso de los pacientes

Política de derechos y autoarchivo: se permite el autoarchivo de la versión post-print (SHERPA/RoMEO)

Licencia CC BY-NC-ND. Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional

Universidad de Salamanca. Su comercialización está sujeta al permiso del editor

RESUMEN: Introducción y objetivo: El hipoparatiroidismo posquirúrgico es una complicación frecuente de la cirugía tiroidea y paratiroidea, con consecuencias significativas sobre la salud y calidad de vida. El objetivo de esta revisión es proporcionar una visión actualizada de su prevención, detección precoz y tratamiento. Síntesis: Tras la tiroidectomía y paratiroidectomía puede aparecer hipoparatiroidismo de forma aguda, especialmente en algunos pacientes de alto riesgo. La determinación de la hormona paratiroidea intacta (PTH_i) en el postoperatorio temprano es una herramienta útil en el manejo del paciente. Un nivel de PTH_i postoperatoria <10-15 pg/ml, combinado con los niveles de calcemia 24 horas después de la cirugía, ofrece el mejor valor predictivo para hipocalcemia aguda. El hipoparatiroidismo permanente se asocia con morbilidad y deterioro de calidad de vida a largo plazo y debería prevenirse cuando sea posible. El tratamiento convencional incluye calcio oral y metabolitos activos de vitamina D. En caso de hipocalcemia severa o sintomática se precisa calcio intravenoso. El tratamiento debe monitorizarse e incluir educación sanitaria del paciente, para evitar amplias desviaciones de la calcemia. Sin embargo, con la terapia convencional mantener un adecuado control puede representar un desafío. La terapia sustitutiva con hormona

paratiroidea recombinante (rhPTH) puede reducir las dosis de calcio y calcitriol necesarias, manteniendo la calcemia y fosfatemia dentro de los rangos recomendados. También parece mejorar el metabolismo óseo y la calidad de vida a largo plazo. Se precisa más información en cuanto a eficacia y seguridad con esta terapia. Conclusiones: El hipoparatiroidismo posquirúrgico es frecuente. Requiere un diagnóstico temprano, intervención farmacológica y educación del paciente para alcanzar un control óptimo y disminuir el riesgo de complicaciones a largo plazo. La rhPTH parece una opción prometedora para aquellos pacientes que no mantienen la calcemia dentro del objetivo.

PALABRAS CLAVE: hipoparatiroidismo; hipoparatiroidismo posquirúrgico; hipocalcemia; hormona paratiroidea; tiroidectomía

SUMMARY: Introduction and objective: Surgical hypoparathyroidism is a common complication following thyroid and parathyroid surgery. It has significant consequences for health and quality of life. The objective of this review is to provide an overview of its prevention, early detection, and treatment. Synthesis: Acute hypoparathyroidism can occur after thyroidectomy and parathyroidectomy, especially in high-risk patients. Measurement of early postoperative intact parathyroid hormone (PTH_i) can help guide patient management. A postoperative PTH_i < 10-15 pg/ml combined with serum calcium assay testing 24 hours after surgery yielded the highest diagnostic accuracy for predicting acute hypocalcemia. Permanent hypoparathyroidism is associated with long-term morbidity and poor quality of life, and should be prevented whenever possible. Conventional treatment consist of oral calcium and active vitamin D analogs. For more severe or symptomatic hypocalcemia it is necessary intravenous calcium. Treatment require monitoring and patient education to avoid wide swings in serum calcium. However, with standard therapy, maintaining an adequate control often presents a therapeutic challenge. Recombinant human parathyroid hormone (rhPTH) replacement can lower the doses of calcium and active vitamin D analogs required, while maintaining serum calcium and phosphate levels within the recommended therapeutic ranges. It may improve bone metabolism and quality of life on the long term. Additional data on safety and efficacy are needed. Conclusions: Postoperative hypoparathyroidism is common. It requires early diagnosis, pharmacologic intervention and patient education to achieve optimal control and lower the risk of long-term complications. rhPTH seems to be an effective option for those patients who do not stably mantein their calcium in the target range.

