

UNIVERSIDAD DE GRANADA

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía y sus especialidades

2023



PROGRAMA DE MEDICINA CLÍNICA Y SALUD PÚBLICA

TESIS DOCTORAL

**VALOR DEL GRADIENTE DE DESCENSO DE PARATHORMONA Y DEL NÚMERO
DE PARATIROIDES IDENTIFICADAS EN LA PREDICCIÓN PRECOZ DE
HIPOCALCEMIA TRAS TIROIDECTOMÍA TOTAL**

Doctorando:

JENNIFER TRIGUERO CABRERA

Directores:

JESUS MARÍA VILLAR DEL MORAL
JUAN IGNACIO ARCELUS MARTÍNEZ

Tutor:

JUAN IGNACIO ARCELUS MARTÍNEZ

El Dr. Jesús María Villar del Moral, Jefe de Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada y Profesor Asociado del Departamento de Cirugía y sus Especialidades de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada,

CERTIFICA:

Que el presente trabajo, titulado: **"Valor del gradiente de descenso de parathormona y del número de paratiroides identificadas en la predicción precoz de hipocalcemia tras tiroidectomía total"** elaborado por D^{ña} Jennifer Triguero Cabrera, se ha realizado bajo mi dirección en el Departamento de Cirugía y sus Especialidades de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, planteando unos objetivos adecuados e innovadores, desarrollando una metodología científica correcta y que concluye con resultados de indudable interés. Por todo ello, considero que se encuentra en condiciones óptimas para su presentación y defensa pública ante un Tribunal para optar al Grado de Doctor, cumpliendo todos los requisitos y criterios de calidad científica.

Y para que así conste y obre los efectos oportunos, firmo la presente en Granada, a 6 de febrero de 2023.

Firmado por VILLAR DEL MORAL JESUS
MARIA - ***6450** el día 05/02/2023
con un certificado emitido por AC
FNMT Usuarios

Jesús María Villar del Moral.

El Dr. Juan Ignacio Arcelus Martínez, Facultativo Especialista de Área del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada y Profesor Titular del Departamento de Cirugía y sus Especialidades de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada,

CERTIFICA:

Que el presente trabajo, titulado: **“Valor del gradiente de descenso de parathormona y del número de paratiroides identificadas en la predicción precoz de hipocalcemia tras tiroidectomía total”** de D^o Jennifer Triguero Cabrera, se ha realizado bajo mi dirección en el Departamento de Cirugía y sus Especialidades de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, planteando unos objetivos adecuados e innovadores, desarrollando una metodología científica correcta y que concluye con resultados de indudable interés. Por todo ello, considero que se encuentra en condiciones óptimas para su presentación y defensa pública ante un Tribunal para optar al Grado de Doctor, cumpliendo todos los requisitos y criterios de calidad científica.

Y para que así conste y obre los efectos oportunos, firmo la presente en Granada, a 6 de febrero de 2023.

ARCELUS
MARTINEZ
JUAN
IGNACIO -
24156363S

Firmado digitalmente por ARCELUS
MARTINEZ JUAN IGNACIO -
24156363S
Número de reconocimiento (DN):
c=ES,
serialNumber=+DCS-24156363S,
givenName=JUAN IGNACIO,
sn=ARCELUS MARTINEZ,
cn=ARCELUS MARTINEZ JUAN
IGNACIO - 24156363S
Fecha: 2023.02.06 12:19:07 +01'00'

Juan Ignacio Arcelus Martínez.

El doctorando / The *doctoral candidate* [**Jennifer Triguero Cabrera**] y los directores de la tesis / and the thesis supervisor/s: [**Jesús María Villar del Moral y Juan Ignacio Arcelus Martínez**]

Garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

/

Guarantee, by signing this doctoral thesis, that the work has been done by the doctoral candidate under the direction of the thesis supervisor/s and, as far as our knowledge reaches, in the performance of the work, the rights of other authors to be cited (when their results or publications have been used) have been respected.

Lugar y fecha / Place and date:

Granada, 6 de febrero de 2023

Director/es de la Tesis / Thesis supervisor/s;

Doctorando / Doctoral candidate:



Firma / Signed



Firma / Signed

*A mis padres, hermana y abuelos...
A mi tío, allá donde esté...
A Javi, mi compañero de vida...
A mis incondicionales...*

*“Declara el pasado,
diagnostica el presente,
pronostica el futuro.
Practica estos actos”*

HIPÓCRATES

*“La cirugía tiene cinco funciones:
eliminar lo superfluo,
restaurar lo que se ha dislocado,
separar lo que se ha unido,
reunir lo que se ha dividido
y reparar los defectos de la naturaleza”.*

AMBROISE PARÉ

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer a todas aquellas personas que de alguna manera u otra han contribuido a que este trabajo haya sido posible y haya llegado a su fin. Me gustaría dedicarla a todos los que me han apoyado en mis momentos difíciles.

En primer lugar, a mi director de Tesis, Jesús Villar del Moral, por creer en mí y en este proyecto, que, aunque se ha prolongado en el tiempo, por fin ve la luz. Por su infinita paciencia y disponibilidad diaria, por tantas horas de dedicación, y sobre todo por haber logrado sacar lo mejor de mí durante todos estos años. Por despertar en mí el interés investigador, motivarme e impulsarme a realizar este trabajo. Sin él, nada de esto hubiese sido posible. Echaré de menos esta etapa.

Agradecer también a mi codirector y tutor de Tesis, Juan Ignacio Arcelus Martínez, su apoyo incondicional durante todos estos años, su gran cariño y sus sabios consejos, ideas y sugerencias. Con él, he aprendido la importancia del esfuerzo, la constancia y el trabajo diario.

A mis compañeros y amigos del Servicio de Cirugía General del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, y en concreto a mi unidad de Cirugía Esófagogástrica y Bariátrica por su apoyo diario en este apasionante y complicado mundo que es la Cirugía. A la Unidad de Cirugía Endocrina al completo, por su colaboración e implicación con este proyecto.

Mención especial a mis coerres y amigas Mónica y Selene, por su amistad, apoyo y capacidad de escucha, habéis sido muchas cosas, pero sobre todo mi gran descubrimiento en una de las mejores etapas de mi vida. A mi “Aquelarre” de brujitas quirúrgicas y mi “Combi Completa”, por brindarme las mejores herramientas extrahospitalarias para la gestión del estrés en los peores momentos, sois especiales. A Nuria, por escucharme siempre y ser un ejemplo como profesional y persona. A mi “mentora”, Ana García, por todo lo que me ha enseñado, por su confianza, por sacar lo mejor de mí y por su interés y preocupación durante mi formación como especialista.

A Manuela Expósito, por su profesionalidad y ayuda con el análisis estadístico, siempre disponible para facilitarnos todo lo que hemos necesitado.

A Carlos, por sus “tutoriales” que me han salvado en la fase final de este complicado y elaborado trabajo.

Agradecer también a mi tierra, Benamaurel, donde están mis mejores amigas y amigos, que me llenan de vida y alegría con sus sonrisas, en especial a mi amiga y hermana Pili.

A mis padres, por el esfuerzo que ha supuesto para ellos mi formación, por su apoyo constante e incondicional y por estar siempre a mi lado. Sois mi mayor ejemplo a seguir y esto es gracias a vosotros. A mi hermana, por ser la mejor persona que conozco y un apoyo tan grande para mí, a pesar de ser tan diferentes.

A mis abuelos, por su cariño y preocupación constante. Os admiro. A mi tío, por estar siempre conmigo desde donde esté. A mis primas, y a toda mi familia y familia política, por creer en mí siempre.

A Javi, mi compañero de vida, la persona más importante de mi vida. Su paciencia, sus palabras y su apoyo diario han sido parte fundamental de este proyecto. Él también ha formado parte de los mejores y sobre todo de los peores momentos durante la elaboración de esta tesis doctoral. A él en especial le dedico este trabajo.

ABREVIATURAS UTILIZADAS EN ORDEN ALFABÉTICO

- **ABC:** Área Bajo la Curva.
- **ASA:** *American Society of Anesthesiologists.*
- **ATA:** *American Thyroid Association.*
- **AUROC:** Area Under Receiver Operating Characteristic.
- **BAETS:** *British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons.*
- **BMN:** Bocio Multinodular.
- **Ca 2+:** Iones de calcio
- **CEI:** Comité Ético de Investigación Provincial de Granada.
- **Curva ROC:** *Receiver Operating Characteristic*
- **DE:** Desviación Estándar
- **dL:** Decilitro
- **FIV:** Factor de Inflación de la Varianza
- **g:** Gramo
- **HTA:** Hipertensión arterial
- **HUVN:** Hospital Universitario Virgen de las Nieves.
- **IC:** Intervalo de Confianza
- **IMC:** Índice de Masa Corporal
- **IPVS:** *Index of Parathyroid Viability Score*
- **Kg:** kilogramo
- **L:** Litro
- **m²:** metro cuadrado
- **mEq:** Miliequivalente
- **mg:** Miligramo

- **mL:** Mililitro
- **Mm:** Milímetro
- **Mmol:** Milimol
- **mUI:** Miliunidades internacionales
- **ng:** Nanogramo
- **nm:** Nanómetro
- **Nº GPI:** Número de glándulas paratiroides identificadas
- **NuGra scale:** Número de paratiroides identificadas y Gradiente de descenso relativo de parathormona.
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- **OR:** *Odds Ratio*
- **PAAF:** Punción Aspiración con Aguja Fina.
- **pg:** Picogramo
- **PGRIS:** Parathyroid Glands Remaining In Situ.
- **PTH:** Hormona paratiroidea o parathormona
- **PTHi:** Hormona paratiroidea intacta
- **Δ %[PTHi]:** gradiente de descenso relativo de PTHi
- **RI:** Rango Intercuartílico
- **TSH:** Tirotropina
- **UI:** Unidades Internacionales
- **VPP:** Valor Predictivo Positivo
- **Vs:** versus
- **μ g:** Microgramo

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La tiroidectomía total es la técnica quirúrgica más habitualmente empleada para el manejo de la enfermedad benigna bilateral y maligna del tiroides. El hipoparatiroidismo constituye su complicación más frecuente, y contribuye a aumentar la morbilidad y los costes económicos asociados a dicho procedimiento. Se produce como consecuencia de la pérdida de función –transitoria o permanente– de las glándulas paratiroides tras la cirugía. Aunque esta disfunción glandular suele derivar en hipocalcemias leves y transitorias, en un porcentaje no desdeñable de casos puede ser un cuadro grave con riesgo vital para el paciente, o mantenerse permanentemente. Por ello, la posibilidad de predecir esta complicación de forma precoz, fiable, y simple cobra especial importancia.

Han sido numerosos los factores identificados como predictores de hipoparatiroidismo, los más relevantes relacionados con el tipo de intervención quirúrgica y con parámetros bioquímicos del postoperatorio precoz. El objetivo del estudio es detectar dichos factores, desarrollar una escala predictora de dicha complicación a partir de los más predictivos, y validarla posteriormente en una cohorte independiente de pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio prospectivo y unicéntrico, realizado sobre una cohorte de pacientes consecutivos sometidos a tiroidectomía total por cualquier indicación. Los pacientes intervenidos entre mayo de 2012 y septiembre de 2015 formaron el grupo de estudio, y los operados entre noviembre de 2015 y octubre de 2016 un grupo de validación. Se excluyeron los enfermos menores de 14 años, los sometidos a cirugía

de totalización, con patología paratiroidea concomitante, en tratamiento sustitutivo con calcio o bifosfonatos, que precisaran reintervención por sangrado, con falta de datos relevantes o seguimiento incompleto.

Se recogieron datos demográficos, clínicos, bioquímicos, quirúrgicos y del postoperatorio. Se calculó la incidencia de hipocalcemia postoperatoria y de hipoparatiroidismo permanente. Se realizó un análisis bivariante y multivariante para identificar factores predictores independientes de hipocalcemia, que fueron usados para crear una escala predictora. Ésta se validó posteriormente en un set independiente de pacientes. Su capacidad predictiva se determinó mediante el cálculo del área bajo la curva ROC.

RESULTADOS

Se incluyeron 352 y 118 pacientes en el grupo de estudio y validación, respectivamente. En el primero, 73 enfermos (20,7%) desarrollaron hipocalcemia analítica, siendo sintomática en 43 de ellos (12,2% del total). El seguimiento a largo plazo detectó hipoparatiroidismo permanente en 11 casos (3,1%).

Los resultados del análisis bivariante revelaron que entre los pacientes hipocalcémicos del grupo de estudio, la adición de disección cervical fue más frecuente (16,4% vs 10,4%; $p=0,036$), la cirugía más prolongada ($p=0,038$), y fueron mayores el número de glándulas paratiroides identificadas ($p=0,001$) y el gradiente de descenso de parathormona (PTH) del pre al postoperatorio (84,4% vs 24,4%; $p<0,001$). También lo fue el porcentaje de pacientes que sufrieron paratiroidectomía accidental (17,8% vs 5,7%; $p=0,002$). Por otro lado, las cifras

absolutas de PTH intacta a las 4 horas tras finalizar la cirugía fueron menores en el grupo de casos con hipocalcemia ($p < 0,001$). El número de paratiroides identificadas durante la cirugía se mostró altamente predictivo, con una relación lineal y directa con el riesgo de hipocalcemia postoperatoria. Dicho riesgo con una, dos, tres y cuatro glándulas identificadas fue del 9,4, 15, 24,4 y 34,8%, respectivamente.

Las variables incluidas en estudio multivariante fueron el tipo de intervención quirúrgica realizada, el número de glándulas paratiroides identificadas, el gradiente de descenso de PTH, y la paratiroidectomía accidental. Este modelo reveló como factores predictores independientes de hipocalcemia postoperatoria un mayor número de glándulas paratiroides identificadas y un más acusado gradiente de descenso de PTH.

Basado en ambas variables elaboramos una escala predictora de hipocalcemia analítica, denominada NuGra (Número de glándulas paratiroides identificadas-Gradiente de descenso relativo de PTH) *scale*. Su ecuación (exportable a hojas de cálculo y aplicaciones informáticas) permite el cálculo del riesgo individual de hipocalcemia para cada paciente. La capacidad predictiva que mostró el modelo fue alta (área bajo la curva ROC de 0,902, con intervalo de confianza de 0,857-0,947). Cuando se aplicó NuGra *scale* al grupo de validación, se obtuvo un área bajo la curva ROC de 0,956 con intervalo de confianza de 0,919-0,993, indicando un nivel de exactitud muy elevado.

CONCLUSIONES

Un mayor número de glándulas paratiroides visualizadas durante la tiroidectomía y un mayor gradiente de descenso relativo de PTH a las cuatro horas de la cirugía, son factores de riesgo independientes para el desarrollo de hipocalcemia posttiroidectomía.

La combinación de ambos parámetros, ha permitido la creación de una escala con alta capacidad para la predicción temprana del riesgo individual de hipocalcemia postoperatoria. NuGra *scale* ha sido validado en una muestra independiente de pacientes, obteniendo un nivel de exactitud muy elevado.

ABSTRACT

INTRODUCTION

Total thyroidectomy is the mainstay of therapy for bilateral benign and malignant thyroid disease. Hypoparathyroidism is the most frequent complication of total thyroidectomy, and it contributes to increase the morbidity and economics cost associated with this procedure. The main risk factor for its development is hypoparathyroidism, secondary to transitory or permanent parathyroid gland dysfunction after surgery. Usually, this gland dysfunction generates mild and transitory hypocalcaemia. However, a severe deficiency with high risk for the patient can occur in a considerable percentage of cases, including intact parathormone (iPTH) permanent deficiency. The possibility to perform an early, reliable and simple detection method for this complication becomes particularly important to prevent it.

A large number of predictors of hypoparathyroidism have been identified. The more relevant factors are related to the type of surgery and some early postoperative biochemical parameters. The objective of this study was to identify relevant factors for this complication, develop a hypocalcaemia predictive model, and validate it in an independent cohort of patients.

METHODS

An observational, single-center study was performed in a cohort of consecutive patients undergoing total thyroidectomy for any indication. The operations were carried out between May 2012 and September 2015 (study group) and between November 2015 and October 2016 (validation group). Exclusion criteria included age lesser than 14 years old, completion thyroidectomy, concomitant parathyroid

disease, patients on calcium or bisphosphonate supplementation therapy, and the need of emergent reoperation for hemorrhage. Patients with missed significant data or lost in the follow-up were also excluded.

