

Annex 1
CERTIFICAT DEL DIRECTOR O CO-DIRECTOR DEL TREBALL
DE RECERCA

Ana Chico Ballesteros, facultatiu adjunt del Servei d'Endocrinologia i Nutrició de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau i **Rosa Corcoy Plà**, directora d'Unitat d'Endocrinologia i Nutrició i Professora adjunta del departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona.

FAN CONSTAR,

que el treball titulat “**Factores asociados al desarrollo de hipocalcemia tras la cirugía de tiroides**” ha estat realitzat sota la nostra direcció per la llicenciada **Diana Ovejero Crespo**, 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 2009-2010), a la convocatòria de setembre.

Barcelona, 31 d'Agost de dos mil deu.

ÍNDICE:

• Resumen.....	3
• Introducción.....	4
• Material y métodos.....	8
• Resultados.....	11
• Discusión.....	14
• Conclusiones.....	20
• Bibliografía.....	21
• Tablas.....	25

RESUMEN

OBJETIVO: El hipoparatiroidismo postoperatorio es la complicación más frecuente tras la cirugía de tiroides. Los objetivos de nuestro estudio son conocer la incidencia de hipocalcemia en el postoperatorio inmediato y la incidencia de hipoparatiroidismo permanente en los pacientes sometidos a cirugía tiroidea en nuestro centro e identificar los posibles factores asociados a su desarrollo.

MÉTODOS: Estudio observacional retrospectivo longitudinal de 46 pacientes intervenidos de cirugía tiroidea en el año 2008-2009. Se revisaron las historias clínicas recogiendo características de los pacientes, la incidencia de hipocalcemia, las características de la cirugía y de su evolución. Se consideró hipocalcemia un calcio iónico por debajo de 0.85 mmol/L.

RESULTADOS: 46 pacientes fueron incluidos en el estudio. El 43,5% (n=20) presentaron hipocalcemia postoperatoria. Resultaron factores de riesgo significativos para el desarrollo de hipocalcemia el tipo de cirugía observándose un mayor riesgo para la tiroidectomía total vs hemitiroidectomía y el peso el cual se mostró como factor protector. 5 pacientes (10,8%) desarrollaron un hipoparatiroidismo permanente. Se asociaron a esta complicación la tiroidectomía total vs hemitiroidectomía y la enfermedad renal crónica.

CONCLUSIONES: La hipocalcemia postoperatoria en nuestro centro (43,5%) es más frecuente en sujetos que hayan sido sometidos a una tiroidectomía total y con peso menor. El hipoparatiroidismo permanente (10,8%), tiene como factores de riesgo la tiroidectomía total y posiblemente la enfermedad renal crónica.

INTRODUCCIÓN

La hipocalcemia posquirúrgica es la complicación más frecuente observada tras la cirugía tiroidea, con una incidencia reportada de 1.6-50% según las series. La incidencia de hipocalcemia permanente tras la cirugía, o hipoparatiroidismo definitivo, se estima entre 0,8-3% (1-7). Este amplio rango en la incidencia puede deberse en gran parte a los diferentes puntos de corte utilizados para la definición de hipocalcemia en los diferentes estudios publicados (8).

La principal hormona responsable de la regulación del metabolismo fosfo-cálcico en el organismo es la parathormona (PTH). La insuficiencia paratiroidea, o hipoparatiroidismo, es la causa del descenso de la calcemia tras la cirugía. Se produce como consecuencia de la desvascularización de las glándulas paratiroides en el transcurso de la cirugía de tiroides, y en ocasiones secundariamente al propio traumatismo que representa la cirugía, de la formación de un hematoma o de la resección accidental de una o más glándulas junto con la extirpación del lóbulo tiroideo ipsilateral. Durante la manipulación quirúrgica sobre el tiroides, se puede producir cierto grado de compromiso vascular que de lugar a la aparición de hipocalcemia transitoria, o hipoparatiroidismo transitorio. En intervenciones donde se practique una agresión mayor, se pueden lesionar de forma irreversible las arterias que irrigan a la glándula paratiroides o al tejido paratiroideo, ocasionando la aparición de hipoparatiroidismo definitivo (5).

La hipocalcemia incluye un amplio abanico de manifestaciones según su severidad y duración en el tiempo. La manifestación más característica es la irritabilidad neuromuscular, que puede provocar desde parestesias peribucuales y en zonas acras en casos leves, hasta la tetania y convulsiones en los casos más severos. En el momento agudo, también puede producir edema de papila, síntomas psiquiátricos, así como una disminución en la contractilidad miocárdica y alargamiento del intervalo QT, aumentando el riesgo de desarrollo de arritmias. En situación de hipocalcemia crónica, pueden desarrollarse

alteraciones a nivel ectodérmico y dentario, manifestaciones extrapiramidales y aparición de cataratas subcapsulares. Por lo tanto es una complicación que si bien en la mayoría de los casos es leve, puede ser potencialmente letal (9, 10).