KEYWORDS: hypoparathyroidism; postoperative hypoparathyroidism; hypocalcemia; parathyroid hormone; thyroidectomy

INTRODUCCIÓN

El hipoparatiroidismo posquirúrgico es la complicación más frecuente de la tiroidectomía total y la cirugía paratiroidea, a pesar de las diferentes estrategias para preservar la función de las glándulas paratiroideas. Se produce tanto por extirpación o daño inadvertido de estas glándulas como por alteración de su vascularización.

La prevalencia del hipoparatiroidismo transitorio o permanente es difícil de estimar, por no existir unos criterios clínicos y bioquímicos uniformes para

su definición. Generalmente si el hipoparatiroidismo se recupera antes de los 6-12 meses se considera transitorio y si persiste durante más tiempo se define como permanente. Los datos de un meta-análisis realizado en Reino Unido mostraron una incidencia del 27% (19-38%) para el hipoparatiroidismo transitorio y del 1% (0-3%) para el permanente [1]. El tratamiento convencional con calcio y metabolitos de la vitamina D tiene importantes limitaciones para alcanzar los objetivos de control. Por ello se han desarrollado alternativas como el tratamiento sustitutivo con parathormona recombinante.

FACTORES DE RIESGO

En la valoración preoperatoria se pueden identificar pacientes con mayor riesgo de desarrollar hipocalcemia tras la intervención (Tabla 1).

Tabla 1. Factores de riesgo de hipoparatiroidismo posquirúrgico.

Factores de riesgo	Medidas
- Enfermedad de Graves / hipertiroidismo	- Control previo de hipertiroidismo
- Malabsorción/ by-pass gástrico	- Corregir déficit de magnesio /vitamina D
- Cirugía o radioterapia cervical previa	- Revisar hoja de intervención y anatomía patológica
- Cirugía de tiroides y paratiroides simultáneamente	- Vigilancia estrecha en postoperatorio
- Bocio endotorácico	
- Resección ganglionar	
- Cirugía tiroidea bilateral	
- Cirujano con poca experiencia en cirugía tiroidea	

Entre las recomendaciones de un reciente consenso elaborado por la SEIOMM (Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral) se incluye la valoración del estado de la vitamina D previa a la intervención. Si existen antecedentes de malabsorción se deberían comprobar los niveles de magnesio [2].

Los pacientes con cirugía tiroidea y paratiroides simultánea y aquellos en los que sea previsible una resección ganglionar, presentan un mayor riesgo de hipocalcemia. También tienen riesgo elevado los que han sido sometidos a radioterapia o cirugía cervical previamente, especialmente si se ha extirpado una o varias paratiroides.

El autotransplante de paratiroides se ha asociado con un incremento en el riesgo de hipoparatiroidismo transitorio, sin embargo presenta tasas similares o más bajas de hipoparatiroidismo permanente [3].

DETECCIÓN PRECOZ EN EL POSOPERATORIO

En las últimas décadas se ha introducido en la práctica clínica la medición de la PTH intacta

(PTHi) en el periodo postoperatorio precoz (entre 10 minutos y 24 horas tras la cirugía). Niveles de PTHi menores de 10-15 pg/ml han demostrado una elevada sensibilidad y especificidad para predecir el desarrollo de hipocalcemia. Opcionalmente se puede utilizar el porcentaje de descenso de la PTHi superior a 62.5-80% como predictor de hipocalcemia. Esta estrategia resulta más coste-efectiva que la monitorización de niveles de calcemia, permitiendo discriminar aquellos pacientes en los que se puede adelantar el alta hospitalaria de forma segura. En los pacientes de alto riesgo posibilita iniciar tratamiento con calcio y calcitriol antes de que se produzca una hipocalcemia más severa. En la Tabla 2 se muestran los puntos de corte determinados mediante un estudio en nuestro centro [4].