Demographic, clinical, analytical, surgical and postoperative variables were collected. The incidence of postoperative hypocalcaemia and permanent hypoparathyroidism was calculated. Bivariate and multivariate analysis were performed to identify variables related to the development of laboratory-confirmed hypocalcaemia, and to detect independent predictors. Based on independent predictors of hypocalcaemia, we generated a predictive model using a multivariate logistic regression formula to calculate the hypocalcaemia risk of each patient. The model was subsequently applied to a validation cohort of patients. To assess the predictive power of our model, the area under the ROC curve was calculated.

RESULTS

During the study period, 352 and 118 patients were included in the study and validation group, respectively. A total of 73 patients (20.7%) developed postoperative laboratory-confirmed hypocalcaemia in study group, which was symptomatic in 43 subjects (12.2% of the total). During long-term follow-up, 11 patients (3.1%) developed permanent hypoparathyroidism.

Bivariate analysis results showed that in patients who developed hypocalcaemia, lymph node dissections were more frequent ($p=0.036$), the length of surgery was longer ($p=0.038$), the number of identified parathyroid glands was higher ($p=0.001$), and the gradient of PTH decline was higher ($p<0.001$). The percentage of patients

who had suffered an incidental parathyroidectomy was also higher ($p=0.002$). Finally, absolute postthyroidectomy iPTH levels at 4 hours after surgery were lower in patients who developed hypocalcaemia ($p<0.001$). A close and lineal relationship between the number of parathyroid glands identified intraoperatively and the development of postoperative hypocalcaemia was proven: a greater number of parathyroid glands identified was correlated with higher risk of this complication. This risk with one, two, three and four identified glands were respectively 9.4, 15, 23.4 and 34.8 percent, respectively.

The variables included in multivariate analysis were performance or not of lymph node dissection, the number of parathyroid glands identified during surgery, the gradient of PTH decline, and the incidental parathyroidectomy. This model demonstrated that the number of parathyroid glands identified and the gradient of PTH decline were independent predictors of postoperative hypocalcaemia.

Based on both variables, we named our scale for prediction of laboratory-confirmed hypocalcaemia as NuGra (Number of parathyroid glands identified- Gradient of decline) scale. Its formula (exportable to spreadsheets and computer programs) predicts the individual risk of each patient for developing hypocalcaemia. The predictive power of the model was high (AUROC 0.902, CI 0.857–0.947). When the NuGra scale was applied to the validation group, we obtained an AUROC of 0.956 (CI 0.919–0.993).

CONCLUSIONS

A greater number of parathyroid glands identified during total thyroidectomy, and a higher gradient of iPTH decline at 4h after surgery, are independent predictors of postoperative hypocalcaemia.

The combination of both parameters has allowed us the development of a predictive scale. This model predicts the individual risk of each patient for developing hypocalcaemia, with a high predictive power. NuGra scale was applied to a validation cohort of patients and it obtained very high accuracy level.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 . Recuerdo anatómico.....	2
1.1.1 Glándula tiroides.....	2
1.1.2 Glándulas paratiroides.....	3
1.2 . Técnica quirúrgica: tiroidectomía total.....	7
1.3 . Homeostasis del calcio.....	11
1.4 . Hipocalcemia postoperatoria.....	13
1.4.1 Definición.....	13
1.4.2 Incidencia.....	16
1.4.3 Fisiopatología.....	17
1.4.4 Relevancia clínica.....	20
1.4.5 Tratamiento.....	23
1.5 . Factores predictores de hipocalcemia.....	26
2. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.....	32
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	37
3.1. Hipótesis.....	39
3.2. Objetivos.....	39
3.1.1 Principal.....	39
3.1.2 Secundarios.....	39
4. MATERIALES Y MÉTODOS.....	41
4.1. Diseño del estudio.....	43

4.2. Población de estudio.....	43
4.2.1. Criterios de inclusión.....	43
4.2.2. Criterios de exclusión.....	44
4.3. Protocolo de estudio.....	44
4.3.1. Selección de pacientes.....	46
4.3.2. Evaluación preoperatoria.....	47
4.3.3. Intervención quirúrgica.....	47
4.3.4. Postoperatorio inmediato.....	49
4.3.5. Métodos de laboratorio.....	52
4.3.5.1. Determinación de calcio y proteínas totales.....	52
4.3.5.2. Determinación de PTH.....	52
4.3.5.3. Determinación de Vitamina D.....	53
4.3.6. Seguimiento.....	54
4.4. Variables analizadas.....	54
4.4.1. Variables demográficas y de estado de salud.....	54
4.4.2. Variables clínicas.....	55
4.4.3. Variables analíticas.....	56
4.4.4. Variables relacionadas con la intervención quirúrgica	57
4.4.5. Variables anatomopatológicas.....	57
4.4.6. Variables postoperatorias y de seguimiento.....	57
4.5. Recogida de datos.....	58
4.6. Posibles sesgos.....	59
4.7. Tamaño muestral.....	59
4.8. Análisis estadístico.....	60
4.9. Aspectos éticos.....	61

5. RESULTADOS.....	64
5.1. Población de estudio.....	66
5.1.1. Características basales del grupo de estudio.....	67
5.1.2. Análisis comparativo de los grupos de estudio y validación.....	72
5.2. Factores implicados en el desarrollo de hipocalcemia postquirúrgica. Estudio univariante.....	75
5.3. Factores independientes implicados en el desarrollo de hipocalcemia postquirúrgica. Estudio multivariante.....	83
5.3.1. Identificación intraoperatoria de glándulas paratiroides de hipocalcemia postoperatoria	84
5.3.2. Gradiente de descenso relativo y valores absolutos postoperatorios de parathormona.....	85
5.4. Modelo predictor de hipocalcemia: <i>NuGra</i> scale.....	87
5.5. Función paratiroidea postoperatoria. Hipoparatiroidismo permanente.....	91
6. DISCUSIÓN.....	97
6.1. Resultados clave.....	99
6.2. Interpretación de resultados.....	99
6.3. Generalizabilidad de los resultados del estudio.....	123
6.4. Limitaciones y fortalezas.....	123
6.5. Posibles líneas de investigación futuras.....	125
7. CONCLUSIONES.....	128

8. BIBLIOGRAFÍA.....	133
9. ANEXOS.....	152
Anexo I – Publicaciones derivadas/Difusión de resultados.....	154
Anexo II – Documento Consentimiento Informado de tiroidectomía.....	181
Anexo III – Aprobación Comité Ético de Investigación (CEI) Provincial de Granada	189
Anexo IV – Documento informativo al paciente.....	191
Anexo V – Documento Consentimiento Informado del participante.....	193

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Recomendaciones para reducir el riesgo de hipocalcemia postoperatoria.....	19
Tabla 2. Determinaciones analíticas preoperatorias protocolizadas en el estudio.....	46
Tabla 3. Clasificación ASA (<i>American Society of Anesthesiologists</i>) para estimar el estado físico preoperatorio del paciente.....	55
Tabla 4. Determinaciones de PTHi protocolizadas en el estudio.....	56
Tabla 5. Características demográficas del grupo de estudio y de validación.....	73
Tabla 6. Características clínicas del grupo de estudio y de validación.....	73
Tabla 7. Características quirúrgicas del grupo de estudio y de validación.....	74
Tabla 8. Datos anatomopatológicos y de seguimiento del grupo de estudio y de validación.....	75
Tabla 9. Posibles factores preoperatorios relacionados con el desarrollo de hipocalcemia analítica postoperatoria en el grupo de estudio. Análisis univariante.....	77
Tabla 10. Potenciales factores intraoperatorios relacionados con el desarrollo de hipocalcemia analítica en el grupo de estudio. Análisis univariante.....	78
Tabla 11. Potenciales factores postoperatorios relacionados con el desarrollo de hipocalcemia analítica en el grupo de estudio. Análisis univariante.....	79
Tabla 12: Relación entre el tipo de intervención quirúrgica y la paratiroidectomía accidental.....	80

Tabla 13: Relación entre el número de glándulas identificadas durante la tiroidectomía, la paratiroidectomía accidental y el autotrasplante de paratiroides.....	81
Tabla 14: Características de los pacientes en los que se realizó autotrasplante de paratiroides.....	81
Tabla 15. Regresión logística para el estudio de factores predictores independientes de hipocalcemia analítica.....	83
Tabla 16. Relación entre el número de glándulas paratiroides identificadas e incidencia de hipocalcemia analítica posquirúrgica.....	84
Tabla 17: Cálculo de <i>Odds Ratio</i> cruda para la relación entre el gradiente de descenso de PTHi y el riesgo de hipocalcemia postoperatoria.....	86
Tabla 18: Cálculo de <i>Odds Ratio</i> cruda para la relación entre el valor absoluto de PTHi a las 4 horas posttiroidectomía y el riesgo de hipocalcemia postoperatoria.....	86
Tabla 19. Posibles factores preoperatorios relacionados con el desarrollo de hipoparatiroidismo permanente en el grupo de estudio. Análisis univariante.....	92
Tabla 20. Potenciales factores intra y postoperatorios relacionados con el desarrollo de hipoparatiroidismo permanente en el grupo de estudio. Análisis univariante.....	93
Tabla 21: Análisis comparativo de los estudios que relacionan la influencia de la identificación intraoperatoria de las glándulas paratiroides en el desarrollo de hipocalcemia e hipoparatiroidismo.....	118

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Ubicación de las glándulas paratiroides según su frecuencia	4
Figura 2. Vascularización de las glándulas paratiroides. Esquema de la distribución más frecuente.....	6
Figura 3. Homeostasis del calcio.....	11
Figura 4. Fases del estudio.....	45
Figura 5. Aspecto macroscópico de las glándulas paratiroides superior e inferior derechas tras una tiroidectomía total con vaciamiento central y lateral.....	47
Figura 6: Aspecto macroscópico de las glándulas paratiroides izquierdas con adecuada vascularización tras la disección del lóbulo tiroideo izquierdo.....	48
Figura 7. Fórmula para la corrección de la calcemia.....	49
Figura 8. Algoritmo terapéutico de reposición de calcio.....	51
Figura 9. Diagrama del proceso de selección de los pacientes componentes del grupo de estudio.....	66
Figura 10. Distribución de la muestra por sexo en el grupo de estudio.....	67
Figura 11. Distribución del grupo de estudio según la edad.....	68
Figura 12. Histograma de frecuencias del IMC (kg/m ²) de la población de estudio.....	68

Figura 13. Riesgo anestésico según ASA en el grupo de estudio.....	69
Figura 14. Distribución de los pacientes según el diagnóstico endocrinológico preoperatorio.....	70
Figura 15. Distribución del número de glándulas paratiroides identificadas durante la tiroidectomía.....	71
Figura 16. Distribución del resultado del estudio anatomopatológico definitivo de la pieza quirúrgica.....	72
Figura 17. Relación entre el número de glándulas paratiroides identificadas y el riesgo de desarrollo de hipocalcemia analítica.....	85
Figura 18: Comparativa de las curvas ROC del gradiente de descenso relativo de PTHi y los valores absolutos de PTHi a las 4 horas postoperatorias para la predicción de hipocalcemia analítica.....	87
Figura 19. Curva ROC (<i>Receiver Operating Characteristic</i>) del modelo <i>NuGra scale</i> en el grupo de estudio.....	88
Figura 20. Curva ROC (<i>Receiver Operating Characteristic</i>) del modelo <i>NuGra</i> en el grupo de validación.....	89
Figura 21: Hoja de cálculo de Excel.....	90
Figura 22: Hoja de cálculo de Excel.....	91

1. INTRODUCCIÓN

La tiroidectomía total es la técnica quirúrgica de elección para el manejo de la enfermedad tiroidea benigna bilateral y de la enfermedad maligna de esta glándula. La hipocalcemia como manifestación de insuficiencia paratiroidea constituye su complicación más frecuente, con una incidencia que oscila entre el 1 y el 50% de los enfermos intervenidos¹⁻³, y contribuye a aumentar la morbilidad y los costes económicos asociados a dicho procedimiento⁴. Por ello, la posibilidad de predecir y detectar de forma precoz, fiable, y simple esta complicación cobra especial importancia.

El principal factor de riesgo para el desarrollo de hipocalcemia es el hipoparatiroidismo, que se produce como consecuencia de la pérdida de función de las glándulas paratiroides por lesión o devascularización durante la cirugía². Aunque esta disfunción glandular suele derivar en hipocalcemias leves y transitorias, en un porcentaje no desdeñable de casos puede ocasionar déficits graves con riesgo vital para el paciente⁵, o producir déficit permanente de hormona paratiroidea (PTH)⁶.

En esta introducción se realizará un recordatorio de la anatomía de las glándulas tiroideas y paratiroides (centrándonos en la vascularización de estas últimas), del papel de la PTH en la regulación metabólica del calcio, y de la técnica quirúrgica de la tiroidectomía total. Posteriormente se revisará la hipocalcemia tras tiroidectomía total como una de las principales complicaciones, centrándonos en los factores de predicción precoz de la misma descritos hasta el momento. Para

finalizar, se expondrán los aspectos más importantes del hipoparatiroidismo permanente.

1.1. RECUERDO ANATÓMICO.

1.1.1. Glándula tiroides

El tiroides es una glándula endocrina responsable de la producción de hormonas tiroideas y calcitonina, situada anterior al cartílago cricoides y a la tráquea, y ligeramente inferior a la laringe⁷. Su peso oscila entre 15 y 20 gramos en adultos⁸ y consta de dos lóbulos laterales unidos por un istmo. Puede haber una extensión craneal en la línea media conocida como lóbulo piramidal. El tiroides está rodeado por una delgada cápsula derivada de la fascia cervical profunda que continúa hasta el parénquima para formar tabiques fibrosos que dividen la glándula en lóbulos. Posteriormente, la capa media de la fascia cervical profunda se condensa para formar el ligamento suspensorio posterior de Berry que conecta ambos lóbulos al cartílago cricoides y los dos primeros anillos traqueales, haciendo que la glándula se mueva durante la deglución⁹. El tiroides es una glándula muy vascularizada con extensas anastomosis capsulares e intratiroides procedentes de las ramas arteriales que la irrigan en ambos lados: la arteria tiroidea superior (rama de la arteria carótida externa) que ingresa por el polo superior, y la arteria tiroidea inferior (rama del tronco tirocervical) que ingresa por la cara posterior de la zona media/inferior de la glándula. Pueden surgir ramas adicionales de las arterias faríngeas y traqueales. La arteria tiroidea ima es variable tanto en su existencia o no como en su origen (cayado aórtico o tronco braquiocefálico)⁷.

El drenaje venoso es variable y se produce a través de una red capsular de vasos que drenan hacia tres venas. Las venas tiroideas superior y media drenan las caras superior y media de la glándula hacia la vena yugular interna. La vena tiroidea inferior drena el polo inferior hacia las venas braquiocefálicas⁷⁻⁹. Estrechamente relacionados con las arterias, discurren dos nervios laríngeos con riesgo de lesión durante la cirugía: la rama externa del nervio laríngeo superior a nivel del polo superior del tiroides; y el nervio recurrente o laríngeo inferior, rama del nervio vago que discurre a nivel de su polo inferior y cara dorsal. Existen variaciones anatómicas de este nervio en relación a la arteria tiroidea inferior, que debemos conocer para evitar la alteración motora derivada de su lesión, que origina parálisis de la cuerda vocal ipsilateral con la consecuente disfonía y riesgo de broncoaspiración. En lesiones bilaterales puede producirse una obstrucción glótica con compromiso de la vía aérea⁹⁻¹¹.

1.1.2. Glándulas paratiroides.

Las glándulas paratiroides son estructuras nodulares de pequeño tamaño, de unos seis milímetros (mm) en su eje creaneocaudal⁸, localizadas generalmente sobre la cara posterior de la glándula tiroides. Suelen ser cuatro glándulas, si bien su número no es uniforme, existiendo un 18,6% de pacientes con un número diferente de glándulas según un reciente metanálisis¹²⁻³. Son las responsables de la producción de PTH, que juega un papel fundamental en la homeostasis del calcio. Las glándulas paratiroides superiores derivan del IV arco branquial y están usualmente localizadas en el tercio superior de la cara posterior del tiroides, cerca de la intersección entre el nervio laríngeo recurrente y la arteria tiroidea inferior. Dado que el recorrido durante su descenso es más corto, su localización suele ser

más constante. Las glándulas paratiroides inferiores descienden junto al timo desde el III arco branquial. Por tanto, tienen un recorrido más largo de descenso y su localización es más variable, pudiendo localizarse glándulas a lo largo de este trayecto cervicomedial. Sin embargo, su localización más frecuente es el polo inferior del tiroides, en las proximidades del ligamento tirotímico^{9,14}. A pesar de la variabilidad en su anatomía, con frecuencia existe una disposición simétrica entre la posición de las glándulas en los dos lados del cuello. La simetría de las glándulas superiores se encuentra en aproximadamente un 80% de los casos y en el 70% de las glándulas inferiores⁹⁻¹².

