



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
Programa de Doctorado Ciencias de la Salud

Valor predictivo de la hormona paratiroidea y el
calcio sérico en la detección precoz del
hipoparatiroidismo posttiroidectomía

Autora:

Ana Giribet Fernández-Pacheco

Director:

Dr. D. Francisco García-Purriños García

Murcia, Noviembre de 2020



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO
Programa de Doctorado Ciencias de la Salud

Valor predictivo de la hormona paratiroidea y el
calcio sérico en la detección precoz del
hipoparatiroidismo posttiroidectomía

Autora:

Ana Giribet Fernández-Pacheco

Director:

Dr. D. Francisco García-Purriños García

Murcia, Noviembre de 2020



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE LA TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

El Dr. D. Francisco García-Purriños García como Director de la Tesis Doctoral titulada “Valor predictivo de la hormona paratiroidea y el calcio sérico en la detección precoz del hipoparatiroidismo posttiroidectomía” realizada por Dña. Ana Giribet Fernández-Pacheco en el Departamento de Ciencias de la Salud, **autoriza su presentación a trámite** dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, para dar cumplimiento al Real Decreto 99/2011, 1393/2007, 56/2005 y 778/98, en Murcia a 9 de Noviembre de 2020.

RESUMEN

Introducción

El hipoparatiroidismo es la complicación más frecuente del posoperatorio de la tiroidectomía total y se debe a la extirpación inadvertida, devascularización o manipulación excesiva de las glándulas paratiroides. La hipocalcemia se presenta la mayoría de veces con síntomas leves y autolimitados, pero puede producir complicaciones potencialmente letales como el laringoespasma y las arritmias, siendo la principal causa de hospitalizaciones prolongadas. Es por ello que la predicción temprana de la función paratiroidea y el tratamiento inmediato son necesarios para minimizar las complicaciones y morbilidad relacionadas con la hipocalcemia y reducir la estancia hospitalaria.

Objetivos

El objetivo principal de este estudio fue evaluar la capacidad predictiva de la hormona paratiroidea y calcio sérico en el posoperatorio de la tiroidectomía total para la elaboración de un protocolo eficiente y estandarizado, capaz de identificar a los pacientes con alto riesgo de hipocalcemia significativa para iniciar el tratamiento sustitutivo lo antes posible, y a los pacientes con bajo riesgo de padecerla, poder ser dados de alta de forma segura dentro de las 24 horas posteriores a la cirugía. El objetivo secundario fue identificar predictores clínicos de hipoparatiroidismo temporal y permanente.

Metodología

Se realizó un estudio retrospectivo de pacientes intervenidos de tiroidectomía total entre enero de 2017 y enero de 2020. Se excluyeron pacientes con hipo o hiperparatiroidismo preoperatorio, insuficiencia renal o en tratamiento con fármacos que afectaran a la homeostasis del calcio. Se midieron los niveles posoperatorios de calcio sérico (Ca), albúmina y hormona paratiroidea intacta (PTHi) 4, 24 y 48 horas después de la cirugía y luego periódicamente en pacientes que desarrollaron hipocalcemia posoperatoria. Además, se comparó a los pacientes hipoparatiroides (Ca <8,0 mg/dL, PTHi <15 pg/mL o con síntomas relacionados con la hipocalcemia) con pacientes normoparatiroides. El seguimiento se llevó a cabo durante un mínimo de 6 meses.

Resultados

Nuestra población de estudio estuvo compuesta por 94 pacientes. Las tasas de hipoparatiroidismo posoperatorio temporal y permanente fueron del 51,06% y

6,38% respectivamente. La determinación de PTHi y calcio 24 horas tras la intervención fueron los predictores más fiables de hipoparatiroidismo transitorio posttiroidectomía (AUC = 0,933, $p < 0,001$ y AUC = 0,904, $p < 0,001$, respectivamente, calculado mediante las curvas ROC). Valores de PTHi ≥ 29 pg/mL predijeron un metabolismo paratiroideo normal (especificidad del 93%), por lo que los pacientes podrían ser dados de alta sin tratamiento en la primera mañana del posoperatorio. Valores de PTHi ≤ 12 pg/mL (sensibilidad 100%) predijeron una disfunción paratiroidea y la necesidad de suplementos de calcio. En pacientes con metabolismo paratiroideo incierto (PTHi 12-29 pg/mL) tuvimos en cuenta el nivel de calcio para valorar el riesgo de hipocalcemia. El valor de calcio que mostró la mayor sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo en la predicción de hipocalcemia fue el de 8,16 mg/dL (96%, 77%, 80% y 95%, respectivamente). La enfermedad de Graves, otras complicaciones como la hemorragia o la evidencia de glándulas paratiroideas extirpadas inadvertidamente han demostrado ser predictores independientes de hipoparatiroidismo (todos ellos con una $p < 0,05$).

Conclusiones

La medición combinada de los niveles de PTHi y calcio 24 horas después de la tiroidectomía es un método fiable, seguro y eficiente para el control del hipoparatiroidismo posttiroidectomía. Nuestro protocolo reduce el número de pruebas bioquímicas y la duración de la estancia hospitalaria, y permite identificar a los pacientes con riesgo de hipocalcemia clínica de forma precoz, estimando la necesidad y dosis de suplementos de calcio y vitamina D.

Palabras clave

Hormona paratiroidea, calcio, hipoparatiroidismo, tiroidectomía total.

ABSTRACT

Introduction

Hypoparathyroidism is the most common complication following total thyroidectomy resulting from erroneous resection, manipulation or devascularization of the parathyroid glands. Postoperative hypocalcemia is the main cause of prolonged hospitalizations and it may be asymptomatic and self-limiting but can cause life-threatening complications such as laryngospasm and cardiac arrhythmias. Thus early prediction of parathyroid function and immediate management is necessary to minimize the morbidity, complications of hypocalcemia and hospital days.

Objectives

The main purpose of this study was to determine if postoperative parathyroid hormone and calcium levels after total thyroidectomy can be used to work out an efficient and standardized algorithm that identifies patients with high risk to develop significant hypocalcemia who necessitate supplementation treatment and patients with low risk to be safely discharged within 24 hours after surgery. Another objective was to identify clinical predictors of temporary and long-term postoperative hypoparathyroidism.

Methodology

We conducted a retrospective study of consecutive patients who underwent total thyroidectomy from January 2017 to January 2020. Patients with parathyroid disease, renal failure or being treated with drugs which affect calcium homeostasis were excluded from the study. Postoperative serum calcium (sCa), albumin and intact parathyroid hormone (iPTH) levels were measured 4, 24 and 48 hours after surgery and then periodically in patients developing postoperative hypocalcemia. Patients who had hypoparathyroidism (sCa <8.0 mg/dL, iPTH < 15 pg/mL or the development of hypocalcemia-related symptoms) were compared with normparathyroid patients. Follow-up was performed during 6 months postoperatively.

Results

Our study population was made up of 94 patients. The temporary and long-term postoperative hypoparathyroidism rates were 51,06% and 6,38% respectively. The 24-h postoperative iPTH and calcium were the most reliable predictors of post-thyroidectomy transient hypoparathyroidism (AUC = 0.933, $p < 0,001$ and AUC =

0.904, $p < 0.001$, respectively, calculated using ROC curves). $iPTH \geq 29$ pg/mL predicted a normal parathyroid metabolism (specificity 93%), so patients could be discharge without treatment on the morning of postoperative 1. $iPTH \leq 12$ pg/mL (sensitivity 100%) predicted a disturbed parathyroid metabolism and the need for calcium supplements. Patients with uncertain parathyroid metabolism ($iPTH$ 12-29 pg/mL) need calcium levels for the management. The cut-off sCa 8,16 mg/dL showed the highest sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value in predicting hypocalcemia (96%, 77%, 80% and 95%, respectively). Graves disease, another complications like hemorrhage or evidence of parathyroid gland removal are all independent predictors of hypoparathyroidism (all $P < 0,05$).

Conclusions

The combined measurement of $iPTH$ and calcium levels 24 hours after thyroidectomy is a reliable, safe and adequate method for the effective management of plausible post-thyroidectomy hypocalcemia. Our protocol reduce biochemical tests and the length of hospital stay and allow selecting patients for an early and stipulate the need, nature and dose of calcium and vitamin D supplements.

Keywords

Parathyroid hormone, Calcium, Hypoparathyroidism, Total thyroidectomy.

AGRADECIMIENTOS

Escribir estas frases de agradecimiento suponen el punto final de mi tesis. Me gustaría dedicarla a todos los que me han apoyado en mis momentos difíciles.

Deseo agradecer en primer lugar al director de esta tesis, el doctor Francisco García-Purriños García, por su disponibilidad, atención, profesionalidad y amabilidad demostrada. Por despertar en mí el interés investigador, impulsarme a realizar este proyecto y ofrecerme la oportunidad de desarrollarme profesionalmente en este hospital.

A mis compañeros del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital de los Arcos, por su fantástica colaboración, por estar siempre dispuestos a ayudarme, por sus ideas y sugerencias.

A mis compañeros y amigos del Ramón y Cajal por haber dedicado tanto esfuerzo en mi formación como otorrinolaringóloga y haberme transmitido la ilusión por la especialidad.

Un agradecimiento especial a mis padres, Álvaro y Pilar, por guiarme desde el primer día y ser mi mayor ejemplo a seguir, por sus sabios consejos y su capacidad de escucha, estando siempre a mi lado, animándome e interesándose por lo que hago.

A mis hermanos, Álvaro y Marina, por el apoyo constante y afectuoso de cada día, por sus enseñanzas y respeto a lo largo de mi carrera. A Álvaro y María Ángeles por llenarme de vida y alegría con sus sonrisas.

A Guillermo por su inmensa ayuda, paciencia, consejos y cariño. Por su apoyo incondicional durante más de media vida.

A mis amigos, por todos los momentos vividos juntos.

Gracias a todos vosotros he realizado este trabajo no solo con pasión, sino con alegría. Esta tesis está dedicada a vosotros. ¡Gracias!

"Nunca rompas el silencio si no es para mejorarlo".
Ludwig van Beethoven (1770-1827)

ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN	31
1.1 EMBRIOLOGÍA Y ANATOMÍA QUIRÚRGICA DE LA GLÁNDULA TIROIDES Y PARATIROIDES.....	33
1.1.1 Embriología de la glándula tiroides.....	33
1.1.2 Anatomía de la glándula tiroides	35
1.1.3 Embriología de las glándulas paratiroides	39
1.1.4 Anatomía quirúrgica de las glándulas paratiroides	39
1.2 HISTOLOGÍA DE LA GLÁNDULA PARATIROIDES.....	40
1.3 FISIOPATOLOGÍA DE LA GLÁNDULA PARATIROIDES	42
1.3.1 Hipoparatiroidismo	42
1.3.2 Hiperparatiroidismo	43
1.4 HORMONA PARATIROIDEA	44
1.4.1 Química de la hormona paratiroidea.....	44
1.4.2 Determinación clínica de la hormona paratiroidea.	45
1.4.3 Regulación de la secreción de la paratohormona	46
1.4.4 Acciones de la hormona paratiroidea.....	47
1.5 CIRUGÍA DE LA GLÁNDULA TIROIDES	49
1.5.1 Indicaciones de tiroidectomía total.....	49
1.5.2 Estudio preoperatorio en la tiroidectomía total	51
1.5.3 Técnica quirúrgica.....	52
1.5.4 Autotrasplante de glándula paratiroides.....	54
1.5.5 Complicaciones de la tiroidectomía	55
1.6 HIPOPARATIROIDISMO POSTQUIRÚRGICO	57
1.6.1 Definición	57
1.6.2 Etiología y factores de riesgo	58

1.6.3	<i>Clínica y diagnóstico</i>	59
1.6.4	<i>Tratamiento del hipoparatiroidismo agudo</i>	59
1.6.5	<i>Tratamiento del hipoparatiroidismo permanente</i>	61
1.7	PROCOLOS EN EL POSOPERATORIO DE LA TIROIDECTOMÍA.	64
1.7.1	<i>Administración sistemática de calcio</i>	64
1.7.2	<i>Determinación de niveles de calcio</i>	65
1.7.3	<i>Determinación de niveles de PTH</i>	68
1.7.4	<i>Determinación de PTH y calcio sérico</i>	70
1.8	CONSENSOS SOBRE EL HIPOPARATIROIDISMO.....	72
1.8.1	<i>Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello y Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición</i>	72
1.8.2	<i>Asociación Americana de Tiroides</i>	75
1.8.3	<i>Sociedad Francesa de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello</i>	75
2.	JUSTIFICACIÓN	79
3.	HIPÓTESIS	83
3.1	HIPÓTESIS PRINCIPAL.....	85
3.2	HIPÓTESIS SECUNDARIA.....	85
4.	OBJETIVOS.....	87
4.1	OBJETIVO PRINCIPAL	89
4.2	OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	89
5.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	91
5.1	POBLACIÓN Y DISEÑO DEL ESTUDIO	93
5.1.1	<i>Criterios de inclusión</i>	93
5.1.2	<i>Criterios de exclusión</i>	93
5.1.3	<i>Tamaño muestral</i>	93
5.2	INSTRUMENTACIÓN.....	94
5.2.1	<i>Estudio preoperatorio</i>	94
5.2.2	<i>Intervención. Técnica quirúrgica.</i>	95

5.2.3	<i>Diagnóstico bioquímico</i>	97
5.2.4	<i>Control posoperatorio y seguimiento</i>	100
5.3	PROCEDIMIENTO DE RECOGIDA Y PROCESAMIENTO DE DATOS 101	
5.3.1	<i>Variables registradas</i>	101
5.3.2	<i>Análisis estadístico</i>	102
5.4	CONSIDERACIONES ÉTICAS	103
6.	RESULTADOS	105
6.1	ANÁLISIS DESCRIPTIVO	107
6.2	CONTRASTE DE HIPÓTESIS	118
6.2.1	<i>Edad y sexo</i>	118
6.2.2	<i>Identificación y preservación de glándulas paratiroides intraoperatorio</i>	121
6.2.3	<i>Tipo de intervención y vaciamiento central</i>	124
6.2.4	<i>Complicaciones postquirúrgicas</i>	130
6.2.5	<i>Diagnóstico anatomopatológico</i>	134
6.2.6	<i>Glándulas paratiroides identificadas en el examen anatomopatológico</i>	143
6.3	CURVAS ROC Y DETERMINACIÓN DE PUNTOS DE CORTE	147
7.	DISCUSIÓN	153
8.	CONCLUSIONES	171
9.	LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	175
10.	BIBLIOGRAFÍA	179

SIGLAS Y ABREVIATURAS

<i>AMPc</i>	Adenosín monofosfato cíclico
<i>ATA</i>	American Thyroid Association
<i>AUC</i>	Área bajo la curva
<i>C-PTH</i>	Fragmentos carboxi-terminales de la hormona paratiroidea
<i>Ca</i>	Calcio sérico
<i>Ca²⁺</i>	Calcio iónico
<i>CaSR</i>	Receptor sensor de calcio
<i>E</i>	Especificidad
<i>ECLIA</i>	Test de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia
<i>FDA</i>	Food and Drug Administration
<i>HULAMM</i>	Hospital Universitario los Arcos de Mar Menor
<i>IC</i>	Intervalo de confianza
<i>IR</i>	Insuficiencia renal
<i>HPP</i>	Hiperparatiroidismo primario
<i>HPS</i>	Hiperparatiroidismo secundario
<i>MEN</i>	Neoplasia endocrina múltiple
<i>N-PTH</i>	Fragmentos amino-terminales de la hormona paratiroidea
<i>NLR</i>	Nervio laríngeo recurrente
<i>NLS</i>	Nervio laríngeo superior
<i>NM-BAPTA</i>	5-nitro-5'-metil-BAPTA

<i>PAAF</i>	Punción aspiración con aguja fina
<i>PTH</i>	Hormona paratiroidea
<i>PTHi</i>	Hormona paratiroidea intacta
<i>QTc</i>	Intervalo QT corregido
<i>rhPTH</i>	PTH recombinante humana
<i>rhPTH (1-34)</i>	Fragmento N-terminal de la PTH recombinante humana
<i>rhPTH (1-84)</i>	PTH intacta recombinante humana
<i>RIA</i>	Radioinmunoanálisis
<i>RMN</i>	Resonancia magnética nuclear
<i>ROC</i>	Receiver Operating Characteristic
<i>S</i>	Sensibilidad
<i>SHH</i>	Síndrome de Hueso Hambriento
<i>STE</i>	Surco traqueoesofágico
<i>TAC</i>	Tomografía axial computarizada
<i>TI-RADS</i>	Thyroid Imaging Reporting and Data System
<i>TSH</i>	Hormona estimulante de tiroides
<i>TZ</i>	Tubérculo de Zuckerkandl
<i>T3</i>	Triyodotironina
<i>T4</i>	Tiroxina
<i>UI</i>	Unidades internacionales
<i>V</i>	Validez
<i>VPP</i>	Valor predictivo positivo
<i>VPN</i>	Valor predictivo negativo

SEORL CCC Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello

SEEN Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Organogénesis tiroidea. Fuente Hubbard et al (2009).....	34
Figura 2. Relación del nervio recurrente con el tubérculo de Zuckerkandl y la arteria tiroidea inferior. Fuente Hubbard et al (2009).....	36
Figura 3. Esquema de la histología de la glándula paratiroides en una preparación teñida con hematoxilina-eosina. A la izquierda, a menor y a la derecha, a mayor aumento. Fuente: Eynard et al (2008).....	42
Figura 4. Efecto de la concentración plasmática de calcio sobre la PTH.....	47
Figura 5. Fórmula para determinar la disminución de PTHi según la SEORL CCC y SEEN.....	73
Figura 6. Diagrama de flujo de pacientes.....	94
Figura 7. Fotografías HULAMM de los puntos clave de la cirugía de tiroides. Las imágenes vienen referenciadas a lo largo del texto.....	97
Figura 8. Distribución de la muestra por sexo.....	107
Figura 9. Histograma de edad.....	108
Figura 10. Distribución del resultado de la PAAF de los nódulos tiroideos según el sistema Bethesda.....	109
Figura 11. Distribución de pacientes en función del tipo de intervención quirúrgica.....	110
Figura 12. Distribución de pacientes en función de si se realizó vaciamiento ganglionar central.....	110
Figura 13. Distribución del número de glándulas identificadas y preservadas durante la tiroidectomía.....	111
Figura 14. Distribución de pacientes en función de si presentaron hipoparatiroidismo temporal.....	112
Figura 15. Distribución de pacientes en función de si presentaron hipoparatiroidismo permanente.....	112
Figura 16. Distribución de pacientes en función de si presentaron síntomas o signos de hipocalcemia.....	113
Figura 17. Distribución de pacientes en función del tratamiento recibido.....	114
Figura 18. Distribución de pacientes en función de las complicaciones posoperatorias.....	115

Figura 19. Distribución del número de glándulas identificadas en el examen anatomopatológico.....	116
Figura 20. Diagrama de cajas de la progresión en el tiempo de la PTHi.....	117
Figura 21. Diagrama de cajas de la comparativa de la evolución de la PTHi en el tiempo, en pacientes con diagnóstico de hipoparatiroidismo transitorio y permanente.....	117
Figura 22. Relación entre el sexo y el hipoparatiroidismo temporal.....	120
Figura 23. Relación entre el sexo y el hipoparatiroidismo permanente.....	121
Figura 24. Relación entre el número de glándulas paratiroides identificadas y preservadas durante la cirugía y el hipoparatiroidismo temporal.....	123
Figura 25. Relación entre el número de glándulas paratiroides identificadas y preservadas durante la cirugía y el hipoparatiroidismo permanente.....	124
Figura 26. Relación entre el tipo de intervención (tiroidectomía total vs totalización) y el hipoparatiroidismo transitorio.....	126
Figura 27. Relación entre el tipo de intervención (tiroidectomía total vs totalización) y el hipoparatiroidismo permanente.....	127
Figura 28. Relación entre el vaciamiento ganglionar central y el hipoparatiroidismo temporal.....	128
Figura 29. Relación entre el vaciamiento ganglionar central y el hipoparatiroidismo permanente.....	130
Figura 30. Asociación entre el desarrollo de otras complicaciones postquirúrgicas y el hipoparatiroidismo temporal.....	132
Figura 31. Relación entre el desarrollo de otras complicaciones postquirúrgicas y el hipoparatiroidismo permanente.....	134
Figura 32. Relación entre el bocio multinodular y el hipoparatiroidismo temporal.....	136
Figura 33. Relación entre el bocio multinodular y el hipoparatiroidismo permanente.....	137
Figura 34. Relación entre la tiroiditis linfocitaria crónica y el hipoparatiroidismo temporal.....	139
Figura 35. Relación entre la tiroiditis linfocitaria crónica y el hipoparatiroidismo permanente.....	140
Figura 36. Relación entre el diagnóstico anatomopatológico de carcinoma diferenciado de tiroides y el hipoparatiroidismo temporal.....	141
Figura 37. Relación entre el diagnóstico anatomopatológico de carcinoma diferenciado de tiroides y el hipoparatiroidismo permanente.....	143

Figura 38. Relación entre el número de glándulas paratiroides identificadas en el examen anatomopatológico y el hipoparatiroidismo temporal.....	145
Figura 39. Relación entre el número de glándulas paratiroides identificadas en el examen anatomopatológico y el hipoparatiroidismo permanente.....	146

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de tumores primarios malignos de la glándula tiroides.....	50
Tabla 2. Fórmulas para la corrección de la calcemia.....	58
Tabla 3. Factores de riesgo de hipoparatiroidismo temporal y permanente.....	58
Tabla 4. Estratificación de riesgo para el hipoparatiroidismo posttiroidectomía según la SEORL CCC y SEEN.....	74
Tabla 5. Enfoque para el manejo del hipoparatiroidismo postquirúrgico según la guía ATA.....	75
Tabla 6. Valores teóricos de normalidad del calcio según el Laboratorio Clínico del HULAMM.....	99
Tabla 7. Influencia de la edad en el hipoparatiroidismo temporal y permanente.....	118
Tabla 8. Relación entre el sexo y el hipoparatiroidismo temporal.....	120
Tabla 9. Relación entre el sexo y el hipoparatiroidismo permanente.....	121
Tabla 10. Relación entre el número de glándulas paratiroides identificadas y preservadas durante la cirugía y el hipoparatiroidismo temporal.....	123
Tabla 11. Relación entre el número de glándulas paratiroides identificadas y preservadas durante la cirugía y el hipoparatiroidismo permanente.....	124
Tabla 12. Relación entre el tipo de intervención (tiroidectomía total vs totalización) y el hipoparatiroidismo transitorio.....	126
Tabla 13. Relación entre el tipo de intervención (tiroidectomía total vs totalización) y el hipoparatiroidismo permanente.....	127
Tabla 14. Relación entre el vaciamiento ganglionar central y el hipoparatiroidismo temporal.....	128
Tabla 15. Relación entre el vaciamiento ganglionar central y el hipoparatiroidismo permanente.....	130
Tabla 16. Asociación entre el desarrollo de otras complicaciones postquirúrgicas y el hipoparatiroidismo temporal.....	132

Tabla 17. Relación entre el desarrollo de otras complicaciones postquirúrgicas y el hipoparatiroidismo permanente.....	134
Tabla 18. Relación entre el bocio multinodular y el hipoparatiroidismo temporal.....	136
Tabla 19. Relación entre el bocio multinodular y el hipoparatiroidismo permanente.....	137
Tabla 20. Relación entre la tiroiditis linfocitaria crónica y el hipoparatiroidismo temporal.....	139
Tabla 21. Relación entre la tiroiditis linfocitaria crónica y el hipoparatiroidismo permanente.....	140
Tabla 22. Relación entre el diagnóstico anatomopatológico de carcinoma diferenciado de tiroides y el hipoparatiroidismo temporal.....	141
Tabla 23. Relación entre el diagnóstico anatomopatológico de carcinoma diferenciado de tiroides y el hipoparatiroidismo permanente.....	143
Tabla 24. Relación entre el número de glándulas paratiroides identificadas en el examen anatomopatológico y el hipoparatiroidismo temporal.....	145
Tabla 25. Relación entre el número de glándulas paratiroides identificadas en el examen anatomopatológico y el hipoparatiroidismo permanente.....	146
Tabla 26. Curvas ROC para el calcio y PTHi a las 4 horas de la tiroidectomía...	147
Tabla 27. Curvas ROC para el calcio y PTHi en la primera mañana tras la tiroidectomía.....	148
Tabla 28. Curvas ROC para el calcio y PTHi a las 48 horas de la tiroidectomía...	149
Tabla 29 y 30. Puntos de corte más significativos por su sensibilidad y especificidad en los valores de calcio y PTHi en la primera mañana tras la tiroidectomía.....	150
Tabla 31. Evaluación de los puntos de corte de las variables PTHi y calcio corregido a las 24 horas.....	151
Tabla 32. Requisitos para el alta hospitalaria una vez aplicado el algoritmo diagnóstico-terapéutico.....	167

ÍNDICE DE DIAGRAMAS

Diagrama 1. Algoritmo para el tratamiento de la hipocalcemia aguda posttiroidectomía según la SEORL CCC y SEEN.....	74
Diagrama 2. Propuesta de tratamiento de la Sociedad Francesa de ORL y CCC en pacientes intervenidos de tiroidectomía total.....	77
Diagrama 3. Propuesta protocolo HULAMM para el manejo del hipoparatiroidismo posttiroidectomía.....	166

1. INTRODUCCIÓN

1.1 EMBRIOLOGÍA Y ANATOMÍA QUIRÚRGICA DE LA GLÁNDULA TIROIDES Y PARATIROIDES

1.1.1 Embriología de la glándula tiroides

El desarrollo embrionario de la cabeza y el cuello depende de la formación de los *arcos branquiales o faríngeos* y comienza entre la cuarta y quinta semana de gestación. Cada arco consta de un núcleo de tejido mesenquimal, cubierto en su cara externa por ectodermo y revestido internamente por endodermo, dando lugar a la pared anterior de la faringe. Estos arcos están separados por surcos profundos conocidos como *hendiduras branquiales o faríngeas*. Simultáneamente, a lo largo de las paredes laterales del intestino faríngeo, se desarrollan unas evaginaciones denominadas *bolsas faríngeas*. Estas se introducen en el mesénquima circundante, sin establecer comunicación con las hendiduras. Las estructuras derivadas del surco faríngeo son de origen ectodérmico, mientras que las derivadas de la bolsa faríngea son de origen endodérmico^{1,2}.

La glándula tiroides se origina entre la primera y segunda bolsa faríngeas cerca de la base de la lengua. En la tercera semana de gestación, alrededor del día 20 - 24, las células endodérmicas de la pared ventral de la faringe primitiva proliferan, creando el llamado *divertículo tiroideo*. Desde la quinta semana de gestación, este divertículo en su migración caudal a lo largo de la línea media, permanece conectado a la lengua a través de un tracto fibroso denominado *conducto tirogloso*^{1,3}.

Inicialmente, el *divertículo tiroideo* es hueco y se solidifica progresivamente durante su migración, formando el *primordio tiroideo*. Este dará lugar a las células foliculares productoras de T3 (triyodotironina) y T4 (tiroxina), que representan el 70% de la glándula. El tiroides primitivo se divide en dos lóbulos en la quinta semana de gestación. Además, durante esta semana, los *cuerpos ultimobranquiales*, que surgen como dos divertículos en la pared ventral de la cuarta y quinta bolsa faríngea, se diferencian en las células C parafoliculares productoras de calcitonina. Estas células juegan un papel esencial en la homeostasis del calcio al inhibir la función de los osteoclastos, constituyendo el 30% de la glándula^{1,2}. Tradicionalmente se pensaba que las células C o parafoliculares derivaban de células de la cresta neural, pero trabajos recientes lo han cuestionado al sugerir que provienen del endodermo⁴.

Los cuerpos ultimobranquiales se desprenden de la pared faríngea y descienden para fusionarse en la región posterolateral y superior del primordio

tiroideo, formando el *tubérculo de Zuckerkandl* (TZ). Posteriormente, las células C parafoliculares se diseminan hacia la glándula, quedando limitadas en su región posterosuperior, mientras que el tercio inferior de la tiroides permanece prácticamente desprovisto de estas células².

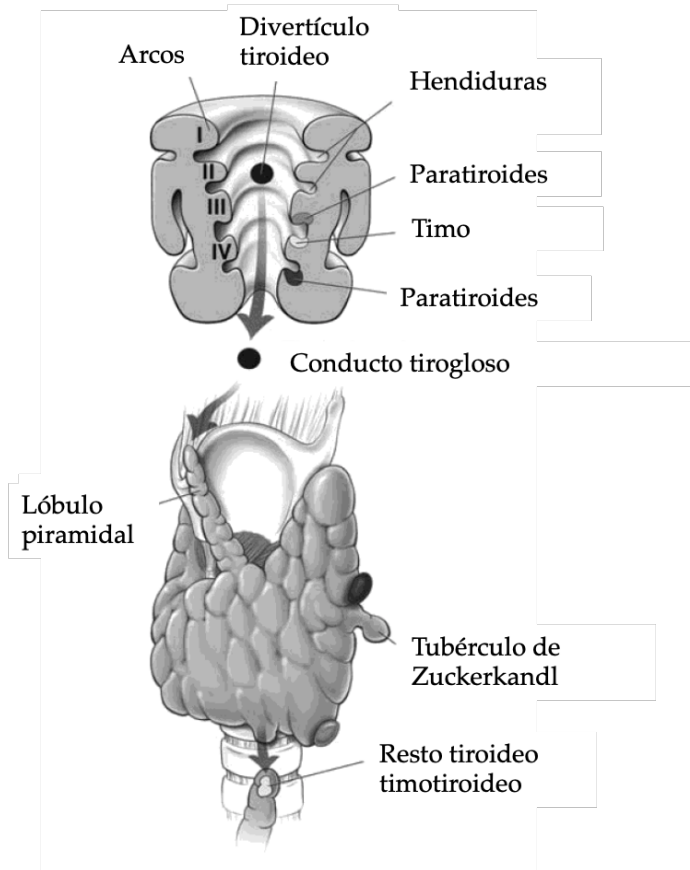


Figura 1. Organogénesis tiroidea. Fuente Hubbard et al (2009)⁵.

Sobre la séptima semana de gestación, la glándula tiroides ha alcanzado su forma y posición definitiva en el cuello. En esta semana, normalmente el conducto tirogloso degenera y desaparece, perdurando solo su orificio proximal, el *agujero ciego de Morgagni de la lengua*. Hasta en el 7% de la población, se produce una obliteración incompleta del conducto, dando lugar a quistes del conducto tirogloso, tiroides lingual o un lóbulo piramidal⁶. La diferenciación y maduración celular continúan hasta que la glándula tiroides es completamente funcional a partir de la décima o duodécima semana de desarrollo^{2,7}.

1.1.2 Anatomía de la glándula tiroides

La glándula tiroides tiene forma de ``H`` y está localizada en la parte anteroinferior del cuello, a la altura del espacio comprendido entre la quinta vértebra cervical y la primera torácica, entre la musculatura prelaríngea por delante, la laringe y la tráquea por detrás y medialmente a la vaina carotídea y el músculo esternocleidomastoideo. Es de coloración rojo pardo, con un peso medio de 15-25 gramos en adultos. Sus dimensiones varían de un sujeto a otro, con la edad y la patología subyacente, y tienen en torno a 4 cm de altura, 15-20 mm de ancho y 20-39 mm de grosor⁸.

Está formada por dos lóbulos laterales unidos entre sí por una porción central estrecha denominada istmo. El istmo se localiza anterior al segundo y tercer anillo traqueal y mide unos 20 mm de largo y ancho y 2-6 mm de grosor. Se encuentra ausente hasta en el 7% de los casos⁹.

Del borde superior izquierdo del istmo se origina una prolongación triangular de vértice craneal, llamada *pirámide glandular o lóbulo piramidal de Lalouette*, solo excepcionalmente lo hace en los lóbulos laterales o es doble. Tiene una longitud media de 14 mm en hombres y 29 mm en mujeres. Se trata de un remanente embriológico y su incidencia varía del 15 al 75% en función de las series^{9,10}.

La glándula tiroides está envuelta por una cápsula fibrosa llamada *falsa cápsula o vaina peritiroidea*. Esta se encuentra íntimamente adherida al parénquima glandular, poco desarrollada o incluso ausente en línea media anterior y marca el plano de la disección quirúrgica¹¹.

La glándula tiroides se fija al esqueleto laríngeo y traqueal por medio de los ligamentos tiroideos medio (anterior) y laterales (posteriores, de Grüber o de Berry), que son tractos fibrosos que fijan la cara posterior de la vaina peritiroidea a los primeros anillos traqueales, ligamentos intertraqueales, ligamento crico-traqueal y tubérculo cricoideo, por medio de la capa media o pretraqueal de la fascia cervical profunda, que envuelve a la glándula, y por los músculos esternohioideo, esternotiroideo y omohioideo⁸.

Por debajo del ligamento de Berry, la glándula presenta de forma inconstante una proyección de tejido tiroideo en el borde posterolateral, denominado *tubérculo de Zuckerkandl*. Está presente en el 70% de la población general y en función de su tamaño se clasifica en dos grados: grado 0 o menor de 1 cm (65%) y grado I o mayor o igual a 1 cm (35%)¹².

En la cirugía de tiroides es fundamental identificar el *nervio laríngeo recurrente (NLR)* a ambos lados para evitar su lesión, que se estima entre un 0% y 58% según las series^{13,14}. También conocido como nervio laríngeo inferior, se origina en el nervio vago, inerva todos los músculos intrínsecos de la laringe, excepto el músculo cricotiroideo, y aporta inervación sensorial a la laringe glótica. El NLR derecho, al desprenderse del nervio vago, forma un asa alrededor de la arteria subclavia derecha para entrar a la base del cuello, en una posición más lateral y con un curso menos predecible en comparación con el lado izquierdo. En NLR izquierdo rodea el cayado aórtico, por lo que su trayecto hasta la articulación cricotiroidea es más largo, aproximadamente de 12 cm, frente a los 5-6 cm del NLR derecho. Ambos nervios ascienden medialmente hacia el surco traqueoesofágico (STE), dando lugar a las ramas traqueal y esofágica, y se introducen en la laringe profundamente al músculo constrictor inferior y posterior a la articulación cricotiroidea¹⁵. El *triángulo de Simon* formado por el esófago medialmente, la arteria carótida lateralmente y la arteria tiroidea inferior superiormente, es una de las referencias que nos ayudan a identificar su ubicación durante la cirugía¹⁶.

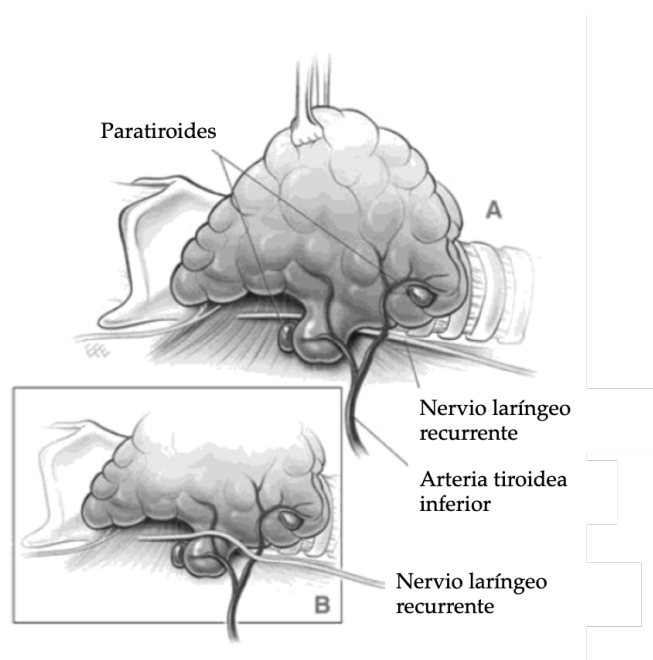


Figura 2. Relación del nervio recurrente con el tubérculo de Zuckerkandl y la arteria tiroidea inferior. Fuente Hubbard et al (2009).

Se han descrito relaciones muy variables del NLR con el STE, el ligamento de Berry, la arteria tiroidea inferior y el TZ. Habitualmente, el trayecto del NLR derecho es más oblicuo y forma un ángulo en el STE entre 15° y 45° con la articulación cricotiroidea. El NLR izquierdo sigue un trayecto más vertical,

formando un ángulo entre 0 y 30 grados¹⁷. El NLR puede localizarse profundo, superficial o atravesar las fibras del ligamento de Berry, lo que supone un alto riesgo de lesión iatrogénica. Según el metanálisis de Henry et al. (2017), el NLR se localiza con mayor frecuencia superficial al ligamento de Berry en el 78,2% y profundo en el 21,8%¹². El NLR discurre anterior a la arteria tiroidea inferior en el 23%, posterior en el 31% y entre sus ramas en el 46% de los casos¹². También existen diferentes patrones de bifurcación distal del nervio, observándose hasta un 45% de casos la división del nervio en dos ramas antes de entrar en la laringe, una rama anterior o motora y otra posterior o sensitiva. En estos casos, la arteria tiroidea inferior puede discurrir entre las ramas extralaringeas del NLR en un 3,7%¹⁸. El TZ también presenta diferentes relaciones con el NLR. Henry et al. (2017) concluyeron que el NLR discurre posteromedial al TZ en la mayoría de los casos (82,7%), lateral (8,7%) o superficial (8,6%). La localización del NLR superficial al TZ supone un alto riesgo de ser lesionado durante la cirugía¹².

Existe una variante anatómica infrecuente, consecuencia de un trastorno embriológico vascular, en la que el NLR derecho se origina del nervio vago a la altura del cartílago tiroideos o del polo superior tiroideo para introducirse directamente en la laringe. Tiene una incidencia que varía del 0,3 al 1,6% según las series. Se asocia en todos los casos a una arteria subclavia derecha retroesofágica (arteria lusoria) y en ocasiones a una dilatación en su origen (*divertículo de Kommerell*). Es un trastorno casi exclusivo del lado derecho y cuando se presenta en el lado izquierdo, va acompañado de un *situs inversus* en todos los casos¹⁹.

El nervio laríngeo superior (NLS) también es rama del nervio vago y conocer su relación con la arteria tiroidea superior en el polo superior de la glándula tiroides es crucial para evitar su lesión. El NLS se divide en dos ramas, una interna o sensitiva que entra en la laringe por la membrana tiroidea y una rama externa o motora responsable de la inervación del músculo cricotiroideo²⁰. Según el metanálisis de Lennquist et al. (1987), la rama externa del NLS discurre medial a la arteria tiroidea superior en 90,6%, lateral en 1,9% y entre las ramas de la arteria en un 8,1% de los casos. Además, la rama externa del NLS puede cruzar la arteria tiroidea superior a diferentes alturas con respecto al polo superior glandular: a más de 1 cm del polo superior (45,4%), a menos de 1 cm del polo (31,6%) y por debajo del polo (15,5%)²¹. Es por ello que se recomienda ligar individualmente las ramas de la arteria tiroidea superior lo más caudal posible.

La vascularización arterial de la glándula tiroides depende principalmente de la arteria tiroidea superior e inferior a nivel bilateral:

- La *arteria tiroidea superior* se origina de la arteria carótida externa (88%), de la bifurcación carotídea (8%), de la carótida común (3%), del tronco tirolingual (<1%) o del tronco tirolinguofacial (<1%)²². Discurre sobre la superficie externa de los músculos constrictores inferiores de la laringe, junto con la vena tiroidea superior y superficial a la rama externa del NLS, para dividirse en el polo superior de la glándula en tres ramas terminales: esternocleidomastoidea, lateral o posterior y medial o anterior. La *arcada arterial supraístmica* se forma de la unión de las ramas mediales y de ella se origina la arteria cricotiroidea (18%)³.
- La *arteria tiroidea inferior* se origina del tronco tirocervical (90%), de la arteria subclavia (7%), de alguna de sus ramas, del arco aórtico (<1%) e incluso puede estar ausente (0,2 - 6%). Discurre superficial al músculo escaleno anterior y en el polo inferior de la glándula se divide en tres ramas terminales: inferior, superior y profunda. La *arcada arterial subístmica* se forma de la unión de las dos ramas inferiores. La rama superior se anastomosa con la posterior de la arteria tiroidea superior⁸.
- La *arteria tiroidea media, accesoria o de Neubauer* es inconstante (0-17%), se origina en el tronco braquiocefálico (43-55%), carótida común (17-27%) o arco aórtico (16-24%) y es de predominio derecho. Se dirige superiormente por delante de la tráquea para irrigar la glándula cerca de la línea media, motivo por el que corre el riesgo de ser lesionada durante la traqueotomía²³.

El drenaje venoso depende de la venas tiroideas superior, media e inferior a nivel bilateral²⁴:

- La *vena tiroidea superior* puede ser única (83%) o doble (17%), y se origina de la confluencia de pequeñas ramas glandulares de la parte superior (75%), superior y media (18%) o superior, media e inferior de la glándula (7%). Drena en la vena yugular interna (52%), en el tronco tirolinguofacial (36%) o en la vena facial (2%).
- La *vena tiroidea media* puede ser única (97%) o doble (3%), se origina de la parte media de la glándula (70%), media e inferior (23%) o de toda la glándula (7%) y drena en la vena yugular interna.
- La *vena tiroidea inferior* está presente en el 90-97% de los casos y puede ser única (62%) o múltiple (38%). Se origina de la región superior y media glandular (59%), inferior (34%) o media (7%) y drena en el tronco

braquiocefálico izquierdo (61%), derecho (26%), vena yugular interna, vena cava superior o tímica.

El drenaje linfático discurre paralelo al venoso y se produce en los nodos yugulares (áreas II, III y IV), pre y paratraqueales (área VI) y mediastínicos superiores (área VII). Además, existe una vía linfática que conecta la cara posterior de la glándula tiroides directamente con el espacio parafaríngeo y retrofaríngeo identificada hasta en el 20% de las disecciones²⁵.

1.1.3 Embriología de las glándulas paratiroides

Embriológicamente, las glándulas paratiroides derivan del endodermo de la tercera y cuarta bolsas faríngeas. Su desarrollo comienza en la quinta semana del desarrollo y en torno a la sexta semana empiezan a diferenciarse. Las células principales son las primeras en desarrollarse y comienzan a ser funcionales durante el periodo embrionario para regular el metabolismo fetal del calcio. Las células oxifílicas empiezan su diferenciación más tarde, entre los 5 y 7 años de vida^{1,3}.

Las glándulas paratiroides superiores derivan de la cara dorsal de la cuarta bolsa faríngea y las paratiroides inferiores y el timo de la porción dorsal y ventral de la tercera bolsa faríngea respectivamente.

Las glándulas primitivas pierden su conexión con las bolsas faríngeas y descienden en sentido caudal y medial hasta alcanzar su posición definitiva. Las paratiroides inferiores se encuentran en un plano ventral y realizan una migración comparativamente más larga que las paratiroides superiores, lo que determina una localización más variable a lo largo del cuello, que se extiende desde el ángulo mandibular hasta el borde superior del pericardio. La persistencia de la unión primitiva de las paratiroides inferiores al timo durante el descenso, puede ubicarlas en una posición más caudal, localizándolas en el mediastino supero-anterior muy cerca del polo superior de los restos tímicos. Es por ello que la exploración del mediastino superior se vuelve imprescindible durante la cirugía cuando las paratiroides inferiores no pueden identificarse en el cuello²⁶.

1.1.4 Anatomía quirúrgica de las glándulas paratiroides

La primera descripción anatómica detallada de las glándulas paratiroides fue publicada por Welsh en 1898 y posteriormente por Halsted y Evans en 1907, haciendo una distinción entre las glándulas superiores e inferiores^{27,28}.

Las glándulas paratiroides tienen forma ovalada y se localizan en la región posterolateral de los lóbulos tiroideos. Presentan una coloración marronácea en la juventud y amarillenta con la edad por un mayor contenido graso. Normalmente son cuatro, aunque en algunas series de autopsias se han descrito hasta doce²⁹. Cada glándula tiene un peso medio entre 30 y 40 mg y unas medidas aproximadas de 6 mm de longitud, 3 mm de anchura y 2 mm de espesor³.

Las paratiroides superiores generalmente se encuentran en el polo superior de la glándula tiroides, inmediatamente por encima de la intersección del NLR con la arteria tiroidea inferior. Debido a que la distancia recorrida durante el desarrollo embriológico es más corta, su ubicación es a menudo más constante que la de las glándulas inferiores, pero hasta en un 20% se localizan de forma ectópica en el polo superior de la glándula tiroides, intratiroides, para y retroesofágica y en el mediastino³⁰.

La localización más frecuente de las paratiroides inferiores es en el tercio inferior de la cara posterolateral de la glándula tiroides, por debajo de las paratiroides superiores y anterior al NLR (42%). También se pueden localizar en el espesor del ligamento tirotímico (39%), lateral a la glándula tiroides (15%), craneal al cruce de la arteria tiroidea inferior con el NLR (3%) o dentro del tejido tímico mediastínico (<1%)²⁶.

Generalmente, las glándulas paratiroides superiores e inferiores se localizan en posición simétrica en el cuello en el 80 y 70% de los casos, respectivamente, con una simetría relativa del 60% para las cuatro glándulas²⁹.

Las glándulas están envueltas por una cápsula formada de tejido conjuntivo, por la que discurren elementos vasculares y nerviosos. La vascularización de las glándulas paratiroides superiores depende de la arteria tiroidea inferior, de la anastomosis de las ramas posterior y superior de las arterias tiroideas superior e inferior respectivamente, o excepcionalmente de la arteria tiroidea superior. El aporte arterial de las paratiroides inferiores es más constante y proviene de la arteria tiroidea inferior³¹.

La inervación simpática de la glándula tiroides y paratiroides depende de los ganglios cervicales inferior, medio y superior y la parasimpática del nervio vago por medio de los nervios laríngeos externo e inferior y los plexos periarteriales³¹.

1.2 HISTOLOGÍA DE LA GLÁNDULA PARATIROIDES

El parénquima de la glándula paratiroides está formado principalmente por dos tipos de células: las células principales y las células oxifílicas. Se encuentran

rodeadas por fibras reticulares muy finas, que sirven de sostén a las estructuras vasculares y nerviosas. A partir de la pubertad aumenta el tejido adiposo y conjuntivo de la glándula, representando en la edad adulta el 50% de la glándula^{32,33}.

- ◆ *Células principales*: son las células funcionales de las paratiroides responsables de la síntesis y secreción de la hormona paratiroidea (PTH). Son pequeñas, con un diámetro entre 4 y 8 μm , y se organizan en finas capas o cordones en el interior de la glándula. Típicamente presentan un núcleo redondo y central con cromatina densa y un citoplasma eosinófilo pálido que varía según la actividad de secreción. En el retículo endoplásmico se sintetiza la proteína precursora de la PTH, es procesada en el aparato de Golgi y posteriormente almacenada en unos gránulos situados junto a la membrana celular. Cuando estos gránulos se fusionan con la membrana citoplasmática, la PTH se libera al exterior. Con el microscopio electrónico podemos diferenciar a su vez dos variedades celulares: las principales oscuras (células activas productoras de PTH) y las principales claras (células en reposo)^{32,33}.
- ◆ *Células oxifílicas*: son poco conocidas y su función no está clara. Son de mayor tamaño que las células principales y su diámetro es de 6 a 10 μm , pero su número es menor. Se encuentran aisladas o formando acúmulos. Presentan un núcleo pequeño, central y picnótico, un citoplasma eosinófilo y claro, abundantes mitocondrias y un aparato de Golgi y retículo endoplásmico muy poco desarrollado. Ausentes en la infancia y en animales, se vuelven más abundantes con la edad. Algunos estudios sugieren que son capaces de sintetizar y secretar PTH en casos de hiperparatiroidismo secundario³²⁻³⁴.

