



**TRABAJO DE FIN DE GRADO  
GRADO EN MEDICINA**

---

**UTILIDAD DE LA PTH-I  
INTRAOPERATORIA EN EL  
DIAGNÓSTICO PRECOZ DE  
HIPOCALCEMIA  
POSTIROIDECTOMÍA TOTAL**

---

**AUTORA: ESTER ALBERT RENU  
TUTORA: LOURDES PARDO MATEU**

**UNIVERSITAT JAUME I  
DEPARTAMENT DE SALUT DE LA PLANA**



# INFORME DE EVALUACIÓN DEL ESTUDIO

**UTILIDAD DE PTH-INTRAOPERATORIO EN EL DIAGNOSTICO PRECOZ DE  
HIPOCALCEMIA POSTIROIDECTOMIA TOTAL EN NUESTRO CENTRO**

VERSIÓN: Versión 4

FECHA DEL PROTOCOLO: 18.2.2019

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dra. Ester Albert Renau (responsable del estudio  
Lourdes Pardo)

El COMITÉ DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA del HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PLANA, ha analizado los aspectos éticos y científicos relacionados con el estudio y emite el siguiente dictamen:

APROBADO

En Vila-real, a 26 de febrero de 2018.



Silvia Pesudo Calatayud

Presidenta del CEI



## 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:** UTILIDAD DE LA PTH-I INTRAOPERATORIA EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE HIPOCALCEMIA POSTIROIDECTOMÍA TOTAL.

**ALUMNO/A:** ESTER ALBERT RENAU

**DNI:** 53663943-K

**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

ABSTRACT

EXTENDED SUMMARY

1.- INTRODUCCIÓN .....	1
2.- MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
2.1. Diseño.....	14
2.2. Población a estudio.....	14
2.3. Recogida de datos .....	15
2.4. Variables e instrumentos de medida .....	15
2.5. Análisis estadístico.....	18
2.6. Aspectos éticos.....	18
3. RESULTADOS .....	19
3.1. Estudio descriptivo .....	19
3.2. Estudio analítico.....	22
4. DISCUSIÓN .....	28
5. CONCLUSIÓN .....	31
6. BIBLIOGRAFIA .....	23

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

BMN: Bocio multinodular.

HT: Hormona tiroidea.

LEC: Líquido extracelular.

PAAF: Punción-aspiración con aguja fina.

PTH: Parathormona.

PTH-i: Parathormona intacta.

TT: Tiroidectomía total.

ROC: Receiver Operating Characteristic o Característica Operativa del Receptor.

AUC: Área bajo la curva.

## RESUMEN

**Introducción:** En la tiroidectomía total, el hipoparatiroidismo adquirido es la complicación más frecuente, dando como resultado una hipocalcemia. Puesto que se tiende al alta precoz en estos pacientes, se pretende obtener marcadores fiables que permitan una predicción temprana del mismo.

**Objetivos:** El objetivo principal es determinar un valor de corte de la PTH-i intraoperatoria como indicador de riesgo de hipocalcemia tras tiroidectomía total. Como objetivos secundarios se pretende comparar la PTH-i intraoperatoria con las determinaciones habituales y calcular sus valores de corte. A la vez, se estudian los factores de riesgo perioperatorios relacionados con la hipocalcemia.

**Material y métodos:** Es un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo. Se incluyeron 118 pacientes intervenidos de tiroidectomía total en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Universitario de la Plana, en el periodo que comprende desde febrero del año 2012 hasta septiembre del 2018. Se consideró hipoparatiroidismo a una PTH-i inferior a 15 pg/mL, e hipocalcemia a los valores del calcio corregido inferiores a 8,5 mg/dL.

**Resultados:** El 21,2 % de los pacientes presentaron hipocalcemia subclínica y el 8,5% hipocalcemia sintomática. La PTH-i intraoperatoria no muestra una asociación significativa con la hipocalcemia asintomática, pero los casos de hipertiroidismo sí que muestran asociación significativa con la PTH-i intraoperatoria y con la calcemia corregida. Los vaciamientos ganglionares se asocian significativamente con la PTH-i postoperatoria, pasadas 20 horas de la intervención. Esta es la prueba más específica para diferenciar la normocalcemia de la hipocalcemia, y la más sensible para distinguir si existe hipocalcemia clínica. En las curvas ROC, las dos determinaciones postoperatorias, a las 20 horas, son las que mayor área bajo la curva tienen y, por tanto, son las de mayor rendimiento diagnóstico. Los valores de corte para la PTH-i son 11,55 pg/mL para la intraoperatoria frente a los 10,6 pg/mL para la postoperatoria.

**Conclusiones:** La prueba diagnóstica que mejor predice la hipocalcemia es la *PTH-i la mañana 1*, con un valor corte de 10,6 pg/mL. La *PTH-i intraoperatoria*, tiene una sensibilidad y especificidad ligeramente inferiores, y por tanto, se pueden considerar equivalentes clínicamente pero con diferentes niveles de corte.

**Palabras clave:** Hipocalcemia, PTH-i intraoperatoria, tiroidectomía total, hipoparatiroidismo.

## ABSTRACT

**Introduction:** In total thyroidectomy, acquired hypoparathyroidism is the most frequent complication, resulting in hypocalcemia. As there is a tendency to an early discharge in these patients, it is intended to obtain reliable markers that allow an early prediction of it.

**Objectives:** The main objective is to determine an intraoperative PTH-i cut-off value as an indicator of risk of hypocalcemia after total thyroidectomy. As secondary objectives, it is intended to compare intra-operative PTH-i with the usual determinations and to calculate its cut-off values. At the same time, perioperative risk factors related to hypocalcemia are studied.

**Material and methods:** It is an observational, descriptive, transversal and retrospective study. 118 patients were included, who had total thyroidectomy surgery in the Otolaryngology department of the Hospital Universitario de La Plana, from February 2012 to September 2018. Hypoparathyroidism was considered to a PTH-i inferior to 15 pg/mL, and hypocalcemia to the corrected calcium values below 8.5 mg/dL.

**Results:** 21.2% of the patients presented subclinical hypocalcemia and 8.5% symptomatic hypocalcemia. Intra-operative PTH-i does not show a significant association with asymptomatic hypocalcemia, but cases of hyperthyroidism do show significant association with intraoperative PTH-i and with corrected calcemia. The carrying out of Ganglionic drainages was significantly associated with the postoperative PTH-i, after 20 hours of intervention. This is the most specific test to differentiate the normocalcemia pattern from hypocalcemia, and the most sensitive to distinguish if there is clinical hypocalcemia. In ROC curves, the two postoperative determinations, at 20 hours, are the ones which have the largest area under the curve, and therefore the highest diagnostic performance. The cutoff values for PTH-i are 11.55 pg/mL for intraoperative against the 10.6 pg/mL for postoperative operation.

**Conclusions:** The diagnostic test that best predicts hypocalcemia is PTH-i in morning 1, with a cut-off value of 10.6 pg/mL. Intra-operative PTH, has a slightly lower sensitivity and specificity, and therefore can be considered clinically equivalent, but with different cut-off points.

**Key words:** hypocalcemia, intraoperative PTH-i, total thyroidectomy, hypoparathyroidism.

## **EXTENDED SUMMARY**

Total thyroidectomy (TT) is the chosen surgical technique in many benign and malignant thyroid pathologies. From the different complications that this intervention may cause, secondary hypocalcemia to parathyroid failure is the most frequent.

The clinic of hypocalcemia appears mainly between the first and seventh day, reaching the lower levels on the third day. The most characteristic symptom is the appearance of tetany, because of the increase of neuromuscular excitability. In addition, other very different disorders may appear, such as fatigue, paresthesia, hypotension convulsions, hypotension, etc.

Transient hypocalcemia is usually produced by surgical trauma over the parathyroid glands. Its duration is usually less than 6 to 12 months. Instead, definitive hypoparathyroidism has a longer duration, and it is the result of inadvertent removal and/or devascularization of all parathyroid glands.

To reduce the incidence of hypocalcemia, calcium supplements are often administered systematically to all patients. This practice can generate detrimental effects on some of them.

Since many of these patients are given early discharge, it is intended to seek reliable early markers that allow to predict hypoparathyroidism and at the same time decrease hospital stay in patients who do not need it.

The main objective of this research is to study intra-operative PTH-i as a predictive diagnostic tool for early hypocalcemia after total thyroidectomy. It is intended to compare together with other regular determinations and their cut-off values. The other parameters used in clinical practice are PTH-i and calcemia corrected 20 hours after the postoperative period. In this way, it is possible to obtain a reliable determination to discern between the patients who can be given the early discharge and those who should stay longer admitted. In addition, another objective is to identify perioperative risk factors that may cause hypocalcemia.

This is an observational, descriptive, transversal and retrospective study. The sample includes 118 patients, who had total thyroidectomy surgery in the Otolaryngology department of the Hospital Universitario de La Plana. Hemithyroidectomy has been excluded, except in cases where it was a conversion to total thyroidectomy. Data collection was carried out from February 2012 to September 2018, and collected from the clinical histories through the NOVA-HIS program, which includes the IGESTLAB module for laboratory results, IMPAX for radiology and GPC as clinical request manager.