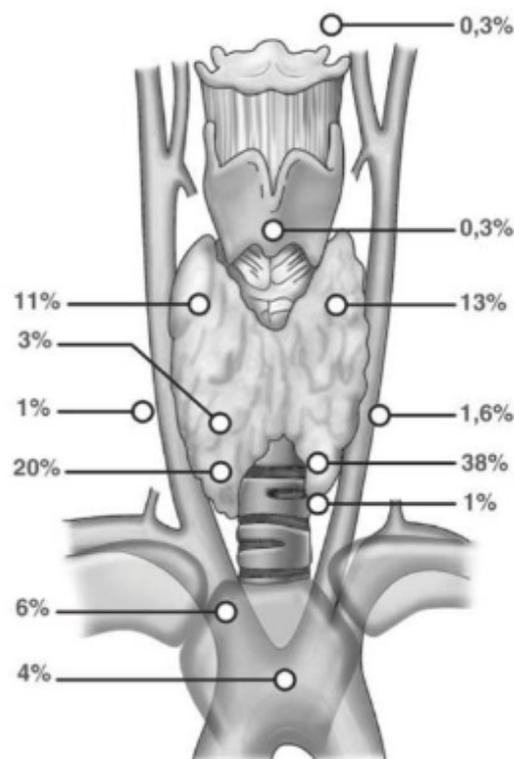


Figura 1: Ubicación de las glándulas paratiroides según su frecuencia. Tomada de: Tattera D, Wong LM, Vikse J, Sanna B, Pekala P, Walocha J, et al. *The prevalence and anatomy of parathyroid glands: a meta-analysis with implications for parathyroid surgery.* *Langenbecks Arch Surg* 2019; 404:63-70.

El aporte sanguíneo de estas glándulas presenta una gran variabilidad. Procede en el 80% de los casos de un sistema arterial único, en un 15% de una irrigación arterial doble y en el 5% restante de múltiples arterias interconectadas entre sí a través de anastomosis en relación con la cápsula tiroidea. Cada glándula posee una minúscula arteria terminal que se origina en la mayoría de los casos en la arteria tiroidea inferior. No obstante, en un 20% de pacientes, las glándulas superiores pueden irrigarse por ramas de la arteria tiroidea superior¹⁵. Su irrigación interna es una estructura vascular reticular, en íntima relación con el tiroides. En general, las glándulas paratiroides superiores tienen mayor riesgo de devascularización ya que las ramas que las irrigan son más cortas¹⁶.

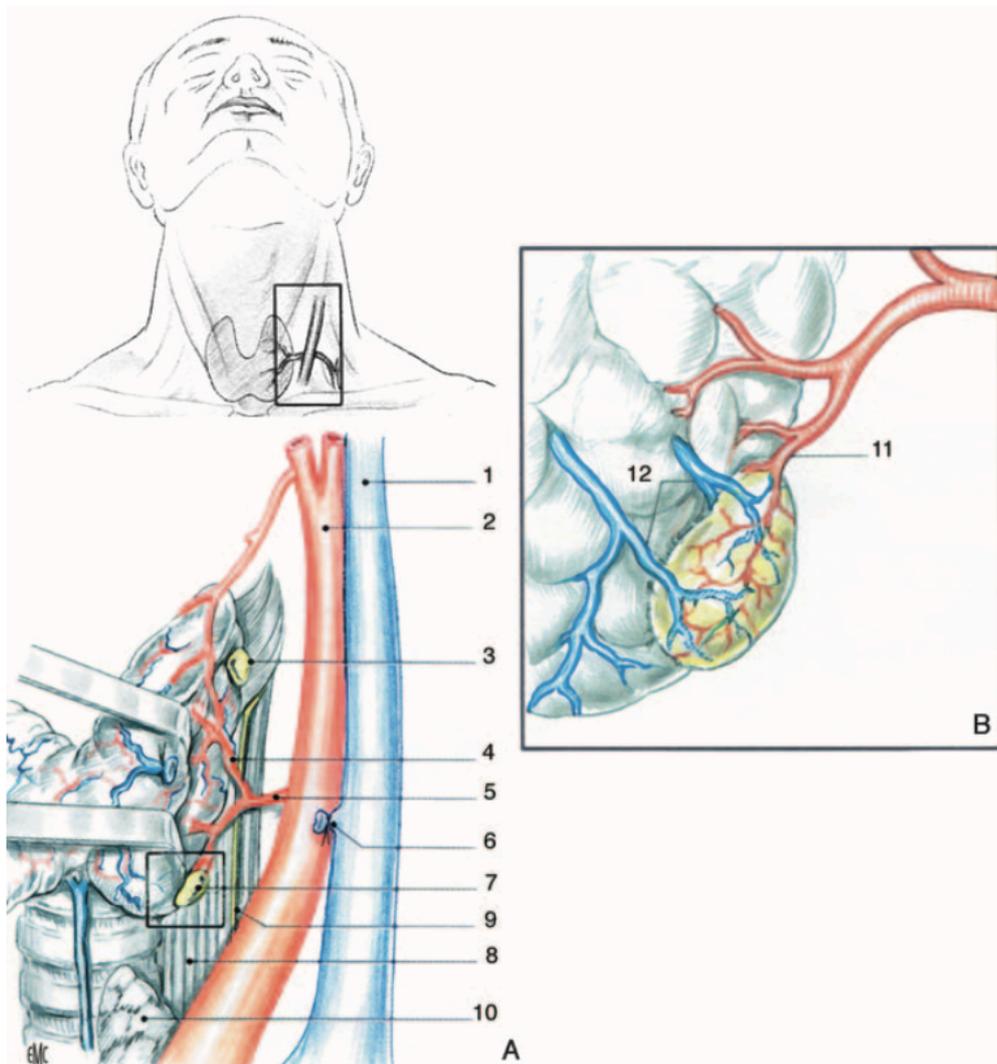


Figura 2: Vascularización de las glándulas paratiroides. Esquema de la distribución más frecuente. A) Visión de conjunto. B) Visión de cerca (glándula paratiroidea inferior). 1. Vena yugular interna; 2. Arteria carótida interna; 3. Glándula paratiroidea superior; 4. Arcada arterial; 5. Arteria tiroidea inferior; 6. Vena tiroidea media; 7. Glándula paratiroidea inferior; 8. Esófago; 9. Nervio laríngeo recurrente; 10. Asta tímica; 11. Arteria paratiroidea; 12. Venas paratiroides. *Tomada de: Guevara N, Castillo L, Santini J. Cirugía de las glándulas paratiroides. En Enciclopedia Médico- Quirúrgica. Madrid: Elsevier Masson; 2007. E- 46-465.*

El conocimiento exhaustivo de esta vascularización es de gran importancia, ya que su preservación durante la tiroidectomía ayudará a evitar el desarrollo de hipocalcemia postoperatoria. En 2012, Dackiw y Clark hicieron hincapié en la disección en un plano entre la cápsula tiroidea y la arteria tiroidea inferior, donde sus ramas deben ser ligadas y divididas al entrar en la cápsula tiroidea¹⁷. Más tarde,

otro estudio afirmó que la preservación bilateral de la vena tiroidea inferior reducía el riesgo de hipocalcemia¹⁸. En un reciente estudio con más de 1.000 pacientes sometidos a tiroidectomía, Park et al. describieron algunas estrategias para mejorar la preservación de la vascularización paratiroidea¹⁹. Establecieron como zona crítica el área del ligamento de Berry, donde hallaron vasos muy finos que en ocasiones presentaban un trayecto intracapsular. Por ello propusieron que dejar una pequeña porción de tejido tiroideo mejoraría su preservación y por ende los resultados. Asimismo, propusieron que, para evitar interrumpir el flujo sanguíneo descendente a la glándula, el vaso más cercano que la irrigara debía separarse de la glándula tiroides y ligarse a 1-2 mm por fuera de la glándula paratiroides.

El drenaje venoso de las glándulas paratiroides depende generalmente de venas satélites que discurren paralelas a los vasos arteriales. Finalmente drena en el sistema yugular interno tras desembocar previamente en una vena tributaria tiroidea¹⁶.

1.2. TÉCNICA QUIRÚRGICA: TIROIDECTOMÍA TOTAL

Se describirá brevemente la técnica de tiroidectomía total extracapsular^{9,20}

1. Previa anestesia general e intubación orotraqueal, con el paciente en decúbito supino, se eleva ligeramente el tronco y las rodillas, y se deflexiona la cabeza hasta conseguir una hiperextensión cervical. La incisión utilizada es la transversa descrita por Kocher, realizada sobre un pliegue cutáneo a un centímetro por debajo del borde inferior de cartílago cricoides. Posteriormente se incide el tejido celular subcutáneo y se secciona el músculo *platisma colli* hasta la fascia cervical media, de la que se disecan dos colgajos miocutáneos preservando las venas yugulares anteriores: el

superior se disecciona hasta el cartílago tiroideo, y el inferior hasta el *yugulum* esternal. A continuación, se secciona en la línea media la fascia cervical media y el plano de los músculos pretiroideos (esternocleidohioideos y esternotiroideos) para descubrir la cápsula tiroidea en el istmo.

Seguidamente, mediante disección roma y electrocoagulación se descubre la cara anterolateral del lóbulo tiroideo, y se inicia la disección del istmo y del eventual lóbulo piramidal. Tras esto, se procede a la disección del polo superior del tiroides, que comienza con la separación o sección del músculo esternotiroideo de la cápsula tiroidea y la posterior apertura del espacio cricotiroideo. En este punto se identifica el nervio laríngeo superior en el triángulo esternotiroilaríngeo, y se realiza la ligadura de las ramas del pedículo vascular superior a ras de la glándula para evitar la lesión del nervio. La disección y movilización del polo superior prosigue caudalmente hasta identificar la glándula paratiroides superior, que se disecciona cuidadosamente, preservando su vascularización capsular y su pedículo. Se luxa el hemitiroides y se procede al sellado de la vena tiroidea media si existe, continuando la disección del polo inferior del tiroides, identificando y preservando la glándula paratiroides inferior. Una vez movilizados ambos polos y retraído el lóbulo tiroideo hacia la línea media, se identifica el nervio laríngeo recurrente en la bisectriz del ángulo formado por la arteria tiroidea inferior y la tráquea. También puede identificarse en el surco traqueoesofágico (sobre todo en el lado izquierdo), o dorsal al tubérculo de Zuckerkandl, si existe. Por último, se liga la arteria tiroidea inferior lo más próximo a su entrada en la glándula, se disecciona el tiroides de la tráquea hasta el istmo y se procede del mismo modo con el lóbulo contralateral.

Previamente al cierre, es de suma importancia comprobar la hemostasia mediante una insuflación pulmonar forzada del paciente por parte del anestesista, que aumentará la presión venosa cervical y pondrá en evidencia una posible hemorragia por sellado venoso incompleto. Se suturan los músculos pretiroideos en la línea media con puntos sueltos reabsorbibles, dejando dos o tres centímetros libres sobre el hueco supraesternal para facilitar la evacuación de un posible hematoma. El *platysma colli* se sutura también con material reabsorbible. Actualmente el drenaje aspirativo se utiliza de forma selectiva, en muy pocos casos. Finalmente se sutura la piel.

Los principales factores determinantes de las complicaciones tras la tiroidectomía son la extensión de la misma y la experiencia del cirujano²⁰. Aunque la incidencia actual de morbilidad en cirugía tiroidea no es elevada, su aparición puede impactar seriamente sobre el paciente. La complicación más frecuente tras tiroidectomía total es la hipocalcemia postoperatoria como manifestación de insuficiencia paratiroidea, que se desarrollará en el siguiente apartado, y para cuya prevención existen varias maniobras quirúrgicas.

En primer lugar, es muy importante preservar las glándulas paratiroides identificadas y disecarlas cuidadosamente, intentando no lesionar su vascularización. Si no se han visualizado en las localizaciones habituales, no debe realizarse una búsqueda adicional, por el riesgo de devascularización que implica. Podría decirse que, en cirugía tiroidea, las paratiroides “se encuentran, pero no se buscan”.

Se deben evitar ligaduras o sellados en bloque del ligamento tirotímico, que debe ser respetado. Conviene también huir de las ligaduras de la arteria tiroidea inferior en su tronco. Las ramas distales deben tratarse individualmente al entrar en la cápsula tiroidea.

Tras la tiroidectomía se debe revisar la pieza quirúrgica en busca de paratiroides que se hayan extirpado accidentalmente. En caso de exéresis inadvertida o devascularización completa de una glándula paratiroides, se debe realizar un autotrasplante, que puede hacerse según la técnica de Wells²², fragmentándola en múltiples porciones de aproximadamente un milímetro cúbico. Alternativamente, se puede realizar la inyección de fragmentos milimétricos suspendidos en dos mililitros de suero salino en el músculo esternocleidomastoideo ipsilateral, mediante una cánula intravenosa.

Además de la hipocalcemia, las complicaciones más frecuentes tras una tiroidectomía son la lesión del nervio laríngeo recurrente, de la rama externa del nervio laríngeo superior, y la aparición de un hematoma, que cuando es asfíctico obliga a una reintervención urgente para evitar una isquemia cerebral²⁰. En definitiva, la clave de una cirugía tiroidea efectiva y segura reside en una adecuada capacitación del cirujano, y un conocimiento detallado de la anatomía quirúrgica glandular y de sus posibles variaciones. Este aspecto cobra hoy día más importancia, por la tendencia a realizar tiroidectomías ambulatorias o de corta estancia, que hace aún más necesario el evitar complicaciones mediante una meticulosa técnica quirúrgica.

1.3. HOMEOSTASIS DEL CALCIO

El calcio es uno de los minerales más abundantes en el organismo, y su concentración sérica se mantiene dentro de unos límites muy estrechos y estables²³. Es necesario comprender su metabolismo para entender correctamente la fisiopatología de la hipocalcemia tras la tiroidectomía. El calcio sérico se encuentra en tres maneras diferentes: en forma iónica o libre, que corresponde al 50%; unido a proteínas, aproximadamente un 40%, en su mayor parte a albúmina; y un 10% en forma de complejos con aniones. La fracción iónica es la única forma que tiene acción biológica y que está sometida a control hormonal²⁴. El mantenimiento de una homeostasis adecuada del calcio, y por tanto de la calcemia, es un proceso complejo y dinámico que implica la absorción y excreción del calcio en el intestino, la filtración y reabsorción en el riñón, y su almacenamiento y movilización en el hueso. Las hormonas implicadas en su regulación son la PTH, la vitamina D y la calcitonina (Figura 3). La vitamina D requiere de dos hidroxilaciones (hepática y renal) para convertirse en la forma activa denominada calcitriol (1,25 dihidroxivitamina D3)²⁵.

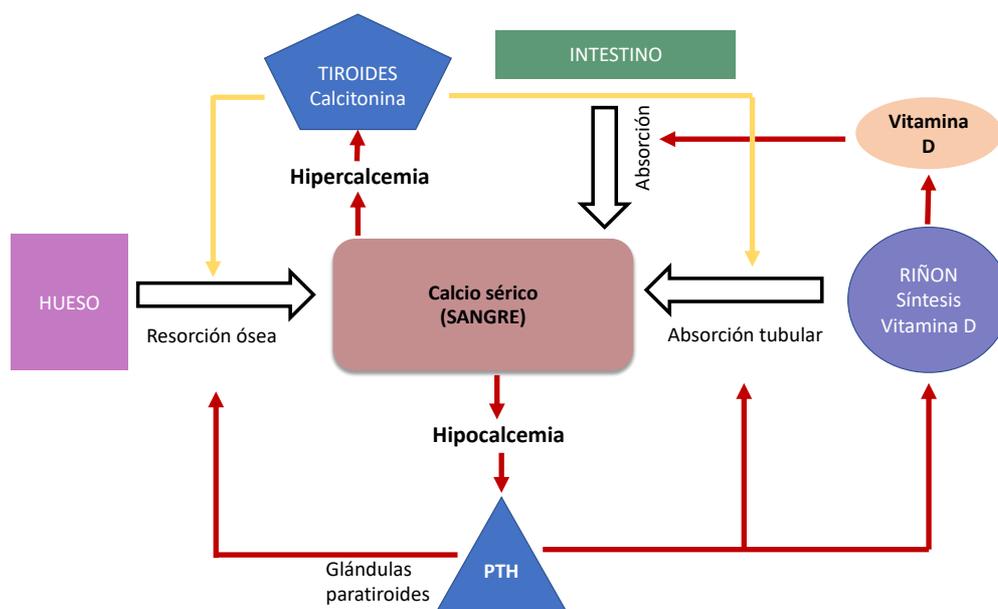


Figura 3: Homeostasis del calcio (las líneas rojas indican estimulación, y las amarillas inhibición). PTH (hormona paratiroidea).

