

HIPOCALCEMIA POSTIROIDECTOMÍA TOTAL

GRADO DE MEDICINA
CURSO 2017 - 2018
TRABAJO FIN DE GRADO

Autora: Paula Pilar Sánchez Herrero

Tutora: Lourdes Pardo Mateu. Servicio de Otorrinolaringología, Hospital de la Plana, Vila-real.



TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

TÍTULO del TFG: HIPOCALCEMIA POSTIROIDECTOMÍA TOTAL

ALUMNO/A: PAULA PILAR SÁNCHEZ HERRERO

DNI: 45913156G

PROFESOR/A TUTOR/A: LOURDES PARDO MATEU

Fdo (Tutor/a):

COTUTOR/A INTERNO/A (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):

Fdo (CoTutor/a interno):

ÍNDICE

Resumen.....	1
Abstract.....	1
Extended Summary	3
Introducción	6
Objetivos	8
Material y métodos.....	9
Diseño	9
Muestra	9
Variables e instrumentos de medida	9
Aspectos éticos	13
Análisis estadístico.....	14
Resultados	15
Análisis estadístico descriptivo.....	15
Análisis estadístico analítico	17
Discusión	22
Conclusiones	26
Bibliografía	27

Resumen

Introducción: Existe una creciente tendencia a realizar tiroidectomías totales ante múltiples patologías de tiroides, siendo la complicación más frecuente la aparición de hipocalcemia en el postoperatorio.

Objetivos: Determinar la incidencia de hipocalcemia e identificar los factores patológicos y quirúrgicos, que pudieran estar asociados a un mayor riesgo de hipocalcemia en el postoperatorio inmediato de tiroidectomías totales, además de sentar las bases para futuros estudios.

Material y métodos: Estudio de investigación clínica observacional y retrospectivo. Se estudiaron a 94 pacientes tiroidectomizados por el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario de La Plana, entre diciembre de 2014 y enero de 2017. Se definió hipocalcemia subclínica como valores de calcio corregido inferiores a 8,5 mg/dl e hipocalcemia clínica cuando además se presentaba clínica compatible acompañante.

Resultados: Obtuvimos 21 (22,3%) casos de hipocalcemia subclínica y 11 (11,7%) casos de hipocalcemia clínica. Los niveles de PTH-i intraoperatoria bajos se asociaron a una mayor incidencia de hipocalcemia subclínica y clínica. La patología tiroidea hiperfuncionante se relacionó significativamente con niveles de calcio inferiores. Los pacientes con hipocalcemia clínica presentaron significativamente de media una mayor edad.

Conclusiones: La hipocalcemia es una complicación frecuente de las tiroidectomías totales. Niveles bajos de PTH-i intraoperatoria, el hipertiroidismo y una mayor edad son factores asociados a mayor riesgo de hipocalcemia. No se han encontrado relaciones significativas con otros factores estudiados.

Palabras clave: Tiroidectomía, Hipocalcemia, Hipertiroidismo, PTH-i intraoperatoria.

Hypocalcemia following total thyroidectomy

Abstract

Background: There is an increasing trend of performing total thyroidectomy amongst patients diagnosed with several thyroid diseases, considering hypocalcemia as the most frequent complication during postoperative recovery.

Objective: To determine hypocalcemia incidence and to identify potential pathological and surgical factors, which may be related to a major risk of hypocalcemia during postoperative

immediate period after total thyroidectomy, as well as establishing the foundations for future studies.

Methods: Observational and retrospective clinical research study. 94 patients that underwent total thyroidectomy were studied by Hospital Universitario de La Plata ENT department, between December 2014 and January 2017. Subclinical hypocalcemia was determined as 8,5 mg/dl corrected calcium lower levels and clinical hypocalcemia when appearance of compatible symptomatology.

Results: Subclinical hypocalcemia was observed in 21 (22,3%) patients and clinical hypocalcemia in 11 (11,7%) patients. Lower intraoperative iPTH levels were statistically significant associated to a higher subclinical and clinical hypocalcemia. Hyperfunctioning thyroid disease was statistically significant related with lower calcium levels. Patients who suffered from hypocalcemia symptoms showed on average an older age.

Conclusions: Hypocalcemia is a common total thyroidectomy surgery complication. Intraoperative iPTH, hyperthyroidism and older age are factors associated with a major risk of hypocalcemia. No statistical significant associations with other factors studied were identified.

Key words: Thyroidectomy, Hypocalcemia, Hyperthyroidism, and intraoperative iPTH.

Extended Summary

Hypocalcemia is the most common complication after total thyroidectomy (TT) as a result of postoperative hypoparathyroidism. The increasing trend of performing total thyroidectomy amongst patients diagnosed with several thyroid diseases, benign as well as malign, arises the need to analyse various and common complications of this surgical procedure, since mortality has decreased until almost being non-existent (1%) meanwhile morbidity is still high. Hypocalcemia following TT often resolves in less than 6 months and can take place asymptotically. In case of presenting symptoms, the following are included as clinical manifestations: tetany, hand and feet paresthesias, myalgia and muscle cramps on lower limbs, involving a higher risk when causing laryngospasm or bronchospasm.

There is a wide disparity regarding hypocalcemia incidence after TT in the literature, due to the multiple criteria used to define hypocalcemia and hypoparathyroidism. Therefore transient hypocalcemia incidence (shorter duration than 6 to 12 months) shows on the literature between 6,9% and 46%, and permanent hypoparathyroidism (longer duration than 6 to 12 months) takes place between 0,4% and 33% following TT.

There has been an attempt to determine which factors increase the risk of presenting hypocalcemia after TT in order to prevent clinical signs, reduce hospital stay and procedure costs, enabling patients to return to their normal life as soon as possible.

The main objectives of this study are to determine hypocalcemia incidence, to identify potential pathological and surgical factors related to major risk of hypocalcemia during postoperative immediate period after TT, as well as to evaluate treatment protocol and to establish the foundations for future studies.

An observational, descriptive and retrospective clinical research study was undertaken, including a sample of 94 patients with thyroid disease subjected to TT performed by Hospital Universitario de La Plana ENT department, between December 2014 and January 2017. Subclinical hypocalcemia was determined as 8.5 mg/dl corrected calcium lower levels and clinical hypocalcemia when appearance of compatible symptomatology. The potential factors associated to appearance of postoperative hypocalcemia evaluated were: age, sex, use of lugol's iodine in preoperative preparation, larger nodule diameter identified, TIRADS score,

Bethesda category, surgical procedure (according to a TT or completing a hemithyroidectomy into a total), presence of endotracheal extent of goiter on CT scan, number of parathyroid glands and number of recurrent laryngeal nerves identified during surgical intervention, iPTH and serum calcium levels at several times before and after TT, postoperative diagnosis and other complications secondary to thyroid surgery.

All of the participants received an informed consent previous to any test or surgery, on which procedures and main risks were explained, being of crucial necessity its acceptance for their inclusion to the study. Collected data was analysed using the statistical package SPSS 23.0 for Mac and Microsoft Excel 2011 version 14.7 for Mac.

Results obtained show that 22.3% (21 participants) suffered from subclinical hypocalcemia, whereas 11.7% (11 participants) developed hypocalcemia clinical signs. Statistically significant relation was found between use of lugol's iodine in preoperative preparation and clinical hypocalcemia onset ($p = 0.04$). It has been proven that intraoperative iPTH low levels were associated to a higher incidence of hypocalcemia, to subclinical ($p = 0.00$) and to clinical ($p = 0.00$). Also, a statistically significant correlation was established between levels of iPTH on the first morning after TT and subclinical ($p = 0.00$) and clinical ($p = 0.00$) hypocalcemia. Age was found to be statistically significant related to clinical hypocalcemia ($p = 0.04$), as well as hospital stay ($p = 0.00$), which remained on average 4 days longer than those without symptoms. Regarding thyroid function and corrected calcium levels on the first morning after TT, it can be assumed that patients with hyperthyroidism tend to present lower calcium levels ($7.71 \text{ mg/dl} \pm 2.27$) compared to those who present a normal thyroid function or hypothyroidism ($8.27 \text{ mg/dl} \pm 2.28$) ($p = 0.04$). Moreover, statistically significant correlations were observed between iPTH levels measured at different times and corrected calcium levels before and after TT. No other statistically significant relationships were identified within the other factors evaluated.

The main limitation of this study is the sample size, as for the statistical analysis to be significant, at least 384 patients were calculated to be needed. This statement involves that the results obtained are exposed to a considerable random error.