Tabla 2. Estratificación en grupos de riesgo para hipocalcemia clínica (hipoparatiroidismo bioquímico acompañado de síntomas o signos de hipocalcemia). Puntos de corte determinados en estudios del Hospital Universitario Río Hortega.

Riesgo hipocalcemia clínica	PTH basal-PTHposquirúrgica %	PTH posquirúrgica pg/ml
Alto	65%	<12
Moderado	45-65%	12-30
Bajo	<45% >	30

El nadir de calcemia ocurre habitualmente en las 24-72 horas tras la cirugía. La tendencia neutral o positiva en los niveles de calcio medidos cada 6-12 horas en el posoperatorio tiene elevado valor predictivo positivo (86-100%) para normocalcemia. La determinación conjunta de calcio iónico o calcio sérico corregido, junto con la PTH postoperatoria ofrece mayor capacidad predictiva que cada parámetro por separado [2].

TRATAMIENTO DE LA HIPOCALCEMIA EN EL POSTOPERATORIO INMEDIATO

El objetivo del tratamiento es mantener la calcemia en el límite inferior del rango de referencia

o ligeramente por debajo. Se emplean los siguientes fármacos:

SALES DE CALCIO: el carbonato de calcio es la más utilizada. Sin embargo, la tolerancia gastrointestinal y la absorción son mejores con el citrato o el pidolato de calcio, que no requieren de acidez gástrica para su absorción. Esto los convierte en una buena opción en pacientes con gastrectomía previa o que utilizan inhibidores de la bomba de protones.

Para optimizar su efecto, se administran con las comidas, separándolas de la toma de levotiroxina (1 hora antes o 3 horas después del calcio) y repartidas en 2-6 dosis diarias. Por encima de 500 mg de calcio elemento no se consigue un incremento proporcional de la absorción. En los pacientes con antecedentes de *by-pass* gástrico se pueden emplear preparados líquidos para contrarrestar la malabsorción.

CALCITRIOL: es un metabolito activo de la vitamina D, con un rápido inicio de acción y una vida media de 5-8 horas. Se administra en dosis de 0,25 -2 µg/día, con aumento de dosis cada 2-3 días si es preciso. Puede producir hiperfosfatemia al incrementar la absorción intestinal de fosfatos.

MAGNESIO: se debe aportar por vía oral en caso de deficiencia.

En cuanto al uso de PTH recombinante humana (rhPTH) en el postoperatorio hay muy pocos datos publicados. En un estudio de 8 pacientes durante un máximo de 3 semanas se observó una normalización de la calcemia en 24 horas [5].

HIPOCALCEMIA LEVE Y MODERADA

Si el calcio es < 8,5 mg/dl y la PTH postoperatoria > 15 pg/ml el tratamiento se hace de forma oral, con 0,5- 2 g de calcio elemento al día, divididos en 2-6 tomas.

Cuando el calcio es < 7.5 mg/dl y la PTHi postoperatoria es < 15 pg/ml o los niveles de calcio sérico continúan disminuyendo, se puede añadir calcitriol 0,25-0,5 µg/día. Se debe valorar el magnesio sérico y suplementarlo si está por debajo del rango de normalidad [6].

HIPOCALCEMIA GRAVE

Con calcio < 7 mg/dl y/o sintomatología de hipocalcemia, se administra inicialmente un bolo intravenoso de 90-180 mg de calcio elemento en forma de gluconato cálcico en 50 ml de suero glucosado al 5% infundido en 20 minutos. A continuación se realiza una perfusión más lenta, con 0,5-1,5 mg de calcio elemento/kg de peso/hora. Se deben ajustar las dosis para mantener el calcio sérico en el objetivo y entonces suspender el tratamiento intravenoso.

Simultáneamente se comienza con calcio (2-4 g de calcio elemento al día) y calcitriol (0,5-1 µg/día en 2 dosis) por vía oral [7].

