

## **TREBALL DE RECERCA:**

**PARATIRINA INTACTA A LAS 24 HORAS DE LA TIROIDECTOMÍA TOTAL.  
VALOR PREDICTIVO DE HIOPARATIROIDISMO DEFINITIVO.**

**Autor: Maria Teresa Julián Alagarda**

**Directora del treball: Anna Lucas Martín**

**Convocatoria setembre 2011**

**Departament de Medicina/Universitat Autònoma de Barcelona**

ANNA LUCAS MARTÍN, Professora del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona i Cap de Secció del Servei d'Endocrinologia i Nutrició de l'Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona.

FA CONSTAR,

que el treball titulat “ **Paratirina intacta a las 24 horas de la tiroidectomía total. Valor predictivo de hipoparatiroidismo definitivo**” ha estat realitzat sota la meua direcció per la llicenciada **Maria Teresa Julián Alagarda**, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna/Diagnòstic per la Imatge (curs 2010-2011), a la convocatòria de setembre.

Badalona, a 29 d'agost de dos mil onze.

## ÍNDICE

1. Índice
2. Tabla de abreviaturas
3. Resumen
4. Introducción
  - 4.1. Cirugía de tiroides
    - 4.1.1. Bocio multinodular
    - 4.1.2. Neoplasia de tiroides
    - 4.1.3. Enfermedad de Graves-Basedow
  - 4.2. Hipocalcemia postoperatoria
  - 4.3. Hipoparatiroidismo definitivo
5. Pacientes y métodos
  - 5.1. Pacientes
  - 5.2. Protocolo de seguimiento
  - 5.3. Definición de conceptos
  - 5.4. Método
  - 5.5. Estadística
6. Resultados
7. Discusión
8. Conclusiones
9. Bibliografía

## TABLA DE ABREVIATURAS

aTSHR: anticuerpos contra el receptor de la TSH

AT: antitiroideos de síntesis

BMN: bocio multinodular

Ca<sup>2+</sup>: calcio corregido por albúmina

CDT: carcinoma diferenciado de tiroides

CT: cirugía de tiroides

EGB: enfermedad de Graves-Basedow

FA: fosfatasa alcalina

Mg<sup>2+</sup>: magnesio

TT: tiroidectomía total

P<sup>+</sup> fosfato

PTH: paratirina

PTHi: paratirina intacta

TSH: tiotropina

T4L: tiroxina libre

VPP: valor predictivo positivo

VPN: valor predictivo negativo

## PARATIRINA INTACTA A LAS 24 HORAS DE LA TIROIDECTOMÍA TOTAL. VALOR PREDICTIVO DE HIPOPARATIROIDISMO DEFINITIVO

### RESUMEN

No existen datos que evalúen si la determinación postoperatoria de paratirina intacta (PTHi) después de la tiroidectomía total (TT) proporciona información sobre el riesgo de hipoparatiroidismo definitivo. El objetivo principal del estudio es determinar el valor de la concentración de PTHi después de la TT, en la predicción de hipoparatiroidismo definitivo.

Se trata de un estudio prospectivo realizado con 70 pacientes sometidos a tiroidectomía total. Se determinó la concentración de calcio corregido por albúmina ( $\text{Ca}^{2+}$ ) y PTHi a las 24 h y a los 6 meses de la cirugía. Se definió hipocalcemia como  $\text{Ca}^{2+} < 2,10$  mmol/L, PTHi baja si  $< 15$  pg/mL e hipoparatiroidismo definitivo si PTHi  $< 15$  pg/mL a los 6 meses de la TT.

Cuarenta y cuatro pacientes (62,9%) presentaron hipocalcemia a las 24 h de la tiroidectomía total, 12 de ellos mostraron síntomas. En 27 (38,6%) de los 70 pacientes, la PTHi fue  $< 15$  pg/mL. De estos 27 pacientes, 24 (88,9%) presentaron hipocalcemia analítica y 12, síntomas.

Una concentración de PTHi a las 24 h postTT  $\leq 5,8$  pg/mL predijo con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 81,5% la evolución a hipoparatiroidismo definitivo, con un VPP del 29,5% y VPN del 100%. Una concentración de  $\text{Ca}^{2+} \leq 1,95$  mmol/L predijo esta misma evolución con una sensibilidad del 60% y especificidad del 78,5%. La prevalencia de hipoparatiroidismo definitivo fue del 7,1%.

Podemos concluir que una concentración sérica de PTHi  $> 5,8$  pg/mL a las 24 horas de la TT permite descartar la evolución a hipoparatiroidismo definitivo.

## INTRODUCCIÓN

### 1. CIRUGÍA DE TIROIDES (CT)

La CT es un procedimiento frecuente en la práctica clínica. Existen varias técnicas quirúrgicas, entre las que incluye la hemitiroidectomía o lobectomía, la tiroidectomía subtotal o casi total y la tiroidectomía total. La elección del tipo de intervención dependerá del diagnóstico preoperatorio. Entre las indicaciones de CT se encuentran el bocio multinodular (BMN), la neoplasia de tiroides o la enfermedad de Graves-Basedow.

#### 1.1. BOCIO MULTINODULAR

Conocemos como bocio al aumento difuso o nodular del tamaño de la glándula tiroides, y bocio eutiroideo o no tóxico al que no está relacionado con patología autoinmune ni inflamatoria, sin alteración inicial de la función tiroidea y que además no resulta de un proceso infeccioso o neoplásico de dicha glándula. La evolución natural del bocio simple difuso es a bocio multinodular, de hecho algunos autores lo consideran como la misma entidad.<sup>1</sup>

Con el aumento de la utilización de las técnicas de imagen para la evaluación de lesiones cervicales o torácicas, el hallazgo incidental (accidentalomas) de nódulos tiroideos se ha incrementado drásticamente. Algunos estudios estiman una prevalencia cercana al 50% en individuos mayores de 50 años.<sup>2</sup> Es más frecuente en mujeres probablemente por la mayor prevalencia de enfermedades autoinmunitarias y su prevalencia aumenta con la edad.

La presentación clínica de los pacientes con BMN es variable y depende del tamaño del bocio, de la localización y de la función tiroidea.<sup>2</sup> Los pacientes con función tiroidea normal y bocio de pequeño tamaño no presentarán síntomas. Sin embargo, aquellos pacientes con extensión endotorácica o con bocios de gran tamaño pueden presentar sensación de opresión cervical, disfagia, disnea o estridor respiratorio por compresión traqueal en casos de estenosis de > 70% de la luz traqueal (Figura 1). En casos excepcionales pueden experimentar ronquera por afectación del nervio laríngeo recurrente o dolor por hemorragia nodular. El hipertiroidismo, ya sea clínico o subclínico, está presente en aproximadamente un 25% de estos pacientes, originando manifestaciones clínicas típicas de la tirotoxicosis. A esta situación es la que

conocemos como BMN tóxico, o pretóxico en caso de presencia de hipertiroidismo subclínico.<sup>3</sup>



Figura 1. Tomografía axial computarizada cervical: BMN endotorácico que comprime y desplaza la luz traqueal.

En el manejo del BMN, la observación clínica mediante palpación y ecografía tiroidea es la conducta de elección. Si la CT está indicada (tabla 1), el tratamiento de elección en estos pacientes es la tiroidectomía total o casi total.<sup>2</sup>

**Tabla 1. Indicaciones de tratamiento quirúrgico en el BMN**

Bocio grande o extensión endotorácica
Síntomas compresivos (disfagia, disnea o disfonía)
Crecimiento rápido de un nódulo tiroideo
Citología sospechosa de malignidad
Ineficacia del tratamiento con radioyodo en el caso del BMN tóxico o pretóxico

## 1.2. NEOPLASIA DE TIROIDES

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente y supone el 1% de todos los cánceres. Su incidencia ha ido aumentando en los últimos dos decenios, de acuerdo con la mayoría de los Registros de Tumores. De hecho, los datos recogidos en el *Surveillance Epidemiology and End-Results Cancer Registries Program* (SEER) indican una prevalencia media anual de carcinoma tiroideo de 6.6/100.000 (9,5 y 3.5/100.000 para las mujeres y los hombres, respectivamente) con un incremento anual de más del 5% en el período 1975-2002.<sup>4</sup>

Dentro del cáncer de tiroides, el carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) que incluye al carcinoma papilar y al folicular, constituye la inmensa mayoría (85-90%). La

mayoría de los CDT son carcinomas papilares. Son tumores de buen pronóstico y producen una tasa de mortalidad anual entre 0,2-1,2 por 100,000 habitantes.<sup>4</sup> Estos tumores son de dos a tres veces más frecuentes en las mujeres que en los hombres y la media de edad al diagnóstico está entre los 40 y 50 años.

El cáncer de tiroides suele ser asintomático y su forma de presentación más frecuente es como un nódulo tiroideo. Formas de presentación menos frecuentes son la detección de una adenopatía cervical, de un tumor invasivo cervical o de metástasis a distancia.