In conclusion, hypocalcemia is a common complication after total thyroidectomy (TT) as a result of postoperative hypoparathyroidism. iPTH lower levels, hyperthyroidism and older age are factors associated with a higher risk of postoperative hypocalcemia. This study, following the

methodology used and disposing of a database with a higher number of patients subjected to TT, provides the basis for elaborating a supplementary calcium treatment protocol to be used on those whom are exposed to a considerable risk of hypocalcemia. The achievement of this new protocol would lead to reduction of comorbidities, hospital stay and health expenditure.

Introducción

La hipocalcemia es la complicación más frecuente tras la realización de una tiroidectomía total (TT) secundaria a un hipoparatiroidismo postquirúrgico, debido principalmente a traumatismos sobre las glándulas paratiroides, a la extirpación inadvertida o a la desvascularización accidental de éstas. La creciente tendencia a realizar TT ante múltiples patologías tiroideas, tanto malignas como benignas, crea la necesidad de analizar las múltiples y frecuentes complicaciones de este procedimiento quirúrgico, puesto que se ha reducido la mortalidad hasta ser casi inexistente (1%) mientras que la morbilidad sigue siendo alta¹.

La tendencia a practicar TT en vez de cirugías más conservadoras es respaldada por la probabilidad de multifocalidad en el cáncer de tiroides, la posibilidad de recidiva de nódulos en los lóbulos no extirpados por patología benigna, la presentación de patología tiroidea maligna en edades tempranas, y por el mejor resultado, junto a la adyuvancia de radioyodo, en el cáncer tiroideo².

Se han expuesto en diversos estudios las principales complicaciones de la cirugía tiroidea con extirpación total, dividiéndose entre metabólicas y no metabólicas³. Las complicaciones no metabólicas de mayor importancia son: 1) alteraciones del nervio laríngeo recurrente por una manipulación excesiva o esqueletización durante la operación, que dan lugar a síntomas temporales o permanentes de disfonía; 2) hematoma cervical postoperatorio, que puede ocasionar una obstrucción aguda de la vía respiratoria y asfixia; 3) lesión del nervio laríngeo superior, que se manifiesta por un cambio en la voz, debilidad, fatiga vocal e imposibilidad de alcanzar notas altas. Entre las complicaciones metabólicas, encontramos hipocalcemia secundaria al déficit de hormona paratiroidea (PTH), es decir, hipoparatiroidismo⁴. La PTH estimula la reabsorción de calcio en el riñón y aumenta la resorción ósea; además, estimula la producción renal de 1,25-dihidroxitamina D (forma activa de la vitamina D) a partir de 25-hidroxitamina D. La forma activa de la vitamina D actúa a su vez en el tracto intestinal, elevando la absorción de calcio y fósforo, siendo de este modo esencial la presencia de PTH para la homeostasis del calcio⁵.

El 45% del calcio circulante se transporta unido a proteínas (principalmente albúmina), el 15% a aniones (tales como citrato y fosfato) y el 40% en forma ionizada (siendo éste el que tiene actividad biológica). Por ello, para poder realizar el diagnóstico de hipocalcemia, en primer

lugar, se debe confirmar la presencia de hipocalcemia verdadera tras la corrección de la cifra de calcio sérico total por la concentración de proteínas. Mediante el uso de una fórmula, se obtiene el valor del calcio corregido. La concentración de calcio extracelular presenta un rango estrecho y sus valores normales se hallan entre 8,5 mg/dl y 10,5 mg/dl, definiéndose hipocalcemia como un valor de calcio corregido inferior a 8,5 mg/dl⁵.

La hipocalcemia tras TT suele resolverse en menos de 6 meses y puede cursar de manera asintomática. La gravedad clínica de la hipocalcemia se correlaciona con la magnitud y la rapidez con la que se instaura, siendo característica entre las manifestaciones agudas la tetania (causada por una irritabilidad muscular), aunque esta aparece con concentraciones de calcio sérico por debajo de 7 mg/dl o cuando disminuyen los niveles de calcio sérico de manera brusca. La tetania puede comenzar con síntomas de parestesias en manos y pies, mialgias y calambres en miembros inferiores, entrañando un mayor peligro cuando provoca un laringoespasma o broncoespasma. Entre otras manifestaciones agudas de hipocalcemia se encuentran convulsiones, alteraciones cardíacas, como las arritmias ventriculares, papiledema, psicosis y depresión^{6,7}. Puesto que no todos los pacientes con hipocalcemia presentan síntomas tan evidentes, existen dos maniobras útiles para identificar la irritabilidad muscular cuando el valor de calcio sérico está por debajo de 8 mg/dl³: el signo de Chvostek, el cual muestra una hipercontractilidad de los músculos faciales ipsilaterales al percutir el conducto auditivo externo^{5,8}; y el signo de Trousseau, que consiste en un espasmo del carpo tras una isquemia de 3 minutos de duración utilizando un esfigmomanómetro por encima de la presión sistólica arterial⁵.

La hipocalcemia transitoria tiene una duración menor de 6 a 12 meses y su incidencia se encuentra entre el 6,9% y el 46% de las TT. El hipoparatiroidismo permanente tiene una duración mayor de 6 a 12 meses y ocurre entre el 0,4% al 33% de las TT⁴. En ocasiones, la hipocalcemia transitoria tras una TT puede estar causada por las variaciones de las proteínas séricas como consecuencia de los cambios en el equilibrio ácido-base, en la concentración de albúmina y en la hemodilución, siendo necesario monitorizar los niveles de calcio sérico para poder identificar esta situación, puesto que cursa de manera asintomática¹. Existe una gran disparidad sobre la incidencia de hipocalcemia tras TT en la bibliografía, debiéndose a los múltiples criterios utilizados para definir hipocalcemia e hipoparatiroidismo⁹, y a que algunos estudios incluyen varios tipos de técnicas quirúrgicas aparte de las TT, como las lobectomías, infravalorando la tasa de hipocalcemia¹⁰.

Se ha tratado de determinar qué factores incrementan el riesgo de sufrir hipocalcemia tras una TT⁹, con el fin de impedir las manifestaciones clínicas, y reducir la estancia hospitalaria y los costes del procedimiento, permitiendo la reincorporación del paciente a su vida normal lo antes posible. Según diferentes estudios, los factores de riesgo de padecer hipoparatiroidismo postquirúrgico permanente son: sexo¹¹, extensión de la cirugía^{4,12}, reintervenciones, linfadenectomía cervical, tiroidectomía por enfermedad de Graves⁹ o por carcinoma tiroideo¹², tiroidectomía como tratamiento del hipertiroidismo¹³, ligadura de la arteria tiroidea inferior en su tronco, número de paratiroides identificadas y preservadas en el acto operatorio y la experiencia del cirujano⁴.

Es de gran importancia intentar evitar una hipocalcemia crónica, cuya etiología más frecuente es el hipoparatiroidismo postquirúrgico⁵, pues conlleva que el paciente necesite tratamiento de por vida con suplementos de calcio y vitamina D. Además, este tratamiento no está exento de riesgos, siendo los más frecuentes el desarrollo de nefrolitiasis, nefrocalcinosis y también enfermedad renal crónica debida a la hipercalciuria¹⁴ causada por la disminución de hormona paratiroidea (PTH), cuya función es la de reabsorber calcio a nivel tubular, excretándose en esta situación una mayor cantidad de calcio a nivel renal. De igual modo, esta situación conlleva la necesidad de estrictos controles de calcemia⁵.

Objetivos

Partiendo de todas estas premisas, planteamos este Trabajo Final de Grado con los objetivos que a continuación se enumeran.

- 1.- Determinar la incidencia de hipocalcemia en el postoperatorio inmediato de los pacientes intervenidos de TT por el servicio de Otorrinolaringología del Hospital de la Plana durante los dos últimos años.
- 2.- Identificar factores patológicos y quirúrgicos que pudieran estar asociados a un mayor riesgo de hipocalcemia en el postoperatorio inmediato de la TT
- 3.- Sentar las bases para estudios posteriores que permitan valorar la utilidad de los métodos analíticos empleados para la detección temprana de la hipocalcemia postoperatoria y evaluar el protocolo de tratamiento.

Material y métodos

Diseño

Se ha realizado un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en el cual se evalúa la existencia de hipocalcemia tras la realización de una TT, y los posibles factores que determinan su aparición.