From the health histories it was obtained the variables of age, sex, hospital stay, size of the major nodule, endotracheal extension, PTH-i, corrected calcium and the existence of clinical or subclinical hypocalcemia. In addition, other variables were recoded from the data of the health histories: thyroid function, surgical times, emptying, definitive AP, corrected calcemia morning 1, normocalcemia pattern, symptomatic and asymptomatic hypocalcemia, PTH-I Intra-operative and PTH-I morning 1. Intact Parathormone was determined 20 minutes after the intervention and at 20 hours. Normal values range from 10 to 55 picograms per milliliter (pg/mL). In the recoded PTH-i variables, they were categorized into two groups depending on whether they were higher or lower values than 15 pg/mL. The corrected calcium was obtained in the following morning of the operation, that is to say, 20 hours after the operation. The range of normality of calcemia defined in the hospital is between 8.5 and 10.2 mg/dL, and in the recoded variable it was separated into two categories: the higher and lower values than 8.5 mg/dL.

Of the total number of patients, 21.2% of them presented subclinical hypocalcemia (25 cases), and 8.5% of the total had clinical hypocalcemia (10 cases). Antithyroid therapy has significant association with corrected calcemia and intraoperative PTH-i, and ganglionic drainages are related to postoperative PTH-i in the morning 1. The three diagnostic tests are significantly associated with hospital stay, and it has been observed that intra-operative PTH-i does not present association with asymptomatic hypocalcemia.

To differentiate if the patient has hypocalcemia or normocalcemia pattern, postoperative PTH-i in the morning 1 presents greater specific functions (89.5%) compared to intra-operative PTH-i, which is slightly lower (88.2%). Regarding the distinction between whether there is clinical or not, the most sensitive test is the postoperative PTH-i in the morning 1, with 91.7%, compared to the intraoperative PTH-I, which has an 83.3% sensitivity.

The tests that have the highest diagnostic performance are those that have been carried out postoperatively, obtaining an area under the curve of 0.916 for the postoperative PTH-i in the morning 1 and 0.915 for the corrected calcemia in the morning 1.

The cut-off point selected for intraoperative PTH-i, with a sensitivity of 82.5% and specificity of 80%, is 11.55 pg/ml. For PTH-i in morning 1, the cutting point is 10.60 pg/ml, with a sensitivity of 84.5% and specificity of 80%. In the case of the corrected calcemia the morning 1, its cutting point is 7.73 mg/ml and has a sensitivity of 81.4% and a specificity of 90%.

The main limitation of this work is the sample size. Although it has been carried out in a considerable sample of patients, it does not reach the optimal sample size, since the number of them presenting hypocalcemia was very limited.

In this study, the diagnostic test that best predicts hypocalcemia is PTH-i in morning 1, with a cut-off value of 10.6 pg/mL. Sensitivity and specific functions are very slightly higher than those of intra-operative PTH-i, so it can be concluded that it does not offer greater advantages. They can be considered clinically equivalent but with different cut off levels.

## 1.- INTRODUCCIÓN

La tiroidectomía total (TT) es la técnica quirúrgica de elección en numerosas patologías tiroideas benignas y malignas. La hipocalcemia es la complicación más habitual, por lo que en el postoperatorio el cirujano debe permanecer atento a la sintomatología de un posible hipoparatiroidismo. Dado que los pacientes que se someten a una cirugía de tiroides generalmente reciben el alta de forma precoz, se han buscado marcadores confiables que permitan un diagnóstico temprano del mismo.

El calcio en el adulto se encuentra principalmente en el hueso, pero hay un pequeño porcentaje existente en los tejidos blandos y en el líquido extracelular (LEC). A su vez, el calcio plasmático puede transportarse: unido a proteínas de la sangre (principalmente albúmina), unido a aniones de forma no ionizada o de forma libre ionizada. Esta última tiene un papel relevante, ya que se trata de la forma fisiológicamente activa y estará regulada principalmente por la parathormona (PTH) y la vitamina D, siendo ambas hipercalcemiantes. Para diagnosticar una hipocalcemia, es importante calcular el calcio corregido. Esto se debe a que la causa más frecuente del descenso de los niveles de calcio es consecuencia de una hipoalbuminemia y en estos casos, pese a que el calcio total esté disminuido, el calcio libre -que es el fisiológicamente activo- sigue en niveles dentro de la normalidad. Entre las múltiples etiologías que producen descenso de los niveles de calcio, en este estudio nos centraremos en las relacionadas con la insuficiencia paratiroidea de forma adquirida post-quirúrgica, especialmente tras una TT<sup>1</sup>.

Las enfermedades de la glándula tiroides pueden causar alteraciones en la secreción hormonal, aumento del tamaño de la glándula o ambas<sup>2</sup>. Las principales patologías benignas en las que se opta por TT son: enfermedad de Graves-Basedow y tiroiditis de Hashimoto, que son de causa autoinmune; y adenoma folicular, nódulo coloide y bocio multinodular, de causa no autoinmune. También se realizará TT si se trata de patologías malignas, tales como tumores de células epiteliales, como es el caso de carcinoma papilar, folicular, anaplásico y poco diferenciado; tumores de células C, que son carcinoma medular y medular-folicular; tumores no epiteliales, tales como linfoma y sarcoma; y tumores metastásicos. Aparte de estos diagnósticos, se indicará cirugía en casos de bocio grande, compromiso traqueal, contraindicaciones o fracaso del tratamiento médico y crecimiento endotorácico con compresión o desplazamiento marcado del esófago<sup>3</sup>.

Para completar el estudio de la patología tiroidea es fundamental la realización de una ecografía glandular por su utilidad en la categorización morfológica (clasificación TI-

RADS). Según los hallazgos ecográficos se clasifica la lesión en 6 estadios progresivos referidos a la malignidad<sup>4</sup>. La punción-aspiración con aguja fina (PAAF) bajo control ecográfico, es otra herramienta para estudiar un nódulo tiroideo, no sólo como método diagnóstico sino también para saber qué pacientes son candidatos a un tratamiento quirúrgico. Una vez realizada la PAAF se procede a la clasificación Bethesda, que permite dividir en seis categorías los hallazgos de la muestra según su correlación citohistológica: categoría 1, no diagnóstica o insatisfactoria; categoría 2, benigna; categoría 3, atipia de significado indeterminado; categoría 4, neoplasia folicular; categoría 5, lesión sospechosa de malignidad y categoría 6, lesión maligna<sup>5</sup>.

Las indicaciones de TT en la actualidad son: la enfermedad de Graves-Basedow que no responde a tratamiento médico en niños, adolescentes y mujeres que deseen embarazo próximo; adenoma tóxico y bocio multinodular (BMN) tóxico en niños, adolescente y mujeres que deseen embarazo próximo; bocio compresivo; bocio intratorácico; nódulo tiroideo mayor de 4 cm. previo a la PAAF; y PAAF con proliferación folicular y malignidad (categorías 4, 5 y 6 de Bethesda) o dos PAAF con atipia o lesión folicular de significado incierto (categoría 3 de Bethesda)<sup>6</sup>.

En la patología tiroidea existen diferentes opciones quirúrgicas. En la TT se eliminan los lóbulos derecho e izquierdo, el istmo y el lóbulo piramidal (si están presentes) sin dejar tejido tiroideo macroscópico<sup>7</sup>.

El proceder técnico que se recomienda en la tiroidectomía está diseñado para prevenir las posibles complicaciones en la cirugía tiroidea. Las más relevantes son: lesión del nervio laríngeo recurrente, hipoparatiroidismo transitorio y permanente, sangrado postoperatorio y la lesión del nervio laríngeo superior. Otra complicación destacable y que trataré en este estudio es el hipoparatiroidismo, que disminuirá los niveles de calcio. La hipocalcemia transitoria habitualmente es consecuencia del trauma quirúrgico sobre las glándulas paratiroides, el cual provoca una insuficiencia paratiroidea temporal cuya duración suele ser menor de 6 a 12 meses y ocurre en el 6,9 a 46% de las tiroidectomías. En cambio, el hipoparatiroidismo definitivo se produce por una extirpación inadvertida y/o devascularización de todas las glándulas paratiroides y su frecuencia varía entre el 0,4 a 33% de las TT<sup>8</sup>. En el caso que el paciente presente síntomas de hipocalcemia, estos aparecen principalmente entre el primer y séptimo día del postoperatorio, llegando el calcio a sus niveles más bajos en el tercer día. Sin embargo, pueden ocurrir hipocalcemias más tardías, por lo que se recomienda estar atento al seguimiento para descartar esta última posibilidad<sup>8</sup>. Referente a las manifestaciones clínicas cabe destacar la importancia de la velocidad

del descenso del calcio, además de los niveles séricos en el organismo. Lo más característico es el aumento de la excitabilidad de la unión neuromuscular expresado por tetania, la cual puede aparecer de forma espontánea o ponerse de manifiesto en la exploración física a través de los signos de Trousseau y Chvostek. Al mismo tiempo, se pueden presentar otros trastornos como la fatiga, parestesias, convulsiones, hipotensión, espasmo laríngeo, etc<sup>1</sup>. Los factores de riesgo relacionados con el hipoparatiroidismo permanente en la cirugía tiroidea son el número de reintervenciones, extensión de la cirugía, linfadenectomía cervical, tiroidectomía por enfermedad de Graves o por carcinoma tiroideo, ligadura de la arteria tiroidea inferior a su tronco, número de paratiroides identificadas y preservadas en el acto quirúrgico y la experiencia del cirujano. Se ha descrito que la administración oral de 1 microgramo de calcitriol dos veces al día junto con 500 mg de calcio oral 3 veces al día, sería efectiva para prevenir la hipocalcemia sintomática después de estas intervenciones<sup>8</sup>. La práctica habitual consistente en administrar suplementos de calcio a todos los pacientes, da lugar a que muchos de ellos los tomen de forma innecesaria, produciendo efectos adversos: aumenta el riesgo de estreñimiento, promueve el desarrollo de cálculos renales e inhibe la absorción de hierro y zinc de los alimentos. Dado que en estos pacientes se procede a un alta temprana, se ha buscado a fondo marcadores confiables que permitan una predicción precoz del hipoparatiroidismo. Hasta ahora, los enfoques se basan en los valores del calcio en diferentes momentos después de la cirugía. Los niveles intraoperatorios de la hormona tiroidea (HT) no se miden de forma rutinaria en la cirugía de tiroides, pero la corta vida media de la PTH-i (parathormona intacta) ha llevado a un mayor interés por esta hormona como un marcador temprano de la hipocalcemia<sup>9</sup>. Se ha encontrado que la sensibilidad de esta prueba para predecir los niveles de calcio postoperatorios es del 89% al 97%<sup>10</sup>.