Tras la realización de una tiroidectomía, la parálisis de las cuerdas vocales y la hemorragia son complicaciones, que aunque poco frecuentes, se detectan en el postoperatorio inmediato (1). Por otro lado, la hipocalcemia posquirúrgica, a pesar de ser la complicación más frecuente tras la cirugía de tiroides, puede tener un inicio retardado tras la cirugía. Esto comporta la necesidad de controles analíticos frecuentes, requiriendo en muchos casos una estancia hospitalaria prolongada, lo que se asocia a un aumento de infecciones nosocomiales, aumento de la morbimortalidad hospitalaria, y un aumento significativo del coste económico. Dado que la patología tiroidea afecta a más de un 10% de la población general (11), y que se estima que sólo en Estados Unidos se realizan entre 75,000 y 80,000 intervenciones de tiroides al año, sería conveniente el desarrollo de medidas que pudieran detectar a los pacientes que estén expuestos a un alto riesgo de desarrollo de hipocalcemia posquirúrgica y discernir de aquellos que tuvieran un riesgo menor(12).

Entre los factores más estudiados para predecir la aparición de hipocalcemia posquirúrgica tras la cirugía de tiroides están:

- Cifras de calcio y fosfato durante las primeras horas y en el primer y segundo días postoperatorios puesto que reflejan el grado de hipoparatiroidismo. En algunos casos la hipocalcemia se desarrolla varias horas después de la cirugía o incluso en el día posterior a la misma, por lo que se aconseja una monitorización estrecha de la calcemia y fosfatemia durante las primeras horas tras la cirugía y al día siguiente. (7, 13)
- Diferencia entre las cifras de PTH pre y posquirúrgica: en varios estudios se ha evidenciado una sensibilidad >90% para la detección de hipocalcemia significativa si se produce una disminución del 62,5% de las cifras de PTH a las 6 horas de la cirugía (14,15).

- La enfermedad de base del paciente, habiéndose detectado en varios estudios una mayor incidencia en caso de Enfermedad de Graves (16), neoplasia tiroidea (17), y el bocio multinodular. En todos estos casos se procede a una intervención quirúrgica que requiere una resección de tejido más extensa, siendo a veces complicado la detección de las glándulas paratiroides, y la duración del procedimiento quirúrgico es habitualmente superior. Ambos factores se han asociado en la mayoría de los estudios con un mayor riesgo de hipoparatiroidismo (2).
- El número de glándulas tiroideas preservadas tras la intervención habiéndose identificado en algunos estudios un mayor riesgo si el número de glándulas es inferior a 2 o 3. Para la mayor parte de los autores, con una sola glándula normofuncionante, se puede mantener la homeostasis fosfocálcica (18), pero para que esto suceda, la glándula o glándulas remanentes deben ser capaces de desarrollar una hiperplasia que compense la producción de PTH. No obstante, hay otros autores que exponen que se necesitan la integridad de al menos 2 glándulas para mantener las cifras de PTH dentro del rango de normalidad (7).
- Tipo de cirugía realizada, siendo el riesgo mayor en caso de tiroidectomía total > subtotal > hemitiroidectomía, dado que en la total existe riesgo de lesión para las 4 glándulas paratiroides. Se ha visto que el riesgo puede verse incrementado en casos de vaciamiento ganglionar cervical dado que prolonga la duración del procedimiento y le añade complejidad aunque también hay estudios que no lo consideran como un factor agravante. (2,19,20)

No obstante, existen diversos estudios con hallazgos diferentes a los citados previamente, dejando lugar a dudas sobre qué factores realmente son relevantes para predecir la aparición de hipocalcemia posquirúrgica (21, 22, 23).

En algunos centros se ha llegado a desarrollar un protocolo para la identificación temprana de los pacientes con alto riesgo de hipoparatiroidismo posquirúrgico (24). En otros centros se prescribe de forma universal se tratamiento con calcio y vitamina D, o incluso la infusión de calcio endovenoso,

a los pacientes sometidos a cirugía tiroidea extensa mostrando una disminución significativa en la incidencia de hipocalcemia así como una mayor seguridad a la hora de dar el alta hospitalaria de manera temprana. (25, 26)

Por otro lado, en estudios más recientes se han identificado nuevos factores que podrían ayudarnos a predecir el riesgo de hipocalcemia como son el nivel preoperatorio de calcidiol y la edad avanzada del paciente. Según un estudio, un déficit de vitamina D definido como calcidiol $< 15\text{ng/ml}$, puede aumentar el riesgo de hipocalcemia hasta 28 veces, en comparación con los pacientes que presentan niveles superiores de vitamina D. No obstante, no existen estudios intervencionistas que demuestren un descenso significativo de la incidencia de hipocalcemia postoperatoria tratando el déficit de vitamina D previo a la cirugía. (27,28).

Los objetivos de nuestro estudio son conocer la incidencia de hipocalcemia en el postoperatorio inmediato y la incidencia de hipoparatiroidismo permanente en los pacientes sometidos a cirugía tiroidea en nuestro centro, así como la identificación de los factores que se asocian a su desarrollo.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo longitudinal: Se incluyeron los pacientes intervenidos de cirugía tiroidea en nuestro centro en los años 2008-2009. Se excluyeron aquellos en los que durante su estancia en la sala de reanimación posquirúrgica no se les determinaron las concentraciones de calcio iónico.

La recogida de datos se realizó mediante la revisión de la historia clínica.