Muestra

Han participado 94 pacientes con patología tiroidea que han sido sometidos a una TT en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario de La Plana, entre el 1 de diciembre de 2014 y el 12 de noviembre de 2017. Este servicio es el de referencia para los pacientes del Departament de Salut de La Plana. El Departament de Salut de la Plana, con una cobertura poblacional de alrededor de 180.514 habitantes¹⁵, ofrece asistencia sanitaria Primaria en 33 municipios a través de un Hospital Universitario, 14 Centros de Salud, 29 Consultorios Auxiliares y 3 Consultorios de Verano. El Hospital Universitario de la Plana es el centro hospitalario de referencia para toda su área de influencia y está ubicado en la ciudad de Vila-real. La Atención Especializada se realiza a través de las Consultas Externas del Hospital Universitario de la Plana y de las consultas de medicina especializada disponibles en el Centro de Especialidades Virgen de Gracia de Vila-real, así como en los centros de salud de los municipios de Burriana, la Vall d'Uixó y Onda¹⁶. Los pacientes incluidos en este estudio han acudido a Consultas Externas de Otorrinolaringología derivados por su Médico de Familia u otros especialistas (sobre todo Endocrinología), o bien remitidos desde el Servicio de Urgencias del Hospital de la Plana.

Se han excluido del estudio los casos de hemitiroidectomía, aunque sí que se ha incluido a aquellos pacientes a los que se les realizó una segunda hemitiroidectomía, ya que su comportamiento en el postoperatorio es el de una tiroidectomía total.

VARIABLES e instrumentos de medida

- Los datos correspondientes a las variables **EDAD**, **SEXO**, **ESTANCIA HOSPITALARIA**, **FUNCIÓN TIROIDEA** y utilización de **SOLUCIÓN DE LUGOL** en la preparación preoperatoria, se extrajeron de las historias clínicas electrónicas de los pacientes mediante el programa Nova-His (x-His). La unidad de medida de la estancia hospitalaria fue en días. La función tiroidea se dividió en dos categorías; en la primera se incluyeron los pacientes

que presentaban *normofunción - hipofunción tiroidea* (incluyendo aquí, además, los casos de hipotiroidismo subclínico e hipertiroidismo subclínico), y en otra categoría, los pacientes con *hiperfunción tiroidea*. El estudio de la función tiroidea fue realizado por el endocrinólogo o el médico de familia previamente a la cirugía, considerándose en este centro los siguientes valores de normalidad: tirotrópina entre 0,27 μ UI/ml y 4,20 μ UI/ml, tiroxina entre 0,80 ng/dl y 1,70 ng/dl.

- La variable *Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS)* hace referencia a un sistema de catalogación de los nódulos tiroideos¹⁷ en función de los signos de benignidad o malignidad que presentan, entre los que se encuentran microcalcificaciones, contorno, vascularización, índice de rigidez, etc. Las categorías TIRADS 1 y 2 corresponden a nódulos con signos de benignidad, la categoría TIRADS 3 corresponde a “nódulo probablemente benigno”, mientras que los restantes grados TIRADS, del 4 al 6, tienen en común la sospecha de malignidad, siendo el 4 el de menor sospecha y el 6, el de malignidad confirmada histológicamente. A la hora de analizar los datos, se recodificó la variable en tres grupos: *benigno* (incluyendo las categorías TIRADS 1, 2 y 3), *maligno* (categoría TIRADS 4, 5 y 6), y en otro grupo aparte aquellos casos en los que no constaba este dato. La prueba ecográfica fue tramitada mediante el programa *Gestor de Peticiones Clínicas 4.6 (GPC)*, y los radiólogos registraron los resultados en el programa informático IMPAX 6.
- El **DIÁMETRO DEL NÓDULO MAYOR** tiroideo también fue evaluado mediante técnica ecográfica por el Servicio de Radiología, registrando su valor en cm, según constaba en el programa IMPAX 6.
- El sistema **BETHESDA** consiste en una clasificación histológica del tejido tiroideo patológico¹⁸. El sistema se compone de seis categorías diagnósticas histológicas: I corresponde a “insatisfactorios o no clasificados”, II corresponde a “nódulo benigno”, III corresponde a “atipia de significado indeterminado o lesión folicular de significado indeterminado”, IV corresponde a “neoplasia folicular o sospecha de neoplasia folicular”, V corresponde a “sospecha de malignidad” y VI corresponde a “maligno”. La variable se recodificó, clasificando los datos en tres categorías: los que presentaban un Bethesda de significado incierto o benigno en un grupo, los que presentaban dudosa malignidad o eran confirmadas histológicamente malignas en otro, y aquellos en los que no constaba un grado de Bethesda informado, en otro grupo aparte. El tejido se obtuvo mediante una punción-

aspiración con aguja fina (PAAF) guiada por ecografía, que fue realizada por el equipo de Radiología, siendo analizada la muestra por el Servicio de Anatomía Patológica. Ambas peticiones clínicas fueron solicitadas con el programa GPC 4.6, obteniendo los datos referentes a los resultados a partir del mismo programa GPC.

- La **TÉCNICA QUIRÚRGICA** empleada fue registrada por el cirujano responsable del procedimiento en la Hoja operatoria dentro del programa Nova-His (x-His), escogiéndose en función de la patología tiroidea. Los participantes fueron sometidos a los siguientes procedimientos quirúrgicos: TT, conversión en un segundo tiempo a TT, así como TT con vaciamiento recurrencial y funcional unilateral o bilateral. Todos los pacientes habían firmado previamente en la consulta el Consentimiento informado para Tiroidectomía con / sin vaciamientos, donde se les informaba de los riesgos y complicaciones típicas de la intervención. La variable TÉCNICA QUIRÚRGICA se reagrupó en dos categorías: *TT en un tiempo quirúrgico*, incluyendo TT y TT con vaciamiento (recurrencial y funcional unilateral o bilateral), y *conversión a TT en un segundo tiempo*, renombrando a la variable como **TIEMPOS QUIRÚRGICOS**.

- Para el procedimiento quirúrgico de TT, realizado bajo anestesia general y con ingreso hospitalario en todos los casos, el paciente se coloca en decúbito supino con hiperextensión cervical. Se accede a través de una incisión transversa de Kocher, dos traveses de dedo por encima de la horquilla esternal entre los dos bordes internos de los músculos esternocleidomastoideos (ECM). A continuación se siguen los siguientes pasos:
 1. Sección longitudinal de la musculatura prelaríngea en línea media.
 2. Disección de hemitiroides de un lado. Ligadura del pedículo tiroideo superior e inferior. Identificación del nervio recurrente y al menos dos paratiroides de ese lado, que se preservan (generalmente se empieza por el lado de mayor tamaño).
 3. Ídem en el otro lado.
 4. Resección de la glándula tiroidea.
 5. Sutura por planos, con puntos de sutura reabsorbibles y colocación de 2 drenajes tipo redón.

En caso de ser necesario, se reimplanta la glándula paratiroides en el músculo ECM antes del cierre quirúrgico. Finalmente se realiza una determinación de hormona paratiroidea intacta (PTH-i) a los 20 minutos de la extracción del tiroides.

- También se registró si el bocio presentaba o no **EXTENSIÓN ENDOTORÁCICA**, según los datos proporcionados por TAC, clasificando la variable de forma dicotómica. Este TAC cervico-torácico, generalmente sin contraste intravenoso, se solicitó solo en los casos de sospecha clínica de componente endotorácico, siendo realizado e informado por el Servicio de Radiología del Hospital de la Plana.
- Fueron recogidos también el **NÚMERO DE GLÁNDULAS PARATIROIDES** y **NÚMERO DE NERVIOS LARÍNGEOS RECURRENTES** identificados por el cirujano durante la intervención quirúrgica, según constaba en la hoja operatoria.
- El nivel de **PTH-i** se analizó **ANTES** del procedimiento quirúrgico, de forma **INTRAOPERATORIA, A LA MAÑANA SIGUIENTE**, a los **DOS DÍAS** del postoperatorio, y al **TERCER DÍA** postoperatorio, si es que el paciente aún permanecía ingresado. Se obtuvieron dichas mediciones mediante la extracción sanguínea y posterior análisis de laboratorio, mostrándose los resultados en el programa IGESTLAB 2. Se clasificó la variable PTH-i preoperatoria como *no registrada, normal, disminuida y aumentada*. Las demás variables fueron definidas en valores numéricos de concentración sanguínea (pg/ml). La PTH intacta (PTH-i) tiene una vida media de 5 minutos, y es la forma biológicamente activa. Los valores de referencia normales para la PTH-i en el laboratorio del centro son entre 15 pg/ml - 65 pg/ml.
- La medición de las variables **CALCIO SÉRICO TOTAL** y **PROTEÍNAS TOTALES** se realizó por la **TARDE** tras la intervención quirúrgica, a la **MAÑANA SIGUIENTE**, a los **DOS DÍAS** del postoperatorio y al **TERCER DÍA** postoperatorio, si es que el paciente permanecía todavía ingresado. Se analizaron mediante extracción sanguínea y análisis de laboratorio, obteniendo los resultados en el programa IGESTLAB 2 y considerándose estas variables cuantitativas. Posteriormente, a partir de ellas se recodificó una nueva variable, el **CALCIO CORREGIDO** (definido con las unidades mg/dl), utilizando la siguiente fórmula:

$$0,55 + \frac{\text{calcio sérico total } [\text{mg/dl}]}{16 + \frac{\text{proteínas totales } [\text{g/dl}]}{16}}$$