Partiendo de estos planteamientos, se diseña este trabajo de investigación con los siguientes objetivos:

- **Objetivo principal:**

- Comprobar el valor de la determinación de PTH-i intraoperatoria como indicador de riesgo de hipocalcemia tras tiroidectomía total en el Hospital de la Plana.

- **Objetivos secundarios:**

- Identificar factores perioperatorios que puedan proporcionar información predictiva fiable sobre el riesgo de que se produzca hipocalcemia tras una tiroidectomía total.
- Comparar la rentabilidad diagnóstica de la determinación de PTH-i intraoperatoria frente al resto de determinaciones habituales (PTH-i a las 20 horas del postoperatorio y calcemia corregida a las 20 horas del postoperatorio).
- Establecer los puntos de corte de estos parámetros que sean más predictivos de hipocalcemia.
- Tener una herramienta fiable que permita disminuir la estancia hospitalaria en la tiroidectomía total.

## **2.- MATERIAL Y MÉTODOS**

### **2.1. Diseño**

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo que evalúa la utilidad de la *PTH-i intraoperatoria* en pacientes que pueden presentar una hipocalcemia sintomática, tras tiroidectomía total.

### **2.2. Población a estudio**

La recogida de datos, se ha realizado a los pacientes intervenidos por el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital la Plana, en el periodo de febrero del año 2012 hasta septiembre del 2018. El Hospital Universitario de la Plana, es el centro hospitalario de referencia para toda su área de influencia y está ubicado en Vila-real.

El Departamento de Salud de la Plana 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.

La Atención especializada se realiza mediante las Consultas Externas del Hospital 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 Onda. Actualmente, la Plana tiene una cobertura de más de 190.000 habitantes<sup>11</sup>.

La muestra incluye a 118 pacientes intervenidos de tiroidectomía total en el Hospital la Plana. Se han excluido las hemitiroidectomías excepto las que se convertían en TT.

Estos pacientes fueron visitados en Consultas Externas de Otorrinolaringología, derivados por su médico de familia, por otros especialistas -fundamentalmente por el endocrinólogo- o remitidos por el Servicio de Urgencias.

### **2.3. Recogida de datos**

Los datos se recogieron a partir de las historias clínicas mediante el programa NOVA-HIS, que incluye el módulo IGESTLAB para los resultados de laboratorio, IMPAX para radiología y GPC como gestor de peticiones clínicas.

### **2.4. Variables e instrumentos de medida**

A partir de las historias clínicas electrónicas de los pacientes mediante el programa Nova-His (x-His), se extrajeron los datos de las siguientes variables: edad, sexo, estancia hospitalaria, función tiroidea y utilización de lugol, tirads, bethesda, extensión endotorácica, tratamiento quirúrgico... Posteriormente, se obtuvieron nuevas variables a partir de su recodificación.

Las variables utilizadas han sido:

**EDAD:** Se considera cuantitativa discreta.

**SEXO:** Se trata de una variable cualitativa dicotómica y se ha codificado en dos categorías. Si el paciente es un hombre el valor es 1, si es mujer, el 2.

**ESTANCIA HOSPITALARIA:** Esta variable cuantitativa discreta hace referencia al número de días que han permanecido en el hospital.

**TAMAÑO DEL NÓDULO MAYOR:** Se estima en cm. según el informe de ecografía. Es una variable cuantitativa continua.

**EXTENSIÓN ENDOTORÁCICA:** La glándula tiroides en el bocio puede aumentar hasta exceder el límite de la región anteroinferior del cuello y extenderse a otras, como el tórax. Esta forma de presentación se denomina bocio endotorácico. Hemos asignado el 2 para los pacientes con bocio endotorácico, según el informe del TAC cérico-torácico. En caso contrario, el 1. Es cualitativa dicotómica.

**PTH-i:** La parathormona intacta se determina a los 20 minutos de la intervención y posteriormente, a la mañana siguiente. Por tanto, se trata de una variable cuantitativa continua. Los valores normales son de 10 a 55 picogramos por mililitro (pg/mL).

**CALCIO CORREGIDO MAÑANA 1:** El calcio corregido se ha calculado la mañana siguiente de la intervención (a las 20 horas de la cirugía), utilizando la fórmula a partir de los resultados del calcio sérico total y proteínas totales. Es por tanto, una variable cuantitativa continua. Se ha tomado como referencia el rango de normalidad definido por el laboratorio del hospital: 8,5 a 10,2 mg/dL (2,2 a 2,6 mmol/L). La fórmula para calcular el calcio corregido es:

$$\text{Calcio corregido} = \text{Calcio medido (Ca++)} / [(\text{Proteínas totales}/16)+0.55]$$

Siendo calcio medido en mg/dL y proteínas totales en g/dL.

**HIPOCALCEMIA SUBCLÍNICA y HIPOCALCEMIA CLÍNICA:** Se les ha asignado los valores 1 y 2. Si existe hipocalcemia subclínica o clínica, el valor será 2. Si no existe hipocalcemia, se les asigna el valor 1. Estas variables son cualitativas dicotómicas. Consideramos que los pacientes tienen hipocalcemia cuando los valores del calcio corregido son inferiores a 8'5 mg/dL y tienen la calcemia normal a partir de 8'5 mg/dL. Se considera hipocalcemia clínica si los pacientes han referido sintomatología, destacando parestesias en extremidades.

Seguidamente se explicarán las variables recodificadas. Todas ellas son variables cualitativas.

**FUNCIÓN TIROIDEA:** Esta variable queda dividida en dos categorías. En la primera se incluyen los pacientes que presentan normofunción o hipofunción tiroidea (tanto clínica como subclínica). En la segunda, se contemplan aquellos con hiperfunción tiroidea (tanto la clínica como la subclínica). Esta variable se ha recodificado a partir de los valores previos recopilados de la función tiroidea, tal y como constaba en la historia clínica. Para saber qué condición presentaba el paciente, debíamos observar el TSH

en la analítica sanguínea y en el caso que no se encontrara dentro del rango normal, también tendríamos en cuenta las concentraciones de hormona tiroidea (sobre todo T4). Los valores normales de TSH están entre 0,27 y 2,5 mU/l. En los pacientes cuyos niveles se encontraban en este rango, se clasificaba como normofunción tiroidea. Si los niveles se encuentran fuera de este intervalo, pero la hormona tiroidea está dentro de la normalidad (T4 de 0,7 a 1,8 ng/dL) puede tratarse de hipotiroidismo subclínico (el TSH con valores superiores a 2,5 mU/L) o hipertiroidismo subclínico (el TSH con valores inferiores a 0,27 mU/L). Por último, si el nivel de TSH estaba bajo y el nivel de T4 alto, lo clasificábamos como hiperfunción tiroidea, y en caso contrario, T4 bajo y TSH alto, el paciente tenía hipofunción tiroidea.

**TIEMPOS QUIRÚRGICOS:** En esta variable cualitativa dicotómica otorgamos el valor 0 en el caso de realizar la TT en un tiempo. Si la TT se ha realizado en dos tiempos, el valor será 1. Se ha recodificado a partir de la variable que corresponde al tipo de intervención realizada y se recopiló a partir de las historias clínicas de los pacientes mediante el programa Nova-His (x-His). Las técnicas quirúrgicas a las que se han sometido los pacientes han sido: tiroidectomía total, tiroidectomía parcial con conversión a total, tiroidectomía total con vaciamiento recurrencial unilateral o bilateral, tiroidectomía total con vaciamiento funcional unilateral (incluyendo vaciamiento recurrencial), tiroidectomía total con vaciamiento funcional bilateral y tiroidectomía total junto con paratiroidectomía. A partir de los valores adjudicados en cada tipo de técnica, hemos obtenido la nueva variable recodificada de tiempos quirúrgicos.

**VACIAMIENTO:** Si se procede al vaciamiento ganglionar se le asigna el valor 1, y en caso contrario, el 0. Se ha obtenido a partir de la variable de técnicas quirúrgicas.

**AP DEFINITIVA:** En esta variable, si el resultado de la anatomía patológica es benigno el valor será 0. Si el resultado es maligno, será 1.

**CALCEMIA CORREGIDA MAÑANA 1:** Esta determinación se ha realizado aproximadamente a las 20 horas de la TT. En esta variable cuantitativa, si la calcemia global es mayor o igual de 8'5 mg/dL, el calcio se considerará dentro de la normalidad y le concedemos el valor 1. Si el valor de la calcemia es menor que 8'5mg/dL, se considerará hipocalcemia y le corresponderá el 0. Esta variable se ha recodificado a través de la variable cuantitativa *calcio corregido la mañana 1*.