A. Variables analizadas

A.1 Se recogieron los siguientes datos relacionados con las características de base de los pacientes:

- Edad (años)
- Género
- Peso (Kg)
- Talla (m)
- Índice de masa corporal (IMC: kg/m^2).

A.2 Se recogieron los siguientes datos relacionados con la enfermedad de base, el tipo de cirugía empleada y su evolución:

- Enfermedad de base: bocio multinodular no tóxico (BMN no T), bocio multinodular tóxico (BMNT), enfermedad de Graves (E. Graves), neoplasia tiroidea, nódulo tiroideo.
- Tipo de cirugía realizada: tiroidectomía total (TT) y hemitiroidectomía (HT).
- Número de glándulas paratiroideas preservadas tras la cirugía (confirmado tras revisión de la hoja quirúrgica y de anatomía patológica).
- Síntomas/signos sugestivos de hipocalcemia: parestesias peribucales y en zonas acras, signos de Trousseau y Chvostek positivos.
- Días de estancia hospitalaria
- Tratamiento previo con calcio y/o vitamina D

- Tratamiento con calcio y/o vitamina D requerido durante el postoperatorio.
- Tratamiento al alta: calcio o calcio y vitamina D dependiendo de la severidad del cuadro
- Duración del tratamiento tras el alta

A.3 Se recogieron las siguientes variables analíticas:

- Calcio iónico en plasma (rango de normalidad: 1-1,40 mmol/L) medidos en:
 - Preoperatorio
 - Postoperatorio inmediato, a las 6 horas, a las 12 horas
 - Primer, segundo y tercer día postoperatorios
 - Primera visita ambulatoria tras el alta (media 4,6 semanas \pm 6,1)
 - Segunda visita ambulatoria tras el alta (media: 25,7 semanas \pm 21)
- Función renal: filtrado glomerular (FG) expresado en ml/min. Se clasificó posteriormente el grado de enfermedad renal crónica (ERC) según los estadios de las guías K/DOQI 2002 de la National Kidney Foundation (ver **tabla 1**). Consideramos presencia de ERC un FG <60ml/min.

B. Definiciones

En función de los valores de calcemia y de su evolución:

- Definimos hipocalcemia como un calcio iónico inferior a 0,85mmol/L.
- Definimos hipoparatiroidismo posquirúrgico transitorio como la aparición de hipocalcemia tras la cirugía de tiroides que se resuelve en menos de un año y no requiere posteriormente tratamiento con calcio ni calcitriol.
- Definimos hipoparatiroidismo posquirúrgico permanente como la aparición de hipocalcemia tras la cirugía de tiroides que

requiere tratamiento con calcio y/o calcitriol después de un año tras la cirugía.

C. Analizadores bioquímicos

Se emplearon los siguientes analizadores para la medición de las muestras:

- Modular Analytics SWA D-2400, Roche Diagnostics, Hitachi-High-Technologies Corporation, Tokio, Japan (analíticas standard: solicitadas en sala de hospitalización y en visitas ambulatorias)
- Vitros 250, Ortho-Clinical Diagnostics Inc, Johnson-Johnson Company, Rochester, New York, EEUU (analíticas urgentes: solicitada en la sala de reanimación posquirúrgica).

D. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante el programa estadístico SPSS 18.0 para Windows.

Las variables cuantitativas se expresan como la media y la desviación estándar y las variables cualitativas se expresan en porcentaje.

Se consideró significación estadística una $p < 0,05$ y tendencia a la significación una $p \leq 0,1$.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 46 pacientes. En la **tabla 2** se muestran las características de los mismos, junto con el tipo de cirugía empleada y las glándulas paratiroides preservadas tras ésta. La mayoría de los pacientes estudiados fueron mujeres (n=40; 87%) La edad media fue de $50,4 \pm 14,6$ años. El IMC medio fue de $26,1 \pm 3,99$ kg/m² con un peso medio de $68,8 \pm 10,1$ kg. Sólo 3 pacientes en el momento del estudio padecían insuficiencia renal crónica: uno con ERC estadio III y dos con ERC estadio IV. De estos 3 pacientes, 2 estaban con tratamiento con calcio y vitamina D previo a la cirugía (los únicos de la muestra). La patología tiroidea más frecuente fue la neoplasia (n=21; 47%), seguida de BMN no T (n=14; 30%), nódulo tiroideo único (n=8; 17%), el BMNT (n=2; 4%) y la E. Graves (n=1; 2%). En la mayoría de los casos se practicó una TT (n=37, 80%) excepto en los 8 casos de nódulo tiroideo y en uno de los pacientes que presentaba bocio multinodular que fueron sometidos a una HT (n=9; 20%). En la gran mayoría de los pacientes se preservaron las 4 glándulas paratiroides (n=41; 89%) y en el resto consiguieron preservar 3 de las mismas (n=5; 11%).

De todos los pacientes intervenidos, 20 (43,5% del total) presentaron hipocalcemia, definida como un calcio iónico por debajo 0,85mmol/L en al menos una de las muestras. De estos pacientes, un 40% manifestaron síntomas sugestivos de hipocalcemia. En la gran mayoría de pacientes se evidenció la hipocalcemia en el transcurso del primer día tras la cirugía (79%). En el resto se objetivó en el día posterior. Los pacientes que desarrollaron hipocalcemia requirieron una estancia hospitalaria más larga ($4,4 \pm 0,59$ días vs $3,2 \pm 1,1$ días).