La tiroidectomía total es el tratamiento de elección en aquellos pacientes en los que se ha realizado el diagnóstico de cáncer antes de la cirugía, ya que es el tipo de cirugía que menos recidivas tiene y, además facilita el seguimiento posterior de los pacientes. La hemitiroidectomía o lobectomía es un tratamiento adecuado para los microcarcinomas (tumores < 1 cm) que aparecen en adultos sin antecedentes de riesgo. Sin embargo, en el resto de los casos puede ser necesario completar la exéresis tiroidea si no se ha realizado una TT, sobre todo en las siguientes situaciones: variante histológica de mal pronóstico, multifocalidad, invasión vascular, infiltración de tejidos adyacentes, metástasis a distancia, edad inferior a 18 años y antecedentes de exposición a radiación.<sup>5,6</sup>

Debe realizarse la linfadenectomía en los compartimentos del cuello de los que se sospeche afectación ganglionar, por los hallazgos de la ecografía o por los encontrados en la exploración durante la CT. No existe acuerdo en cuanto a los beneficios de la disección sistemática del compartimento central del cuello sin que exista evidencia de afectación de esos ganglios. La última guía de consenso publicada por la American Thyroid Association sólo contempla esta disección sistemática en caso de tumores avanzados (estadios T3 o T4: tumor > 4 cm o que se extiende más allá de la cápsula del tiroides).<sup>5</sup> El grupo de cáncer de tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición recomienda la disección sistemática de los ganglios del compartimento central (grupo ganglionar VI) en el CDT sin evidencia de afectación ganglionar macroscópica, y, en los casos en los que esta evidencia exista, la disección del compartimento central y de los ganglios de la zona laterocervical del mismo lado (niveles II, III y IV).<sup>7</sup>

### 1.3. ENFERMEDAD DE GRAVES-BASEDOW (EGB)

La EGB es un trastorno autoinmunitario responsable de más del 80% de los casos de hipertiroidismo, caracterizada por la presencia de anticuerpos IgG circulantes (aTSHR) que se unen y activan la proteína G del receptor de la TSH. Esta activación estimula la hipertrofia e hiperplasia de las células tiroideas, incrementándose la



producción de hormonas tiroideas. Clásicamente se caracteriza por hipertiroidismo, bocio difuso y oftalmopatía. Es más frecuente en el sexo femenino con un pico de incidencia entre los 40-60 años.

Los antitiroideos de síntesis (AT), el radioyodo y la cirugía continúan siendo actualmente las posibilidades de tratamiento. Generalmente, la cirugía no es el tratamiento de primera elección en estos pacientes, pero existe controversia respecto a la elección como primer tratamiento entre los antitiroideos y el radioyodo, en función si se utilizan las guías americanas o las europeas.<sup>8,9</sup>

Pero la realidad nos revela, que entre el 25-90% de los casos según series recidivan tras la retirada de los antitiroideos planteándose en este caso un tratamiento definitivo, que será el radioyodo o la cirugía. La cirugía está indicada en pacientes con síntomas compresivos secundarios al tamaño del bocio, bocio de gran tamaño, nódulo sospechoso de malignidad, historia previa de irradiación cervical, embarazo, lactancia y deseo de gestación a corto-medio plazo y oftalmopatía severa. En general, la tiroidectomía total será la técnica quirúrgica de elección en la EGB.

## **2. HIPOCALCEMIA POSTOPERATORIA**

La hipocalcemia post-tiroidectomía es la complicación más frecuente después de la CT. Se suele presentar en las primeras 48 horas tras la CT y suele ser leve y transitoria. Rara vez es grave o permanente.

Su frecuencia oscila dentro de un rango muy amplio, del 1,6% al 75% según las series.<sup>10-14</sup> Esta variabilidad refleja diferencias en el criterio de definición de la hipocalcemia, así como diferencias en los valores de referencia de cada laboratorio. Asimismo la frecuencia de hipocalcemia varía según la experiencia del cirujano, la técnica quirúrgica y de la extensión y agresividad de la cirugía, así como de la patología tiroidea. Se ha descrito una mayor incidencia de hipocalcemia en pacientes con hipertiroidismo.<sup>15</sup> Recientemente, Sands et al<sup>16</sup> encontraron que el sexo femenino es un factor de riesgo independiente de hipocalcemia postoperatoria, y postulan que esta diferencia puede estar en relación al efecto de los estrógenos en la secreción de PTH.

El desarrollo de hipocalcemia postoperatoria probablemente es multifactorial y entre las causas que se han sugerido se incluye<sup>13</sup>:

- La lesión vascular o quirúrgica o la exéresis inadvertida de las glándulas paratiroides. Es la causa más frecuente de hipocalcemia tras la CT.

- El síndrome del hueso hambriento en aquellas patologías que cursan con hipertiroidismo. En estos casos, la corrección de la función tiroidea antes de la tiroidectomía no previene el riesgo de hipocalcemia.
- El déficit de vitamina 25-OH colecalciferol (vitamina D).
- Hemodilución durante el periodo perioperatorio.
- Incremento de la excreción urinaria de calcio secundaria al estrés quirúrgico.
- Liberación de calcitonina secundaria a la manipulación de la glándula tiroidea.

Habitualmente no es fácil predecir qué pacientes desarrollarán hipocalcemia tras la TT o cuáles presentarán síntomas de hipocalcemia. Por ello, es necesario prolongar la hospitalización y monitorizar las concentraciones de  $\text{Ca}^{2+}$  sérico o administrar suplementación con calcio y/o vitamina D de forma sistémica.<sup>17</sup> Debido a la tendencia actual de reducción de estancias y costes, hay un gran interés en identificar factores preoperatorios o perioperatorios que puedan proporcionar información predictiva sobre los pacientes con riesgo de desarrollar hipocalcemia tras TT.<sup>18,19</sup>

Son múltiples los estudios, entre los que se incluye una revisión sistemática<sup>20</sup>, que han evaluado el papel de la determinación sérica de PTH, sola o en combinación con la determinación de  $\text{Ca}^{2+}$  sérico, como factor predictivo de hipocalcemia tras la tiroidectomía (tabla 2). Se ha observado que pacientes que desarrollan hipocalcemia tras ser sometidos a TT presentan bajas concentraciones de PTH en el postoperatorio inmediato.<sup>24,25</sup> Aunque no hay acuerdo sobre si la determinación perioperatoria de PTH proporciona información sobre el riesgo individualizado de hipocalcemia<sup>17,24,26</sup>, varias series muestran que una concentración postoperatoria de PTH por debajo de las cifras de normalidad predice con una sensibilidad de un 80-100% y una especificidad del 80-90% el desarrollo de hipocalcemia tras la TT<sup>21-23,25,27-32</sup>. La utilidad clínica principal del test sería identificar a los pacientes con bajo riesgo de hipocalcemia que pueden ser dados de alta de forma precoz y segura sin tratamiento e identificar a aquellos con riesgo elevado de hipocalcemia e iniciar la suplementación con calcio y/o vitamina D lo antes posible.<sup>20,28</sup>

**Tabla 2. Estudios clínicos publicados sobre la utilidad de la PTH para predecir hipocalcemia postoperatoria.**

Autor	Año de publicación	Total de pacientes	Tiempo de determinación de la PTH	Conclusiones
Diez <sup>17</sup>	2009	67	20h	PTH < 10 pg/mL no predice el desarrollo de hipocalcemia
Lim <sup>21</sup>	2009	21	1 h	PTH ≤ 2,5 pg/mL predice la hipocalcemia sintomática
Asari <sup>22</sup>	2008	175	24,48,72 y 96 h	PTH < 15 pg/mL predice el riesgo de hipocalcemia
Grodski <sup>23</sup>	2007	76	4,12h	PTH < 12 pg/mL predice hipocalcemia
Lombardi <sup>24</sup>	2006	523	4 h	PTH < 10 pg/mL predice hipocalcemia, pero no de manera precisa
Payne <sup>25</sup>	2005	95	1,6 h	PTH > 28 pg/mL y Ca <sup>2+</sup> > 2,14 mmol/L predice normocalcemia
Del Rio <sup>26</sup>	2005	1006	0min, 24 h	PTH a las 24 horas no predice el desarrollo de hipocalcemia.
Higgins <sup>27</sup>	2004	104	Preop, pre-excisión, 5,10,20 min	Descenso de > 75% de PTH predice hipocalcemia
Lombardi <sup>28</sup>	2004	53	0 min, 2,4,6,24 y 48 h	PTH < 10 pg/mL a las 4 y 6 h predice hipocalcemia
Richards <sup>29</sup>	2003	30	0 min	PTH < 10 pg/mL predice hipocalcemia
Payne <sup>30</sup>	2003	54	6,12, 20 h	PTH > 28 pg/mL y Ca <sup>2+</sup> > 2,14 mmol/L predice normocalcemia
Warren <sup>31</sup>	2002	23	Preop, 10 min	PTH > 15 pg/mL predice normocalcemia
Lindblom <sup>32</sup>	2002	38	Preop, 0 min, 24,48 y 72h	PTH < 1,6 pmol/L predice hipocalcemia

Pero esta determinación no está sistematizada en la práctica clínica habitual y no hay acuerdo acerca del momento en que se debe realizar la determinación de PTH tras la TT. Algunos autores han utilizado el test de determinación rápida de PTH para la determinación intraoperatoria de las concentraciones séricas de PTH<sup>29</sup>, mientras que otros autores han determinado la concentración de PTH en varios momentos tras la TT: al final del procedimiento quirúrgico, a las 2,4,6 24 e incluso 48 horas después. Pero hay que tener en cuenta que la PTH disminuye progresivamente hasta alcanzar una estabilidad a las 24 horas de la intervención, por lo que una determinación realizada precozmente puede no ser representativa del resultado final.<sup>17,24</sup>

### **3. HIPOPARATIROIDISMO DEFINITIVO**

El hipoparatiroidismo definitivo es la complicación grave más frecuente después de la TT. Su prevalencia oscila entre el 1-6%.<sup>14,33</sup> Como se ha dicho anteriormente, las causas de hipoparatiroidismo tras la TT son la extirpación inadvertida o el daño mecánico o vascular de las glándulas paratiroides. Éste puede ser transitorio o permanente.