SEGUIMIENTO TRAS EL ALTA HOSPITALARIA

En aquellos pacientes que precisan suplementación oral al alta, es aconsejable realizar un control analítico de calcemia y niveles de PTH tras 2 semanas, para reajuste del tratamiento. Esto es especialmente relevante cuando se emplea calcitriol, por el riesgo de hipercalcemia iatrogénica.

Un aspecto importante del tratamiento es la educación sanitaria del paciente o sus cuidadores en cuanto al reconocimiento de los síntomas de hipo e hipercalcemia y las pautas de actuación en cada caso. Se pueden recomendar recursos digitales, guías y asociaciones para pacientes con hipoparatiroidismo, como la asociación española de cáncer de tiroides AECAT (www.aecat.net) con información contrastada, aportada por profesionales.

TRATAMIENTO DEL HIPOPARATIROIDISMO PERMANENTE

El 15-25% de los pacientes con hipoparatiroidismo posquirúrgico desarrollan un hipoparatiroidismo permanente, definido como la persistencia de hipocalcemia por más de 6 meses, con o sin síntomas, concomitantemente con unos niveles de PTH bajos o inapropiadamente normales. Otros autores utilizan 12 meses como punto de corte para considerar el hipoparatiroidismo como permanente. La recuperación de la función paratiroidea está estrechamente

relacionada con el número de glándulas paratiroides remanentes *in situ* tras la intervención [8].

TRATAMIENTO CONVENCIONAL

Los objetivos del tratamiento crónico se muestran en la Tabla 3, siendo prioritario evitar los síntomas de hipocalcemia y mejorar la calidad de vida del paciente.

Tabla 3. Objetivos del tratamiento del hipoparatiroidismo.

Objetivos primarios	Objetivos secundarios
- Bienestar y buena calidad de vida - Evitar síntomas de hipocalcemia	- Calcemia en límite inferior de rango de referencia - Calciuria en rango de referencia - Fosfatemia en rango de referencia - Producto calcio x fosfato < 55 mg ² /dl ² - 25 (OH) vitamina D > 20 ng/ml

Además de emplear calcio y calcitriol, en las últimas guías de la Sociedad Europea de Endocrinología se recomienda alcanzar niveles de 25 (OH) vitamina D por encima de 20 ng/ml, utilizando colecalciferol si es necesario. La recomendación se basa en que el tratamiento con calcitriol no implica un adecuado estatus de 25 (OH) vitamina D que es transformada en 1,25 (OH) vitamina D por hidroxilasas locales y modula diferentes procesos celulares [8].

Si se detecta hipercalcemia se pueden utilizar diuréticos tiazídicos y una dieta hiposódica. Si disponemos de rangos de calciuria propios se aconseja emplearlos. En caso contrario se puede establecer el rango de 300 mg/24 horas para varones y 250 mg/24 horas para mujeres.

La tendencia a la hiperfosfatemia puede ser contrarrestada mediante restricción dietética de fósforo, aumento de dosis de calcio oral (actúa como quelante) y en caso de niveles > 6,5 mg/dl se pueden añadir otros quelantes de fósforo.

Si existe hipomagnesemia el tratamiento con calcio y vitamina D no es eficaz, debiendo

suplementar el magnesio para conseguir revertir la hipocalcemia.

Se aconseja monitorizar el tratamiento mediante la determinación de calcemia, fosfatemia y función renal cada 3-6 meses, 25-OH-vitamina D anualmente y calciuria de 24 horas cada 1-2 años.

A pesar de un tratamiento adecuado, es frecuente que se presenten episodios de hipo e hipercalcemia en el contexto de interurrencias como ejercicio físico intenso, enfermedad aguda, deshidratación y fármacos con repercusión sobre la homeostasis del calcio, Tabla 4.

Tabla 4. Patologías y medicaciones con repercusión sobre la homeostasis de calcio.