A todos los pacientes que presentaron hipocalcemia se les suplementó con calcio. Mientras estaban en la sala de reanimación quirúrgica y mientras no toleraran la vía oral, la suplementación se llevó a cabo a través de la administración de gluconato cálcico endovenoso de forma puntual. En el momento en que toleraron la vía oral se cambiaba la suplementación por calcio vía oral asociado a vitamina D. En situaciones de hipocalcemia grave (calcio

iónico persistentemente por debajo de 0,8 mmol/L) que no se resolvían con suplementos puntuales, se procedió a la infusión endovenosa continua de gluconato cálcico (entre 900-1000mg de calcio al día).

Al alta, 15 pacientes (33% del total) requirieron tratamiento con calcio y vitamina D. De ellos, a la mayoría (n=8) se les suspendió el tratamiento en la primera visita ambulatoria dado que se objetivaron cifras de calcemia en el rango alto de la normalidad. En la siguiente visita se pudo suspender el tratamiento a 2 pacientes más, por lo que finalmente sólo 5 pacientes necesitaron suplementación con calcio y vitamina D de manera permanente. Por lo tanto, la incidencia de hipoparatiroidismo permanente en nuestra muestra fue del 10,8%.

Para estudiar la posible relación entre las variables y la aparición de hipocalcemia, se emplearon tablas de contingencia y el test exacto de Fisher, cuando las variables eran cualitativas. En caso de variables cuantitativas, se compararon las medias mediante un test de "t" de datos independientes (ver **tabla 3**). De todas las variables analizadas, 3 obtuvieron tendencia a la significación: IMC ($p = 0,07$): a menor IMC mayor riesgo de hipocalcemia; tipo de intervención quirúrgica ($p=0,054$): mayor riesgo con la TT vs la HT; y la enfermedad de base ($p=0,054$): mayor riesgo de hipocalcemia en los sujetos con BMN no T. Sólo el peso presentó significación estadística ($p=0,02$) de forma que los sujetos que desarrollaron hipocalcemia tenían un peso significativamente inferior a los que no la desarrollaron.

Posteriormente se procedió a una aproximación multivariante mediante un modelo de regresión logística. Para ello, inicialmente se tuvo que agrupar la enfermedad de base a través de la binarización ($p=0,1$). El IMC tuvo que ser finalmente excluido al no disponer de los datos referentes a la talla en 2 de los pacientes. La enfermedad de base no se asoció de manera significativa al desarrollo de hipocalcemia ($p=0,176$), pero sí lo hicieron el tipo de cirugía empleada ($p=0,037$; TT vs HT) y el peso de manera negativa ($p=0,023$).

Se calculó una OR de 11,9 (IC 95% 1.2-121) para la TT vs HT respecto al riesgo de hipocalcemia, y una OR de 0,92 (I.C. 95% 0,86-0,99) para el peso, mostrándose éste último como factor protector.

Para la evaluación de los factores asociados al hipoparatiroidismo permanente, se procedió al análisis bivariante de las mismas variables analizadas para valorar el riesgo de hipocalcemia, pero comparadas con el requerimiento de tratamiento permanente al año de la cirugía. Respecto a los 5 pacientes que desarrollaron un hipoparatiroidismo definitivo, en todos los casos se les había practicado una TT, apoyando el hecho de que este tipo de cirugía es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la citada complicación ($p=0,05$). Los 5 sujetos presentaron síntomas/signos sugestivos de hipocalcemia ($p=0,01$). No se objetivó relación con otros factores a excepción de una tendencia a la significación con la ERC ($p=0,1$).

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio muestran una incidencia de hipocalcemia (43,5%) tras la cirugía de tiroides similar a la objetivada en muchos de los estudios publicados (1-5).

De acuerdo a lo previamente comunicado, la incidencia de hipocalcemia ha resultado significativamente mayor en los casos en los que se ha realizado una TT respecto a los que se realizó una HT. Estos pacientes están expuestos a la agresión de las 4 glándulas paratiroides y además son pacientes que padecen enfermedades más complejas y en los que la duración de la intervención es superior, lo cual aumenta el riesgo de hipocalcemia posquirúrgica tanto transitoria como permanente (19). De hecho, en algunos estudios se utiliza a los pacientes que se someten a una HT como controles para la valoración de hipocalcemia respecto a los que se someten a una TT (29). No obstante, en nuestro estudio sí que objetivamos hipocalcemia en uno de los pacientes sometidos a una HT. En este caso, la hipocalcemia fue transitoria y no necesitó la suplementación con calcio ni vitamina D al alta. Este caso puede deberse por un lado a la hemodilución que se produce en las intervenciones quirúrgicas dado que se administra abundante sueroterapia. Además, el propio estrés quirúrgico estimula la secreción de hormona antidiurética, que tiene como consecuencia la retención hídrica, contribuyendo a intensificar la dilución plasmática (13). Por otro lado, a pesar de que la HT sea un procedimiento menos agresivo, durante la manipulación de la glándula tiroidea puede verse afectado el lóbulo contralateral y en consecuencia, la irrigación de las glándulas paratiroides contralaterales. Asimismo, en casos de resección de glándulas paratiroides durante la intervención, las glándulas preservadas deben desarrollar una hiperplasia compensatoria que no es inmediata y puede contribuir al desarrollo de hipocalcemia transitoria.