El criterio de definición de hipoparatiroidismo permanente no está estandarizado.<sup>33</sup> En un sentido estricto, la definición de hipoparatiroidismo indica la presencia de niveles disminuidos de PTH. Sin embargo, es frecuente que se utilice una definición %funcional+ basada en la presencia de síntomas de hipocalcemia o la necesidad de suplementación con calcio y/o vitamina a los 6 meses o más después de la TT, sin tener en cuenta la concentración sérica de PTH u otros parámetros del metabolismo óseo.

Como ya se ha comentado anteriormente, son muchos los estudios que han evaluado si las concentraciones séricas de  $Ca^{2+}$  y PTH son predictores de hipocalcemia postoperatoria. Sin embargo, no existen estudios que evalúen la utilidad de la determinación de PTH después de la TT para predecir el desarrollo de hipoparatiroidismo definitivo.

El objetivo principal del estudio es analizar el valor de la determinación de PTHi postoperatoria como indicador de riesgo de hipoparatiroidismo definitivo tras la tiroidectomía total. Como objetivos secundarios son determinar la prevalencia de hipocalcemia y de deficiencia de PTHi a las 24 h de la cirugía tiroidea y su relación con la sintomatología de hipocalcemia.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### 1. PACIENTES

Se incluyeron en el estudio 70 pacientes intervenidos de forma consecutiva de tiroidectomía total en el Servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital Germans Trias i Pujol, entre Octubre 2009 y Mayo 2010.

#### Criterios de inclusión:

- Fueron incluidos todos los pacientes sometidos a TT por enfermedad benigna o maligna: 48 por bocio multinodular, 10 por enfermedad de Graves y 12 por neoplasia maligna de tiroides.

#### Criterios de exclusión:

- Pacientes intervenidos de tiroidectomía subtotal o casi total.
- Pacientes reintervenidos de CT.
- Pacientes con enfermedad paratiroidea concomitante.
- Pacientes con insuficiencia renal.
- Pacientes en tratamiento previo con calcio y/o vitamina D.
- Pacientes con algún tipo de enfermedad ósea.

La extensión de la cirugía estuvo determinada por el diagnóstico preoperatorio. A los pacientes con BMN se les practicó una tiroidectomía total aislada, mientras que los pacientes con cáncer de tiroides fueron sometidos a TT con/sin vaciamiento ganglionar del compartimento central o central más lateral según protocolo institucional.

### 2. PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO

En cada paciente se registraron los siguientes parámetros clínicos y bioquímicos: edad, sexo, diagnóstico clínico preoperatorio y diagnóstico histológico final, función tiroidea previa, tipo de cirugía (TT o TT con vaciamiento ganglionar), número de glándulas paratiroideas identificadas en la pieza quirúrgica.

Se obtuvo una muestra de sangre periférica basal, a las 24 horas y a los 6 meses de la TT para la determinación de la concentración sérica de PTHi y  $Ca^{2+}$  corregido por albúmina. Asimismo se realizó un estudio del metabolismo óseo basal y

a los 6 meses de la TT que incluía, además del  $\text{Ca}^{2+}$  y PTHi, el magnesio ( $\text{Mg}^{2+}$ ), fósforo ( $\text{P}^+$ ), fosfata alcalina (FA), 25-hidroxivitamina D y función renal (tabla 3).

**Tabla 3. Parámetros bioquímicos evaluados antes y después de la TT.**

PREOPERATORIO	24 HORAS POST-TT	6 MESES POST-TT
$\text{Ca}^{2+}$	$\text{Ca}^{2+}$	$\text{Ca}^{2+}$
Albúmina	Albúmina	Albúmina
PTHi	PTHi	PTHi
Creatinina		Creatinina
$\text{P}^+$		$\text{P}^+$
$\text{Mg}^{2+}$		$\text{Mg}^{2+}$
FA		FA
Vitamina D		Vitamina D

Durante el ingreso hospitalario se recogieron los síntomas de hipocalcemia y se evaluaron los signos de Chvostek y Trousseau tras la intervención quirúrgica. En los pacientes con hipocalcemia analítica a las 24 horas de la TT se determinó diariamente el calcio hasta su normalización.

La necesidad de tratamiento con calcio y/o vitamina D se realizó en base a un protocolo establecido. Los pacientes que presentaban hipocalcemia grave y/o síntomas de hipocalcemia fueron tratados inicialmente con calcio endovenoso y, posteriormente con calcio vía oral. A todos los pacientes con PTHi baja a las 24 horas de la tiroidectomía total, se les indicó tratamiento con calcio y 1-25 hidroxivitamina D (calcitriol; Rocaltrol ®: 0,25-0,50 mcg/d). No recibieron suplementación con calcio y/o vitamina D los casos de hipocalcemia leve-moderada asintomáticos y con PTHi normal.

Tras el alta, los pacientes fueron citados en consultas externas de Endocrinología. En cada visita se recogió la presencia de síntomas y signos de hipocalcemia y se evaluó el tratamiento individualizado con calcio y/o vitamina D en función de la determinación sérica de PTHi y  $\text{Ca}^{2+}$ .

### 3. DEFINICIÓN DE CONCEPTOS

Se definió hipocalcemia analítica como  $\text{Ca}^{2+}$  sérico inferior a 2,10 mmol/L y PTHi baja si ésta era inferior a 15 pg/mL, de acuerdo a los valores de normalidad del laboratorio. Se consideró hipocalcemia grave cuando la concentración sérica de  $\text{Ca}^{2+}$  era inferior a 1,9 mmol/L, moderada si  $\text{Ca}^{2+}$  1,9-2 mmol/L y leve si  $\text{Ca}^{2+}$  2-2,10 mmol/L.

Se utilizó como criterio de definición de hipoparatiroidismo definitivo el hallazgo de una PTHi inferior a 15 pg/mL a los 6 meses de la TT, independientemente de la concentración sérica de  $\text{Ca}^{2+}$ , la presencia de síntomas o el tratamiento con suplementos de calcio y/o vitamina D.

#### 4. MÉTODO

Para la determinación de paratirina intacta en suero se empleó un kit comercial basado en la técnica de inmunoquimioluminiscencia y un analizador automático Modular E170 (Roche Diagnostics). Los valores de normalidad de la PTHi oscilan entre 15 y 65 pg/mL. El límite inferior de la detección de la técnica es 1,2 pg/mL (sensibilidad funcional).

La concentración sérica total de  $\text{Ca}^{2+}$  fue determinada por el método según Schearzenbach con o-cresoltaleína complexota y un analizador automático Cobas c 711 (Roche Diagnostics). Para obtener el  $\text{Ca}^{2+}$  corregido por albúmina se utilizó la siguiente fórmula:  **$\text{Ca}^{2+}$  corregido (mg/dL) =  $\text{Ca}^{2+}$  medido (mg/dL) + 0,8 x [4 ÷ albúmina (g/dL)].** **Conversión a mmol/L:  $\text{Ca}^{2+}$  corregido (mg/dL) x 0,25.** Los valores de normalidad del  $\text{Ca}^{2+}$  son 2,10-2,55 mmol/L.

#### 5. ESTADÍSTICA

Las variables cualitativas se representan como frecuencias o porcentajes y las variables cuantitativas como media  $\pm$  desviación.

Para establecer asociaciones entre variables cualitativas se utilizó el test de la  $\chi^2$  (con la correlación de Yates si procedía). Se compararon las variables cuantitativas entre grupos mediante la  $t$  student.

Mediante las curvas ROC (*receiver operator characteristics*) se calculó la sensibilidad y especificidad de la determinación de la concentración sérica de  $\text{Ca}^{2+}$  y PTHi a las 24 horas tras la TT para predecir el riesgo de hipoparatiroidismo definitivo. Se adoptó como punto de corte el valor de las concentraciones de PTHi y  $\text{Ca}^{2+}$  que mostró mayor rendimiento en la curva ROC.