- Para crear las variables **HIPOCALCEMIA SUBCLÍNICA** e **HIPOCALCEMIA CLÍNICA** se utilizó el valor del calcio corregido en la mañana posterior a la TT, considerando

hipocalcemia subclínica los valores inferiores a 8,5 mg/dl e hipocalcemia clínica cuando además se presentaba clínica compatible acompañante, la cual se evaluó mediante la impresión clínica de los facultativos del servicio en planta, y la sintomatología referida por los pacientes.

- La variable **DIAGNÓSTICO POSTOPERATORIO** corresponde al resultado del estudio anatomopatológico de la pieza extraída durante la intervención quirúrgica. Los posibles diagnósticos contemplados fueron: *benigno* (entre los que se incluyeron hiperplasia nodular bilateral, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves-Basedow y adenoma folicular), *maligno* (englobando carcinoma micropapilar, carcinoma papilar, carcinoma papilar patrón folicular, carcinoma papilar oncocítico y carcinoma medular). El programa GPC fue utilizado por Anatomía Patológica para informar de los resultados.
- En otra variable designada con el nombre de **OTRAS INCIDENCIAS**, se recogieron otras complicaciones derivadas de la intervención, que se agruparon en cuatro categorías: *ninguna, paresia o parálisis de una cuerda vocal (CV), paresia o parálisis de dos CV*, y otras (lesión del nervio laríngeo superior, disfonía funcional por ansiedad, metástasis cerebrales, exitus por insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular).

Aspectos éticos

La base de datos fue encriptada para preservar la intimidad de los participantes y mantener la confidencialidad de los datos, asignándoles un número aleatorio a cada uno para ocultar su número de historia clínica a la hora de trabajar con la muestra.

Esta investigación clínica se realizó acorde a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos estipulados en la Declaración de Helsinki de 1964 actualizada, y los establecidos en el Código Deontológico Médico Español. El protocolo de esta investigación fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Departamento de Salud de la Plana el día 16 de marzo de 2018.

Como ya se ha indicado, a todos los individuos se les entregó un consentimiento informado previamente a cualquier prueba o intervención, en el que quedaban recogidos los procedimientos a realizar y sus posibles riesgos, siendo indispensable la firma de dicho

documento para su incorporación al estudio. Los consentimientos firmados han sido digitalizados e incorporados a la historia clínica electrónica (utilizando el programa e-HC 4.10).

Análisis estadístico

Los datos de las diferentes variables fueron analizados utilizando el paquete estadístico SPSS 23.0 para Mac y Microsoft Excel 2011 versión 14.7 para Mac.

En el estudio descriptivo de la muestra, las variables cuantitativas fueron analizadas expresando su media, desviación estándar, rango y tipo de distribución. A su vez, las variables cualitativas fueron expresadas en frecuencia y porcentajes.

Posteriormente se realizó un estudio estadístico analítico evaluando, en primer lugar, la normalidad de las variables cuantitativas con la prueba *Kolmogorov-Smirnov*. Para comparar medias se utilizó la *t* de *Student* para las variables distribuidas con normalidad, y la prueba no paramétrica *U Mann-Whitney* para variables sin distribución normal. La asociación de variables cualitativas entre sí se estimó mediante la prueba *Chi-cuadrado*, con la corrección de Yates cuando procedía. El test *ANOVA* se utilizó para evaluar la asociación entre las variables cuantitativas y cualitativas no dicotómicas, y se realizaron correlaciones bivariadas para estudiar la asociación entre variables cuantitativas, determinando el coeficiente *Rho de Spearman* en aquellos casos de variables cuantitativas que no cumplieran los criterios de normalidad. En todos los casos se consideraron significativos valores de $p < 0,05$.

Resultados

Análisis estadístico descriptivo

La muestra incluye a 94 pacientes, perteneciendo el 18,1% de los datos recogidos a hombres (17 casos) y el 81,9% a mujeres (77 casos), de edades comprendidas entre 30 y 91 años. El mayor porcentaje (33%, 31 casos) pertenece al grupo etario comprendido entre los 50 – 59 años y los de menor porcentaje (1,1%, 1 caso) a los grupos comprendidos entre 80 – 89 años y 90 – 99 años, con una media de 54 años. Un 22,3% (21 casos) de la muestra presentó hipocalcemia subclínica, mientras que un 11,7% (11 casos) manifestó síntomas de hipocalcemia. Se empleó en el 15,4% de los participantes (14 casos) lugol preoperatorio y un 16% (15 casos) presentó extensión endotorácica en el TAC cervico-torácico.

En la **Figura 1** se muestra en el eje de abscisas las variables cualitativas dicotómicas y en el eje de ordenadas la proporción, expresada en porcentajes, de las categorías que componen cada una de ellas.

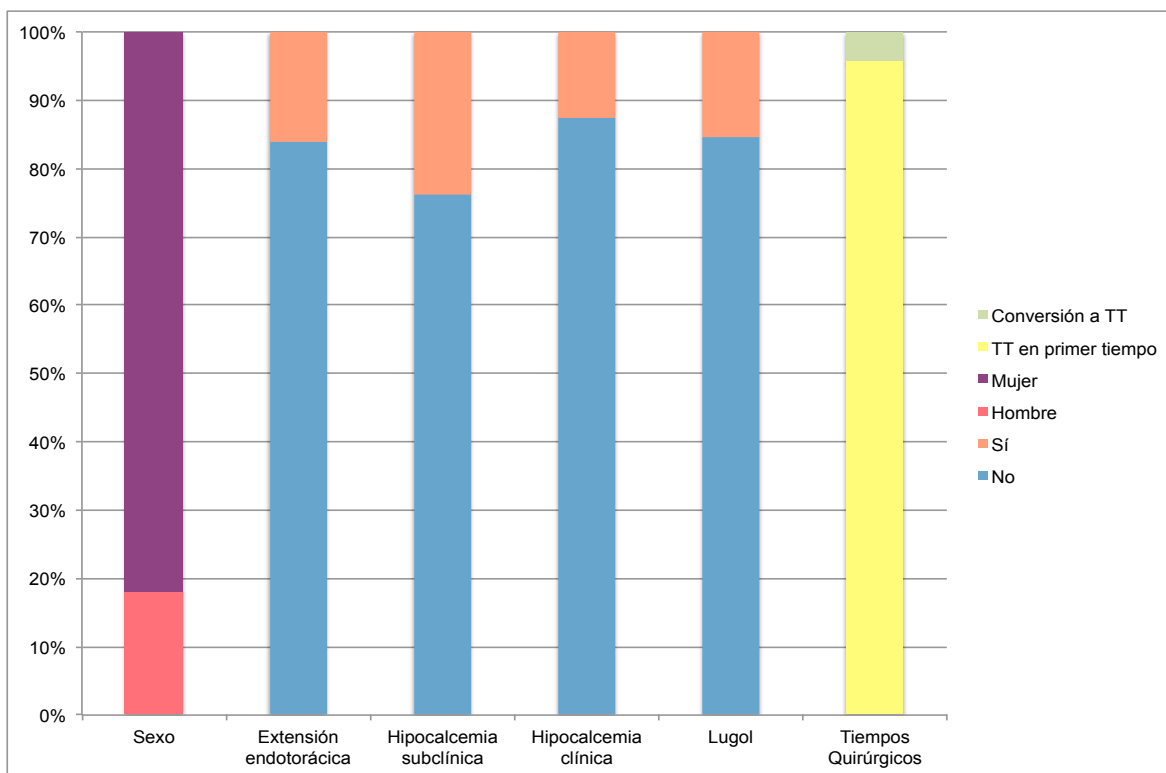


Figura 1. Frecuencias de variables cualitativas dicotómicas expresadas en porcentajes.