Respecto a la relación entre la mayor incidencia de hipocalcemia y un peso menor, hemos de decir que es un dato no publicado previamente ya que el peso no suele ser un dato recogido en las series publicadas. En nuestro estudio, el peso se muestra como un factor protector para el desarrollo de

hipocalcemia (OR 0,92). Desafortunadamente la comparación de hipocalcemia con el IMC no ha podido realizarse de manera adecuada debido a que faltaban los datos de la talla en 2 pacientes, por lo que el IMC no pudo incluirse en el análisis multivariante. Hemos de comentar, que aunque los pacientes con peso menor tuvieran un riesgo incrementado de hipocalcemia, éstos mantenían un IMC dentro de la normalidad ($>18,5\text{kg/m}^2$), por lo que no debemos atribuir esta diferencia a una posible malnutrición calórica. Este resultado debería estudiarse de forma prospectiva en un próximo estudio dado que en el momento actual no disponemos de la información necesaria para poder confirmarlo.

El bocio multinodular mostró, en el análisis inicial, una tendencia a un mayor riesgo para el desarrollo de hipocalcemia postoperatoria. No obstante, tras la realización del análisis multivariante, se desestimó como factor relevante por no obtener la significación estadística. El bocio multinodular se ha visto implicado en otros estudios como un factor de riesgo claro para la hipocalcemia (30), pero a diferencia de los resultados de otros de los estudios mencionados con anterioridad, ciertas patologías que también se han considerado como factor de riesgo importante como la enfermedad de Graves o la neoplasia tiroidea, en nuestro estudio tampoco mostraron diferencias significativas. No obstante, hemos de destacar que sólo tuvimos un caso de Enfermedad de Graves, que de hecho sí que presentó hipocalcemia, por lo que el resultado obtenido podría deberse al azar. El riesgo de hipocalcemia tras la cirugía de los sujetos con neoplasia de tiroides ha sido similar a la del resto de la muestra (42,9%), contrario a lo expuesto en un gran número de estudios donde está considerada como la patología de más riesgo (17). Esto podría deberse a una mayor atención en el momento de la cirugía en casos de neoplasia al tratarse de un enfermedad potencialmente más letal y a la amplia experiencia del equipo quirúrgico. No obstante, sí se evidenció una incidencia mayor de hipocalcemia en aquellos pacientes sometidos a una TT, procedimiento utilizado en las enfermedades que se suelen asociar clásicamente a un mayor riesgo de hipoparatiroidismo.

En cuanto al número de glándulas paratiroides y al desarrollo de hipocalcemia, en nuestro estudio no hubo ningún paciente al que se le extirparan más de una glándula, dato que fue confirmado tras revisar de manera individual las hojas quirúrgicas y las de anatomía patológica. Si se tiene en cuenta lo que se describe en la literatura, donde la mayoría de estudios y revisiones exponen que con sólo una glándula paratiroidea normofuncionante se puede mantener unas cifras de calcemia adecuadas (18), es inesperada la incidencia de hipoparatiroidismo transitorio y permanente observado en nuestro estudio. La explicación más plausible es que probablemente en los pacientes afectos, las glándulas hayan padecido isquemia parcial o total a pesar de no haber sido extirpadas.

Destaca en nuestro estudio una incidencia de hipoparatiroidismo permanente superior a la gran mayoría de estudios donde suele ser inferior al 2% (1). Una posible explicación podría ser el hecho de que al tratarse de un centro de referencia, los pacientes que son sometidos a una intervención quirúrgica en nuestro centro, son de elevada complejidad, aumentando el riesgo de lesión. También se ha de tener en cuenta que algunos pacientes que fueron sometidos a una TT durante el año 2008-2009, fueron excluidos del estudio por no haberse solicitado en las analíticas de control las cifras de calcio iónico tras la cirugía, por lo que sus datos no se han utilizado para la comparación de las muestras. Estos pacientes, en su inmensa mayoría, no presentaron un descenso significativo en la calcemia y no requirieron suplementos de calcio ni vitamina D, por lo que no se les realizó un control tan estrecho de la calcemia. Así pues, es probable que si estos pacientes hubiesen sido incluidos, el porcentaje de hipoparatiroidismo definitivo hubiese sido inferior.