NORMOCALCEMIA, NORMOCALCEMIA REC, HIPOCALCEMIA SINTOMÁTICA y HIPOCALCEMIA ASINTOMÁTICA han sido otras variables obtenidas recodificando calcemia corregida la mañana 1.

PTH-i INTRA REC: Esta variable cualitativa se ha recodificado a partir de la variable cuantitativa PTH-i a los 20 minutos. Si los niveles de la hormona son menores de 15 pg/mL, el valor es 0. Si los niveles son mayores de 15 pg/mL, es decir, dentro de la normalidad, el valor será 1.

PTH-i MAÑANA1 REC: Esta variable, ha sido recodificada por PTH-i la mañana 1. Si los niveles de la parathormona observados a la mañana siguiente de la intervención son normales, el valor será 1. Si están disminuidos, será 0.

## **2.5. Análisis estadístico.**

Los datos de las variables fueron analizados utilizando el paquete estadístico SPSS 25.0 para Windows.

En primer lugar, se ha efectuado el análisis descriptivo. En las variables cualitativas, se han calculado frecuencias y porcentajes. Respecto a las variables cuantitativas, se han analizado calculando la media, mediana, desviación típica y rango, con el valor máximo y mínimo.

Posteriormente, se ha efectuado el estudio analítico. Se ha evaluado la normalidad de las variables principales cuantitativas, mediante la prueba de *Kolmogorov-Smirnov*. Seguidamente, se ha estudiado la asociación entre las variables, obteniéndose el valor  $p$  mediante diferentes test: el  $Chi^2$  con el fin de comparar dos variables cualitativas; el  $t$  de *Student* para relacionar variables cuantitativas paramétricas con cualitativas dicotómicas, y el  $U$  de *Mann-Whitney* para variables cuantitativas no paramétricas relacionadas con variables cualitativas dicotómicas. Respecto a las variables cualitativas con más de dos categorías, se ha utilizado el test *Anova* cuando se compara con una variable cuantitativa paramétrica, y el de *Kruskal-Wallis* si se relaciona con una variable cuantitativa no paramétrica. Los valores  $p$  menores que 0,05 presentaban una asociación estadísticamente significativa. Finalmente, se han obtenido los parámetros de validez diagnóstica y se ha calculado el AUC (= Área bajo la curva) de cada prueba, mediante las curvas ROC (acrónimo de *Receiver Operating Characteristic* o Característica Operativa del Receptor).

Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado previo a la cirugía, que fue digitalizado y adjuntado a la historia clínica electrónica. Así mismo, el estudio se ha realizado preservando los datos confidenciales de los pacientes, y respetando la normativa legal aplicable y las éticas aceptadas internacionalmente, conforme a la Declaración de Helsinki de la AMM y las Normas de Buena Práctica Clínica de la Unión Europea.

Se presentó para su aprobación al CEIC del Hospital Universitario de la Plana el 4 de octubre de 2018, adjuntando la solicitud de exención de consentimiento informado para la realización de un Proyecto de investigación y Declaración de cumplimiento de la Ley Orgánica de Protección de Datos 15/1999, de 13 de diciembre. Fue aprobado el 26 de febrero de 2019.

### **3. RESULTADOS**

#### **3.1. Estudio descriptivo**

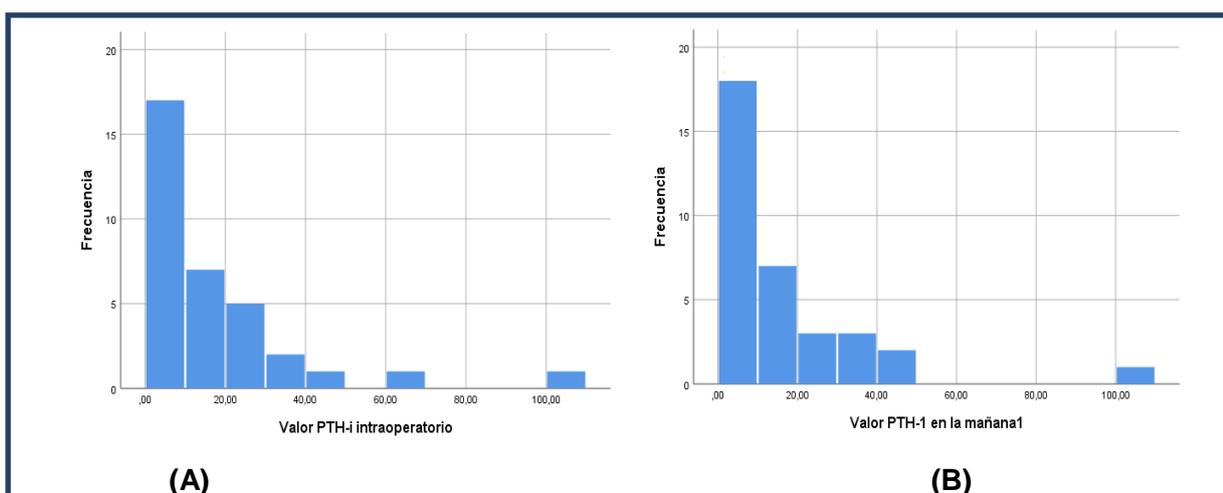
En este estudio, como se observa en la **Tabla 1**, se ha tomado como muestra 118 pacientes, de los cuales el 18,6% (22 casos) son hombres y el 81,4% (96 casos) son mujeres. Tienen edades comprendidas entre los 30 y los 91 años de edad, siendo la media 56'42 años, con una mediana de 57 y desviación típica de 12'64. En las variables cualitativas se ha obtenido las frecuencias y porcentajes, y en las variables cuantitativas, la media, el rango y el valor máximo y mínimo.

El 21'2% presentan hipocalcemia subclínica (25 casos) y el 8'5% hipocalcemia clínica (10 casos). En un 14,4% se observó extensión endotorácica, (17 casos). La función tiroidea estaba aumentada el 21'2% del total, y el 78'8% presentaban hipofunción o Normofunción (25 casos con hiperfunción y 93 con hipofunción o normofunción tiroidea). Se realizó una TT en un tiempo a 92'4% y sólo se incluyeron 9 casos en los que se hizo conversión a una tiroidectomía total, es decir, 7'6 %. También fueron 9 los casos en los que se realizó vaciamiento. Respecto a la patología que presentaban los pacientes, en un 20'3 % de ellos fue maligna (24 casos) y un 79'7% benigna (94 casos).

		FRECUENCIA N	PORCENTAJE %		MEDIA	MEDIANA	DESVIACIÓN TÍPICA	RANGO
SEXO	Hombre	22	18,6	EDAD	56,42	57	12,64	61 (30-91)
	Mujer	96	81,4					
EXTENSIÓN ENDOTORÁCICA	No	101	85,6	ESTANCIA	1,8505	1	2,21	12 (1-13)
	Sí	17	14,4					
HIPOCALCEMIA SUBCLÍNICA	No	93	78,8	DIÁMETRO DEL NÓDULO MAYOR	2,7920	3	1,29	7 (0-7)
	Sí	25	21,2					
HIPOCALCEMIA CLÍNICA	No	108	91,5	VALOR PTH-I INTRAOPERATORIO	41,98	30,3	42,86	296,3 (4,7-301)
	Sí	10	8,5					
FUNCIÓN TIROIDEA	Normofunción- Hipofunción	93	78,8	VALOR PTH-I EN LA MAÑANA 1	33,65	29,5	31,54	255,9 (0-255,9)
	Hiperfunción	25	21,2					
TIEMPOS QUIRÚRGICOS	Tiroidectomía total en 1 tiempo	109	92,4	VALOR CALCIO CORREGIDO MAÑANA 1	8,79	8,93	0,74	4,54 (5,71-10,25)
	Conversión a total	9	7,6					
VACIAMIENTO	No	109	92,4					
	Sí	9	7,6					
AP DEFINITIVA	Benigna	94	79,7					
	Maligna	24	20,3					

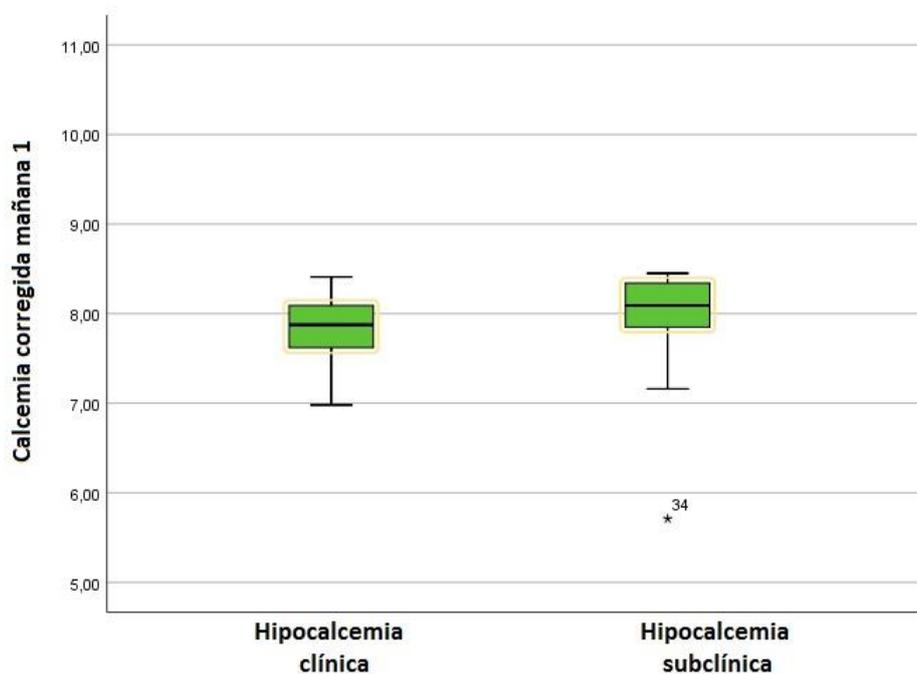
Tabla 1. Estudio descriptivo de las variables cualitativas y cuantitativas de la muestra.