Patología/medicación	Efecto
Diarrea/Enfermedad gastrointestinal	↓ absorción de calcio y vitamina D
Inmovilización	↑ resorción ósea
Diuréticos de asa	↑ calciuria
Diuréticos tiazídicos	↓ calciuria
Glucocorticoides	↑ calciuria y ↓ absorción intestinal de calcio
Inhibidores de bomba de protones	Hipomagnesemia
Antiresortivos	↓ remodelado óseo
Cisplatino	Hipomagnesemia

En el embarazo y lactancia las necesidades de calcio y calcitriol se ven afectadas, precisando un control más frecuente de la calcemia. En la gestación se recomienda cada 3 semanas (calcio iónico o calcio total corregido por albúmina), evitando la hipocalcemia, que implica riesgo de parto pretérmino por aumento de la irritabilidad uterina [8].

El tratamiento convencional tiene importantes limitaciones y frecuentemente no cubre plenamente los objetivos, especialmente en aquellos pacientes que precisan dosis más elevadas de calcitriol y sales de calcio. Tabla 5.

Tabla 5. Limitaciones del tratamiento convencional del hipoparatiroidismo permanente

Limitaciones
- Deterioro de calidad de vida
- Síntomas neurológicos: «niebla cerebral»
- Depresión
- Episodios de hipo/hipercalcemia
- Insuficiencia renal
- Nefrocalcinosis
- Nefrolitiasis
- Adherencia y tolerancia al tratamiento (efectos gastrointestinales de sales de calcio)
- Incapacidad para alcanzar objetivos de buen control: calcemia, calciuria, fosfatemia, producto CaxP,
- Afectación ósea (bajo remodelado óseo, alteración microarquitectura, ¿aumento de fracturas?)

TRATAMIENTO SUSTITUTIVO CON PTH

Con el fin de cubrir las necesidades no resueltas con el tratamiento convencional, en las últimas décadas se ha investigado el uso de rhPTH, tanto en su forma intacta rhPTH (1-84), como su fragmento N-terminal rhPTH (1-34).

- Fragmento N-terminal rhPTH (1-34)

En 2002 se aprobó su uso como tratamiento de la osteoporosis, estando actualmente limitada a una administración de un máximo de 2 años de forma continuada. Se ha investigado su efecto sobre el hipoparatiroidismo crónico, mostrando menores fluctuaciones de la calcemia si se utilizan 2 dosis diarias. Al administrarla mediante una bomba de infusión de insulina adaptada, se puede reproducir el ritmo circadiano de la PTH y se han demostrado reducciones en la calciuria, comparando con rhPTH (1-34) 2 veces al día [9]. La administración en bomba requiere un 65% menos de dosis de rhPTH, con una repercusión importante en el coste.

- Forma intacta rhPTH (1-84)

La FDA (Foods and drugs administration) en 2015 y la Comisión Europea en 2017 aprobaron el tratamiento con rhPTH (1-84) para adultos con

hipoparatiroidismo que no puede ser adecuadamente controlado con terapia convencional.

En España, el ministerio de sanidad ha emitido un posicionamiento terapéutico en 2019, considerando la rhPTH una opción en pacientes adultos con hipoparatiroidismo crónico para los que el tratamiento con calcio y vitamina D sea insuficiente para mantener los valores de calcio y fosfato adecuados. Esta indicación no está financiada por el sistema público de salud actualmente.

En el estudio pivotal de rhPTH (1-84) se emplearon dosis de 50-100 µg/día en 24 semanas. Se observó una reducción de los requerimientos de calcio y vitamina D de más del 50% de la dosis inicial en el 53% de los pacientes. El 43% de los pacientes pudieron suspender la vitamina D y disminuyeron el calcio oral a menos de 500 mg/día [10].

Otro estudio prospectivo a 6 años encontró en el 53% de los pacientes una reducción en la dosis de calcio y en el 67% del calcitriol. Un 48% de los pacientes pudieron prescindir del calcitriol. Además, se observó un progresivo descenso de la calciuria [11].