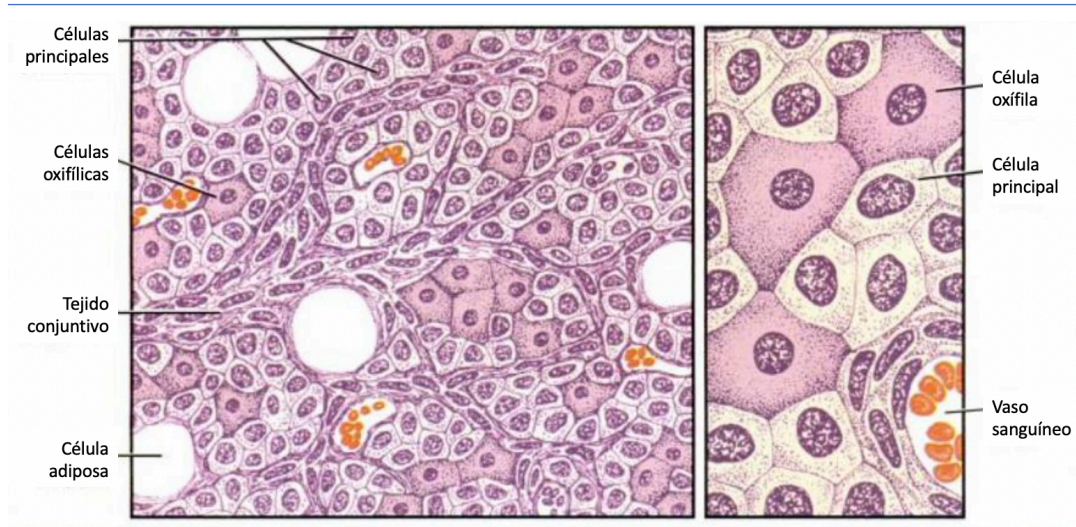


Figura 3. Esquema de la histología de la glándula paratiroides en una preparación teñida con hematoxilina-eosina. A la izquierda a menor y a la derecha a mayor aumento. Fuente: Eynard et al (2008)³².

1.3 FISIOPATOLOGÍA DE LA GLÁNDULA PARATIROIDES

1.3.1 Hipoparatiroidismo

El hipoparatiroidismo es un trastorno endocrino poco frecuente, caracterizado por la producción o secreción insuficiente de PTH, por una alteración de la acción de la PTH o una resistencia periférica a la PTH (pseudohipoparatiroidismo). Se han descrito multitud de etiologías, siendo la lesión o extirpación de la glándula paratiroides en la tiroidectomía total y paratiroidectomía la causa más frecuente de hipoparatiroidismo. Sus síntomas son variados y dependen del descenso de los niveles de calcio sérico, y al igual que el tratamiento, se detallan en el apartado 1.6. El diagnóstico se confirma por la persistencia analítica de hipocalcemia e hiperfosfatemia, y en el hipoparatiroidismo primario, además presentará una PTH sérica disminuida. Los niveles de magnesio sérico se encuentran disminuidos al aumentar las pérdidas renales de magnesio. Además, existe hipercalciuria por la falta de estímulo renal de la PTH, el adenosín monofosfato cíclico (AMPc) urinario está disminuido y puede existir alcalosis metabólica³⁵.

1.3.2 Hiperparatiroidismo

El hiperparatiroidismo es un síndrome caracterizado por un aumento de la secreción de PTH. Se clasifica en hiperparatiroidismo primario, secundario y terciario.

El *hiperparatiroidismo primario (HPP)* es una alteración de las glándulas paratiroides en la que se produce una secreción excesiva e inadecuada de PTH y como consecuencia, hipercalcemia e hipofosfatemia. Su incidencia y prevalencia se ha incrementado en los últimos años gracias a la determinación rutinaria de calcio sérico en los controles analíticos. La primera causa del HPP es el adenoma paratiroideo (80%). Este tumor es más frecuente en mujeres postmenopáusicas que en varones, ya que el embarazo y la lactancia estimulan las glándulas paratiroides y favorecen el desarrollo de este tipo de tumores. Se presenta en más del 80% de los casos en una sola glándula (sobre todo las inferiores), siendo los adenomas múltiples excepcionales. La localización ectópica del adenoma se presenta hasta en un 20% de los casos intratiroideo, ventana aortopulmonar y mediastino. Otras causas menos frecuentes de HPP son la hiperplasia glandular (15%) y el carcinoma paratiroideo (1%). En la hiperplasia glandular las cuatro glándulas están afectadas y es una forma clásica de presentación de las neoplasias endocrinas múltiples (MEN I y IIa) y de la hipercalcemia hipocalciúrica familiar. Ante niveles muy altos de PTH y calcio sérico, tumoración cervical, dolor cervical y/o disfonía, hemos de descartar el carcinoma paratiroideo.

Hasta un 85% de los pacientes con HPP son asintomáticos o paucisintomáticos. En el 15% restante, encontramos manifestaciones clínicas muy diversas: neuromusculares y del sistema nervioso central (debilidad muscular, depresión, insomnio, psicosis, coma), renales (cálculos, nefrocalcinosis, polidipsia, poliuria), cardiovasculares (hipertensión arterial, arritmias, valvulopatías), gastrointestinales (estreñimiento, anorexia, pancreatitis), óseas (osteítis fibrosa, disminución de la densidad mineral ósea, artritis, fracturas), etc³⁶.

En el *hiperparatiroidismo secundario (HPS)* existe una secreción excesiva y compensatoria de PTH en respuesta a un nivel anormalmente bajo de calcio sérico, debido a otros procesos patológicos como la insuficiencia renal (IR), malabsorción gastrointestinal, osteomalacia o deficiencia de vitamina D. La hipocalcemia mantenida en el tiempo produce una hiperplasia de las paratiroides y un incremento progresivo de la secreción de PTH. La mayoría de los pacientes son asintomáticos, siendo un hallazgo analítico casual al encontrar niveles elevados de PTH con niveles normales o bajos de calcio sérico y niveles bajos de fosfato y vitamina D^{37,38}.

El *hiperparatiroidismo terciario* consiste en una hipersecreción autónoma de PTH que condiciona niveles elevados de calcio sérico, tras haber realizado un trasplante renal en el contexto de un HPS. Se produce hasta en 30% de los pacientes trasplantados con HPS. Pueden presentar síntomas como fracturas óseas, calcificaciones en tejidos blandos y vasculares, nefrolitiasis, etc^{37,38}.

1.4 HORMONA PARATIROIDEA

La hormona paratiroidea o paratrina (PTH) es un polipéptido que se secreta y almacena en las células principales de la glándula paratiroides. Junto a la vitamina D activa (1,25-dihidroxicolecalciferol, vitamina D₃ o calcitriol) juega un rol fundamental en la homeostasis del calcio y el fósforo, ya que regula la excreción renal, absorción intestinal e intercambio de estos iones entre el hueso y el líquido extracelular.

1.4.1 Química de la hormona paratiroidea

La hormona paratiroidea biológicamente activa en humanos con función renal normal, circula predominantemente como un péptido de 84 aminoácidos (PTH 1-84), es también conocida como PTH intacta (PTH_i) y tiene un peso molecular de aproximadamente 9500 daltons. Se obtiene de la proteólisis consecutiva de dos péptidos mayores de 115 (pre-proPTH) y 90 aminoácidos (proPTH).

La PTH_i o PTH 1-84 consta de dos regiones: la región amino-terminal formada por los 34 primeros aminoácidos donde reside su actividad biológica y la región carboxi-terminal formada por el resto de aminoácidos.

La PTH 1-84 tiene una vida media de 2 a 5 minutos debido a su rápido metabolismo. Este se produce en las células paratiroides o en tejidos periféricos, como el hígado y riñón, mediante endoproteasas que dan lugar a dos fragmentos: los amino-terminales (N-PTH) y los carboxi-terminales de PTH de longitud variable (C-PTH). En el hígado, todos los fragmentos N-PTH se metabolizan y los fragmentos C-PTH se liberan nuevamente a la circulación. Finalmente son eliminados principalmente por filtración glomerular y posterior degradación tubular³⁹. Pero debido a que su vida media es de cinco a diez veces más larga que la de la PTH_i, estos fragmentos C-PTH representan el 80% del total de las moléculas de PTH circulantes en individuos normales. Esta proporción se encuentra alterada en patologías como la IR, en la que el aclaramiento de ambos metabolitos está disminuido pero la degradación de PTH 1-84 continúa, incrementándose el porcentaje de C-PTH (95%)⁴⁰.

Recientemente se ha descubierto la existencia de nuevos fragmentos: los *PTH no 1-84* denominados así porque han perdido algunos de los aminoácidos comprendidos entre la posición 1 y 34 y los *amino-PTH* que presentan una secuencia muy similar a la PTHi pero con una fosforilación en el aminoácido 17. Aún no se conoce la función de ambos, aunque estudios experimentales han demostrado que los *fragmentos PTH no 1-84*, siendo el *fragmento 7-84 PTH* el más numeroso, presentan efectos antagónicos a los de la PTHi al bloquear la unión a su receptor (PTHr1)^{41,42}.

1.4.2 Determinación clínica de la hormona paratiroidea.

La medición selectiva de la PTH se utiliza junto con la de calcio para el estudio de trastornos del metabolismo del calcio y nos permite de forma directa conocer la actividad secretora de las glándulas paratiroides.

Los primeros métodos empleados para la determinación de la PTHi, también conocidos como ensayos de primera generación, se desarrollaron en la década de los 60 mediante el radioinmunoanálisis (RIA)⁴³. Para ello se diseñaron anticuerpos monoclonales marcados con I-125, dirigidos contra diferentes fragmentos de la hormona: región amino-terminal, media y carboxi-terminal. Los carboxi-terminales eran los más utilizados por lo que además de la PTH 1-84, se detectaban los fragmentos de PTHi biológicamente inactivos, y por ello se sobreestimaba el valor de la PTHi, sobre todo en pacientes con IR en los que la proporción de estos fragmentos era muy superior^{39,40,43}.

En la década de los 80 se desarrollaron nuevos ensayos para la detección de la PTHi mediante inmunoradiometría. Estos ensayos de segunda generación utilizaban dos anticuerpos monoclonales distintos para la detección de la PTHi: uno dirigido contra la región carboxi-terminal y otro frente a la región amino-terminal de la PTH. Solo era cuantificado cuando un fragmento se unía de forma simultánea a ambos anticuerpos. Se realizaba un marcaje de los anticuerpos con sustancias quimio-luminiscentes, aportando una mayor sensibilidad en la detección de PTHi y un menor tiempo de incubación, en torno a 15-20 minutos, frente a las 24 horas que se necesitaba con RIA⁴⁴. Posteriormente, el descubrimiento de *fragmentos PTH no 1-84* y *amino-PTH* demostró que la determinación de la PTHi persistía sobreestimada con los ensayos de segunda generación.

Por este motivo, desde el año 2000 surgen los ensayos de tercera generación. Mediante inmunoradiometría se utilizan dos anticuerpos monoclonales marcados para la detección de la PTHi: se conserva el anticuerpo dirigido contra la región carboxi-terminal, pero el de la región amino-terminal se dirige contra los cuatro o

cinco primeros aminoácidos de la PTHi^{41,45}. Estos ensayos permiten descartar los *fragmentos no 1-84* biológicamente inactivos, que son particularmente numerosos en paciente urémicos. Pero debido a que técnicamente son más laboriosos de realizar, su precio en el mercado es más elevado y no han demostrado un beneficio clínico mayor a los de segunda generación en el diagnóstico del HPP^{46,47} y en el tratamiento de pacientes con IR^{43,48}, en muchos centros persisten vigentes los de segunda generación.

Finalmente, hasta que se estandarice el uso generalizado de un ensayo de PTHi único, verdadero y preciso, valdría la pena que los ensayos de PTHi actuales se calibraran con un estándar internacional validado de PTH 1-84 sintética o recombinante. Además, debería ser responsabilidad de todas las empresas que fabrican ensayos de PTH de segunda generación proporcionar una forma de corregir los resultados obtenidos.

1.4.3 Regulación de la secreción de la paratohormona

El calcio iónico sérico es el principal regulador de la síntesis y secreción de la PTH, gracias a su unión con el receptor sensor de calcio (CaSR), ubicado en la superficie de las células principales. Este receptor pertenece a la familia de proteínas G y también se encuentra en las células parafoliculares tiroideas, osteoclastos, células de los túbulos renales y placenta⁴⁹.

Cuando disminuyen los niveles de calcio iónico en el líquido extracelular, las glándulas paratiroides incrementan el ritmo de secreción de PTH en cuestión de minutos, de forma que ante mínimos descensos de la concentración de calcio por debajo de los límites normales, se duplica o triplica la concentración plasmática de PTH. Si se mantienen bajos los niveles de calcio de forma prolongada, se produce una hipertrofia compensadora de las glándulas paratiroides, alcanzando un tamaño cinco veces mayor, como sucede en patologías como el raquitismo o situaciones fisiológicas como la gestación y la lactancia. Por el contrario, si los niveles de calcio plasmático aumentan, se reduce el tamaño y la actividad de las glándulas paratiroides, como por ejemplo se produce ante una ingesta excesiva de calcio o vitamina D en la dieta⁴⁹.

La siguiente figura muestra el efecto de la concentración plasmática de calcio sobre la concentración de PTH. Podemos observar que cambios de unos pocos puntos porcentuales de la concentración de calcio durante varias semanas, provoca grandes modificaciones de la concentración de la PTH, hasta en un 100%, gracias a la hipertrofia compensadora de las glándulas paratiroides (representado por la línea verde discontinua). Por otra parte, un ligero descenso de la concentración plasmática en calcio en cuestión de horas, puede multiplicar por dos o tres la concentración plasmática de PTH (línea amarilla continua)⁴⁹.

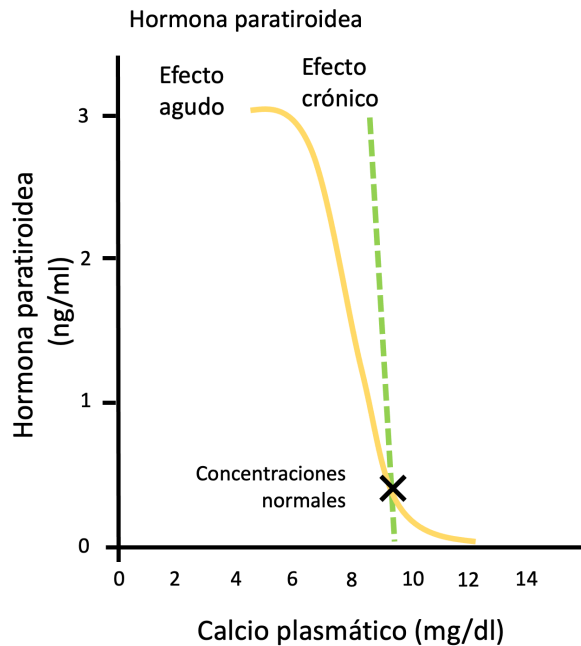


Figura 4. Efecto de la concentración plasmática de calcio sobre la PTH.

El magnesio también influye en la secreción de la PTH. Un rápido incremento de los niveles de magnesio en sangre inhiben la PTH, mientras que si se produce un descenso agudo se estimula su secreción. Paradójicamente, la hipomagnesemia crónica inhibe dicha secreción, al igual que la vitamina D₃. El fosfato, por el contrario, estimula la secreción al inducir un descenso del calcio ionizado⁴⁹.

1.4.4 Acciones de la hormona paratiroidea

La PTH, junto con la vitamina D y la calcitonina, es la principal reguladora de la homeostasis del calcio y fósforo. La realizan a través de sus acciones directas sobre el riñón y el hueso e indirectas en el intestino. La interacción entre la calcitonina y la PTH proporciona un nivel sanguíneo constante de calcio⁵⁰.

A nivel renal, la PTH estimula la reabsorción de calcio en el túbulo contorneado distal y la porción proximal de los conductos colectores. También

favorece la resorción de iones hidrógeno y magnesio y la excreción de aminoácidos, iones de sodio y potasio. Al igual que también inhibe la reabsorción tubular proximal de fosfato, produciendo una eliminación rápida e inmediata de estos iones por la orina⁵⁰.

Además es un importante regulador de los efectos funcionales de la vitamina D. Mediante su activación de la enzima 1α -hidroxilasa en el riñón, se estimula la conversión de 25-hidroxicolecalciferol en 1,25-dihidroxicolecalciferol (la forma activa de la vitamina D). Existe una relación inversa entre la concentración plasmática de 1,25-dihidroxicolecalciferol y la de calcio. Esto es debido en primer lugar, al efecto negativo que ejerce el ion calcio en la conversión de 25-hidroxicolecalciferol en 1,25-dihidroxicolecalciferol, y en segundo lugar, a la supresión de la secreción de la PTH cuando la concentración plasmática de calcio supera los 10 mg/100 mL. Por lo tanto, ante concentraciones inferiores de calcio, la PTH estimula la conversión de 25-hidroxicolecalciferol en su forma activa a nivel renal. Si las concentraciones de calcio superan los 10 mg/100 mL, se suprime la actividad de la PTH y la 25-hidroxicolecalciferol se convierte en una forma inactiva de la vitamina D, la 24,25-dihidroxicolecalciferol⁵⁰.

A nivel óseo, la PTH favorece la resorción de calcio y fosfato. En primer lugar, se inicia una fase rápida, en la que se activan células óseas ya existentes, la mayoría osteocitos, para promover la resorción de fosfato y calcio. La segunda fase requiere varios días e incluso semanas, y en ella se produce una activación de osteoclastos ya desarrollados y un incremento en la formación de nuevos osteoclastos. Esto se traduce en una resorción osteoclástica del hueso, que si persiste en el tiempo, hace que estos se debiliten y produzcan una estimulación secundaria de los osteoblastos para compensar esta fragilidad. Sin embargo, si la secreción de PTH persiste durante muchos meses e incluso años, la resorción predomina sobre el depósito produciéndose grandes cavidades en los huesos llenas de osteoclastos de gran tamaño multinucleados⁵⁰.

Asimismo, la PTH estimula de forma indirecta la absorción de calcio y fosfato en el intestino gracias a la conversión de la vitamina D a su forma activa en el riñón. Es por tanto, el 1,25-dihidroxicolecalciferol quien realmente promueve la absorción intestinal de fosfato y calcio. Produce un incremento de una proteína fijadora de calcio en el borde de las células epiteliales intestinales, que captan el calcio, lo transportan al citoplasma celular y posteriormente, por difusión facilitada se desplaza al torrente sanguíneo a través de la membrana basolateral. La velocidad de absorción del calcio es directamente proporcional a la concentración de la proteína fijadora de calcio. Además, esta proteína se mantiene activa durante varias semanas en las células aunque la vitamina D₃ se haya eliminado, prolongando la

absorción de calcio. El calcio de igual modo, media en el transporte de fosfato que se absorbe con facilidad en el intestino⁵⁰.

1.5 CIRUGÍA DE LA GLÁNDULA TIROIDES

1.5.1 Indicaciones de tiroidectomía total

La tiroidectomía total supone la resección completa de la glándula tiroides y está indicada para el tratamiento tanto de patologías benignas como malignas de la glándula.

Dentro de la patología benigna de tiroides, la tiroidectomía total es el procedimiento de elección en el bocio multinodular cuando el paciente presenta síntomas de compresión retroesternal, sospecha de malignidad, hipertiroidismo clínico o subclínico, por temor del paciente o deformidad estética. También en la enfermedad de Graves cuando coexiste con bocios de gran tamaño o compresivos, si presenta baja captación en la gammagrafía tiroidea, ante sospecha o certeza de malignidad concomitante, en oftalmopatía moderada o severa y en mujeres con deseo gestacional a corto plazo, sobre todo si presentan altos valores de anticuerpos anti-receptor de TSH. Por último, el hipertiroidismo por adenoma tóxico es subsidiario de istmectomía o hemitiroidectomía en función de la localización del nódulo, pero en los casos de coexistencia con nódulos ecográficamente visibles en el hemitiroides contralateral, sospechosos o no de malignidad que requieran seguimiento en un futuro, se puede considerar la tiroidectomía total como la técnica quirúrgica de elección⁵¹⁻⁵³.

La técnica gold estándar para el tratamiento de tumores malignos de glándula tiroides es la tiroidectomía total. La tabla 1 muestra la clasificación de estos tumores, siendo el carcinoma papilar, folicular, medular y anaplásico los más frecuentes. Sin embargo, en los últimos años, múltiples estudios han demostrado que tumores de bajo grado pueden beneficiarse de técnicas más conservadoras como la lobectomía o la hemitiroidectomía con índices de supervivencia equivalentes a los obtenidos mediante tiroidectomía total⁵⁴⁻⁵⁶.

El carcinoma micropapilar de tiroides se define como un carcinoma papilar menor de 1 cm (T1a). Puede beneficiarse de técnicas parciales como la lobectomía siempre que el paciente no presente al menos uno de los siguientes factores de riesgo: varón, mayor de 45 años, multifocalidad, antecedentes familiares de cáncer tiroideo no medular, mutación del gen BRAF^{V600E} (y especialmente si coexiste con

la mutación TERT^{C228T}), metástasis regionales o a distancia, nódulo contralateral y/o radioterapia previa⁵⁴⁻⁵⁶.

En el carcinoma papilar intratiroideo de bajo riesgo, en el que los pacientes son menores de 45 años, con tumores papilares unifocales de entre 1 y 4 cm y sin otros factores de riesgo, se recomienda tomar una decisión personalizada ya que algunos estudios no muestran diferencias en la supervivencia entre la tiroidectomía total y la lobectomía^{54,55}.

En los pacientes con cáncer folicular de tiroides, la cirugía de elección es la tiroidectomía total si presenta al menos una de las siguientes características: mayor de 45 años, tumor mayor o igual a 4 cm, invasión vascular, metástasis ganglionar o a distancia o radioterapia previa. La linfadenectomía central profiláctica no se recomienda de forma rutinaria, solo en metástasis ganglionares cervicales comprobadas. Solo en el cáncer folicular tiroideo mínimamente invasivo menor de 4 cm, con invasión capsular exclusivamente y sin ninguno de los factores de riesgo mencionados, puede realizarse hemitiroidectomía, pero debido a que la evidencia científica es limitada y es imposible realizar un seguimiento posterior mediante la determinación de tiroglobulina, esta actitud no se ha generalizado^{57,58}. El resto de neoplasias foliculares diferentes al cáncer folicular tiroideo mínimamente invasivo son consideradas de alto riesgo y se recomienda la tiroidectomía total de entrada⁵⁴⁻⁵⁶.

TUMORES PRIMARIOS MALIGNOS DE LA GLÁNDULA TIROIDES	
EPITELIALES	NO EPITELIALES
DERIVADOS DE CÉLULAS FOLICULARES	MESENQUIMALES
Carcinoma papilar Carcinoma folicular Carcinoma indiferenciado	Angiosarcoma Otros sarcomas
DERIVADO DE CÉLULAS C O PARAFOLICULARES	HEMATOLINFOIDES
Carcinoma medular o de células C	Linfoma Plasmocitoma Histiocitosis X
MIXTOS DE CÉLULAS FOLICULARES Y CÉLULAS C	PARAGANGLIOMAS
Carcinoma mixto medular folicular Carcinoma mixto medular papilar	TERATOMAS
OTROS	
Carcinoma epidermoide Carcinoma mucinoso Carcinoma mucoepidermoide Carcinoma mucoepidermoide esclerosante con eosinofilia Timoma ectópico Tumor de SETTLE Tumor de CASTLE	

Tabla 1. Clasificación de tumores primarios malignos de la glándula tiroides.

1.5.2 Estudio preoperatorio en la tiroidectomía total

La evaluación preoperatoria debe incluir las pruebas habituales de cualquier intervención (analítica, electrocardiograma y radiografía de tórax), y además, se recomienda la determinación de los niveles basales de calcio, PTHi y vitamina D₃ en sangre.

Si el nivel basal de calcio se sitúa por debajo de lo normal, el riesgo de hipoparatiroidismo postquirúrgico aumenta, y puede ser apropiado iniciar la administración de suplementos de calcio por vía oral preoperatoriamente⁵⁹. Por el contrario, si el nivel de calcio sérico es elevado, debemos descartar un posible HPP oculto, que podría tratarse definitivamente mediante paratiroidectomía junto con la cirugía de la glándula tiroides.

La medición de PTHi antes de la intervención permite descartar hiper o hipoparatiroidismo y con una nueva determinación en el posoperatorio se puede valorar el porcentaje de descenso para predecir el riesgo de hipocalcemia, por lo que algunos autores recomiendan su determinación sistemáticamente⁶⁰⁻⁶². Con frecuencia, la elevación preoperatoria de PTHi puede deberse a un déficit de vitamina D₃ (HPS), es por ello que también se recomienda su determinación. La deficiencia de vitamina D₃ puede ser leve (20-30 ng/mL), moderada (10-20 ng/mL) o grave (<10 ng/mL). El régimen aprobado por la *Food and Drug Administration (FDA)* es de 50.000 unidades internacionales (UI) de vitamina D₃ semanalmente o 6000 UI diarias durante ocho semanas. Hay disponibles regímenes más agresivos y otros suplementos de vitamina D, pero su utilización debe ser considerada fuera de protocolo. Además, tratar la deficiencia de vitamina D₃ antes de la cirugía permite optimizar la absorción posoperatoria de calcio oral, aunque no todos los estudios han demostrado valores mejorados de calcio posoperatorio con niveles preoperatorios de vitamina D₃ más altos^{63,64}.

Lang et al. (2013) encontraron en su estudio que la tasa de hipocalcemia clínicamente significativa tras la tiroidectomía total fue similar en pacientes con déficit severo, moderado y leve de vitamina D₃⁶⁵, mientras que Al-Khatib et al. (2015) demostraron que la deficiencia severa de 1,25-dihidroxitiamina D era un predictor independiente de hipoparatiroidismo en pacientes intervenidos de tiroidectomía total⁶⁶. Además, un gran metanálisis realizado sobre 115 artículos concluyó que el nivel perioperatorio de PTH, el nivel preoperatorio de vitamina D y los cambios posoperatorios de calcio eran predictores bioquímicos de hipocalcemia posttiroidectomía⁶⁰.

En base a la evidencia actual, las últimas guías recomiendan diagnosticar la deficiencia de vitamina D e iniciar una suplementación adecuada antes de la intervención. Y en los casos de cirugía tiroidea electiva no oncológica, puede ser prudente retrasar la intervención para corregir este déficit⁶⁷.

Algunos autores consideran que el nivel de fosfatasa alcalina sérica preoperatoria en pacientes sometidos a tiroidectomía total puede ayudar a los cirujanos a identificar pacientes con riesgo de hipoparatiroidismo. En el estudio de Miah et al. (2015) realizado en 225 pacientes, se observó la fosfatasa alcalina sérica preoperatoria elevada en 94 pacientes (41,8%) y esta se asoció significativamente con la hipocalcemia posoperatoria, particularmente en pacientes con enfermedad de Graves ($p < 0.05$)⁶⁸.

1.5.3 Técnica quirúrgica

Preservar las cuatro glándulas paratiroides es uno de los principales objetivos durante la tiroidectomía, aunque no siempre se pueda lograr debido a sus variaciones anatómicas en cuanto a localización y vascularización, y a la extensión de la enfermedad tiroidea. Evitar la lesión de estas glándulas requiere en primer lugar, un conocimiento anatómico excelente por parte del cirujano, ya que son difíciles de distinguir de otros tejidos cervicales debido a su pequeño tamaño y coloración similar a la grasa y los ganglios linfáticos. Aun así, la visualización de las glándulas paratiroides no es suficiente para preservar su funcionalidad. La disección debe ser meticulosa, identificando y preservando su aporte vascular, ya que este será imprescindible para su funcionamiento posterior.

Tradicionalmente, la clave para la identificación de las paratiroides ha sido un enfoque visual anticipatorio proactivo y el uso de puntos de referencia quirúrgicos. Desde hace unos años, también es posible identificarlas de forma preoperatoria mediante ecografía, gammagrafía con tecnecio-99m o tomografía computarizada. También de forma intraoperatoria mediante la autofluorescencia de onda larga o la angiografía basada en el verde de indocianina. Estas técnicas han demostrado reducir las tasas de hipoparatiroidismo posoperatorio. De hecho, la visualización de al menos dos de las glándulas vascularizadas con verde de indocianina es capaz de predecir una función posoperatoria normal de las glándulas paratiroides según algunos autores⁶⁹⁻⁷².

También la inyección subcapsular de suero salino fisiológico puede ser de ayuda para facilitar la localización y disección de las glándulas paratiroides. Y una vez identificadas, se recomienda ligar la arteria tiroidea inferior lo más próximo posible de la cápsula tiroidea, para evitar la interrupción de su vascularización. Ambas técnicas han demostrado disminuir la incidencia de hipoparatiroidismo transitorio y permanente⁷³.

La utilización de gafas lupa (2.5x) ha reducido significativamente la tasa de extirpación involuntaria de glándulas paratiroides (3,8% vs. 7,8%), y la hipocalcemia posoperatoria bioquímica (20,6% vs. 33,9%; $p = 0,028$) y clínica (12,7% vs. 33%; $p < 0,001$) en comparación con la visualización directa según algunos autores⁷⁴. Sin embargo, en el metanálisis de Sapalidis et al. (2019) no observaron diferencias significativamente estadísticas entre la visión directa y las técnicas de aumento, tanto microscopio como gafas lupa, en las tasas de hipoparatiroidismo transitorio y permanente⁷⁵.

El uso de dispositivos electromecánicos para el sellado de vasos durante la tiroidectomía (como el LigaSure® o el Harmonic Ultracision®) ha demostrado reducir el coste, el tiempo quirúrgico, la estancia hospitalaria, el dolor y la hemorragia postquirúrgica⁷⁶. Sin embargo, existe controversia sobre el daño que estos dispositivos generan, secundario a la propagación térmica colateral, por lo que se recomienda una separación mínima de 3 a 5 mm entre el instrumento y la glándula paratiroides para evitar lesiones térmicas⁷⁷. En el metanálisis de Contin et al. (2013) se compararon las tasas de hipoparatiroidismo postquirúrgico entre dispositivos de electrocoagulación (Harmonic® y LigaSure®) y las técnicas hemostáticas convencionales, siendo inferiores para los dispositivos de corte-coagulación⁷⁸. En el metanálisis de Garas et al. (2013) se observó que el riesgo de hipoparatiroidismo era menor con el bisturí armónico, seguido del LigaSure® y de la hemostasia convencional (OR 1,43 Harmonic vs. LigaSure® y OR 0,70 Harmonic vs hemostasia convencional)⁷⁹.

Curiosamente, algunos autores no consideran esencial visualizar las cuatro glándulas paratiroides durante la tiroidectomía para reducir la incidencia de hipocalcemia posoperatoria. Sheahan et al. (2013) encontraron que los pacientes en los que solo se identificaban de cero a dos glándulas paratiroides durante la tiroidectomía, tenían una incidencia significativamente menor de hipocalcemia clínica en comparación con los pacientes en los que se habían visualizado de tres a cuatro glándulas (3,2% vs 17,1%; $p=0,02$). En este estudio, las diferencias observadas en la hipocalcemia bioquímica no fueron significativas (16,1% vs. 28,1%; $p = 0,13$), y la incidencia de paratiroidectomía accidental fue similar (9,7% vs. 9,4%; $p = 1,0$)⁸⁰. Por el contrario, Thomusch et al. (2003) defendieron que durante la tiroidectomía se debían identificar y preservar al menos dos glándulas paratiroides para evitar el hipoparatiroidismo permanente⁸¹.

Se ha demostrado que existe una correlación entre la coloración de las glándulas paratiroides y la duración de la suplementación de calcio requerida después de la tiroidectomía total. Mediante una clasificación basada en el color que

presentan las glándulas tras la resección de la glándula tiroides, se asignan 3 puntos a las glándulas de coloración normal, 2 puntos si está ligeramente descolorida, 1 punto si la coloración es oscura y 0 puntos si no se visualiza la glándula. Las puntuaciones obtenidas de esta clasificación, se correlacionan positivamente con las concentraciones de PTHi a las 2 horas, 2 semanas, 3 y 6 meses y 1 año después de la tiroidectomía (por lo que se ha considerado útil para predecir la gravedad de la hipocalcemia), y de manera inversa con la duración de la suplementación de calcio requerida⁸².

Existe un mayor riesgo de hipoparatiroidismo cuando en la cirugía del cáncer de tiroides se realiza una disección de ganglios linfáticos centrales. Las glándulas paratiroides superiores tienen menor riesgo de lesión o extirpación accidental que las inferiores, ya que la mayoría de las metástasis de los ganglios linfáticos centrales del cuello generalmente se localizan en las áreas para y pretraqueales más inferiores. A veces, se puede observar una pequeña vena paratiroidea inferior que discurre lateral y anterior a la arteria carótida. Cuando se identifica, es importante preservarla, ya que puede facilitar la identificación de la glándula paratiroidea inferior. La disección ganglionar cervical central ipsilateral al cáncer primario de tiroides generalmente debe realizarse primero. Posteriormente, se ha de sopesar el riesgo de metástasis de los ganglios cervicales centrales contralaterales frente al riesgo de hipoparatiroidismo, para decidir si se debe continuar con la disección nodal.

1.5.4 Autotrasplante de glándula paratiroides

La función paratiroidea normal requiere una rica vascularización, debido a que hasta el 30% de una glándula paratiroidea está formada de células capilares⁸³. El aporte vascular paratiroideo es delicado y complejo, y requiere de mucha atención durante la tiroidectomía para garantizar su conservación. Aunque la arteria tiroidea inferior es el vaso sanguíneo dominante que irriga las glándulas paratiroides, la flujometría Doppler con láser ha demostrado que la arteria tiroidea superior y los vasos del ligamento timo-tiroideo pueden dominar la vascularización en algunos individuos^{31,84}.

La isquemia de una glándula paratiroidea puede ser sutil y difícil de detectar, ya que en ocasiones solamente se traduce en una discreta palidez de su coloración habitual. Un dilema quirúrgico frecuente es si el autotrasplante de glándulas paratiroides decoloradas se ha de realizar de forma sistemática. Promberger et al. (2010) encontraron que los pacientes con paratiroides decoloradas solo tenían una función transitoriamente deteriorada. Y recomendaron el autotrasplante únicamente si existe evidencia clara de isquemia o un suministro de sangre inadecuado⁸⁵.

La glándula se preserva en suero frío hasta su implantación ya que se recomienda comprobar que se trata de tejido paratiroideo mediante una biopsia intraoperatoria. Una vez confirmado, la glándula se divide en fragmentos de 1 mm y se autotrasplanta en pequeñas bolsas subcutáneas o intramusculares, habitualmente en el músculo esternocleidomastoideo o supinador corto del antebrazo. El autotrasplante de paratiroides durante la tiroidectomía se ha asociado con un mayor riesgo de hipoparatiroidismo temporal, pero paradójicamente, con un menor riesgo de hipoparatiroidismo permanente. Si bien los datos que respaldan el autotrasplante profiláctico no son definitivos, el riesgo de hipoparatiroidismo permanente es muy bajo en pacientes que se han sometido a un autotrasplante de al menos una glándula paratiroidea^{86,87}. Lo et al. (1998) informaron de una mayor incidencia de hipocalcemia posoperatoria en pacientes a los que se les había realizado un autotrasplante durante la intervención, en comparación con aquellos que no lo hicieron (21,4% vs. 8,1%; $p < 0.01$), pero el hipoparatiroidismo permanente solo se presentó en los pacientes que no se sometieron al autotrasplante (1,8%)⁸⁸.

1.5.5 Complicaciones de la tiroidectomía

Las complicaciones de la cirugía de tiroides pueden ser de tres tipos:

- Metabólicas: hipoparatiroidismo transitorio o permanente.
- Neurológicas: lesión del NLS o NLR.
- Quirúrgicas: Hemorragia posoperatoria, seroma, infección o cicatriz hipertrófica o queloide.

Los principales factores que se relacionan con un incremento de riesgo de complicaciones son: las reintervenciones, los vaciamientos cervicales centrales, la extensión de la resección quirúrgica, el tipo de patología (benigna o maligna) y la experiencia limitada del cirujano.

Aunque la mortalidad debida a esta intervención es inferior al 1%, incluso nula en algunas series, la morbilidad se estima en torno a un 40%, sobre todo por las alteraciones en la voz y síntomas deglutorios, que en la mayoría de los pacientes se resuelven durante las primeras semanas y meses con o sin tratamiento⁸⁹. La complicación más frecuente es el hipoparatiroidismo y se detalla más adelante en el punto 1.6.

La lesión del NLR tiene una incidencia que oscila según las series entre el 0 y el 58% y el 0 y el 14% para lesiones transitorias y definitivas respectivamente^{13,14}.

Guarda relación con el tipo de enfermedad (benigna o maligna), tipo de cirugía (primera vez o reintervención), la técnica quirúrgica y la extensión de la resección. Constituye la primera causa de litigio médico-legal en la cirugía endocrina. La lesión del nervio unilateral puede producir diferentes grados de disfonía, tos, microaspiraciones y otros síntomas que afectan severamente la calidad de vida de los pacientes. La lesión de ambos recurrentes produce disfonía, disnea y puede amenazar la vida de los pacientes, requiriendo habitualmente la realización de una traqueotomía de urgencia^{90,91}.

El NLS inerva el musculo cricotiroides, cuya función principal es la aducción de las cuerdas vocales. Su lesión da lugar a cambios en la voz, imposibilidad para alcanzar notas de alta frecuencia, debilidad y fatiga vocal. Tiene una gran repercusión en profesionales de la voz, como cantantes, locutores y profesores. Las tasas de lesión de este nervio son muy variables pudiendo alcanzar el 58%⁹².

La hemorragia postquirúrgica es la complicación más grave y su incidencia varía del 0 al 6,5%. Es potencialmente letal, multiplicando por tres el riesgo de muerte. La acumulación de sangre sobre la región prelaríngea y pretraqueal ejerce una compresión de la vía aérea y en consecuencia, un hematoma sofocante. Es más frecuente en las primeras 6-8 horas del posoperatorio, siendo extraordinario pasadas las 24 horas. Se presenta con síntomas como disnea, estridor, disfagia, disfonía, tumefacción cervical, dolor y sensación de presión cervical. Algunos de los factores que incrementan el riesgo de sangrado son: la raza negra, edad superior a 45 años, sexo masculino, trastornos de la coagulación, insuficiencia renal crónica y patología tiroidea inflamatoria, como la enfermedad de Graves^{14,90}.

La infección de la herida quirúrgica tiene una baja incidencia estimada en la literatura entre el 0,3 y el 0,6%⁹³. Los principales microorganismos implicados son los cocos grampositivos: *Streptococcus* y *Staphylococcus*. Se puede presentar en forma de seroma, celulitis o absceso. La tiroidectomía total es una cirugía limpia por la ausencia de contaminación microbiológica del campo quirúrgico, por lo que la mayoría de las guías nacionales e internacionales no sugieren la profilaxis antibiótica de forma rutinaria, solo ante la presencia de factores de riesgo como: edad avanzada, diabetes mellitus, obesidad, tabaquismo, inmunosupresión, antecedente de radioterapia cervical o quimioterapia, patología vascular o anemia^{90,91}.

La incisión realizada para el abordaje de la tiroidectomía, habitualmente en la región cervical anterior, deja una cicatriz que por factores desconocidos se puede hacer hipertrófica o queloide. En la cicatriz hipertrófica los bordes de la herida quirúrgica son eritematosos, fibrosos y en ocasiones pruriginosos y en la queloide

se forma una lesión de aspecto tumoral hiperpigmentada de color rosado o violáceo, de contornos bien delimitados, que sobrepasan los límites de la herida quirúrgica^{90,91}.

1.6 HIPOPARATIROIDISMO POSTQUIRÚRGICO

1.6.1 Definición

El hipoparatiroidismo es la complicación más frecuente del posoperatorio temprano de la tiroidectomía total. Puede ser transitorio o permanente dependiendo de si se produce o no la recuperación de la función paratiroidea, definida por la normalización de los niveles de PTH en ausencia de síntomas de hipocalcemia y suplementos de calcio. No existe consenso en la definición de hipoparatiroidismo permanente, y aunque la mayoría de estudios lo definen como la necesidad de tratamiento con calcio y/o vitamina D en los seis primeros meses tras la intervención, algunos autores lo consideran a partir del año o dos años de la tiroidectomía, por lo que se recomienda realizar un seguimiento de esta complicación a largo plazo⁹⁴⁻⁹⁷.

Su incidencia varía según las series situándose entre el 19 y 50% para el hipoparatiroidismo transitorio y entre 0% y 16% para el permanente^{60,94,98-101}. El metanálisis de Edefe et al (2014) situó estas tasas entre el 19-38% y el 0 y 3% para el hipoparatiroidismo temporal y permanente respectivamente⁶⁰. No existe una clara correlación entre el hipoparatiroidismo inmediato y el permanente, ya que la mayoría de los pacientes solo lo presentan de forma transitoria.

El hipoparatiroidismo bioquímico se define como un nivel bajo de PTHi, por debajo del límite inferior del estándar de laboratorio (rango de normalidad 12-72 pg/mL, siendo variable en función del laboratorio), acompañado de hipocalcemia. La hipocalcemia puede ocurrir independientemente del hipoparatiroidismo, pero el hipoparatiroidismo no tratado siempre conduce a la hipocalcemia, aunque el intervalo de tiempo puede variar de horas a días. El hipoparatiroidismo clínico se define como el hipoparatiroidismo bioquímico que se presenta con síntomas y/o signos de hipocalcemia¹⁰².

La gran disparidad sobre la incidencia de hipocalcemia tras la tiroidectomía es debida a la controversia en su definición, ya que los rangos de normalidad pueden variar en función de las diferentes sociedades. Habitualmente se considera hipocalcemia cuando las cifras de calcio sérico se sitúan por debajo de 8,5 mg/dL (rango de normalidad: 8,5 – 10,2 mg/dL) o los niveles de calcio iónico son inferiores a 1 mmol/L (rango de normalidad: 1,1 – 1,3 mmol/L). En otros casos, consideran

hipocalcemia a la necesidad de administrar calcio y/o vitamina D para preservar los niveles de calcio sérico dentro de límites normales¹⁰³.

La concentración de calcio sérico (medido en mg/dL) ha de corregirse mediante la fórmula del calcio corregido (mg/dL) respecto a las proteínas (g/dL) o la albúmina (g/dL), según las fórmulas de la siguiente tabla¹⁰⁴:

$\text{Calcio corregido} = \text{Calcio sérico (mg/dL)} + [0,8 \times (4 - \text{albúmina})]$ $\text{Calcio corregido} = \text{Calcio sérico (mg/dL)} / (\text{proteínas}/16) + 0,55$

Tabla 2. Fórmulas para la corrección de la calcemia.

1.6.2 Etiología y factores de riesgo

Las causas más frecuentes son la extirpación inadvertida, la devascularización, el daño mecánico, térmico o eléctrico de las glándulas paratiroides¹⁰⁵. Cuanto mayor sea el número de glándulas preservadas, menor es la incidencia de esta complicación. La reserva funcional de las glándulas es muy amplia y la preservación de la función de al menos una de ellas es suficiente para mantener el metabolismo del calcio^{50,106}.

Los factores de riesgo de hipoparatiroidismo temporal y permanente vienen recogidos en la tabla 3. Además, se ha observado una incidencia superior en las tiroidectomías totales primarias con respecto a las que se realizaron en un segundo tiempo (totalizaciones), debido a que completar la tiroidectomía en un segundo tiempo quirúrgico, proporciona un mayor tiempo de recuperación a las paratiroides¹⁰⁴.

FACTORES DE RIESGO DE HIPOPARATIROIDISMO
Tiroidectomía total (simultánea o secuencial)
Patología tiroidea autoinmune (enfermedad de Graves, tiroiditis linfocitaria crónica)
Vaciamiento ganglionar central (profiláctico o terapéutico)
Bocio endotorácico
Antecedente de bypass gástrico y trastornos de malabsorción
Antecedente de cirugía cervical central
Tiroidectomía y paratiroidectomía simultánea

Tabla 3. Factores de riesgo de hipoparatiroidismo temporal y permanente.

1.6.3 Clínica y diagnóstico

La clínica del hipoparatiroidismo agudo depende del grado de hipocalcemia, aunque la severidad de los síntomas no siempre se manifiesta de forma paralela a la gravedad de la hipocalcemia, y tampoco se presenta de igual forma en todos los pacientes, de hecho en algunos casos puede pasar desapercibida.

Habitualmente comienza con parestesias, entumecimiento y/o hormigueo peribucal y en las yemas de los dedos. La rigidez muscular, los calambres y los espasmos del carpo y del pie también son frecuentes al comienzo del cuadro clínico. Los síntomas neuropsiquiátricos incluyen confusión, ira, depresión, aturdimiento e irritabilidad. La contracción muscular mantenida puede producir laringoespasma y/o broncoespasmo y la excitabilidad neural provocar convulsiones. A nivel cardiovascular se produce una prolongación del intervalo QT que puede degenerar en fibrilación ventricular y fallo cardíaco. Es por ello una urgencia médica y precisa de un reconocimiento precoz¹⁰⁴.

Ante la sospecha de hipocalcemia se deben estudiar los signos de Trousseau y Chvostek que nos orientan sobre la existencia de una tetania latente. En el primero aparece un espasmo doloroso de la mano al mantener un esfigmomanómetro 20 mmHg por encima de la presión arterial sistólica durante un mínimo de 3 minutos. El signo de Chvostek consiste en la contracción de la musculatura facial, comenzando con una leve contracción del labio superior que progresa hacia un espasmo de toda la hemicara, que se produce cuando percutimos en el nervio facial unos 2 cm por delante del lóbulo auricular y 0,5 cm por debajo del arco cigomático. Está presente hasta en el 25% de la población.

1.6.4 Tratamiento del hipoparatiroidismo agudo

El objetivo del tratamiento de la hipocalcemia posttiroidectomía es el control de los síntomas para evitar la aparición de las complicaciones potencialmente mortales. Se debe realizar en primer lugar con suplementos de calcio y de vitamina D.

La administración de calcio puede realizarse vía oral o intravenosa. Se inicia la suplementación vía oral cuando el paciente presenta síntomas leves de hipocalcemia o se encuentra asintomático, pero presenta signos de tetania latente. Habitualmente, se comienza con 1 g de calcio elemental cada 8 horas o el equivalente en citrato de calcio, 2-6 g cada 24 horas administrado en varias tomas¹⁰⁷. La toma del carbonato de calcio (40% de calcio elemental) o del citrato de calcio (21% de calcio elemental), se debe realizar junto a las comidas. Debido a que el

carbonato de calcio requiere un entorno ácido para disolverse, en los pacientes de edad avanzada con aclorhidria, intervenidos de bypass gástrico o en tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, se prefiere el tratamiento con citrato de calcio ya que no precisa de un entorno ácido para su absorción¹⁰⁷. Además, los pacientes refieren mejor tolerancia al citrato de calcio por el menor tamaño de sus comprimidos y los escasos efectos secundarios gastrointestinales, frente al carbonato de calcio¹⁰⁸.