La hipocalcemia es detectada por receptores sensibles al calcio en las glándulas paratiroides, y constituye un estímulo para la producción de PTH, cuyo efecto resulta en un aumento de la calcemia a través de tres vías²⁶. En primer lugar, la PTH estimula la acción de la enzima alfa-1-hidroxilasa a nivel renal, que acelera la conversión de calcidiol (25-hidroxivitamina D) en calcitriol, favoreciendo la absorción intestinal de calcio. En segundo lugar, estimula la reabsorción de calcio a nivel del túbulo renal proximal y distal. Por último, favorece el paso de calcio desde el hueso a la circulación sanguínea en dos fases. En una rápida inicial a través de la liberación del calcio del interior de osteoblastos y osteocitos, y en otra fase más tardía a través de la activación de osteoclastos (resorción ósea).

La secreción de PTH se normaliza mediante el restablecimiento de la normocalcemia, y también por los efectos supresores directos y antiproliferativos del calcitriol sobre las glándulas paratiroides. Existen también receptores de vitamina D en las glándulas paratiroides que detectan niveles adecuados de calcitriol, regulando también la síntesis y liberación de PTH²⁵. La vitamina D ingerida a través de la dieta o sintetizada en la piel por exposición a la luz ultravioleta favorece el recambio óseo, siendo esencial para su correcta mineralización. Por último, la calcitonina, producida por las células parafoliculares del tiroides, tiene una acción protectora frente a la hipercalcemia. Cuando aumenta la concentración de calcio sérico se estimula su secreción. Inhibe la resorción ósea y la reabsorción tubular renal de calcio y fósforo.

1.4. HIPOCALCEMIA POSTOPERATORIA

1.4.1. Definición

Se entiende como la disminución del calcio sérico que acontece tras una tiroidectomía bilateral. En la literatura no existe una definición estandarizada de esta complicación postquirúrgica. La mayoría de los estudios basan su definición únicamente en los niveles de calcio, mientras que otros combinan parámetros bioquímicos con la presencia de sintomatología típica, o la necesidad de suplementación con calcio o vitamina D en el postoperatorio²⁷⁻³¹. Tampoco existe unanimidad en la metodología de medición del calcio, reportando resultados basados indistintamente en el iónico³²⁻³ o sérico total³⁴⁻⁶. Esta variabilidad también se refleja en los valores utilizados para definir el rango de normalidad de la calcemia^{28-9,35,37-8}, así como en la utilización de diferentes técnicas de medición de las cifras de calcio y PTH⁶. Estos hechos hacen que conocer la incidencia y gravedad real de esta complicación siga siendo un desafío.

Respecto al valor de corte utilizado, la mayoría de los estudios coinciden en diagnosticar hipocalcemia postoperatoria ante cifras de calcio sérico total inferiores a 8mg/dl o 2mmol/L^{2,6,39-40}. Por encima de estos valores, excepcionalmente se producen síntomas de hipocalcemia. Otros autores definen hipocalcemia sólo ante concentraciones inferiores a 1,8 o 1,9 mmol/L, con alto riesgo de subestimar su incidencia, ya que los pacientes pueden desarrollar síntomas a partir de cifras menores de 2 mmol/L^{29,31}. Por otro lado, elevar el valor de corte a 2,1 mmol/L puede sobreestimar las tasas de hipocalcemia e inducir a tratamientos innecesarios²⁸.

El tipo de calcio habitualmente utilizado para las determinaciones postoperatorias suele ser el valor sérico total, más barato y fácil de interpretar, siendo preferible al calcio iónico. Aunque la concentración de éste se correlaciona mejor con los síntomas, es más sensible a una incorrecta manipulación y procesamiento de la muestra y a las variaciones de pH⁴¹⁻². Por ello, en la práctica clínica habitual se utiliza en la mayoría de las ocasiones la concentración de calcio sérico total⁵. Su valor es más correcto cuando es corregido por cifras de albúmina según la fórmula: calcio total corregido (mg/dL) = calcio total medido (mg/dL) + 0,8 x [4,0 – albúmina (g/dL)]. Alternativamente, la corrección puede realizarse por la concentración de proteínas totales según la fórmula: calcio total corregido (mg/dL) = calcio sérico (mg/dL) - (proteínas totales x 0,676) + 4,87.

En el postoperatorio, la cifra más baja de calcio sérico suele ocurrir en las primeras 24-48 horas tras la cirugía, pero en algunos casos puede retrasarse hasta el cuarto día⁴³. El momento de la medición del calcio tras la tiroidectomía es fundamental, ya que tiene un impacto en la tasa reconocida de hipocalcemia. Cuanto más cercana sea la determinación a la cirugía, menores serán las tasas resultantes de hipocalcemia. Por otro lado, si la determinación de la calcemia se demora, los pacientes pueden desarrollar síntomas antes de comenzar el tratamiento². En base a esto, la propuesta más extendida es su determinación a las 24 horas de la intervención³⁹.

Ligado al concepto de hipocalcemia está el de hipoparatiroidismo como parte del síndrome de insuficiencia paratiroidea que acontece tras la tiroidectomía. Existen diferentes definiciones de hipoparatiroidismo postquirúrgico en la

literatura⁶. Aunque en muchos estudios se ha empleado la necesidad de terapia sustitutiva con calcio y/o vitamina D para describirlo, lo más correcto sería utilizar la concentración de PTH. Se entiende por hipoparatiroidismo posquirúrgico el descenso de la concentración de PTH tras la cirugía por debajo de los valores normales, cuyo rango y método de medición difiere entre las series publicadas²⁷.

Se diferencia entre hipoparatiroidismo transitorio y permanente según el tiempo que transcurre desde la cirugía hasta la recuperación de la función paratiroidea, en el caso de que esta ocurra. La mayor parte de los expertos consideran que el paciente ha presentado un hipoparatiroidismo transitorio cuando éste recupera la producción de PTH hasta niveles suficientes para mantener una concentración de calcio normal antes de los seis meses tras la intervención. El hipoparatiroidismo permanente viene definido por una producción inadecuada de PTH para mantener unos niveles de calcio normales a partir de los seis meses tras la tiroidectomía⁴⁴⁻⁷.

Algunos grupos han propuesto el término de hipoparatiroidismo prolongado (*protracted hypoparathyroidism* en inglés), definido como niveles inadecuados de PTH para mantener la calcemia en rango normal y/o necesidad de tratamiento sustitutivo pasado el primer mes tras la tiroidectomía^{1,39,48-9}. Se estima que afecta a un tercio de los pacientes que desarrollan hipocalcemia postoperatoria. Este concepto tiene gran relevancia clínica como predictor de la recuperación de la función paratiroidea. De esta manera, si un paciente presenta hipoparatiroidismo un mes después de la cirugía, la probabilidad de recuperar la función paratiroidea durante los próximos doce meses es del 75%. Se ha reportado también que las

posibilidades de recuperación de la función paratiroidea después de un mes son mayores si la PTH es detectable en sangre, que si ésta es indetectable^{6,39}. La recuperación de la función paratiroidea debe ser definida no solo por el nivel de concentración de PTH, sino también por la necesidad o no de tratamiento. Hasta un 50% de los pacientes que alcanzan concentraciones normales de PTH requerirán no obstante tratamiento para evitar síntomas de hipocalcemia⁵⁰.

1.4.2. Incidencia

Como se ha comentado previamente, la hipocalcemia postoperatoria es la complicación más frecuente tras la tiroidectomía total, cuya incidencia se ha estudiado en numerosos registros y series de casos con resultados muy variables, entre el 19 y el 38%⁵¹. La de hipoparatiroidismo permanente se estima entre el 0 y 20,2%, según una reciente revisión sistemática⁴⁴. Dicha variabilidad está motivada por varias razones que ya han sido comentadas previamente⁶. Mehanna et al⁴⁷ demostraron una amplia variabilidad en las tasas de hipocalcemia postoperatoria (de 0% a 46%) en una misma cohorte de pacientes, en función de la definición de hipocalcemia utilizada.

Numerosos estudios multicéntricos y registros nacionales han mostrado tasas de hipocalcemia postoperatoria e hipoparatiroidismo permanente variables y mayores a las comunicadas por estudios unicéntricos. Un reciente estudio multicéntrico español ha reportado tasas de hipocalcemia postoperatoria del 48% de los pacientes tiroidectomizados seguidos en la Consulta de Endocrinología, y aunque la mayoría de los pacientes recuperaron la función paratiroidea, la tasa de hipoparatiroidismo permanente fue del 14,5%⁵². En la quinta auditoría nacional

publicada en 2017 por la *British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons* (BAETS), se reportó una tasa de hipocalcemia postoperatoria del 23,5% y de hipoparatiroidismo permanente del 3,1%⁵³. No obstante, se puede sospechar una infraestimación de las cifras de hipoparatiroidismo permanente en gran parte de los estudios debido a la falta de seguimiento a largo plazo. Por ejemplo, se carece de información sobre el tratamiento sustitutivo con calcio y vitamina D administrado a un 25% de los pacientes incluidos en el registro de la BAETS. Un reciente estudio multicéntrico sueco ha publicado tasas de hipoparatiroidismo permanente del 12,5% en pacientes sometidos a tiroidectomía total por enfermedad benigna, dejando entrever también una subestimación de las cifras reportadas por los cirujanos endocrinos respecto a la realidad, al revisar las altas tasas de prescripción de tratamiento sustitutivo a largo plazo⁵⁴.

1.4.3. Fisiopatología

Actualmente, se acepta como principal causa de hipocalcemia postoperatoria a la insuficiencia paratiroidea aguda ocasionada por una reducción de la funcionalidad del parénquima paratiroideo^{2,31}. La disminución de secreción de PTH conduce a la hipocalcemia al inhibir la resorción ósea y reducir la síntesis de 1,25-dihidroxitamina D en el riñón, lo que resulta en una disminución de la absorción del calcio a nivel intestinal⁵. En varios estudios se ha demostrado esta reducción temprana de la concentración sérica de PTH posttiroidectomía asociada a hipocalcemia.

Estudios como los de Grodski et al⁵⁵ y Barczynski et al³⁶ establecieron que las cifras de PTH tras tiroidectomía predicen con precisión el desarrollo de

hipocalcemia, demostrando concentraciones de PTH significativamente más bajas y una caída más profunda de sus valores, en pacientes que desarrollaron hipocalcemia, en comparación con los normocalcémicos.

La reducción de tejido paratiroideo funcionante suele ser secundaria a un daño intraoperatorio glandular ocasionado por una agresión directa (manipulación excesiva, cauterización o exéresis inadvertida) y/o a una lesión indirecta condicionada por una devascularización de las mismas. Su normal funcionamiento requiere un alto aporte sanguíneo y por ello hasta un 30% de la composición glandular es lecho vascular^{6,56-7}. El riesgo de una exéresis inadvertida o de una devascularización paratiroidea varía en función del tipo de intervención. Cirugías extensas o poco minuciosas se relacionan directamente con la lesión paratiroidea, a través de edema, isquemia, infarto o exéresis incidental; y son causa fundamental de hipoparatiroidismo posquirúrgico⁵⁸. El déficit de vitamina D y la hipomagnesemia contribuyen a la hipocalcemia postoperatoria y deben descartarse en todos los pacientes en el período perioperatorio^{52,59}.

Algunas recomendaciones⁶⁰ establecidas para intentar reducir el riesgo de hipocalcemia postoperatoria y mantener la función paratiroidea tras la tiroidectomía pueden visualizarse en la [Tabla 1](#):

RECOMENDACIONES PARA REDUCIR EL RIESGO DE HIPOCALCEMIA POSTOPERATORIA	
➤	Realizar la tiroidectomía en centros de alto volumen de actividad quirúrgica y por cirujanos expertos.
➤	Corregir la deficiencia o insuficiencia de vitamina D preoperatoria, suplementando con calcio y/o vitamina D en casos de alto riesgo (enfermedad de Graves- Basedow, por ejemplo).
➤	Conocer la ubicación anatómica normal y anormal de las glándulas paratiroides.
➤	Evitar la ligadura o sellado en bloque del ligamento tirotímico y de las venas tiroideas inferiores.
➤	Visualizar el nervio recurrente a lo largo de su trayecto como elemento de ayuda a la identificación de las glándulas paratiroides.
➤	Ligar las ramas terminales de la arteria tiroidea inferior en proximidad a la cápsula tiroidea.
➤	Saber identificar las glándulas paratiroides expuestas en el campo quirúrgico.

Tabla 1: Recomendaciones para reducir el riesgo de hipocalcemia postoperatoria⁶⁰.

En relación al último punto de la [Tabla 1](#), recientemente se ha abierto una puerta que probablemente nos conduzca a una optimización de nuestros resultados. En este sentido, se ha descrito cómo el tejido paratiroideo emite espontáneamente una señal de fluorescencia en espectro cercano a la luz infrarroja de dos a once veces

superior a la señal de los tejidos circundantes, cuando se somete a una estimulación con láser, y puede proporcionar imágenes en tiempo real que permiten identificar las glándulas paratiroides de una forma más fiable. Ello puede permitir reducir el riesgo de su extirpación inadvertida, con la consiguiente disfunción paratiroidea postoperatoria e hipocalcemia⁶¹.

Otros factores que pueden contribuir a la hipocalcemia postoperatoria son la hemodilución secundaria a la fluidoterapia intravenosa administrada en el período perioperatorio, la mayor excreción urinaria del calcio por el estrés quirúrgico, el aumento de la liberación de calcitonina por la manipulación tiroidea durante la cirugía y el síndrome de hueso hambriento²⁷.

1.4.4. Relevancia clínica

La hipocalcemia ocasiona un aumento de la excitabilidad neuromuscular e inestabilidad eléctrica cardíaca debido a la reducción del umbral de despolarización nervioso y cardíaco. Su expresión clínica es muy variable: puede cursar de forma asintomática en casos leves, o bien debutar en forma de crisis agudas con síntomas graves, poniendo en riesgo la vida del paciente. Los síntomas más comunes y precoces de hipocalcemia son las parestesias, calambres y entumecimiento u hormigueo en la región perioral o en la punta de los dedos. En los casos más graves se añaden espasmos musculares, tetania (signo de Chvostek y de Trousseau) y laringoespasma. Esta situación de riesgo vital puede verse agravada por síntomas neuropsiquiátricos como confusión, mareo, irritabilidad, deterioro cognitivo, alteraciones de la personalidad e incluso convulsiones. Las manifestaciones

cardiovasculares incluyen prolongación del intervalo QT con aumento del riesgo de arritmias y de insuficiencia cardíaca⁶².

El desarrollo de síntomas no siempre está relacionado con las cifras absolutas de calcio sérico, cobrando más importancia el rango de descenso de las mismas o su descenso relativo. Un estudio chino publicado en 2017 demostró que el descenso de 1 mg/dL de la calcemia a las doce horas tras la tiroidectomía fue factor de riesgo independiente para el desarrollo de sintomatología. Esta publicación también reveló una mayor frecuencia de síntomas cuando la caída de la calcemia fue más rápida y brusca⁶³. Por otro lado, un estudio publicado en 2020⁶⁴ reportó que niveles preoperatorios más bajos de PTH, bocios con extensión retroesternal, la asociación de linfadenectomía y de autotrasplante de paratiroides, fueron factores de riesgo para el desarrollo de síntomas de hipocalcemia tras la tiroidectomía.

La hipocalcemia es la principal causa que condiciona la prolongación de la estancia hospitalaria de los pacientes sometidos a tiroidectomía total. Además, incrementa la necesidad de medicación oral e intravenosa, el número de reingresos, prolonga el seguimiento ambulatorio del paciente e incrementa los costes sanitarios asociados al proceso⁶⁵. Una predicción precoz y precisa de la severidad del descenso de la calcemia en el postoperatorio inmediato y un reconocimiento precoz de sus síntomas asociados permitiría adecuar el tratamiento a cada paciente, reduciría la estancia hospitalaria y la necesidad de pruebas bioquímicas, así como la tasa de reingresos por hipo o hipercalcemia. Dada la importante repercusión de esta

complicación, hay un interés creciente en encontrar factores que ayuden a predecir su desarrollo, tal y como veremos más adelante.