La calidad de vida en el hipoparatiroidismo se ve afectada, consiguiéndose con rhPTH una mejoría en los distintos estudios realizados a largo plazo, con un efecto más marcado cuanto más prolongado es el tratamiento y en aquellos pacientes con mayor deterioro basal [12].

En cuanto a su efecto sobre las alteraciones esqueléticas, se ha observado una normalización de los marcadores de remodelado óseo y un incremento de la densidad mineral ósea en columna lumbar, sin cambios significativos en cuello femoral y un ligero descenso en radio distal [13]. En análisis histomorfométricos el tratamiento con rhPTH 1-84 se asoció con un aumento de la tasa de remodelado tanto en hueso trabecular como en cortical [11].

Se ha encontrado un aumento de riesgo de osteosarcoma en estudios con ratas empleando altas dosis de rhPTH (1-84), que posteriormente no se ha comprobado en humanos, ni en estudios

de investigación ni en la práctica clínica. La FDA ha realizado su aprobación incluyendo un aviso de seguridad para valorar el riesgo de osteosarcoma.

El tratamiento con rhPTH (1-84) se inicia con 50 µg/día en una dosis subcutánea, reduciendo al 50% la dosis diaria de calcitriol. Posteriormente se puede ajustar a intervalos de 25 µg. La dosis final será de 25 a 100 µg/día [14].

Actualmente no se recomienda el tratamiento rutinario con rhPTH en el hipoparatiroidismo posquirúrgico [15]. La propuesta de varios consensos internacionales es que se considere su uso en algunas circunstancias concretas [14]. Tabla 6.

Tabla 6. Indicaciones propuestas para terapia sustitutiva rhPTH. Consenso internacional 2019.

Indicaciones
- Control inadecuado de calcemia
- Requerimientos de calcio oral >2.5 g/día o de calcitriol >1.5 g/día
- Hipercalciuria, nefrocalcinosis, nefrolitiasis, riesgo de litiasis o deterioro de la función renal
- Hiperfosfatemia y/o producto calcio x fosfato > 55 mg ² /dl ²
- Malabsorción o intolerancia a los suplementos orales de calcio

Se precisan más ensayos clínicos bien diseñados y de mayor duración para valorar la seguridad y los resultados de la terapia con rhPTH a largo plazo, especialmente con respecto a los efectos renales y esqueléticos.

NUEVAS PERSPECTIVAS EN PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

La optimización de las medidas preventivas es la mejor manera de abordar el hipoparatiroidismo posquirúrgico. La adecuada identificación de las glándulas paratiroideas durante la cirugía es vital para preservar su función. Recientes estudios utilizando la fluorescencia de las glándulas, con o sin contrastes, muestran buenos resultados [6].

El autotrasplante de las glándulas paratiroideas desvascularizadas o extirpadas inadvertidamente se

ha incorporado a la práctica clínica en las últimas décadas. No obstante, es objeto de debate en qué casos se debería realizar de forma rutinaria.

La criopreservación es la estrategia utilizada en algunos centros para pacientes con enfermedad multiglandular paratiroidea y otras intervenciones con muy alto riesgo de hipoparatiroidismo posquirúrgico. Si tras 6 meses desde la cirugía no se revierte el hipoparatiroidismo, se procede a realizar un autotrasplante diferido, con tasas de éxito entre el 17 y el 83% [16].

Para un mejor ajuste de dosis y adaptación a las circunstancias intercurrentes, la disponibilidad de calcímetros a un precio asequible podría suponer un avance que reduzca muy significativamente las descompensaciones. Los calcímetros proporcionan información en tiempo real sobre la calcemia y permitirían corregir las amplias fluctuaciones de calcemia que se pueden producir en relación con el ejercicio o con enfermedades intercurrentes.

Se están investigando PTHrh con modificaciones que permitan una vida media más larga (Transcon PTH y PTH pegilada) así como análogos de PTH de administración oral.