Para el análisis estadístico se utilizó el *software* SPSS 15.0 para Windows (SPSS Inc, Chicago, Estados Unidos). Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

De los 70 pacientes incluidos en el estudio, 65 (92,9%) eran mujeres con un rango de edad entre 21-79 años.

Las características clínicas y bioquímicas de la población estudiada se recogen en la tabla 4 (los datos se expresan como media  $\pm$  desviación estándar o como porcentaje).

**Tabla 4. Características basales de los pacientes.**

<b>Pacientes</b>	70
<b>Sexo (M/H;n/%)</b>	65 (92,9)/5 (7,1)
<b>Edad (años)</b>	51,46 $\pm$ 13,5
<b>Datos bioquímicos preoperatorios (media <math>\pm</math> DE)</b>	
Ca <sup>2+</sup> (mmol/L)	2,27 $\pm$ 0,096
Creatinina (mg/dL)	0,68 $\pm$ 0,16
Vitamina D (ng/dL)	18,3 $\pm$ 10,3
P <sup>+</sup> (mmol/L)	1,15 $\pm$ 0,2
Mg <sup>2+</sup> (mmol/L)	0,86 $\pm$ 0,27
FA (U/L)	64 $\pm$ 21,5
TSH (mU/mL)	1,52 $\pm$ 1,63
PTHi (pg/mL)	39,2 $\pm$ 18,75
<b>Función tiroidea (n/%)</b>	
Eutiroidismo	47(67,1)
Hipertiroidismo en tratamiento médico	23 (32,9)
<b>Diagnóstico preoperatorio (n/%)</b>	
BMN no tóxico	36 (51,4)
BMN tóxico o pretóxico	12 (17,1)
Graves-Basedow	10 (14,3)
Carcinoma	12 (17,1)
<b>Tiroidectomía total (n/%)</b>	
Sin vaciamiento ganglionar	61 (87,1)
Con vaciamiento ganglionar	9 (12,9)
<b>Diagnóstico histológico (n/%)</b>	
Benigno	54 (77,1)
Maligno	16 (22,9)



De los 48 pacientes con diagnóstico preoperatorio de BMN, 12 de ellos presentaban hiperfunción tiroidea, clínica o subclínica. Hubo 10 pacientes con diagnóstico de EGB, intervenidos por recurrencia del hipertiroidismo tras la retirada del tratamiento con AT. Todos los pacientes con hipertiroidismo fueron tratados antes de la cirugía con AT con el objetivo de restaurar el estado de normofunción tiroidea.

Los 12 pacientes con diagnóstico de cáncer de tiroides: 9 tenían diagnóstico citológico, obtenido por punción aspiración con aguja fina, de carcinoma papilar de tiroides y 3, de carcinoma medular de tiroides.

La mayoría de pacientes presentaron lesiones benignas en la histología postoperatoria, siendo el diagnóstico más prevalente el de hiperplasia multinodular acompañado o no de tiroiditis linfocitaria. Se halló un carcinoma papilar en un paciente con diagnóstico preoperatorio de EGB y un carcinoma medular y 2 carcinomas micropapilares en 3 pacientes con diagnóstico de BMN no tóxico.

Únicamente en 12 (17,1%) pacientes se identificó una glándula paratiroidea en la pieza quirúrgica.

### CONCENTRACIÓN SÉRICA DE CALCIO A LAS 24 HORAS DE LA TT

De los 70 pacientes incluidos en el estudio, 44 (62,9%) presentaron hipocalcemia a las 24 horas de la TT. De estos 44 pacientes, 10 presentaron una hipocalcemia grave ( $\text{Ca}^{2+} < 1,9 \text{ mmol/L}$ ), 12 pacientes una hipocalcemia moderada ( $\text{Ca}^{2+} 1,9\text{-}2 \text{ mmol/L}$ ) y en 22 de ellos la hipocalcemia fue leve ( $\text{Ca}^{2+} 2\text{-}2,10$ ). Tras la intervención, la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  disminuyó significativamente de  $2,27 \pm 0,097 \text{ mmol/L}$  antes de la CT a  $2,04 \pm 0,12 \text{ mmol/L}$  a las 24h de la TT ( $p < 0,001$ ). (Figura 2)

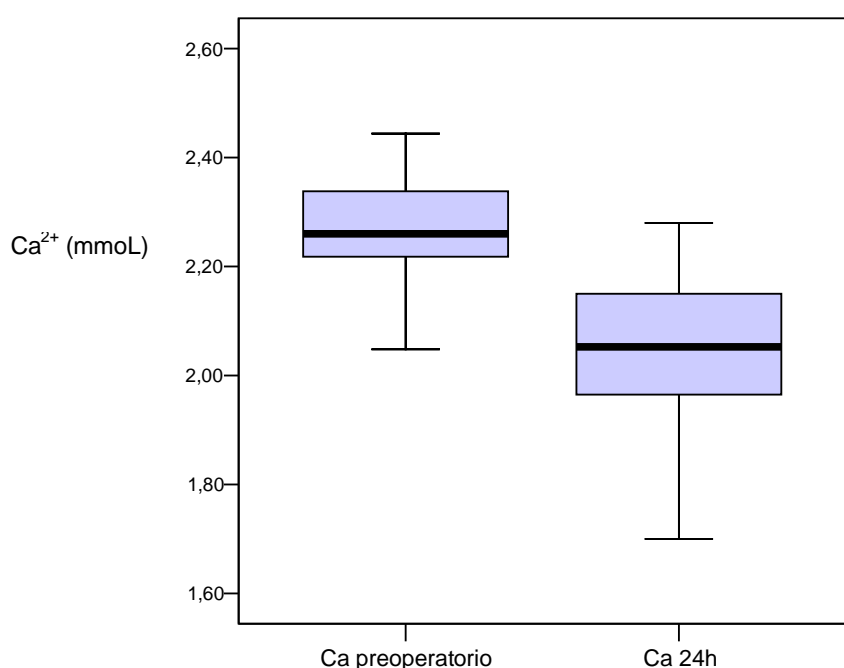


Figura 2. Concentración sérica de  $\text{Ca}^{2+}$  (mmol/L) antes y a las 24 horas de la TT.

En la tabla 5 se muestra la estratificación de los pacientes según la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  determinada a las 24h de la TT y la aparición de síntomas de hipocalcemia en el postoperatorio. De los 44 pacientes con hipocalcemia, únicamente 12 (27,3%) de ellos mostraron síntomas de hipocalcemia. El 92,3% de los pacientes con normocalcemia no presentaron síntomas. En total, un 20% de los pacientes incluidos en el estudio desarrollaron síntomas de hipocalcemia.

**Tabla 5. Relación entre la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  y síntomas de hipocalcemia.**

<b><math>\text{Ca}^{2+}</math></b>	<b>CON SÍNTOMAS</b>	<b>SIN SÍNTOMAS</b>	<b>Total</b>
<b>Hipocalcemia</b>	12 (27,3%)	32 (72,7%)	44
<b>Normocalcemia</b>	2 (7,7%)	24 (92,3%)	26
<b>Total</b>	14 (20%)	56 (80%)	70

p= 0,06

Al relacionar la concentración sérica de  $\text{Ca}^{2+}$  y PTHi a las 24 h tras la intervención, de los 44 del grupo con hipocalcemia, 24 (54,5%) presentaban una PTHi baja (<15 pg/mL) y 20 (45,5%) una PTHi normal. 9 de los 10 pacientes con hipocalcemia severa tenían déficit de PTHi. De los 26 pacientes con normocalcemia, 23 (88,5%) tenían una PTH normal y 3 (11,5%) tenían una PTH baja.

Los resultados de la comparación de las características clínicas y bioquímicas entre los dos grupos de pacientes se muestran en la tabla 6. Aunque el diagnóstico de carcinoma, la situación de hipertiroidismo y la CT con vaciamiento ganglionar fueron más frecuentes en el grupo con hipocalcemia, esta diferencia no fue significativa.

La concentración media de PTHi al día siguiente de la intervención fue significativamente inferior en el grupo de pacientes con hipocalcemia ( $15,3 \pm 13$  pg/mL) que en el grupo con normocalcemia ( $24,7 \pm 11,6$  pg/mL) ( $p=0,003$ ). No hubo diferencias en la concentración media de calcio según la función tiroidea (eutiroidismo vs hipertiroidismo) ni tampoco según el tipo de intervención quirúrgica (TT vs TT + vaciamiento ganglionar).

Pese a que los niveles de vitamina D fueron inferiores en el grupo con hipocalcemia, la diferencia no fue estadísticamente significativa.