En relación con los suplementos de vitamina D, algunos autores lo recomiendan de forma rutinaria siempre que instauramos tratamiento con calcio, otros siempre que la calcemia sea inferior a 7,5 mg/dL, y otros cuando no se mantiene una calcemia estable a pesar de los suplementos del calcio. Existen numerosos preparados de la vitamina D, pero uno de los preferidos es el calcitriol (Rocaltrol®) ya que no requiere de hidroxilación. La dosis inicial suele ser 0,25 µg al día, pudiéndose incrementar hasta 1 µg al día repartido en 1 o 2 tomas^{104,107}.

En los casos de hipocalcemia severa o cuando el paciente ha desarrollado síntomas de hipocalcemia, se debe realizar un electrocardiograma de 12 derivaciones, calcular el intervalo QT corregido (QTc) y administrar calcio por vía intravenosa. Se inicia el tratamiento con una o dos ampollas de gluconato cálcico (Suplecal®) al 10% en 100 cc de suero glucosalino a infundir en 15-20 minutos. Cuando los síntomas persisten o reaparecen precozmente, se debe instaurar una perfusión continua de calcio intravenoso que consiste en 6 ampollas de Suplecal® diluidas en 1000 cc de suero glucosalino a infundir en 12 horas. Al mismo tiempo, introducimos suplementos de calcio oral (1 g de calcio cada 8 horas) para mantener los niveles de calcemia a largo plazo y retirar la perfusión tan pronto como sea posible. Las calcemias se monitorizan entre 1 y 2 veces al día hasta asegurar su estabilización, al igual que realizar un control electrocardiográfico debido al riesgo de sobredosis de calcio, y también porque los pacientes con hipocalcemia severa son propensos a la inestabilidad cardíaca, la prolongación del QTc o incluso el desarrollo de *torsades de pointes*^{104,107}.

En situación de hipocalcemia refractaria al tratamiento, se deben medir los niveles de magnesio en sangre. Si la magnesemia es menor a 1,2 mg/dL, se administrará una dosis de carga de 1 o 2 gramos de sulfato magnésico en 10 minutos y se repetirá esta misma dosis cada 6-8 horas o se mantendrá una infusión continua de 6 gramos diarios durante un mínimo de 5 días hasta restaurar los niveles normales. Cuando los niveles de magnesio se sitúan entre 1,2 y 1,6 mg/dL y la función renal es normal, se puede mantener la suplementación oral de 400 mg de óxido de magnesio repartida en 1 o 2 tomas diarias. Esta acelera la recuperación de calcio y también puede disminuir el estreñimiento comúnmente asociado con el reemplazo de calcio a dosis altas.

Cuando el control del calcio sigue siendo difícil a pesar de todas las medidas anteriores, se pueden considerar los diuréticos tiazídicos. Las tiazidas mejoran la reabsorción del calcio a nivel renal y reducen su excreción urinaria, mejorando así la retención de calcio que se está suplementando. Si no existen contraindicaciones, la hidroclorotiazida en dosis de 12,5 a 50 mg diarios puede ser efectiva, pero debe ajustarse por paciente para evitar la hipotensión¹⁰⁷.

Una vez que el nivel de calcio es lo suficientemente estable únicamente con la terapia oral, se podrá valorar el alta. Deberán realizarse controles analíticos ambulatorios para ajustar la dosis de calcio e ir retirándolo de forma progresiva en la medida de lo posible, en función de los niveles de PTHi.

Los pacientes intervenidos de tiroidectomía por enfermedad de Graves presentan un mayor riesgo de presentar el Síndrome del Hueso Hambriento (SHH). El exceso de hormonas tiroideas circulantes acelera los ciclos de remodelado óseo, con un predominio de la resorción ósea. Tras la tiroidectomía total, se produce un descenso de las hormonas tiroideas condicionando un desequilibrio a favor de los osteoblastos e incrementando la captación ósea de calcio, magnesio y fosfato. Como consecuencia, en el SHH se produce una hipocalcemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia y un aumento de la fosfatasa alcalina. Después de varias semanas de tratamiento para la hipocalcemia, puede producirse hipercalcemia de rebote y será necesario reducir la dosis de calcitriol¹⁰⁹.

1.6.5 Tratamiento del hipoparatiroidismo permanente

El tratamiento a largo plazo del hipoparatiroidismo crónico tiene como objetivo evitar la hipo e hipercalcemia, los síntomas y complicaciones derivadas de estas, y mejorar la calidad de vida del paciente. Se deben mantener los niveles de calcio sérico entre 8-8,4 mg/dL, los de calciuria por debajo de 300 mg/24 h en varones y 250 mg/24 h en mujeres, el de fosfato y magnesio sérico dentro del rango normal, el producto calcio por fosfato inferior a 55 mg²/dL² y la concentración de 25-hidroxivitamina D por encima de 20 µg/mL¹¹⁰. Este tratamiento incluye sales de calcio oral (habitualmente 1500 - 3000 mg repartidos en 2 o 3 dosis) y metabolitos activos de vitamina D, como el calcitriol (0,25 - 4 µg por día). La terapia con vitamina D incrementa la absorción de fosfato intestinal, por lo que cuando la hiperfosfatemia es significativa, se debe limitar la ingesta de fosfato en la dieta y eventualmente aumentar los suplementos de calcio, ya que el calcio también actúa como aglutinante del fosfato. En caso de hipercalciuria (> 150 mg/24 h), se recomienda añadir un diurético tiazídico, como la hidroclorotiazida 12,5 - 50 mg diarios, acompañado de una dieta baja en sal^{35,111,112}.

Se debe realizar un control analítico de calcio y fosfato semanalmente, o dos veces por semana, durante el periodo de ajuste de la dosis inicial y cada 3 a 6 meses cuando los niveles séricos son estables. También se debe medir la excreción de calcio en orina de 24 h cada uno o dos años¹¹¹.

Los requerimientos y el metabolismo de calcio y vitamina D durante el embarazo y la lactancia se encuentran alterados por lo que se deben tomar precauciones especiales cuando se prescriben suplementos en estas condiciones. No existen estudios controlados sobre el uso de calcitriol en el embarazo humano. Se ha clasificado dentro de la categoría C de riesgo en el embarazo, lo que indica que se han demostrado efectos adversos en el feto en estudios realizados en animales, por lo que no se recomienda su uso durante el embarazo a menos que el beneficio supere el riesgo para el feto. Tampoco el uso de calcitriol durante la lactancia, porque aunque se desconoce si se excreta en la leche humana, otros fármacos similares sí lo han demostrado. Por lo tanto, si se administra durante la lactancia, se deben controlar los niveles séricos de calcio tanto de la madre como del bebé¹¹³.

Los pacientes con antecedente de bypass gástrico en Y de Roux u otra resección duodenal tienen un riesgo aumentado de hipocalcemia posoperatoria debido a problemas de malabsorción. Estos pacientes pueden tener niveles elevados de PTH después de su cirugía bariátrica, incluso con niveles normales de vitamina D, pero especialmente si son deficientes^{114,115}. Este escenario puede complicar severamente el manejo del hipoparatiroidismo posoperatorio temporal y permanente, siendo necesario un control estricto de las calcemias. El calcio líquido puede mejorar la absorción en estos casos y en circunstancias extremas, podría considerarse la reversión del bypass gástrico^{116,117}.

En ocasiones, los suplementos de calcio y/o vitamina D son insuficientes y síntomas como la fatiga, el bajo estado de ánimo y el hormigueo persisten pese a altas dosis. Además, estos tratamientos pueden producir efectos secundarios a largo plazo, como son la nefrolitiasis, nefrocalcinosis, IR, calcificaciones cerebrales y de tejidos blandos y cataratas. En raras ocasiones, puede producir IR severa que requiera hemodiálisis o trasplante renal, por lo que la ecografía renal periódica y la medición de calcio en orina de 24 horas son importantes¹¹⁸.

La FDA en enero de 2015 aprobó la terapia de reemplazo con PTH recombinante humana (rhPTH) mediante el fragmento N-terminal [rhPTH (1-34)] o con PTHi [rhPTH (1-84)] para el tratamiento de pacientes con hipoparatiroidismo refractario. Es por tanto una buena alternativa para los pacientes que no mantienen niveles estables y seguros de calcio en sangre y orina o que persisten sintomáticos pese al tratamiento¹¹⁹.

En la mayoría de los estudios, la PTH se ha administrado de una forma no fisiológica, es decir, una inyección al día, en comparación con su patrón de secreción endógena episódica continua. Debido a la corta vida media plasmática de la PTH, las inyecciones diarias no producen niveles sostenidos de PTH aumentados. Los estudios sobre dos inyecciones diarias solo se han realizado con rhPTH (1-34), mostrando menos fluctuaciones en los niveles de calcio sérico en comparación con las inyecciones diarias. Sin embargo, en comparación con la terapia convencional, la terapia de inyección con rhPTH hasta ahora no ha demostrado disminuir el calcio urinario de 24 horas, mejorar la calidad de vida o reducir el riesgo de complicaciones relacionadas con hipoparatiroidismo. Recientemente, se ha demostrado una normalización del ritmo diurno de los niveles de PTH, calcio y fosfato en respuesta a la terapia de rhPTH (1-34) administrada por una bomba de infusión, al igual que una reducción de los niveles de calcio en orina de 24 horas en comparación con la terapia de inyección dos veces al día con rhPTH (1-34). Hasta el momento, no hay datos disponibles sobre si las infusiones continuas de rhPTH mejorarán la calidad de vida y reducirán el riesgo de complicaciones¹²⁰.

Se han identificado casos de osteosarcoma en estudios de ratas con rhPTH y se desconoce si la terapia a largo plazo también puede causar osteosarcoma en humanos. Debido a este riesgo potencial, la rhPTH sólo se recomienda en pacientes cuya hipocalcemia no puede controlarse con suplementos de calcio y formas activas de vitamina D, y para quienes se considera que los beneficios son superiores frente al riesgo¹²¹.

El elevado coste de este tratamiento junto con el compromiso del paciente, al tratarse de inyecciones diarias, son aspectos adicionales que deben tenerse en cuenta antes de comenzar una terapia de reemplazo hormonal con rhPTH (1-84) o rhPTH (1-34), no recomendándose por tanto de forma generalizada y estando solamente justificada en casos en los que fracasa el tratamiento convencional¹²².

La terapia más fisiológica y potencialmente definitiva para el tratamiento del hipoparatiroidismo persistente es la restauración del tejido paratiroideo. En este contexto, el alotrasplante de tejido paratiroideo de donantes vivos o muertos se ha realizado esporádicamente durante las últimas décadas. El primer alotrasplante exitoso de glándulas paratiroides fue publicado por Growth et al. (1973) en un receptor que desarrolló hipocalcemia severa después del trasplante de riñón. El donante era un paciente con hiperplasia paratiroidea. Como el receptor ya estaba bajo inmunosupresión y el donante necesitaba una extirpación quirúrgica del adenoma paratiroideo, el alotrasplante de donante vivo parecía una terapia

atractiva y justificada. El injerto paratiroideo sobrevivió 21 meses. Desde entonces, varios autores han descrito este procedimiento logrando diversos resultados relacionados con la funcionalidad del injerto, y concuerdan en que el alotrasplante de paratiroides puede justificarse en receptores que reciben terapia inmunosupresora para otro órgano¹²³. Ya que para evitar el rechazo del injerto, es necesaria la terapia inmunosupresora en el receptor y, por lo tanto, los efectos adversos de la inmunosupresión (IR, infecciones oportunistas, cáncer) deben considerarse cuidadosamente. Algunos autores describen estrategias experimentales alternativas para restaurar el tejido paratiroideo sin la necesidad de terapia inmunosupresora, mediante el cultivo de células paratiroideas que no expresan antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad¹²⁴⁻¹²⁶.

1.7 PROTOCOLOS EN EL POSOPERATORIO DE LA TIROIDECTOMÍA

Existen una amplia variedad de protocolos publicados en la literatura para predecir cuáles son los pacientes con riesgo de desarrollar hipoparatiroidismo en el posoperatorio. Algunos se fundamentan en la administración de calcio a todos los pacientes operados, y otros llevan a cabo mediciones del calcio sérico, calcio iónico, PTH y combinaciones entre ellas en diferentes momentos del pre y posoperatorio. Todos ellos con el objetivo de disminuir la aparición de síntomas y complicaciones derivados de la hipocalcemia y reducir la estancia hospitalaria.

1.7.1 Administración sistemática de calcio

La administración de suplementos orales de calcio con o sin vitamina D a la totalidad de pacientes tiroidectomizados es una estrategia que surge con el objetivo de evitar la hipocalcemia sintomática postquirúrgica y los tiempos prolongados de hospitalización. Según sus defensores, no es posible detectar esta complicación mediante la determinación del calcio sérico antes de las 24-48 horas tras la intervención y aunque la PTH puede usarse como biomarcador temprano de hipocalcemia, sus niveles pueden estar influenciados por numerosos factores¹²⁷. Con este protocolo, el paciente puede ser dado de alta a las pocas horas de la cirugía con las indicaciones de la medicación domiciliar y explicando los síntomas de hipocalcemia por los que debería acudir a urgencias. Ha demostrado reducir la estancia hospitalaria y por tanto los costes^{98,128-130}.

Algunos ensayos clínicos y metanálisis han comparado grupos de pacientes tratados de forma rutinaria con suplementos de calcio y vitamina D, con otros que no recibieron ningún tratamiento, encontrando conformidad en que los síntomas de hipocalcemia disminuyeron en los pacientes que recibieron suplementos, y si

aparecieron síntomas, se redujo tanto la severidad como la necesidad de tratamiento intravenoso¹²⁸⁻¹³⁰. Además, Alhefdhi et al. (2013) concluyeron que los suplementos con calcio eran suficientes para disminuir el riesgo de hipocalcemia posoperatoria, y los de vitamina D debían reservarse para pacientes con mayor riesgo de desarrollar esta complicación¹³¹.

Un estudio multicéntrico prospectivo randomizado realizado por Mercante et al. (2019), evaluó cuál era la estrategia con mejor perfil coste/efectividad para prevenir la hipocalcemia posttiroidectomía en función de si la suplementación de calcio y vitamina D oral se administraba a todos los pacientes, ante niveles de PTHi inferiores a 10 pg/mL o únicamente si presentaban síntomas. Sus autores encontraron que la PTHi era un pobre predictor de hipocalcemia y que la suplementación preventiva a todos los pacientes independientemente de los valores de PTH o si presentaban síntomas, era la estrategia con mejor perfil costo/efectividad¹³².

Uno de los principales inconvenientes de la terapia sistemática con calcio y/o vitamina D es que no suprime por completo el riesgo de hipocalcemia sintomática y tetania, por lo que algunos autores cuestionan la seguridad de este protocolo para instaurar el alta temprana de los pacientes. Por otro lado, una gran parte de los pacientes no precisan suplementos de calcio y esta medicación no está exenta de efectos secundarios. Habitualmente produce síntomas gastrointestinales, como estreñimiento y flatulencia. Asimismo, el tratamiento con calcio en pacientes sin esta complicación puede producir hipercalcemia e hipercalcemia¹³³. De hecho, la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello (SEORL CCC) y la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) no recomiendan esta profilaxis, excepto en los casos con certeza de déficit preoperatorio⁹⁵.

1.7.2 Determinación de niveles de calcio

El calcio ha sido considerado desde hace muchos años un elemento clave para el diagnóstico y monitorización de la hipocalcemia posttiroidectomía. Por ello, se han descrito diferentes protocolos para la detección de pacientes con riesgo de hipoparatiroidismo postquirúrgico basados en la determinación única o seriada de los niveles de calcio en los diferentes momentos del posoperatorio, sin existir un consenso al respecto hasta la fecha^{99,134-139}.

Aunque el coste de la medición del calcio ionizado puede ser significativamente más alto que el del calcio sérico, algunos autores han demostrado que se trata de un indicador más sensible que el calcio sérico para el

diagnóstico del hipoparatiroidismo^{140,141}. Tartaglia et al. (2014) evaluaron si la concentración de calcio ionizado era mejor predictor de hipocalcemia postquirúrgica que la del calcio sérico total. Para ello analizaron si las concentraciones séricas de calcio ionizado estaban correlacionadas con los niveles séricos totales de calcio y la hipocalcemia sintomática en diferentes momentos del posoperatorio en 64 pacientes intervenidos de tiroidectomía total. El análisis estadístico mostró que las mediciones de calcio ionizado eran más fiables que las de calcio total para realizar seguimiento inmediato y a largo plazo de estos pacientes¹⁴⁰.

Uno de los protocolos más aceptados consiste en la evaluación de la pendiente de calcio entre dos determinaciones realizadas en diferentes momentos del posoperatorio (con frecuencia a las 6 y 12 horas tras la intervención). Si existe un incremento positivo de calcio entre ambas mediciones, el paciente puede ser dado de alta con o sin suplemento de calcio oral, informando sobre los síntomas de hipocalcemia y cómo actuar ante ellos. Si no existe incremento del calcio sérico y este se sitúa entre 7,5 y 8 mg/dL, la probabilidad de hipocalcemia es baja y puede valorarse el alta domiciliaria con suplementos de calcio oral e información sobre los síntomas. Ante niveles inferiores a 7,5 mg/dL o una pendiente negativa entre las dos determinaciones, se mantiene el ingreso con suplementos y se valora la terapia intravenosa^{136,142,143}.

Pfleiderer et al. (2009), en un estudio prospectivo con 162 pacientes intervenidos de tiroidectomía total, encontraron que la medición de calcio a las 24 horas de la cirugía y la pendiente entre esa determinación y otra realizada durante el período preoperatorio, fueron estadísticamente significativas para predecir la hipocalcemia temporal y permanente. Según los autores, un valor de calcio iónico inferior a 2,12 mmol/L asociado a síntomas o inferior a 2,0 mmol/L eran predictivos de hipocalcemia. La pendiente promedio para pacientes normocalcémicos fue del 0%, negativa del 7% para hipocalcemia temporal y negativa del 30% para hipocalcemia permanente. Además, establecieron un valor de calcio iónico en 1,97 mmol/L (sensibilidad del 100% y especificidad del 78,3%) y una pendiente negativa del 20% (sensibilidad del 100% y especificidad de 92,8%) para predecir el hipoparatiroidismo permanente⁹⁹.

Graff et al. (2010) en un estudio retrospectivo con 69 pacientes intervenidos de tiroidectomía total, compararon los valores de calcio prequirúrgico y los obtenidos a las 6 y 18 horas tras la intervención. Todos los pacientes hipocalcémicos presentaron una pendiente o negativa o constante, sin embargo, el 59% de los pacientes normocalcémicos tuvieron una pendiente positiva entre las 6 y 18 horas posoperatorias. Establecieron el valor de corte para el desarrollo de hipocalcemia en 7,8 mg/dL, con una sensibilidad del 91% y una especificidad del 79%. Sin

embargo, los autores reconocieron que el hecho de que la sensibilidad no alcanzara el 100%, podría no haber sido capaz de detectar pacientes con hipocalcemia relevante. Los autores concluyeron que un nivel de calcio superior a 8,0 mg/dL determinado 6 horas tras la cirugía, indicaba una baja probabilidad de desarrollar hipocalcemia¹³⁹.

Bentrem et al. (2001) estudiaron un total de 120 pacientes intervenidos de tiroidectomía total y paratiroidectomía, y evaluaron los niveles de calcio sérico e ionizado en el preoperatorio, a las 8, 16 y 22 horas tras la cirugía. Definieron los criterios de hipocalcemia (calcio total $\leq 7,2$ mg/dL, calcio iónico ≤ 1 mmol/L o presencia de síntomas) y concluyeron que realizar una única medición de calcio iónico a las 16 horas de la operación era suficiente para predecir el riesgo de hipocalcemia, siendo capaz de detectar hasta el 94,5% de los pacientes que pudieran desarrollar esta complicación¹³⁷.

Lazard et al. (2012) evaluaron la hipocalcemia bioquímica y sintomática mediante la determinación de calcio iónico a las 6, 12 y 20 horas del posoperatorio. Los autores concluyeron que niveles de calcio por debajo de 1,90 mmol/L o la presencia de síntomas, se asociaban con un alto riesgo de hipocalcemia si la medición se llevaba a cabo a las 20 horas, con una sensibilidad y especificidad del 100% y 84% respectivamente. Además, sugirieron que pacientes con valores de calcio iónico superiores a 1,95 mmol/L podrían ser dados de alta a las 24 horas, y aquellos con niveles intermedios deberían permanecer en observación durante al menos 48 horas. También observaron que la disminución del 3% del valor del calcio a las 20 horas, en comparación con la determinación preoperatoria, era predictora de hipocalcemia. Según los autores, establecer el punto de corte del calcio en 1,9 mmol/L disminuía el número de falsos positivos, ya que el calcio fluctúa y está influenciado por otros factores sobre todo en las primeras 24 horas, como son los anestésicos y la hemodilución. Sin embargo, sólo el 79% de los casos de hipocalcemia se detectaron a las 20 horas, lo que insinuaba posibles descensos tras esa determinación¹³⁵.

Sperlongano et al. (2015) sugirieron el alta temprana de pacientes con valores de calcio sérico total superiores a 9 mg/dL, entre las 24 y 30 horas tras la intervención. En este estudio, los autores establecieron tres grupos de pacientes en función del grado de hipocalcemia: leve entre 7,6 y 8,5 mg/dL, moderada entre 7 y 7,5 mg/dL y severa por debajo de 7 mg/dL. Los pacientes con niveles de calcio superiores a 9 mg/dL fueron dados de alta en las primeras 48 horas y permanecieron normocalcémicos en evaluaciones posteriores¹³⁸.

Otros autores afirman que la determinación del calcio iónico el primer y segundo día del posoperatorio es suficiente para valorar el riesgo de hipocalcemia. De Andrade Sousa et al. (2010) encontraron que el 95% de los pacientes con niveles de calcio iónico inferiores a 1,03 mmol/L en el primer día tras la cirugía o menores a 1,05 mmol/L en el segundo día presentaron síntomas y fueron subsidiarios de tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D. Pacientes con niveles mayores a 1,07 mmol/L rara vez desarrollaron clínica y pudieron ser dados de alta de forma segura. Reservaron la medición de PTH para el diagnóstico de hipoparatiroidismo permanente¹⁴⁴.

La estratificación del riesgo en función de los valores del calcio mediante la validación de protocolos en la literatura es imprescindible, sin embargo, el alta temprana debe evaluarse no solo por el riesgo del paciente de desarrollar hipocalcemia o no, sino por la evolución clínica del paciente y la bioquímica del calcio. Por ello, la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos, en su revisión clínica sobre el tratamiento de pacientes con hipoparatiroidismo postquirúrgico, concluyó que solo los pacientes que tenían concentraciones estables de calcio en suero o aquellos con una tendencia evolutiva positiva en el período observado, eran susceptibles de un alta temprana en 24 horas. Además, recomendaron monitorizar los niveles de calcio a todos los pacientes cada 6-12 horas¹⁰⁷.

1.7.3 Determinación de niveles de PTH

Dado que valorar la pendiente del calcio requiere al menos dos determinaciones durante un período de tiempo mínimo de 12 a 24 horas y los niveles de calcio posoperatorios pueden confundirse por la administración profiláctica de calcio y calcitriol o por niveles bajos de vitamina D preoperatoria, muchos grupos han examinado la utilidad de la PTHi como biomarcador de riesgo de hipocalcemia posttiroidectomía.

La determinación aislada de PTH ha demostrado ser un predictor más fiable, con mayor sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo (VPP, VPN) que la del calcio corregido para predecir la hipocalcemia, debido a que la hipocalcemia tras la tiroidectomía es secundaria principalmente al hipoparatiroidismo. En función de los niveles de PTHi, se establece la necesidad de suplementos de calcio y/o vitamina D y la posibilidad de que el paciente pueda ser dado de alta en las primeras horas tras la intervención, con bajo riesgo de desarrollar hipocalcemia posoperatoria reduciendo el tiempo de ingreso^{100,145-163}.

Existe una gran heterogeneidad entre los estudios acerca del momento óptimo de la medición y los umbrales de PTH para predecir la hipocalcemia, sin existir hasta la fecha un consenso al respecto. Algunos autores han evaluado la

utilidad de la PTH cuando la determinación se realiza durante la intervención, es decir, pocos minutos tras la extirpación de la glándula tiroides. Roh y Park (2006) demostraron una sensibilidad y especificidad del 85 y 84% respectivamente para la predicción de hipocalcemia si la PTHi intraoperatoria era inferior a 15 pg/mL. Un valor mayor de 15 pg/mL o una disminución menor al 70% de la PTHi intraoperatoria eran capaces de excluir pacientes con riesgo de hipocalcemia severa y que por tanto requerían una monitorización estrecha o suplementos de calcio¹⁵². Reddy et al. (2016) encontraron una sensibilidad y especificidad del 92% y 83% respectivamente para valores de PTHi intraoperatoria menores a 9 pg/mL determinados 20 minutos tras la tiroidectomía, en la predicción de hipocalcemia clínicamente relevante¹⁵³.

Otros autores se decantan por la obtención de muestras en diferentes momentos una vez finalizada la tiroidectomía, consiguiendo resultados muy diversos. McLeod et al. (2006) defendieron que un nivel de PTH en el posoperatorio inmediato menor a 12 pg/mL predecía el desarrollo de hipocalcemia, con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 92%¹⁵⁷. Sywak et al. (2007) informaron que un nivel de PTHi inferior a 10 pg/mL determinado a las 4 horas de la intervención, tenía una sensibilidad del 90% y una especificidad del 84% para predecir la hipocalcemia posoperatoria¹⁵⁸. Asari et al (2008) encontraron que un nivel de PTHi menor o igual a 15 pg/mL en el primer día posoperatorio era capaz de predecir la hipocalcemia con una sensibilidad del 97,7% y una especificidad del 82,6%¹⁵⁹. Selberherr et al. (2015) defendieron que valores de PTHi iguales o mayores a 15 pg/mL obtenidos en el primer día del posoperatorio eran predictivos de normocalcemia en el 99% de los casos¹⁵⁵. Kim et al. (2013) midieron los niveles posoperatorios de PTHi, a las 0, 6, 12, 24, 48 y 72 h de 108 pacientes, y observaron que el predictor más temprano de hipocalcemia sintomática era la obtención de valores de PTHi por debajo de 10,6 mg/dL, medida a las 6 horas de la cirugía¹⁶⁰. Sharif et al. (2017) establecieron este punto de corte en 8,02 pg/mL también 6 horas después de la intervención¹⁶¹. Sin embargo, el trabajo de Lee et al. (2015) no mostró diferencias significativas entre la determinación de PTHi intraoperatoria y en el posoperatorio temprano (entre la primera y la cuarta hora tras la cirugía) para guiar el alta con suplementos orales de calcio tras la tiroidectomía¹⁶². Tampoco encontraron diferencias en cuanto a la predicción de hipocalcemia Filho et al. (2018) en 101 pacientes a los que se les realizó determinaciones de PTHi a las 4 horas y en la mañana tras la intervención¹⁶³.

Tampoco existe consenso sobre si es suficiente realizar una única determinación de PTHi o la exactitud diagnóstica mejora si se comparan valores de PTHi obtenidos en diferentes momentos del proceso asistencial (habitualmente

comparando la PTHi pre y posoperatoria). El estudio de Al Khadem et al. (2018) sobre 119 pacientes intervenidos de tiroidectomía total a los que se les realizaron determinaciones de PTHi antes de la intervención y 1 hora tras la cirugía, demostró que el gradiente de descenso de PTH era más útil que la determinación aislada de PTHi en la predicción de hipocalcemia¹⁵¹. El estudio de Castro et al. (2018) incluyó a 123 pacientes intervenidos de tiroidectomía total, a los que se realizaron determinaciones de PTHi pre y posoperatoria. Observaron que una disminución de la PTHi del 80% tuvo una sensibilidad del 100% para identificar a los pacientes que desarrollaron hipocalcemia clínica, mientras que niveles de PTHi posoperatoria menores a 3 pg/mL, tenían un 100% de especificidad. Pacientes con un descenso de PTHi del 80% y una PTHi posoperatoria mayor a 3 pg/mL tenían un riesgo intermedio de desarrollar hipocalcemia y se requería la monitorización de las calcemias en las primeras 24-48 horas. Además, no encontraron una correlación estadísticamente significativa entre los valores de PTHi y el momento en que se obtuvo la muestra¹⁴⁹. Mathur et al. (2018) en su metanálisis publicado recientemente, estableció que la precisión diagnóstica para predecir la hipocalcemia temporal con una única determinación de PTH variaba del 34% al 100%, mientras que si se realizaban al menos dos determinaciones de PTH, aumentaba y se situaba entre el 72% y el 100%. Además, en este trabajo la tasa de falsos negativos o el desarrollo de hipocalcemia a pesar de un nivel de PTH normal, fue del 54% para una única determinación de PTH y del 50% para un cambio porcentual en PTH. La tasa de falsos positivos o el número de pacientes que hubieran sido tratados innecesariamente con calcio, fue de un 70% para un umbral absoluto de PTH y disminuyó al 46% para valores relativos de PTH¹⁴⁶.

También se ha estudiado la capacidad de esta hormona para predecir la cronicidad de esta complicación. Numerosos autores defienden que la determinación de la PTH en las primeras 24 horas, es además un excelente predictor del hipoparatiroidismo definitivo^{100,147,148}. El estudio de Calvo et al. (2019) realizado en 481 pacientes intervenidos de tiroidectomía total, ha demostrado que niveles séricos de PTHi superiores a 5 pg/mL prácticamente excluyen el desarrollo de hipoparatiroidismo permanente y concluyeron que la determinación de PTHi durante el primer día tras la cirugía era un buen predictor de esta complicación debido a su alto VPN (99,6%)¹⁰⁰. El estudio de Wang et al. (2018) ha encontrado que niveles de PTHi en las primeras 24 horas posoperatorias iguales o menores a 3,15 pg/mL tenían una sensibilidad y especificidad del 100% y 95% respectivamente, para predecir el hipoparatiroidismo permanente¹⁴⁷.

1.7.4 Determinación de PTH y calcio sérico

Sin embargo, algunos autores defienden que la determinación aislada de PTHi tras la tiroidectomía no es suficiente para predecir con precisión la

hipocalcemia bioquímica posoperatoria, y combinan las mediciones de PTHi con las de calcio para alcanzar una mayor exactitud diagnóstica.

Asari et al. (2008) en un estudio prospectivo de 170 pacientes, evaluaron los niveles de calcio iónico en los días 1, 2, 3 y 4, y los de PTHi en los días 1 y 4 tras la tiroidectomía total. Alcanzaron una sensibilidad del 72,1% y una especificidad del 92,9% para un valor de calcio de 1,9 mmol/L en el segundo día del posoperatorio. El mejor punto de corte conseguido para la PTHi fue de 15 pg/mL, con las sensibilidades y especificidades más altas para primer y cuarto día del posoperatorio, respectivamente, 97,7% y 82,6% (día 1) y 97,7 % y 96,1% (día 4). Además, se realizó un análisis combinado de los resultados para el calcio en el segundo día (<1,9 mmol/L), con los de la PTHi en el primero (<15 pg/mL). Encontraron una sensibilidad del 96,3%, especificidad del 96,1%, VPP 86% y VPN 99%. Por ello, defendieron que una estrategia optimizada para predecir la hipocalcemia posttiroidectomía debería basarse en la interpretación combinada de calcio y PTHi combinada en las primeras 48 horas¹⁵⁹.

Sahli et al. (2018), en un estudio prospectivo de 218 tiroidectomías totales, observaron que la tasa de falsos negativos fue del 33,6-63,5% en la determinación aislada de PTHi postquirúrgica, lo que indicaba que hasta el 64% de los pacientes con un nivel de PTH normal, podrían haberse dado de alta sin la suplementación adecuada de calcio. La tasa de falsos positivos fue del 10,8-32,4%, mostrando que hasta el 32,4% de los pacientes con baja PTH habrían sido tratados con suplementos de calcio innecesariamente¹⁶⁴.

Raffaelli M. et al (2016) realizaron un estudio en 1504 pacientes intervenidos de tiroidectomía total para valorar si se podía desarrollar hipocalcemia en presencia de concentraciones normales de PTHi posoperatoria. 333 pacientes tuvieron concentraciones de PTHi menores a 10 pg/mL a las 4 horas de la operación y recibieron suplementos de calcio y calcitriol por vía oral. Entre los 1.171 pacientes con PTHi normal (≥ 10 pg/mL), 211 experimentaron hipocalcemia (18%) y requirieron suplementos con calcio. Además, con mayor frecuencia eran mujeres, tenían concentraciones séricas de calcio preoperatorias significativamente más bajas y presentaban disminuciones de los niveles de PTHi posoperatoria superiores al 50%. Sin embargo, no alcanzaron diferencias estadísticamente significativas en la edad, niveles de PTHi preoperatoria o concentraciones de 25-hidroxivitamina D, magnesio y fosfato entre los pacientes normocalcémicos e hipocalcémicos con PTHi normal¹⁶⁵.

Del Rio et al. (2005) realizaron un estudio con 1006 pacientes intervenidos de tiroidectomía total (217 por enfermedad maligna, 32 por enfermedad de Graves

y 757 por bocio multinodular). Analizaron los niveles de calcio y PTH a las 24 horas de la cirugía y al séptimo día, y concluyeron que la PTH no era predictiva por sí sola de hipocalcemia posttiroidectomía. De los 101 pacientes incluidos en el estudio que presentaron hipocalcemia (tomando como referencia niveles de calcio sérico inferiores a 7,5 mg/dL), solo 49 presentaban valores de PTHi inferiores a 12 pg/mL a las 24 horas, mientras que los otros 52 pacientes tenían valores de PTHi dentro del rango normal. Además, no hubo diferencias significativas en los valores absolutos de PTH en pacientes con hipocalcemia en comparación con pacientes con eucalcemia. Por lo tanto, los valores bajos de PTH no solo no mostraron una correlación estadísticamente significativa con el inicio de la hipocalcemia en las primeras 24 horas, sino que los valores normales de PTH no excluyeron el desarrollo de hipocalcemia¹⁶⁶.

Los estudios de Saba et al. (2017) y Jumaily et al. (2010) realizados en 150 y 152 tiroidectomías totales respectivamente, arrojaron una sensibilidad y especificidad del 100% para predecir el riesgo de hipocalcemia cuando se realiza la determinación conjunta de calcio y PTHi 6 horas tras la intervención^{167,168}. Pisanu et al. (2013) llevaron a cabo un estudio prospectivo con 112 pacientes y para evaluar la predicción de hipocalcemia posttiroidectomía, analizaron los valores absolutos de calcio y PTHi a las 0, 6, 24 y 48 horas del posoperatorio. Encontraron la misma sensibilidad y especificidad (100%) si la determinación de PTHi se realiza a las 6 horas y la de calcio sérico a las 24 horas, para valores de PTHi menores o iguales a 12,1 pg/mL o pendiente negativa del 70,5% y valores de calcio menores o iguales a 7,97 mg/dL y pendiente negativa de 18,5%¹⁶⁹.

1.8 CONSENSOS SOBRE EL HIPOPARATIROIDISMO

1.8.1 Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello y Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición

La SEORL CCC y la SEEN acordaron en 2019 un protocolo con una serie de recomendaciones a seguir en el posoperatorio de la tiroidectomía, para identificar de forma precoz los pacientes con riesgo de hipoparatiroidismo.

En primer lugar, destacaron la importancia de la experiencia del equipo quirúrgico en la práctica de las tiroidectomías, especialmente en los casos de mayor complejidad y/o mayor riesgo de hipoparatiroidismo, como son los bocios con extensión intratorácica, enfermedad de Graves, vaciamiento ganglionar central y reintervenciones. Y descartaron los suplementos rutinarios con calcio y/o vitamina D en posoperatorio.

También recomendaron buscar, identificar y preservar el pedículo vascular de todas las glándulas paratiroides durante la intervención. Si no se logra identificar todas las glándulas, se debería revisar la pieza quirúrgica y si se confirmara la presencia de alguna glándula extirpada inadvertidamente, se debería reimplantar. En caso de duda sobre la funcionalidad o daño objetivo de la glándula, recomendaron el alotrasplante. Si se realizara un vaciamiento ganglionar central bilateral, se debería reimplantar al menos una de las glándulas. Además, aconsejaron realizar un registro detallado de los hallazgos.

Sugirieron la determinación de la PTHi en el preoperatorio y en un momento del posoperatorio en el que se asegure un procesamiento óptimo de la muestra. La disminución de la PTHi entre ambas determinaciones, según la fórmula mostrada en la figura 5, ha determinado la probabilidad de hipocalcemia clínica (tabla 4) y la actitud clínica (diagrama 1)⁹⁵. Por ello, han considerado que una disminución de la PTHi inferior al 80% supone una probabilidad muy baja de desarrollar hipocalcemia clínica, por lo que el paciente podría ser dado de alta sin suplementos, explicando la conducta a seguir en caso de presentar síntomas de hipocalcemia. Cuando la disminución de la PTHi sea superior al 80% se debería iniciar tratamiento con calcio y calcitriol oral en las primeras 24 horas y monitorizar la calcemia cada 12-24 horas, hasta la estabilización de la misma. En caso de hipocalcemia grave o síntomas severos como la tetania, se debería iniciar tratamiento con calcio intravenoso. Si la hipocalcemia es leve o moderada, el tratamiento podría realizarse con suplementos de calcio y/o calcitriol en función de los valores.

$$\text{Disminución de PTHi} = [(PTH_{\text{post}} - PTH_{\text{pre}}) / PTH_{\text{pre}}] \times 100$$

Figura 5. Fórmula para determinar la disminución de PTHi según la SEORL CCC y SEEN.

	Probabilidad de hipocalcemia clínica	Actitud terapéutica
Disminución PTHi $\leq 80\%$	Riesgo muy bajo (0-4%)	Alta con recomendaciones Considerar vigilancia si factores predisponentes o valores próximos al umbral
Disminución PTHi $> 80\%$ y PTHi post ≥ 3 pg/mL	Riesgo intermedio (15-75%)	Considerar calcio oral 1g-1g-1g Considerar calcitriol 0,25 μ g/24 h Vigilancia clínica y calcemias cada 12-24 h para ajustar dosis de tratamiento
PTHi post < 3 pg/mL	Riesgo muy alto (90-100%)	Iniciar calcio oral 1g-1g-1g Iniciar calcitriol 0,25 μ g/24 h Vigilancia clínica y calcemias cada 12-24 h para ajustar dosis de tratamiento

Tabla 4. Estratificación de riesgo para el hipoparatiroidismo postiroidectomía según la SEORL CCC y SEEN.

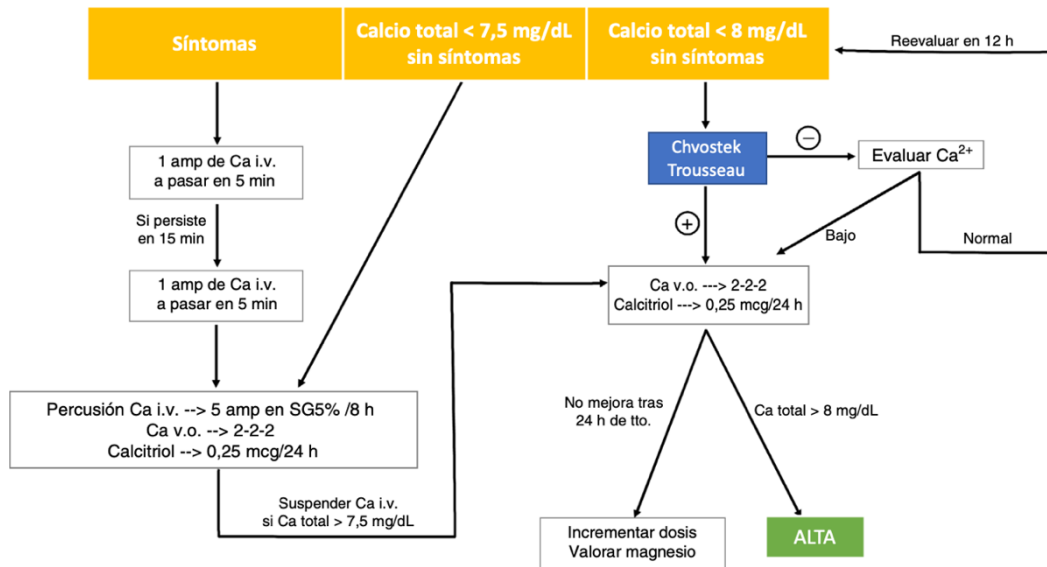


Diagrama 1. Algoritmo para el tratamiento de la hipocalcemia aguda postiroidectomía según la SEORL CCC y SEEN.

1.8.2 Asociación Americana de Tiroides

La *American Thyroid Association (ATA)* ha establecido en su último protocolo publicado en 2018 que una determinación PTH mayor o igual a 15 pg/mL medida 20 minutos tras la tiroidectomía en adultos, podría obviar la necesidad de un control intensivo de calcio en suero y/o suplementos de calcio. Por el contrario, un valor posoperatorio de PTHi menor a 15 pg/mL sugeriría un mayor riesgo de hipoparatiroidismo agudo, que conllevaría una prescripción preventiva de calcio oral y calcitriol y/o mediciones serias de calcio en suero, hasta que se confirmara la estabilidad del calcio¹⁰⁴.

Propusieron realizar una profilaxis con calcio y calcitriol oral ante bajos niveles de magnesio y/o vitamina D en el preoperatorio. Si la PTHi fuera menor a 15 pg/mL, el calcio sérico inferior a 8,5 mg/dL o el calcio ionizado menor a 1,1 mmol/L, se deberían administrar suplementos de calcio y calcitriol oral. Y si los niveles de calcio sérico continuaran descendiendo pese a los suplementos orales, el calcio sérico se situara por debajo de 7 mg/dL o progresaran los síntomas de hipocalcemia, se debería instaurar el tratamiento intravenoso según se detalla en la tabla 5¹⁰⁴.

	Calcio oral	Calcitriol	Calcio intravenoso
Profilaxis con el objetivo de optimizar niveles de magnesio y/o 25-hidroxivitamina D	0,5 – 1,25 g cada 8 o 12 horas	0,25 – 0,5 µg cada 12 horas	No
PTH < 15 pg/mL, Calcio sérico < 8,5 mg/dL, Calcio iónico < 1,1 mmol/L o Síntomas de reciente aparición	1 - 3 g diarios cada 8 o 12 horas	0,25 - 0,5 µg cada 12 horas	No
Calcio sérico < 7 mg/dL Progresión clínica del hipoparatiroidismo	3 - 4 g diarios cada 8 o 12 horas	0,25 - 1 µg cada 12 horas	Bolo i.v. de 1–2 g de gluconato cálcico seguido de una perfusión continua

Tabla 5. Enfoque para el manejo del hipoparatiroidismo postquirúrgico según la guía ATA.

1.8.3 Sociedad Francesa de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello

La Sociedad Francesa ORL y CCC propuso en 2012 la administración rutinaria de calcio y calcitriol a todos los pacientes intervenidos de tiroidectomía total para valorar el alta en las primeras 48 horas, ya que consideraron que el riesgo de hipoparatiroidismo no es apreciable hasta el segundo o tercer día tras la

intervención, debido a que el descenso de calcio sérico no se manifiesta clínicamente hasta este momento, dando lugar a tiempos de hospitalización más prolongados. Propusieron un tratamiento que consistía en la prescripción de calcio 1000 mg, 2 o 3 veces al día, asociado a calcitriol 0,25-0,5 µg al día, para mejorar la absorción intestinal del calcio y promover el remodelado óseo. Esta dosis debería de ajustarse por paciente previo al alta, en función de los valores de calcio total, calcio iónico (Ca^{2+}) y PTH determinados en el primer día del posoperatorio. Ante niveles de Ca^{2+} menores o iguales a 1,7 mmol/L o hipocalcemias refractarias a tratamiento oral se prescribiría gluconato cálcico i.v. y se realizaría un electrocardiograma¹⁷⁰.

Recomendaron realizar una reevaluación del tratamiento pautado al alta en la primera consulta a los 7 días de la intervención, en función de los valores analíticos de calcio iónico y PTH. Si los valores eran normales, el tratamiento se interrumpiría de forma progresiva, es decir, se reduciría la dosis prescrita al alta a la mitad, después se suspendería y se realizaría un control analítico posterior. Si los valores de calcio estuvieran en el límite inferior de la normalidad, se mantendría el tratamiento durante un mes, pero si fueran aun más bajos, se aumentaría la dosis.

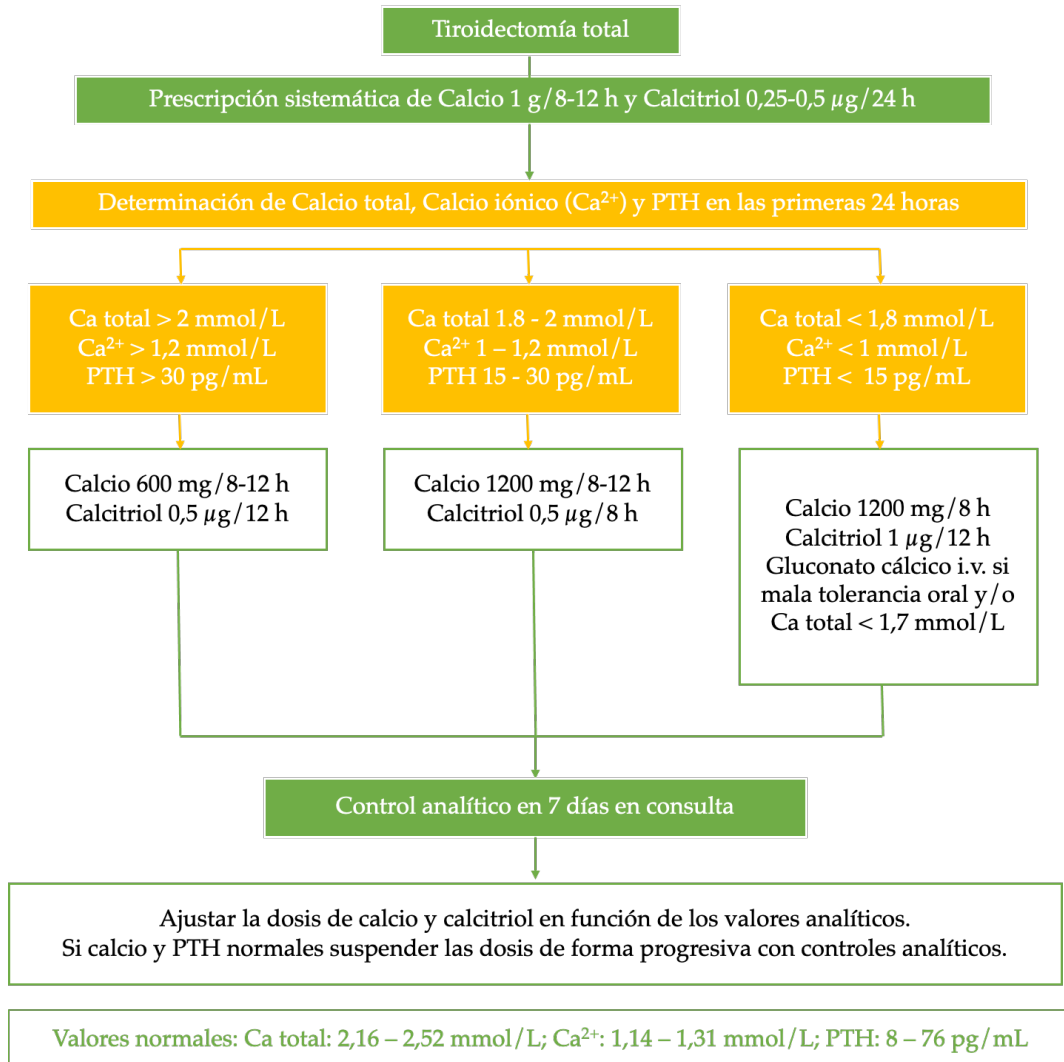


Diagrama 2. Propuesta de tratamiento de la Sociedad Francesa de ORL y CCC en pacientes intervenidos de tiroidectomía total¹⁷⁰.