Como ha sido comentado previamente, el factor de riesgo más importante para la aparición de hipoparatiroidismo permanente es la TT. No obstante, sería interesante analizar, tras observar los resultados obtenidos en nuestro estudio, la evolución de los pacientes intervenidos que presenten una ERC. Como

hemos mencionado anteriormente, 2 de los 3 pacientes que padecían ERC en nuestro estudio, estaban previamente en tratamiento con calcio y vitamina D por lo que la evaluación de hipoparatiroidismo en estos pacientes está artefactuada. El único paciente con ERC que no estaba con este tratamiento sí presentó la citada complicación. Aunque no existen referencias directas en la literatura, existen varias explicaciones del porqué la ERC podría verse relacionada con el hipoparatiroidismo definitivo. Por un lado, la insuficiencia renal se considera un factor de riesgo independiente para el desarrollo de arteriosclerosis (31). Por otro lado son pacientes que están expuestos a un mayor estrés oxidativo y a procesos tales como la calcificación vascular en contexto de alteraciones en el metabolismo fosfocálcico contribuyendo a la formación de la placa de ateroma (32). Por lo tanto, el riesgo de devascularización de las glándulas paratiroides es probablemente superior en estos pacientes dado que las arterias que las irrigan ya están afectadas de base. Otro factor a tener en cuenta es que los pacientes que padecen ERC tienen una capacidad reducida para la conversión de calcidiol a calcitriol secundario a una menor actividad de la enzima 1- α -hidroxilasa. Esto se asocia a una menor capacidad para la absorción de calcio intestinal lo que a su vez supone un potente estímulo para la secreción de PTH. Consecuentemente se desarrolla un hiperparatiroidismo secundario por hiperplasia glandular que precisa mayor irrigación vascular (33). Si tenemos en cuenta ambos factores: la hiperplasia de la glándula paratiroidea que precisa de una mayor irrigación junto con una vascularización comprometida de base, es lógico pensar que la isquemia de la glándula se produzca con mayor facilidad tras su manipulación. Sería muy interesante analizar de forma prospectiva este factor en próximos estudios, dado que con el número tan reducido de pacientes que presentaron hipoparatiroidismo permanente y el hecho de que 2 de los 3 pacientes con ERC ya estaban en tratamiento, no se ha podido obtener un resultado estadísticamente significativo.

Es obligatorio comentar la elección del calcio iónico como único parámetro para la definición de hipocalcemia, dado que es la variable determinante en la valoración de los resultados obtenidos en nuestro estudio. Como ha sido mencionado anteriormente, en nuestro estudio hemos definido la hipocalcemia

como un calcio iónico por debajo de 0,85mmol/L. Éste ha sido el punto de corte que clásicamente se ha utilizado en nuestro centro por ser el utilizado en algunos de los textos de referencia (34) ya que partir de este valor es muy habitual objetivar la aparición de síntomas y la necesidad de administrar tratamiento corrector. No obstante, destaca la variación en la definición de hipocalcemia según los diferentes estudios (8); incluso en algunos estudios se define únicamente como hipocalcemia la presencia de síntomas sugestivos (35).

En nuestro estudio hemos elegido la utilización de calcio iónico vs el total corregido por proteínas por un motivo: en las determinaciones analíticas realizadas mediante el laboratorio que analiza las extracciones urgentes (son aquellas que se emplean en la sala de reanimación posquirúrgica), en muchas de las ocasiones no se solicitaron las proteínas totales, por lo que el calcio total no se podía corregir, mientras que el calcio ionizado estaba presente en la mayoría de analíticas. Por este motivo, el calcio iónico era la única forma fiable para realizar la comparación entre la mayoría de las muestras. Hemos de decir que el laboratorio de nuestro centro no mide directamente el calcio iónico si no que lo calcula de manera indirecta mediante una fórmula que lo estima a partir de la calcemia total ($[(6,25 \times \text{Ca tot mg/dl}) - (\text{prot g/dl} \times 3/8)]/(\text{prot g/dl}+6,5)$). Obviamente esto comporta una serie de limitaciones teniendo en cuenta que el calcio ionizado puede estar en discordancia con la calcemia total en ciertas circunstancias: alteraciones de equilibrio ácido-base (produciéndose un aumento en la concentración de calcio iónico en casos de acidosis), alteración de la albuminemia (en casos de quemados extensos, desnutrición, síndrome nefrótico); modificación de la concentración sérica de globulinas (mieloma), y modificación en la concentración sérica de tampones fisiológicos como el citrato (característico de las transfusiones) y bicarbonato y otros compuestos como el lactato y el acetato (36; 37). Dado que ninguno de nuestros pacientes presentó ninguna de estas complicaciones, consideramos que la determinación del calcio iónico ha sido una manera suficientemente fiable para comparar las muestras.

Desafortunadamente, no hemos incluido en el análisis estadístico las cifras de fosfato, puesto que en pocos pacientes se solicitaron de manera rutinaria en el postoperatorio inmediato. En aquellos en los que se solicitó y que presentaron hipocalcemia significativa, se evidenciaba niveles superiores de fosfato en sangre: ambos datos combinados son altamente sugestivos de disfunción paratiroidea. No obstante, para la evolución y el tratamiento del hipoparatiroidismo, las cifras de calcio desempeñan un papel más importante.

CONCLUSIONES

- La incidencia de hipocalcemia postoperatoria en nuestro centro en los pacientes sometidos a cirugía tiroidea en el año 2008-2009 fue del 43,5%.
- Los factores asociados al desarrollo de hipocalcemia postoperatoria en nuestro estudio han sido la TT como factor de riesgo vs la HT, y el peso como factor protector.
- La incidencia de hipoparatiroidismo permanente en los pacientes de nuestro estudio ha sido del 10,8%.
- Los factores de riesgo para el desarrollo de hipoparatiroidismo permanente en nuestro estudio han sido la TT vs HT y la ERC.