**Tabla 6. Comparación de las características clínicas y bioquímica entre ambos grupos.**

<b>Variables</b>	<b>NORMOCALCÈMIA (n=26)</b>	<b>HIPOCALCÈMIA (n=44)</b>	<b>p</b>
<b>Sexo (n)</b>			
Varón (n=5)	1	4	ns
Mujer (n=65)	25	40	
<b>Edad (años)</b>	53,5±15	50±12,6	ns
<b>Diagnóstico preoperatorio</b>			
BMN eutiroides (n= 36)	12	24	ns
BMN tóxico o pretóxico (n=12)	4	8	
EBG (n=10)	5	5	
CT (n=12)	5	7	
<b>Función tiroidea</b>			
Eutiroidismo (n=47)	17	30	ns
Hipertiroidismo (n=23)	9	14	
<b>Tipo de intervención</b>			
TT (n=61)	23	38	ns
TT+ vaciamiento ganglionar (n=9)	3	6	
<b>Paratiroides</b>			
Si (n=12)	5	7	ns
No (n=58)	21	37	
<b>Ca<sup>2+</sup> (mmol/L)</b>	2,3±0,085	2,25±0,10	ns
<b>Vitamina D (pg/mL)</b>	21,1±11,15	16,5±9,6	ns
<b>Mg<sup>2+</sup> (mmol/L)</b>	0,87±0,07	0,90±0,34	ns
<b>P<sup>+</sup> (mmol/L)</b>	1,16±0,18	1,14±0,21	ns
<b>FA (U/L)</b>	73,1±23,3	58,6±18,5	ns
<b>TSH (mIU/L)</b>	1,38±0,9	1,6±1,9	ns
<b>PTHi preoperatoria (pg/mL)</b>	33,3±12,6	43,1±21,4	ns
<b>PTHi 24h (pg/mL)</b>	25,2±12,24	17,5±12,5	0,003

### **CONCENTRACIÓN SÉRICA DE PTHi A LAS 24 HORAS DE LA TT**

En cuanto a la prevalencia de deficiencia postoperatoria de PTHi, 27 (38,6%) pacientes de 70 presentaron una PTHi baja a las 24 horas de la TT, 12 de ellos (44,4%) desarrollaron síntomas de hipocalcemia (tabla 7). Después de la CT, la concentración sérica de PTHi disminuyó significativamente de 39,2 ± 18,7 pg/mL preoperatoria a 19,2 ± 11,17 mmol/L a las 24h de la intervención (p < 0,001). (Figura 3)

**Tabla 7. Relación entre la concentración de PTHi y síntomas de hipocalcemia.**

PTHi	CON SÍNTOMAS	SIN SÍNTOMAS	Total
PTHi baja	12 (44,4%)	15 (55,6%)	27
PTHi normal	2 (4,7%)	41 (95,3%)	43
<b>Total</b>	<b>14 (20%)</b>	<b>56 (80%)</b>	<b>70</b>

p < 0,001

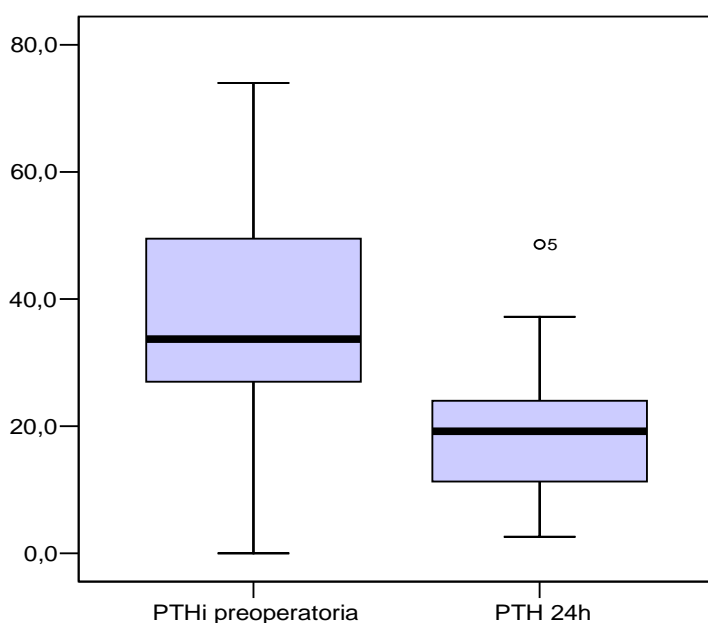


Figura 3. Concentración sérica de PTHi (pg/mL) antes y a las 24 horas de la TT.

De los 27 pacientes con PTHi baja, 24 (88,9%) de ellos desarrollaron hipocalcemia analítica a las 24 horas tras la cirugía, en 9 de ellos grave. De los 43 pacientes con PTHi normal, 20 (46,5%) desarrollaron hipocalcemia, 1 de ellos grave. (Figura 4)

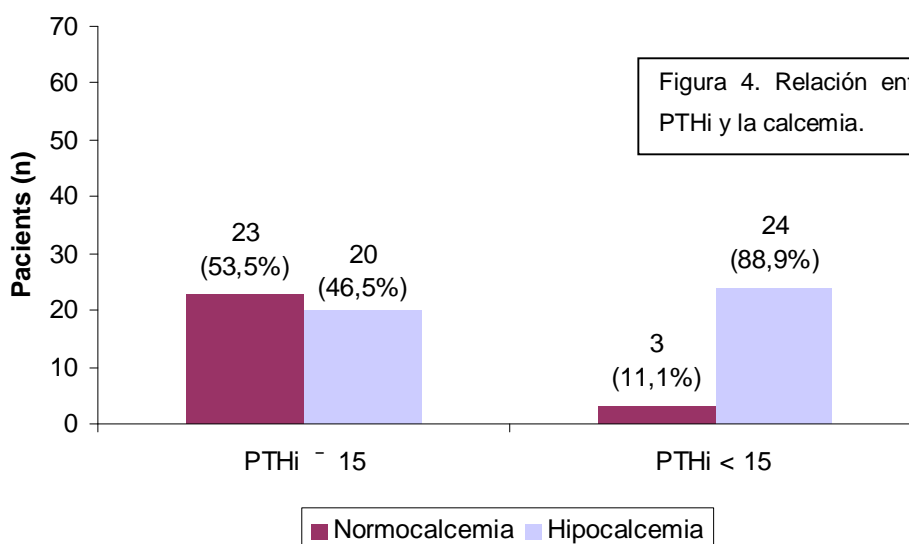


Figura 4. Relación entre la concentración de PTHi y la calcemia.

El análisis comparativo entre el grupo de pacientes con deficiencia de PTHi y el grupo con PTHi normal no mostró diferencias en cuanto a las características clínicas, bioquímicas preoperatorias o quirúrgicas (tabla 8). Los pacientes con PTHi baja presentaron concentraciones de  $\text{Ca}^{2+}$  a las 24 horas de la CT significativamente más bajas que el grupo con PTHi normal ( $2,10 \pm 0,09$  vs  $1,9 \pm 0,12$ ;  $p < 0,001$ ).

**Tabla 8. Comparación de las características clínicas y bioquímica entre ambos grupos.**

Variables	PTHi NORMAL (n=43)	PTHi BAJA (n=27)	p
<b>Sexo (n)</b>			
Varón (n=5)	3	2	ns
Mujer (n=65)	40	25	
<b>Edad (años)</b>	50,7±13,8	52,6±13,2	ns
<b>Diagnóstico preoperatorio</b>			
BMN eutiroideo (n= 36)	19	17	ns
BMN tóxico o pretóxico (n=12)	10	2	
EBG (n=10)	8	2	
CT (n=12)	6	6	
<b>Función tiroidea</b>			
Eutiroidismo (n=47)	25	22	ns
Hipertiroidismo (n=23)	18	5	
<b>Tipo de intervención</b>			
TT (n=61)	40	21	ns
TT+ vaciamiento ganglionar (n=9)	3	6	
<b>Paratiroides</b>			
Si (n=12)	7	5	ns
No (n=58)	36	22	
<b>Ca<sup>2+</sup> preoperatorio (mmol/L)</b>	2,27±0,09	2,27±0,10	ns
<b>Vitamina D (pg/mL)</b>	18,2±10,69	16,5±9,6	ns
<b>Mg<sup>2+</sup> (mmol/L)</b>	0,87±0,28	0,85±0,26	ns
<b>P<sup>+</sup> (mmol/L)</b>	1,16±0,16	1,12±0,25	ns
<b>FA (U/L)</b>	63,5±22,1	65,3±20	ns
<b>TSH (mIU/L)</b>	1,41±1,37	1,7±1,9	ns
<b>PTHi (pg/mL)</b>	42,3±21,2	32,5±10	ns
<b>Ca<sup>2+</sup> 24h (mmol/L)</b>	2,10±0,09	1,9±0,12	0,003

Aunque los pacientes sometidos a CT más agresiva, que incluye vaciamiento ganglionar, no presentaron mayor deficiencia de PTHi, la concentración media de PTHi postoperatoria fue significativamente más baja que en el grupo sometido únicamente a TT ( $10,6 \pm 9,1$  vs  $20 \pm 13,4$ ;  $p=0,018$ ), siendo la concentración media de  $Ca^{2+}$  similar en ambos grupos.