Por último, la hipocalcemia puede establecerse de forma continuada en forma de hipoparatiroidismo permanente, con un impacto muy negativo en la calidad de vida del paciente debido a la necesidad mantenida de medicación, visitas regulares al hospital y complicaciones a largo plazo. Estos enfermos presentan más riesgo de desarrollar insuficiencia renal, calcificaciones en ganglios de la base, alteraciones neuropsiquiátricas e infecciones y, a pesar de un tratamiento adecuado, siguen presentando una menor calidad de vida.

Según un estudio publicado en 2014⁶⁶ sobre 374 pacientes con hipoparatiroidismo permanente (más del 80% tras tiroidectomía total), un 75% de los encuestados experimentó más de diez síntomas a pesar del tratamiento médico adecuado, casi el 80% había acudido a urgencias o había precisado ingreso hospitalario en el último año, y cerca del 85% informó de algún tipo de discapacidad para realizar actividades domésticas. Dos grandes estudios daneses reportaron un mayor riesgo de insuficiencia renal, cálculos renales, convulsiones, infecciones y depresión, en pacientes con hipoparatiroidismo permanente tras cirugía de tiroides y paratiroides⁶⁷⁻⁸. Almquist et al⁶⁹ notificaron un riesgo de mortalidad duplicado en pacientes adultos afectados de hipoparatiroidismo permanente posttiroidectomía respecto a operados que no desarrollaron dicha complicación.

Por último, un reciente estudio multicéntrico sueco sobre cerca de 5.000 pacientes sometidos a tiroidectomía total por enfermedad benigna, demostró que el

riesgo de insuficiencia renal se multiplicaba por cinco, y por dos el de desarrollar algún tipo de cáncer durante el seguimiento de los afectos de hipoparatiroidismo permanente⁷⁰. No está claro si los niveles bajos de calcio y/o PTH, los tratamientos para el hipoparatiroidismo, o una combinación de ambos factores son la causa de un mayor riesgo de morbilidad demostrado en el anterior estudio. Aunque la mayor parte de las guías terapéuticas⁷¹ recomiendan mantener unos niveles de calcio normales o justo por debajo de lo normal, un importante porcentaje de pacientes experimenta episodios de hipercalcemia relacionados con un aumento de la mortalidad, enfermedades cardiovasculares y renales⁷²⁻³.

1.4.5. Tratamiento

El tratamiento de la hipocalcemia postoperatoria depende de su gravedad. Su objetivo es la corrección de los niveles sanguíneos de calcio y el alivio de la sintomatología. Dentro de las estrategias terapéuticas se incluyen la reposición selectiva (según las necesidades objetivadas), o bien la administración sistemática (o profiláctica) de calcio oral, sólo o en combinación con vitamina D (en su forma activa, el calcitriol)^{60,74}. La segunda pauta ha resultado más efectiva en reducir las tasas de hipocalcemia sintomática y bioquímica, pero asume el tratamiento innecesario de muchos pacientes. Aunque esta terapia es generalmente bien tolerada, exige una monitorización más estrecha para evitar el riesgo de hipercalcemia⁷⁵⁻⁶. Actualmente, este manejo es discutido por muchos autores⁷⁷⁻⁸.

Hoy día se tiende a favorecer la adaptación rápida al medio tras la cirugía, a menudo en régimen de cirugía ambulatoria. Esto ha estimulado el desarrollo de

estrategias para detectar, prevenir y tratar precozmente la hipocalcemia postoperatoria. Como veremos, la mayoría de los autores recomiendan la monitorización rutinaria de las cifras de calcio sérico y PTH después de la cirugía, para predecir la hipocalcemia e individualizar el tratamiento sustitutivo, anticipando las necesidades de administración de calcio⁷⁴.

El preparado oral de calcio más utilizado es el carbonato de calcio, compuesto en un 40% por calcio elemental; así como el citrato de calcio (21% de calcio elemental). Generalmente, un régimen de 500-1000 mg cada ocho horas de calcio elemental suele ser suficiente (entre 1,5-3 gramos al día). Dado que el carbonato cálcico requiere un ambiente ácido para disolverse, en pacientes que toman inhibidores de la bomba de protones, ancianos con aclorhidria, o pacientes con antecedente de bypass gástrico es preferible el uso de citrato de calcio⁷⁹. Si las cifras de calcio están por debajo de 7-7,5 mg/dL, disminuyen a pesar su aporte oral o aparecen síntomas, debe añadirse vitamina D, generalmente calcitriol 0,25-0,5 µg una o dos veces al día.

En pacientes con hipocalcemia grave (muy sintomática o con niveles de calcio menores de 7-7,5 mg/dL) el tratamiento debe ser urgente mediante la administración de calcio intravenoso en forma de gluconato cálcico. Es importante administrarlo conjuntamente con el tratamiento oral para normalizar la calcemia más rápidamente^{60,74}. Ante una hipocalcemia grave o resistente al tratamiento se debería descartar una hipomagnesemia concomitante (niveles de magnesio < 0.7

mEq/L o 1,4 mg/dL), pues los niveles bajos de magnesio deterioran la liberación de PTH y su actividad. La administración debe realizarse preferiblemente mediante vía oral, pero si se precisa una reposición rápida, el tratamiento será intravenoso⁸⁰⁻².

También se ha comunicado mayor incidencia de hipocalcemia postquirúrgica en pacientes con déficit preoperatorio de vitamina D, por lo que sería aconsejable tener niveles adecuados de ésta en el momento de la intervención^{58, 83-4}. Otras determinaciones preoperatorias pueden ser útiles para evitar el desarrollo de esta complicación. En pacientes con hipocalcemia preoperatoria, la suplementación oral con calcio, iniciada antes de la intervención, reduce el riesgo de hipocalcemia postoperatoria⁸⁵.

Tras la estabilización del paciente con el tratamiento sustitutivo vía oral, éste puede ser dado de alta, con seguimiento ambulatorio incluyendo determinaciones analíticas. En función de la evolución, se realizarán ajustes de la dosis de calcio y vitamina D, intentando cuando sea posible un descenso progresivo hasta conseguir su suspensión. Es recomendable la instauración de protocolos consensuados de tratamiento y seguimiento en cada centro hospitalario.

En pacientes afectados de hipoparatiroidismo permanente, el manejo convencional consiste en suplementar calcio y vitamina D activa (calcitriol), añadiendo diuréticos tiazídicos en caso de hipercalciuria. El objetivo del tratamiento

será evitar los síntomas y complicaciones derivadas tanto de la situación de hipocalcemia como de la de hipercalcemia. El uso de PTH recombinante y análogos de PTH en la hipocalcemia postoperatoria de larga evolución es una opción introducida recientemente en la práctica clínica, pero aún precisa de pruebas de su seguridad y eficacia a largo plazo^{60, 86}.

1.5. FACTORES PREDICTORES DE HIPOCALCEMIA

Han sido numerosos los factores identificados como predictores de hipocalcemia tras tiroidectomía total en diferentes estudios^{51,87-8}. Pueden clasificarse en factores intrínsecos del paciente; parámetros bioquímicos y datos relacionados con el tipo de intervención quirúrgica.

Entre los factores intrínsecos del paciente descritos como predictores de hipocalcemia destacan la edad más joven, el sexo femenino, la enfermedad de Graves Basedow y el diagnóstico de cáncer tiroideo^{49,87,89-90}. La obesidad y el uso de instrumentos de sellado de vasos para lograr hemostasia se han identificado recientemente como factores protectores de esta complicación⁹¹.

Los parámetros bioquímicos han sido ampliamente estudiados a lo largo de los años. Por un lado, se encuentran los compuestos cuyos niveles preoperatorios se relacionan con el riesgo de hipocalcemia. Así, el hallazgo de concentraciones preoperatorias en sangre más bajas de calcio y vitamina D se han asociado en numerosos estudios a un mayor riesgo de hipocalcemia posttiroidectomía^{51,88,90,92-3}. Chen et al⁹⁰ afirmaron en un reciente metanálisis que niveles preoperatorios de

vitamina D menores de 20 ng/mL se asociaban a un mayor riesgo de esta complicación. La elevación de la fosfatasa alcalina y otros marcadores de recambio óseo también han sido relacionados con la hipocalcemia postoperatoria, aunque con escasa capacidad predictiva y aplicabilidad clínica⁹⁴⁻⁵.

Durante el período intraoperatorio, la PTH ha sido el parámetro más estudiado. Cifras bajas de esta hormona en cualquier momento tras la resección glandular hasta diez minutos tras el cierre de la piel, y un mayor gradiente de descenso desde sus valores preoperatorios hasta los determinados durante la cirugía, se han relacionado con el desarrollo de hipocalcemia postoperatoria con un amplio rango de sensibilidad y una buena capacidad predictiva^{36,51,55}.

No obstante, los parámetros bioquímicos que más interés han suscitado son aquellos determinados en diferentes momentos del postoperatorio, ya que son los que mejor capacidad predictiva han mostrado. Cifras bajas de calcio medidas en las primeras 24 horas tras la cirugía han demostrado una sensibilidad de hasta el 91% en la predicción de hipocalcemia transitoria, aunque con escasa especificidad⁵¹. Asimismo, un descenso de las cifras postoperatorias de calcio respecto a las preoperatorias se ha asociado al desarrollo de hipocalcemia transitoria⁹⁶. Hussein et al⁹⁷, demostraron que un aumento de los niveles de calcio entre dos mediciones postoperatorias consecutivas dentro de las primeras 24 horas tras la tiroidectomía, tenía un valor predictivo positivo (VPP) del 86-100% para excluir hipocalcemia.

Varios estudios han analizado la influencia de la hipomagnesemia en la función tiroidea tras la tiroidectomía total, estableciéndose como un factor de riesgo

independiente para el desarrollo de hipocalcemia postoperatoria, estrechamente relacionado con la intensidad de los síntomas⁹⁸⁻¹⁰⁰. Los iones de calcio y magnesio tienen propiedades químicas similares y comparten el mismo sistema regulador de su homeostasis incluyendo su absorción a nivel intestinal y la reabsorción y excreción en los túbulos renales. Los iones de magnesio pueden regular la secreción de PTH, la sensibilidad de los órganos diana a esta hormona y participar en la síntesis de 1-25 dihidroxivitamina D3, influyendo en los niveles de calcio⁹⁰. Nellis et al¹⁰¹, publicaron una incidencia de hipocalcemia postoperatoria doce veces mayor en pacientes con cifras bajas de magnesio respecto a enfermos con magnesemia normal. En la actualidad, se recomienda la monitorización estrecha de las cifras de magnesio en pacientes con hipocalcemia grave^{90,98}.

En los últimos 20 años, se ha centrado el interés en el estudio del valor de la determinación postoperatoria de PTHi como predictor de hipocalcemia posttiroidectomía. La PTH es el mejor indicador bioquímico del funcionamiento de las glándulas paratiroides. Por ello, la medición de sus cifras absolutas durante las primeras 24 horas ha sido objetivo de numerosos estudios, con alta variabilidad entre sí en cuanto al momento de la medición y el punto de corte establecido. Barczynski et al³⁶ compararon mediciones de PTHi en varios momentos del postoperatorio, concluyendo que una sola determinación realizada a las 4 horas tras la cirugía mostraba la mayor precisión para predecir una hipocalcemia transitoria. La mayoría de las publicaciones han demostrado la utilidad de la determinación de los valores absolutos de PTHi, aunque con sensibilidad y especificidad relativas según el valor umbral considerado^{36,55,102-3}. Dado que sus valores de referencia y unidades de medición varían, sería más generalizable su gradiente o nivel de

descenso relativo desde los valores pre a postoperatorios. Numerosos estudios preconizan su uso, con resultados superiores a los obtenidos por los valores absolutos de la hormona^{34,51,55,103-6}.

Finalmente, respecto a los parámetros relacionados con la cirugía, encontramos que el riesgo de hipocalcemia postoperatoria está relacionado con la extensión de la cirugía^{1,39,49,51}, la adición de linfadenectomía central y/o lateral^{1,107-8}, un mayor tiempo quirúrgico¹⁰⁹, la necesidad de reintervención por sangrado^{1,49,55} y la menor experiencia del equipo quirúrgico^{1,49,55}. Se ha asociado un menor número de glándulas paratiroides preservadas *in situ* con un mayor riesgo de hipocalcemia postoperatoria en numerosos estudios recientes^{31,39,49,55,110-2}. En este sentido, Lorente-Poch et al¹¹¹ describieron el índice PGRIS (*number of Parathyroid Glands Remaining In Situ*) como el número de glándulas preservadas *in situ* según la fórmula: *cuatro menos el número de glándulas paratiroides autotrasplantadas menos el número de glándulas accidentalmente extirpadas en la pieza quirúrgica*. En este estudio, reportaron una relación inversa entre la prevalencia de hipocalcemia y de hipoparatiroidismo permanente y la puntuación de PGRIS.

La paratiroidectomía accidental o extirpación inadvertida de una o varias glándulas paratiroides durante la tiroidectomía y detectada durante el estudio histopatológico de la pieza quirúrgica, también se ha relacionado con el desarrollo de esta complicación^{3,39,113-5}. Respecto al autotrasplante de paratiroides, pese a que es una práctica realizada desde la década de los setenta, su utilidad no está del todo clara. La mayor parte de las publicaciones han concluido que el autotrasplante selectivo de una o más glándulas paratiroides se asocia a un mayor riesgo de

hipocalcemia transitoria, independientemente de la extensión de la cirugía y/o de la adición de linfadenectomía^{1,31,48,55,116}.

Otro factor sobre el que no existe unanimidad es el impacto del número de glándulas paratiroides identificadas durante la tiroidectomía. Algunos autores afirman que su no búsqueda sistemática durante la cirugía aumenta el riesgo de lesión y/o extirpación inadvertida^{1,117}. Sin embargo, estudios recientes sugieren que la identificación de un mayor número de glándulas durante la disección podría implicar mayor riesgo de hipocalcemia postquirúrgica^{49,111,118-21}.

De acuerdo con lo anterior, pensamos que los numerosos estudios que pretenden identificar factores predictores de hipocalcemia tras tiroidectomía total, no han permitido predecir de forma certera su incidencia y gravedad. Y de esta forma, consideramos de la máxima utilidad y pertinencia un análisis riguroso de los datos pre, intra y postoperatorios que puedan actuar como factores favorecedores de su aparición.

2. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

La hipocalcemia constituye la principal complicación tras la tiroidectomía total¹⁻³ y uno de los factores fundamentales que contribuyen al aumento de la morbilidad y costes económicos asociados a dicho procedimiento⁴. La importancia de la obtención de un método simple, rápido, barato, objetivo, reproducible y fiable para la predicción de hipocalcemia, radica en tres aspectos básicos, necesarios todos ellos para conseguir unos resultados óptimos tras la tiroidectomía:

- Permitiría identificar a los pacientes de bajo riesgo para el desarrollo de hipocalcemia, que constituyen la mayoría de los sometidos a tiroidectomía total, y que podrían beneficiarse de un alta hospitalaria precoz y segura.
- Evitaría tratamientos sustitutivos innecesarios y potencialmente lesivos en enfermos de bajo riesgo.
- Facilitaría la identificación de pacientes con alto riesgo de desarrollar hipocalcemia, y la prevención temprana de dicha complicación, mediante el inicio precoz de tratamiento sustitutivo oral.

Por otra parte, sería de gran interés la selección de un método que permitiera la identificación precoz de los pacientes en riesgo de presentar hipoparatiroidismo permanente postquirúrgico, lo que nos permitiría realizar un tratamiento y seguimiento enfocado a largo plazo, y plantear el uso precoz de nuevas terapias en el manejo de esta grave complicación.

Aunque son numerosos los estudios centrados en la identificación de factores predictores de hipocalcemia posttiroidectomía, no han permitido predecir de forma

precoz y certera su aparición. Así, consideramos que estaría justificada la búsqueda de un algoritmo o clasificador que, basándose en datos pre, intra y postoperatorios que actúen como favorecedores de la aparición de hipocalcemia, prediga de forma temprana su riesgo de aparición tras tiroidectomía total.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1. HIPÓTESIS

Existen determinados datos en el pre, intra y postoperatorio precoz de una tiroidectomía total que se comportan como marcadores sensibles y fiables del desarrollo de hipocalcemia postoperatoria e hipoparatiroidismo permanente. La combinación de los más predictivos permitirá la creación de un algoritmo o escala, que estratifique el riesgo de dicha complicación, y permita adaptar el manejo y la información preoperatoria a dicho riesgo.