REFERENCIAS

1. Ludovico R, Avenia N, Benante 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: 271-276
2. Ríos-Zambudio A, Rodríguez J, Riquelme J et al. Prospective study of postoperative complications after total thyroidectomy for multinodular goiters by surgeons with experience in endocrine surgery. *Ann of Surg.* 2004; 240:18-25
3. Friguglietti CU, Lin CS, Kulcsar MA. Total thyroidectomy for benign thyroid disease. *Laryngoscope.* 2003;113(10):1820-1826.
4. Bellantone R, Pio C, Bossola M et al. Total thyroidectomy for management of benign thyroid disease: review of 526 cases. *World J Surg.* 2002; 26:1468–1471
5. Youngwirth L, Benavidez J, Sippel R et al. Parathyroid hormone deficiency after total thyroidectomy: incidence and time. *J Surg Res.* 2010;163(1):69-71.
6. 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): 237-341
7. Pattou F, Combemale F, Fabre S, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome. *World J Surg.* 1998; 22(7):718-24.
8. Mehanna HM, Jain A, Randeva H et al. Postoperative hypocalcemia-The difference a definition makes. *Head Neck.* 2010; 32 (3): 279-283
9. Cooper, MS, Gittoes, NJL. Diagnosis and management of hypocalcemia. *BMJ.* 2008;336 (7656):1298-1302
10. Thakker RV. Hypocalcemia: Pathogenesis, differential diagnosis, and management. In: *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* American Society of Bone and Mineral Research, sixth edition 2006; 35:213.

11. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Intern Med.* 2000;160:526-534
12. Harness JK, Organ CHJ, Thompson NW. Operative experience of US general surgery residents in thyroid and parathyroid disease. *Surgery.* 1995;118:1063-1070.
13. de Andrade Sousa A, Salles JM, Soares JM et al. Course of ionized calcium after thyroidectomy. *World J Surg.* 2010; 34(5):987-992.
14. Alía P, Moreno P, Rigo R et al. Postresection parathyroid hormone and parathyroid hormone decline accurately predict hypocalcemia after Thyroidectomy. *Am J Clin Pathol.* 2007;127:592-597
15. Lombardi CP, Raffaelli M, Princi P et al. Early prediction of postthyroidectomy hypocalcemia by one single iPTH measurement. *Am J Surg.* 2004; 136 (6): 1236-1241
16. Tomusch 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 (1): 1335-1341
17. Pisanu A, Piu S, Cius A et al. Hypocalcemia following total thyroidectomy: early factors predicting long-term outcome. *G Chir.* 2005; 26 (4):131-134
18. Sasson AR, Pingpank JF, Wetherington RW, et al. Incidental parathyroidectomy during thyroid surgery does not cause transient symptomatic hypocalcaemia. *Arch Otolaryngol-Head Neck Surg.* 2001;127: 304–308
19. Erbil Y, Barbaron U, Issever H. Predictive factors for recurrent laryngeal nerve palsy and hypoparathyroidism after thyroid surgery. *Clin Otolaryngol.* 2007; 32(1):32-37
20. Osmólski A, Trankie Z, Osmólski R. Complications in Surgical Treatment of thyroid disease. *Otolaryngol Pol.* 2006. 60(2): 165-170
21. McHenry CR, Speroff T, Wentworth D, Murphy T. Risk factors for postthyroidectomy hypocalcemia. *Surgery.* 1994; 116(4):641-647.
22. Demeester-Mirkine N, Hooghe L, Van Geertruyden J, De Maertelaer V. Hypocalcemia after thyroidectomy. *Arch Surg.* 1992; 127(7):854-858.

23. Lombardi CP et al. Parathyroid hormone levels 4 hours after surgery do not accurately predict post-thyroidectomy hypocalcemia. *Surgery*. 2006; 140 (6): 1016-1023
24. Zayna S. Nahas, BS; Tarik Y. Farrag, MD; Frank R. Lin et al. A Safe and Cost-Effective Short Hospital Stay Protocol to Identify Patients at Low Risk for the Development of Significant Hypocalcemia After Total Thyroidectomy. *Laryngoscope*. 2006; 116:906–910
25. Roh J.-L., Park C.I. Routine oral calcium and vitamin D supplements for prevention of hypocalcemia after total thyroidectomy; *Am J Surg*. 2006; 192(5):675-678
26. Tartaglia F, Giuliani A, Sgueglia M, et al. Randomized study on oral administration of calcitriol to prevent symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy. *Am J Surg*. 2005; 190 (3):424-429.
27. Erbil Y 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
28. Erbil Y. et al. Predictive value of age and serum parathormone and vitamin D3 levels for postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy for nontoxic multinodular goiter. *Arch Surg*. 2007; 142(12):1182-1187
29. Vaiman M, Nagibin A, Olevson J. Complications in primary and completed thyroidectomy. *Surg Today*. 2010; 40(2):114-118.
30. Erbil Y, Barbaros U, Ozbey N et al. Risk factors of incidental parathyroidectomy after thyroidectomy for benign thyroid disorders. *Int J Surg*. 2009; 7(1):58-61.
31. Kundhal K, Lok E. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract*. 2005; 101 (2): c47-52
32. Rennenberg RJ, Kessels AG, Schrgers LJ, van Engelshoven JM, de Leeuw PW, KroonAA: Vascular calcifications as a marker of increased cardiovascular risk: a metaanalysis. *Vasc Health Risk Manag*. 2009; 5:185-197.
33. Lorenzo Sellares V, Torregrosa V. Changes in mineral metabolism in stage 3, 4, and 5 chronic kidney disease (not on dialysis). *Nefrologia*. 2008; 28 Suppl 3:67-78.