### HIPOPARATIROIDISMO DEFINITIVO

Cinco (7,1%) pacientes desarrollaron hipoparatiroidismo definitivo, definido anteriormente como una concentración sérica de PTHi  $< 15$  pg/mL a los 6 meses de la TT. Todos ellos precisaron de tratamiento con calcio y vitamina D para mantener los niveles de  $Ca^{2+}$  sérico dentro de la normalidad. Tres pacientes con PTHi normal a los 6 meses, 2 de ellos con PTHi postoperatoria normal, precisaron de tratamiento con calcio a dosis bajas por hipocalcemia leve (concentración media de vitamina D de 23 pg/mL).

En la figura 5 y 6 se expone la relación entre la concentración sérica de  $Ca^{2+}$  y PTHi a las 24 horas de la TT y el hipoparatiroidismo definitivo. De los 27 pacientes con deficiencia de PTHi postoperatoria, 22 (81,5%) presentaban una función paratiroidea normal a los 6 meses de la CT (hipoparatiroidismo transitorio). El 100% de los pacientes que presentaban una concentración de PTHi normal tras la cirugía, mostraban unos niveles de PTHi dentro de la normalidad a los 6 meses, mientras que 1 (3,8%) paciente con normocalcemia postoperatoria presentaba una PTHi baja a los 6 meses. El 90,9% de los pacientes con hipocalcemia presentaban una función paratiroidea normal a los 6 meses de la cirugía.

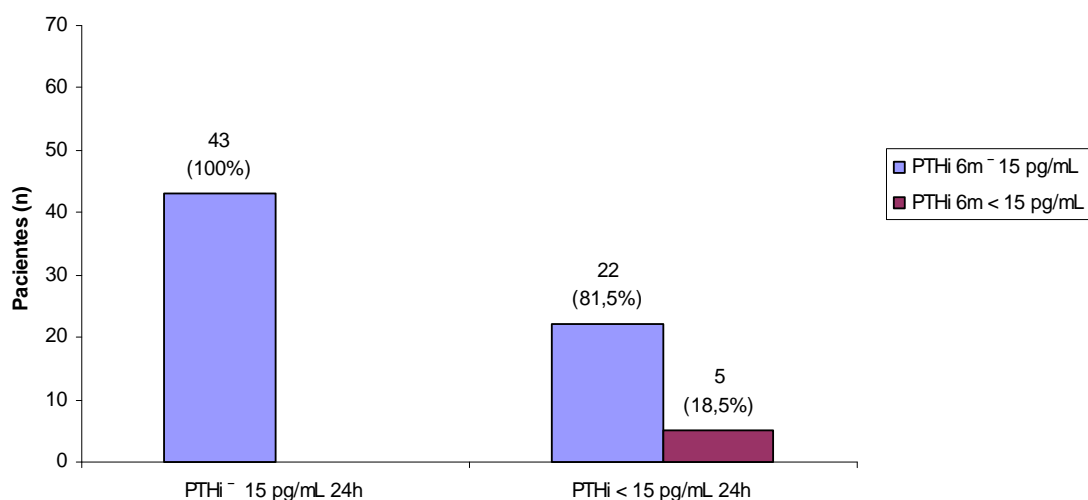


Figura 5. Relación entre la concentración de PTHi a las 24h de la TT y el hipoparatiroidismo definitivo.

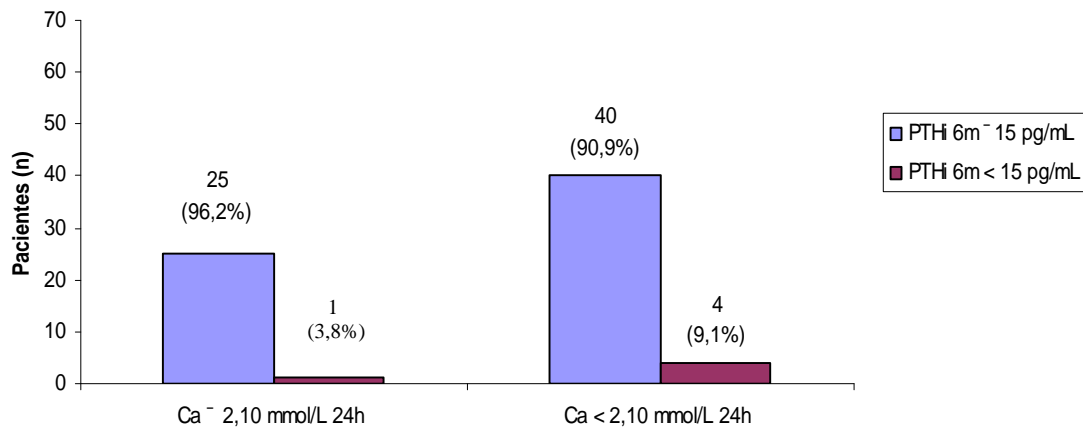
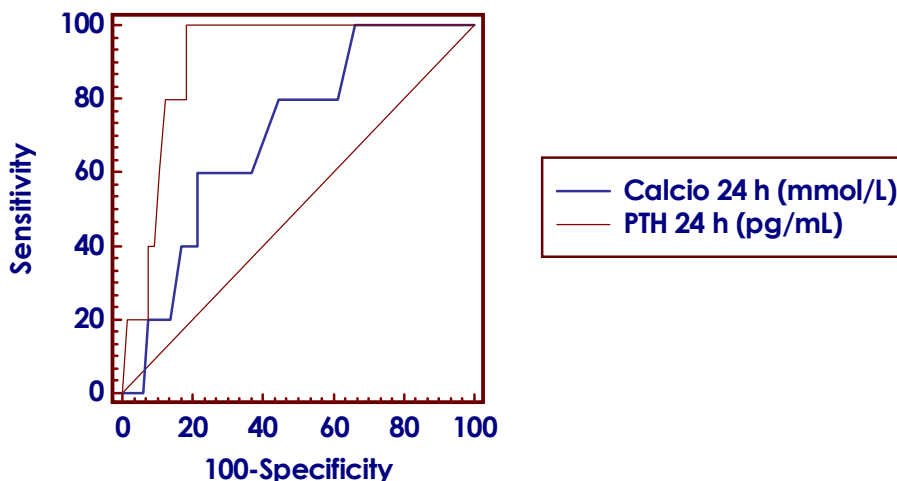


Figura 6. Relación entre la concentración de Ca a las 24h de la TT y el hipoparatiroidismo definitivo.

En la figura 7 se presenta la curva ROC que refleja la relación entre la sensibilidad y especificidad de la concentración de PTHi y  $Ca^{2+}$  a las 24h de la TT para la detección de hipoparatiroidismo definitivo. El mejor punto de corte de PTHi y  $Ca^{2+}$  que predice su aparición es de 5,8 pg/mL y 1,95 mmol/L, respectivamente. Una concentración de PTHi a las 24 h postTT  $\leq 5,8$  pg/mL predice con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 81,5% la evolución a hipoparatiroidismo definitivo, con un valor predictivo positivo (VPP) del 30% y un valor predictivo negativo (VPN) del 100%. Una concentración de  $Ca^{2+} \leq 1,95$  mmol/L predice esta misma evolución con una sensibilidad del 60% y especificidad del 78,5%, con un VPP 17,6% y un VPN 96,2%. El área bajo la curva mostrada por la PTHi fue 903 (intervalo de confianza [IC] del 95%,809-961), superior a la mostrada por el  $Ca^{2+}$ , 703 (IC del 95%,582-806) ( $p=0,011$ ).

Figura 7. Relación entre sensibilidad y especificidad de la PTHi y el Ca para la detección de hipoparatiroidismo definitivo.



## DISCUSIÓN

Los recientes progresos en anestesiología, técnicas quirúrgicas y los cuidados postoperatorios han permitido que la CT sea segura y efectiva.<sup>34,35</sup> Pero a pesar del esfuerzo del cirujano por identificar y preservar las glándulas paratiroides durante la CT, especialmente durante la TT, la hipocalcemia postoperatoria y el hipoparatiroidismo siguen siendo un problema clínico por su frecuencia y por la necesidad de un tratamiento prolongado con calcio y/o vitamina D.<sup>14</sup> En las dos últimas décadas existe un interés creciente por identificar factores perioperatorios que puedan proporcionar información predictiva sobre el riesgo de aparición y duración de la hipocalcemia tras la tiroidectomía. En este sentido, varios estudios han evaluado el papel de la determinación perioperatoria de PTHi para identificar a los pacientes con riesgo de desarrollar hipocalcemia postoperatoria o síntomas de hipocalcemia.<sup>17,21-32</sup>

Pero a día de hoy, no existen datos sobre la utilidad de la determinación postoperatoria de PTHi para predecir el hipoparatiroidismo definitivo. Es por ello que este estudio tiene como finalidad el determinar el valor de la concentración de PTHi después de la TT, en la predicción de hipoparatiroidismo definitivo.