Respecto a la estancia, el paciente que más tiempo permaneció ingresado estuvo 13 días y la menor estancia fue 1 día, con un rango de 12 días. La media es 1'85 días, con desviación típica de 2'21 y una mediana de 1. El diámetro del nódulo mayor tenía una media de 2'79 cm, una mediana de 3 cm y desviación típica de 1. El diámetro máximo que se observó fue de 7 cm. El valor de la PTH-i intraperatorio estuvo comprendido entre 4'7 y 301 pg/mL, con un rango de 296'3 pg/mL, con una media de 41,98 pg/mL, mediana de 30,3 pg/mL y desviación típica de 42,86 pg/mL. Los valores de la *PTH-i en la mañana 1* tienen una media de 33'65 pg/mL, una mediana de 29'5 pg/mL y una desviación típica de 31'54 pg/mL. El rango fue 255,9 pg/mL, presentando como valor mínimo 0 pg/mL y como máximo 255'9 pg/mL. El valor del *calcio corregido la mañana 1* comprende los valores 5,71 mg/dl a 10,25 mg/dl, con un rango de 4,54 mg/dl. La media es 8'79 mg/dl, la mediana 8,93 mg/dl y la desviación típica 0,74 mg/dl. En la **Figura 1**, se muestran dos histogramas con las frecuencias de valores de la PTH-i intraoperatoria (**Gráfica A**) y frecuencias de valores de la PTH-i a la mañana siguiente de la intervención (**Gráfica B**).



**Figura 1.** Histogramas con la distribución de frecuencias de los valores de la *PTH-i intraoperatoria* (Gráfica A) y frecuencias de valores de la *PTH-i la mañana 1*. (Gráfica B).

En la **Figura 2** se relaciona el valor de la PTH-i con los pacientes que han tenido hipocalcemia, tanto clínica como subclínica. En la **gráfica A** se muestra la PTH-i medida a los 20 minutos y en la **gráfica B**, el valor de la *PTH-i la mañana 1*. Se puede observar como los valores de PTH-i son similares en ambas gráficas, existiendo el mismo número de pacientes con hipocalcemia y PTH-i disminuida, exceptuando uno de ellos. Además, el número de pacientes con hipocalcemia y PTH-i dentro del rango de la normalidad (10-55 pg/mL) es el mismo en ambas mediciones.



**Figura 2.** Diagrama de cajas que relaciona los valores de *calcemia corregida la mañana 1* con los pacientes que presentan hipocalcemia clínica y subclínica.

En la **figura 2**, a pesar de que un paciente con hipocalcemia asintomática presenta valores de calcio muy inferiores a los niveles esperados, se observa como los que presentan hipocalcemia clínica tienen la mediana y el rango intercuartílico ligeramente inferior que los pacientes con hipocalcemia subclínica.

### 3.2. Estudio analítico

En primer lugar, se efectuó el estudio de la normalidad mediante la prueba de *Kolmogorov-Smirnov*. Respecto de la edad, la  $p$  era mayor que 0'05, por tanto era normal. Sin embargo, en la *PTH-i intraoperatoria*, *PTH-i en la mañana 1*, *calcio corregido la mañana 1* y hipocalcemia clínica y subclínica se rechaza la hipótesis de normalidad, ya que  $p$  es inferior a 0'05.

Seguidamente, se analizaron las asociaciones significativas entre las diferentes variables, como muestra la **Tabla 2**. Se han analizado las variables *calcemia la*

*mañana 1*, el valor de la *PTH-i intraoperatoria* y la *PTH-i la mañana1*, en relación con el resto de variables. Según la calcemia corregida, se ha subdividido la muestra en tres grupos para hacer el análisis: pacientes con hipocalcemia sintomática, hipocalcemia asintomática y normocalcemia. Respecto a la *PTH-i* (tanto *intraoperatoria* como *la mañana 1*), se han diferenciado dos grupos: los que presentaban la hormona disminuida y los que la presentaban dentro de la normalidad.

Se ha comprobado que el tratamiento con antitiroideos presenta asociación estadística significativa con la calcemia corregida, ya que la  $p$  es 0'045. También muestra asociación significativa la estancia, la *PTH-i intraoperatoria* y la *PTH-i la mañana 1* con la calcemia corregida, puesto que la  $p=0$ .

Las variables *PTH-i intraoperatoria* y *PTH-i la mañana 1*, se han comparado con el resto de variables. El tratamiento con antitiroideos muestra asociación significativa con la *PTH-i intraoperatoria*, con una  $p=0'046$ . Por contra, la *PTH-i la mañana 1* no presenta esta asociación, puesto que  $p=0'361$ . La estancia muestra asociación significativa con ambas mediciones de la *PTH-i*, dado que en las dos  $p=0$ . Los vaciamientos ganglionares no muestran asociación significativa con la *PTH-i intraoperatoria*, puesto que  $p=0'224$ . No obstante, en la *PTH-i en la mañana 1*  $p=0'004$ , demostrando que existe asociación significativa entre ambas. Hay que destacar que todas las variables relacionadas con la calcemia (normocalcemia, hipocalcemia asintomática, hipocalcemia sintomática e hipocalcemia total) muestran asociación significativa con la *PTH-i* ( $p=0$ ) excepto la variable hipocalcemia asintomática con la *PTH-i intraoperatoria*, reflejando que no existe asociación significativa entre estas