En cuanto a la función tiroidea, el 17% (16 casos), presentaba hipertiroidismo, mientras que el 83% restante (78 casos) correspondía a una función tiroidea normal, hipofunción, hipotiroidismo subclínico o hipertiroidismo subclínico (73, 2, 1 y 2 casos correspondientemente). El diagnóstico anatomopatológico definitivo fue de benignidad en el 83,7% de los pacientes (77 casos), presentando malignidad el 16,3% restante (15 casos).

Al 95,7% de los pacientes (89 casos) se les practicó una TT en un primer tiempo y al 4,3% restante (4 casos) se les intervino utilizando la técnica de conversión a TT. En el 96,8% de los casos se identificaron al menos 4 glándulas paratiroides durante la cirugía, y en 1,1% de los casos se reimplantaron. Ambos nervios recurrentes fueron identificados en el 94,7% de las intervenciones. En los pacientes en los que se estudió la PTH-i preoperatoria, el 78,9% presentaban un valor normal y el 21,1% un valor aumentado. De los pacientes cuyos nódulos tiroideos habían sido catalogados con el sistema TIRADS en el estudio ecográfico, el 53,3% presentaron un diagnóstico de benignidad, y el 46,7% de malignidad. En la clasificación Bethesda empleada al realizar la PAAF del tejido tiroideo, el 86,7% obtuvo un diagnóstico de benignidad o significado incierto (2,1% de los casos de diagnóstico incierto), mientras que en el 13,3% el diagnóstico fue maligno o de sospecha de malignidad. En la evolución postoperatoria, el 73,9% de los pacientes no tuvo incidencias, mientras que hubo parálisis o paresia de una cuerda vocal en el 16,3%, y paresia o parálisis de las dos cuerdas en el 1,1% de los casos.

El valor del diámetro del nódulo tiroideo de mayor tamaño osciló entre 0,60 y 7,00 cm, con una media de $2,84 \pm 1,12$ cm. La estancia media fue de 2 días, con un rango entre 1 y 13 días. El mínimo valor de calcio corregido de los pacientes intervenidos durante la tarde fue de 5,30 mg/dl, el máximo de 10,78 mg/dl y la media de $8,72 \pm 0,75$ mg/dl. El valor medio del calcio corregido en la mañana posterior a la TT fue de $8,73 \pm 0,78$ mg/dl, siendo el mínimo valor registrado de 5,71 mg/dl y el máximo de 10,25 mg/dl. Los niveles medios de PTH-i fueron: intraoperatorio: $39,89 \pm 43,21$ pg/ml (rango: 4,70 pg/ml – 301,00 pg/ml); en la primera mañana tras la intervención: $32,24 \pm 32,44$ pg/ml (rango: 1,30 pg/ml - 255,90 pg/ml), y en la segunda mañana tras la intervención: $16,58 \pm 19,28$ pg/ml (rango: 1,30 pg/ml - 66,40 pg/ml).

Observando el rango intercuartílico en el diagrama de cajas de la **Figura 2**, encontramos mayor edad entre los pacientes que no presentaron hipocalcemia subclínica en comparación con los que sí la presentaron, además de englobar un mayor rango de edades. La mediana del grupo que presentaba hipocalcemia clínica es ligeramente superior a la del grupo de participantes que no la padecía, siendo también el rango intercuartílico mayor.

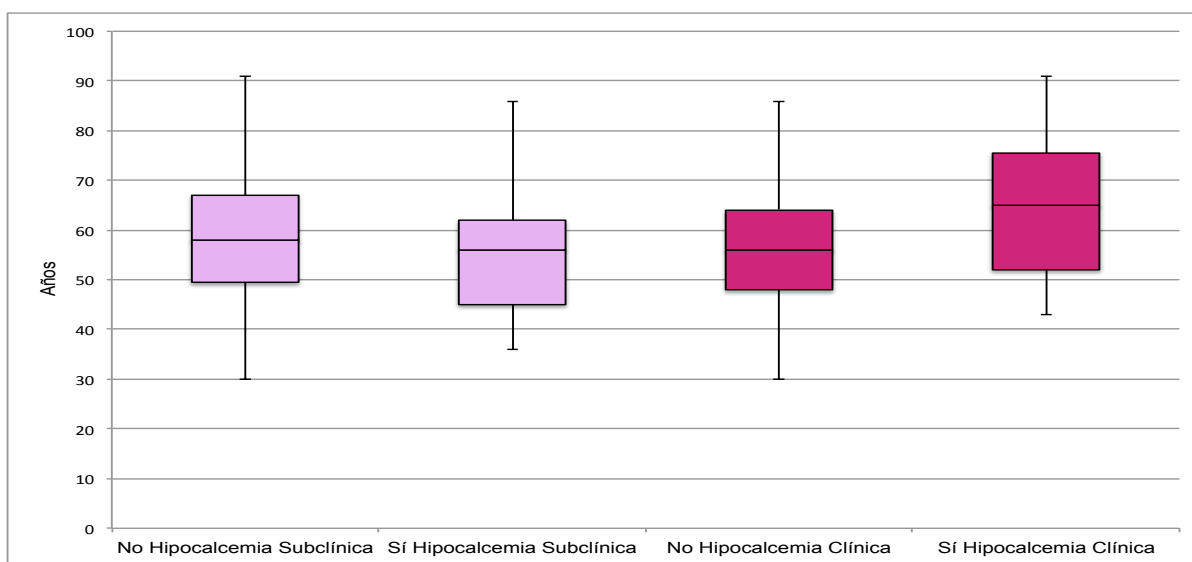


Figura 2. Diagrama de cajas relacionando hipocalcemia y edad.

Análisis estadístico analítico

Para el test de normalidad de las variables cuantitativas se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para muestras independientes. La variable edad seguía una distribución normal, mientras que en las demás, p era menor de 0,05.

En la **Tabla 1**, que se muestra al final de este apartado, se recogen los resultados de la asociación estadística entre variables cualitativas y las variables hipocalcemia subclínica e hipocalcemia clínica. Se ha encontrado asociación significativa entre la utilización de solución de lugol en la preparación preoperatoria y la aparición de hipocalcemia clínica ($p = 0,04$). No se han obtenido resultados significativos entre el tiempo quirúrgico empleado y la incidencia de hipocalcemia, tanto subclínica como clínica.

En la **Tabla 2** (al final del apartado) se muestra la asociación entre variables cuantitativas y las variables hipocalcemia subclínica e hipocalcemia clínica. Se ha comprobado que los niveles de PTH-i intraoperatoria bajos se asocian a una mayor incidencia de hipocalcemia, tanto subclínica ($p = 0,00$) como clínica ($p = 0,00$). También fue significativa la asociación entre el valor de PTH-i en la mañana 1 y la hipocalcemia subclínica ($p = 0,00$) y clínica ($p = 0,00$). En el caso del valor de PTH-i en la mañana 2, fue significativa la asociación con hipocalcemia clínica ($p = 0,02$). Por otro lado, se ha encontrado significativa la relación entre la edad y la hipocalcemia clínica ($p = 0,04$), no siendo significativa la asociación con hipocalcemia subclínica.

Se ha observado que la estancia se prolonga aproximadamente cuatro días más en los pacientes que han tenido hipocalcemia clínica ($p = 0,00$) en comparación con los que no la han tenido.

También destaca que el valor de calcio corregido por debajo de la normalidad en la tarde posterior a la intervención tiene relación significativa con la presencia de una hipocalcemia subclínica a la mañana siguiente ($p = 0,00$).

En lo referente a la función tiroidea y al nivel de calcio corregido en la primera mañana tras la intervención, se puede afirmar que los pacientes con hipertiroidismo tienden a presentar niveles de calcio inferiores ($7,71 \text{ mg/dl} \pm 2,27$) a los que presentan una función tiroidea normal o hipotiroidismo ($8,27 \text{ mg/dl} \pm 2,28$), con un valor de $p = 0,04$.

Al comparar entre sí las variables más representativas mediante el análisis de la varianza (ANOVA), los pacientes con una menor edad obtuvieron en mayor proporción un diagnóstico de benignidad en la clasificación TIRADS ($p = 0,04$) en comparación con los de mayor edad, no siendo relevante para el estudio puesto que no guarda relación con el riesgo de hipocalcemia. En cuanto al resto de variables, no se ha obtenido ninguna relación significativa.