Un dato a tener en cuenta al comparar nuestros resultados con la bibliografía médica sobre el tema es el criterio de definición de hipoparatiroidismo permanente. En un sentido estricto, la definición de hipoparatiroidismo indica la presencia de una disminución de la concentración sérica de PTHi. Sin embargo, es frecuente la utilización de una definición %funcional+ de hipoparatiroidismo definitivo basada en la presencia de síntomas de hipocalcemia o la necesidad de suplementación con calcio y/o vitamina a los 6 meses o más después de la TT. *Glioner et al.*<sup>14</sup>, utilizando este mismo criterio de definición, encontraron que todos los pacientes incluidos en su estudio con diagnóstico de hipoparatiroidismo permanente, excepto uno de ellos, presentaban concentraciones de PTHi dentro de los valores de normalidad. En nuestro estudio, el hipoparatiroidismo permanente fue definido como la concentración sérica de PTHi < 15 pg/mL a los 6 meses de la TT. Todos los pacientes con diagnóstico de hipoparatiroidismo definitivo precisaron de suplementación con calcio y vitamina D para mantener la normocalcemia. Pero, al igual que en otros estudios<sup>14,36</sup>, tres pacientes con una concentración de PTHi normal a los 6 meses de la cirugía precisaron de tratamiento con calcio. Este fenómeno podría ser debido a una incapacidad por parte del tejido paratiroideo de reestablecer la calcemia ante una situación de hipocalcemia, y pese a mantener una concentración de PTHi normal, ésta ser inapropiadamente normal para los niveles de  $Ca^{2+}$ . En estos pacientes, sería más



adecuado el término de insuficiencia paratiroidea que el de hipoparatiroidismo.<sup>36</sup> Asimismo, se han de tener en cuenta otras causas de hipocalcemia, como el déficit de vitamina D que presenta una elevada prevalencia entre la población general. De hecho, los tres pacientes que precisaron calcio pese a mantener una PTHi normal, presentaban niveles insuficientes de vitamina D.

Otro aspecto a destacar, es el frecuente uso como sinónimos de hipocalcemia e hipoparatiroidismo al caracterizar las complicaciones postoperatorias de la TT, ya que la causa más frecuente de hipocalcemia tras la CT es el hipoparatiroidismo.<sup>22</sup> En nuestro estudio, el 46,5% de los pacientes que presentaba una concentración sérica normal de PTHi a las 24 horas de la TT desarrolló hipocalcemia. Por tanto, a diferencia de otras publicaciones<sup>22,25,28,30-31</sup> en donde la obtención de cifras de PTHi dentro del rango de la normalidad predice con exactitud el mantenimiento de normocalcemia durante el postoperatorio, varios estudios, incluyendo nuestra serie, han demostrado que pacientes que presentan una PTHi postoperatoria normal desarrollan hipocalcemia analítica tras la TT.<sup>13,17,24</sup> Esto implica la existencia de otros factores que contribuyen al desarrollo de hipocalcemia transitoria tras la tiroidectomía, como el fenómeno del síndrome del hueso hambriento o el déficit de vitamina D. En nuestro estudio, el grupo de pacientes con hipocalcemia presentaba niveles iniciales de vitamina D más bajos, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Otros factores implicados son el estrés quirúrgico y la hemodilución. *Stumliolo et al.*<sup>38</sup> observaron la presencia de hipocalcemia transitoria asintomática en el 62% de pacientes sometidos a cirugía no tiroidea.

En el presente trabajo, tras la cirugía se produjo un descenso significativo de las concentraciones de calcio. El 62,9% de los pacientes presentó hipocalcemia tras la TT, porcentaje similar al de otros estudios.<sup>14,17,22</sup> La frecuencia de hipocalcemia reportada en la literatura oscila del 1,6% al 75% según las series.<sup>10-14</sup> Esta variabilidad refleja diferencias en el criterio de definición de la hipocalcemia, así como diferencias en los valores de referencia de cada laboratorio. Asimismo, a diferencia de nuestro estudio, en varias de las series publicadas la muestra es heterogénea ya que incluye, no sólo pacientes sometidos a tiroidectomía total, sino también enfermos reintervenidos de CT previa o sometidos a tiroidectomía subtotal.<sup>13,15,21,24</sup> Además, algunas de ellas sólo incluyen pacientes con enfermedad tiroidea benigna en los que la cirugía suele ser menos agresiva.<sup>17</sup>

El 27,3% de los pacientes presentó síntomas de hipocalcemia, porcentaje comparable con otros estudios.<sup>17,21</sup> El 45,5% del grupo con hipocalcemia presentó una PTHi postoperatoria normal. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con hipocalcemia grave presentó déficit de PTHi y síntomas de hipocalcemia. En este

caso, tal y como sugieren otros estudios<sup>18,32</sup>, el hipoparatiroidismo es el principal factor que contribuye al desarrollo de hipocalcemia clínicamente relevante tras la CT. Al igual que en otros estudios<sup>17,28,39</sup>, no se encontraron diferencias entre los pacientes hipocalcémicos y los normocalcémicos en cuanto a las características preoperatorias o quirúrgicas. La concentración de PTHi a las 24 horas de la cirugía fue significativamente más baja en el grupo de pacientes con hipocalcemia.

A diferencia de lo encontrado por otros autores, la hipocalcemia no fue más prevalente en el grupo con hipertiroidismo.<sup>15</sup> En el estudio de *Pfleiderer et al.*<sup>15</sup>, casi el 60% de los pacientes incluidos se hallaba afecto de BMN tóxico y desconocemos si fueron tratados con AT antes de la cirugía.

En nuestros pacientes, la concentración de PTHi disminuyó significativamente tras la cirugía. Mientras que muchos estudios han determinado la frecuencia de hipocalcemia postoperatoria, es escaso el conocimiento de que se dispone sobre el porcentaje de pacientes que presentan deficiencia de PTH tras la CT. En nuestro estudio, el 38,6% de los pacientes presentó déficit de PTHi tras la tiroidectomía. Esta frecuencia es mayor a la encontrada por *Youngwirth et al.*<sup>39</sup> en un reciente estudio que incluye a 271 pacientes sometidos a TT. En éste, el 12% de los pacientes desarrolló deficiencia de PTHi tras la TT. Las principales diferencias entre este estudio y el nuestro son, que además de tratarse de un estudio retrospectivo, la técnica de determinación y los valores de referencia de la PTHi son diferentes, ya que se consideró PTHi baja si la concentración sérica de ésta era  $< 10$  pg/mL.

El 88,9% de los pacientes con PTHi baja desarrolló hipocalcemia analítica y el 44,4%, síntomas de hipocalcemia. Por tanto, el hallazgo postoperatorio de una concentración de PTHi baja aumenta la probabilidad de presentar hipocalcemia analítica y sintomática. De hecho, la concentración media de Ca tras la TT fue significativamente menor en los pacientes con PTHi baja. Una concentración de PTHi normal no descarta la aparición de hipocalcemia pero generalmente, si ésta se presenta, será leve-moderada y en la mayoría de los casos, asintomática. Los pacientes con estas características podrían ser dados de alta al día siguiente de la intervención de forma segura y sin tratamiento con calcio. *Diez et al.*<sup>17</sup> en un estudio con 67 pacientes intervenidos de TT, también concluyen que una concentración normal de PTHi a las 20 horas de la cirugía prácticamente descarta la aparición posterior de síntomas de hipocalcemia. Así, la concentración de PTHi y no, la calcemia, se asocia a la aparición de síntomas de hipocalcemia. Al igual que estudios previos<sup>39</sup> no se encontraron diferencias en las características preoperatorias o quirúrgicas entre el grupo con PTH normal y el grupo con PTH baja.

La prevalencia de hipoparatiroidismo definitivo en nuestro estudio fue del 8%, no comparable al de otros estudios puesto que los criterios de definición utilizados son diferentes. En la mayoría de los casos, el hipoparatiroidismo fue transitorio. De los pacientes con PTHi baja postoperatoria, el 81,5% presentaba una concentración sérica de PTHi dentro de la normalidad a los 6 meses de la cirugía. Estos resultados son similares a los encontrados en el estudio de *Youngwirth et al.*<sup>39</sup> donde el 82% de los pacientes recupera la función paratiroidea al año de la CT. Por otro lado, en nuestro estudio, en todos los pacientes que mostraban una concentración de PTHi normal tras la cirugía, ésta se mantenía normal a los 6 meses. Mientras que el 3,8% de los pacientes con normocalcemia postoperatoria presentaba una concentración de PTHi < 15 pg/mL.