2. JUSTIFICACIÓN

La tiroidectomía total es una de las cirugías cervicales más realizada en el mundo y representa un problema de salud pública debido a los costes derivados de la intervención, que están directamente relacionados con el tiempo de hospitalización de los pacientes. Además, los ingresos prolongados incrementan el riesgo de infecciones nosocomiales y con ello la morbilidad de los pacientes.

El hipoparatiroidismo es la complicación posttiroidectomía que asocia mayores tiempos de hospitalización¹⁷¹, por ello la detección temprana de pacientes con riesgo de desarrollar esta complicación podría reducir la morbilidad, al permitir un reemplazo rápido de calcio y vitamina D. Al igual que reduciría la necesidad de múltiples pruebas bioquímicas, visitas al hospital y reingresos por hipo o hipercalcemia. La adopción de protocolos para la detección y tratamiento temprano del hipoparatiroidismo podría facilitar un enfoque estándar y consistente para evitar o reducir estos problemas. Pero debido a la heterogeneidad entre los estudios analizados sobre el tipo de variables, el punto de corte de las variables, el momento de extracción de la muestra y la metodología aplicada, hemos considerado imprescindible la elaboración de un algoritmo diagnóstico-terapéutico adaptado al Área VIII de salud de la Región de Murcia, en el servicio de ORL y CCC del Hospital Universitario los Arcos de Mar Menor (HULAMM).

Debido a que los estudios más recientes abogan por la determinación combinada de PTHi y calcio en diferentes momentos del posoperatorio, hemos considerado necesario evaluar la capacidad de estos parámetros para predecir el riesgo de hipoparatiroidismo en nuestro medio. Y en función del riesgo, clasificar a los pacientes en diferentes subgrupos definiendo en cada uno de ellos el tiempo necesario de hospitalización, la necesidad de suplementos de calcio y/o vitamina D o de nuevas determinaciones bioquímicas.

3. HIPÓTESIS

3.1 HIPÓTESIS PRINCIPAL

La determinación de la hormona paratiroidea y calcio sérico en el posoperatorio temprano de la tiroidectomía total es capaz de predecir de forma precoz cuáles son los pacientes con alto riesgo de desarrollar hipoparatiroidismo y/o hipocalcemia clínica, y por tanto quiénes se beneficiarían de suplementos de calcio, y también de detectar aquellos con bajo riesgo, permitiendo un alta segura y temprana.

3.2 HIPÓTESIS SECUNDARIA

La implementación de un protocolo adaptado a nuestro medio consigue un enfoque personalizado en función del riesgo de hipoparatiroidismo, evitando el sobretreatmento con suplementos en pacientes con bajo riesgo de hipocalcemia clínica y reduciendo el tiempo de hospitalización y los reingresos, en comparación con el procedimiento que se ha llevado a cabo tradicionalmente en el servicio de ORL y CCC del HULAMM.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal del presente trabajo de investigación es la evaluación del valor predictivo de la hormona paratiroidea y el calcio sérico en el diagnóstico del hipoparatiroidismo posttiroidectomía, con la finalidad de elaborar un protocolo adecuado a nuestro medio que nos permita identificar a los pacientes con riesgo de hipocalcemia clínica de forma temprana, para comenzar cuanto antes con la suplementación y evitar la morbilidad derivada del cuadro clínico. Y también, ser capaces de reconocer a los pacientes con bajo riesgo de desarrollar esta complicación, para valorar un alta precoz y evitar tratamientos innecesarios.

4.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Analizar la prevalencia de nuestras complicaciones posttiroidectomía y compararlas con los resultados publicados en la bibliografía.
- Evaluar la influencia de la edad, sexo, tipo de cirugía, disección ganglionar, diagnóstico histopatológico, complicaciones postquirúrgicas, número de glándulas paratiroides identificadas durante la cirugía y en el examen anatomopatológico en el desarrollo del hipoparatiroidismo temporal y permanente.
- Evaluar si la adopción del protocolo propuesto conllevaría un ahorro económico con respecto al enfoque tradicional del servicio.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 POBLACIÓN Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional de cohortes retrospectivo en el HULAMM (Murcia), en el periodo comprendido entre Enero de 2017 y Enero de 2020.

5.1.1 Criterios de inclusión

Se consideraron candidatos al estudio todos los pacientes intervenidos de tiroidectomía total o de hemitiroidectomía con antecedente de hemitiroidectomía contralateral previa (totalización), por el Servicio de ORL y CCC del HULAMM, incluidos en el periodo de reclutamiento.

5.1.2 Criterios de exclusión

- Alteraciones de la homeostasis del calcio en el preoperatorio, incluyendo el hipo e hiperparatiroidismo concomitante por adenoma, hiperplasia o carcinoma de paratiroides.
- Tratamiento con calcio, vitamina D o bifosfonatos.
- Insuficiencia renal crónica severa (definida como creatinina plasmática mayor de 2 mg/dL o aclaramiento de creatinina menor de 40 mL/min)
- Enfermedades o tratamientos que interfieran en la homeostasis del calcio (litio, diuréticos, anticomiciales, etc.)
- Errores en la recogida de datos o en el momento de determinación de PTHi.

5.1.3 Tamaño muestral

El número de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión durante el periodo de reclutamiento condicionó el tamaño de nuestra muestra. No se realizó por tanto el cálculo del tamaño muestral mediante métodos estadísticos, ya que se registraron todos los pacientes posibles durante el periodo de inclusión concretado. El diagrama de flujo de pacientes se expone a continuación en la figura 6.

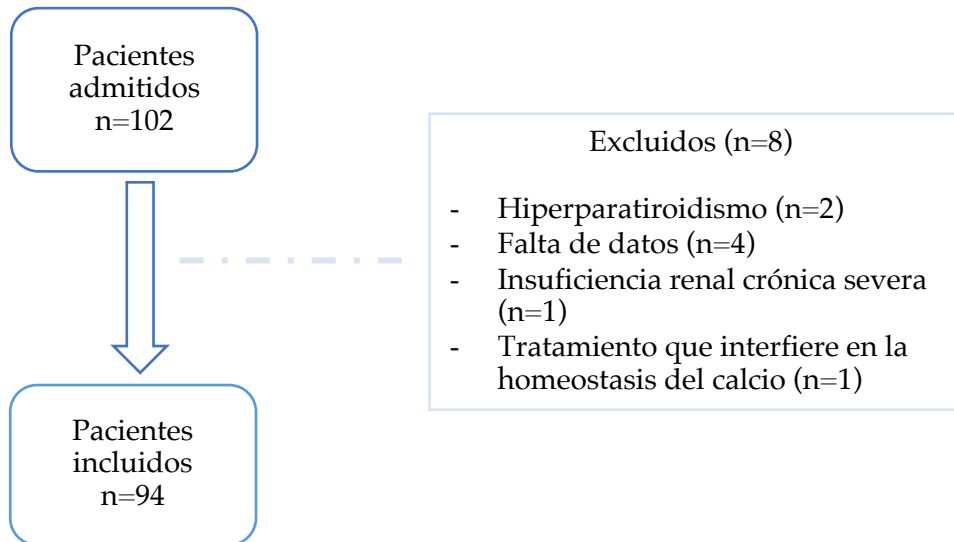


Figura 6. Diagrama de flujo de pacientes.

5.2 INSTRUMENTACIÓN

5.2.1 Estudio preoperatorio

En primer lugar, los pacientes incluidos en el estudio han sido valorados en una consulta monográfica sobre tiroides, en las Consultas Externas de ORL del HULAMM. La mayoría de las veces han sido remitidos por el Servicio de Atención Primaria del Área VIII de Murcia y de Endocrinología del Hospital General Universitario Santa Lucía (Cartagena).

En esta consulta se ha valorado la necesidad de tratamiento quirúrgico en función del estado clínico, antecedentes personales y familiares y patología tiroidea del paciente. El análisis bioquímico del perfil hormonal y del estudio ecográfico de la glándula tiroides y cadenas ganglionares cervicales se realiza de forma rutinaria en esta consulta. La citología por punción se llevó a cabo en todos los nódulos que mostraron características sospechosas en el examen clínico o ecografía. Se completó el estudio con un TAC o RMN cérvico-torácica ante evidencia clínica o ecográfica de extensión intratorácica, bocios muy voluminosos o sospecha de malformaciones vasculares o nerviosas. A todos los pacientes se les realizó una fibrolaringoscopia para evaluar la movilidad y morfología de las cuerdas vocales y una inspección y palpación de las áreas cervicales y glándula tiroides.

A todos los pacientes se les explicaron los objetivos de la cirugía, el procedimiento quirúrgico y sus riesgos, y firmaron el consentimiento informado, quedando registrado en su historia clínica. En última instancia, fueron valorados por el Servicio de Anestesiología y Reanimación para realizar una estimación individualizada del riesgo anestésico.

5.2.2 Intervención. Técnica quirúrgica.

Se interviene a todos los pacientes bajo anestesia general e intubación endotraqueal. La monitorización del NLR se lleva a cabo de forma rutinaria. Para el control de la hemostasia se utilizan los siguientes instrumentos de corte-coagulación en función del calibre del vaso: el bisturí eléctrico, la pinza bipolar, el bisturí Harmonic Focus® y la pinza Ligasure Covidien®. Se reserva la ligadura con hilo para los vasos de mayor calibre.

En primer lugar, se posiciona al paciente en decúbito supino e hiperextensión cervical para lograr una adecuada exposición de la glándula tiroidea. A continuación, se planifica la incisión cervical, utilizando el mentón, el cricoides, la horquilla esternal, la línea alba y los músculos esternocleidomastoideos como referencias anatómicas. Se desinfecta el campo quirúrgico con Clorhexidina, evitando sustancias yodadas como el Betadine que pudiera interferir en terapias ablativas postquirúrgicas.

Se realiza una incisión cervical transversa de entre 4 y 6 cm, simétrica y arciforme, aprovechando las líneas de tensión cutáneas. La grasa subcutánea y el músculo platisma son seccionados hasta el plano de la fascia cervical superficial. Se elevan los colgajos cutáneos superiormente hasta la escotadura del cartílago tiroideo e inferiormente hasta el manubrio esternal. A continuación, la apertura de la línea alba permite la retracción lateral de la musculatura prelaríngea (músculos esternohioideos y esternotiroideos) y la presentación de la glándula (1). En bocios muy voluminosos, en ocasiones es necesario seccionar el músculo esternohioideo para una adecuada exposición del polo superior tiroideo.

La glándula se disecciona respetando su cápsula en un plano avascular (1). Mediante la tracción caudal y lateral de la glándula se expone el polo superior y se liga el pedículo vascular superior lo más próximo posible a la glándula, evitando la lesión del NLS (2). En los casos en los que se identifica la vena tiroidea media, se liga y se secciona. En la disección del polo inferior tiroideo se identifica la arteria tiroidea inferior, ya que es una de las referencias para localizar el NLR y la glándula paratiroides inferior (5). Su ligadura se realiza a la altura de su entrada en la

glándula tiroides o distal a la rama que vasculariza la paratiroides inferior, una vez identificado el NLR siempre que sea posible.

El TZ, el ligamento de Berry, la arteria tiroidea inferior, el triángulo carotídeo inferior (delimitado por la carótida interna lateralmente y tráquea y esófago medialmente) y la articulación cricotiroidea son algunas de las referencias que nos ayudan a localizar el NLR. Se comprueba la funcionalidad de este nervio con ayuda del neuroestimulador una vez identificado y después de la extirpación completa de la glándula tiroides (4).

Las glándulas paratiroides se preservan junto a su aporte arterial y venoso, disecándolas por dentro de la cápsula que envuelve la tiroides (3 y 6). La congestión o la adquisición de una coloración oscura de las paratiroides son signos de devascularización. En estos casos, la glándula se secciona en fragmentos milimétricos y se reimplanta en el músculo esternocleidomastoideo. En los casos en los que no logramos identificar las 4 glándulas, se revisa la pieza quirúrgica y se reimplantan aquellas extirpadas inadvertidamente.

Los lóbulos tiroideos son disecados de la tráquea y del ligamento suspensorio de Berry, al igual que el istmo tiroideo y la pirámide. Se procura la extirpación completa de la glándula en una única pieza quirúrgica siempre que sea posible. Se coloca Surgicel® sobre el trayecto de ambos nervios recurrentes y un drenaje en el lecho quirúrgico. Por último, se sutura la fascia cervical superficial en la línea alba y el plano subcutáneo con sutura reabsorbible 3.0, y la piel mediante monofilamento intradérmico no reabsorbible 4.0.

Además, hemos realizado un vaciamiento del compartimento central (áreas VI y VII) ante la evidencia de adenopatías sospechosas, tanto en el estudio preoperatorio mediante la exploración o ecografía como durante la intervención, en pacientes con factores de riesgo clínicos o ecográficos y en tumores localmente avanzados (T3 y T4). El vaciamiento del compartimento lateral (área I a V) solo se ha llevado a cabo en presencia de adenopatías sospechosas y ha estado condicionado por la extensión de la enfermedad.

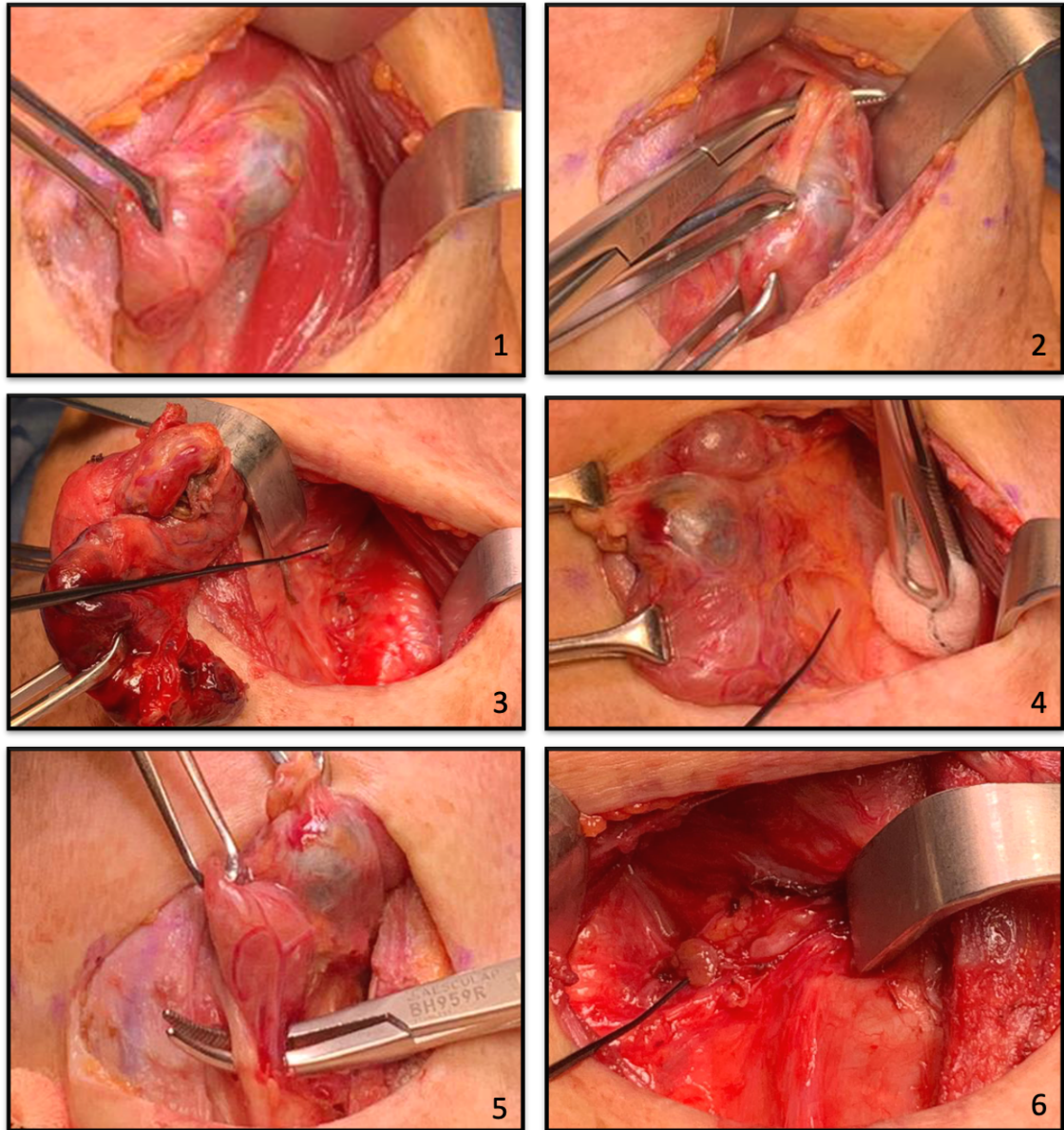


Figura 7. Fotografías HULAMM de los puntos clave de la cirugía de tiroides. Las imágenes vienen referenciadas a lo largo del texto.

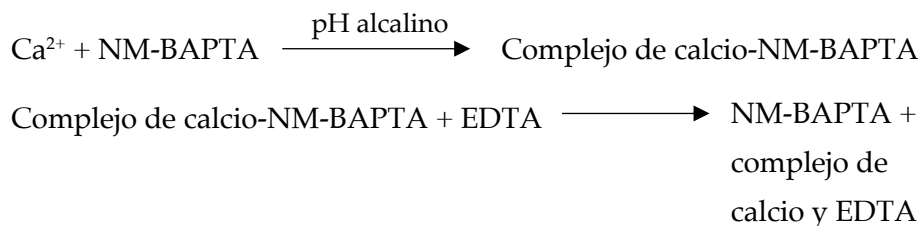
5.2.3 Diagnóstico bioquímico

A todos los pacientes se les realizaron mediciones de PTHi, calcio y albúmina sérica a las 4 horas, en la primera y segunda mañana tras la intervención.

Y en los casos de hipocalcemia, se realizaron nuevas determinaciones en los siguientes días hasta la normalización de los valores de calcio sérico con el tratamiento oral y/o intravenoso. El calcio sérico total se corrigió con el nivel sérico de albúmina según la fórmula de la tabla 2. Las dos primeras muestras se remitieron al laboratorio a través del tubo neumático de reanimación y la tercera muestra, desde la planta de hospitalización. Todas las mediciones se evaluaron y registraron en el servicio de Bioquímica Clínica del HULAMM.

5.2.3.1 Calcio

Los exámenes bioquímicos del calcio se realizaron utilizando analizadores Roche/Hitachi MODULAR P/D: ACN 698 Y ACN 699, para determinaciones urgentes. Los iones de calcio reaccionan con el 5-nitro-5'-metil-BAPTA (NM-BAPTA) para formar un complejo bajo condiciones alcalinas. En un segundo paso, el complejo formado reacciona con EDTA. Los cambios de absorbancia son directamente proporcionales a la concentración del analito y se cuantifican por fotometría.



Para la preparación de las muestras, se han empleado solamente tubos apropiados para su recogida. Solo se han analizado las muestras de suero fresco recogido en ayunas y plasma tratado con heparina de litio. Las muestras de suero y plasma se han separado inmediatamente de las células sanguíneas, ya que el contacto prolongado con el coágulo puede causar valores reducidos de calcio. Por último, el analizador calcula mecánicamente la concentración de calcio en cada muestra, utilizando el siguiente factor de conversión: $\text{mmol/L} \times 4,01 = \text{mg/dL}$.

Niños 2-12 años	2,20 – 2,70 mmol/L (8,8 – 10,8 mg/dL)
Niños 12-18 años	2,10 – 2,55 mmol/L (8,4 – 10,2 mg/dL)
Adultos 18-60 años	2,15 – 2,50 mmol/L (8,6 – 10,0 mg/dL)
Adultos 60-90 años	2,20 – 2,55 mmol/L (8,8 – 10,2 mg/dL)
Adultos mayores de 90 años	2,05 – 2,40 mmol/L (8,2 – 9,6 mg/dL)

Tabla 6. Valores teóricos de normalidad del calcio según el Laboratorio Clínico del HULAMM.

5.2.3.2 PTH

Para la determinación cuantitativa de la PTHi en plasma y suero se ha empleado el test de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (electrochemiluminescence immunoassay) “ECLIA”, gracias a los analizadores automáticos *Elecsys* y *cobas e*. Estos utilizan ensayos tipo sándwich, en los que un anticuerpo monoclonal biotinilado reacciona con un fragmento N-PTH, mientras que un anticuerpo monoclonal marcado con quelato de rutenio reacciona con un fragmento C-PTH. Los anticuerpos que se utilizan en este ensayo reaccionan con epítomos de los aminoácidos de las regiones 26-32 y 37-42. Esta técnica tipo sándwich tiene una duración máxima de 9 minutos. Mediante los analizadores *Elecsys* 2010 y *cobas e* 411 se realizan dos incubaciones. En la primera, 50 µL de muestra reaccionan con un anticuerpo monoclonal biotinilado anti-PTH y un anticuerpo monoclonal anti-PTH marcado con un quelato de rutenio, para generar un complejo sándwich. En la segunda incubación, después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la estreptavidina y la biotina. Se traslada la mezcla de reacción a la célula de medida donde las micropartículas quedan unidas a la superficie del electrodo por magnetismo. Los elementos no fijados son eliminados posteriormente con ProCell/ProCell M. A continuación, se aplica una corriente eléctrica definida produciendo una reacción quimioluminiscente, cuya emisión de luz es cuantificada con un fotomultiplicador. Se obtienen los resultados gracias a la curva de calibración que genera el sistema a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster incluida en el código de barras reactivo.

La concentración de PTHi de cada muestra es calculada automáticamente por el analizador en pg/mL o pmol/L. Los intervalos de medición son de 1,20-5000 pg/mL o 0,127-530 pmol/L. Y el rango teórico de normalidad para la PTHi según nuestro laboratorio oscila entre 15,0 y 65,0 pg/mL (1,60 – 6,90 pmol/L).

5.2.4 Control posoperatorio y seguimiento

Durante el posoperatorio, en primer lugar se evaluó el estado general del paciente, el aspecto del cuello y el débito del drenaje, con el objetivo de identificar las complicaciones hemorrágicas precozmente. Se retiró el drenaje cuando el débito fue menor de 20-30 cc/día. En segundo lugar, en función de las determinaciones analíticas del calcio sérico se valoró la necesidad de suplementos de calcio. Pacientes con niveles de calcio sérico corregido con albúmina por encima de 8 mg/dL y buen estado general, fueron dados de alta en el segundo día de hospitalización en ausencia de otras complicaciones. Cuando los niveles de calcio fueron menores a 8 mg/dL, iniciaron tratamiento con suplementos orales de calcio (Mastical® 500 mg 2-4 comprimidos cada 8 horas y Rocaltrol® 0,25 µg 1 comprimido cada 12-24 horas) y si fueron inferiores a 7 mg/dL o presentaron síntomas o signos de hipocalcemia, con gluconato cálcico i.v. La terapia intravenosa se basó en la administración de 2 ampollas de gluconato cálcico al 10% en 100 cc de suero glucosalino infundidas en 15-20 minutos y a continuación, una perfusión continua con 6 ampollas de gluconato cálcico diluidas en 1000 cc de suero glucosalino, infundidas en 12 horas. Entre 12 y 24 horas después, se realizaron nuevas determinaciones de calcio sérico y en función de los valores de calcio, se continuó el tratamiento con suplementos orales o combinado con 1 ampolla de gluconato cálcico cada 8 horas. Estos pacientes permanecieron ingresados al menos hasta que sus valores de calcio fueron superiores a 8 mg/dL.

Tras el alta hospitalaria, se realizó el seguimiento de los pacientes en las Consultas Externas de Otorrinolaringología durante un mínimo de 6 meses. La primera revisión se llevó a cabo entre los días 7 y 10 tras la intervención. En ella se realizó la cura de la herida quirúrgica, una nasofibroscopia para valorar la funcionalidad de las cuerdas vocales y una determinación analítica de PTHi, calcio sérico y albúmina en todos aquellos pacientes que habían recibido suplementos orales de calcio y/o vitamina D al alta.

La siguiente revisión, salvo presencia de otras complicaciones, tuvo lugar al mes de la intervención. En esta consulta se analizaron los resultados anatómopatológicos de la pieza quirúrgica, y en caso de malignidad, se derivaron al Servicio de Endocrinología para valorar tratamientos adyuvantes, aunque el seguimiento se llevó a cabo de forma conjunta por ambos servicios. También se realizaron

controles analíticos de la TSH y T4 para ajustar el tratamiento sustitutivo tiroideo, y de PTHi, calcio y albúmina si el paciente continuaba con suplementos de calcio y/o vitamina D. Estas últimas determinaciones se repitieron de forma mensual o bimensual hasta la resolución del hipoparatiroidismo y se espaciaron más en el tiempo una vez ajustados los niveles séricos de calcio.

5.3 PROCEDIMIENTO DE RECOGIDA Y PROCESAMIENTO DE DATOS

Para la recogida de datos, se revisaron las historias clínicas electrónicas de los pacientes del estudio a través de los programas SELENE® (Siemens Health Services, Madrid, España) y Ágora Plus® (INFO-Servicio Murciano de Salud, Murcia, España). Ambas plataformas integran la información relativa al paciente de atención primaria y especializada, incluyendo informes clínicos, pruebas complementarias digitalizadas, episodios activos, prescripciones, analíticas, etc. Además, se creó una ficha en un soporte informático, la hoja de cálculo Excel con el programa Microsoft Office Excel 2007, donde se exportaron de manera anónima todos los datos referentes a los pacientes incluidos en el estudio.

5.3.1 Variables registradas

Variables demográficas:

- Edad
- Sexo: Hombre / Mujer

Variables clínicas:

- Diagnóstico endocrinológico preoperatorio
- Clasificación del nódulo tiroideo según Bethesda
- Diagnóstico posoperatorio anatomopatológico
- Número de glándulas paratiroides identificadas en el examen anatomopatológico
- Reingreso por hipocalcemia

Variables quirúrgicas:

- Tipo de cirugía: tiroidectomía total / totalización
- Vaciamiento ganglionar área VI: si / no

- Identificación y conservación de glándulas paratiroides intraoperatorio: 1 / 2 / 3 / 4
- Reimplante de paratiroides: si / no
- Complicaciones posoperatorias: hemorragia / parálisis recurrencial unilateral temporal / parálisis recurrencial unilateral permanente / parálisis recurrencial bilateral / infección / alteraciones de la cicatrización / hipoparatiroidismo temporal / hipoparatiroidismo permanente
- Presencia de síntomas o signos de hipocalcemia (signos de Chvostek y Trousseau): si / no
- Necesidad de tratamiento por hipocalcemia: oral / oral e intravenoso / no
- Tiempo de ingreso

Variables analíticas

- Niveles de PTHi (en pg/mL), calcio sérico (en mg/dL) y albúmina (en g/dL) a las 4 horas, en la primera y segunda mañana tras la intervención
- Niveles de PTHi (en pg/mL), calcio sérico (en mg/dL) y albúmina (en g/dL) a la semana, al mes y a los 6 meses de la intervención en los casos de hipoparatiroidismo temprano

5.3.2 Análisis estadístico

En el análisis estadístico descriptivo y gráfico de la muestra, se ha empleado la prueba de normalidad *el estadístico de Kolmogorov-Smirnov* cuando el número de datos era superior a 50 y el de *Shapiro-Wilk* si era inferior a esta cifra. Cuando el p-valor de la prueba de normalidad es significativo ($p < 0,05$), se ha aceptado la hipótesis de que la variable no tiene una distribución normal. En cambio, si el p-valor no es significativo ($p > 0,05$), se ha asumido la hipótesis de que la variable presenta una distribución normal.

Para evaluar si las principales variables del presente trabajo son independientes respecto a otras variables que se utilizan como factores, hemos comparado las medias de las distribuciones de la variable cuantitativa en los diferentes grupos fijados por la variable categórica. Con este fin, hemos empleado diferentes métodos estadísticos en función de la distribución de la variable principal cuantitativa y del número de condiciones de la variable categórica (2 o más). Dentro de los test paramétricos, se ha empleado la prueba de la *T de Student* para la comparación de las medias si la variable categórica tenía 2 categorías y el análisis de la varianza *ANOVA* cuando tenía 3 o más. En los no paramétricos,

hemos utilizado el test *U de Mann-Whitney* cuando la variable categórica estaba formada por 2 categorías y la prueba de *Kruskal Wallis* si la formaban 3 o más. Para la valoración de la independencia entre dos variables cualitativas hemos aplicado el test *chi-cuadrado*.

Se han empleado las curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) para obtener una representación global de la exactitud diagnóstica de la PTHi y el calcio en la detección del hipoparatiroidismo temprano. En estas curvas se muestra la sensibilidad en función de los falsos positivos (complementario de la especificidad) para diferentes puntos de corte. Se ha empleado el área bajo la curva ROC (AUC) para la evaluación de la precisión global de la prueba: un valor de AUC de 1 correspondería a la exactitud máxima y uno de 0,5 a la mínima (en menores de 0,5 se ha de invertir el criterio de positividad de la prueba). Por tanto podemos concluir que cuanto mayor sea el AUC mejor será nuestra prueba diagnóstica. Según los criterios de Swets, un área bajo la curva menor de 0,7 tiene baja capacidad discriminante, por debajo de 0,9 puede ser válida para algunos propósitos y por encima de 0,9 muestra una gran exactitud¹⁷². Los valores p se comprobaron e informaron según los cálculos del software estadístico.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 23.0 para Windows. Las diferencias consideradas estadísticamente significativas fueron aquellas cuya p es menor a 0,05.

5.4 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética e Investigación de la Universidad Católica de Murcia. Se garantiza el absoluto anonimato de los pacientes recogidos en este estudio y la confidencialidad de los datos, conforme establece la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999.

Para garantizar la confidencialidad de los datos de los pacientes, se exportaron en formato Excel de manera anónima para poder llevar a cabo el análisis en el software estadístico. Todos los pacientes reclutados pudieron ser identificados a lo largo del estudio, aunque sus datos figuraban disociados en la base de datos informatizada. La identidad de los pacientes y la información referente a su condición médica fue considerada confidencial a todos los efectos y nunca fue desvelada ni divulgada.

6. RESULTADOS

6.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

102 pacientes fueron intervenidos de tiroidectomía total o totalización (hemitiroidectomía que completa la tiroidectomía total) entre Enero de 2017 y Enero de 2020, de los cuales, 94 (92,16% del total) cumplieron los criterios de inclusión y 8 (7,84%) fueron excluidos del estudio: 2 por hiperparatiroidismo preoperatorio, 4 por falta de datos, 1 por insuficiencia renal crónica severa y 1 por recibir tratamiento con fármacos que alterasen la homeostasis del calcio y por tanto pudieran influir en los resultados.

En cuanto al sexo, dentro de la muestra (n=94) 9 pacientes fueron varones (9,6%) y 85 fueron mujeres (90,4%).

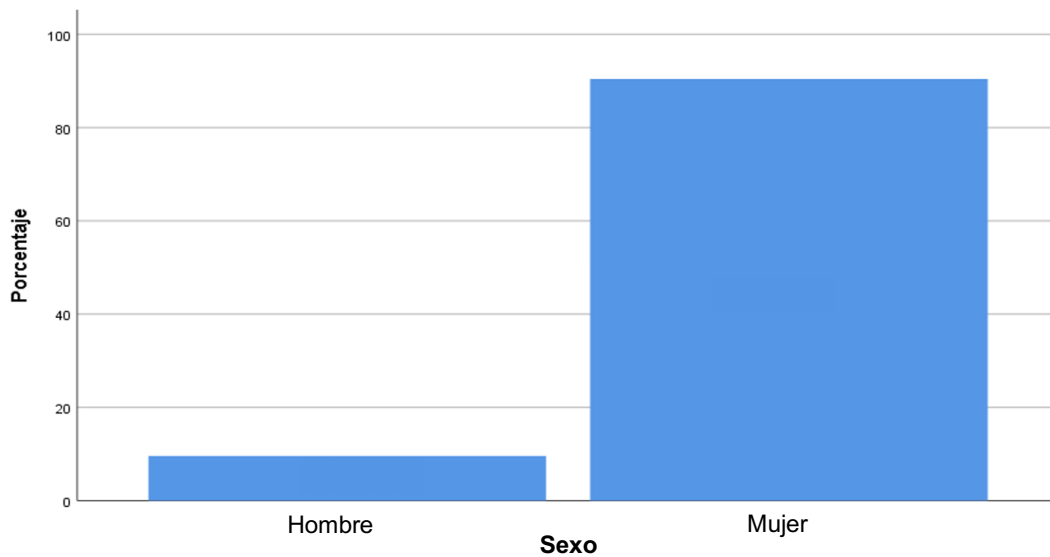


Figura 8. Distribución de la muestra por sexo.

La edad media fue de 53 años, con una desviación típica de 12,984 (rango 12-78). El histograma de frecuencias de edad se muestra a continuación:

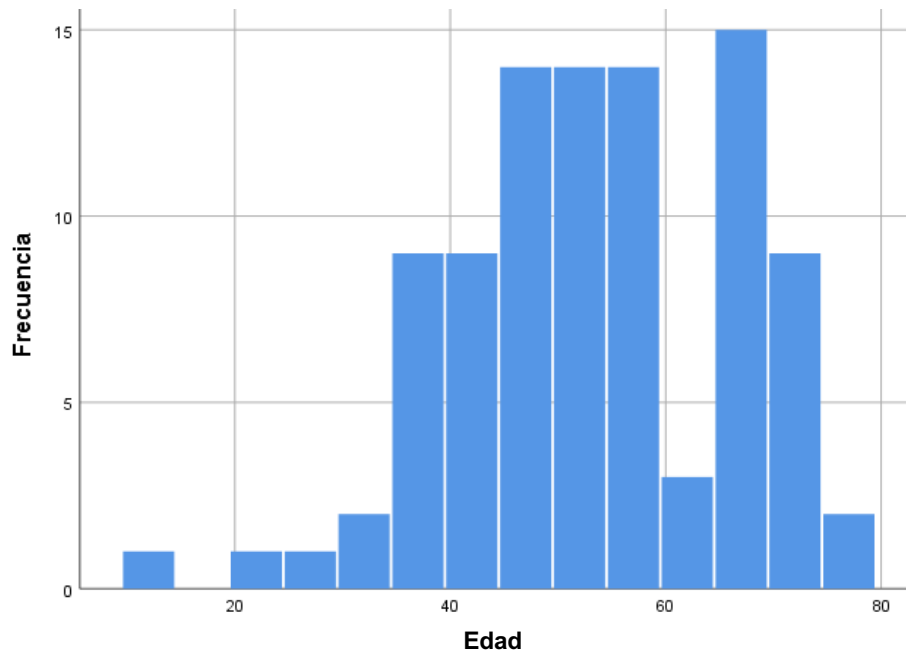


Figura 9. Histograma de edad.

El diagnóstico endocrinológico preoperatorio por el que se indicó la cirugía fue de bocio multinodular sintomático en el 52,13% de la muestra y por nódulos tiroideos sospechosos asociados o no a bocio, en el 47,87% restante. Al 34,04% de todos los pacientes, se les realizó una punción aspiración con aguja fina (PAAF) de los nódulos tiroideos según las indicaciones de la clasificación ecográfica TI-RADS (Thyroid Imaging Reporting and Data System). En base al sistema Bethesda se clasificaron en 6 grupos, de los cuales el 9,58% obtuvieron un resultado citopatológico sospechoso o confirmado de malignidad (4, 5 y 6 de Bethesda) por lo que la propuesta terapéutica fue la cirugía. En el 24,47% restante de los pacientes a los que se realizó PAAF, a pesar de obtener un resultado insatisfactorio, de benignidad o de lesión folicular o atipia de significado incierto (1, 2 y 3 de Bethesda), se indicó la intervención por la presencia de síntomas secundarios al tamaño del bocio o características ecográficas altamente sospechosas de malignidad.

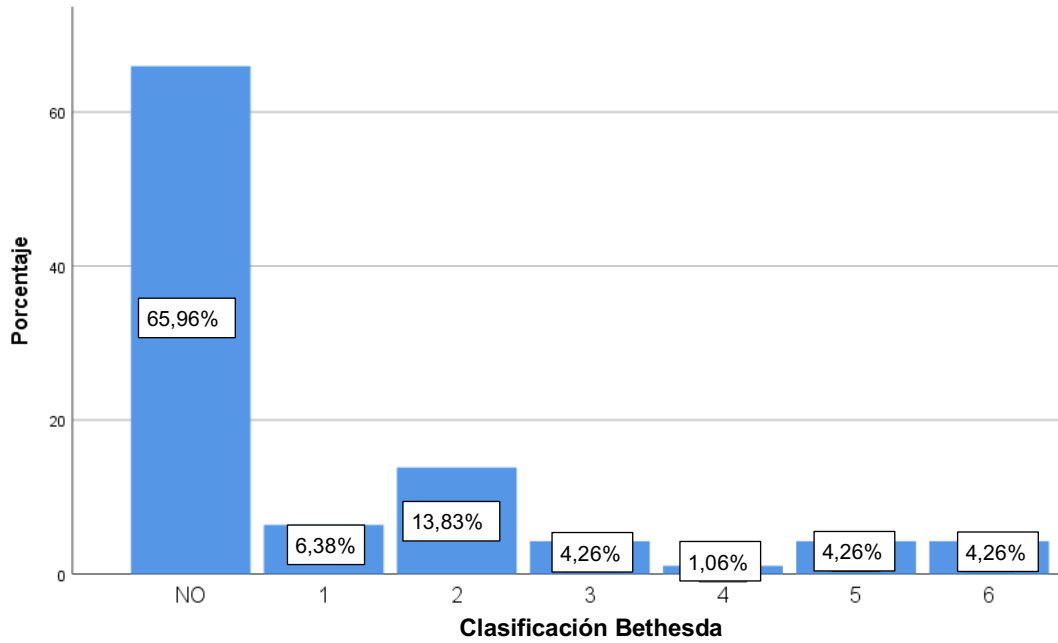


Figura 10. Distribución del resultado de la PAAF de los nódulos tiroideos según el sistema Bethesda.

Al 92,55% de los pacientes se les realizó la resección completa de la glándula tiroidea en un único tiempo quirúrgico, mientras que al 7,45% se les completó la tiroidectomía, al haber sido intervenidos de hemitiroidectomía previamente en el servicio. Además, al 18,09% de la muestra se le realizó un vaciamiento del compartimento ganglionar central (áreas V y VI).

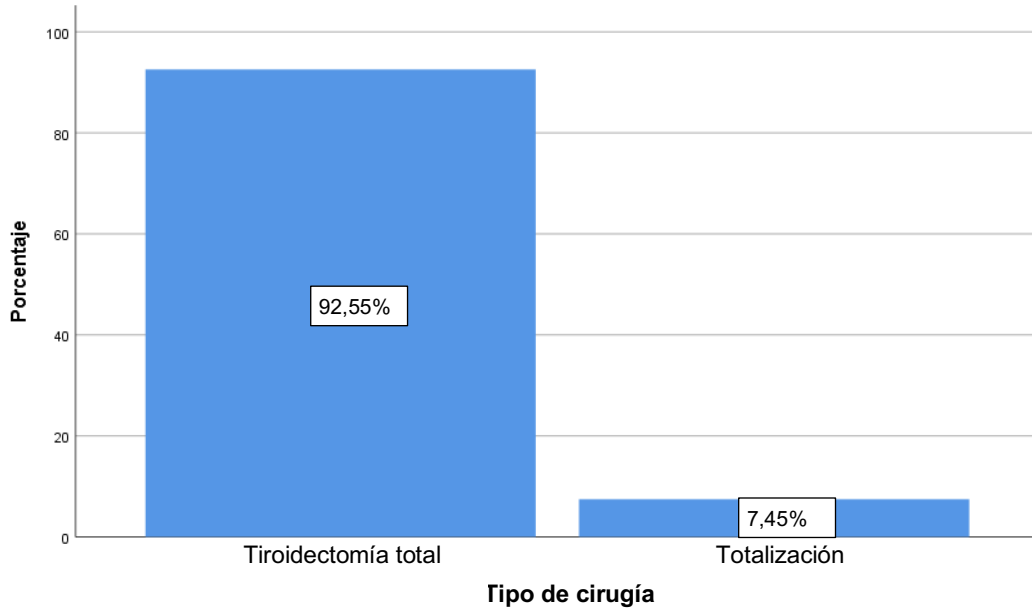


Figura 11. Distribución de pacientes en función del tipo de intervención quirúrgica.

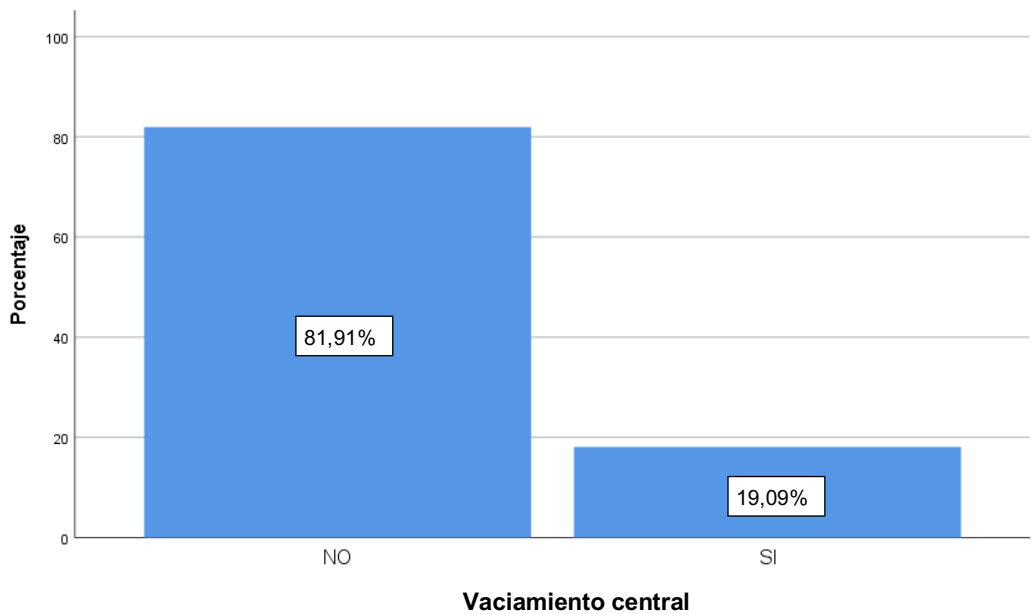
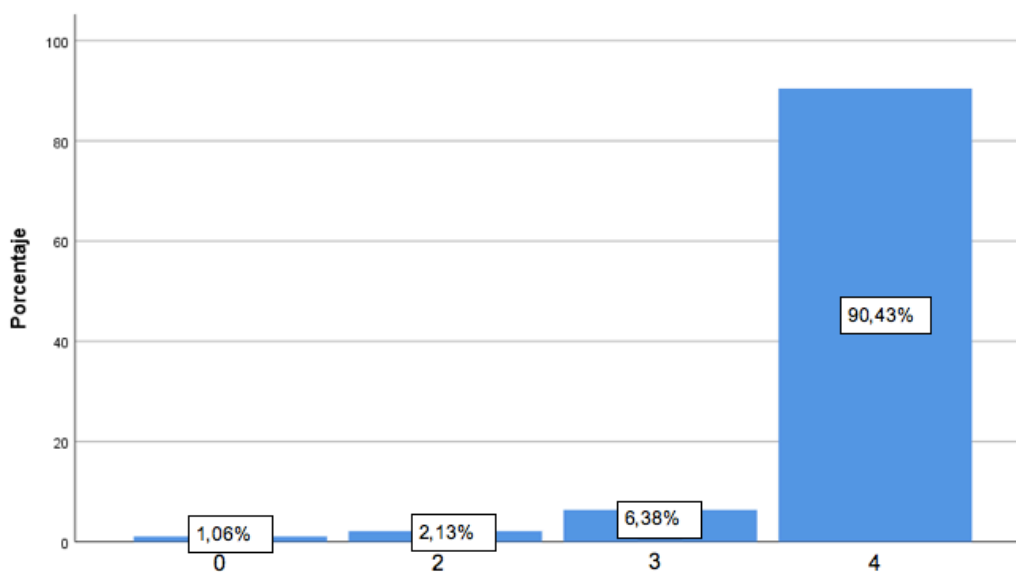


Figura 12. Distribución de pacientes en función de si se realizó vaciamiento ganglionar central.

En el 90,4% de la muestra se identificaron las 4 glándulas paratiroides durante la intervención, en el 6,4% se identificaron 3, en el 2,1% se identificaron 2 y en el 1,1% no se identificó ninguna glándula. En ningún caso se ha registrado la visualización de una única glándula. Solamente en el 1,08% de los pacientes se reimplantó 1 glándula que impresionó devascularizada durante la cirugía.



Identificación y preservación de glándulas paratiroides intraoperatorio

Figura 13. Distribución del número de glándulas identificadas y preservadas durante la tiroidectomía.

Los pacientes permanecieron ingresados de media 65,36 horas, con una desviación estándar de 27,803. 1 paciente reingresó por mal control de la hipocalcemia con tratamiento oral.

Teniendo en cuenta los niveles de PTHi sérica por debajo del rango normal según nuestro laboratorio (<15 pg/mL), el calcio sérico corregido con albúmina menor de 8 mg/dL y/o la presencia de síntomas o signos de hipocalcemia en el posoperatorio temprano, el 51,06% de la muestra fue diagnosticado de hipoparatiroidismo transitorio. El 6,38% requirió suplementos de calcio y vitamina D seis meses tras la intervención, estableciendo el diagnóstico de hipoparatiroidismo permanente.

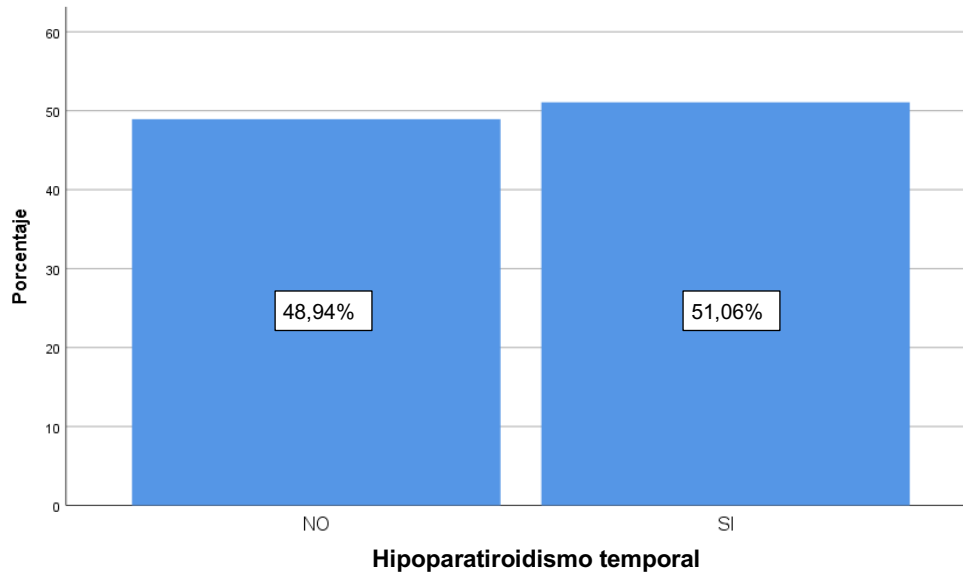


Figura 14. Distribución de pacientes en función de si presentaron hipoparatiroidismo temporal.