3.2. OBJETIVOS

3.2.1. Objetivo principal

Detectar los principales factores pre, intra y postoperatorios precoces que predicen de forma independiente la aparición de hipocalcemia postoperatoria secundaria a hipoparatiroidismo tras una tiroidectomía total.

3.2.2. Objetivos secundarios

- Identificar factores predictores de hipocalcemia postoperatoria en una cohorte de pacientes sometidos a tiroidectomía total.
- Seleccionar entre ellos los que tienen capacidad predictiva independiente de dicha complicación.
- Desarrollar a partir de ellos un modelo predictivo de hipocalcemia postoperatoria.
- Validar dicho modelo en una cohorte independiente de enfermos también sometidos a tiroidectomía total.
- Identificar además, factores predictores de hipoparatiroidismo permanente en esta cohorte de pacientes sometidos a tiroidectomía total.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, longitudinal, prospectivo y unicéntrico, realizado sobre una cohorte de pacientes consecutivos sometidos a tiroidectomía total por cualquier indicación, con o sin linfadenectomía cervical. Dicho estudio se ha centrado en la detección de factores favorecedores del desarrollo de hipocalcemia postoperatoria, y la obtención de un modelo predictivo de dicha complicación. Posteriormente se aplicó dicho modelo en una cohorte independiente de pacientes para su validación.

4.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se han analizado los datos correspondientes a pacientes intervenidos en el período comprendido entre mayo de 2012 y septiembre de 2015, que han constituido el grupo de estudio; y entre noviembre de 2015 y octubre de 2016, que compusieron el grupo de validación. El estudio se ha realizado en la Sección de Cirugía Endocrina del Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo del Hospital Universitario Virgen de las Nieves (HUVN), centro Regional ubicado en un área no deficiente en yodo.

4.2.1. Criterios de inclusión.

- Se incluyeron pacientes consecutivos sometidos a tiroidectomía total extracapsular, y aquellos en los que se añadió linfadenectomía de los compartimentos central y/o lateral en casos de neoplasia maligna de tiroides con afectación linfática. No se consideraron elegibles los

pacientes sometidos a tiroidectomía de totalización, dado que en ellos no se ponen en riesgo simultáneo las cuatro paratiroides.

- Edad mayor a 14 años.

4.2.2. Criterios de exclusión.

- Negativa o incapacidad para decidir participar en el estudio.
- Enfermedad o patología paratiroidea concomitante.
- Intervención quirúrgica previa sobre el tiroides o las paratiroides.
- Toma de tratamiento sustitutivo con calcio o bifosfonatos en el periodo preoperatorio.
- Pacientes sometidos a reintervención quirúrgica cervical en el postoperatorio inmediato por sangrado postquirúrgico u otro motivo.
- Enfermedad renal o hepática grave.
- Falta de datos relevantes para el estudio, o seguimiento incompleto.

4.3. PROTOCOLO DE ESTUDIO

El estudio se dividió en cinco fases: selección de pacientes, evaluación preoperatoria, intervención quirúrgica, valoración postoperatoria y seguimiento (Figura 4).

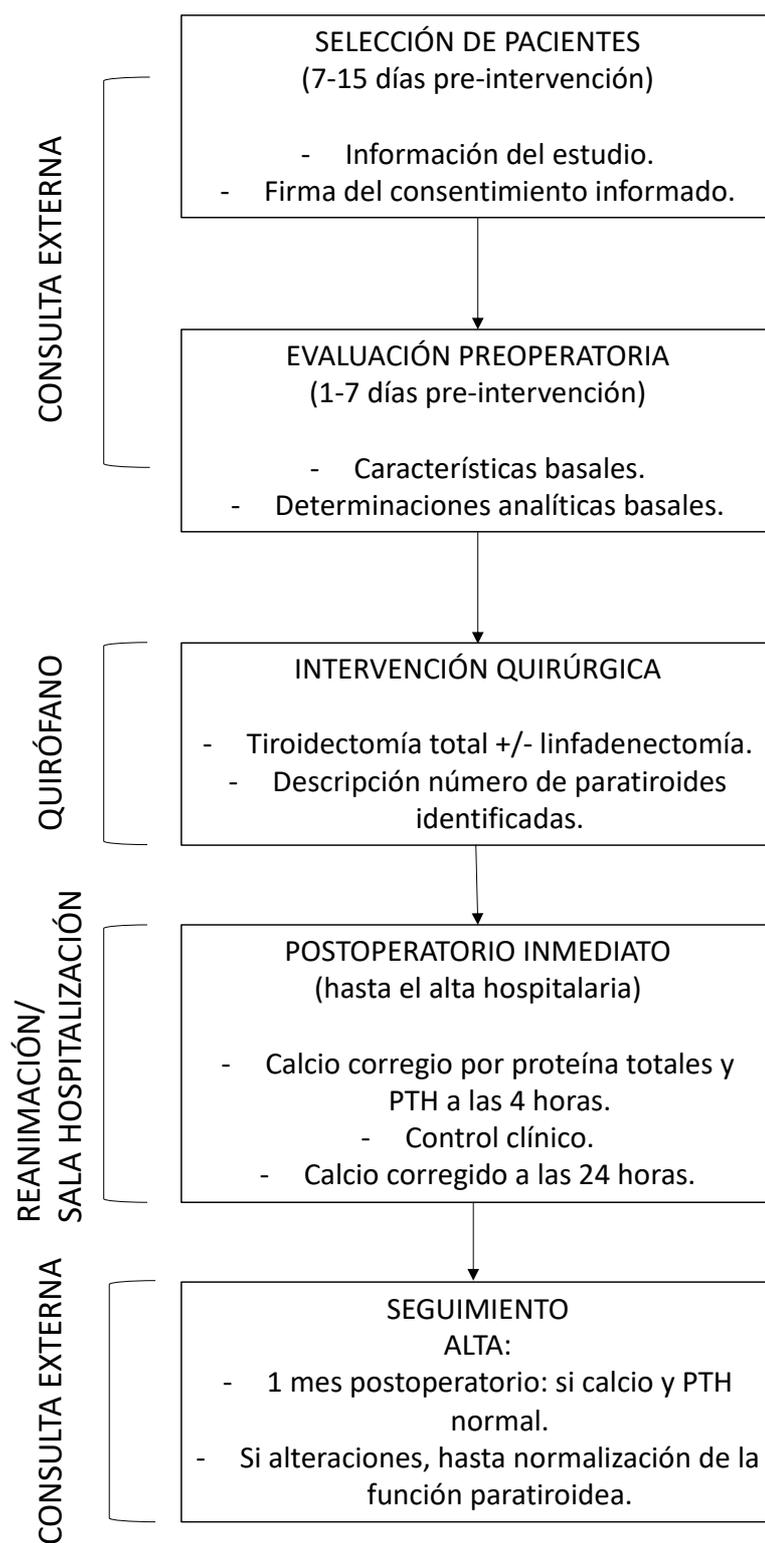


Figura 4: Fases del estudio.

4.3.1. Selección de pacientes

Los candidatos a participar en el estudio fueron pacientes consecutivos con indicación de tiroidectomía total con o sin linfadenectomía pertenecientes al área de población de referencia del HUVN, o aquellos pertenecientes a otras áreas que accedieron a la Unidad por libre elección de centro. Todos los pacientes fueron informados de los detalles de la cirugía, sus beneficios, riesgos y potenciales complicaciones, y firmaron el Documento de Consentimiento Informado de Tiroidectomía, común para los centros del Servicio Andaluz de Salud (*Anexo II*).

Entre 15 y 7 días antes de la fecha prevista de intervención se contactó vía telefónica con los pacientes seleccionados, para informarles sobre la naturaleza del estudio, y de que la participación o no en el mismo no supondría una variación en el proceso asistencial habitual. En caso de aceptación, los pacientes eran citados la semana previa a la cirugía para realizar las determinaciones analíticas pertinentes (*Tabla 2*), entregarles la Hoja Informativa (*Anexo III*) y firmar el Documento de Consentimiento Informado específico del estudio (*Anexo IV*).

Determinaciones preoperatorias	Valores de referencia
Cifras séricas de tirotrópina (TSH) (mUI/L)	0,3 - 5,1
Calcio sérico (mg/dL)	8,8 - 10,6
Cifras séricas PTHi (pg/mL)	12 - 110
Cifras séricas de Vitamina D3 (ng/mL)	20 - 80
Cifras séricas de proteínas totales (g/dL)	6,6 - 8,3

Tabla 2: Determinaciones analíticas preoperatorias protocolizadas en el estudio.

4.3.2. Evaluación preoperatoria

El día previo a la intervención se realizó una revisión exhaustiva de la historia clínica de los pacientes y de los resultados de las determinaciones analíticas solicitadas. Se registraron datos de filiación, antecedentes médicos y quirúrgicos, tratamientos para otras patologías, datos de la anamnesis y exploración física, así como resultados de laboratorio y de pruebas de imagen. El ingreso hospitalario se programó para la misma mañana de la intervención.

4.3.3. Intervención quirúrgica

La cirugía propuesta consistió en una tiroidectomía total extracapsular. Ésta se completó con una linfadenectomía de los compartimentos central, con o sin vaciamiento ganglionar funcional laterocervical en casos de neoplasia maligna de tiroides con afectación linfática. Durante la disección, la identificación de las glándulas paratiroides se basó en su aspecto macroscópico (Figura 5). No se usó biopsia intraoperatoria para confirmar su naturaleza, angiografía con verde de indocianina, ni estudio de su autofluorescencia.

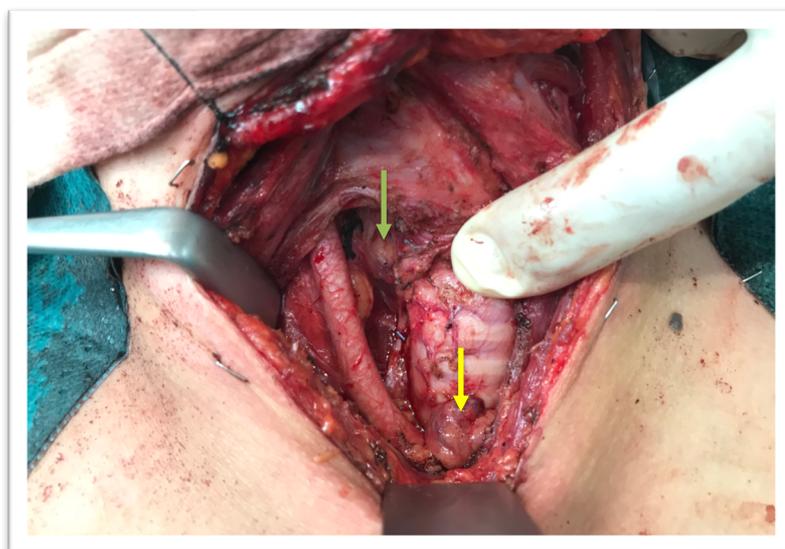


Figura 5: Aspecto macroscópico de las glándulas paratiroides superior e inferior derechas tras una tiroidectomía total con vaciamiento ganglionar cervical central y lateral. Flecha verde: glándula paratiroides superior; flecha amarilla: glándula paratiroides inferior en el ligamento tirotímico. Imagen obtenida de uno de los pacientes del grupo de estudio, con autorización.

Se preservaron las glándulas con vascularización conservada (Figura 6). Aquellas con afectación evidente de la vascularización o extirpación inadvertida se autotrasplantaron en fragmentos en el seno del músculo esternocleidomastoideo según técnica de Wells²². Las piezas operatorias fueron examinadas por un grupo reducido de patólogos, que especificaron el número de glándulas paratiroides extirpadas inadvertidamente.

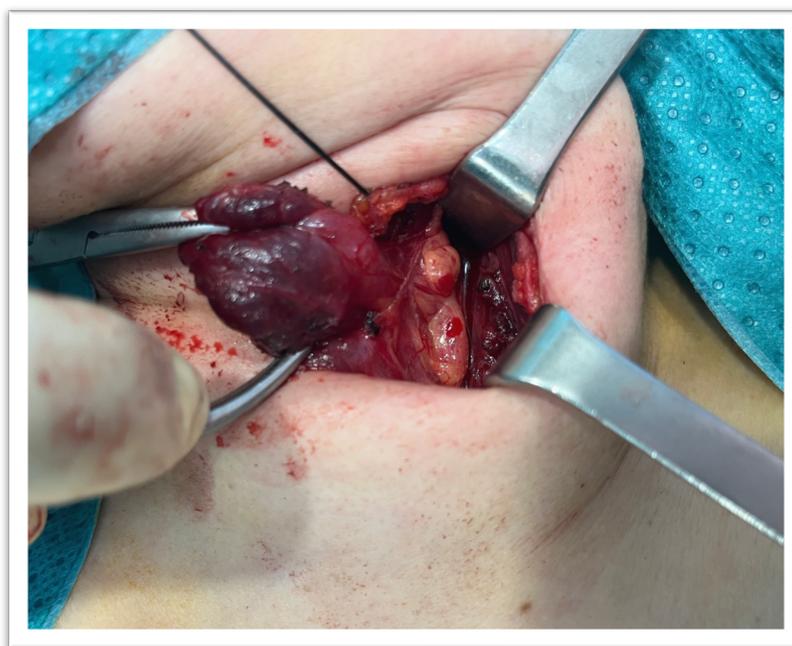


Figura 6: Aspecto macroscópico de las glándulas paratiroides izquierdas con adecuada vascularización tras la disección del lóbulo tiroideo izquierdo. Imagen obtenida de uno de los pacientes del grupo de validación, con autorización.

Todas las intervenciones fueron realizadas o supervisadas por tres cirujanos expertos, que acumulaban cada uno una media de 55 tiroidectomías anuales, utilizando gafas lupa de magnificación de 2,5X o 2,8X. Todos ellos registraron en la hoja quirúrgica de forma protocolizada las variables pertinentes para el estudio relacionadas con la intervención.

4.3.4. Postoperatorio inmediato

Tras la intervención los pacientes recibieron los cuidados habituales tras la tiroidectomía total según la Vía Clínica de Tiroidectomía de la Asociación Española de Cirujanos⁷⁴. Durante las seis primeras horas tras la cirugía los enfermos permanecieron en la Sala de Reanimación hasta corroborar ausencia de complicaciones como sangrado o dificultad respiratoria.

El protocolo estándar de manejo y prevención de la hipocalcemia consistió en la observación clínica y determinación del calcio sérico corregido por proteínas totales y PTHi a las 4 y a las 24 horas tras la cirugía. En los casos que desarrollaron hipocalcemia, se realizaron nuevas determinaciones en los siguientes días hasta la normalización de los valores de calcio sérico con el tratamiento sustitutivo oral y/o intravenoso. El calcio sérico total se corrigió con el nivel sérico de proteínas totales según la fórmula de la [Figura 7](#).

$$\text{Calcio corregido (mg/dL)} = \text{calcio sérico (mg/dL)} - (\text{proteínas totales} \times 0,676) + 4,87$$

Figura 7: Fórmula para la corrección de la calcemia.

La valoración de la presencia de síntomas de hipocalcemia y de la necesidad de tratamiento sustitutivo fue realizada por el *staff* de la Sección de Cirugía Endocrina. Las pautas de reposición utilizadas siguieron las recomendaciones de la Vía Clínica de Tiroidectomía⁷⁴ (Figura 8).

Las dosis de calcio oral recomendadas en el algoritmo son de calcio elemental. Para el tratamiento intravenoso resultó preferible el gluconato cálcico (una ampolla de 10 mL al 10% conteniendo 93 mg de calcio elemental), aunque también utilizamos el cloruro cálcico (una ampolla de 10 mL, al 10% conteniendo 270 mg de calcio elemental), éste último con más efectos adversos.