Como se muestra en la **Tabla 3** (al final del apartado), el análisis estadístico ha demostrado mediante el uso de correlación la asociación entre el calcio corregido en la primera mañana y la PTH-i intraoperatoria ($r_s = 0,60$). Los valores de calcio corregido en la primera mañana tras TT se correlacionan significativamente de manera positiva con los valores de calcio corregido por la tarde tras TT ($r_s = 0,59$), con los del calcio corregido en la segunda mañana tras TT ($r_s =$

0,54), con los de PTH-i en la primera mañana ($r_s = 0,62$) y con los valores de PTH-i en la segunda mañana tras TT ($r_s = 0,57$). Se ha observado que los valores de PTH-i intraoperatoria están relacionados significativamente con los valores de calcio corregido por la tarde tras TT ($r_s = 0,42$), con los de PTH-i en la mañana 1 ($r_s = 0,90$), con los de PTH-i en la mañana 2 ($r_s = 0,67$) y con los de PTH-i al mes ($r_s = 0,84$). Esta correlación parece seguir un modelo de regresión lineal simple. Tras la regresión lineal simple, el paso siguiente sería realizar el análisis de residuales para verificar el modelo. No obstante, se ha omitido su realización, pues escapa ya de los propósitos de este estudio.

	HIPOCALCEMIA SUBCLÍNICA			HIPOCALCEMIA CLÍNICA		
	No	Sí	p. valor	No	Sí	p. valor
SEXO	Hombre	N 11 12,50%	0,44	N 12 13,60%	N 1 1,10%	0,57
	Mujer	N 56 63,60%		N 65 73,90%	N 10 11,40%	
EXTENSIÓN ENDOTORÁCICA	No	N 53 60,20%	0,09	N 65 73,90%	N 8 9,10%	0,34
	Sí	N 14 15,90%		N 12 13,60%	N 3 3,40%	
IDENTIFICA GLÁNDULAS PARATIROIDES	2	N 1 1,10%		N 1 1,10%	N 0 0,00%	0,93
	3	N 1 1,10%	0,81	N 1 1,10%	N 0 0,00%	
IDENTIFICA NERVIOS RECURRENTES	4	N 64 72,70%		N 74 84,10%	N 11 12,50%	0,69
	Se reimplantan	N 1 1,10%		N 1 1,10%	N 0 0,00%	
LUGAR	1	N 4 4,50%	0,44	N 4 4,50%	N 0 0,00%	0,04*
	2	N 62 70,50%		N 72 81,80%	N 11 12,50%	
PTH-I PREOPERATORIA	0	N 1 1,10%		N 1 1,10%	N 0 0,00%	0,71
	No consta	N 57 66,30%	0,49	N 66 76,70%	N 7 8,00%	
TIRADS	Sí	N 9 10,50%		N 9 10,50%	N 4 4,70%	0,58
	No consta	N 53 60,20%	0,20	N 62 70,50%	N 8 9,10%	
BETHESDA	Benigno	N 7 8,00%	0,27	N 7 8,00%	N 1 1,10%	0,79
	Maligno	N 0 0,00%		N 0 0,00%	N 0 0,00%	
FUNCIÓN TIROIDEA	No consta	N 53 60,20%	0,78	N 63 71,60%	N 10 11,40%	0,07
	No diagnosticado, No consta	N 54 61,40%		N 65 73,90%	N 9 10,20%	
TIEMPOS QUIRÚRGICOS	Benigno, Significado incierto	N 11 12,50%	0,32	N 10 11,40%	N 2 2,30%	0,50
	Sospecha malignidad, Maligno	N 2 2,30%		N 2 2,30%	N 0 0,00%	
OTRAS INCIDENCIAS	Normofunción, Hipofunción, Hipertiroidismo subclínico, Hipertiroidismo subclínico	N 56 63,60%	0,78	N 66 75,00%	N 7 8,00%	0,18
	Hiperfunción	N 11 12,50%		N 11 12,50%	N 4 4,50%	
DIAGNÓSTICO POSTQUIRÚRGICO	Tiroidectomía total en un primer tiempo	N 63 72,40%	0,52	N 73 83,90%	N 11 12,60%	0,82
	Conversión a tiroidectomía total	N 3 3,40%		N 3 3,40%	N 0 0,00%	
	Ninguna	N 47 54,70%		N 58 67,40%	N 5 5,80%	0,07
	Paresia/Parálisis 1 CV	N 12 14,00%	0,78	N 10 11,60%	N 4 4,70%	
	Paresia/Parálisis 2 CV	N 1 1,20%		N 1 1,20%	N 0 0,00%	0,18
	Otras	N 6 7,00%		N 7 8,10%	N 1 1,20%	
	Benigno	N 55 62,50%	0,52	N 64 72,70%	N 9 10,20%	0,82
	Maligno	N 11 12,50%		N 11 12,50%	N 2 2,30%	
	No consta	N 1 1,10%		N 2 2,30%	N 0 0,00%	0,07
		N 1 1,10%		N 1 1,10%	N 0 0,00%	

*Valores significativos con p <0,05

Tabla 1. Asociación de hipocalcemia con otras variables cualitativas.

	HIPOCALCEMIA SUBCLÍNICA				HIPOCALCEMIA CLÍNICA			
	No	Si	p valor		No	Si	p valor	
EDAD	Media	55,05			Media	64,09		
	Desviación Estándar	11,87	0,40		Desviación Estándar	11,44	0,04*	
TAMAÑO NÓDULO	Media	2,74			Media	3,19		
	Desviación Estándar	1,13	0,80		Desviación Estándar	1,03	0,31	
PTH-i INTRAOPERATORIO	Media	16,41			Media	11,84		
	Desviación Estándar	35,46	0,00*		Desviación Estándar	34,47	0,00*	
CALCIO CORREGIDO TARDE	Media	8,86			Media	8,71		
	Desviación Estándar	8,16	0,00*		Desviación Estándar	0,79	0,49	
PHT-i MAÑANA 1	Media	33,23			Media	32,50		
	Desviación Estándar	22,23	0,00*		Desviación Estándar	21,13	0,00*	
PHT-i MAÑANA 2	Media	18,04			Media	22,75		
	Desviación Estándar	21,97	0,63		Desviación Estándar	22,12	0,02*	
ESTANCIA	Media	2,49			Media	1,70		
	Desviación Estándar	3,06	0,90		Desviación Estándar	2,19	0,00*	

*Valores significativos con p <0,05

Tabla 2. Asociación de hipocalcemia con otras variables cuantitativas.

	Valor calcio corregido por la mañana 1 mg/dl	Valor PTH-i intraoperatorio pg/ml	Valor PTH-i en la mañana 1 pg/ml
Valor calcio corregido por la tarde mg/dl	r _s p valor	0,59* 0,00*	0,42* 0,00*
Valor calcio corregido por la mañana 1 mg/dl	r _s p valor	- -	0,60* 0,00*
Valor calcio corregido por la mañana 2 mg/dl	r _s p valor	0,54* 0,01*	0,38 0,08
Valor calcio corregido por la mañana 3 mg/dl	r _s p valor	-0,60 0,29	-0,30 0,62
Valor PTH-i intraoperatorio pg/ml	r _s p valor	0,60* 0,00*	- -
Valor PTH-i en la mañana 1 pg/ml	r _s p valor	0,62* 0,00*	0,90* 0,00*
Valor PTH-i en la mañana 2 pg/ml	r _s p valor	0,57* 0,01*	0,67* 0,00*
PTH-i mañana 3 pg/ml	r _s p valor	0,43 0,40	0,43 0,40
PTH-i al mes pg/ml	r _s p valor	0,36 0,23	0,84* 0,00*

*Valores significativos con p <0,05

r_s = Rho de Spearman

Tabla 3. Asociación variables cuantitativas (Rho de Spearman).

Discusión

La finalidad principal de este estudio es identificar aquellos factores perioperatorios de las TT que estén íntimamente relacionados con un mayor riesgo de padecer hipocalcemia clínica, puesto que la aparición de la misma puede conllevar graves consecuencias para el paciente. Además, como se ha visto reflejado en este estudio, la hipocalcemia prolonga la estancia hospitalaria, con una estancia media 4 días superior. En la literatura médica se cuestiona si se podría evitar esta situación mediante la administración de calcio en aquellos pacientes con mayores probabilidades de manifestar síntomas. No hay una definición claramente establecida de hipocalcemia, utilizándose en algunos estudios valores inferiores a 7,5 mg/dl de calcio sin síntomas, y valores de calcio inferiores a 8,5 mg/dl con síntomas¹⁰. En otros estudios se hace referencia a valores inferiores a 8 mg/dl⁹. Todo ello explica que la incidencia de hipocalcemia varíe tanto en la bibliografía médica, describiendo en algunas series un 22,4%¹¹ y en otras un 42,4%¹⁰, por lo que no hay una clara referencia establecida para poder interpretar si los resultados obtenidos son concordantes.