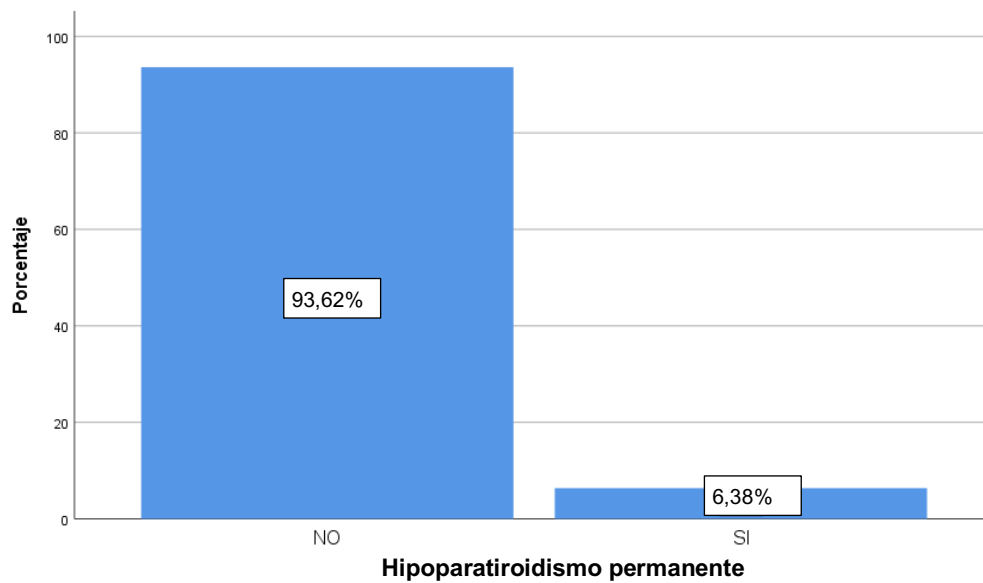


Figura 15. Distribución de pacientes en función de si presentaron hipoparatiroidismo permanente.

El 15,96% de la muestra presentaron síntomas o signos de hipocalcemia (signos de Chvostek y Trousseau). En todos los casos se documentaron síntomas leves como el entumecimiento, hormigueo y parestesias periorales o carpopedales, no habiéndose registrado en ningún caso complicaciones mayores como las convulsiones o arritmias.

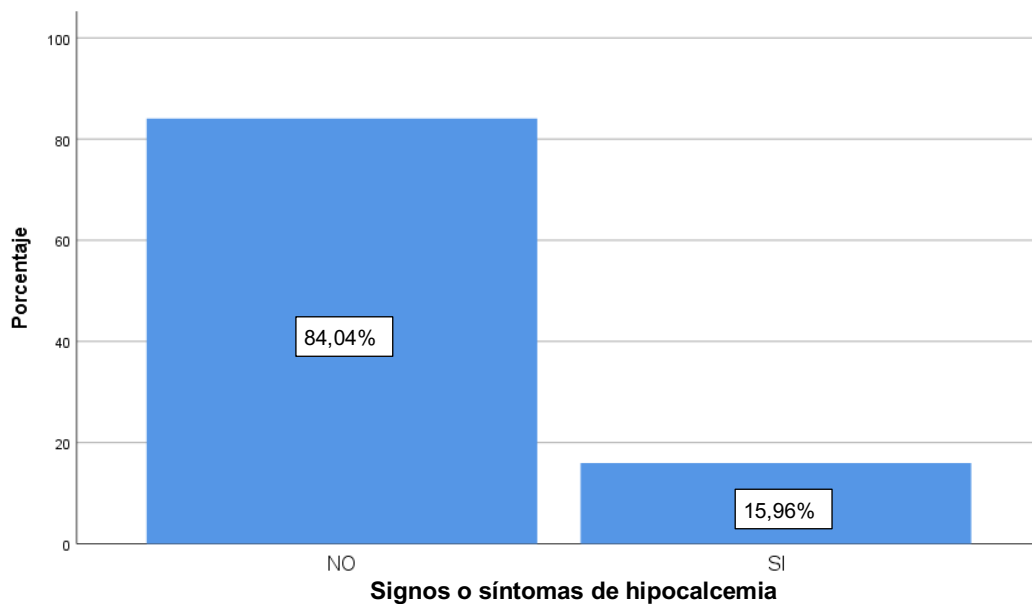


Figura 16. Distribución de pacientes en función de si presentaron síntomas o signos de hipocalcemia.

Durante el posoperatorio, el 44,7% de los pacientes recibió tratamiento para la hipocalcemia. La forma de administración se ha representado en la siguiente gráfica:

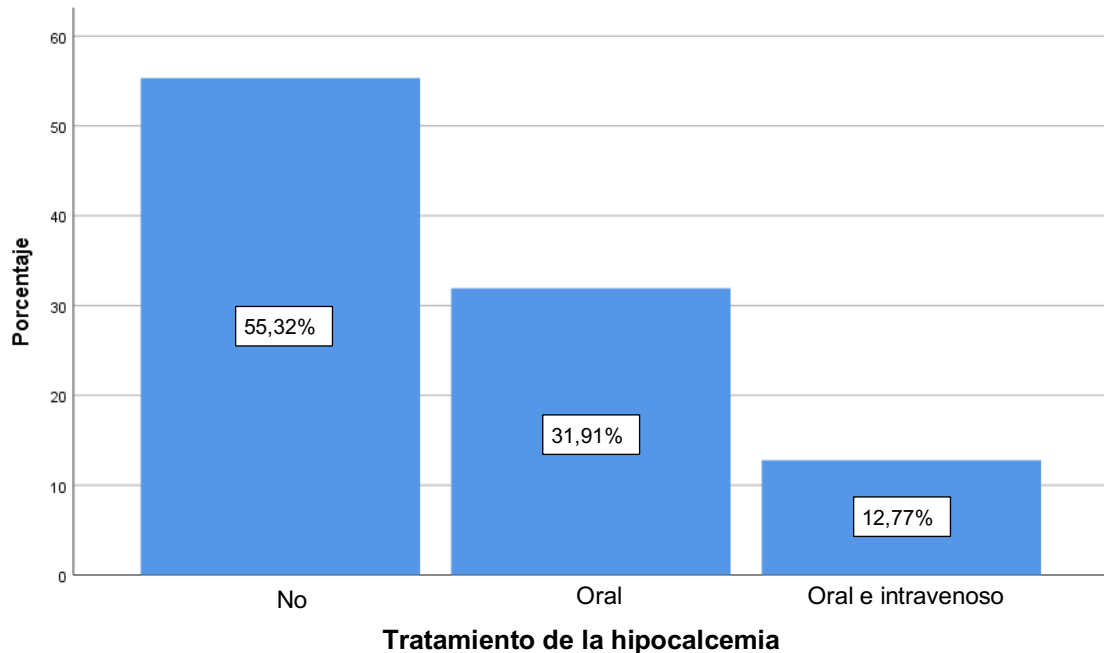


Figura 17. Distribución de pacientes en función del tratamiento recibido.

El 88,3% de los casos no presentó otras complicaciones diferentes al hipoparatiroidismo. Del 11,7% restante, la hemorragia fue la complicación que se presentó con mayor frecuencia en el 4,26%, seguida de la parálisis recurrente unilateral y permanente en el 3,19%, y temporal en el 2,13% de la muestra. Únicamente un paciente ya diagnosticado en el preoperatorio de parálisis vocal unilateral, presentó una parálisis de la cuerda vocal contralateral y precisó una traqueotomía de urgencia. Todos los casos registrados como parálisis recurrente fueron confirmados mediante nasofibroscoopia en el posoperatorio, considerándola permanente cuando transcurridos 6 meses de la intervención la cuerda vocal permanecía inmóvil. Solamente 1 uno de nuestros pacientes desarrolló una cicatriz hipertrófica y en ningún caso se han registrado complicaciones como el seroma o la infección de la herida quirúrgica.

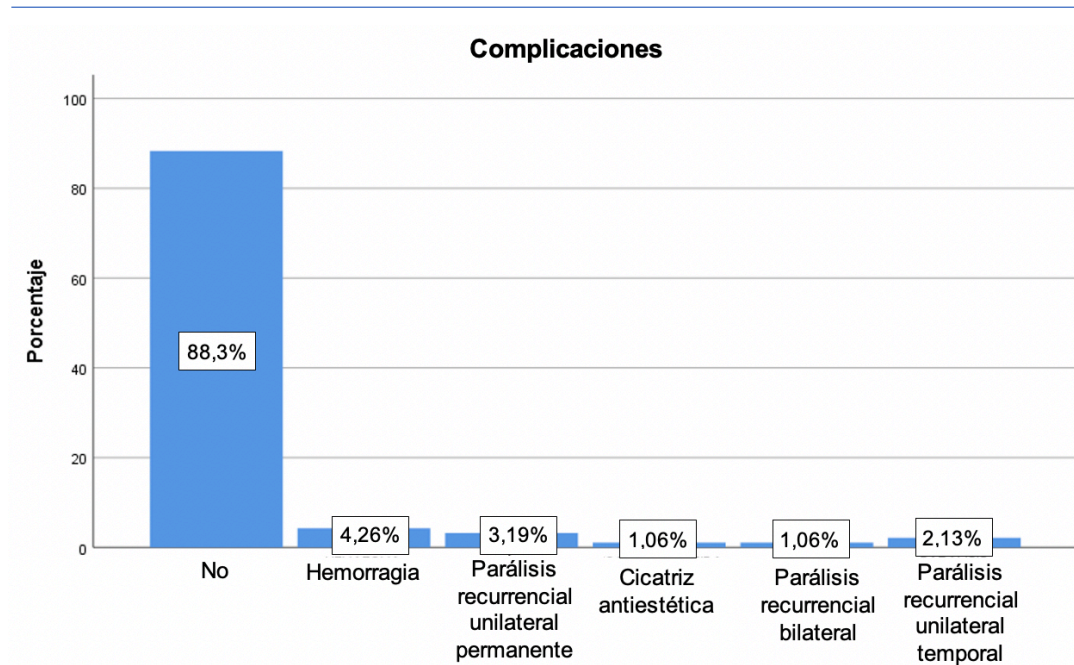


Figura 18. Distribución de pacientes en función de las complicaciones posoperatorias.

El diagnóstico anatomopatológico posoperatorio más frecuente fue el de bocio multinodular en el 65,96%, seguido de la tiroiditis linfocitaria en el 29,79% y de carcinoma diferenciado de tiroides en el 28,72% de la muestra, estando solapados dos de los diagnósticos en el 24,47% de los casos. El número de glándulas paratiroides identificadas en el examen anatomopatológico se muestra en el siguiente gráfico. En el 63,83% de los pacientes no identificaron ninguna glándula paratiroides junto a la pieza quirúrgica, en el 25,53% identificaron 1 y en el 10,64% identificaron 2 glándulas. En ningún caso se registraron 3 o 4 glándulas.

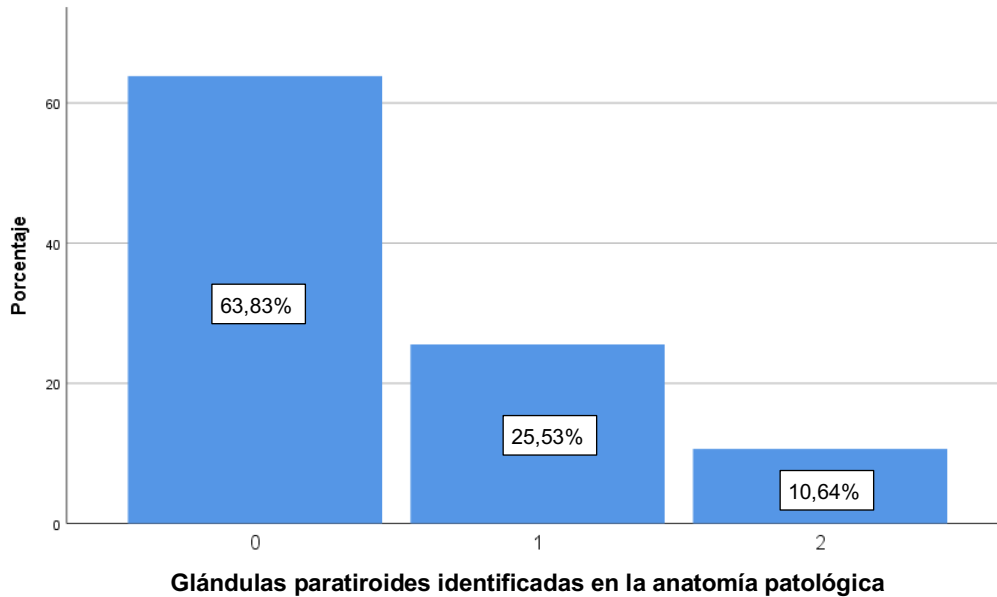


Figura 19. Distribución del número de glándulas identificadas en el examen anatomopatológico.

Analizando el rango intercuartílico del diagrama de cajas de la Figura 20, hemos observado que los niveles séricos de PTHi presentan una pendiente positiva desde la primera determinación 4 horas tras la intervención, con un valor medio de 3,5 pg/mL, hasta la muestra obtenida 6 meses tras la tiroidectomía, con un valor medio de 22,2 pg/mL. Y que la determinación de PTHi a la semana de la intervención no nos aporta información relevante sobre la progresión del hipoparatiroidismo en el tiempo.

En el diagrama de cajas de la figura 21, hemos analizado cómo la mayoría de los pacientes que desarrollaron hipoparatiroidismo en el posoperatorio temprano normalizaron los valores de PTHi ya entre el primer y segundo mes posttiroidectomía. Solamente el 8,33% de los pacientes que no alcanzaron niveles normales de PTHi al menos en el segundo mes tras la cirugía, normalizaron estos valores antes de los 6 meses tras la intervención.

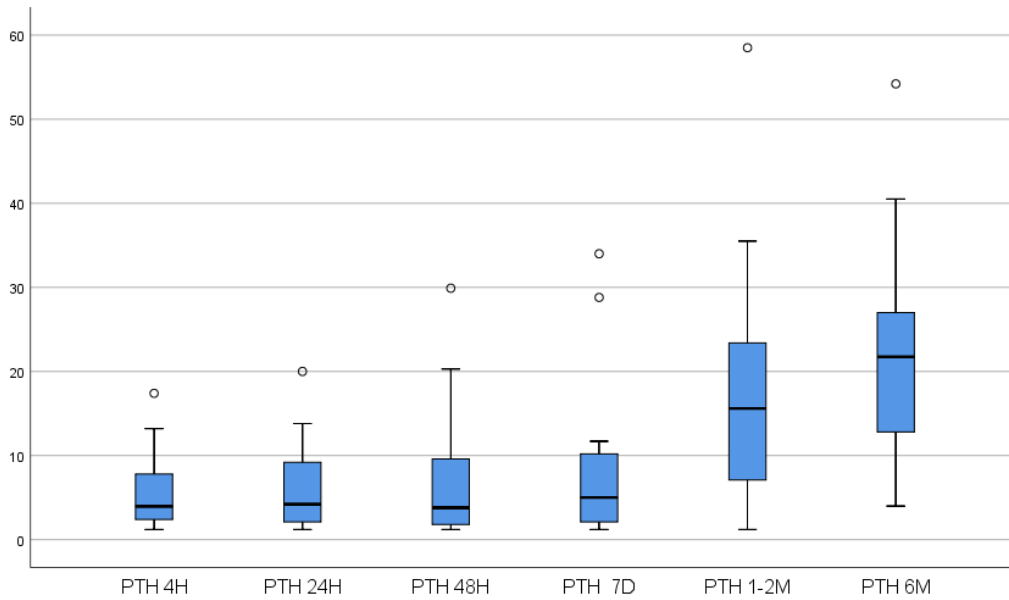


Figura 20. Diagrama de cajas de la progresión en el tiempo de la PTHi.

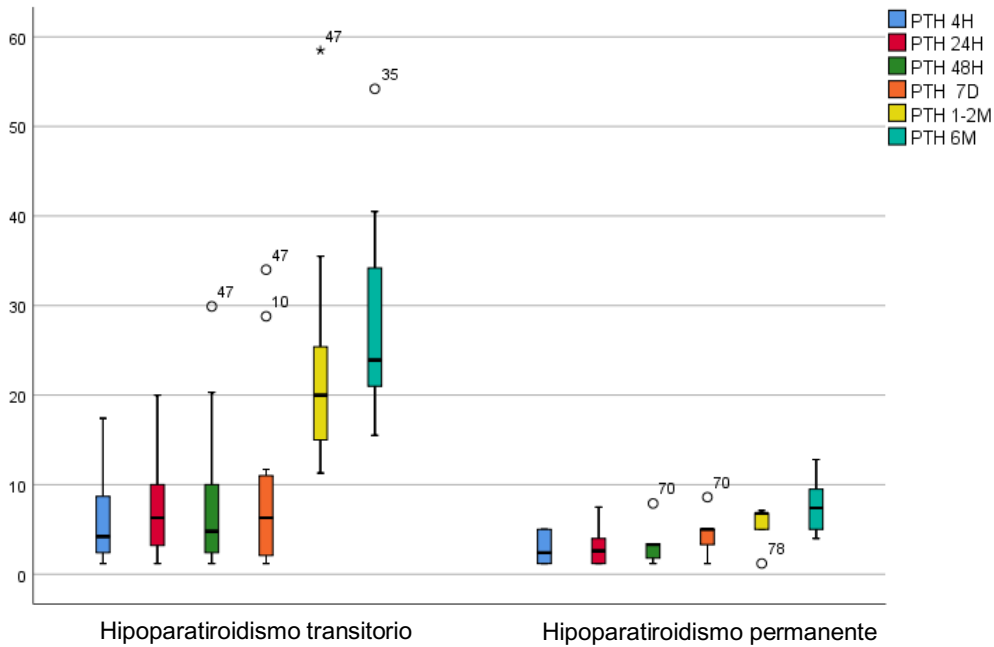


Figura 21. Diagrama de cajas de la comparativa de la evolución de la PTHi en el tiempo, en pacientes con diagnóstico de hipoparatiroidismo transitorio y permanente.

6.2 CONTRASTE DE HIPÓTESIS

6.2.1 Edad y sexo

En primer lugar, se evaluó la influencia de la edad en el desarrollo de hipoparatiroidismo temporal (HT) y permanente (HP) sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambas, con un nivel de confianza del 95% y una $p=0,642$ y $p=0,631$, respectivamente.

HT	Media	Desviación
NO	53,83	13,532
SI	52,65	12,552
Total	53,22	12,984

HP	Media	Desviación
NO	53,57	12,520
SI	48,17	19,374
Total	53,22	12,984

	EDAD
U de Mann-Whitney	1042,500
W de Wilcoxon	2218,500
Z	-,465
Sig. asintótica(bilateral)	,642

	EDAD
U de Mann-Whitney	233,000
W de Wilcoxon	254,000
Z	-,480
Sig. asintótica(bilateral)	,631

Tabla 7. Influencia de la edad en el hipoparatiroidismo temporal y permanente.

Para evaluar la correlación entre el sexo y el hipoparatiroidismo temporal no consideramos el test chi-cuadrado válido al haber más de un 25% de las casillas de la tabla cruzada con frecuencias inferiores o iguales a 5. Al tratarse de una tabla de 2x2 aplicamos el test de Fisher, sin poder demostrar una asociación estadísticamente significativa entre sexo e hipoparatiroidismo temporal ($p=0,311$). Aplicando la prueba de chi-cuadrado, tampoco encontramos diferencias significativas entre el sexo y el hipoparatiroidismo permanente ($p=0,410$) aunque no se ha registrado en ningún caso esta complicación en los hombres de nuestra serie.

			HIPOPARATIROIDISMO TEMPORAL		Total
			NO	SI	
SEXO	HOMBRE	Recuento	6	3	9
		% dentro de sexo	66,7%	33,3%	100,0%
		% dentro de HT	13,0%	6,3%	9,6%
	MUJER	Recuento	40	45	85
		% dentro de sexo	47,1%	52,9%	100,0%
		% dentro de HT	87,0%	93,8%	90,4%
Total		Recuento	46	48	94
		% dentro de sexo	48,9%	51,1%	100,0%
		% dentro de HT	100,0%	100,0%	100,0%

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,252 ^a	1	,263		
Corrección de continuidad ^b	,590	1	,442		
Razón de verosimilitud	1,271	1	,260		
Prueba exacta de Fisher				,311	,222
Asociación lineal por lineal	1,239	1	,266		
N de casos válidos	94				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 4,40.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

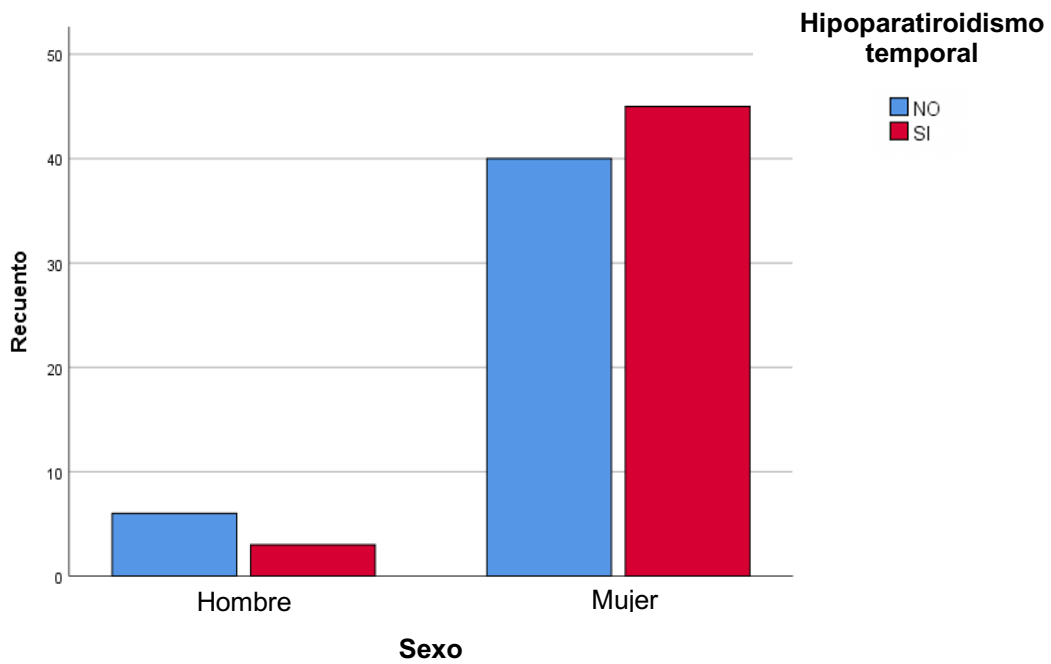


Tabla 8 y figura 22. Relación entre el sexo y el hipoparatiroidismo temporal.

			HIPOPARATIROIDISMO PERMANENTE		Total
			NO	SI	
SEXO	HOMBRE	Recuento	9	0	9
		% dentro de sexo	100,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de HP	10,2%	0,0%	9,6%
	MUJER	Recuento	79	6	85
		% dentro de sexo	92,9%	7,1%	100,0%
		% dentro de HP	89,8%	100,0%	90,4%
Total	Recuento	88	6	94	
	% dentro de sexo	93,6%	6,4%	100,0%	
	% dentro de HP	100,0%	100,0%	100,0%	

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,679 ^a	1	,410		
Corrección de continuidad ^b	,011	1	,915		
Razón de verosimilitud	1,250	1	,264		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,537
Asociación lineal por lineal	,671	1	,413		
N de casos válidos	94				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,57.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

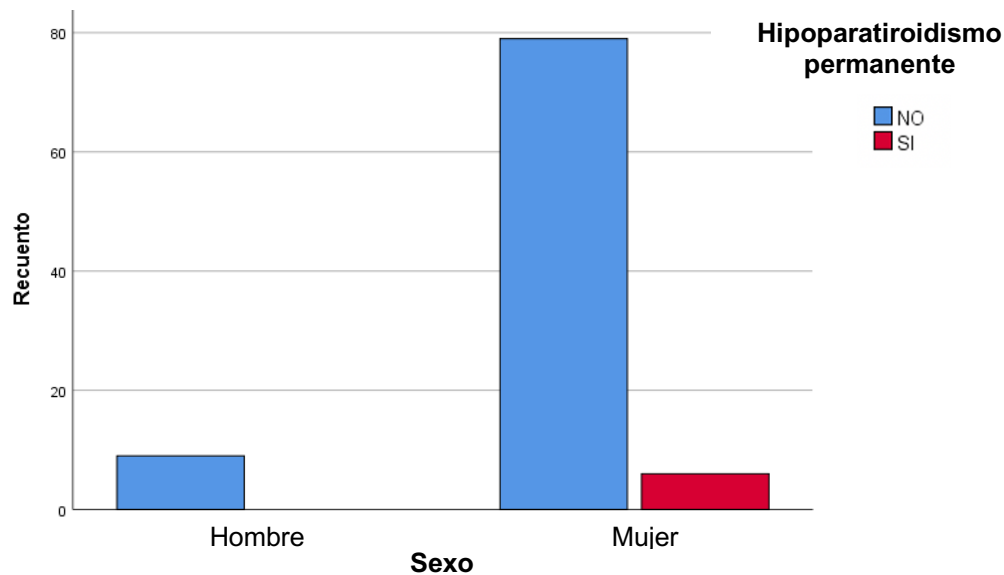


Tabla 9 y figura 23. Relación entre el sexo y el hipoparatiroidismo permanente.

6.2.2 Identificación y preservación de glándulas paratiroides intraoperatorio

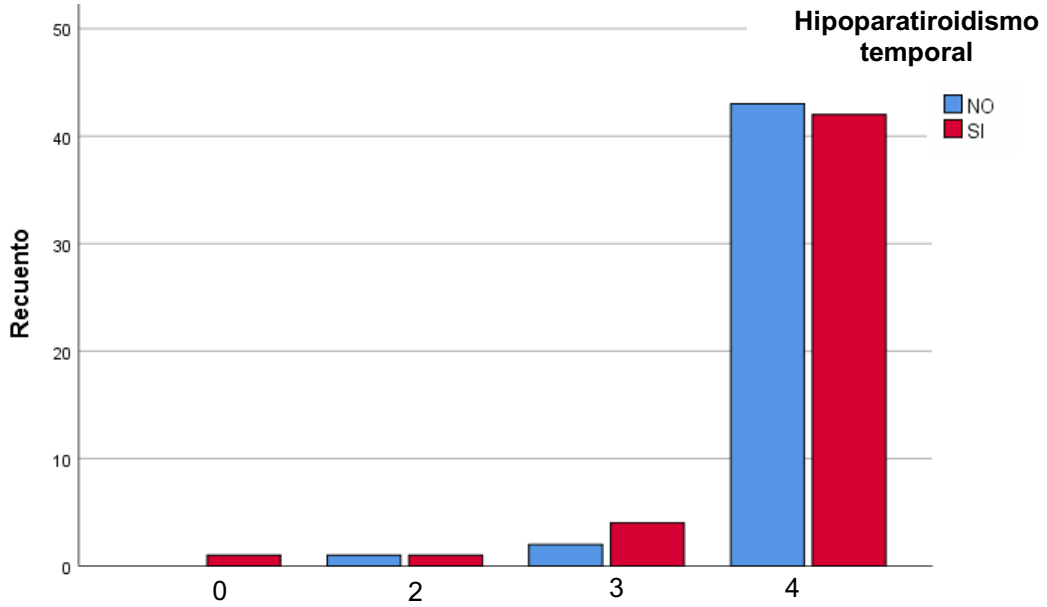
No hemos observado diferencias estadísticamente significativas entre el número de glándulas paratiroides (GP) identificadas y preservadas durante la cirugía y el desarrollo de hipoparatiroidismo temprano y permanente mediante el test de independencia chi-cuadrado, con una $p=0,651$ y $p=0,878$ respectivamente y un nivel de confianza del 95%. Cabe destacar que en el 100% de los pacientes que

desarrollaron hipoparatiroidismo permanente, los cirujanos registraron haber visualizado y preservado las 4 glándulas.

			HIPOPARATIROIDISMO TEMPORAL		Total
			NO	SI	
IDENTIFICACION GP INTRAOPERATORIO	0	Recuento	0	1	1
		% dentro de identificación GP intraoperatorio	0,0%	100,0%	100,0%
		% dentro de HT	0,0%	2,1%	1,1%
	2	Recuento	1	1	2
		% dentro de identificación GP intraoperatorio	50,0%	50,0%	100,0%
		% dentro de HT	2,2%	2,1%	2,1%
	3	Recuento	2	4	6
		% dentro de identificación GP intraoperatorio	33,3%	66,7%	100,0%
		% dentro de HT	4,3%	8,3%	6,4%
	4	Recuento	43	42	85
		% dentro de identificación GP intraoperatorio	50,6%	49,4%	100,0%
		% dentro de HT	93,5%	87,5%	90,4%
Total	Recuento	46	48	94	
	% dentro de identificación GP intraoperatorio	48,9%	51,1%	100,0%	
	% dentro de HT	100,0%	100,0%	100,0%	

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,637 ^a	3	,651
Razón de verosimilitud	2,035	3	,565
Asociación lineal por lineal	1,153	1	,283
N de casos válidos	94		

a. 6 casillas (75,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,49.



Identificación y preservación de glándulas paratiroides intraoperatorio

Tabla 10 y figura 24. Relación entre el número de glándulas paratiroides identificadas y preservadas durante la cirugía y el hipoparatiroidismo temporal.

			HIPOPARATIROIDISMO PERMANENTE		Total
			NO	SI	
IDENTIFICACION GP INTRAOPERATORIO	0	Recuento	1	0	1
		% dentro de identificación GP intraoperatorio	100,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de HP	1,1%	0,0%	1,1%
	2	Recuento	2	0	2
		% dentro de identificación GP intraoperatorio	100,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de HP	2,3%	0,0%	2,1%
	3	Recuento	6	0	6
		% dentro de identificación GP intraoperatorio	100,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de HP	6,8%	0,0%	6,4%
	4	Recuento	79	6	85
		% dentro de identificación GP intraoperatorio	92,9%	7,1%	100,0%
		% dentro de HP	89,8%	100,0%	90,4%
Total	Recuento	88	6	94	
	% dentro de identificación GP intraoperatorio	93,6%	6,4%	100,0%	
	% dentro de HP	100,0%	100,0%	100,0%	

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,679 ^a	3	,878
Razón de verosimilitud	1,250	3	,741
Asociación lineal por lineal	,474	1	,491
N de casos válidos	94		

a. 5 casillas (62,5%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,06.

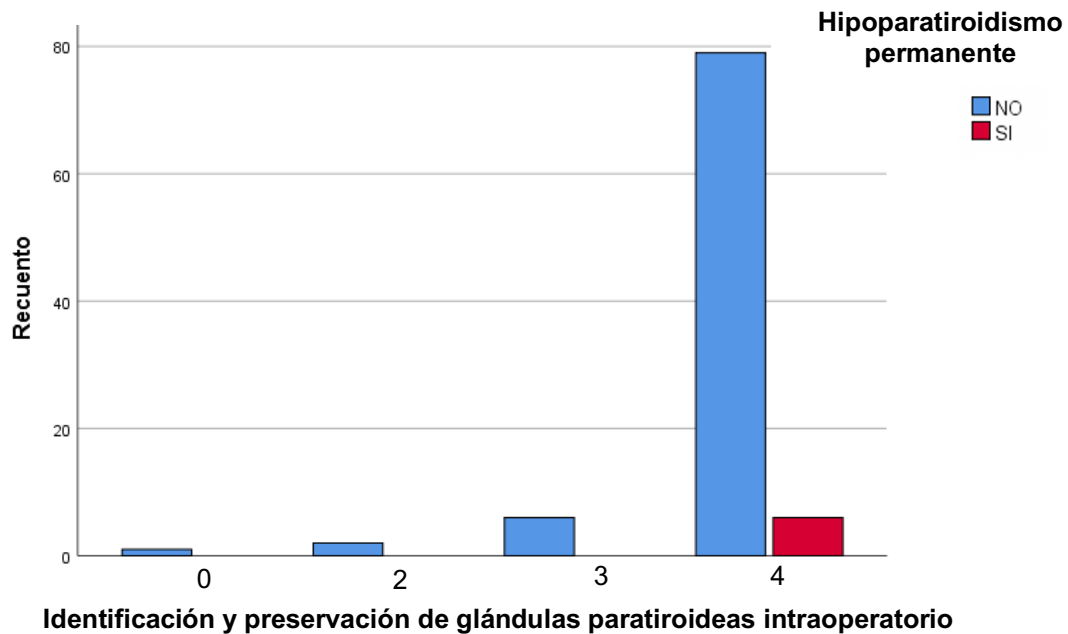


Tabla 11 y figura 25. Relación entre el número de glándulas paratiroides identificadas y preservadas durante la cirugía y el hipoparatiroidismo permanente.

6.2.3 Tipo de intervención y vaciamiento central

Para evaluar la influencia del tipo de intervención (tiroidectomía total primaria vs totalización) en el desarrollo del hipoparatiroidismo transitorio, hemos aplicado el test de Fisher, sin demostrar una relación estadísticamente significativamente ($p=0,263$). Tampoco encontramos diferencias significativas en el hipoparatiroidismo permanente ($p=0,380$).

			HIPOPARATIROIDISMO TEMPORAL		Total
			NO	SI	
Tipo de cirugía	TIROIDECTOMÍA	Recuento	41	46	87
	TOTAL	% dentro de tipo de cirugía	47,1%	52,9%	100,0%
		% dentro de HT	89,1%	95,8%	92,6%
TOTALIZACIÓN		Recuento	5	2	7
		% dentro de tipo de cirugía	71,4%	28,6%	100,0%
		% dentro de HT	10,9%	4,2%	7,4%
Total		Recuento	46	48	94
		% dentro de tipo de cirugía	48,9%	51,1%	100,0%
		% dentro de HT	100,0%	100,0%	100,0%

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,531 ^a	1	,216		
Corrección de continuidad ^b	,713	1	,398		
Razón de verosimilitud	1,573	1	,210		
Prueba exacta de Fisher				,263	,200
Asociación lineal por lineal	1,515	1	,218		
N de casos válidos	94				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 3,43.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

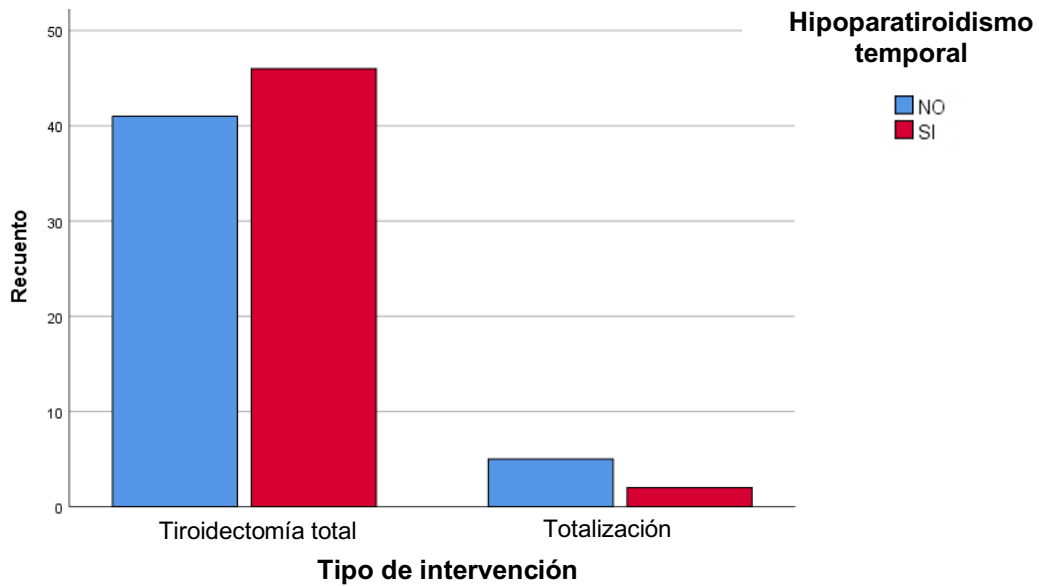


Tabla 12 y figura 26. Relación entre el tipo de intervención (tiroidectomía total vs totalización) y el hipoparatiroidismo transitorio.

			HIPOPARATIROIDISMO PERMANENTE		Total
			NO	SI	
Tipo de cirugía	TIROIDECTOMÍA TOTAL	Recuento	82	5	87
		% dentro de tipo de cirugía	94,3%	5,7%	100,0%
		% dentro de HP	93,2%	83,3%	92,6%
	TOTALIZACIÓN	Recuento	6	1	7
		% dentro de tipo de cirugía	85,7%	14,3%	100,0%
		% dentro de HP	6,8%	16,7%	7,4%
Total	Recuento	88	6	94	
	% dentro de tipo de cirugía	93,6%	6,4%	100,0%	
	% dentro de HP	100,0%	100,0%	100,0%	

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,790 ^a	1	,374		
Corrección de continuidad ^b	,007	1	,932		
Razón de verosimilitud	,614	1	,433		
Prueba exacta de Fisher				,380	,380
Asociación lineal por lineal	,782	1	,377		
N de casos válidos	94				

a. 1 casillas (25,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,45.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

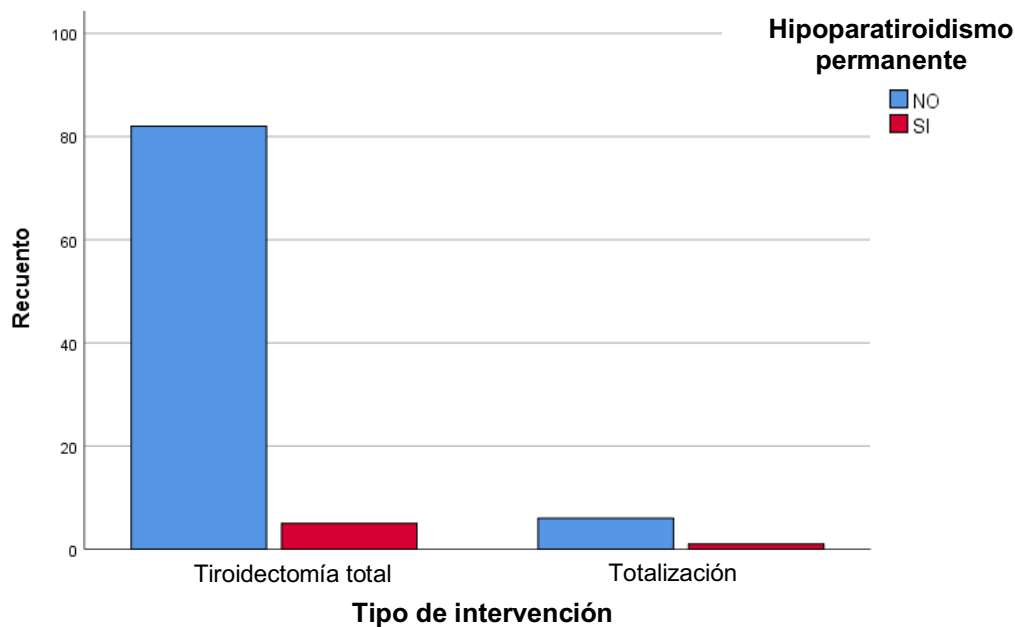


Tabla 13 y figura 27. Relación entre el tipo de intervención (tiroidectomía total vs totalización) y el hipoparatiroidismo permanente.

Y para evaluar la influencia del vaciamiento ganglionar del compartimento central en el desarrollo de hipoparatiroidismo postquirúrgico, se ha empleado la prueba de independencia chi-cuadrado en el temporal y el test de Fisher en el permanente, sin encontrar una relación estadísticamente significativa en ambos casos, con una $p=0,214$ y $p=0,296$, respectivamente.

			HIPOPARATIROIDISMO TEMPORAL		Total
			NO	SI	
Vaciamiento central	NO	Recuento	40	37	77
		% dentro de vaciamiento central	51,9%	48,1%	100,0%
		% dentro de HT	87,0%	77,1%	81,9%
	SI	Recuento	6	11	17
		% dentro de vaciamiento central	35,3%	64,7%	100,0%
		% dentro de HT	13,0%	22,9%	18,1%
Total	Recuento	46	48	94	
	% dentro de vaciamiento central	48,9%	51,1%	100,0%	
	% dentro de HT	100,0%	100,0%	100,0%	

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,546 ^a	1	,214	,286	,165
Corrección de continuidad ^b	,951	1	,329		
Razón de verosimilitud	1,567	1	,211		
Prueba exacta de Fisher					
Asociación lineal por lineal	1,529	1	,216		
N de casos válidos	94				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 8,32.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

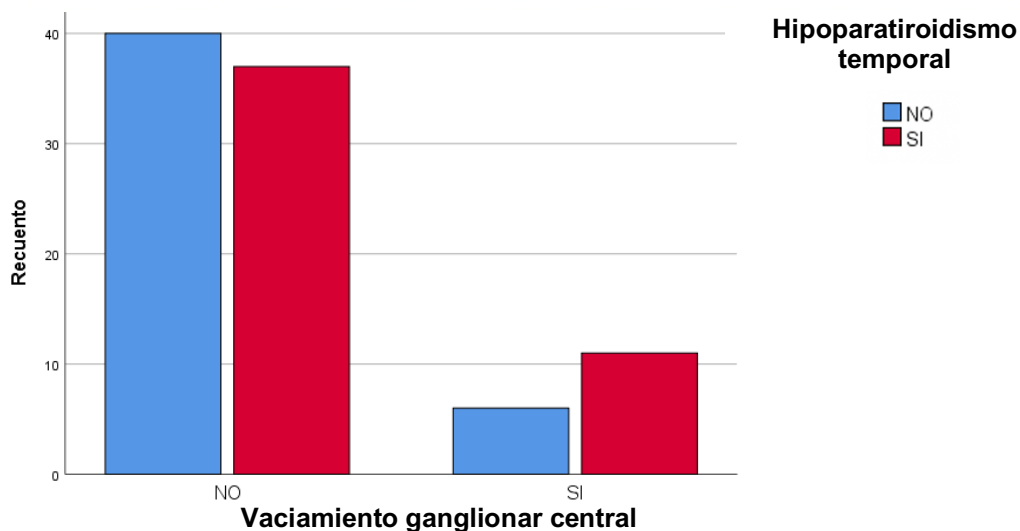


Tabla 14 y figura 28. Relación entre el vaciamiento ganglionar central y el hipoparatiroidismo temporal.

			HIPOPARATIROIDISMO PERMANENTE		Total
			NO	SI	
Vaciamiento central	NO	Recuento	73	4	77
		% dentro de vaciamiento central	94,8%	5,2%	100,0%
		% dentro de HP	83,0%	66,7%	81,9%
	SI	Recuento	15	2	17
		% dentro de vaciamiento central	88,2%	11,8%	100,0%
		% dentro de HP	17,0%	33,3%	18,1%
Total	Recuento	88	6	94	
	% dentro de vaciamiento central	93,6%	6,4%	100,0%	
	% dentro de HP	100,0%	100,0%	100,0%	

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,006 ^a	1	,316		
Corrección de continuidad ^b	,207	1	,649		
Razón de verosimilitud	,863	1	,353		
Prueba exacta de Fisher				,296	,296
Asociación lineal por lineal	,995	1	,318		
N de casos válidos	94				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,09.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

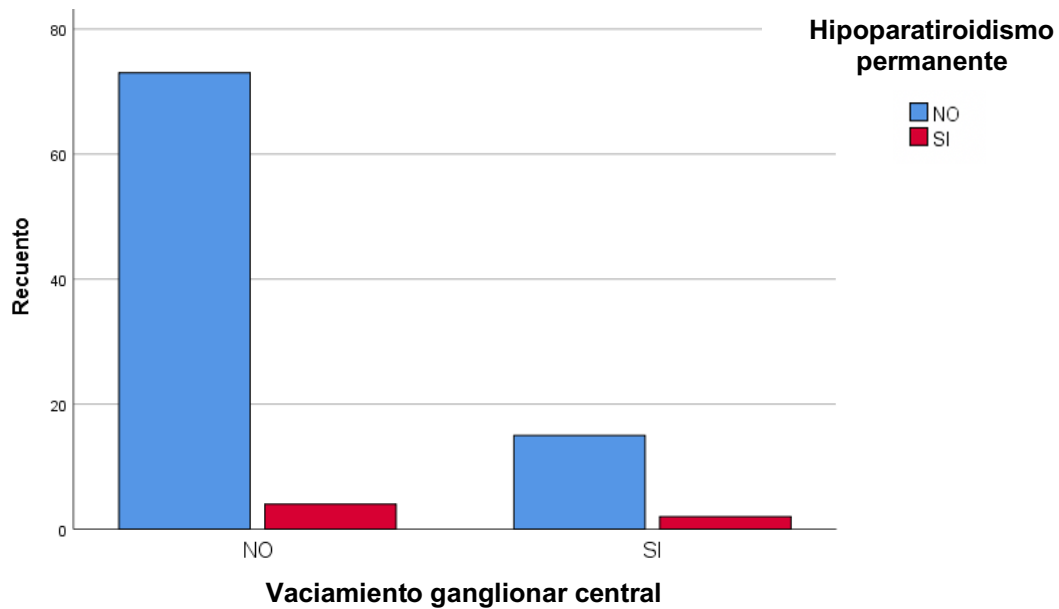


Tabla 15 y figura 29. Relación entre el vaciamiento ganglionar central y el hipoparatiroidismo permanente.

6.2.4 Complicaciones postquirúrgicas

Analizamos la posible asociación entre la presencia de otras complicaciones en el posoperatorio de la tiroidectomía (hemorragia, parálisis recurrente unilateral y temporal, unilateral y permanente y bilateral y alteraciones en la cicatrización) y el hipoparatiroidismo temporal y permanente. Aplicando el test de chi cuadrado, con un nivel de confianza del 95%, podemos aceptar la hipótesis de independencia entre las variables con una $p=0,380$ en el hipoparatiroidismo temporal. Sin embargo, encontramos una asociación estadísticamente significativa entre el desarrollo del hipoparatiroidismo permanente y la presencia de otras complicaciones postquirúrgicas, con una $p=0,002$.