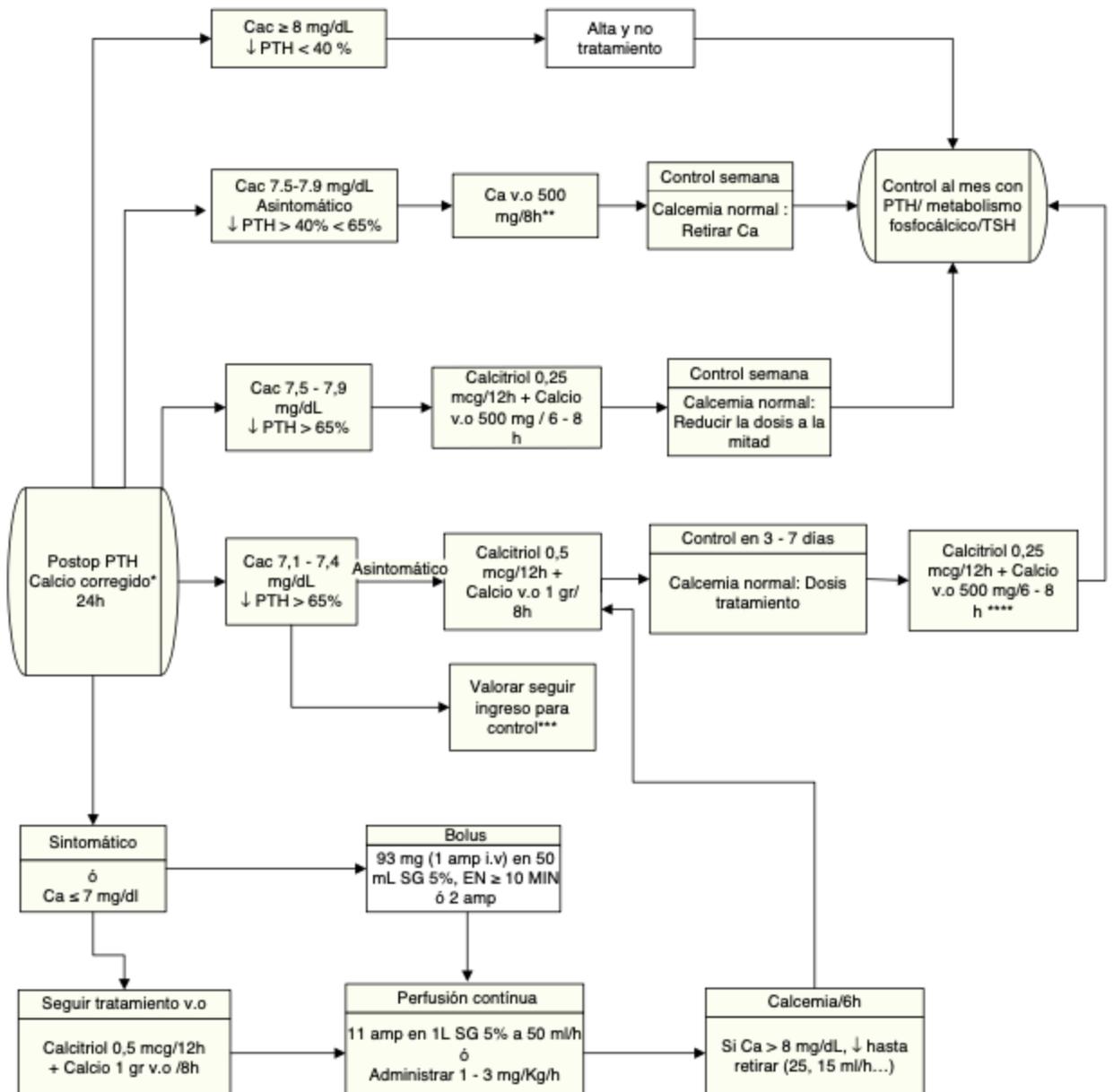


Figura 8: Algoritmo terapéutico de reposición de calcio. Cac: Calcio corregido; Ca: Calcio; v.o.: Vía oral; i.v.: Intravenoso; SG: suero glucosado; Amp: Ampollas.

*Los valores de calcio corregido, lo son con proteínas totales.

**Valorar ingreso en caso de: paciente muy sintomático o con signos severos de hipocalcemia, lejanía o difícil acceso a centro sanitario del paciente o dificultad en su manejo.

***Valorar peso y cifras de calcemia.

Las dosis recomendadas son de calcio elemental.

Tomada de: Villar J, Soria V, Colina A, Flores B, Gutierrez MT, Ortega J et al. *Vía Clínica de Tiroidectomía. Cir Esp* 2015; 93: 283-99.

4.3.5 Métodos de laboratorio

4.3.5.1. Determinación de calcio y proteínas totales.

La medición de calcio se realizó utilizando una prueba colorimétrica para la determinación cuantitativa de calcio total en suero, plasma y orina humanos en analizadores Beckman Coulter AU. Este procedimiento de análisis se basó en la reacción de los iones de calcio (Ca^{2+}) con Arsenazo III (2,2'-[1,8-Dihidroxi-3,6-disulfonaftileno-2,7-bisazo]-ácido bisbenzenearsónico) para formar un complejo de color púrpura intenso. Con este método, la absorbencia del complejo Ca-Arsenazo III se cuantificó bicromáticamente a 660/700 nm. El aumento de la absorbencia resultante de la mezcla de la reacción fue de esta manera directamente proporcional a la concentración de calcio en la muestra. El magnesio no interfiere significativamente en la determinación del calcio con Arsenazo III.

Las cifras de proteínas totales también fueron cuantificadas en plasma mediante una prueba colorimétrica. Los iones cúpricos de las disoluciones alcalinas reaccionan en presencia de las proteínas y los polipéptidos que contienen un mínimo de dos enlaces peptídicos, produciendo un compuesto violáceo. La absorbencia de este compuesto a 540/660 nm es directamente proporcional a la concentración proteínica de la muestra.

4.3.5.2. Determinación de PTH.

Los valores de PTH y PTHi se determinaron mediante el sistema *Access Intact PTH*®, método inmunoensayo de quimioluminiscencia de partículas paramagnéticas para su determinación cuantitativa en plasma. Esta prueba utilizó

el principio de ensayo sándwich, en el que se añadió una muestra al recipiente de reacción junto con un anticuerpo monoclonal anti-PTH conjugado con fosfatasa alcalina y un tampón salino TRIS con proteínas y partículas paramagnéticas recubiertas con anticuerpo policlonal de cabra anti-PTH.

Tras la incubación en un vaso de reacción, los materiales unidos a la fase sólida se retuvieron en un campo magnético mientras que no unidos se eliminaron mediante lavado. A continuación, se añadió al vaso de reacción el sustrato quimioluminiscente Lumi-Phos© 530 y se midió la luz generada por la reacción utilizando un luminómetro. La producción de luz fue de esta forma directamente proporcional a la concentración de PTH en la muestra. La cantidad de analito en la muestra se determinó a partir de una curva de calibración almacenada de puntos múltiples.

4.3.5.3. Determinación de vitamina D

La vitamina D se midió mediante el ensayo *Access 25(OH) Vitamin D Total*®, un inmunoensayo Unicel Dxl de quimioluminiscencia de partículas paramagnéticas para la determinación cuantitativa de los niveles de 25-hidroxivitamina D en plasma y suero humanos. Es un sistema de ensayo inmunoenzimático de unión competitiva de dos pasos. En la incubación inicial, la muestra se añadió al recipiente de reacción con un agente de liberación de la proteína de unión de la vitamina D y unas partículas paramagnéticas recubiertas con un anticuerpo monoclonal de oveja anti-25- hidroxivitamina D. La 25-hidroxivitamina D se liberó de su proteína de unión y se unió al anticuerpo monoclonal inmovilizado anti-25-hidroxivitamina D en la fase sólida. Más tarde, se añadió un conjugado de fosfatasa alcalina análoga de 25-

hidroxivitamina D que compitió por unirse al anticuerpo monoclonal inmovilizado anti-25-hidroxi vitamina D.

Después de una segunda incubación, los materiales unidos a la fase sólida son expuestos en un campo magnético, mientras que los no unidos se eliminan mediante lavado. A continuación, se añadió al vaso de reacción el sustrato quimioluminiscente Lumi-Phos© 530 y se midió la luz generada por la reacción utilizando un luminómetro. La producción de luz resultó inversamente proporcional a la concentración de 25-hidroxivitamina D en la muestra. La cantidad de analito de la muestra se determinó a partir de una curva de calibración de puntos múltiples almacenada.

4.3.6 Seguimiento

El período de seguimiento postoperatorio mínimo ascendió a un mes. Se limitó a esta duración para aquellos pacientes con cifras normales de calcio y PTH al mes de la cirugía. Para aquellos con insuficiencia paratiroidea en ese momento, se mantuvo un seguimiento hasta que ocurriera la normalización de la función paratiroidea, con un máximo de doce meses. Éste se llevó a cabo por los componentes de la Sección de Cirugía Endocrina, mediante control clínico y analítico, y revisión en Consulta Externa o contacto telefónico.

4.4. VARIABLES ANALIZADAS

4.4.1. Variables demográficas y de estado de salud.

Se determinó para cada paciente la edad, género, el índice de masa corporal (IMC) y el riesgo anestésico mediante el “score” ASA (*American Society of Anesthesiologists*)¹²² (Tabla 3).

ASA I	Paciente sin ninguna alteración diferente del proceso localizado que precisa la intervención. Paciente sano.
ASA II	Paciente con alguna alteración o enfermedad sistémica leve o moderada, que no produce incapacidad o limitación funcional.
ASA III	Paciente con alteración o enfermedad sistémica grave, que produce limitación funcional definida y en determinado grado.
ASA IV	Paciente con enfermedad sistémica grave o incapacitante que constituye una amenaza constante para la vida y que no siempre se puede corregir por medio de la cirugía.
ASA V	Paciente terminal o moribundo, con una expectativa de supervivencia no superior a 24 horas con o sin tratamiento quirúrgico.
ASA VI	Paciente clínicamente con muerte cerebral, que son atendidos con medidas de soporte, para la obtención de órganos para trasplante.
ASA E	Cualquier estado de salud con una cirugía de emergencia.

Tabla 3: Clasificación ASA (*American Society of Anesthesiologists*) para estimar el estado físico preoperatorio del paciente.

4.4.2. Variables clínicas.

Se analizó el tiempo de evolución de la enfermedad tiroidea en meses y el diagnóstico preoperatorio, diferenciando entre enfermedad benigna como el bocio

multinodular o la enfermedad de Graves-Basedow, y la enfermedad tiroidea maligna.

4.4.3. Variables analíticas.

Previamente a la cirugía se determinaron las cifras de calcemia, PTHi, TSH, así como los niveles preoperatorios de 25 (OH) Vitamina D3 (ng/mL).

Tras 4 y 24 horas de la intervención quirúrgica, se determinó la calcemia, corregida por cifras de proteínas totales. Asimismo, se obtuvieron cifras séricas de PTHi a las 4 horas de la cirugía. En todos los pacientes se obtuvo una nueva determinación de PTHi al mes de la operación. En aquellos que desarrollaron hipoparatiroidismo transitorio, ésta se repitió a los 6 y –en caso de seguir por debajo del umbral de normalidad- a los 12 meses de la intervención. En la [Tabla 4](#) se muestran las distintas determinaciones de PTHi protocolizadas en el estudio.

Momento	Lugar
Preoperatorio	Consultas Externas
Postoperatorio inmediato: - 4 horas tras la cirugía	Unidad de Reanimación Postanestésica
Postoperatorio tardío: - 1 mes - 6 meses* - 12 meses*	Consultas Externas Consultas Externas Consultas Externas.

Tabla 4: Determinaciones de PTHi protocolizadas en el estudio. *: Para pacientes con insuficiencia paratiroidea.

Se calculó el gradiente de descenso relativo de PTHi ($\Delta\%[\text{PTHi}]$), expresado como el porcentaje de minoración que sobre su valor basal experimenta la PTH a las cuatro horas tras la cirugía, según la siguiente fórmula:

$$\Delta\%[\text{PTHi}] = \frac{[\text{PTHi preoperatoria}]\text{pg/mL} - [\text{PTHi postoperatoria}]\text{pg/mL}}{[\text{PTHi preoperatoria}]\text{pg/mL}} * 100$$

4.4.4. Variables relacionadas con la intervención quirúrgica.

En relación a la cirugía, se recogió el tipo de intervención realizada y la duración de la misma en minutos. También se registró el número de paratiroides identificadas y el de glándulas autotrasplantadas durante el procedimiento, así como su aspecto al final de la intervención según el criterio del cirujano principal (normal, isquémica o devascularizada).

4.4.5. Variables anatomopatológicas.

Como datos patológicos, se registraron el tipo y características de cualquier tumor hallado, la existencia de paratiroides en el espécimen de tiroidectomía y se calculó el índice PGRIS¹¹¹.

4.4.6. Variables postoperatorias y de seguimiento.

Finalmente se determinaron variables postoperatorias como la aparición de complicaciones, exitus intrahospitalario, duración de la estancia hospitalaria,

necesidad de reingreso hospitalario por hipocalcemia, y el estado del paciente en relación a su enfermedad de base al final del seguimiento.

Los eventos analizados y registrados incluyen:

- Hipocalcemia analítica: definida como la presencia de cifras de calcio corregido por proteínas totales menor a 8mg/dL en el postoperatorio inmediato.
- Hipocalcemia sintomática: si coincidiendo con la alteración analítica previa aparecieron síntomas típicos (parestesias, temblores, contractura muscular, tetania, etc).
- Hipoparatiroidismo transitorio: detección de cifras de PTHi inferiores a 12pg/dL o necesidad de suplementos de calcio para mantener la normocalcemia tras la intervención, resueltas durante el primer mes posquirúrgico.
- Hipoparatiroidismo permanente: cuando la condición anterior se prolongó más de un año tras la tiroidectomía.

4.5. RECOGIDA DE DATOS

Los datos fueron obtenidos de las historias clínicas digitalizadas y recogidos prospectivamente en un archivo del programa Microsoft Access (2013©). La recogida de datos fue realizada por la Doctorando directamente en una hoja de datos anonimizada y diseñada específicamente para el presente estudio. Finalmente, los datos se volcaron en una hoja de datos del programa SPSS© para su posterior análisis.

4.6. MINIMIZACIÓN DE POSIBLES SEGOS

Se pretendió dar la máxima homogeneidad a los pacientes participantes y reducir sesgos de detección y selección. Para ello se limitó el periodo de inclusión (en cuanto a la constitución de los grupos de estudio y validación) a tiempos en los que se ha mantenido sin cambios la composición del grupo de cirujanos, la sistemática de estudio preoperatorio, la estrategia quirúrgica, la monitorización y el tratamiento postoperatorio, y la metodología para la determinación de calcemia y PTH. Asimismo, la recogida prospectiva de datos se ha realizado por la misma persona durante todo el estudio.

La posibilidad de que errores aleatorios explicaran en parte los resultados se minimizó mediante la adición al estudio de un grupo de validación, tratado por las mismas patologías y en condiciones similares.

4.7. TAMAÑO MUESTRAL

El grupo de estudio quedó constituido finalmente por 352 pacientes. Este tamaño de muestra fue suficiente para generar un modelo predictivo multivariante basado en al menos 34 variables independientes, de acuerdo con la fórmula de Freeman $[n = 10 \times (k + 1)]^{123}$. Se diseñó un esquema 3:1 para la composición de los grupos de estudio y validación, por lo que éste último se dimensionó en 118 enfermos.

4.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La normalidad de las variables cuantitativas continuas se contrastó con el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas que siguieron una distribución normal se expresaron mediante su media y desviación estándar (DE), las que no siguieron dicha distribución mediante mediana y rango intercuartílico (RI). Las variables cualitativas se expresaron con su frecuencia absoluta y porcentajes.

Se realizó un análisis bivalente para determinar las variables relacionadas con el desarrollo de hipocalcemia analítica como variable dicotómica (sí/no). En caso de variables cualitativas se aplicó el test chi-cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher. Para las variables cuantitativas se utilizó el test t de Student para muestras independientes. Para variables no adaptadas a una distribución normal se aplicaron tests no paramétricos (U de Mann-Whitney). El mismo análisis se llevó a cabo para determinar posibles variables relacionadas con la aparición de hipoparatiroidismo permanente.

Se realizó un análisis multivariante mediante modelos de regresión logística para detectar factores predictores independientes de hipocalcemia postoperatoria, a partir de las variables estadísticamente significativas en el análisis bivalente. Para cada una de las variables del modelo final, se calcularon las *Odds Ratio* (OR) y su intervalo de confianza (IC) al 95%. El método de selección de variables ha sido por pasos sucesivos hacia atrás (*stepwise forward selection*). En cada paso se ha considerado como criterio de entrada un valor del estadístico $p < 0,05$, y $p > 0,10$ como

criterio de salida. La bondad del ajuste se midió con la prueba ómnibus sobre los coeficientes del modelo. Además, se calculó el coeficiente R cuadrado de Cox y Nagelkerke. La posible existencia de colinealidad entre las variables independientes se valoró con los índices de condición y el factor de inflación de la varianza (FIV)¹²⁴.