CALCEMIA CORREGIDA				PTH-I INTRAOPERATORIA				PTH-I MAÑANA 1					
	HIPOCALCEMIA ASINTOMÁTICA	HIPOCALCEMIA SINTOMÁTICA	NORMOCALCEMIA	P VALOR	DISMINUIDO	NORMAL	P VALOR	DISMINUIDO	NORMAL	P VALOR	DISMINUIDO	NORMAL	P VALOR
SEXO HOMBRE MUJER	2 (1,7%) 23 (19,5%)	1 (0,8%) 9 (7,6%)	19 (16,1%) 64 (54,2%)	0,188	3 (2,5%) 29 (24,6%)	19 (16,1%) 67 (56,8%)	0,115	4 (3,4%) 27 (22,9%)	18 (15,3%) 69 (58,5%)	0,339	3 (2,5%) 29 (24,6%)	19 (16,1%) 67 (56,8%)	0,115
EDAD	53,88 (36-86)	63,1 (43-91)	56,31 (30-77)	0,597	59,78 (41-77)	55,15 (30-77)	0,772	62 (41-91)	59,9 (30-77)	0,522	59,78 (41-77)	55,15 (30-77)	0,772
TRATAMIENTO CON L-TIROXINA NO SÍ	23 (19,7%) 1 (0,9%)	9 (7,7%) 1 (0,9%)	82 (70,1%) 1 (0,9%)	0,215	31 (26,5%) 1 (0,9%)	83 (70,9%) 2 (1,7%)	0,814	29 (24,8%) 1 (0,9%)	85 (72,6%) 2 (1,7%)	0,757	31 (26,5%) 1 (0,9%)	83 (70,9%) 2 (1,7%)	0,814
TRATAMIENTO CON ANTTIROIDEOS NO SÍ	21 (17,8%) 4 (3,4%)	6 (5,1%) 4 (3,4%)	74 (62,7%) 9 (7,6%)	0,045*	24 (20,3%) 8 (6,8%)	77 (65,3%) 9 (7,6%)	0,046*	25 (21,2%) 6 (5,1%)	76 (64,4%) 11 (9,3%)	0,361	24 (20,3%) 8 (6,8%)	77 (65,3%) 9 (7,6%)	0,046*
DIÁMETRO DEL NÓDULO MAYOR	2,84 (0,60-5,0)	3,225 (1,2-7)	2,73 (0-6)	0,787	2,96 (1-7)	3,377 (0,00-6)	0,631	3,02 (0,6-7)	2,72 (0,3-6)	0,393	2,96 (1-7)	3,377 (0,00-6)	0,631
ENDOTORÁCICO NO SÍ	24 (20,3%) 1 (0,8%)	9 (7,6%) 1 (0,8%)	68 (57,6%) 15 (12,7%)	0,196	7,6 (6,3-8,5)	8,17 (7,3-9,7)	0,956	7,576 (6,3-8,5)	8,29 (5,8-9,7)	0,880	7,6 (6,3-8,5)	8,17 (7,3-9,7)	0,956
PTH PREOPERATORIA NO CONSTA NORMAL AUMENTADA	21 (17,8%) 4 (3,38%) 0 (0%)	7 (5,9%) 1 (0,84%) 2 (1,69%)	67 (56,8%) 9 (7,6%) 7 (5,9%)	0,328	6,05 (5,1-6,8)	5,965 (5-7,7)	0,181	6,08 (5,3-6,8)	6,195 (5-7,7)	0,230	6,05 (5,1-6,8)	5,965 (5-7,7)	0,181
PROTEÍNAS TOTALES POR LA MAÑANA 1	8,672 (5-7,7)	6,02 (5,4-6,5)	5,92 (5,1-7,3)	0,524	3,26 (1-10)	1,29 (1-13)	0,000*	3,43 (1-10)	1,29 (1-13)	0,000*	3,26 (1-10)	1,29 (1-13)	0,000*
ESTANCIA	1,76 (1-7)	6,1 (1-10)	1,377 (1-13)	0,000*	32 (27,1%) 0 (0,0%)	77 (65,3%) 9 (7,6%)	0,57	31 (26,3%) 0 (0,0%)	78 (66,1%) 9 (7,6%)	0,062	32 (27,1%) 0 (0,0%)	77 (65,3%) 9 (7,6%)	0,57
FUNCIÓN TIROIDEA O NORMOFUNCIÓN O HIPOFUNCIÓN O HIPERFUNCIÓN	20 (16,9%) 5 (4,2%)	6 (5,1%) 4 (3,4%)	67 (56,8%) 16 (13,6%)	0,313	28 (23,7%) 4 (3,4%)	81 (68,6%) 5 (4,2%)	0,224	25 (21,2%) 6 (5,1%)	84 (71,2%) 3 (2,5%)	0,004*	28 (23,7%) 4 (3,4%)	81 (68,6%) 5 (4,2%)	0,224
TIEMPOS QUIRÚRGICOS TIROIDECTOMIA EN 1 TIEMPO CONVERSIÓN A TOTAL	25 (21,2%) 0 (0%)	10 (8,5%) 0 (0%)	74 (62,7%) 9 (7,6%)	0,128	27 (22,9%) 5 (4,2%)	67 (56,8%) 19 (16,1%)	0,438	24 (20,3%) 7 (5,9%)	70 (59,3%) 17 (14,4%)	0,718	27 (22,9%) 5 (4,2%)	67 (56,8%) 19 (16,1%)	0,438
VACIAMIENTOS NO SÍ	23 (19,5%) 2 (1,7%)	8 (6,8%) 2 (1,7%)	78 (66,1%) 5 (4,2%)	0,289	22 (18,6%) 10 (8,5%)	13 (11,0%) 73 (61,9%)	0,000*	23 (19,5%) 8 (6,8%)	12 (10,2%) 75 (63,6%)	0,000*	22 (18,6%) 10 (8,5%)	13 (11,0%) 73 (61,9%)	0,000*
AP DEFINITIVA REC BENIGNA MALIGNA	23 (19,5%) 2 (1,7%)	8 (6,8%) 2 (1,7%)	63 (53,4%) 20 (16,9%)	0,215	22 (18,6%) 10 (8,5%)	84 (71,2%) 2 (1,7%)	0,000*	20 (16,9%) 11 (9,3%)	86 (72,9%) 1 (0,8%)	0,000*	22 (18,6%) 10 (8,5%)	84 (71,2%) 2 (1,7%)	0,000*
PTH-I INTRA REC DISMINUIDO NORMAL	14 (11,9%) 11 (9,3%)	8 (6,8%) 2 (1,7%)	10 (8,5%) 73 (61,9%)	0,000*	29 (24,6%) 3 (2,5%)	83 (70,3%) 3 (2,5%)	0,196	27 (22,9%) 4 (3,4%)	85 (72%) 2 (1,7%)	0,021*	29 (24,6%) 3 (2,5%)	83 (70,3%) 3 (2,5%)	0,196
PTH-I MAÑANA 1 REC DISMINUIDO NORMAL	13 (11%) 12 (10,2%)	10 (8,5%) 0 (0,0%)	8 (6,8%) 75 (63,6%)	0,000*	10 (8,5%) 22 (18,6%)	2 (1,7%) 84 (71,2%)	0,000*	11 (9,3%) 20 (16,9%)	1 (0,8%) 86 (72,9%)	0,000*	10 (8,5%) 22 (18,6%)	2 (1,7%) 84 (71,2%)	0,000*

Tabla 2. Relación de las variables con las diferentes pruebas diagnósticas. (\*)= p menor de 0,05.

En la **Tabla 3**, se obtienen los parámetros de validez de las tres pruebas diagnósticas. En el caso de la *PTH-i intraoperatoria*, para diferenciar si el paciente presenta normocalcemia e hipocalcemia, muestra especificidad del 88'2%. Para diferenciar si existe clínica, muestra bastante sensibilidad, 83'3%. Además, en este caso también existe un alto valor predictivo negativo del 97'7%. El cociente de probabilidad positivo es bastante bajo (11'8%) a la hora de conocer si tiene los niveles del calcio disminuidos o no. El índice de exactitud es similar en ambas caracterizaciones, siendo 80,2% para diferenciar los niveles del calcio y 79'9% en la determinación de hipocalcemia clínica.

En la *PTH-i la mañana 1*, destacar que para la distinción de normocalcemia y hipocalcemia se observa bastante especificidad (89'5%) y un bajo cociente de probabilidad positivo (10'5%). En la diferenciación de hipocalcemia asintomática o sintomática, queda demostrado que existe alta sensibilidad de esta prueba (91'7%), alto valor predictivo negativo (98'9%) y muy bajo cociente de probabilidad negativo (8'3%). El índice de exactitud es similar para ambos (82% y 82'2%).

Respecto a la *calcemia corregida la mañana 1*, destacaría el alto valor predictivo negativo para diferenciar entre hipocalcemia clínica y subclínica (97,4%).

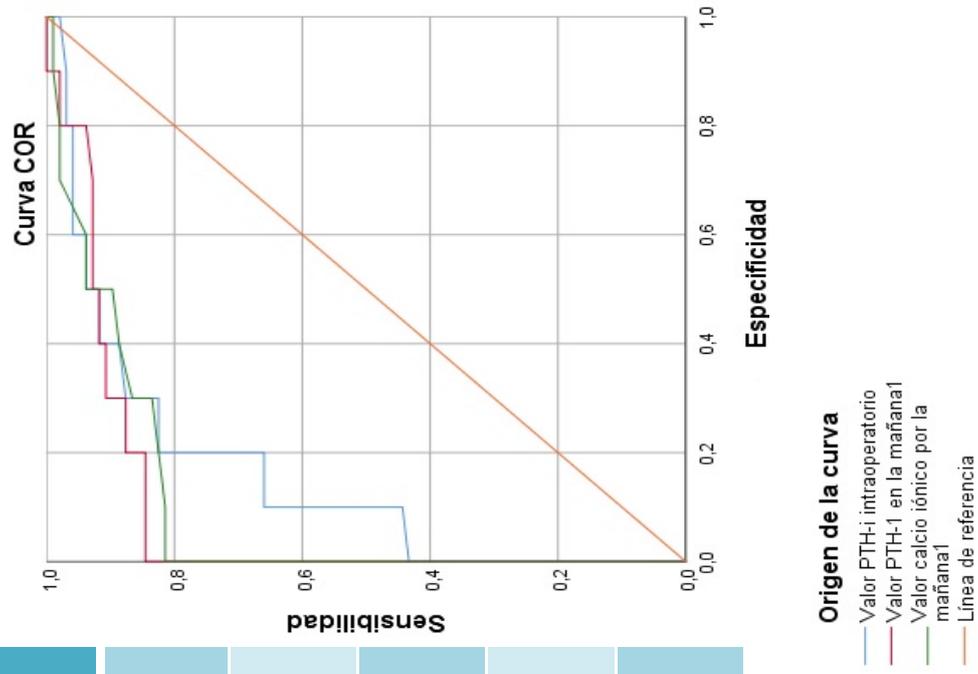
Finalmente, se han calculado las curvas ROC para obtener el rendimiento diagnóstico y determinar los puntos de corte a partir de sus coordenadas (**Figura 3**). El área bajo la curva (AUC) de la *PTH-i intraoperatoria* es 0'852, por tanto tiene una exactitud moderada. Con un intervalo de confianza del 95%, la media poblacional se encuentra entre 0'740 y 0'964. Referente a la *PTH-i postoperatoria en la mañana 1* y *calcemia corregida la mañana 1*, sí que tienen una discriminación muy exacta, ya que la AUC es 0'916 y 0'915 respectivamente. Con un intervalo de confianza del 95% la *PTH-i la mañana 1* tiene una media poblacional que comprendida entre 0'861 y 0'971 y la media de la *calcemia corregida la mañana 1* entre 0'857 y 0'973. El punto de corte seleccionado para la *PTH-i intraoperatoria*, con una sensibilidad del 82'5% y especificidad del 80%, es 11'55 pg/ml. Para la *PTH-i la mañana 1*, el punto de corte es 10'60 pg/ml, con una sensibilidad de 84'5% y especificidad del 80%. En el caso de la *calcemia corregida la mañana 1*, su punto de corte es 7,73 mg/ml y mostrando una sensibilidad del 81,4% y especificidad del 90%.