			HIPOPARATIROIDISMO		Total
			TEMPORAL		
			NO	SI	
Complicaciones	NO	Recuento	42	41	83
		% dentro de complicaciones	50,6%	49,4%	100,0%
		% dentro de HT	91,3%	85,4%	88,3%
	HEMORRAGIA	Recuento	1	3	4
		% dentro de complicaciones	25,0%	75,0%	100,0%
		% dentro de HT	2,2%	6,3%	4,3%
	PARÁLISIS RECURRENCIAL UNILATERAL	Recuento	2	1	3
		% dentro de complicaciones	66,7%	33,3%	100,0%
		% dentro de HT	4,3%	2,1%	3,2%
	PERMANENTE	Recuento	1	0	1
		% dentro de complicaciones	100,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de HT	2,2%	0,0%	1,1%
	PARÁLISIS RECURRENCIAL BILATERAL	Recuento	0	1	1
		% dentro de complicaciones	0,0%	100,0%	100,0%
		% dentro de HT	0,0%	2,1%	1,1%
PARÁLISIS RECURRENCIAL UNILATERAL TEMPORAL	Recuento	0	2	2	
	% dentro de complicaciones	0,0%	100,0%	100,0%	
	% dentro de HT	0,0%	4,2%	2,1%	
Total	Recuento	46	48	94	
	% dentro de complicaciones	48,9%	51,1%	100,0%	
	% dentro de HT	100,0%	100,0%	100,0%	

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,305 ^a	5	,380
Razón de verosimilitud	6,901	5	,228
Asociación lineal por lineal	1,242	1	,265
N de casos válidos	94		

a. 10 casillas (83,3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,49.

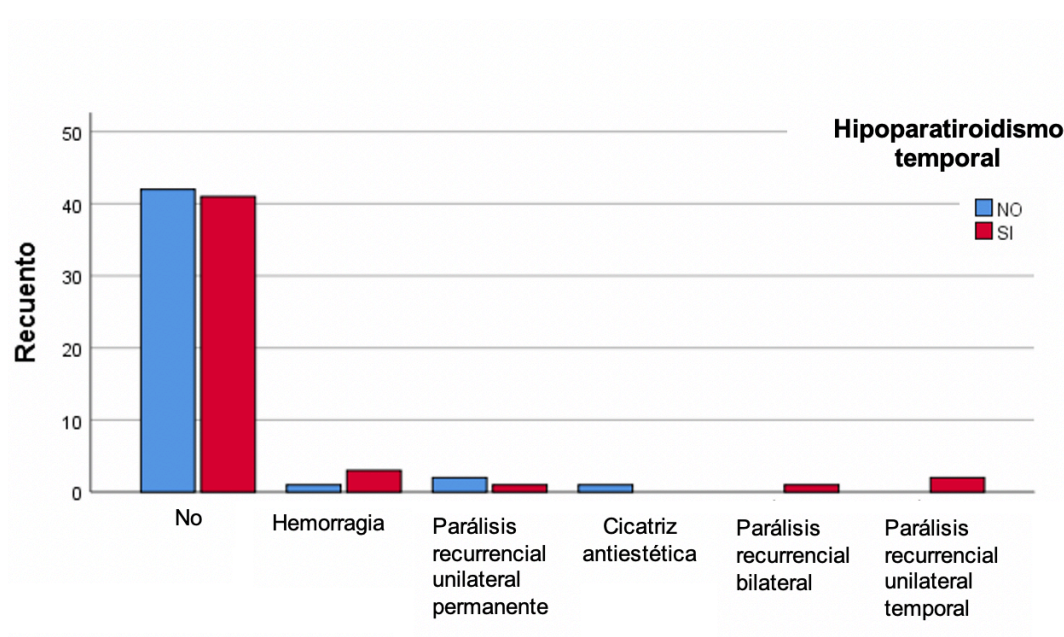


Tabla 16 y figura 30. Asociación entre el desarrollo de otras complicaciones postquirúrgicas y el hipoparatiroidismo temporal.

			HIPOPARATIROIDISMO PERMANENTE		Total
			NO	SI	
Complicaciones	NO	Recuento	79	4	83
		% dentro de complicaciones	95,2%	4,8%	100,0%
		% dentro de HP	89,8%	66,7%	88,3%
	HEMORRAGIA	Recuento	4	0	4
		% dentro de complicaciones	100,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de HP	4,5%	0,0%	4,3%
	PARÁLISIS RECURRENCIAL UNILATERAL PERMANENTE	Recuento	2	1	3
		% dentro de complicaciones	66,7%	33,3%	100,0%
		% dentro de HP	2,3%	16,7%	3,2%
	CICATRIZ ANTIESTÉTICA	Recuento	1	0	1
		% dentro de complicaciones	100,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de HP	1,1%	0,0%	1,1%
	PARÁLISIS RECURRENCIAL BILATERAL	Recuento	0	1	1
		% dentro de complicaciones	0,0%	100,0%	100,0%
		% dentro de HP	0,0%	16,7%	1,1%
	PARÁLISIS RECURRENCIAL UNILATERAL TEMPORAL	Recuento	2	0	2
		% dentro de complicaciones	100,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de HP	2,3%	0,0%	2,1%
Total	Recuento	88	6	94	
	% dentro de complicaciones	93,6%	6,4%	100,0%	
	% dentro de HP	100,0%	100,0%	100,0%	

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	19,130 ^a	5	,002
Razón de verosimilitud	8,744	5	,120
Asociación lineal por lineal	3,399	1	,065
N de casos válidos	94		

a. 10 casillas (83,3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,06.

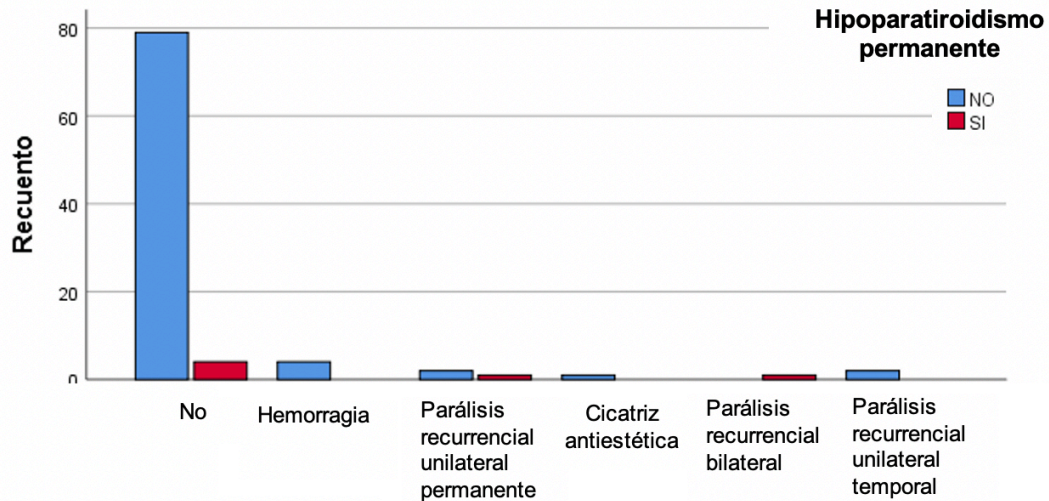


Tabla 17 y figura 31. Relación entre el desarrollo de otras complicaciones postquirúrgicas y el hipoparatiroidismo permanente.

6.2.5 Diagnóstico anatomopatológico

6.2.5.1 Bocio multinodular

Para evaluar si el bocio multinodular confirmado histopatológicamente se comporta como un factor de riesgo de hipoparatiroidismo transitorio y/o permanente, se ha empleado la prueba de independencia chi-cuadrado y el test de Fisher, respectivamente. Con un nivel de confianza del 95%, podemos aceptar la independencia entre las variables, con una $p=0,470$ y una $p=0,175$, para el hipoparatiroidismo transitorio y permanente, respectivamente.

			HIPOPARATIROIDISMO TEMPORAL		Total
			NO	SI	
Bocio multinodular	NO	Recuento	14	18	32
		% dentro de bocio multinodular	43,8%	56,3%	100,0%
		% dentro de HT	30,4%	37,5%	34,0%
	SI	Recuento	32	30	62
		% dentro de bocio multinodular	51,6%	48,4%	100,0%
		% dentro de HT	69,6%	62,5%	66,0%
Total	Recuento	46	48	94	
	% dentro de bocio multinodular	48,9%	51,1%	100,0%	
	% dentro de HT	100,0%	100,0%	100,0%	

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,522 ^a	1	,470		
Corrección de continuidad ^b	,255	1	,614		
Razón de verosimilitud	,523	1	,469		
Prueba exacta de Fisher				,519	,307
Asociación lineal por lineal	,517	1	,472		
N de casos válidos	94				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 15,66.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

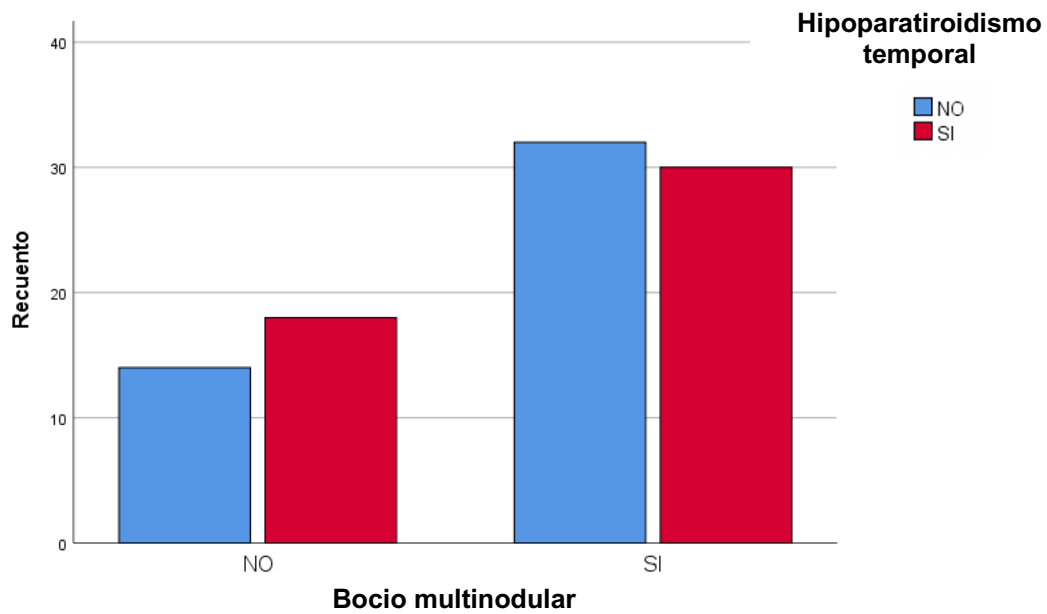


Tabla 18 y figura 32. Relación entre el bocio multinodular y el hipoparatiroidismo temporal.

			HIPOPARATIROIDISMO PERMANENTE		Total
			NO	SI	
BOCIO MULTINODULAR	NO	Recuento	28	4	32
		% dentro de bocio multinodular	87,5%	12,5%	100,0%
		% dentro de HP	31,8%	66,7%	34,0%
	SI	Recuento	60	2	62
		% dentro de bocio multinodular	96,8%	3,2%	100,0%
		% dentro de HP	68,2%	33,3%	66,0%
Total	Recuento	88	6	94	
	% dentro de bocio multinodular	93,6%	6,4%	100,0%	
	% dentro de HP	100,0%	100,0%	100,0%	

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,038 ^a	1	,081		
Corrección de continuidad ^b	1,684	1	,194		
Razón de verosimilitud	2,843	1	,092		
Prueba exacta de Fisher				,175	,100
Asociación lineal por lineal	3,006	1	,083		
N de casos válidos	94				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2,04.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

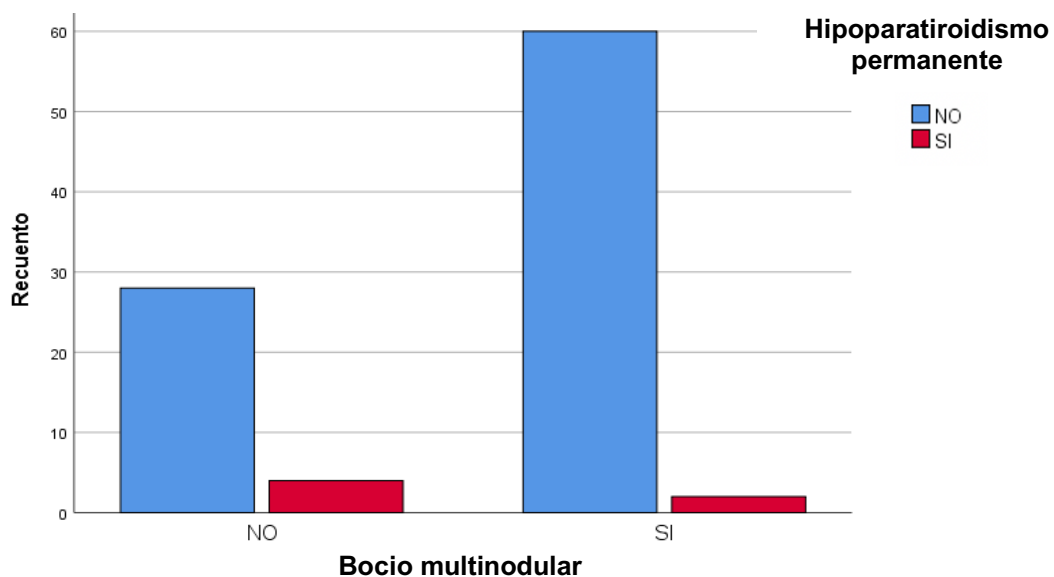


Tabla 19 y figura 33. Relación entre el bocio multinodular y el hipoparatiroidismo permanente.

6.2.5.2 Tiroiditis linfocitaria

Mediante la prueba de independencia chi-cuadrado, se ha demostrado la existencia de una asociación estadísticamente significativa entre la tiroiditis linfocitaria crónica (confirmada en el examen anatomopatológico) y el desarrollo de hipoparatiroidismo temporal, con una $p=0,034$. Por el contrario, aplicando el test de Fisher, no se ha encontrado una asociación significativa con el hipoparatiroidismo permanente con una $p=1$.

			HIPOPARATIROIDISMO TEMPORAL		Total
			NO	SI	
TIROIDITIS LINFOCITARIA	NO	Recuento	37	29	66
		% dentro de tiroiditis linfocitaria	56,1%	43,9%	100,0%
		% dentro de HT	80,4%	60,4%	70,2%
	SI	Recuento	9	19	28
		% dentro de tiroiditis linfocitaria	32,1%	67,9%	100,0%
		% dentro de HT	19,6%	39,6%	29,8%
Total	Recuento	46	48	94	
	% dentro de tiroiditis linfocitaria	48,9%	51,1%	100,0%	
	% dentro de HT	100,0%	100,0%	100,0%	

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4,501 ^a	1	,034		
Corrección de continuidad ^b	3,594	1	,058		
Razón de verosimilitud	4,581	1	,032		
Prueba exacta de Fisher				,043	,028
Asociación lineal por lineal	4,453	1	,035		
N de casos válidos	94				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 13,70.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

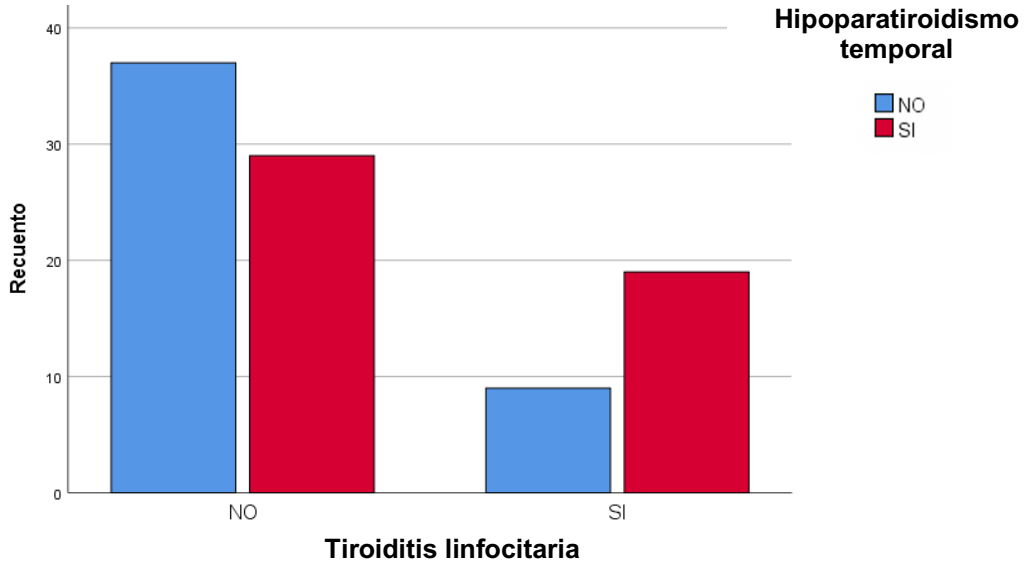


Tabla 20 y figura 34. Relación entre la tiroiditis linfocitaria crónica y el hipoparatiroidismo temporal.

			HIPOPARATIROIDISMO PERMANENTE		Total
			NO	SI	
TIROIDITIS LINFOCITARIA	NO	Recuento	62	4	66
		% dentro de tiroiditis linfocitaria	93,9%	6,1%	100,0%
		% dentro de HP	70,5%	66,7%	70,2%
	SI	Recuento	26	2	28
		% dentro de tiroiditis linfocitaria	92,9%	7,1%	100,0%
		% dentro de HP	29,5%	33,3%	29,8%
Total	Recuento	88	6	94	
	% dentro de tiroiditis linfocitaria	93,6%	6,4%	100,0%	
	% dentro de HP	100,0%	100,0%	100,0%	

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,039 ^a	1	,844		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,038	1	,846		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,581
Asociación lineal por lineal	,038	1	,845		
N de casos válidos	94				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,79.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

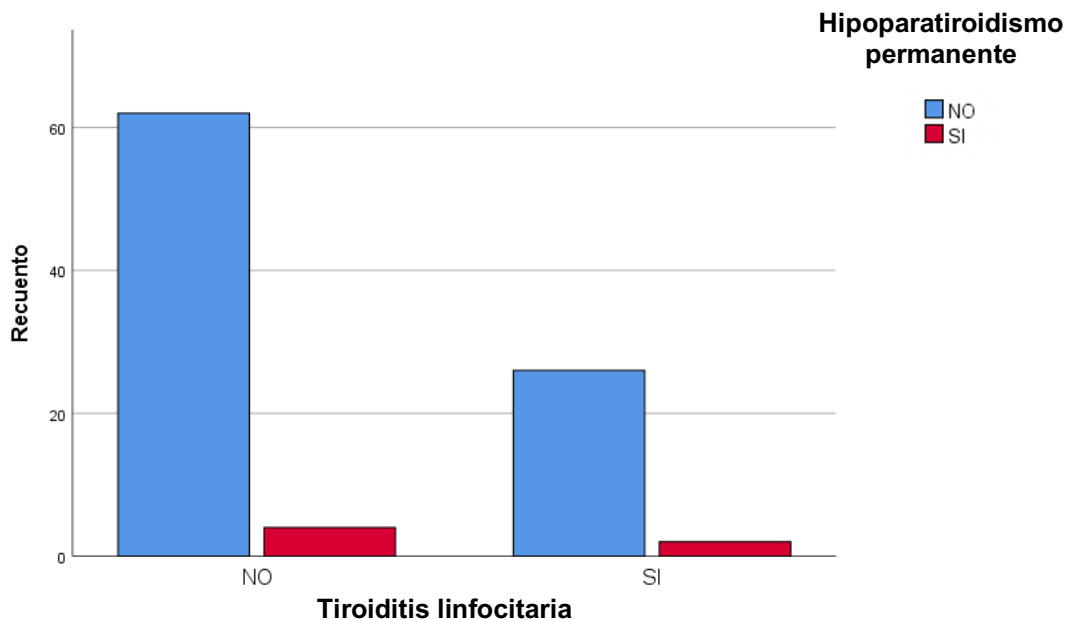


Tabla 21 y figura 35. Relación entre la tiroiditis linfocitaria crónica y el hipoparatiroidismo permanente.

6.2.5.3 Carcinoma diferenciado de tiroides

No existe una relación estadísticamente significativa entre el diagnóstico confirmado de carcinoma diferenciado de tiroides en la pieza quirúrgica y el hipoparatiroidismo temporal y permanente, con un nivel de confianza del 95% y una $p=0,720$ y una $p=0,329$, respectivamente.

			HIOPARATIROIDISMO TEMPORAL		Total
			NO	SI	
CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES	NO	Recuento	32	35	67
		% dentro de carcinoma diferenciado de tiroides	47,8%	52,2%	100,0%
		% dentro de HT	69,6%	72,9%	71,3%
	SI	Recuento	14	13	27
		% dentro de carcinoma diferenciado de tiroides	51,9%	48,1%	100,0%
		% dentro de HT	30,4%	27,1%	28,7%
Total	Recuento	46	48	94	
	% dentro de carcinoma diferenciado de tiroides	48,9%	51,1%	100,0%	
	% dentro de HT	100,0%	100,0%	100,0%	

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,129 ^a	1	,720	,821	,448
Corrección de continuidad ^b	,017	1	,896		
Razón de verosimilitud	,129	1	,720		
Prueba exacta de Fisher					
Asociación lineal por lineal	,127	1	,721		
N de casos válidos	94				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 13,21.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

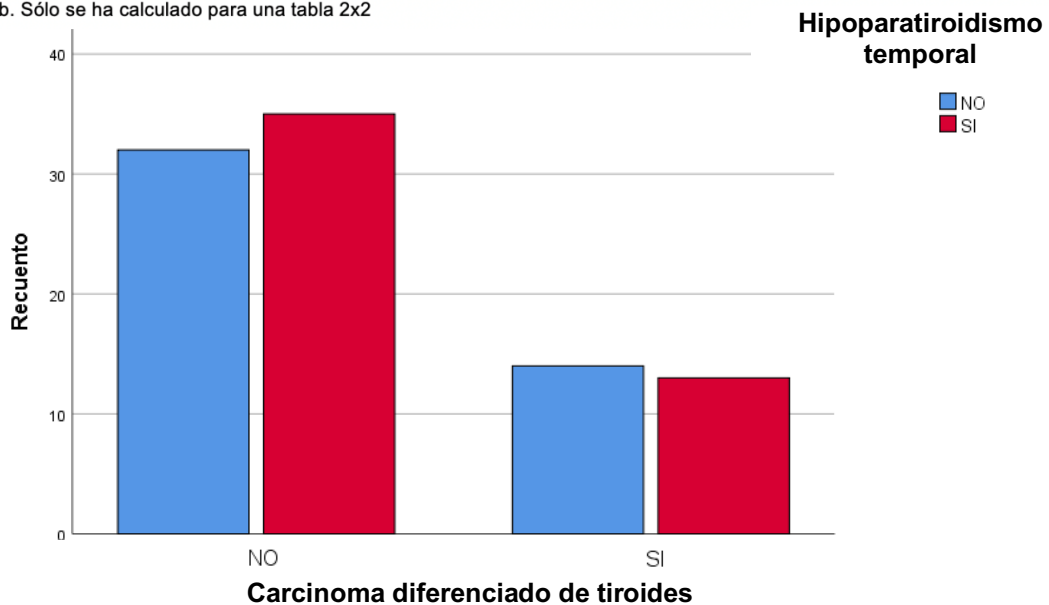


Tabla 22 y figura 36. Relación entre el diagnóstico anatomopatológico de carcinoma diferenciado de tiroides y el hipoparatiroidismo temporal.

			HIPOPARATIROIDISMO PERMANENTE		Total
			NO	SI	
CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES	NO	Recuento	64	3	67
		% dentro de carcinoma diferenciado de tiroides	95,5%	4,5%	100,0%
		% dentro de HP	72,7%	50,0%	71,3%
	SI	Recuento	24	3	27
		% dentro de carcinoma diferenciado de tiroides	88,9%	11,1%	100,0%
		% dentro de HP	27,3%	50,0%	28,7%
Total	Recuento	88	6	94	
	% dentro de carcinoma diferenciado de tiroides	93,6%	6,4%	100,0%	
	% dentro de HP	100,0%	100,0%	100,0%	

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,417 ^a	1	,234		
Corrección de continuidad ^b	,524	1	,469		
Razón de verosimilitud	1,290	1	,256		
Prueba exacta de Fisher				,349	,227
Asociación lineal por lineal	1,402	1	,236		
N de casos válidos	94				

a. 2 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1,72.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

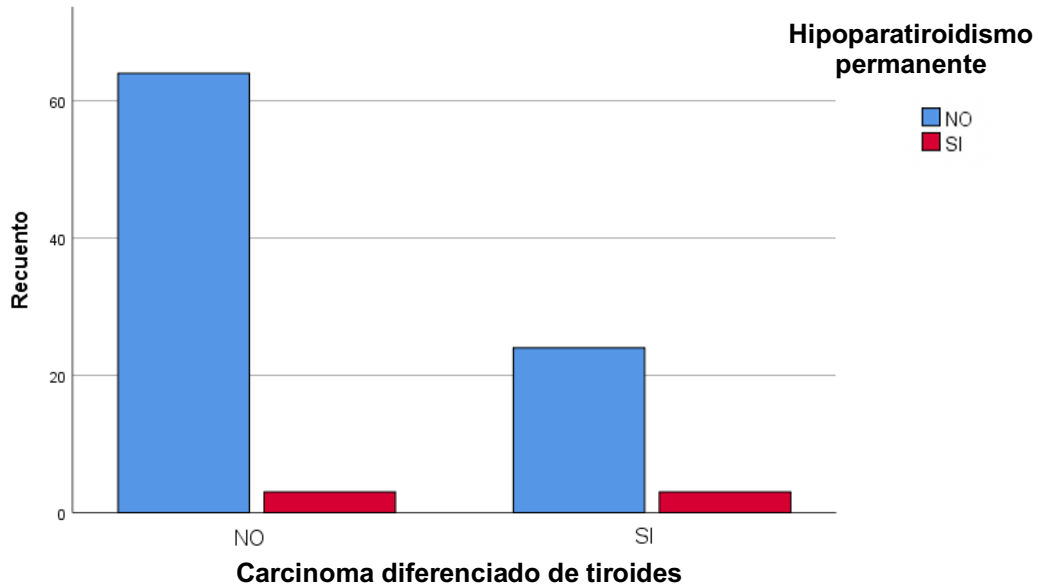


Tabla 23 y figura 37. Relación entre el diagnóstico anatomopatológico de carcinoma diferenciado de tiroides y el hipoparatiroidismo permanente.

6.2.6 Glándulas paratiroides identificadas en el examen anatomopatológico

Se ha demostrado gracias a la prueba de independencia chi-cuadrado que existe una asociación estadísticamente significativa entre el número de glándulas paratiroides identificadas en el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica y el desarrollo de hipoparatiroidismo en el posoperatorio temprano con una $p=0,013$ y un nivel de confianza del 95%. Por tanto, podemos aceptar la hipótesis de dependencia entre las variables, existiendo un riesgo incrementado a mayor número de glándulas extirpadas inadvertidamente.

			HIPOPARATIROIDISMO TEMPORAL		Total
			NO	SI	
GP IDENTIFICADAS EN LA AP	0	Recuento	35	25	60
		% dentro de GP identificadas en la AP	58,3%	41,7%	100,0%
		% dentro de HT	76,1%	52,1%	63,8%
	1	Recuento	10	14	24
		% dentro de GP identificadas en la AP	41,7%	58,3%	100,0%
		% dentro de HT	21,7%	29,2%	25,5%
	2	Recuento	1	9	10
		% dentro de GP identificadas en la AP	10,0%	90,0%	100,0%
		% dentro de HT	2,2%	18,8%	10,6%
Total	Recuento	46	48	94	
	% dentro de GP identificadas en la AP	48,9%	51,1%	100,0%	
	% dentro de HT	100,0%	100,0%	100,0%	

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	8,695 ^a	2	,013
Razón de verosimilitud	9,663	2	,008
Asociación lineal por lineal	8,288	1	,004
N de casos válidos	94		

a. 1 casillas (16,7%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 4,89.

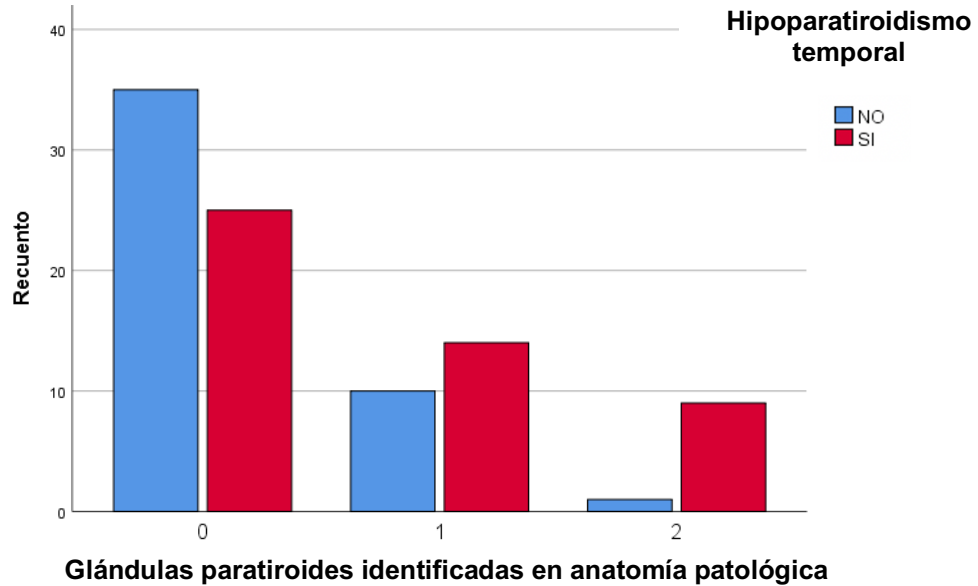


Tabla 24 y figura 38. Relación entre el número de glándulas paratiroides identificadas en el examen anatomopatológico y el hipoparatiroidismo temporal.

De la misma manera, se ha demostrado una asociación estadísticamente significativa entre el número de glándulas paratiroides identificadas en estudio histopatológico y el desarrollo de hipoparatiroidismo permanente con una $p=0,033$ y un nivel de confianza del 95%.

			HIPOPARATIROIDISMO PERMANENTE		Total
			NO	SI	
GP IDENTIFICADAS EN LA AP	0	Recuento	59	1	60
		% dentro de GP identificadas en la AP	98,3%	1,7%	100,0%
		% dentro de HP	67,0%	16,7%	63,8%
	1	Recuento	21	3	24
		% dentro de GP identificadas en la AP	87,5%	12,5%	100,0%
		% dentro de HP	23,9%	50,0%	25,5%
	2	Recuento	8	2	10
		% dentro de GP identificadas en la AP	80,0%	20,0%	100,0%
		% dentro de HP	9,1%	33,3%	10,6%
Total	Recuento	88	6	94	
	% dentro de GP identificadas en la AP	93,6%	6,4%	100,0%	
	% dentro de HP	100,0%	100,0%	100,0%	

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6,839 ^a	2	,033
Razón de verosimilitud	6,362	2	,042
Asociación lineal por lineal	6,702	1	,010
N de casos válidos	94		

a. 3 casillas (50,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,64.

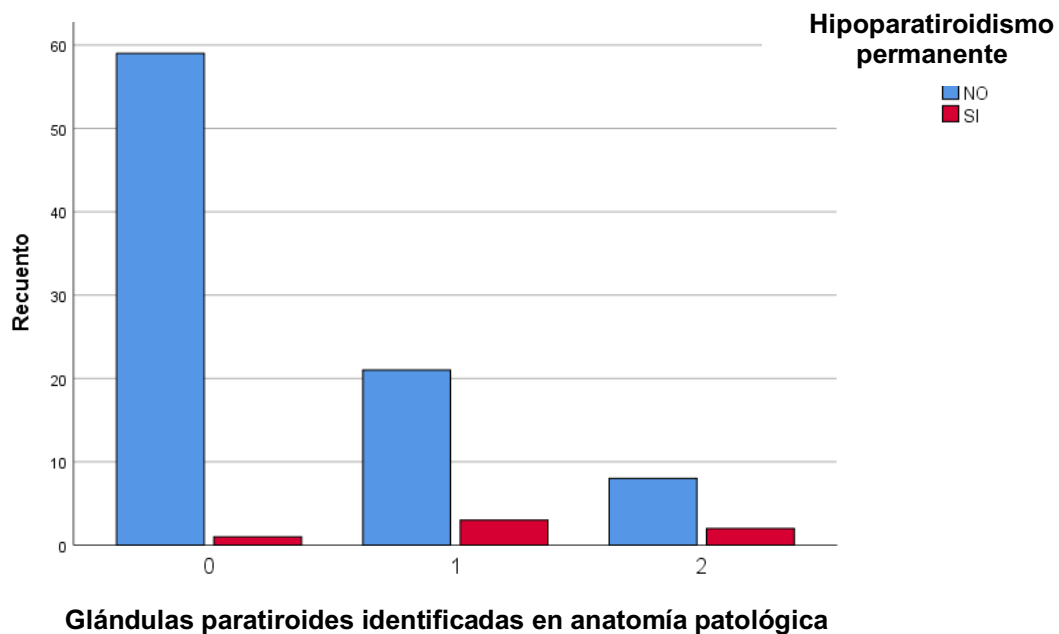
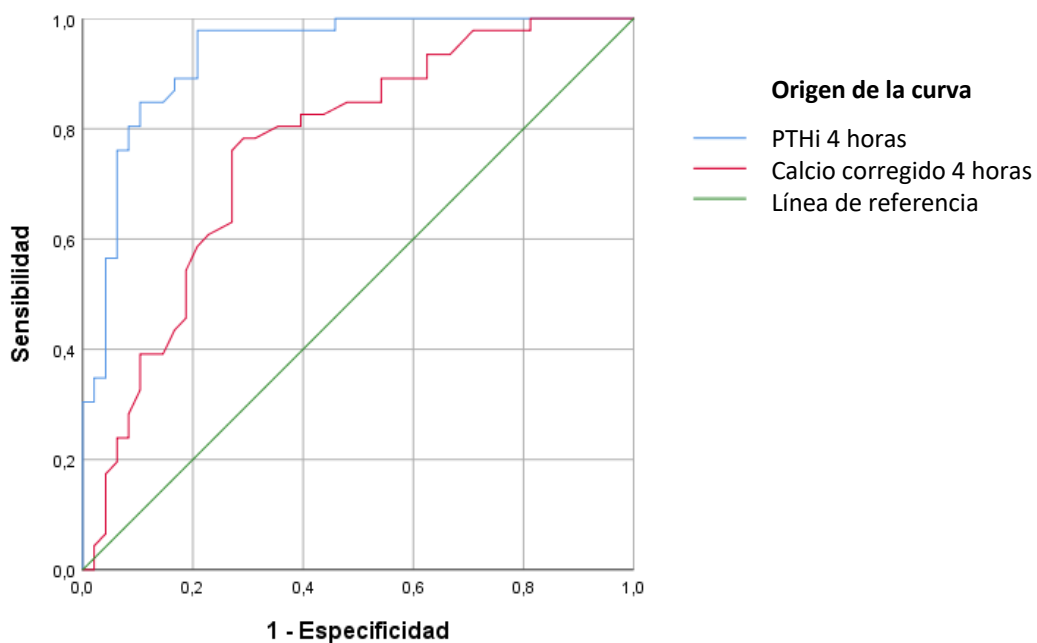


Tabla 25 y figura 39. Relación entre el número de glándulas paratiroides identificadas en el examen anatomopatológico y el hipoparatiroidismo permanente.

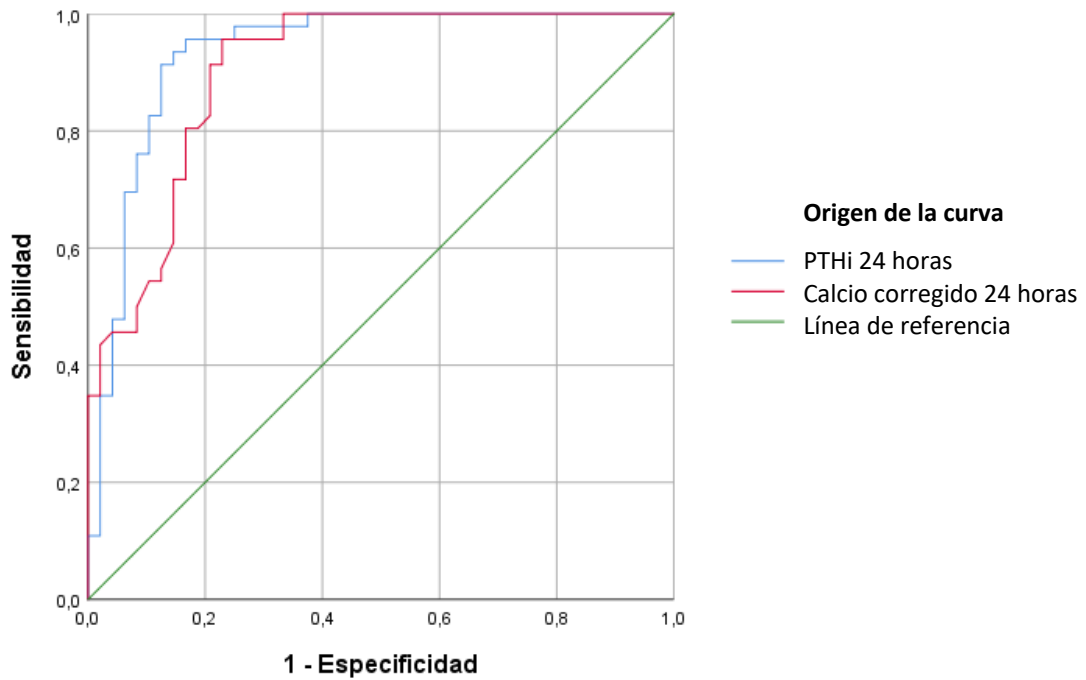
6.3 CURVAS ROC Y DETERMINACIÓN DE PUNTOS DE CORTE

Para obtener niveles de corte que pudieran predecir el hipoparatiroidismo posoperatorio, se dibujaron las curvas ROC para el calcio corregido y la PTHi a las 4, 24 y 48 horas de la intervención. Los resultados se muestran en los siguientes gráficos y tablas junto con sus correspondientes errores típicos, significación asintótica e intervalos de confianza del 95%:



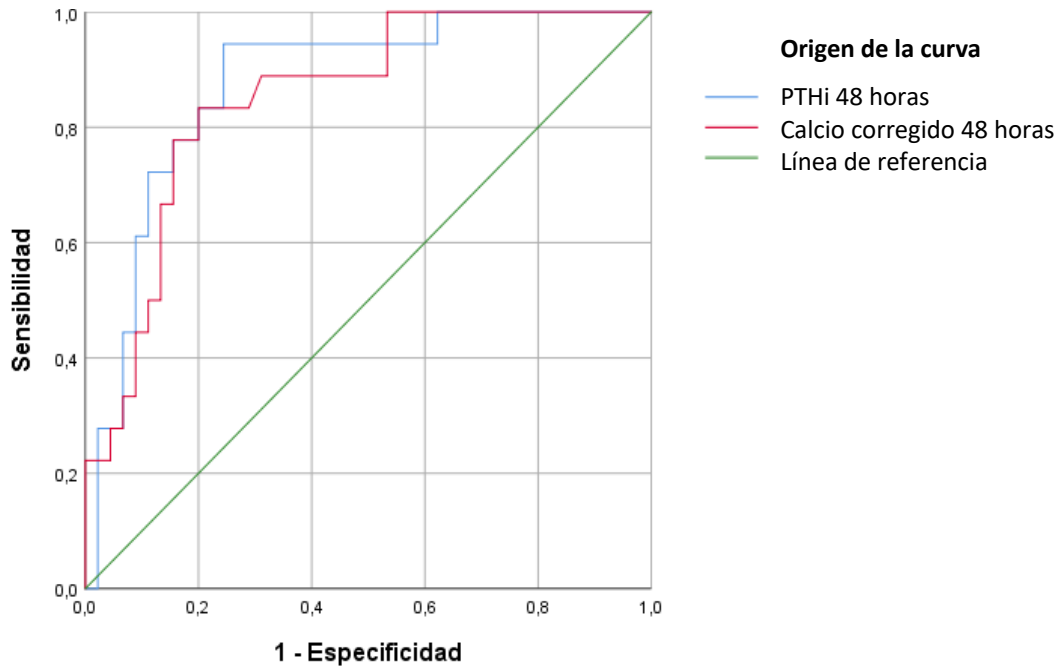
Variables de resultado de prueba	Área bajo la curva	Desv. Error	Significación asintótica	95% de intervalo de confianza asintótico	
				Límite inferior	Límite superior
PTHi 4 horas	,932	,025	,000	,885	,984
Calcio corregido 4 horas	,764	,049	,000	,667	,861

Tabla 26. Curvas ROC para el calcio y PTHi a las 4 horas de la tiroidectomía.



Variables de resultado de prueba	Área bajo la curva	Desv. Error	Significación asintótica	95% de intervalo de confianza asintótico	
				Límite inferior	Límite superior
PTHi 24 horas	,933	,027	,000	,879	,986
Calcio corregido 24 horas	,904	,031	,000	,844	,964

Tabla 27. Curvas ROC para el calcio y PTHi en la primera mañana tras la tiroidectomía.



Variables de resultado de prueba	Área bajo la curva	Desv. Error	Significación asintótica	95% de intervalo de confianza asintótico	
				Límite inferior	Límite superior
PTHi 48 horas	,874	,047	,000	,782	,966
Calcio corregido 48 horas	,851	,050	,000	,753	,949

Tabla 28. Curvas ROC para el calcio y PTHi a las 48 horas de la tiroidectomía.

Las variables PTHi y calcio evaluadas 24 horas tras la tiroidectomía muestran un área bajo la curva (AUC) superior a las determinaciones realizadas a las 4 y 48 horas y por tanto una mayor exactitud diagnóstica. El mayor AUC para todas las determinaciones evaluadas ha sido el de la PTHi a las 24 horas de 0,933 (IC 95% 0,879-0,978) con una $p < 0,001$. Seguido del AUC de la calcemia a las 24 horas, con un resultado de 0,904 (IC 95% 0,844-0,964) y una $p < 0,001$, muy superior

al AUC de las determinaciones realizadas a las 4 y 24 horas (0,764 y 0,851, respectivamente).

En las siguientes tablas se muestran los extractos de las coordenadas de las curvas ROC para las variables de PTHi y calcio a las 24 horas, ya que es donde hemos obtenido un mayor AUC. Se han simplificado reflejando solamente las coordenadas bajo la curva más representativas por su valores de sensibilidad y especificidad.

PTH 24 horas	Sensibilidad	1 - Especificidad	Calcio 24 horas	Sensibilidad	1 - Especificidad
0,200	1,000	1,000	5,6700	1,000	1,000
1,300	1,000	,917	7,7000	1,000	,750
3,900	1,000	,708	7,8750	1,000	,479
7,000	1,000	,604	8,0450	1,000	,333
7,450	1,000	,583	8,0700	,957	,333
10,100	1,000	,438	8,1600	,957	,229
11,850	1,000	,375	8,1950	,913	,229
12,950	,978	,375	8,2050	,913	,208
16,550	,978	,250	8,3100	,826	,208
17,350	,957	,250	8,3350	,804	,188
19,250	,957	,167	8,3550	,804	,167
19,600	,935	,167	8,4050	,717	,167
19,750	,935	,146	8,4300	,717	,146
19,900	,913	,146	8,5100	,565	,125
20,400	,913	,125	8,5300	,543	,125
23,700	,826	,104	8,5550	,543	,104
26,400	,761	,083	8,5800	,500	,083
28,850	,696	,063	8,5950	,478	,083
32,750	,478	,063	8,7300	,457	,042
40,650	,348	,042	8,7500	,435	,021
48,500	,217	,021	8,8400	,348	,000
58,850	,109	,000	10,5300	,000	,000

Tabla 29 y 30. Puntos de corte más significativos por su sensibilidad y especificidad en los valores de calcio y PTHi en la primera mañana tras la tiroidectomía.

A continuación se presenta la S, E, VPP y VPN para los puntos de corte más significativos por su validez diagnóstica:

Punto de corte	S	IC 95%	E	IC 95%	VPP	IC 95%	VPN	IC 95%	V
PTHi 24h (pg/mL)									
11,850	100%	100-100%	63%	49-76%	72%	61-83%	100%	100-100%	80,85%
16,55	98%	94-100%	75%	63-87%	79%	68-90%	97%	92-100%	86,17%
19,750	93%	86-100%	85%	75-95%	86%	76-96%	93%	86-100%	89,36%
23,7	83%	72-94%	90%	81-98%	88%	79-98%	84%	74-94%	86,17%
28,85	69%	56-82%	93%	86-100%	92%	83-100%	74%	63-85%	80,85%
Calcemia 24h (mg/dL)									
8,04	100%	100-100%	67%	53-80%	74%	63-85%	100%	100-100%	83%
8,16	96%	90-100%	77%	65-89%	80%	69-91%	95%	88-100%	86%
8,20	91%	83-99%	79%	68-91%	81%	70-91%	95%	82-100%	85%

S: Sensibilidad, E: especificidad, VPP: Valor predictivo positivo, VPN: Valor predictivo negativo, V: Validez, IC 95%: Índice de confianza al 95%

Tabla 31. Evaluación de los puntos de corte de las variables PTHi y calcio corregido a las 24 horas.

Para la elaboración de nuestro algoritmo diagnóstico se han tenido en cuenta las determinaciones de PTHi y calcio 24 horas posttiroidectomía, al obtener el mayor AUC tras el análisis de las curvas ROC. Se han fijado dos puntos de corte de PTHi: uno para obtener la máxima sensibilidad que posibilite la detección de pacientes que van a desarrollar hipoparatiroidismo en el posoperatorio, y otro con la máxima especificidad que permita dar de alta a los pacientes de forma segura sin la necesidad de seriar las calcemias. El valor de PTHi con una mayor sensibilidad es el de 11,8 pg/mL, siendo esta del 100% al igual que el VPN. Como punto de corte superior, el valor de PTHi de 28,85 pg/mL presenta una especificidad significativamente alta del 93% (IC 86%-100%) y un VPP del 92% (IC 83%-100%). El valor de criterio de calcemia con menor número de falsos positivos y negativos se fijó en 8,16 mg/dL. Con este valor hemos obtenido la mayor sensibilidad y especificidad para predecir hipocalcemia (96% y 77%,

respectivamente) dentro del rango de calcemias analizadas. Además cuenta con un VPP y VPN del 80 y 95%, respectivamente.

7. DISCUSIÓN

La tiroidectomía total es uno de los procedimientos quirúrgicos más comúnmente realizados en otorrinolaringología para el tratamiento de patologías benignas y malignas de la glándula tiroides. Dentro de las enfermedades benignas de tiroides, el bocio es la segunda endocrinopatía más frecuente y afecta en torno al 15% de la población europea, siendo España uno de los países con mayor incidencia¹⁷³. Este porcentaje varía según las Comunidades Autónomas de nuestro país, alcanzando el 29% en Murcia¹⁷³. La cirugía del bocio multinodular está indicada en el 10-15% de los casos ante síntomas de compresión retroesternal, sospecha de malignidad, hipertiroidismo clínico o subclínico, temor del paciente o deformidad estética⁵¹⁻⁵³. La enfermedad de Graves es la patología autoinmune más frecuente y la primera causa de hipertiroidismo en áreas sin déficit de yodo, con 20-30 casos anuales cada 100.000 habitantes y una prevalencia de 1-1,5%¹⁷⁴. Cerca del 0,5% y 3% de hombres y mujeres desarrollarán esta patología a lo largo de su vida, respectivamente¹⁷⁴. La cirugía está indicada cuando coexiste con bocios de gran tamaño o compresivos, si presenta baja captación en la gammagrafía tiroidea, ante sospecha o certeza de malignidad concomitante, en oftalmopatía moderada o severa y en mujeres con deseo gestacional a corto plazo, sobre todo si presentan altos niveles de anticuerpos anti-receptor de TSH⁵¹⁻⁵³.