En este estudio se ha considerado hipocalcemia un valor de calcio corregido inferior a 8.5 mg/dl. La incidencia de hipocalcemia ha sido de un 34% (32 casos), siendo mayor el número de casos con hipocalcemia subclínica (22,3%, 21 casos) en comparación con el número de casos con hipocalcemia clínica (11,7%, 11 casos). Los valores utilizados para definir hipocalcemia fueron los de calcio corregido con proteínas en la primera mañana tras TT, en los cuales se observó una relación significativa directa con los valores de calcio corregido por la tarde tras TT y con los valores de calcio corregido en la segunda mañana tras TT. Se utiliza este método como el más seguro para identificar la posible aparición de síntomas de hipocalcemia, puesto que la identificación de las glándulas paratiroides por parte del cirujano durante la cirugía es un método poco fiable y poco previsible. Por esta razón, a todos los pacientes, tras la intervención quirúrgica se les solicita, a diario mientras permanecen ingresados, una analítica que incluye calcemia, proteínas totales y PTH-i. En los casos de hipocalcemia severa o refractaria al tratamiento se solicita también niveles de magnesio. Si el paciente presenta cifras de calcemia corregida por proteínas inferiores a 7,5 mg/dl o síntomas de hipocalcemia, se le administran dos ampollas de gluconato cálcico al 10% en 100 ml de suero fisiológico (SF) o glucosado al 5% en 10 - 20 minutos vía intravenosa. A continuación se pauta gluconato cálcico 1-2 mg/Kg/hora, de 6 a 10 ampollas en 1000 cc de SF o glucosado vía intravenosa. Además, desde un inicio se administra calcitriol 0,25 mcg vía oral, y un sobre de carbonato cálcico 2 g cada 12

horas vía oral. Si persisten los valores de calcio alterados en la analítica o los síntomas tras 24 horas con el tratamiento citado, se incrementa la dosis de calcitriol a 0,5 mcg y se añade un sobre de carbonato cálcico de 2 g cada 6 – 8 horas vía oral. Si persiste tras 48 horas de tratamiento, se le administra entre 1 y 2 g de sulfato de magnesio cada 6 horas vía intravenosa. Cuando la calcemia alcanza cifras mayores a 8 mg/dl y el paciente se encuentra asintomático, se detiene el tratamiento intravenoso, manteniéndose exclusivamente el administrado vía oral. En el caso de presentar el paciente hipocalcemia subclínica, se pauta vía oral carbonato cálcico 2 g cada 8 – 12 horas hasta normalizar los valores analíticos de calcemia.

En la bibliografía, Herranz et al⁹ refieren que el tiempo medio de la recuperación de la función paratiroidea tras tiroidectomía total fue de 5,2 meses y en el 72,2% de los casos se produjo antes de los 6 meses. En nuestra serie no disponemos de datos sobre la recuperación de la calcemia, ya que los pacientes continúan los controles en las Consultas Externas de Endocrinología al mes del alta hospitalaria.

La edad también se ha visto relacionada significativamente con la aparición de hipocalcemia clínica, de manera que los pacientes sintomáticos eran de mayor edad (media de 64 años) en comparación con los que no mostraron síntomas (media de 56 años). Sin embargo, no se observó esta relación entre edad e hipocalcemia subclínica. Si bien otros estudios han reportado mayor riesgo de hipocalcemia en pacientes jóvenes¹⁹, no existe un consenso en la bibliografía médica respecto a esta asociación.

Se describieron niveles analíticos de calcio significativamente inferiores en los pacientes con hipertiroidismo, registrándose una media de 8,22 mg/dl de calcio corregido en la primera mañana tras TT, frente a una media de 8,83 mg/dl correspondiente a los que presentaban otras patologías o una función tiroidea normal. En la bibliografía, la incidencia de hipocalcemia en pacientes con hipertiroidismo es mayor, incluyéndose en este grupo a los diagnosticados de enfermedad de Graves-Basedow, tal y como describen Herranz et al (50%, 13 de 26 casos)⁹. Sin embargo, otros estudios no coinciden con estos resultados^{20,21}. Los niveles inferiores de calcio en estos casos pueden ser atribuidos a una mayor vascularización de la glándula tiroidea, que durante el procedimiento quirúrgico dificulta la identificación y preservación de las glándulas paratiroides. De igual forma, existe una mayor influencia de las hormonas tiroideas en estos pacientes, las cuales al descender bruscamente tras la cirugía, predisponen a un mayor riesgo de sufrir una alteración del balance de calcio en plasma, dando lugar al

característico síndrome del hueso hambriento. Está establecido que el tratamiento antitiroideo suele evitar una alteración pronunciada del metabolismo del calcio, por lo que se prescribe levotiroxina 100 mcg/24 horas vía oral al día siguiente a la intervención quirúrgica. Se administra Lugol vía oral una semana antes de la TT con objeto de disminuir la vascularización del tiroides en los casos de hiperfunción.

No se ha encontrado asociación significativa con el diagnóstico postoperatorio ni con el tamaño del nódulo tiroideo, coincidiendo con Reza Asari et al²². Otros autores^{1,10,11,12}, como Barquero-Melchor et al¹⁰ sí que describen asociación significativa entre un diagnóstico citológico de malignidad e hipocalcemia, atribuyéndolo quizás a una resección quirúrgica más exhaustiva por parte del cirujano, que conllevaría mayor probabilidad de extirpar una glándula paratiroides accidentalmente.

Tanto en este estudio, como en otros de la bibliografía médica, no se ha encontrado relación significativa entre un mayor número de glándulas paratiroides identificadas durante la cirugía y una menor incidencia de hipocalcemia. Algunos autores recomiendan su identificación; sin embargo, otros son partidarios de no obstinarse en identificarlas porque podrían lesionar la glándula al ser manipulada⁹. Para solventar este problema, algunos autores recomiendan utilizar lupas, las cuales permiten una mejor identificación de los vasos sanguíneos, nervios y paratiroides. Además, se ha demostrado que la magnificación mejora los resultados de la tiroidectomía, aumentando su seguridad⁴. En la **Figura 3** se muestra una de las glándulas paratiroides identificadas.

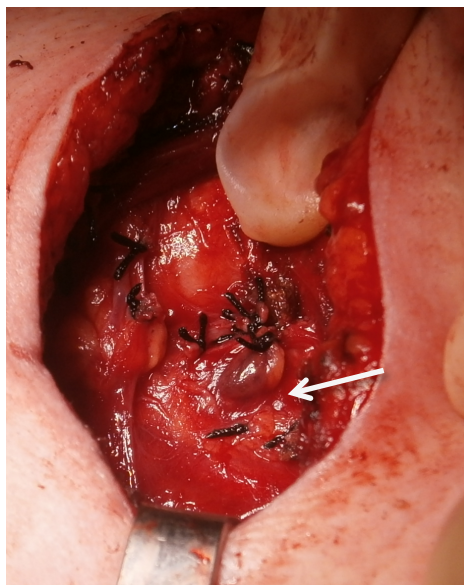


Figura 3. Glándula paratiroidea identificada durante TT.

Respecto a los pacientes a los que se realizó una TT en dos tiempos, no se ha registrado ningún caso de hipocalcemia. Sin embargo, no ha sido significativa esta asociación. La bibliografía establece asociación significativa^{9,12} con resultados similares a los que obtuvimos, alegando que las glándulas paratiroides manipuladas durante la primera intervención quirúrgica han tenido el tiempo necesario para restablecer su funcionalidad a la hora de ser retirado en un segundo tiempo el tejido tiroideo restante.

Los valores de PTH-i intraoperatorios se mostraron significativamente inferiores en los pacientes con hipocalcemia subclínica (media de 16,4 pg/ml frente a media de 43,1 pg/ml sin hipocalcemia subclínica) e hipocalcemia clínica (media de 11,8 pg/ml frente a media de 40,5 pg/ml sin síntomas de hipocalcemia), observándose la misma tendencia entre los valores de PTH-i en la primera mañana tras TT. A su vez, se comprobó que en los pacientes que presentaban niveles inferiores de PTH-i intraoperatoria, presentaban en el postoperatorio valores significativamente menores de calcio corregido por la tarde tras TT, calcio corregido la primera mañana tras TT, PTH-i en la mañana 1 tras TT, PTH-i en la mañana 2 tras TT y PTH-i al mes. Apoyándonos también en la bibliografía²³, establecemos con estos resultados que los valores de PTH-i intraoperatoria son un método fiable para predecir el riesgo de presentar hipocalcemia.