CONCLUSIONES

El hipoparatiroidismo posquirúrgico es una complicación frecuente de la cirugía tiroidea y paratiroidea. Es necesario optimizar las diferentes estrategias en su prevención, detección precoz y tratamiento, para evitar las consecuencias sobre la salud y calidad de vida de los pacientes. El tratamiento con rhPTH ha demostrado una estabilización de los niveles de calcio y fósforo en sangre, disminuyendo significativamente la necesidad de tratamiento con calcio y calcitriol. Se precisan más estudios sobre su seguridad y eficacia en la reducción de complicaciones del hipoparatiroidismo a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley LI, Balasubramanian SP. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcemia. *Br J Surg*. 2014; 101:307-320.
2. Huguet I, Muñoz M, Cortés M, Romero M, Varsavsky M, Gómez J. Protocolo de diagnóstico y manejo de hipocalcemia en postoperatorio de tiroides. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2020; 12 (2): 71-76.
3. Karakas E, Osei-Agyemang T, Schlosser K, Hoffmann S, Zielke A., Rothmund M et al. The impact of parathyroid auto transplantation during bilateral surgery for Graves disease on postoperative hypocalcemia. *Endocr Regul* 2008; 42:39-44.
4. Lara H, Fernández S, Gil-Carcedo E, Cuéllar LA, Mayo A, Vallejo LA. Hormona paratiroidea intacta como predictor temprano de hipocalcemia en la tiroidectomía total. *Rev. ORL* 2016; 7, Supl. 1: 1-42.
5. Shah M, Bancos I, Thompson GB, Richards ML, Kasperbauer JL, Clarke BL et al. Teriparatide therapy and reduced postoperative hospitalization for postsurgical Hypoparathyroidism. *JAMA Otolaryngol Neck Surg*. 2015; 141(9): 822-7.
6. Orloff LA, Wiseman SM, Bernet VJ, Fahey III TJ, Shaha AR, Shindo ML et al. American Thyroid Association statement on postoperative hypoparathyroidism: diagnosis, prevention and management in adults, *Thyroid*. 2018; 28 (7): 830-841.
7. Brandi ML, Bilezikian JP, Shoack D, Bouillon R, Clarke BL, Thakker RV et al. Management of hypoparathyroidism: summary statement and guidelines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101 (6): 2273-2283.
8. Bollerslev J, Rejnmark K, Marcocci C, Shoback DM, Sittges-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-G20.
9. Winer KK, Zhang B, Shrader JA, Peterson D, Smith M, Albert PS et al. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 replacement therapy: a randomized crossover trial comparing pump versus injections in the treatment of chronic hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 391-399.
10. 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 : 275-283.
11. Rubin MR, Cusano NE, Fan WW, Delgado Y, Zhang C, Costa AG et al. Therapy of Hypoparathyroidism With PTH (1-84): A Prospective Six Year Investigation of Efficacy and Safety. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(7): 2742-2750.
12. Tabacco G, Tay ID, Cusano NE, Williams J, Omeragic B, Majeed R et al. Quality of Life in Hypoparathyroidism Improves With rhPTH(1-84) Throughout 8 Years of Therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(7):2748-2756.
13. Tay YD, Tabacco G, Cusano NE, Williams J, Omeragic B, Majeed R et al. Therapy or hypoparathyroidism with rh PTH (1-84): a prospective, 8 year investigation of efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104: 5601-5610.
14. Khan AA, Koch CA, Van Uum S, Baillargeon JP, Bollerslev J, Brandi ML et al. Standards of care for hypoparathyroidism in adults: a Canadian and international consensus, *Eur J Endocrinol*. 2019; 180: 1-23.
15. Castro A, Oleaga A, Parente P, Paja M, Gil Carcedo E, Álvarez Escolá C. Resumen ejecutivo del documento de consenso SEORL CCC-SEEN sobre hipoparatiroidismo posttiroidectomía. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2019; 66(7):459-463.
16. Kazaure HS, Sosa JA. Surgical Hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2018; 47:783-796.