La principal aportación de este estudio es la demostración del valor de la determinación de PTHi postoperatoria como indicador de riesgo de hipoparatiroidismo definitivo tras la tiroidectomía total. La sensibilidad y la especificidad de una PTHi  $\leq 5,8$  pg/mL para predecir la aparición de hipoparatiroidismo permanente es del 100% y 81,5%, respectivamente, con un valor predictivo negativo del 100%. Así, una concentración de PTHi > 5,8 pg/mL a las 24 horas de la tiroidectomía total permite descartar la evolución a hipoparatiroidismo definitivo y predice la normofunción paratiroidea a los 6 meses de la cirugía. Por tanto, la determinación postoperatoria de PTH, independientemente del curso postoperatorio inmediato, es una herramienta diagnóstica eficaz para la toma de decisiones en cuanto al seguimiento postoperatorio y a la necesidad de una suplementación prolongada de calcio y/o vitamina D. Así, la implementación en la práctica clínica de un protocolo que incluya la determinación postoperatoria de la PTH, tendrá una serie de repercusiones positivas, tanto clínicas (estado de bienestar del paciente, parámetro de calidad asistencial) como económicas, derivadas de costes directos (tratamiento innecesario con calcio y vitamina D, seguimiento clínico, pruebas de laboratorio), indirectos (incapacidad laboral) e intangibles.

## CONCLUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio indican que la determinación de paratirina intacta a las 24 horas de la tiroidectomía total es útil como indicador de riesgo de hipoparatiroidismo permanente. Así, una concentración de paratirina intacta  $> 5,8$  pg/mL a las 24 horas predice la normofunción paratiroidea a los 6 meses de la cirugía.

La determinación postoperatoria de paratirina debería ser incorporada en la práctica clínica habitual, tanto para la detección y el tratamiento precoz de la hipocalcemia postoperatoria clínicamente relevante como para la detección de los pacientes con riesgo de desarrollar hipoparatiroidismo permanente. Estos pacientes necesitarán un seguimiento por endocrinólogos, una monitorización sistemática de la calcemia y un tratamiento prolongado con calcio y vitamina D.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mazafferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *NEJM*. 1993;328:553-559.
2. Bahn R, Castro MR. Approach to the patient with Nontoxic Multinodular Goiter. *JCEM*. 2011;96:1202-1212.
3. Rieu M, Bekkka S, Sambor B, Berrod JL, Fombeur JP. Prevalence of subclinical hyperthyroidism and relationship between thyroid hormonal status and thyroid ultrasonographic parameters in patients with non-toxic nodular goiter. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993;39: 67-71.
4. Edwards BK, Brown ML, Wingo PA. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2002, featuring population based trends in cancer treatment. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97:1407-1427.
5. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Hauger BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SL, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* .2009;19:1167-1214.
6. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smith JW, Wierdinga W. The European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiate thyroid cancer of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*. 2006; 154: 787. 903. *Thyroid* 21:593. 646
7. Gómez JM. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Toma de posición en relación con el protocolo de tratamiento actual del nódulo y cáncer diferenciado de tiroides. *Endocrinología y Nutrición*. 2010;57:370-375.
8. ATA/AACE Taskforce on Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis; Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P, McDougall IR, Montori VM, Rivkees SA, Ross DS, Sosa JA, Stan MN. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid*.2011; 21:593-646.
9. Blondi B, Palmieri EA, Klain M et al. Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. *European Journal of Endocrinology*. 2005;152: 1-9.
10. Fahmy FF, Giller D, Loien Y, Shotton JC. Management of serum calcium levels in post-thyroidectomy patients. *Clin Otolaryngol*. 2004;29:735-739.
11. Gac eP, Gabane TP, Arnat VJ, Huidobro GF, Rossi FR, Rodriguez FF et al. Incidence of hypocalcemia after total thyoidectomy. *Rev Med Chil*. 2007;135:26-30.

12. Jacobs JK, Alan Jr JW, Ballinger JF. Total thyroidectomy: A review of 213 pacientes. *Ann J Surg.* 1983;197:542-549.
13. Pattou FP, Comernale F, Fabre S, Carnaille B, Decoux M, Werneau J et al. Hypocalcemia following thyroid surgery : incidence and prediction of outcome. *Worl J Surg.* 1998;22:718-724.
14. Glinoeer. D, Andry G, Chantrain G, Samil N. Clinical aspects of early and late hypocalcemia after thyroid surgery. *European Journal of Surgical Oncology* 2000;26:571-577.
15. Pflleiderer AG, Ahmad N, Draper MR, Vrostsou K, Smith WK. The timing of calcium measurements in helping to predict temporary and permanent hypocalcemia in patients having completion and total thyroidectomies. *Ann R Coll Surg Engl.* 2009;91:140-146.
16. Sands N, Payne R, Coté V, Hier M, Black M, Tamilia M. Female Gender as a risk factor for transient post-thyroidectomy hypocalcemia. *Otolar Head and Neck Surgery* 2011; epub ahead of print.
17. Díez A, Sánchez JM, Sánchez-Seco MI, Ratia T et al. Determinación de paratirina en suero como factor predictivo de hipocalcemia tras tiroidectomía total. *Cirugía Española.* 2009;85:96-102.
18. McHenry C, Speroff T, Wentwoth D. Risk factors for post-thyroidectomy hypocalcemia. *Surgery.*1994;116:641-647.
19. Wingert D, Friesen S, Iliopoulos J. Post-Thyroidectomy hypocalcemia:incidence and risk factors. *Am J Surg.*1986;152:606-610.
20. Grodski S, Serpell J. Evidence for the Role of perioperative PTH measurement after total thyroidectomy as a predictor of hypocalcemia. *Worl J Surg.* 2008;32:1367-1373.
21. Lim JP, Irvine R, Bugis S, Holmes D, Wiseman S. Intact parathyroid hormone measurement 1 hour after thyroid surgery identifies individuals at high risk for the development of symptomatic hypocalcemia. *American J Surg.* 2009;197: 648-654.
22. Asari T, Passler C, Kaczirek K, Cheuba C, Niederle B. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Arch Surg.* 2008; 143:132-137.
23. Grodski S, Farrel S. Early postoperative PTH levels as a predictor of hypocalcemia and facilitating safe early discharge after total thyroidectomy. *Asian J Surg.* 2007;30:178-182.
24. Lombardi CP, Raffaelli M, Princi P, Dobrinja C, Carrozza C, Di Stasio E, et al. Parathyroid Hormone levels 4 hours after surgery do not accurately predict post-thyroidectomy hypocalcemia. *Surgery.* 2006;140:1016-1025.

25. Payne R, Tewfik M, Hier M. Benefits resulting from 1 and 6 hour parathyroid hormone and calcium levels after thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surgery* 2005;133:386-390.
26. 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;132:584-586.
27. Higgins KM, Mandell DL, Govindaraj S et al. The role of intraoperative rapid parathyroid hormone monitoring for predicting thyroidectomy-related hypocalcemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130:63-67.
28. Lombardi CP, Raffaelli M, Princi P, Santini S, Boscherini M, De Crea C, et al. Early prediction of post-thyroidectomy hypocalcemia by single iPTH measurement. *Surgery.* 2004;136:126-1241.
29. Richards ML, Bingener-Casey J, Pierce D, Strodel We, Sirinek KR. Intraoperative parathyroid hormone assay. An accurate predictor or symptomatic hypocalcemia following thyroidectomy. *Arch Surg.*2003;138:632-636.
30. Payne R, Hier M, Tamilia M. Postoperative parathyroid hormone level as a predictor of post-thyroidectomy hypocalcemia. *J Otolaryngol.* 2003;32:362-367.
31. Warren F, Andersen P, Wax M. Intraoperative parathyroid hormone levels in thyroid and parathyroid surgery. *Laryngoscope.* 2002;112:1866-1870.
32. Lindblom P, Westerdahl J, Bergenfelz A. Low parathyroid hormone levels after thyroid surgery : a feasible predictor of hypocalcemia. *Surgery.* 2002;131:515-520.
33. Bergenfelz A, Jansson S, Kristoffersson A, Martensson H, Reihner E, Wallin G, Lausen I. 2008. Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients. *Langerbecks Arch Surg.* 2008;393: 667-673.
34. Friguglietti C, Lin C, Kulcsar M. Total thyroidectomy for benign thyroid disease. *The Laryngoscope.*2003;113:1820-1826.
35. Koyuncu A, Dokmetas H, Turan M, Aydin C, Karadayi K, Budak E, Gökgöz S, Sen M. Comparison of different thyroidectomy techniques for benign thyroid disease. *Endocrine Journal.* 2003;50:723-727.
36. Promberger R, Ott R, Kober F, Karik M, Freissmuth M, Hermann M. Normal parathyroid hormone levels do not exclude permanent hypoparathyroidism after thyroidectomy. *Thyroid.* 2011;21: 145-150.
37. Grodski S, Campbell P, Cook MJ, Delbridge L 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;77:199-202.

38. Sturniolo G, Lo Schiavo MG, Tonante A, D'Alia C, Bonnanno L. Hypocalcemia and hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a clinical biological study and surgical considerations. *Int J Surg Invest.*2000;2:99-105.
39. Youngwirth L, Benavidez J, Sippel R, Chen H. Parathyroid hormone deficiency after total thyroidectomy: incidence and time. *Journal of Surgical Research* .2010;163:69-71.