	PTH-I INTRAOPERATORIA				PTH-I MAÑANA 1				CALCEMIA CORREGIDA MAÑANA 1	
	NORMOCALCEMIA- HIPOCALCEMIA	HIPOCALCEMIA- ASINTOMÁTICA- SINTOMÁTICA	VALOR	IC 95%	NORMOCALCEMIA- HIPOCALCEMIA	HIPOCALCEMIA- ASINTOMÁTICA- SINTOMÁTICA	VALOR	IC 95%	VALOR	IC 95%
<b>SENSIBILIDAD</b>	62,9 %	83,3%	46,3%-76,8%	55,2%-95,3%	65,7%	83,3%	49,2%-79,2%	91,7%	83,3%	55,2%-95,3%
<b>ESPECIFICIDAD</b>	88,2 %	79,2%	79%- 93,6%	70,6%-85,9%	89,5%	79,2%	80,6%-94,6%	81,1%	74,7%	65,4%-82,3%
<b>VALOR PREDICTIVO POSITIVO</b>	71%	31,3%	53,4%-83,9%	18%-48,6%	74,2%	31,3%	56,8%-86,3%	35,5%	28,6%	16,3%-45,1%
<b>VALOR PREDICTIVO NEGATIVO</b>	83,8%	97,7%	74,2%-90,3%	91,9%-99,4%	85%	97,7%	75,6%-91,2%	98,9%	97,4%	90,9%-99,3%
<b>COCIENTE DE PROBABILIDAD POSITIVO</b>	11,8%	20,8%	6,4%- 21%	14,1%-29,4%	10,5%	20,8%	5,4%-19,4%	18,9%	25,3%	17,3%-34,6%
<b>COCIENTE DE PROBABILIDAD NEGATIVO</b>	37,1%	16,7%	23,2%- 53,7%	4,7%-44,8%	34,3%	16,7%	20,8%-50,8%	8,3%	16,7%	4,7%-44,8%
<b>ÍNDICE DE EXACTITUD</b>	80,2%	79,7%	71,8%-86,5%	31,5%-85,9%	82%	79,7%	73,8%-88%	82,2%	75,7%	66,9%-82,7%
<b>ÍNDICE DE YODEN</b>	0,5	0,6			0,6	0,6		0,7	0,6	

**Tabla 3.** Valoración de las tres pruebas diagnósticas en relación con la hipocalcemia

Variables de resultado de prueba	Valor de PTH-i intraoperatorio	Valor de PTH-i en la mañana 1	Valor de calcio iónico por la mañana 1
Área	0,852	0,916	0,908
Desv. Error	0,057	0,028	0,031
Límite inferior	0,740	0,861	0,848
Límite superior	0,964	0,971	0,969

Significación asintótica
95% de intervalo de confianza asintótico



**Figura 3.** Área bajo la curva y curva COR.

## 4. DISCUSIÓN

La frecuencia de hipocalcemia en el postoperatorio de una TT en la población adulta reportada en la bibliografía se encuentra alrededor del 30%, siendo la complicación más frecuente de esta cirugía, aunque es transitoria en la mayoría de los casos<sup>7</sup>. En este estudio, la frecuencia de hipocalcemia total ha sido de 29'7%, 8'5% de casos con hipocalcemia clínica y 21'2 % con hipocalcemia asintomática. Se han analizado diferentes aspectos perioperatorios como posibles factores de riesgo de hipocalcemia, observando que el sexo y la edad son variables que no muestran asociación significativa respecto a los valores del calcio y PTH-i del paciente. Sands *et al.* informó en 2011 que el sexo femenino es un factor de riesgo específico para el desarrollo de la hipocalcemia y que podría estar asociado a los efectos de los esteroides femeninos en el metabolismo de la PTH<sup>12</sup>. En este estudio existe mayor número de pacientes de sexo femenino con hipocalcemia e hipoparatiroidismo, pero no se podría asociar la hipocalcemia a este sexo, puesto que el porcentaje de pacientes de sexo femenino es mayor que el del masculino. En el caso de pacientes en tratamiento con la L-tiroxina, es decir, los pacientes con hipotiroidismo clínico, no se ha visto relación significativa con el calcio y la PTH-i, si bien es cierto, que el número de casos es reducido. En cuanto a los pacientes con hipertiroidismo, es decir, los que llevan tratamiento con antitiroideos, sí que se observa relación significativa con la hipocalcemia, tanto sintomática como asintomática. En otros estudios, se indica que los pacientes con tiroiditis presentan mayor riesgo de padecer hipoparatiroidismo permanente<sup>13</sup> tras la cirugía.

En cuanto a las determinaciones de la calcemia, en este trabajo todos los valores presentan asociación significativa con las dos mediciones de la PTH-i, exceptuando la hipocalcemia asintomática con la *PTH-i la mañana 1*. Por tanto, en nuestro estudio este medidor no nos serviría para predecir qué pacientes tendrán los niveles de calcio bajos sin clínica. La variable estancia presenta también una fuerte relación con la hipocalcemia sintomática, con una media de 6'1 días, frente a los pacientes con hipocalcemia o normocalcemia, en los que sus medias son de 1'76 y 1'38 días, respectivamente. El rango de la estancia en los pacientes con normocalcemia es considerablemente mayor de lo esperable, dado que un paciente permaneció 13 días ingresado por parálisis de dilatadores que precisó una traqueotomía de urgencia. La función tiroidea, la anatomía patológica y los tiempos quirúrgicos, son variables independientes. La realización de vaciamientos influye en el valor de la *PTH-i postoperatoria*, sin embargo, no tienen relación con la *PTH-i intraoperatoria* ni con los niveles de calcemia. Comparando con otras investigaciones, encontramos que los

vaciamientos centrales sí que guardan relación con el descenso de la *PTH-i* (dado el mayor riesgo de lesión de glándulas paratiroides), pero los vaciamientos laterales no influyen. En algunos estudios se ha comprobado que el fosfato tiene una correlación negativa con la *PTH-i* en circulación después de la cirugía. Los cambios de los niveles del fosfato consecuentemente a la alteración de los niveles de la *PTH-i* se detectan casi de inmediato, mientras que los cambios de los niveles del calcio suelen retrasarse<sup>13</sup>. Esta diferencia de temporalidad, hace que el fosfato pueda ser un predictor potencialmente valioso de la hipocalcemia posterior, siendo un tema interesante para futuros estudios.

Como ya se ha señalado, en la TT la complicación más frecuente es el hipoparatiroidismo, pudiendo producir una hipocalcemia sintomática o asintomática después de la intervención. Este retraso diagnóstico, produce alargamientos innecesarios de la estancia hospitalaria, y administración de suplementos de calcio y vitamina D no exentos de morbilidades.

Está bien documentada la utilidad de la determinación de la *PTH-i* intraoperatoria en el control postoperatorio del tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo<sup>14,15</sup>. Díez<sup>16</sup> en 2009, publicó un estudio sobre la determinación de *PTH-i* intraoperatoria en suero como factor predictivo de hipocalcemia tras TT. Sin embargo, no hay muchas publicaciones que evidencien su utilidad como predictor de la hipocalcemia en la TT. Por este motivo y dado que cada vez es más común el alta precoz tras la tiroidectomía, se ha estudiado la *PTH-i* intraoperatoria como detector temprano de la hipocalcemia, puesto que su vida media es de 2 a 4 minutos. Según algunos trabajos, la determinación de *PTH-i* intraoperatoria complementada con factores de riesgo clínicos, proporciona un algoritmo de máxima sensibilidad para identificar a los pacientes que puedan precisar una observación más cercana. De esta forma, se podría dar el alta a los pacientes de forma más precoz y segura, proporcionando mejor calidad de vida y menor morbilidad relacionada con el tratamiento con calcio y vitamina D. Además, también se produciría un beneficio económico, con ausencia de análisis y medicación suplementarios, acortando el tiempo de hospitalización en los casos en los que no fuera necesario.

En el estudio presente, la prueba con mayor sensibilidad para diferenciar entre normocalcemia e hipocalcemia ha sido la *PTH-i la mañana 1* (65'7%, con IC al 95%: 49'2%-79'2%), con un resultado ligeramente superior al de la *PTH-i intraoperatoria* (62'9%, con IC al 95%: 46'3%-76'8%). La especificidad para detectar hipocalcemia ha sido ligeramente superior en la *PTH-i la mañana 1* (89,5% frente a 88,2% de la *PTH-i*

*intraoperatoria*). La prueba más sensible y específica para diferenciar entre hipocalcemia asintomática y sintomática es la *PTH-i la mañana 1* (91'7%, con IC al 95%:64'6%-98'5%). Sin embargo, esta prueba es poco sensible, lo mismo que la *PTH-i intraoperatoria*, para la predicción de hipocalcemia. Pese a ello, la *PTH-i la mañana 1* es bastante específica para detectar los niveles bajos de calcio. En otros estudios, la *PTH-i intraoperatoria* ha tenido más sensibilidad y especificidad para detectar hipocalcemia que la *PTH-i postoperatoria*, con resultados igualmente precisos desde los 10 minutos a las 6 horas posteriores a la intervención<sup>17</sup>. No obstante, en otros estudios ambas mediciones de PTH-i han sido equivalentes clínicamente, aunque consideran la *PTH-i intraoperatoria* la mejor prueba por las ventajas de tener la predicción una hora después de la cirugía<sup>18</sup>.

Respecto a nuestro trabajo, la *PTH-i la mañana 1* tiene un valor predictivo negativo casi del 100% en la detección de hipocalcemia clínica. Sin embargo, el valor predictivo no es tan elevado cuando se trata de detectar la hipocalcemia frente a la normocalcemia, tanto para la *PTH-i intraoperatoria* como para la *PTH-i la mañana 1*. En otras investigaciones, se ha observado que el valor predictivo para niveles bajos de calcio es de 100%, aunque presentan una deficiente especificidad<sup>13</sup>.