34. Marazuela M, Arranz A. Hipcalcemia. Déficit de vitamina D en el adulto. En: Manual del Residente de Endocrinología y Nutrición. Ed: SEEN 2009. Cáp: 14. Página: 195
35. Szubin L, Kacker A, K akani R, et al. The management of post thyroidectomy hypocalcemia. Ear Nose Throat J 1996; 75:612–616.
36. Gidenne S, Vigezzi J.F., Delacour H, et al. Dosage direct du calcium ionisé plasmatique ou estimation par calcul: intérêts et limites. Ann Biol Clin. 2003; 61: 393-399
37. Calvi L.M., Bushinsky D.A. When is it Appropriate to Order an Ionized Calcium? J Am Soc Nephrol. 2008; 19:1257-1260

TABLAS

Tabla 1. Clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica (ERC) según las guías K/DOQI 2002 de la National Kidney Foundation.		
Estadio	Descripción	FG (ml/min/1,73 m²)
I	1 Daño renal con FG normal	≥ 90
II	Daño renal con FG ligeramente disminuido	60-89
III	FG moderadamente disminuido	30-59
IV	FG gravemente disminuido	15-29
V	Fallo renal < 15 ó diálisis	<15

Tabla 2. Características de los pacientes, tipo de cirugía y glándulas paratiroideas preservadas	
Género	
- Mujer	n = 40 (87%)
- Hombre	n = 6 (13%)
Edad (años)	50,4 ± 14,6
Peso (kg)	68,8 ± 10,1
Talla (m)	1,67 ± 0,3
IMC (kg/m²)	26,1 ± 3,99
Enfermedad de base	
- Neoplasia	n = 21 (47%)
- BMN no T	n = 14 (30%)
- Nódulo	n = 8 (17%)
- BMNT	n = 2 (4%)
- E. Graves	n = 1 (2%)
Tipo de intervención	
- TT	n = 37 (80%)
- HT	n = 9 (20%)
Gl. PTH	
- 3	n = 5 (11%)
- 4	n = 41 (89%)
ERC	
- No ERC	n = 43 (93%)
- ERC estadio III	n = 1 (2%)
- ERC estadio IV	n = 2 (4%)

IMC: índice de masa corporal; TT: tiroidectomía; HT: hemitiroidectomía; Gl.PTH: glándulas paratiroideas; ERC: enfermedad renal crónica; BMN no T: bocio multinodular no tóxico; BMNT: bocio multinodular no tóxico.

Tabla 3. Factores de riesgo potencialmente asociados a la aparición de hipocalcemia posquirúrgica; Análisis bivariante.			
VARIABLES	No Hipocalcemia n= 26 (56,5%)	Hipocalcemia n= 20 (43,5%)	p
Género			
- Mujer (n=40)	21 (52,5%)	19 (47,5%)	0,212
- Hombre (n =6)	5 (83,3%)	1 (16,7%)	
Edad (años)	52,4 ± 12	48,4 ± 17,2	0,38
Peso (kg)	72,31 ± 10,9	65,2 ± 9,3	0,022
Talla (m)	1,74 ± 0,59	1,6 ± 0,06	0,243
IMC (kg/m²)	27,19 ± 4,57	24,9 ± 3,4	0,074
Enfermedad de base			
- Neoplasia	12 (57,1%)	9 (42,9%)	0,054
- BMN no T	5 (35,7%)	9 (64,3%)	
- Nódulo	7 (87,5%)	1 (12,5%)	
- BMNT	2 (100%)	0 (0%)	
- E. Graves	0 (0%)	1 (100%)	
Tipo de intervención			
- TT	18 (49%)	19 (51%)	0,057
- HT	8 (88,9%)	1 (11,5%)	
GI. PTH			
- 3	3 (60%)	2 (40%)	1.00
- 4	23 (56%)	18 (44%)	
ERC			
- No ERC	24 (55,8%)	19 (44,2%)	1.00
- ERC estadio III	1 (100%)	0 (0%)	
- ERC estadio IV	1 (50%)	1 (50%)	

IMC: índice de masa corporal; TT: tiroidectomía; HT:hemitiroidectomía; GI.PTH: glándulas paratiroideas; ERC: enfermedad renal crónica; BMN no T: bocio multinodular no tóxico; BMNT: bocio multinodular no tóxico.

Tabla 4. Factores de riesgo asociados a la aparición de hipocalcemia postoperatoria: Resultados del análisis multivariante mediante regresión logística.

Variables	<i>p</i>	OR (I.C. 95%)
Tipo de intervención	0,037	11,9 (1.2-121)
Peso	0,023	0,92 (0,86-0,99)
Enfermedad de base	0,17	-----