Por otro lado, la tiroidectomía total es la técnica gold estándar para el tratamiento de tumores malignos de glándula tiroides. El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente, representa el 1% de todas las neoplasias malignas y es la principal causa de muerte de todos los tumores endocrinos. Es 3,5 veces más frecuente en mujeres en la cuarta y quinta década de la vida. Su incidencia varía en función de la zona geográfica, siendo España y en concreto la Comunidad de Murcia y Navarra, algunas de las regiones con las tasas más elevadas¹⁷⁵.

En nuestro estudio, 102 pacientes fueron subsidiarios de intervención quirúrgica de la glándula tiroides, de los cuales, 94 cumplieron los criterios de inclusión establecidos y 8 fueron excluidos: 2 por hiperparatiroidismo primario preoperatorio, 4 por falta de datos, 1 por IRC severa y 1 por encontrarse en tratamiento con litio. En cuanto a la edad y sexo, coincidimos con la literatura publicada en una mayor incidencia de patología tiroidea en las mujeres (90,4% frente al 9,6% de varones), con un pico máximo en la quinta década, siendo la media de edad de 53 años (DS=± 12,984). Los principales motivos por los que se indicó la tiroidectomía total fueron la presencia de síntomas compresivos y la sospecha de malignidad coexistentes con el bocio multinodular. De hecho, el

diagnóstico anatomopatológico más frecuente fue el de bocio multinodular en el 65,96%, seguido de la tiroiditis linfocitaria en el 29,79% y del carcinoma diferenciado de tiroides en el 28,72% de la muestra, estando solapados dos de los diagnósticos en el 24,47% de los pacientes. Podemos destacar la discrepancia existente entre los resultados citopatológicos de la PAAF y el diagnóstico definitivo de carcinoma tiroideo, ya que tan solo el 13,84% de las punciones presentaron resultados de atipia o sospecha de malignidad (categorías 3,4,5 y 6 de Bethesda). Esto podría deberse a que algunos de los pacientes con alta sospecha ecográfica de malignidad (TIRADS-5) fueron intervenidos directamente sin previa punción.

La tiroidectomía es considerada una cirugía segura, siendo su tasa de mortalidad inferior al 1%, incluso nula en algunas series. Sin embargo, la morbilidad se eleva hasta un 45% sobre todo por los trastornos derivados de la homeostasis del calcio, alteraciones en la voz y síntomas deglutorios que pueden producirse tras la cirugía⁸⁹. Las complicaciones de la cirugía tiroidea pueden ser de tres tipos: metabólicas (hipoparatiroidismo transitorio y permanente), neurológicas (lesión del NLS y NLR) y quirúrgicas (hemorragia, seroma, infección, cicatriz hipertrófica y queloide).

Después del hipoparatiroidismo, la lesión del NLR es la complicación más frecuente y su incidencia oscila según los estudios entre el 0 y el 58% y el 0 y el 14% para lesiones transitorias y definitivas, respectivamente^{13,14}. Constituye la primera causa de litigio médico-legal en la cirugía endocrina. La lesión del nervio unilateral puede producir diferentes grados de disfonía, tos, microaspiraciones y otros síntomas que afectan severamente la calidad de vida de los pacientes. La lesión de ambos recurrentes se traduce en disfonía, disnea y estridor, resultado de la reducción del área glótica, siendo necesaria la traqueotomía de urgencia en la mayoría de los casos^{90,91}. Nuestra casuística ha mostrado una incidencia de parálisis recurrential unilateral y permanente del 3,19%, que desciende al 2,13% en parálisis recurrential unilateral y transitoria. Además, un paciente ya diagnosticado en el preoperatorio de parálisis vocal unilateral, presentó una parálisis de la cuerda vocal contralateral y requirió una traqueotomía urgente. Nuestros resultados son equiparables al resto de estudios con una tasa de parálisis situada dentro del rango aceptado a nivel mundial. Además, nuestro bajo índice de parálisis transitorias podría estar en relación con la gran experiencia del equipo quirúrgico, el uso rutinario de la neuromonitorización del NLR y la identificación y disección meticulosa de los nervios.

La hemorragia postquirúrgica le sigue en frecuencia con una incidencia que oscila entre 0 y 6,5%¹⁴. Es potencialmente letal y multiplica por tres el riesgo de muerte debido a que el acúmulo de sangre sobre la región prelaríngea y pretraqueal ejerce una compresión de la vía aérea, originando un hematoma sofocante. Es más

frecuente dentro de las primeras 6-8 horas del posoperatorio, siendo excepcional pasadas las 24 horas. Se presenta con síntomas como disnea, estridor, disfagia, disfonía, tumefacción cervical, dolor y sensación de presión cervical. En nuestro estudio alcanzamos una tasa de hemorragia del 4,26% que nos llevó en todos los casos a realizar una nueva exploración quirúrgica para identificar el origen del sangrado. Comparando nuestros resultados con la bibliografía revisada, encontramos tasas equiparables para esta complicación, en probable relación con una rigurosa hemostasia, la realización de maniobras de Valsalva en coordinación con el anestesta una vez completada la disección, el uso rutinario de drenajes aspirativos tipo Redón y la reintroducción precoz de la medicación antihipertensiva.

En ningún caso hemos registrado en nuestro estudio complicaciones quirúrgicas como el seroma o la infección de la herida quirúrgica. Esto podría ser debido al uso rutinario de apósitos compresivos sobre la cicatriz y al bajo riesgo de contaminación microbiológica del campo quirúrgico al tratarse de una cirugía limpia. De hecho, la tasa de infección estimada en la literatura se sitúa en torno al 0,3 y 0,5%⁹³. Es por ello que la mayoría de las guías nacionales e internacionales no sugieren la profilaxis antibiótica de forma rutinaria^{67,95}. Solamente uno de nuestros pacientes desarrolló una cicatriz hipertrófica y recibió tres infiltraciones con triamcinolona 20 mg/mL durante 3 meses consiguiendo una mejoría estética de la cicatriz.

Nuestra tasa de mortalidad secundaria a complicaciones derivadas de la tiroidectomía fue del 0%. Al comparar nuestros resultados con la literatura revisada, observamos tasas similares en complicaciones mayores como la hemorragia y la parálisis recurrente y obtuvimos mejores resultados en complicaciones menores como el seroma, la infección de la herida quirúrgica y la cicatriz hipertrófica o queloidea. Además, los pacientes de nuestro estudio que presentaron complicaciones en el posoperatorio como la hemorragia y/o parálisis recurrente muestran un riesgo incrementado de desarrollar hipoparatiroidismo permanente estadísticamente significativo ($p=0,002$). Algunos autores como Edafe et al. (2014) y Hallgrímsson et al. (2012) también han demostrado un mayor riesgo de hipoparatiroidismo permanente en las reintervenciones por hemorragia, en probable relación con el riesgo de lesión inadvertida de las glándulas paratiroides que confiere una reintervención^{60,176}.

El hipoparatiroidismo es la complicación más frecuente del posoperatorio de la tiroidectomía total. Representa un obstáculo importante para el alta precoz, ya que se manifiesta clínicamente durante las primeras 48-72 horas después de la cirugía. Una vez que el riesgo de obstrucción de la vía aérea por la parálisis de las

cuerdas vocales y el hematoma cervical ha desaparecido (siendo ambas complicaciones excepcionales pasadas las primeras 24 horas), la necesidad de determinaciones seriadas de calcio en suero ha sido la principal causa de estancia hospitalaria prolongada tras la tiroidectomía total¹⁵⁹. La clínica del hipoparatiroidismo agudo depende del grado de hipocalcemia, aunque la severidad de los síntomas no siempre se manifiesta de forma paralela a la gravedad de la hipocalcemia, y tampoco se presenta de igual forma en todos los pacientes. Es por ello que se recomienda la monitorización clínica hospitalaria durante periodos mínimos de entre 24 y 48 horas, ya que se trata de una complicación potencialmente grave y en ocasiones mortal (laringoespasmo, convulsiones, fibrilación ventricular, fallo cardiaco, etc.)¹⁰⁴.

En el presente estudio, el diagnóstico de hipoparatiroidismo transitorio se realizó teniendo en cuenta el perfil bioquímico de la PTHi, el calcio corregido, la necesidad de suplementación con calcio y vitamina D y la duración del cuadro clínico, de acuerdo con otros autores^{100,111}. Y el de hipoparatiroidismo permanente en base a la necesidad de suplementos de calcio con o sin vitamina D, 6 meses tras la intervención^{111,147}. De los 94 pacientes evaluados, 46 (51,06%) fueron diagnosticados de hipoparatiroidismo transitorio y 6 (6,38%) de hipoparatiroidismo permanente, siendo por tanto la complicación que registramos con mayor frecuencia. Según un estudio nacional y multicéntrico publicado en 2019 por Diez et al, la prevalencia de hipoparatiroidismo al alta de la tiroidectomía total en España fue del 48%, un resultado muy similar al que encontramos en nuestro estudio¹⁰¹. Según este trabajo, la prevalencia de hipoparatiroidismo permanente en la práctica real de los cirujanos españoles especializados en tiroides no es nada despreciable y oscila entre el 14,5 y el 16,7%, porcentajes muy superiores a los reportados por la mayoría de estudios, incluido el nuestro^{60,98-101}. Otro estudio español de Sitges-Serra et al (2010), realizado en 442 pacientes tiroidectomizados mostró una tasa de hipocalcemia transitoria del 50,2% y permanente en el 3,8%⁹⁴. Sin embargo, nuestros porcentajes fueron superiores si los comparamos con los reportados por la *American Thyroid Association*¹⁰⁴, quienes describen una incidencia media de hipoparatiroidismo temporal y permanente tras la tiroidectomía que varía del 19% al 38% y del 0% al 3%, respectivamente. La variación en la incidencia del hipoparatiroidismo entre las distintas sociedades puede deberse, en parte, a la diferencia entre los valores de laboratorio de referencia empleados, diferencias en el tiempo de seguimiento, naturaleza del estudio, experiencia del cirujano, niveles de vitamina D, y principalmente a las metodologías empleadas para diagnosticar esta complicación¹⁵⁹.

Por lo general, la hipocalcemia clínicamente relevante puede atribuirse a una función paratiroidea alterada debida a la extirpación inadvertida, la devascularización, el daño mecánico, térmico o eléctrico de las glándulas

paratiroides¹⁰⁵. Desde los años 70 y 80, se han focalizado los esfuerzos en identificar las glándulas durante la tiroidectomía para llevar a cabo su disección meticulosa, mantener la vascularización y evitar su resección inadvertida. Esto es debido a que tradicionalmente se ha considerado que cuanto mayor sea el número de glándulas identificadas, menor es la incidencia de hipoparatiroidismo transitorio y permanente. Además, la reserva funcional de las glándulas es muy amplia y la preservación de la función de al menos una de ellas, es suficiente para mantener el metabolismo del calcio^{50,106}. En nuestro estudio, se identificaron las 4 glándulas paratiroides durante la intervención en el 90,4% de los pacientes, 3 glándulas en el 6,4%, 2 en el 2,1% y en el 1,1% no se encontró ninguna. El alto porcentaje de glándulas identificadas durante la tiroidectomía junto con la alta proporción de pacientes que se recuperaron del hipoparatiroidismo transitorio (87,5%) sugiere la isquemia temporal de las glándulas como la principal causa del hipoparatiroidismo transitorio en nuestro estudio. En los casos en los que no conseguimos identificar todas las paratiroides, revisamos la pieza quirúrgica en busca de alguna glándula que se hubiera extirpado inadvertidamente. En un caso realizamos el reimplante de una glándula en el músculo esternocleidomastoideo, pero dada la baja tasa de reimplantes en nuestra serie, no ha podido ser objeto de estudio en la presente investigación.

Sin embargo, se ha cuestionado la necesidad de la identificación rutinaria de las cuatro glándulas paratiroides en todos los casos. Algunos autores defienden que su identificación durante la tiroidectomía no tiene influencia en el desarrollo del hipoparatiroidismo¹⁷⁶⁻¹⁷⁸. Otros consideran que la disección glandular aumenta el riesgo de traumatizar las glándulas o su vascularización no recomendando su búsqueda deliberada^{80,99}. De hecho, en nuestro estudio no hemos encontrado una correlación estadísticamente significativa entre el número de paratiroides identificadas, y los niveles de PTHi y calcio en el posoperatorio temprano y 6 meses tras la intervención, con una $p=0,651$ y $p=0,878$, respectivamente. Además, en todos los pacientes que desarrollaron hipoparatiroidismo permanente, el equipo quirúrgico había registrado la visualización y preservación de las 4 glándulas. Sin embargo, en la anatomía patológica se documentó la resección inadvertida de al menos una glándula en el 83,33% de estos pacientes, desvelando por tanto la escasa correlación entre ambas. En base a nuestros resultados, no recomendamos la búsqueda intencionada de las paratiroides pero si visualizamos alguna, consideramos importante realizar una disección meticulosa de su cápsula, lo más cercana posible al parénquima tiroideo, para evitar su extracción inadvertida con el lóbulo tiroideo. Y también evitar dañar su estructura y/o vascularización, ligando la ATI o sus ramas terminales lo más próximo posible a la glándula tiroidea, para disminuir el riesgo de isquemia y por tanto la tasa de hipocalcemia posoperatoria.

El número de glándulas paratiroides identificadas junto a la pieza quirúrgica en el examen anatomopatológico ha sido de 0 glándulas en el 63,83% de los pacientes, 1 glándula en el 25,53% y 2 glándulas en el 10,64%. En ningún caso se registraron 3 o 4 glándulas. Existe consenso en que la preservación del mayor número posible de glándulas paratiroides ha contribuido a reducir la incidencia de hipoparatiroidismo, de hecho, demostramos en nuestro trabajo que a mayor número de glándulas paratiroides extirpadas inadvertidamente e identificadas en la anatomía patológica, mayor es el riesgo de hipoparatiroidismo temporal y permanente con una $p=0,013$ y una $p=0,033$, respectivamente. Aunque todavía hay un grupo importante de pacientes en los que aún preservando las cuatro glándulas, debutan con hipocalcemia clínica transitoria (26,59%). Solamente en uno de los pacientes que desarrolló hipoparatiroidismo permanente no se identificaron glándulas paratiroides junto a la pieza quirúrgica.

De acuerdo con los resultados presentados en el gráfico 21, la recuperación de la función paratiroidea se produjo entre el primer y el segundo mes tras la cirugía, en más de dos tercios de los pacientes con hipoparatiroidismo posoperatorio. Posteriormente, ante valores de PTHi inferiores a 12 pg/mL a partir del tercer y cuarto mes posttiroidectomía, la probabilidad de recuperación de la función paratiroidea ha sido inferior al 6% en nuestra serie. De acuerdo con Lorente-Poch et al. (2015) que describieron la recuperación de la función paratiroidea en al menos dos tercios de los pacientes con hipocalcemia posoperatoria dentro del primer mes de la tiroidectomía¹⁷⁹. Villarroya-Marquina et al. (2018) describieron en un estudio observacional prospectivo de cohortes, que de 854 pacientes intervenidos de tiroidectomía total, 142 desarrollaron hipoparatiroidismo prolongado. De todos ellos, un 4,2% presentaron hipoparatiroidismo permanente y 106 se recuperaron: 73 antes de los 6 meses, 21 entre los 6 y 12 meses y 12 tras un año de seguimiento⁹⁶. En casos excepcionales se ha descrito la recuperación de la función paratiroidea 2 años tras la cirugía, por lo que se recomienda realizar determinaciones de PTH, aún pasados los seis meses de la intervención con el fin de evitar la suplementación crónica⁹⁵. Es por ello que el hipoparatiroidismo permanente podría estar sobrediagnosticado en nuestro estudio al no haber realizado seguimientos más longevos.

Hasta la fecha no existe consenso sobre los factores predictores de hipoparatiroidismo asociados con las características clínicas y biológicas de los pacientes, la enfermedad y las diferentes técnicas de disección y hemostasia. Por ejemplo, la *Asociación Americana de Tiroides* considera factores de riesgo de hipoparatiroidismo temporal y permanente la patología tiroidea autoinmune, el vaciamiento ganglionar central, el bocio endotorácico, el antecedente de cirugía cervical central, los trastornos de malabsorción, el bypass gástrico y la tiroidectomía y paratiroidectomía simultánea¹⁰⁴. Sin embargo, la *Asociación Europea*

de *Endocrinología*, considera el sexo femenino, la edad temprana, la enfermedad de Graves, la totalización y la linfadenectomía¹¹¹. Debido a la falta de acuerdo entre las diferentes instituciones, en el presente estudio se ha analizado la influencia de determinados factores como la edad, el sexo, tipo de intervención quirúrgica, vaciamiento ganglionar central, enfermedad de Graves y carcinoma tiroideo, en el desarrollo de hipoparatiroidismo transitorio y permanente.

Existe discrepancia entre los investigadores sobre la influencia de la edad en el hipoparatiroidismo posttiroidectomía. Algunos autores defienden que la edad avanzada es un predictor de riesgo, atribuyendo una menor capacidad de recuperación paratiroidea y mayor deficiencia de vitamina D con los años^{180,181}. Sin embargo, estudios recientes no encuentran esta asociación, e incluso demuestran una relación inversa^{176,182}. En nuestro estudio no hemos hallado diferencias estadísticamente significativas en el desarrollo de hipoparatiroidismo temporal ($p=0,642$) y permanente ($p=0,631$) en función de la edad media del grupo muestral (53 años).

El sexo femenino, en particular a una edad temprana, es considerado por numerosos investigadores un factor de riesgo de hipocalcemia después de la tiroidectomía total^{160,165,183,184}. Algunos autores han sugerido que se debe administrar terapia de reemplazo a todas las pacientes intervenidas de tiroidectomía total, incluso si se conservan tres glándulas paratiroideas¹⁸⁵. Sands et al. (2011) estudiaron el género femenino como posible factor predictor de hipocalcemia posttiroidectomía y notificaron en mujeres un riesgo relativo de 2,14 para esta complicación. Sin embargo, no encontraron diferencias significativas en las tasas de hipocalcemia transitoria entre mujeres pre y posmenopáusicas utilizando una edad de corte de 50 años¹⁸⁶. De los 94 pacientes incluidos en nuestro estudio, 9,6% eran hombres y 90,4% mujeres. La tasa de hipocalcemia posoperatoria fue más alta en mujeres que en hombres (52,9% vs 33,3%; $p=0,311$). De la misma manera, las mujeres también presentaron tasas mayores de hipoparatiroidismo permanente que los hombres (7,1% vs 0,0%; $p=0,410$). Pese a no encontrar una asociación estadísticamente significativa entre el género y la hipocalcemia posoperatoria, se ha demostrado una mayor incidencia de hipocalcemia en el género femenino. Esto podría ser debido a la influencia de los estrógenos circulantes en la función paratiroidea después de la tiroidectomía. Recientemente, Haglund et al. (2015) han identificado receptores de estrógenos (ERB1 y ERB2) en células paratiroideas normales¹⁸⁷. También encontraron que los adenomas paratiroideos sin receptores ERB1 tenían un mayor peso y volumen y concentraciones séricas de calcio y PTHi significativamente más altas, lo que sugiere que los estrógenos regulan a la baja la síntesis y secreción de PTH, un evento fisiopatológico que también estaría respaldado por estudios en animales que apuntan en esta misma dirección¹⁸⁸.

Además, los estrógenos inhiben la actividad de los osteoclastos y la resorción ósea y pueden hacer que el hueso sea más resistente a los efectos de la PTH. Consideramos necesarias más investigaciones sobre las variaciones anatómicas y los mecanismos fisiológicos específicos de la mujeres que subyacen a una mayor predisposición de hipocalcemia posttiroidectomía.

En nuestro estudio no hemos observado una relación estadísticamente significativa entre el hipoparatiroidismo transitorio y permanente y las tiroidectomías totales primarias con respecto a las que se realizaron en un segundo tiempo (totalizaciones), con una $p=0,264$ y $p=0,374$ respectivamente. Mientras que algunos autores consideran que cirugías tiroideas parciales previas incrementan el riesgo de hipoparatiroidismo debido al desconocimiento sobre la viabilidad y la presencia de las glándulas paratiroides en el cuello previamente operado¹¹¹, otros autores defienden que completar la tiroidectomía en un segundo tiempo, permite que las paratiroides que pudieran estar afectadas en la primera intervención se recuperen¹⁰⁴.

Se han descrito tasas más altas de hipoparatiroidismo en pacientes en los que realizan procedimientos quirúrgicos más extensos y disección de los ganglios linfáticos centrales del cuello^{104,184,189,190}. Al 19,09% de los pacientes de nuestra serie se les realizó una linfadenectomía cervical central concomitante a la tiroidectomía. Los resultados del análisis han mostrado cómo la incidencia de hipocalcemia e hipoparatiroidismo es mayor en estos pacientes, en concordancia con la bibliografía revisada. Esto es debido a la estrecha relación existente entre la localización de las glándulas paratiroides inferiores y la de los ganglios linfáticos en el STE. La disección del compartimento ganglionar central, áreas V y VI, ha supuesto un incremento de las tasas relativas de hipoparatiroidismo temporal y permanente en nuestra serie al 64,7% y 11,8% respectivamente, sin demostrar una asociación estadísticamente significativa entre ellas ($p=0,214$ y $p=0,296$, respectivamente).

Los pacientes con enfermedad de Graves tienen un mayor riesgo de complicaciones posoperatorias como la hemorragia, parálisis de las cuerdas vocales, traqueotomía, hipocalcemia y hospitalizaciones más prolongadas^{60,104,176,191}. En nuestra serie, ha sido el segundo diagnóstico más frecuente (29,79%) después del bocio multinodular (65,96%). También hemos observado una mayor incidencia de hipocalcemia en el posoperatorio temprano de pacientes con diagnóstico histopatológico de tiroiditis linfocitaria estadísticamente significativa ($p=0,034$). Algunos de los factores que han podido contribuir a este aumento de la tasa de hipocalcemia tras la tiroidectomía son el incremento del recambio óseo secundario al SHH, el aumento de la liberación de calcitonina durante la manipulación de la glándula durante la cirugía, una mayor inflamación y friabilidad de la glándula,

así como las extensas adherencias entre la cápsula tiroidea y las paratiroides, que hacen que el procedimiento sea técnicamente más exigente y, por lo tanto, aumente el riesgo de lesión de las glándulas paratiroides¹⁹².

El cáncer de tiroides también se asocia con tasas más altas de hipocalcemia posoperatoria según numerosos autores^{95,184}. En nuestro estudio, se ha confirmado el diagnóstico de carcinoma diferenciado de tiroides en el 28,72% de la muestra, sin poder demostrar una relación estadísticamente significativa entre la presencia de carcinoma tiroideo y el hipoparatiroidismo temporal y permanente, con un nivel de confianza del 95% y una $p=0,720$ y $p=0,329$ respectivamente. Esto podría explicarse, al menos en parte, por el hecho de que los pacientes oncológicos han sido operados por los cirujanos más experimentados de nuestro servicio. La experiencia del equipo quirúrgico y el conocimiento anatómico detallado se ha relacionado directamente con tasas más bajas de hipocalcemia posoperatoria y una mayor recuperación de la función paratiroidea¹⁹³.

Desde hace más de 20 años, se han propuesto diversos enfoques para identificar a los pacientes susceptibles de un alta temprana, así como para lograr una predicción temprana de la hipocalcemia posoperatoria. Algunos autores sugieren la administración rutinaria de suplementos de calcio y vitamina D a todos los pacientes intervenidos de tiroidectomía total mientras que otros abogan por la suplementación selectiva basada en los niveles perioperatorios de PTHi y/o calcio. Existe una gran heterogeneidad entre los estudios analizados, sobre el tipo de variables, el punto de corte de las variables, el momento de extracción de la muestra y la metodología aplicada. En el presente trabajo de investigación evaluamos la capacidad de la PTHi y el calcio sérico para identificar pacientes con riesgo de desarrollar esta complicación y elaboramos un protocolo con los objetivos de disminuir la morbilidad al permitir un remplazo temprano de calcio, facilitar el alta precoz y segura de los pacientes, reducir la necesidad y el coste de múltiples pruebas bioquímicas, visitas al hospital y reingresos por hipo o hipercalcemia.

En base a los resultados de nuestra investigación, las variables PTHi y calcio corregido evaluadas a las 24 horas de la intervención han mostrado un AUC superior a las determinaciones realizadas a las 4 y 48 horas tras la cirugía, y por tanto una mayor exactitud diagnóstica. El mayor AUC para todas las determinaciones analizadas ha sido el de la PTHi a las 24 horas de 0,933 (IC 95% 0,879-0,978). Se ha obtenido un AUC muy similar para la determinación de PTHi a las 4 horas (0,932), por tanto, en el seguimiento posoperatorio podríamos escoger cualquiera de estos momentos para evaluar la función paratiroidea. Por otro lado, el AUC de la calcemia a las 24 horas ha sido de 0,904 (IC 95% 0,844-0,964), muy superior al AUC de las determinaciones realizadas a las 4 y 48 horas (0,764 y 0,851,

respectivamente). Por tanto, para el diseño del protocolo se podría haber tenido en cuenta la PTHi obtenida a las 4 y las 24 horas de la cirugía, pero debido a que el calcio alcanzó la mayor precisión diagnóstica a las 24 horas, se ha escogido dicha determinación con el fin de simplificar el protocolo y disminuir el número de determinaciones analíticas.

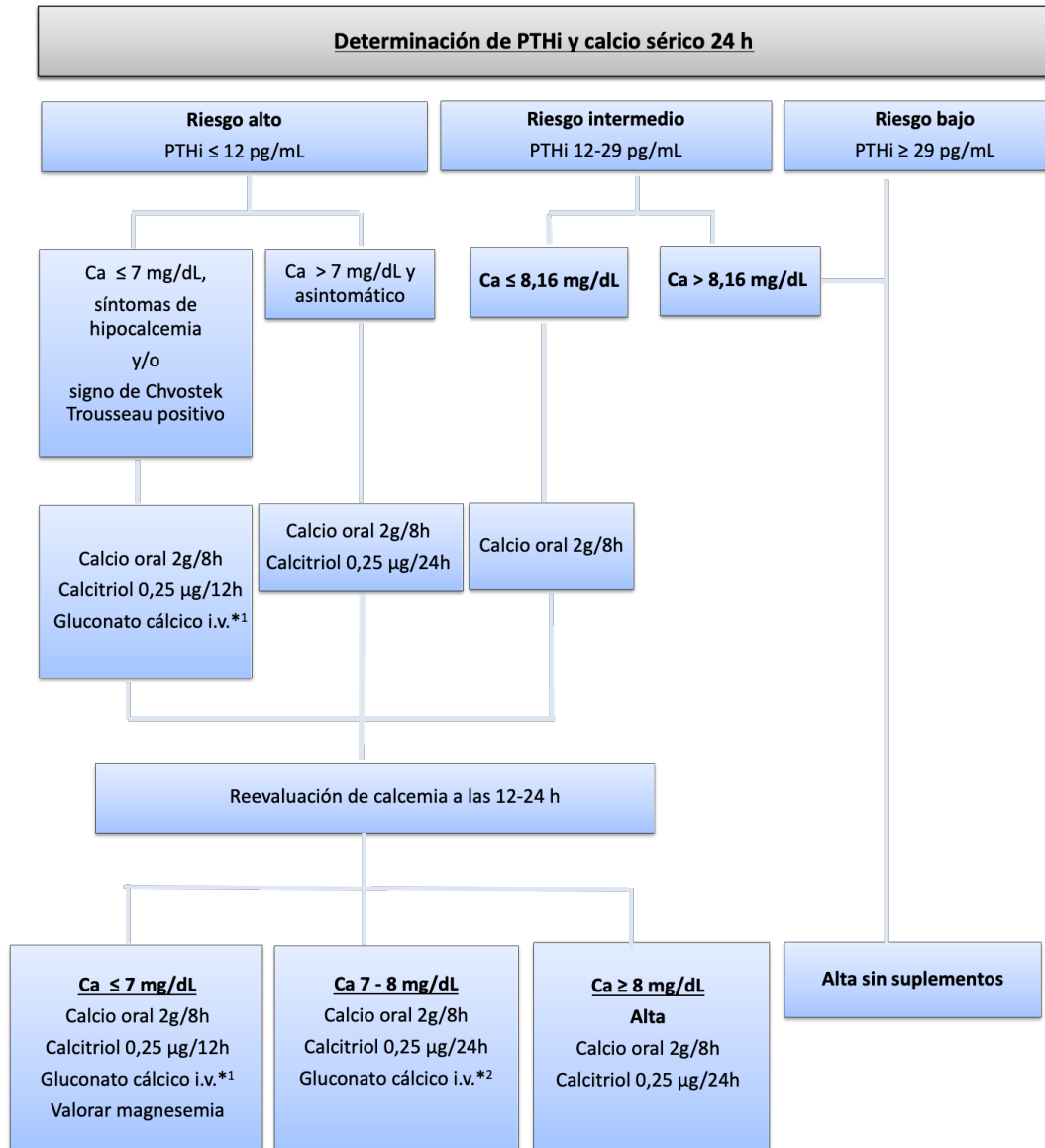
Algunos investigadores tienen en cuenta diferentes puntos de corte del posoperatorio para discernir entre el paciente normo e hipocalcémico, y otros valoran el porcentaje de disminución de PTHi pre y posoperatoria para predecir esta complicación. En nuestro estudio no hemos podido caracterizar un nivel absoluto de PTHi al no haber obtenido puntos de corte con valores de sensibilidad y especificidad cercanos al 100%. Tampoco hemos realizado de forma sistémica la determinación de la PTHi preoperatoria, por lo que no hemos podido comparar su evolución con la medición posoperatoria. Numerosos estudios han demostrado que una única determinación de PTHi en el posoperatorio tiene una sensibilidad similar a la variación porcentual de PTHi entre la muestra pre y posoperatoria para detectar esta complicación^{60,61,194}. Por ello, para el diseño del protocolo se han definido dos puntos de corte de la variable PTHi para obtener la máxima precisión diagnóstica, de forma similar a otros investigadores^{62,95,149,195}. Se ha fijado un punto de corte inferior con la máxima sensibilidad para identificar a los pacientes con riesgo muy alto de hipocalcemia sintomática y comenzar con los suplementos de calcio de forma precoz, evitando o reduciendo la gravedad de los síntomas de hipocalcemia. Y otro punto de corte superior, con una alta especificidad que nos permitiría valorar el alta domiciliaria de forma segura en el primer día posoperatorio por el bajo riesgo de desarrollar esta complicación.

Se ha establecido como punto de corte inferior de PTHi el de 11,8 pg/mL, al tener una sensibilidad diagnóstica y un VPN del 100%. Para simplificar el protocolo y facilitar su aprendizaje se ha fijado este valor en 12 pg/mL. En base a estos resultados, podemos afirmar que pacientes con valores de PTHi \leq 12 pg/mL presentan un riesgo muy elevado de desarrollar hipoparatiroidismo en el posoperatorio inmediato por lo que deberíamos comenzar con suplementos de calcio cuanto antes. Ante valores de calcio inferiores a 7 mg/dL, presencia de síntomas o signos de Chvostek o Trousseau positivos añadiríamos una perfusión de gluconato cálcico i.v. y mantendríamos el ingreso hasta la estabilización de la calcemia por si fuera necesario modificar la dosis.

Como punto de corte superior se ha establecido el valor de 28,85 pg/mL (29 para simplificar el protocolo), al tener una especificidad del 93% (IC 95% 86-100%) y un VPP del 92% (IC 95% 83-100%). Pacientes con valores de PTHi \geq 29 pg/mL presentan un riesgo muy bajo de hipocalcemia sintomática, por lo que no sería necesaria la suplementación ni la monitorización de sus calcemias. Cuando

los valores de PTHi se sitúan entre 12 y 29 pg/mL el riesgo de hipocalcemia sintomática es intermedio y podrían manejarse mediante observación o suplementos.

Consideramos que el rango de valores de PTHi en pacientes con riesgo intermedio es demasiado amplio, por lo que nos hemos basado en la determinación de calcio a las 24 horas, para conseguir una mayor precisión diagnóstica, evitando el sobret ratamiento de pacientes sin hipoparatiroidismo y lo que es más importante para nosotros, evitar el alta sin calcio de pacientes normoparatiroides que pudieran desarrollar una hipocalcemia clínica más tardía. El valor umbral de calcemia con los mínimos resultados falsos negativos y falsos positivos se fijó en 8,16 mg/dL. Esta puntuación cuenta con la mayor sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para predecir hipocalcemia (96%, 77%, 80%, 95%, respectivamente). Los pacientes con valores de PTHi situados entre 12 y 29 pg/mL y cifras de calcio mayores a 8,16 mg/dL tienen un riesgo intermedio-bajo de presentar hipocalcemia clínica, por lo que podrían ser dados de alta sin suplementos siempre que no desarrollen otras complicaciones que condicionaran mantener el ingreso. Si la calcemia es inferior a 8,16 mg/dL consideramos un riesgo intermedio-alto de hipocalcemia, comenzaríamos con suplementos de calcio, realizaríamos una nueva determinación de calcio a las 12-24 horas y mantendríamos el ingreso hasta asegurar la estabilización del calcio por encima de 8 mg/dL.



PTHi: Hormona paratiroidea intacta, Ca: Calcio corregido por albúmina, I.V.: Terapia intravenosa. *1 2 ampollas de gluconato cálcico al 10% en 100 cc de suero glucosalino a infundir en 15-20 minutos y a continuación, perfusión continua con 6 ampollas gluconato cálcico diluidas en 1000 cc de suero glucosalino a infundir en 12 horas. *2 1 ampolla de gluconato cálcico cada 8 horas.

Diagrama 3. Propuesta protocolo HULAMM para el manejo del hipoparatiroidismo posttiroidectomía.

Requisitos alta hospitalaria

1. Buen estado general con signos vitales, presión arterial y oxigenación dentro de los parámetros normales.
2. Control del dolor con analgesia oral.
3. Completa capacidad de deambulación y desarrollo de actividades básicas de la vida diaria.
4. Capacidad para la ingesta oral y toma de medicación.
5. Descartar otras complicaciones posoperatorias como el hematoma cervical o la parálisis recurrente.
6. Comprensión de las instrucciones y apoyo socio-familiar.

Tabla 32. Requisitos para el alta hospitalaria una vez aplicado el algoritmo diagnóstico-terapéutico.

La implementación de este protocolo nos permitiría dar de alta a pacientes con riesgo intermedio-bajo y bajo de desarrollar hipocalcemia clínica de manera temprana y segura sin suplementos, evitando los efectos adversos que su toma innecesaria pueden conllevar. Los pacientes con riesgo intermedio-alto y alto podrían iniciar inmediatamente el tratamiento evitando la morbilidad derivada del cuadro clínico de la hipocalcemia. Además, parece ser eficaz en la toma de decisiones clínicas en comparación con otros protocolos publicados en la literatura. En primer lugar, la administración rutinaria de calcio y/o vitamina D ha demostrado disminuir el desarrollo y la severidad de los síntomas de hipocalcemia^{98,128-132}, pero supone el sobretratamiento del paciente normocalcémico y podría enmascarar al hipocalcémico¹⁵⁴. Asimismo, recibir tratamiento innecesario puede producir efectos adversos gastrointestinales e inducir hipercalcemia e hipercalciuria¹³³. En segundo lugar, la monitorización de la pendiente de calcio posoperatoria mediante mediciones repetidas de calcio no es útil para planificar un alta temprana, ya que el punto más bajo de la hipocalcemia no se alcanza hasta el segundo día tras la cirugía, y los niveles de calcio posoperatorios pueden confundirse por la administración profiláctica de calcio y calcitriol o por niveles bajos de vitamina D preoperatoria^{166,195}. Y en tercer lugar, la determinación aislada de calcio sérico en las primeras horas puede verse sesgada, ya que la hemodilución durante el procedimiento quirúrgico y posoperatorio puede disminuir sus valores, como se ha demostrado después de diferentes intervenciones¹⁹⁶⁻¹⁹⁸.

De acuerdo con numerosos autores, la determinación aislada de PTHi en nuestra investigación, ha demostrado ser el predictor más fiable, con mayor sensibilidad, especificidad, VPP, VPN que la del calcio corregido para predecir la hipocalcemia^{100,145-163}. Probablemente esto sea debido a que la hipocalcemia tras la tiroidectomía es secundaria principalmente al hipoparatiroidismo. Sin embargo, la determinación aislada de la PTHi posoperatoria ha demostrado no ser lo suficientemente precisa para predecir la hipocalcemia posoperatoria clínicamente relevante e identificar a los pacientes que puedan ser dados de alta precozmente del hospital con seguridad. La integración de los niveles de corte de PTHi con las concentraciones de calcio sérico posoperatorias han demostrado mejorar la precisión diagnóstica de la hipocalcemia^{159,164-169,199}.

Selberherr et al. (2014) clasificaron en tres grupos a 237 pacientes intervenidos de tiroidectomía total, de forma similar a la presentada en nuestro protocolo, en función de los valores de PTHi en la primera mañana tras la intervención: función paratiroidea normal (PTHi > 15 pg/mL), función alterada (PTHi < 10 pg/mL), o función incierta (PTHi 10-15 pg/mL). Además, estudiaron la tasa de hipocalcemia, que definieron como calcio sérico < 2 mmol/L, y la efectividad de cada valor umbral para predecir hipocalcemia. Los valores de PTHi de 10 y 15 pg/mL tenían una sensibilidad del 83% y 100% y una especificidad del 99% y 92%, respectivamente. Estos datos sugirieron que los pacientes con PTHi > 15 pg/mL podían ser dados de alta de forma temprana y segura sin suplementación, aquellos con PTHi < 10 pg/mL tenían el mayor riesgo y deberían recibir suplementos con calcio y vitamina D, y aquellos con PTHi en el rango de 10 a 15 pg/mL deberían permanecer ingresados con vigilancia estrecha¹⁵⁵.

Existe una gran variabilidad en la literatura en referencia al momento de obtención de la muestra y los niveles de corte para determinar el alta o el inicio del tratamiento. En nuestra investigación y de acuerdo con otros autores^{155,200-202} se eligieron los niveles de PTHi y calcio a las 24 horas, al obtener la mayor precisión diagnóstica en esa determinación. Sin embargo, se ha demostrado la fiabilidad de la PTHi en diferentes momentos del posoperatorio. Por ejemplo, McLeod et al. (2006) defendieron que un nivel de PTHi en el posoperatorio inmediato menor a 12 pg/mL predice el desarrollo de hipocalcemia con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 92%¹⁵⁷. Indudablemente es preferible realizar predicción de hipocalcemia posoperatoria lo antes posible; sin embargo, algunos cirujanos han demostrado que los niveles de PTHi en las primeras horas tras la intervención tienen una fiabilidad equivalente a los de la PTHi en el primer día posoperatorio para predecir el desarrollo de hipocalcemia sintomática. Por ejemplo, Filho et al. (2018) encontraron AUC muy similares entre las determinaciones de PTHi a las 4 horas y en la mañana del primer día posoperatorio (0,93 y 0,94 respectivamente)¹⁶³ y Gurkan et al. (2016) tampoco encontraron diferencias significativas entre la

determinación de PTHi en la primera hora y a las 24 horas tras la tiroidectomía en la predicción de la hipocalcemia²⁰³. En nuestra investigación también hemos encontrado resultados muy similares en el AUC de la PTHi a las 4 y 24 horas (0,933 y 0,932 respectivamente) y los niveles de PTHi se mantuvieron estables en los siete primeros días después de la cirugía. De hecho, se ha demostrado que la determinación de PTHi a la semana no aporta información sobre la evolución del paciente hipoparatiroideo. Debido a que nuestros niveles de calcio sérico a las 4 horas no fueron lo suficientemente sensibles como a las 24 horas y a que el riesgo de hematoma sofocante se presenta sobre todo en las 24 primeras horas después de la cirugía, consideramos que los pacientes no deberían ser dados de alta como mínimo hasta el día siguiente de la tiroidectomía, aunque no necesitaran suplementos para la hipocalcemia, a diferencia de otros autores que defienden la tiroidectomía ambulatoria²⁰⁴.

En la serie de Asari et al. (2008), la determinación de PTHi 24 horas tras la tiroidectomía, en combinación con el nivel de calcio sérico en el segundo día, permitió la mejor predicción de hipocalcemia posoperatoria¹⁵⁹. Los resultados de nuestro estudio corroboran la validez clínica de la medición combinada de PTHi y calcio sérico, pero nuestros pacientes podrían ser dados de alta de forma segura en el primer día del posoperatorio en lugar de en el segundo. La reducción de la hospitalización podría mejorar el ahorro global del sistema sanitario con unos gastos de laboratorio complementarios mínimos, siendo el coste de la PTHi, del calcio sérico y la albúmina en nuestro hospital de 2,13, 0,074 y 0,029 euros, respectivamente.

Coincidimos con numerosos autores en los puntos de corte establecidos para estratificar el riesgo de hipocalcemia clínica de nuestros pacientes^{157,201}. Bajos niveles de PTHi en las primeras 24 horas del posoperatorio, generalmente inferiores a 7-18 pg/mL, han demostrado una elevada sensibilidad y especificidad para predecir el desarrollo de hipocalcemia^{159,160,205}. También la variación porcentual de PTHi al comparar una muestra preoperatoria con otra extraída en las primeras horas del posoperatorio, igual o menor del 80%, ha demostrado ser útil y segura para seleccionar a pacientes candidatos al alta hospitalaria precoz^{95,149}.

Después de aplicar retroactivamente el algoritmo de decisión, el 59,57% de los pacientes podría haber sido dado de alta de forma temprana y segura en la primera mañana del posoperatorio, frente al 100% de los pacientes que permanecieron hospitalizados durante un mínimo de 48 horas, siendo el tiempo medio ingreso de 65 horas en nuestra muestra. Además, el 40,43% de los pacientes habría comenzado con el tratamiento de suplementación, frente al 44,7% que recibió tratamiento en nuestro estudio, evitando por tanto la implementación de

una medicación innecesaria en un porcentaje de pacientes nada desdeñable. Tanto la disminución del tiempo de hospitalización como el menor número de determinaciones analíticas de calcio y albúmina en pacientes de bajo riesgo (PTHi > 29 pg/mL) que conlleva este protocolo, supondría un ahorro económico si lo comparamos con la estrategia que se llevaba a cabo tradicionalmente en nuestro servicio. Y lo que consideramos más importante, evitaríamos el tratamiento innecesario de pacientes con bajo riesgo de desarrollar hipoparatiroidismo y comenzaríamos con los suplementos precozmente en pacientes con riesgo de hipocalcemia clínica, evitando la morbilidad que conlleva este cuadro clínico.

Independientemente de nuestros resultados, debemos de tener en cuenta la variabilidad interindividual y los posibles errores de toda determinación analítica, por lo que antes del alta recomendamos instruir a los pacientes sobre los signos y síntomas de hipocalcemia y la actitud que deben de adoptar si se presentan (pauta domiciliaria de calcio oral y acudir al servicio de urgencias). De igual manera, reforzar la vigilancia en pacientes con determinaciones analíticas próximas al umbral establecido o factores predisponentes.

8. CONCLUSIONES

- I. La PTHi y el calcio sérico han demostrado ser excelentes predictores del hipoparatiroidismo en el posoperatorio de la tiroidectomía total.
- II. La mayor precisión diagnóstica se obtiene en la determinación de la PTHi, seguida del calcio sérico, en la primera mañana del posoperatorio.
- III. La PTHi tiene equivalente valor pronóstico en las determinaciones realizadas a las 24 horas y en la primera mañana del posoperatorio.
- IV. Pacientes con niveles de PTHi ≤ 12 pg/mL presentan un riesgo muy elevado de hipocalcemia clínica por lo que se beneficiarían de la administración temprana de calcio. Ante niveles de PTHi ≥ 29 pg/mL, podría valorarse el alta sin suplementos por el bajo riesgo de desarrollar esta complicación. Cuando los valores de PTHi se sitúan entre 12 y 29 pg/mL, el riesgo de hipocalcemia es intermedio y basándonos en el valor de calcio sérico, valoraríamos el alta o mantendríamos el ingreso hospitalario con suplementos.
- V. La implementación del protocolo propuesto podría disminuir el tiempo de hospitalización y el número de determinaciones bioquímicas, evitaría el tratamiento innecesario de pacientes con bajo riesgo de hipoparatiroidismo y la administración precoz de suplementos en pacientes con riesgo de hipocalcemia clínica, reduciría la morbilidad que conlleva este cuadro clínico.
- VI. Nuestra prevalencia de complicaciones, incluyendo el hipoparatiroidismo temporal y permanente, es similar a los porcentajes publicados en la literatura.
- VII. La tiroiditis linfocitaria crónica, el desarrollo de complicaciones postquirúrgicas como el hematoma sofocante y la extirpación inadvertida de un mayor número de glándulas paratiroides han demostrado comportarse como factores de riesgo independientes de hipoparatiroidismo.
- VIII. El sexo, la edad, el bocio multinodular sintomático, el número de glándulas identificadas durante la intervención y el diagnóstico anatomopatológico de malignidad no están significativamente relacionados con el hipoparatiroidismo en nuestro estudio.

9. LIMITACIONES Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

En primer lugar, nuestro estudio se realizó de forma retrospectiva por lo que no podemos estar seguros de si todos los pacientes que desarrollaron hipocalcemia sintomática lo informaron con precisión y si los cirujanos no se vieron influenciados por los resultados de laboratorio PTHi, pudiendo haber dado lugar a cierto sesgo en el alta de los pacientes con suplementos de calcio, aunque todos los pacientes dados de alta con calcio habían documentado hipocalcemia concomitante.

En cuanto al tamaño muestral, aunque no se trata de una población muy reducida, al realizar subgrupos dentro de la muestra, hemos podido obtener resultados no significativos debido a un número insuficiente de pacientes.

Además, se tuvieron en cuenta los niveles de calcio sérico corregido con albúmina, presumiendo que el estado nutricional de todos nuestros pacientes era normal, pudiendo una alteración del mismo influir en sus valores. Tampoco pudimos analizar los niveles de vitamina D preoperatorios en la mayoría de nuestros pacientes, y aunque existe controversia sobre su influencia en la hipocalcemia posttiroidectomía, puede haber contribuido a una tasa más elevada de hipoparatiroidismo en nuestra muestra y por tanto haber sesgado parte de los resultados^{60,65-67}.

Si tenemos en cuenta el protocolo propuesto, los pacientes permanecerían ingresados al menos 24 horas por lo que no podríamos plantear la tiroidectomía ambulatoria tal y como proponen algunos autores²⁰⁴. Sin embargo, debido al riesgo de otras complicaciones potencialmente mortales como la hemorragia posoperatoria, consideramos que el paciente debe permanecer hospitalizado un mínimo de 24 horas.