Tras realizar las curvas ROC, consideramos que el valor de corte de la *PTH-i intraoperatoria* que permitiría un alta precoz sin riesgo de hipocalcemia, con máxima sensibilidad y especificidad, sería 11'55 pg/ml, algo más elevado que el indicado en otras investigaciones en las que el valor de corte ha estado próximo a 9 pg/ml. Con valores superiores, los pacientes podrían ser dados de alta al día siguiente de la cirugía. Con niveles menores, se necesitaría una supervisión más estrecha<sup>17</sup>, desaconsejando el alta precoz. Respecto al valor de corte más específico para la *PTH-i la mañana 1*, en nuestro estudio es 10,60 pg/ml., siendo 7 pg/ml en otros estudios<sup>13</sup>. En el caso de la *calcemia corregida la mañana 1*, su punto de corte es 7'73 mg/ml y tiene una sensibilidad del 81'4% y una especificidad del 90%.

Debemos señalar que si elegimos un punto de corte muy bajo, se obtendrían muchos falsos negativos, por lo que se trataría de una prueba muy sensible, pero poco específica. Por el contrario, si elegimos un punto de corte muy alto, se obtendrían muchos falsos positivos, con poca sensibilidad y mucha especificidad. En aquellos casos en que los inconvenientes de los falsos positivos sean menores que los de los falsos negativos, nos interesará una prueba con mucha especificidad, por lo que elegiremos puntos de corte situados más a la izquierda de la curva. Cuando sea preferible tener más falsos negativos que falsos positivos, nos interesará que la prueba

sea más sensible, por lo que elegiremos puntos de corte más a la derecha. En los casos, como en nuestro estudio, donde queremos maximizar sensibilidad y especificidad conjuntamente, el mejor punto de corte será el punto más próximo al ángulo superior izquierdo de la gráfica.

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. Pese a que este estudio se ha realizado en una muestra considerable de pacientes, el número de ellos que presentaban hipocalcemia era muy limitado. Para mejorar el estudio, se debería aumentar el número de pacientes y ampliar el tiempo de medición de la PTH-i y del calcio, puesto que en algunos de los pacientes cabría la posibilidad de que se desarrollara una hipocalcemia más tardía.

## 5. CONCLUSIÓN

A pesar de que en alguna bibliografía, la determinación de *PTH-i intraoperatoria* tiene una sensibilidad del 89% al 97% para predecir los niveles de calcio postoperatorios, en nuestro estudio, sin embargo, la sensibilidad fue del 62'9% para diferenciar normocalcemia de hipocalcemia, con una especificidad del 88,2%, resultados sólo ligeramente inferiores a los de la *PTH-i la mañana 1*.

El parámetro que mejor predice la hipocalcemia en nuestro estudio es la *PTH-i la mañana 1*, con un valor de corte de 10,60 pg/ml, aunque la sensibilidad y especificidad son sólo muy ligeramente superiores a los de la *PTH-i intraoperatoria*. La calcemia corregida también tiene buena validez diagnóstica para la detección de hipocalcemia clínica. Además, se ha comprobado que los vaciamientos ganglionares y los casos de hipertiroidismo son factores de riesgo útiles para la predicción de la hipocalcemia.

La determinación de *PTH-i intraoperatoria* no ofrece mayores ventajas que la determinación de *PTH-i la mañana 1* en cuanto a sensibilidad y especificidad. Podemos considerarlas equivalentes clínicamente, aunque con diferentes niveles de corte. Esto implicaría que una sola determinación de *PTH-i intraoperatoria* con valor superior a 11'55 pg/ml, o una sola determinación de PTH-i a las 20 horas tras la TT superior a 10'60 pg/dl, podría emplearse con cautela como única determinación para planificar el alta a las 24 horas de la cirugía en la mayoría de los casos, con las pertinentes recomendaciones al paciente acerca de los signos de alarma, como

parestesias y hormigueos en extremidades, con objeto de identificar precozmente los signos de hipocalcemia.

## 6. BIBLIOGRAFIA

1. Trastornos en el Metabolismo del Calcio [Internet]. Libros virtuales intramed .Recuperado a partir de : [https://www.intramed.net/sitios/librovirtual1/pdf/librovirtual1\\_29.pdf](https://www.intramed.net/sitios/librovirtual1/pdf/librovirtual1_29.pdf)
2. Monasterio Asteinza J, Benavides Alonso A. Patología tiroidea en contingencia común [trabajo final de máster en Internet]. Universitat de Barcelona; 2006-2007. Recuperado a partir de: <http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/7123/1/ESTUDIO%20SOBRE%20PATOLOGIA%20TIROIDEA.pdf>
3. Aslam R, Steward D. Surgical Management of Thyroid Disease.[Internet]. América del Norte:Elsevier; 2010.p.273–283. Recuperado a partir de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20510714>
4. López-Vidaur I. Utilidad del sistema de clasificación TI-RADS en el manejo del nódulo tiroideo [Internet]. Sociedad Española de Radiología Médica. 2014 [citado 5 de diciembre de 2018]. Recuperado a partir de: <http://epos.myesr.org/poster/seram2014//S-1170>
5. Pinto-Blázquez J, del Valle-Manteca A, Solera-Arroyo JC,Cuesta-Martínez L, Ursúa-Sarmiento I, Baizán-García MJ..Sistema Bethesda en el diagnóstico citopatológico de la patología de tiroides [Internet]. Servicio de Anatomía Patológica. Grupo de investigación de patología de glándulas tiroides y paratiroides. Complejo Asistencial de Zamora. Recuperado a partir de: <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:yIsbQG4328cJ:https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/4756769.pdf+&cd=1&hl=es&ct=clnk&gl=es>
6. Pérez Sola MJ, Parra Montoya F. Protocolo asistencial disfunción tiroidea [Internet]. Área de Gestión Sanitaria Norte de Almería [citado 7 de Junio 2017]. Recuperado a partir de: <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hinmaculada/web/servicios/mi/FICHEROS/documentos%20de%20interes/Acuerdos%20con%20otras%20UGC/Tiroides%202017%20Definitivo.pdf>
7. Panieri E, Fagan J. Atlas de acceso abierto de técnicas quirúrgicas en

- otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello. University of Cape Town: Cape Town, South Africa;2018.Recuperado a partir de: <https://vula.uct.ac.za/access/content/group/ba5fb1bd-be95-48e5-81be-586fbaeba29d/Tiroidectom%C3%ADa.pdf>
8. Pérez JA, Venturelli F. Complicaciones de la cirugía tiroidea [Internet]. Universidad Austral de Chile. Recuperado a partir de: <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:Y4Dq-tpdHQoJ:mingaonline.uach.cl/pdf/cuadrcir/v21n1/art12.pdf+&cd=1&hl=es&ct=clnk&gl=es>
  9. Gupta S, Chaudhary P, Durga CK, Naskar D. Validation of intra-operative parathyroid hormone and its decline as early predictors of hypoparathyroidism after total thyroidectomy: A prospective cohort study.[Internet] *International Journal of Surgery*. Junio de 2015; 18: 150-3.
  10. Fathey H, Fawaz S, El-Ashri A, Youssef T, & Othman HB. Intraoperative parathyroid hormone as an indicator for parathyroid gland preservation in thyroid surgery. *Swiss Medical Weekly* [Internet]. Noviembre de 2011; 141(4546). Recuperado a partir de: <https://smw.ch/en/article/doi/smw.2011.13299/>
  11. Presentación - Portal\_LaPlana [Internet]. Recuperado a partir de: <http://www.laplana.san.gva.es/presentacion1>
  12. Algarni M, Alzahrani R, Dionigi G, Hadi A, AlSubayea H.Parathyroid hormone and serum calcium levels measurements as predictors of postoperative hypocalcemia in total thyroidectomy [Internet].13 de junio de 2017. Recuperado a partir de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5676174/>
  13. Wang J-B, Sun H-L, Song C-Y, & Gao L. Association between Decreased Serum Parathyroid Hormone after Total Thyroidectomy and Persistent Hypoparathyroidism. *Med Sci Monit* [Internet]. Abril de 2015; 21: 1223-31.
  14. García-Santos EP, Martín-Fernández J, Gil-Rendo A, Menchén-Trujillo B, Martínez de Paz F, Manzanares-Campillo MC, et al. Determinación rápida intraoperatoria de la paratirina intacta en la cirugía del hiperparatiroidismo primario. La experiencia en nuestro centro [Internet], *EndocrinolNutr*. 2014; 61(1):3-8.

15. Pino-Rivero V, Pisón E, Marqués-Rebollo L, Ambel-Albarrán A, Blasco-Huelva A. Determinación de PTHi en la cirugía del hiperparatiroidismo. Nuestra experiencia [Internet]. Acta Otorrinolaringol, España 2001; 52: 676-680.
16. Díez-Alonso M, Sánchez-López JD, Sánchez-Seco MI, Peña-Tomás L, Jiménez R, Arribas-Gómez I, et al. Determinación de paratirina en suero como factor predictivo de hipocalcemia tras tiroidectomía total. España. 2009; 85(2): 96-102.
17. Reddy AC, Chand G, Sabaretnam M, Mishra A, Agarwal G, Agarwal A, et al. Prospective evaluation of intra-operative quick parathyroid hormone assay as an early predictor of post thyroidectomy hypocalcaemia [Internet]. International Journal of Surgery. Octubre de 2016; 34: 103-8.
18. White MG, James BC, Nocon C, Nagar S, Kaplan EL, Angelos P, et al. One-Hour PTH after Thyroidectomy Predicts Symptomatic Hypocalcemia [Internet]. J Surg Res. Abril de 2016; 201(2): 473-9.