En lo referente a los valores de calcio corregido por la tarde tras TT, se observó en los pacientes que presentaban valores inferiores, una mayor incidencia significativa de hipocalcemia subclínica (media de 8,2 mg/dl de los pacientes con hipocalcemia subclínica en comparación con una mediana de 8,9 mg/dl de los que no la presentaban). Esta asociación no fue significativa con la incidencia de hipocalcemia clínica, de tal modo no es útil como predictor de los pacientes con mayor riesgo de desarrollar síntomas o signos de hipocalcemia.

La principal limitación de este estudio es el tamaño muestral, ya que, según los cálculos, serían necesarios al menos 384 pacientes para que el análisis estadístico fuera representativo de toda la población. Este aspecto conlleva que los resultados obtenidos estén expuestos a un error aleatorio considerable. No obstante, uno de los principales objetivos de este estudio es sentar las bases para futuros trabajos, por lo que el procedimiento empleado para desarrollarlo puede ser utilizado al ir aumentando la base de datos. Si la muestra se ampliase, se podrían analizar otros factores posiblemente relacionados con la hipocalcemia tras TT, tales como observar si

es mayor la incidencia en mujeres menopaúsicas, concretar en mayor detalle si la técnica quirúrgica (diferentes tipos de vaciamientos ganglionares) es determinante o estimar qué parámetros son los más fiables para establecer el riesgo de desarrollar un hipoparatiroidismo permanente. Otro aspecto interesante que podría ser recogido en la base de datos sería especificar el tratamiento que ha sido necesario administrar a cada uno de los pacientes con hipocalcemia y ver si guarda relación con algún otro factor estudiado. Para estudios posteriores queda pendiente también la aproximación a la detección de confusión o interacción, a través del análisis estratificado, así como la realización de análisis multivariantes para evaluar simultáneamente las relaciones entre más de dos variables.

Conclusiones

En conclusión, la hipocalcemia tras TT es una complicación frecuente. La predicción de hipocalcemia a menudo resulta difícil puesto que la etiología es multifactorial, si bien es cierto que algunas circunstancias nos deben hacer estar en alerta. Los pacientes con hipertiroidismo, especialmente los diagnosticados de enfermedad de Graves-Basedow, tienen una mayor probabilidad de presentar hipocalcemia. Asimismo, los pacientes con hipocalcemia clínica permanecen más tiempo ingresados y presentan mayor edad media. Por otro lado, podemos establecer el valor de PTH-i intraoperatoria como un método fiable para predecir el riesgo de presentar hipocalcemia tras la extracción del tiroides.

Este estudio sienta las bases para que, siguiendo la metodología empleada y disponiendo de una base de datos con un mayor número de pacientes sometidos a una TT, se elabore un protocolo de tratamiento suplementario de calcio en aquellos pacientes que estén expuestos a un riesgo considerable de hipocalcemia, tanto antes de ser intervenidos como de manera precoz en el postoperatorio. La elaboración del protocolo implicaría una reducción de las comorbilidades, de la estancia hospitalaria y del gasto sanitario.

Bibliografía

1. Vargas Valtierra P, Montes Chaverri JG. *Comportamiento del Calcio Sérico Posterior a Tiroidectomía Total*. Rev Esc Med Dr J Sierra. 2012; 26 (1):16-22.
2. Gac EP, Cabané TP, Amat VJ, Huidobro GF, Rossi FR, Rodríguez FF, Ferrada VC, Cardemil RF. *Incidencia de hipocalcemia posttiroidectomía total*. Rev Med Chil [Internet].2007 [citado 2 de mayo de 2018];135(1):26-30. Recuperado a partir de: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003498872007000100004&lng=en&nrm=iso&tlng=en
3. Valcárcel Manga, M. *Hipocalcemia post tiroidectomía total* [tesis en Internet] [Perú, Lima]: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2003 [citado 2 de mayo de 2018]. Recuperado a partir de: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtualdata/Tesis/Salud/Valcarcel_mm/
4. Venturelli F. Complicaciones de la cirugía tiroidea. *Cuad Cir*. 2007;21:84-91.
5. Calatayud Gutiérrez M, Allo Miguel G. *Hipocalcemias*. Medicine. 2012;11(16):944-50.
6. Boulanger H, Ahriz Saksi S, Chuy F, Flamant M. *Hipocalcemia*. EMC - Tratado de Medicina. 2014;18(2):1-7.
7. Schafer AL, Shoback DM. Hypocalcemia: *Diagnosis and Treatment*. En: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, et al., editores. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000- 2016 Jan 3.
8. Bartoli J. *Hipocalcemia post-tiroidectomía total (Determinación de la frecuencia)* [tesis doctoral en Internet] [Argentina: La Plata]. Universidad de La Plata; 2007 [citado 2 de mayo de 2018]. Recuperado a partir de: <http://studylib.es/doc/6680170/hipocalcemia-post-tiroidectom%C3%ADa-total>.
9. Herranz González-Botas J, Lourido Piedrahita D. *Hipocalcemia posttiroidectomía total: incidencia, control y tratamiento*. Acta Otorrinolaringol Esp. 2013;64(2):102-7.
10. Barquero-Melchor H, Delgado-Rodríguez MJ, Juantá-Castro J. *Hipocalcemia e hipoparatiroidismo post-tiroidectomía*. AMC [Internet]. 2015 [citado 2 de mayo de 2018];57(4):184-189. Recuperado a partir de: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=43442281004>
11. González Benjumea P, Rodríguez Padilla A, Becerra González M, Escosca Suárez I, Bejarano González-Serna D, Candón Vázquez J, et al. *Hipocalcemia secundaria a tiroidectomía total. Revisión de nuestra experiencia*. Cir Esp. 2015;93:2.
12. Coimbra C, Monteiro F, Oliveira P, Ribeiro L, de Almeida MG, Condé A. *Hypoparathyroidism following thyroidectomy: Predictive factors*. Acta Otorrinolaringol Esp. 2017;68(2):106-11.
13. Lavanderos FJ, Imigo Gueregat FA, Antonio Pérez P. J. *Hipocalcemia: complicación en cirugía endocrino-metabólica. (A propósito de un caso)*. Cuad cir (Valdivia). 2012;26(1).

14. Rosen CJ, Bouillon R, Compston JE, Rosen V. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 8th ed. Wiley-Blackwell; 2013. 171-179 p.
15. Generalitat Valenciana, Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública [Internet]. Valencia: Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública; c2002 [citado 2 de mayo de 2018]. *Memoria de gestión de la Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública*. 2006. (Actividad Asistencial). Recuperado a partir de: <http://www.san.gva.es/documents/157385/7010101/08.+SGGT++Actividad+asistencial+2016-2.pdf>
16. Generalitat Valenciana, Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública. [Internet]. Valencia: Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública; c2002 [citado 27 de abril de 2018]. *Presentación - Portal_LaPlana*. Recuperado a partir de: <http://www.laplana.san.gva.es/presentacion>
17. Fernández Sánchez J. *Clasificación TI-RADS de los nódulos tiroideos en base a una escala de puntuación modificada con respecto a los criterios ecográficos de malignidad*. RAR. 2014;78(3):138-48.
18. Pinto-Blázquez J. *Sistema Bethesda en el diagnóstico citopatológico de la patología de tiroides*. Revista ORL; 2014;5(18):66-74.
19. Bhattacharyya N, Fried MP. *Assessment of the Morbidity and Complications of Total Thyroidectomy*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002;128(4):389.
20. Aluffi P, Aina E, Bagnati T, Toso A, Pia F. *Factores pronósticos de hipoparatiroidismo definitivo tras tiroidectomía total*. Acta Otorrinolaringol Esp. 2008;59(7):321-4.
21. Walsh SR, Kumar B, Coveney EC. *Serum calcium slope predicts hypocalcaemia following thyroid surgery*. Int J Surg. 2007;5(1):41-4.
22. Asari R, Passler C, Kaczirek K, Scheuba C, Niederle B. *Hypoparathyroidism After Total Thyroidectomy: A Prospective Study*. Arch Surg. 2008;143(2):132-7.
23. Grodski S, Serpell J. *Evidence for the Role of Perioperative PTH Measurement after Total Thyroidectomy as a Predictor of Hypocalcemia*. World J Surg. 2008;32(7):1367-73.