La heterogeneidad en la bibliografía revisada ha supuesto una limitación importante para realizar una adecuada comparación entre los diferentes protocolos. Estas limitaciones incluyen la falta de consenso en las definiciones de hipoparatiroidismo e hipocalcemia, la heterogeneidad en la selección de pacientes, en la manipulación y procesamiento de las muestras, en el tipo de determinación bioquímica y el punto de corte establecido. Aunque disponemos en la literatura de numerosos protocolos para realizar un enfoque adecuado del hipoparatiroidismo, consideramos necesario contar con más ensayos clínicos prospectivos, randomizados, aleatorizados y multicéntricos de alta calidad metodológica, que permitieran consensuar unos criterios estandarizados estrictos para llevar a cabo un manejo óptimo de esta complicación y que fueran adoptados de forma generalizada por la mayoría de las instituciones.

Asimismo, los aparentes buenos resultados de este estudio necesitan ser validados y reproducidos en la rutina clínica de un mayor número de hospitales. No se pueden hacer recomendaciones definitivas sin verificar la aplicabilidad de nuestro protocolo mediante un estudio prospectivo aleatorizado con una muestra más amplia, que empareje bien los resultados de la medición combinada de PTHi y calcio con los del manejo tradicional de pacientes intervenidos de cirugía de tiroides.

Existen líneas de investigación enfocadas en la prevención del hipoparatiroidismo en base a la optimización de la visualización intraoperatoria de las glándulas paratiroides mediante técnicas no invasivas como la fluoroscopia y la medición de la impedancia eléctrica de los tejidos con espectroscopia, capaces de diferenciar tejidos blandos como la glándula tiroides, las paratiroides, la grasa y el tejido músculo esquelético y de delinear el suministro de sangre de las paratiroides. Estas técnicas podrían representar nuevas herramientas útiles para evaluar la integridad vascular de las glándulas paratiroides durante la tiroidectomía y por tanto, predecir una alteración de su normal funcionamiento.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Policeni BA, Smoker WRK, Reede DL. Anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands. *Semin Ultrasound, CT MRI*. 2012;33(2):104-114. doi:10.1053/j.sult.2011.12.005
2. Agarwal A, Mishra AK, Lombardi CP, Raffaelli M. Applied embryology of the thyroid and parathyroid glands. In: *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. 6th ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2013:15-24.
3. Fancy T, Gallagher D, Hornig JD. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43(2):221-227. doi:10.1016/j.otc.2010.01.001
4. Nilsson M, Williams D. On the origin of cells and derivation of thyroid cancer: C cell story revisited. *Eur Thyroid J*. 2016;5(2):79-93. doi:10.1159/000447333
5. Hubbard J, Inabnet W, Lo C. Thyroid embryology, anatomy and physiology: a review for the surgeon. In: *Endocrine Surgery: Principles and Practice*. ; 2009:4-8.
6. Kurt A, Ortug C, Aydar Y, Ortug G. An incidence study on thyroglossal duct cysts in adults. *Saudi Med J*. 2007;28(4):593-597.
7. Moore K, Persaud T, Torchia M. Pharyngeal apparatus, face and neck. In: *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*. 9th ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2013:173-175.
8. Hoyes AD, Kershaw DR. Anatomy and development of the thyroid gland. *Ear, Nose Throat J*. 1985;64(7):318-333.
9. Braun EM, Windisch G, Wolf G, Hausleitner L, Anderhuber F. The pyramidal lobe: Clinical anatomy and its importance in thyroid surgery. *Surg Radiol Anat*. 2007;29(1):21-27. doi:10.1007/s00276-006-0165-1
10. Sturniolo G, Bonnanno L, Gagliano E, Tonante A, Taranto F. The thyroid pyramidal lobe: frequency, morphological features and related diseases. *Chir Ital*. 2008;60(1):41-46.
11. Standring S, Ellis H, Healy J, Johnson D, Williams A. Thyroid gland. In: *GRAY'S Anatomy. The Anatomical Basis of Clinical Medicine*. 40th ed. Elsevier Health Sciences UK; 2008:462-464.
12. Henry BM, Sanna B, Vikse J, et al. Zuckerkandl's tubercle and its relationship to the recurrent laryngeal nerve: A cadaveric dissection and meta-analysis. *Auris Nasus Larynx*. 2017;44(6):639-647. doi:10.1016/j.anl.2017.03.013
13. Varaldo E, Ansaldo GL, Mascherini M, Cafiero F, Minuto MN. Neurological complications in thyroid surgery: a surgical point of view on laryngeal nerves. *Front Endocrinol*. 2014;5(108).
14. Christou N, Mathonnet M. Complications after total thyroidectomy. *J Visc*

- Surg.* 2013;150(4):249-256. doi:10.1016/j.jviscsurg.2013.04.003
15. Myssiorek D. Recurrent laryngeal nerve paralysis: Anatomy and etiology. *Otolaryngol Clin North Am.* 2004;37(1):25-44. doi:10.1016/S0030-6665(03)00172-5
 16. Simon MM. Recurrent laryngeal nerve in thyroid surgery: Triangle for its recognition and protection. *Am J Surg.* 1943;60(2):212-220.
 17. Randolph GW. Surgical anatomy and monitoring of the recurrent laryngeal nerve. In: *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands.* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2013:306-340. doi:10.1016/B978-1-4377-2227-7.00033-2
 18. Asgharpour E, Maranillo E, Sañudo J, et al. Recurrent laryngeal nerve landmarks revisited. *Head Neck.* 2012;34(9):1240-1246. doi:10.1002/hed.21882
 19. Henry BM, Sanna S, Graves MJ, et al. The non-recurrent laryngeal nerve: A meta-analysis and clinical considerations. *PeerJ.* 2017;2017(3). doi:10.7717/peerj.3012
 20. Wang K, Cai H, Kong D, Cui Q, Zhang D, Wu G. The identification, preservation and classification of the external branch of the superior laryngeal nerve in thyroidectomy. *World J Surg.* 2017;41(10):2521-2529. doi:10.1007/s00268-017-4046-z
 21. Lennquist S, Cahlin C, Smeds S. The superior laryngeal nerve in thyroid surgery. *Surgery.* 1987;102(6):999-1008.
 22. Sreedharan R, Krishna L, Shetty A. Origin of superior thyroid artery: under the surgeon's knife. *J Vasc Bras.* 2018;17(4):290-295.
 23. Vasović L, Arsić S, Vlajković S, Zdravković D. Morphological aspect of the thyroid ima artery in human fetuses. *Ital J Anat Embryol.* 2004;109(4):189-197.
 24. Wafae N, Hirose K, Franco C, et al. The anatomy of the human thyroid veins and its surgical application. *Folia Morphol (Warsz).* 2008;67(4):221-225.
 25. Randolph GW. Lateral neck dissection: Indications and technique. In: *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands.* 3rd ed. Elsevier Inc.; 2020:379-385.
 26. Kurtay M, Crile G. Aberrant parathyroid glands in relationship to the thymus. *Am J Surg.* 1969;117(5):705. doi:10.1016/0002-9610(69)90410-3
 27. Welsh DA. Concerning the parathyroid glands: A critical, anatomical, and experimental study. *J Anat Physiol.* 1898;32(Pt 2):292-307.
 28. Halsted WS, Evans HM. The parathyroid glandules. Their blood supply, and their preservation in operation upon the thyroid gland. *Ann Surg.* 1907;46(4):489-506. doi:10.1097/00000658-190710000-00001
 29. Akerstrom G, Malmaeus J, Bergstrom R. Surgical anatomy of human

- parathyroid glands. *Surgery*. 1984;95(1):14-21.
30. Tattera D, Wong LM, Vikse J, et al. The prevalence and anatomy of parathyroid glands: a meta-analysis with implications for parathyroid surgery. *Langenbeck's Arch Surg*. 2019;404(1):63-70. doi:10.1007/s00423-019-01751-8
 31. Mohebati A, Shaha AR. Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. *Clin Anat*. 2012;25(1):19-31. doi:10.1002/ca.21220
 32. Eynard AR, Valentich MA, Rovasio RA. Histología de la glándula paratiroides. In: *Histología y Embriología Humanas: Bases Celulares y Moleculares Con Orientación Clínico-Patológica*. 4th ed. Editorial Médica Panamericana; 2008:435-436.
 33. Lowe JS, Anderson PG, Anderson SI. Paratiroides. In: *Histología Humana*. 5th ed. España: Elsevier; 2020:255-258.
 34. Tanaka Y, Funahashi H, Imai T, Seo H, Tominaga Y, Takagi H. Oxyphil cell function in secondary parathyroid hyperplasia? *Nephron*. 1996;73(4):580-586. doi:10.1159/000189144
 35. Shoback D. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 2008;359(4):391-403. doi:10.1056/NEJMcp0803050
 36. Bilezikian J. Primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract*. 2012;18(5):781-790. doi:10.4158/EP12166.RA
 37. Pitt SC, Sippel RS, Chen H. Secondary and tertiary hyperparathyroidism, state of the art surgical management. *Surg Clin North Am*. 2009;89(5):1227-1239. doi:10.1016/j.suc.2009.06.011
 38. Rabaglia JL, Moore FD. Secondary and tertiary hyperparathyroidism. In: *McGraw-Hill Endocrine Surgery*. New York; 2010:149-161.
 39. Endres DB, Villanueva R, Sharp CF, Singer FR. Measurement of parathyroid hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1989;18(3):611-629.
 40. Torres PU. The need for reliable serum parathyroid hormone measurements. *Kidney Int*. 2006;70(2):240-243. doi:10.1038/sj.ki.5001658
 41. D'Amour P, Brossard JH, Rousseau L, Roy L, Gao P, Cantor T. Amino-terminal form of parathyroid hormone (PTH) with immunologic similarities to hPTH(1-84) is overproduced in primary and secondary hyperparathyroidism. *Clin Chem*. 2003;49(12):2037-2044. doi:10.1373/clinchem.2003.021592
 42. Nguyen-Yamamoto L, Rousseau L, Brossard JH, Lepage R, D'Amour P. Synthetic carboxyl-terminal fragments of parathyroid hormone (PTH) decrease ionized calcium concentration in rats by acting on a receptor different from the PTH/PTH-related peptide receptor. *Endocrinology*. 2001;142(4):1386-1392. doi:10.1210/endo.142.4.8093

43. Jüppner H, Potts JT. Immunoassays for the detection of parathyroid hormone. *J Bone Miner Res.* 2002;17 Suppl 2:N81-6.
44. Nussbaum SR, Zahradnik RJ, Lavigne JR, et al. Highly sensitive two-site immunoradiometric assay of parathyrin, and its clinical utility in evaluating patients with hypercalcemia. *Clin Chem.* 1987;33(8):1364-1367. doi:10.1093/clinchem/33.8.1364
45. D'Amour P, Brossard JH, Rousseau L, et al. Structure of non-(1-84) PTH fragments secreted by parathyroid glands in primary and secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2005;68(3):998-1007. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00493.x
46. Gao P, D'Amour P. Evolution of the parathyroid hormone (PTH) assay--importance of circulating PTH immunoheterogeneity and of its regulation. *Clin Lab.* 2005;51(1-2):21-29.
47. Eastell R, Brandi ML, Costa AG, D'Amour P, Shoback DM, Thakker R V. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the fourth international workshop. In: *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* Vol 99. Endocrine Society; 2014:3570-3579. doi:10.1210/jc.2014-1414
48. Komaba H, Goto S, Fukagawa M. Critical issues of PTH assays in CKD. *Bone.* 2009;44(4):666-670. doi:10.1016/j.bone.2008.12.016
49. Guyton AC, Hall JE. Hormona paratiroidea. In: *Tratado de Fisiología Médica.* 11th ed. España: Editorial Elsevier; 2006:985-990.
50. Pérez JL. Fisiopatología de la glándula paratiroides y del metabolismo del calcio, fósforo y magnesio. In: *Sisinio de Castro. Manual de Patología General.* Barcelona: Elsevier Masson; 2013:483-492.
51. Bron LP, O'Brien CJ. Total thyroidectomy for clinically benign disease of the thyroid gland. *Br J Surg.* 2004;91(5):569-574. doi:10.1002/bjs.4507
52. Gough IR, Wilkinson D. Total thyroidectomy for management of thyroid disease. *World J Surg.* 2000;24(8):962-965. doi:10.1007/s002680010158
53. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: Management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid.* 2011;21(6):593-646. doi:10.1089/thy.2010.0417
54. Haddad RI, Nasr C, Bischoff L, et al. Thyroid carcinoma, version 2.2018 featured updates to the NCCN guidelines. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw.* 2018;16(12):1429-1440. doi:10.6004/jnccn.2018.0089
55. Perros P, Boelaert K, Colley S, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81(SUPPL. 1):1-122. doi:10.1111/cen.12515
56. Haugen BR, Sawka AM, Alexander EK, et al. American Thyroid Association Guidelines on the management of thyroid nodules and

- differentiated thyroid cancer task force review and recommendation on the proposed renaming of encapsulated follicular variant papillary thyroid carcinoma without Invasion to. *Thyroid*. 2017;27(4):481-483. doi:10.1089/thy.2016.0628
57. Sugino K, Kameyama K, Ito K, et al. Outcomes and prognostic factors of 251 patients with minimally invasive follicular thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2012;22(8):798-804. doi:10.1089/thy.2012.0051
58. Goffredo P, Cheung K, Roman SA, Sosa JA. Can minimally invasive follicular thyroid cancer be approached as a benign lesion?: A population-level analysis of survival among 1200 patients. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(3):767-772. doi:10.1245/s10434-012-2697-4
59. Seo ST, Chang JW, Jin J, Lim YC, Rha KS, Koo BS. Transient and permanent hypocalcemia after total thyroidectomy: Early predictive factors and long-term follow-up results. *Surg (United States)*. 2015;158(6):1492-1499. doi:10.1016/j.surg.2015.04.041
60. Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg*. 2014;101(4):307-320. doi:10.1002/bjs.9384
61. Le T, Kerr P, Sutherland D, Lambert P. Validation of 1-hour post-thyroidectomy parathyroid hormone level in predicting hypocalcemia. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;43(1):42.
62. Al-Dhahri S, Mubasher M, Al-Muhawas F, Alessa M, Terkawi R, Terkawi A. Early prediction of oral calcium and vitamin D requirements in post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;151(3):407-414.
63. Press D, Politz D, Lopez J, Norman J. The effect of vitamin D levels on postoperative calcium requirements, symptomatic hypocalcemia, and parathormone levels following parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2011;150(6):1061-1068. doi:10.1016/j.surg.2011.09.018
64. Lin Y, Ross HL, Raeburn CD, et al. Vitamin D deficiency does not increase the rate of postoperative hypocalcemia after thyroidectomy. *Am J Surg*. 2012;204(6):888-894. doi:10.1016/j.amjsurg.2012.10.001
65. Lang BHH, Wong KP, Cheung CY, Fong YK, Chan DKK, Hung GKY. Does preoperative 25-hydroxyvitamin D status significantly affect the calcium kinetics after total thyroidectomy? *World J Surg*. 2013;37(7):1592-1598. doi:10.1007/s00268-013-2015-8
66. Al-Khatib T, Althubaiti AM, Althubaiti A, Mosli HH, Alwasiah RO, Badawood LM. Severe Vitamin D deficiency: A significant predictor of early hypocalcemia after total thyroidectomy. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*. 2015;152(3):1-8. doi:10.1177/0194599814561209

67. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-1421. doi:10.1089/thy.2016.0229
68. Miah MS, Mahendran S, Mak C, Leese G, Smith D. Pre-operative serum alkaline phosphatase as a predictive indicator of post-operative hypocalcaemia in patients undergoing total thyroidectomy. *J Laryngol Otol*. 2015;129(11):1128-1132. doi:10.1017/S0022215115002352
69. Kim SW, Song SH, Lee HS, et al. Intraoperative real-time localization of normal parathyroid glands with autofluorescence imaging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(12):4646-4652. doi:10.1210/jc.2016-2558
70. Shou JD, He SM, Jiang XF, et al. Anatomical localization of normal parathyroid glands before thyroidectomy through ultrasonography reduces postoperative hypoparathyroidism. *Med (United States)*. 2019;98(24). doi:10.1097/MD.0000000000016020
71. Rudin A, McKenzie TJ, Thompson GB, Farley DR, Lyden ML. Evaluation of parathyroid glands with indocyanine green fluorescence angiography after thyroidectomy. *World J Surg*. 2019;43(6):1538-1543. doi:10.1007/s00268-019-04909-z
72. Dip F, Falco J, Verna S, et al. Randomized controlled trial comparing white light with near-infrared autofluorescence for parathyroid gland identification during total thyroidectomy. *J Am Coll Surg*. 2019;228(5):744-751. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2018.12.044
73. Choi JY, Yu HW, Bae IE, et al. Novel method to save the parathyroid gland during thyroidectomy: Subcapsular saline injection. *Head Neck*. 2018;40(4):801-807. doi:10.1002/hed.25068
74. Pata G, Casella C, Mittempergher F, Cirillo L, Salerni B. Loupe magnification reduces postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy. *Am Surg*. 2010;76(12):1345-1350.
75. Sapalidis K, Papanastasiou A, Fyntanidou V, et al. Comparison between magnification techniques and direct vision in thyroid surgery: A systematic review and meta-analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(11). doi:10.3390/medicina55110725
76. Luo Y, Li X, Dong J, Sun W. A comparison of surgical outcomes and complications between hemostatic devices for thyroid surgery: a network meta-analysis. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2017;274(3):1269-1278. doi:10.1007/s00405-016-4190-3
77. Jiang H, Shen H, Jiang D, et al. Evaluating the safety of the Harmonic Scalpel around the recurrent laryngeal nerve. *ANZ J Surg*. 2010;80(11):822-826. doi:10.1111/j.1445-2197.2010.05436.x
78. Contin P, Gooßen K, Grummich K, et al. Energized vessel sealing systems versus Conventional hemostasis techniques in thyroid surgery--the

- ENERCON systematic review and network meta-analysis. *Langenbeck's Arch Surg*. 2013;398(8):1039-1056. doi:10.1007/s00423-013-1137-7
79. Garas G, Okabayashi K, Ashrafian H, et al. Which hemostatic device in thyroid surgery? A network meta-analysis of surgical technologies. *Thyroid*. 2013;23(9):1138-1150. doi:10.1089/thy.2012.0588
80. Sheahan P, Mehanna R, Basheeth N, Murphy MS. Is systematic identification of all four parathyroid glands necessary during total thyroidectomy?: A prospective study. *Laryngoscope*. 2013;123(9):2324-2328. doi:10.1002/lary.23954
81. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Brauckhoff M, Dralle H. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: A multivariate analysis of 5846 consecutive patients. *Surgery*. 2003;133(2):180-185. doi:10.1067/msy.2003.61
82. Kim BW, Kim SY, Lee YS, Kim SM, Chang HS, Park CS. Parathyroid score can predict the duration of required calcium supplementation after total thyroidectomy. *PLoS One*. 2017;12(3). doi:10.1371/journal.pone.0174088
83. Nawrot I, Woźniewicz B, Tołłoczko T, et al. Allograft transplantation of cultured parathyroid progenitor cells without immunosuppression: Clinical results. *Transplantation*. 2007;83(6):734-740. doi:10.1097/01.tp.0000258601.17505.9d
84. Johansson K, Ander S, Lennquist S, Smeds S. Human parathyroid blood supply determined by laser-Doppler flowmetry. *World J Surg*. 1994;18(3):417-420. doi:10.1007/BF00316825
85. Promberger R, Ott J, Kober F, et al. Intra-and postoperative parathyroid hormone-kinetics do not advocate for autotransplantation of discolored parathyroid glands during thyroidectomy. *Thyroid*. 2010;20(12):1371-1375. doi:10.1089/thy.2010.0157
86. Tartaglia F, Blasi S, Giuliani A, et al. Parathyroid autotransplantation during total thyroidectomy. Results of a retrospective study. *Int J Surg*. 2016;28:S79-S83. doi:10.1016/j.ijssu.2015.05.059
87. Karakas E, Osei-Agyemang T, Schlosser K, et al. The impact of parathyroid gland autotransplantation during bilateral thyroid surgery for Graves' Disease on postoperative hypocalcaemia. *Endocr Regul*. 2008;42(2-3):39-44.
88. Lo CY, Lam KY, Weber CJ, Shaha AR, Davis O. Postoperative hypocalcemia in patients who did or did not undergo parathyroid autotransplantation during thyroidectomy: A comparative study. *Surgery*. 1998;124(6):1081-1087. doi:10.1067/msy.1998.92560
89. Minuto MN, Reina S, Monti E, Ansaldo GL, Varaldo E. Morbidity following thyroid surgery: acceptable rates and how to manage complicated patients. *J Endocrinol Invest*. 2019;42(11):1291-1297.
90. Sancho S, Vaqué J, Ponce J LA, Palasí R, Herrera C. Complicaciones de la

- cirugía tiroidea. *Cir Esp*. 2001;69:198-203.
91. Harness JK, Fung L, Thompson NW, Burney RE, McLeod MK. Total thyroidectomy: Complications and technique. *World J Surg*. 1986;10(5):781-785. doi:10.1007/BF01655238
 92. S Jansson, Tisell L, Hagne I, Sanner E, Stenborg R, Svensson P. Partial superior laryngeal nerve (SLN) lesions before and after thyroid surgery. *World J Surg*. 1988;12(4):522-527.
 93. Fachinetti A, Chiappa C, Arlanti V, et al. Antibiotic prophylaxis in thyroid surgery. *Gland Surg*. 2017;6(5):525-529.
 94. Sitges-Serra A, Ruiz S, Girvent M, Manjón H, Dueñas JP, Sancho JJ. Outcome of protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Br J Surg*. 2010;97(11):1687-1695.
 95. Castro A, Oleaga A, Parente P, Paja M, Gil E, Álvarez C. Executive summary of the SEORL CCC-SEEN consensus statement on post-thyroidectomy hypoparathyroidism. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2019;70(5):301-305. doi:10.1016/j.otorri.2019.04.001
 96. Villarroya-Marquina I, Sancho J, Lorente-Poch L, Gallego-Otaegui L, Sitges-Serra A. Time to parathyroid function recovery in patients with protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(1):103-111.
 97. Kim SM, Kim HK, Kim KJ, et al. Recovery from permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Thyroid*. 2015;25(7):830-833. doi:10.1089/thy.2014.0500
 98. Antakia R, Edafe O, Uttley L, Balasubramanian SP. Effectiveness of preventative and other surgical measures on hypocalcemia following bilateral thyroid surgery: A systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2015;25(1):95-106. doi:10.1089/thy.2014.0101
 99. Pfleiderer AG, Ahmad N, Drapers MR, Vrotsou K, Smith WK. The timing of calcium measurements in helping to predict temporary and permanent hypocalcaemia in patients having completion and total thyroidectomies. *Ann R Coll Surg Engl*. 2009;91(2):140-146. doi:10.1308/003588409X359349
 100. Calvo P, Rivera JÁ, Artés M, et al. Serum levels of intact parathyroid hormone on the first day after total thyroidectomy as predictor of permanent hypoparathyroidism. *Endocrinol Diabetes y Nutr*. 2019;66(3):195-201. doi:10.1016/j.endinu.2018.08.006
 101. Díez JJ, Anda E, Sastre J, et al. Prevalence and risk factors for hypoparathyroidism following total thyroidectomy in Spain: a multicentric and nation-wide retrospective analysis. *Endocrine*. 2019;66(2):405-415.
 102. Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, et al. Presentation of hypoparathyroidism: Etiologies and clinical features. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2300-2312. doi:10.1210/jc.2015-3909

103. Mehanna HM, Jain A, Randeve H, Watkinson J, Shaha A. Postoperative hypocalcemia - The difference a definition makes. *Head Neck*. 2010;32(3):279-283. doi:10.1002/hed.21175
104. Orloff LA, Wiseman SM, Bernet VJ, et al. American Thyroid Association statement on postoperative hypoparathyroidism: diagnosis, prevention, and management in adults. *Thyroid*. 2018;28(7):830-841. doi:10.1089/thy.2017.0309
105. Anastasiou OE, Yavropoulou MP, Papavramidis TS, et al. Secretory capacity of the parathyroid glands after total thyroidectomy in normocalcemic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):2341-2346. doi:10.1210/jc.2012-1170
106. Rosato L, Avenia N, Bernante P, et al. Complications of thyroid surgery: Analysis of a multicentric study on 14.934 patients operated on in Italy over 5 years. *World J Surg*. 2004;28(3):271-276. doi:10.1007/s00268-003-6903-1
107. Stack BC, Bimston DN, Bodenner DL, et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology disease state clinical review: Postoperative hypoparathyroidism - Definitions and management. *Endocr Pract*. 2015;21(6):674-685. doi:10.4158/EP14462.DSC
108. Hansen KE, Jones AN, Lindstrom MJ, et al. Do proton pump inhibitors decrease calcium absorption? *J Bone Miner Res*. 2010;25(12):2786-2795. doi:10.1002/jbmr.166
109. Moure Rodríguez MD, Luque Ramírez M, López Gallardo G, López Iglesias M, Gómez-Pan A. Síndrome del hueso hambriento relacionado con hipertiroidismo. *An Med Interna*. 2006;23(7). doi:10.4321/s0212-71992006000700006
110. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT, et al. Hypoparathyroidism in the adult: Epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res*. 2011;26(10):2317-2337. doi:10.1002/jbmr.483
111. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, et al. European Society of Endocrinology clinical guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(2):G1-G20. doi:10.1530/EJE-15-0628
112. Cooper MS, Gittoes NJL. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ*. 2008;336(7656):1298-1302. doi:10.1136/bmj.39582.589433.BE
113. Krysiak R, Kobielski-Gembala I, Okopien B. Hypoparathyroidism in pregnancy. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27(8):529-532. doi:10.3109/09513590.2010.507284
114. Hewitt S, Søvik TT, Aasheim ET, et al. Secondary hyperparathyroidism,

- vitamin D sufficiency, and serum calcium 5 years after gastric bypass and duodenal switch. *Obes Surg*. 2013;23(3):384-390. doi:10.1007/s11695-012-0772-3
115. Karefylakis C, Näslund I, Edholm D, Sundbom M, Karlsson FA, Rask E. Vitamin D status 10 years after primary gastric bypass: gravely high prevalence of hypovitaminosis D and raised PTH levels. *Obes Surg*. 2014;24(3):343-348. doi:10.1007/s11695-013-1104-y
 116. Durr ML, Saunders JR, Califano JA, Tufano RP, Koch WM, Ha PK. Severe hypocalcemia complicating thyroid surgery after Roux-en-Y gastric bypass procedure. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2009;135(5):507-510. doi:10.1001/archoto.2009.20
 117. Pietras SM, Holick MF. Refractory hypocalcemia following near-total thyroidectomy in a patient with a prior roux-en-y gastric bypass. *Obes Surg*. 2009;19(4):524-526. doi:10.1007/s11695-008-9614-8
 118. Boyce AM, Shawker TH, Hill SC, et al. Ultrasound is superior to computed tomography for assessment of medullary nephrocalcinosis in hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):989-994. doi:10.1210/jc.2012-2747
 119. Horwitz MJ, Stewart AF. Hypoparathyroidism: Is it time for replacement therapy? *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(9):3307-3309. doi:10.1210/jc.2008-1216
 120. Winer KK, Zhang B, Shrader JA, et al. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 replacement therapy: A randomized crossover trial comparing pump versus injections in the treatment of chronic hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(2):391-399. doi:10.1210/jc.2011-1908
 121. Rubin MR, Zwahlen A, Dempster DW, et al. Effects of parathyroid hormone administration on bone strength in hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2016;31(5):1082-1088. doi:10.1002/jbmr.2777
 122. Chomsky-Higgins KH, Rochefort HM, Seib CD, et al. Recombinant parathyroid hormone versus usual care: do the outcomes justify the cost? *World J Surg*. 2018;42(2):431-436. doi:10.1007/s00268-017-4248-4
 123. Groth CG, Hammond WS, Iwatsuki S, et al. Survival of a homologous parathyroid implant in an immunosuppressed patient. *Lancet*. 1973;301(7812):1082-1085. doi:10.1016/S0140-6736(73)90395-4
 124. Torregrosa NM, Rodríguez JM, Llorente S, et al. Definitive treatment for persistent hypoparathyroidism in a kidney transplant patient: Parathyroid allotransplantation. *Thyroid*. 2005;15(11):1299-1302. doi:10.1089/thy.2005.15.1299
 125. Chapelle T, Meuris K, Roeyen G, et al. Simultaneous kidney-parathyroid allotransplantation from a single donor after 20 years of tetany: a case report. *Transplant Proc*. 2009;41(2):599-600.

- doi:10.1016/j.transproceed.2008.12.026
126. Flechner SM, Berber E, Askar M, Stephany B, Agarwal A, Milas M. Allotransplantation of cryopreserved parathyroid tissue for severe hypocalcemia in a renal transplant recipient. *Am J Transplant*. 2010;10(9):2061-2065. doi:10.1111/j.1600-6143.2010.03234.x
 127. Tredici P, Grosso E, Gibelli B, Massaro MA, Arrigoni C, Tradati N. Identification of patients at high risk for hypocalcemia after total thyroidectomy. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2011;31(3):144-148.
 128. Bellantone R, Lombardi CP, Raffaelli M, et al. Is routine supplementation therapy (calcium and vitamin D) useful after total thyroidectomy? *Surgery*. 2002;132(6):1109-1113. doi:10.1067/msy.2002.128617
 129. Arer IM, Kus M, Akkapulu N, et al. Prophylactic oral calcium supplementation therapy to prevent early post thyroidectomy hypocalcemia and evaluation of postoperative parathyroid hormone levels to detect hypocalcemia: A prospective randomized study. *Int J Surg*. 2017;38:9-14. doi:10.1016/j.ijsu.2016.12.041
 130. Santosh M, Thavarool SB, Vijay S, Anand A, Sahu G, Balasubramanian SP. Early calcium supplementation after total thyroidectomy can prevent symptomatic hypocalcemia - findings from a retrospective study. *Gulf J Oncol*. 2019;1(29):60-65.
 131. Alhefdhi A, Mazeh H, Chen H. Role of postoperative vitamin D and/or calcium routine supplementation in preventing hypocalcemia after thyroidectomy: A systematic review and meta-analysis. *Oncologist*. 2013;18(5):533-542. doi:10.1634/theoncologist.2012-0283
 132. Mercante G, Anelli A, Giannarelli D, et al. Cost-effectiveness in transient hypocalcemia post-thyroidectomy. *Head Neck*. 2019;41(11):3940-3947. doi:10.1002/hed.25934
 133. Noureldine SI, Genther DJ, Lopez M, Agrawal N, Tufano RP. Early predictors of hypocalcemia after total thyroidectomy: An analysis of 304 patients using a short-stay monitoring protocol. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2014;140(11):1006-1013. doi:10.1001/jamaoto.2014.2435
 134. Moore C, Lampe H, Agrawal S. Predictability of hypocalcemia using early postoperative serum calcium levels. *J Otolaryngol*. 2001;30(5):266-270. doi:10.2310/7070.2001.19512
 135. Lazard DS, Godiris-Petit G, Wagner I, Sarfati E, Chabolle F. Early detection of hypocalcemia after total/completion thyroidectomy: Routinely usable algorithm based on serum calcium level. *World J Surg*. 2012;36(11):2590-2597. doi:10.1007/s00268-012-1727-5
 136. Husein M, Hier MP, Al-Abdulhadi K, Black M. Predicting calcium status post thyroidectomy with early calcium levels. *Otolaryngol - Head Neck Surg*.

- 2002;127(4):289-293. doi:10.1067/mhn.2002.127891
137. Bentrem DJ, Rademaker A, Angelos P. Evaluation of serum calcium levels in predicting hypoparathyroidism after total/near-total thyroidectomy or parathyroidectomy. *Am Surg*. 2001;67(3):249-251.
 138. Sperlongano P, Sperlongano R, Mazzone A, et al. Post-Thyroidectomy hypocalcemia: Timing of discharge based on serum calcium levels. *Surg Res Open J*. 2015;2(2):62-65. doi:10.17140/SROJ-2-111
 139. Graff AT, Miller FR, Roehm CE, Prihoda TJ. Predicting hypocalcemia after total thyroidectomy: Parathyroid hormone level vs. Serial calcium levels. *Ear Nose Throat J*. 2010;89(9):462-465.
 140. Tartaglia F, Giuliani A, Sgueglia M, et al. Is ionized calcium a reliable predictor of hypocalcemia after total thyroidectomy? A before and after study. *G Chir*. 2014;35(1-2):27-35.
 141. Tee MC, Holmes DT, Wiseman SM. Ionized vs serum calcium in the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism: Which is superior? *Am J Surg*. 2013;205(5):591-596. doi:10.1016/j.amjsurg.2013.01.017
 142. Adams J, Andersen P, Everts E, Cohen J. Early postoperative calcium levels as predictors of hypocalcemia. *Laryngoscope*. 1998;108(12):1829-1831. doi:10.1097/00005537-199812000-00012
 143. Güllüoğlu BM, Manukyan MN, Cingi A, Yeğen C, Yalin R, Aktan AÖ. Early prediction of normocalcemia after thyroid surgery. *World J Surg*. 2005;29(10):1288-1293. doi:10.1007/s00268-005-0057-2
 144. De Andrade Sousa A, Salles JMP, Soares JMA, De Moraes GM, Carvalho JR, Rocha PRS. Course of ionized calcium after thyroidectomy. *World J Surg*. 2010;34(5):987-992. doi:10.1007/s00268-010-0415-6
 145. Mazotas IG, Wang TS. The role and timing of parathyroid hormone determination after total thyroidectomy. *Gland Surg*. 2017;6(Suppl 1):S38-S48. doi:10.21037/gs.2017.09.06
 146. Mathur A, Nagarajan N, Kahan S, Schneider EB, Zeiger MA. Association of parathyroid hormone level with postthyroidectomy hypocalcemia a systematic review. *JAMA Surg*. 2018;153(1):69-76. doi:10.1001/jamasurg.2017.3398
 147. Wang W, Xia F, Meng C, Zhang Z, Bai N, Li X. Prediction of permanent hypoparathyroidism by parathyroid hormone and serum calcium 24 h after thyroidectomy. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg*. 2018;39(6):746-750. doi:10.1016/j.amjoto.2018.08.005
 148. Godlewska P, Benke M, Stachlewska-Nasfeter E, Gałczyński J, Puła B, Dedecjus M. Risk factors of permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy and central neck dissection for papillary thyroid cancer: A prospective study. *Endokrynol Pol*. 2020;71(2):126-133. doi:10.5603/EP.a2020.0006

149. Castro A, Del Rio L, Gavilan J. Stratifying the risk of developing clinical hypocalcemia after thyroidectomy with parathyroid hormone. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*. 2018;158(1):76-82. doi:10.1177/0194599817730334
150. Karatzanis AD, Ierodiakonou DP, Fountakis ES, et al. Postoperative day 1 levels of parathyroid as predictor of occurrence and severity of hypocalcaemia after total thyroidectomy. *Head Neck*. 2018;40(5):1040-1045. doi:10.1002/hed.25081
151. Al Khadem MG, Rettig EM, Dhillon VK, Russell JO, Tufano RP. Postoperative IPTH compared with IPTH gradient as predictors of post-thyroidectomy hypocalcemia. *Laryngoscope*. 2018;128(3):769-774. doi:10.1002/lary.26805
152. Roh JL, Park C II. Intraoperative parathyroid hormone assay for management of patients undergoing total thyroidectomy. *Head Neck*. 2006;28(11):990-997. doi:10.1002/hed.20444
153. Reddy AC, Chand G, Sabaretnam M, et al. Prospective evaluation of intra-operative quick parathyroid hormone assay as an early predictor of post thyroidectomy hypocalcaemia. *Int J Surg*. 2016;34:103-108. doi:10.1016/j.ijssu.2016.08.010
154. Al-Dhahri SF, Al-Ghonaim YA, Terkawi AS. Accuracy of postthyroidectomy parathyroid hormone and corrected calcium levels as early predictors of clinical hypocalcemia. *J Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2010;39(4):342-348. doi:10.2310/7070.2010.090239
155. Selberherr A, Scheuba C, Riss P, Niederle B. Postoperative hypoparathyroidism after thyroidectomy: Efficient and cost-effective diagnosis and treatment. *Surg (United States)*. 2015;157(2):349-353. doi:10.1016/j.surg.2014.09.007
156. Algarni M, Alzahrani R, Dionigi G, Hadi AH, AlSubayea H. Parathyroid hormone and serum calcium levels measurements as predictors of postoperative hypocalcemia in total thyroidectomy. *Gland Surg*. 2017;6(5):428-432. doi:10.21037/gs.2017.06.12
157. McLeod IK, Arciero C, Noordzij JP, et al. The use of rapid parathyroid hormone assay in predicting postoperative hypocalcemia after total or completion thyroidectomy. *Thyroid*. 2006;16(3):259-265. doi:10.1089/thy.2006.16.259
158. Sywak MS, Palazzo FF, Yeh M, et al. Parathyroid hormone assay predicts hypocalcaemia after total thyroidectomy. *ANZ J Surg*. 2007;77(8):667-670. doi:10.1111/j.1445-2197.2007.04183.x
159. Asari R, Passler C, Kaczirek K, Scheuba C, Niederle B. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: A prospective study. *Arch Surg*. 2008;143(2):132-137. doi:10.1001/archsurg.2007.55

160. Kim JP, Park JJ, Son HY, Kim RB, Kim HY, Woo SH. Effectiveness of an i-PTH measurement in predicting post thyroidectomy hypocalcemia: Prospective controlled study. *Yonsei Med J*. 2013;54(3):637-642. doi:10.3349/ymj.2013.54.3.637
161. Sharif SB, Rakib SA, Naznin KS, Alam SM. Early postoperative parathyroid hormone level as a predictor of hypocalcaemia after total thyroidectomy. *Mymensingh Med J*. 2017;26(2):335-340.
162. Lee DR, Hinson AM, Siegel ER, Steelman SC, Bodenner DL, Stack BC. Comparison of intraoperative versus postoperative parathyroid hormone levels to predict hypocalcemia earlier after total thyroidectomy. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*. 2015;153(3):343-349. doi:10.1177/0194599815596341
163. Filho EBY, Machry RV, Mesquita R, Scheffel RS, Maia AL. The timing of parathyroid hormone measurement defines the cut-off values to accurately predict postoperative hypocalcemia: a prospective study. *Endocrine*. 2018;61(2):224-231. doi:10.1007/s12020-018-1601-9
164. Sahli Z, Najafian A, Kahan S, Schneider EB, Zeiger MA, Mathur A. One-hour postoperative parathyroid hormone levels do not reliably predict hypocalcemia after thyroidectomy. *World J Surg*. 2018;42(7):2128-2133. doi:10.1007/s00268-017-4444-2
165. Raffaelli M, De Crea C, D'Amato G, et al. Post-thyroidectomy hypocalcemia is related to parathyroid dysfunction even in patients with normal parathyroid hormone concentrations early after surgery. *Surg (United States)*. 2016;159(1):78-85. doi:10.1016/j.surg.2015.07.038
166. Del Rio P, Arcuri MF, Ferreri G, Sommaruga L, Sianesi M. The utility of serum PTH assessment 24 hours after total thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;132(4):584-586. doi:10.1016/j.otohns.2005.01.009
167. Saba A, Podda M, Messina Campanella A, Pisanu A. Early prediction of hypocalcemia following thyroid surgery. A prospective randomized clinical trial. *Langenbeck's Arch Surg*. 2017;402(7):1119-1125. doi:10.1007/s00423-017-1586-5
168. Jumaily JS, Noordzij JP, Dukas AG, et al. Prediction of hypocalcemia after using 1- to 6-hour postoperative parathyroid hormone and calcium levels: An analysis of pooled individual patient data from 3 observational studies. *Head Neck*. 2010;32(4):427-434. doi:10.1002/hed.21199
169. Pisanu A, Saba A, Coghe F, Uccheddu A. Early prediction of hypocalcemia following total thyroidectomy using combined intact parathyroid hormone and serum calcium measurement. *Langenbeck's Arch Surg*. 2013;398(3):423-430. doi:10.1007/s00423-012-1017-6
170. Périé S, Garrel PR. Hypoparathyroidism. In: L'Européenne, ed. *Pathologies Chirurgicales de La Glande Thyroïde*. 1st ed. France; 2012:376-378.
171. Luu Q, Andersen PE, Adams J, Wax MK, Cohen JI. The predictive value of

- perioperative calcium levels after thyroid/parathyroid surgery. *Head Neck*. 2002;24(1):63-67. doi:10.1002/hed.10013
172. Swets J. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science (80-)*. 1998;240(4857):1285-1293.
 173. Peris B, Atienzar N, Merchante AA, et al. Endemic goiter and iodine deficiency: are they still a reality in Spain. *An Pediatr*. 2006;65(3):234-240.
 174. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018;7(4):167-186.
 175. Chirlaque MD, Moldenhauer F, Salmerón D, Navarro C. Trend pattern of the incidence of thyroid cancer in Murcia Region (Spain) from 1984 to 2008. *Gac Sanit*. 2014;28(5):397-400.
 176. Hallgrímsson P, Nordenström E, Almquist M BA. Risk factors for medically treated hypocalcemia after surgery for Graves' disease: a Swedish multicenter study of 1,157 patients. *World J Surg*. 2012;36(8):1933-1942.
 177. Sasson A, Pingpank J, Wetherington R, Hanlon A, Ridge J. Incidental parathyroidectomy during thyroid surgery does not cause transient symptomatic hypocalcemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;127(3):304-308.
 178. Page C, Strunski V. Parathyroid risk in total thyroidectomy for bilateral, benign, multinodular goitre: report of 351 surgical cases. *J Laryngol Otol*. 2007;121(3):237-241.
 179. Lorente-Poch L, Sancho JJ, Muñoz-Nova JL, Sánchez-Velázquez P, Sitges-Serra A. Defining the syndromes of parathyroid failure after total thyroidectomy. *Gland Surg*. 2015;4(1):82-90.
 180. Erbil Y, Barbaros U, Temel B, et al. The impact of age, vitamin D(3) level, and incidental parathyroidectomy on postoperative hypocalcemia after total or near total thyroidectomy. *Am J Surg*. 2009;197(4):439-446.
 181. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, et al. Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications in benign goiter surgery: prospective multicenter study in Germany. *World J Surg*. 2000;24(11):1335-1341.
 182. Järhult J, Rudberg C, Larsson E, et al. Graves' disease with moderate-severe endocrine ophthalmopathy-long term results of a prospective, randomized study of total or subtotal thyroid resection. *Thyroid*. 2005;15(10):1157-1164.
 183. Villarroya-Marquina I, Lorente-Poch L, Sancho J, Sitges-Serra A. Influence of gender and women's age on the prevalence of parathyroid failure after total thyroidectomy for multinodular goiter. *Gland Surg*. 2020;9(2):245-251.

184. Puzziello A, Rosato L, Innaro N, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and risk factors. A longitudinal multicenter study comprising 2,631 patients. *Endocrine*. 2014;47(2):537-542.
185. Bove A, Bongarzoni G, Dragani G, et al. Should female patients undergoing parathyroid-sparing total thyroidectomy receive routine prophylaxis for transient hypocalcemia? *Am Surg*. 2004;70(6):533-536.
186. Sands N, Payne R, Côté V, Hier M, Black M, Tamilia M. Female gender as a risk factor for transient post-thyroidectomy hypocalcemia. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;145(4):561-564.
187. Haglund F, Rosin G, Nilsson I-L, et al. Tumour nuclear oestrogen receptor beta 1 correlates inversely with parathyroid tumour weight. *Endocr Connect*. 2015;4(1):76-85.
188. Carrillo-López N, Román-García P, Rodríguez-Rebollar A, Fernández-Martín J, Naves-Díaz M, Cannata-Andía J. Indirect regulation of PTH by estrogens may require FGF23. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(9):2009-2017.
189. Roh JL, Park J, Park C II. Total thyroidectomy plus neck dissection in differentiated papillary thyroid carcinoma patients: pattern of nodal metastasis, morbidity, recurrence and postoperative levels of serum parathyroid hormone. *Ann Surg*. 2007;245:604-610.
190. Wang X, Xing T, Wei T, Zhu J. Completion thyroidectomy and total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer: Comparison and prediction of postoperative hypoparathyroidism. *J Surg Oncol*. 2016;113(5):522-525.
191. Rubio GA, Koru-Sengul T, Vaghaiwalla TM, Parikh PP, Farra JC. Postoperative outcomes in Graves' disease patients: Results from the nationwide inpatient sample database. *Thyroid*. 2017;27(6):825-831.
192. Oltmann S, Brekke A, Schneider D, Schaefer S, Chen H, Sippel R. Preventing postoperative hypocalcemia in patients with Graves disease: a prospective study. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(3):952-958.
193. González-Sánchez C, Franch-Arcas G, Gómez-Alonso A. Morbidity following thyroid surgery: does surgeon volume matter? *Langenbecks Arch Surg*. 2013;398(3):419-422.
194. Warren F, Andersen P, Wax M, Cohen J. Intraoperative parathyroid hormone levels in thyroid and parathyroid surgery. *Laryngoscope*. 2002;112(10):1866-1870.
195. Grodsk S, Campbell P, Cook M, et al. Australian Endocrine Surgeons Guidelines AES06/01. Postoperative parathyroid hormone measurement and early discharge after total thyroidectomy: analysis of Australian data and management recommendations. *ANZ J Surg*. 2007;77(4):199-202.
196. Bourrel C, Uzzan B, Tison P, et al. Transient hypocalcemia after thyroidectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1993;102(7):496-501.

197. Demeester-Mirkine N, Hooghe L, Van Geertruyden J, De Maertelaer V. Hypocalcemia after thyroidectomy. *Arch Surg.* 1992;127(7):854-858.
198. Kovács L, Góth M, Vörös A, Hubina E, Szilágyi G, Szabolcs I. Changes of serum calcium level following thyroid surgery--reasons and clinical implications. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2000;108(5):364-368.
199. Lombardi CP, Raffaelli M, Princi P, et al. Parathyroid hormone levels 4 hours after surgery do not accurately predict post-thyroidectomy hypocalcemia. *Surgery.* 2006;140(6):1016-1023.
200. Rosa K, Matos L, Cernea C, Brandão L, Araújo V. Postoperative calcium levels as a diagnostic measure for hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Arch Endocrinol Metab.* 2015;59(5):428-433.
201. Sala D, Muresan M, Voidazan S, et al. First day serum calcium and parathyroid hormone levels as predictive factors for safe discharge after thyroidectomy. *Acta Endocrinol.* 2019;15(2):225-230.
202. Landry C, Grubbs E, Hernandez M, et al. Predictable criteria for selective, rather than routine, calcium supplementation following thyroidectomy. *Arch Surg.* 2012;147(4):338-344.
203. Yetkin G, Citgez B, Yazici P, Mihmanli M, Sit E, Uludag M. Early prediction of post-thyroidectomy hypocalcemia by early parathyroid hormone measurement. *Ann Ital Chir.* 2016;87:417-421.
204. Lee D, Chin C, Hong C, Perera S, Witterick I. Outpatient versus inpatient thyroidectomy: A systematic review and meta-analysis. *Head Neck.* 2018;40(1):192-202.
205. Kala F, Sarici I, Ulutas K, et al. Intact parathormone measurement 1 hour after total thyroidectomy as a predictor of symptomatic hypocalcemia. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(10):18813-18818.