A partir de las variables con capacidad predictiva independiente del efecto (hipocalcemia analítica), se elaboró un modelo predictor, mediante una ecuación de regresión logística multivariante, que nos permitió el cálculo del riesgo individual para cada paciente. Este score se aplicó posteriormente a una cohorte de validación. Para valorar su capacidad predictiva, se calculó el área bajo la curva ROC (*receiver operating characteristic, AUROC*), y su intervalo de confianza al 95%, para ambos grupos de pacientes. Los datos se analizaron con el software IBM SPSS Statistics 19 (SPSS, Chicago, IL).

4.9. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se llevó a cabo tras su aprobación por parte del Comité Ético de Investigación (CEI) Provincial de Granada (*Anexo III*). Todos los pacientes fueron informados antes de su inicio oralmente y por escrito, a través de un Documento Informativo en el que se especificaban los objetivos, los procedimientos que se llevarían a cabo, así como los beneficios esperados (*Anexo IV*).

El presente estudio no añadió ningún riesgo potencial para el paciente, ya que se desarrolló sin modificar ni interferir en su proceso asistencial habitual. Las determinaciones analíticas realizadas fueron las habitualmente utilizadas en el protocolo de la unidad.

La posibilidad de participar en el estudio fue voluntaria y todos los participantes dieron su autorización por escrito mediante la firma de un Documento de Consentimiento Informado específico del estudio (*Anexo V*), de acuerdo con las recomendaciones que figuran en la Declaración de Helsinki y las Normas de Buena Práctica Clínica.

Las identidades de los pacientes han permanecido ocultas durante todo el proceso de recogida y análisis de datos, identificando cada caso mediante una clave numérica, para adaptarnos a lo regulado en la Ley Orgánica de Protección de Datos de carácter personal 15/1999.

El presente estudio surgió de una iniciativa independiente de los investigadores y no ha contado con ningún tipo de financiación. No se ha contemplado ningún tipo de remuneración económica, ni para el paciente ni para los investigadores del estudio.

5. RESULTADOS

5.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Durante el período de estudio (mayo de 2012 a septiembre de 2015), 516 pacientes fueron sometidos a tiroidectomía total, de los que 23 presentaron criterios de no elegibilidad (Figura 9). Un total de 122 pacientes fueron excluidos por distintos motivos, quedando 371 pacientes evaluables. Tras eliminar aquellos con un seguimiento incompleto, el grupo de estudio quedó compuesto por 352 casos analizados. El grupo de validación se rigió por los mismos criterios, quedando conformado finalmente por 118 pacientes, con una proporción próxima a 3:1.

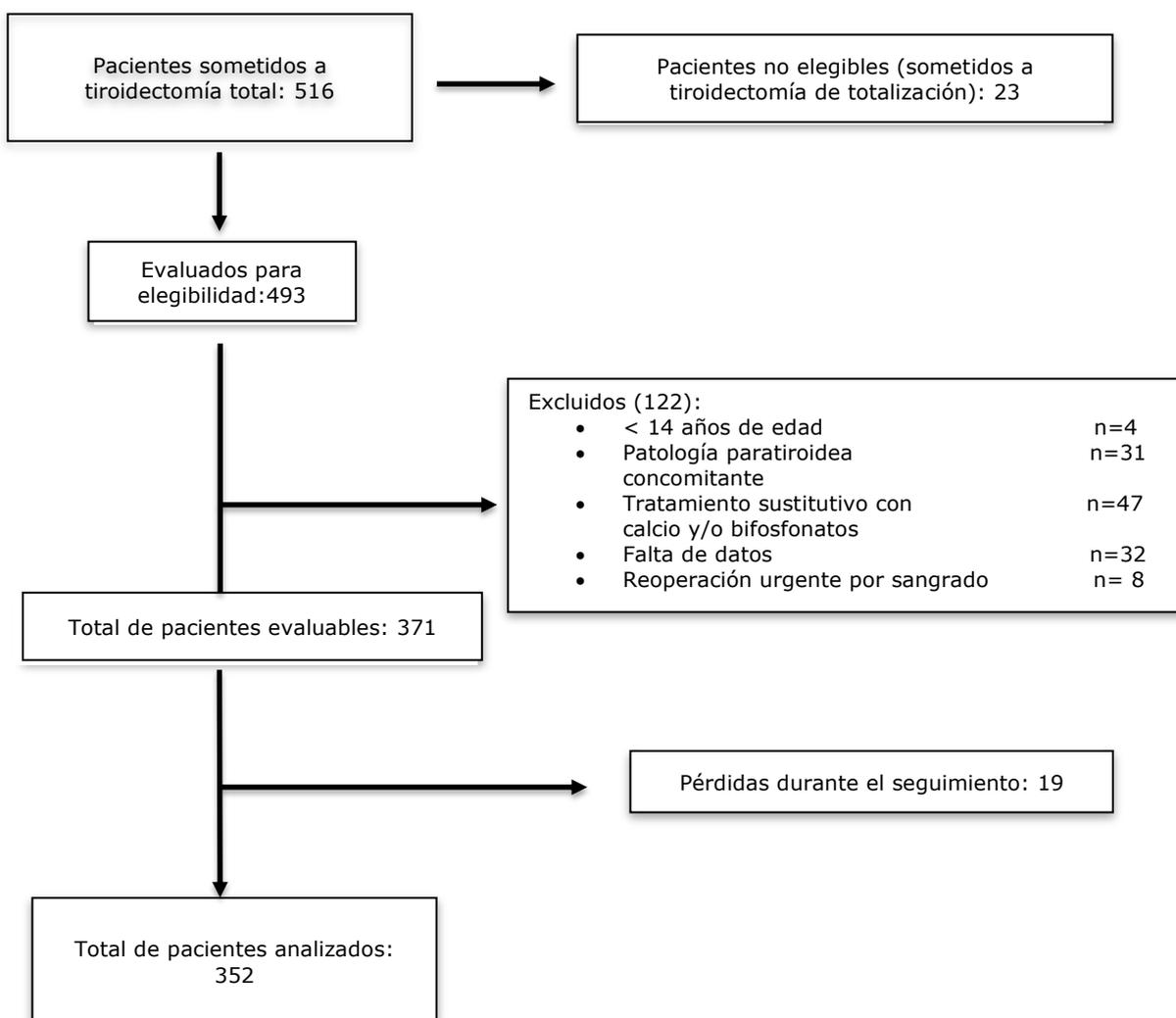


Figura 9: Diagrama del proceso de selección de los pacientes componentes del grupo de estudio.

5.1.1. Características basales del grupo de estudio.

La distribución del grupo de estudio en función del sexo puede visualizarse en la [Figura 10](#). Del total de los pacientes, 290 eran mujeres (82,4%) y 62 hombres (17,6%).

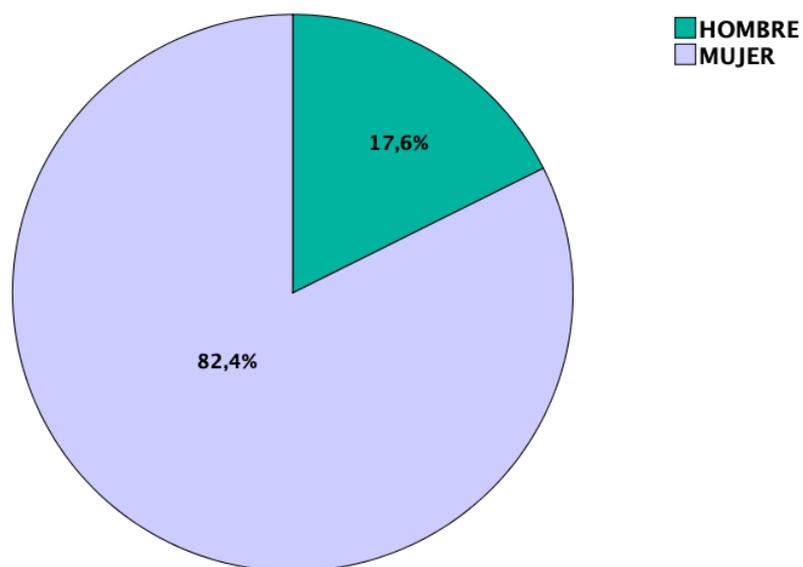


Figura 10. Distribución de la muestra por sexo en el grupo de estudio.

La edad mediana fue de 54 (RI=44-66) años. El histograma de frecuencias de edad se muestra a continuación ([Figura 11](#)):

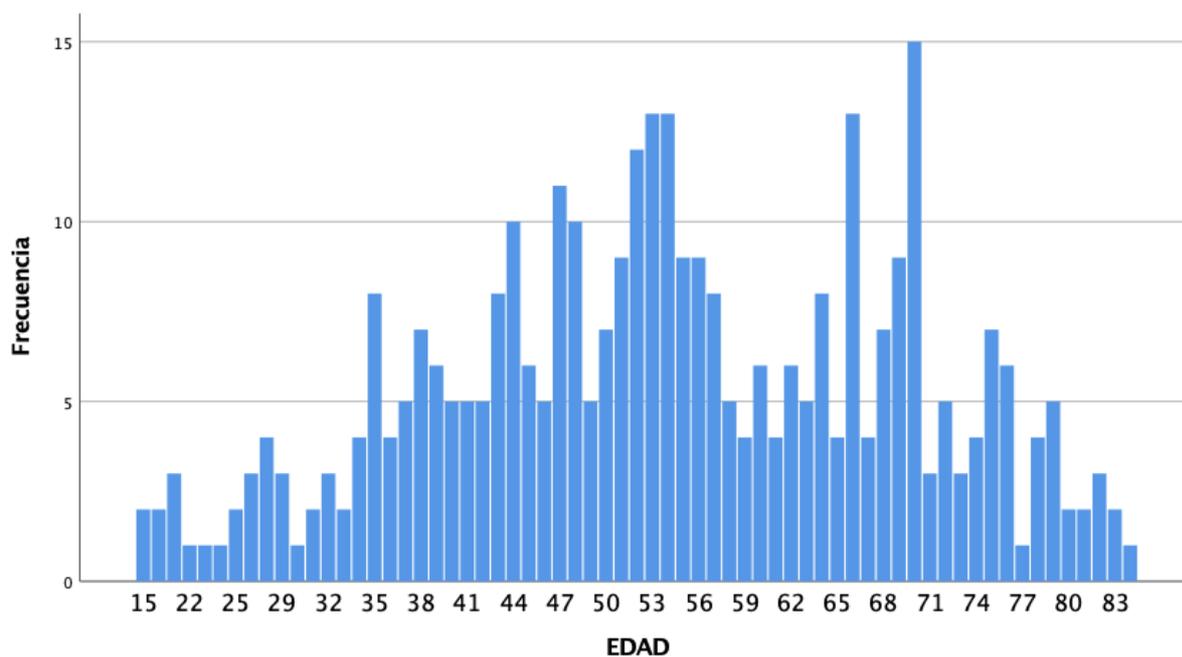


Figura 11: Distribución del grupo de estudio según la edad.

El Índice de Masa Corporal (IMC) mediano fue de 29 kg/m^2 (RI=26-32,5). Su distribución se puede visualizar en la [Figura 12](#).

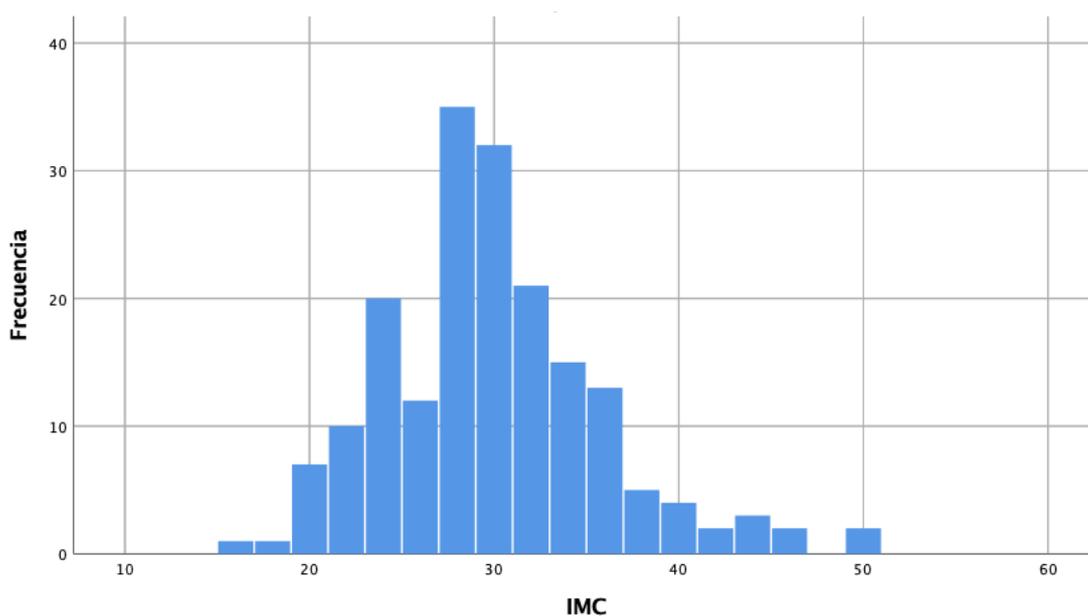


Figura 12. Histograma de frecuencias del IMC (kg/m^2) de la población de estudio.

La distribución del riesgo anestésico según la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA) en esta población se visualiza en la [Figura 13](#). La mayor parte de los pacientes eran sanos o presentaban una enfermedad sistémica leve.

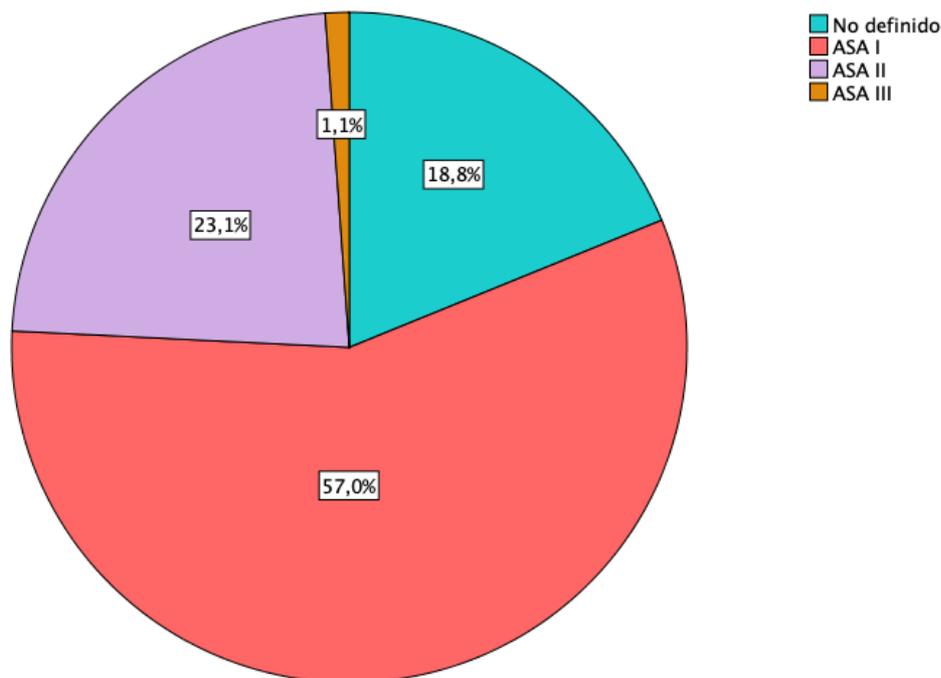


Figura 13. Riesgo anestésico según ASA en el grupo de estudio.

El diagnóstico endocrinológico preoperatorio por el que se indicó la cirugía fue mayoritariamente el bocio multinodular (BMN) normofuncionante (66,4%) incluyendo bocios pretóxicos, seguido del diagnóstico de malignidad en el 16,7% de los casos. Alrededor de un 14% de los pacientes presentó un hipertiroidismo por enfermedad de Graves-Basedow ([Figura 14](#)). El tiempo mediano de evolución de la tiroidopatía de base al momento de la intervención fue de 24 meses (RI=12-60).

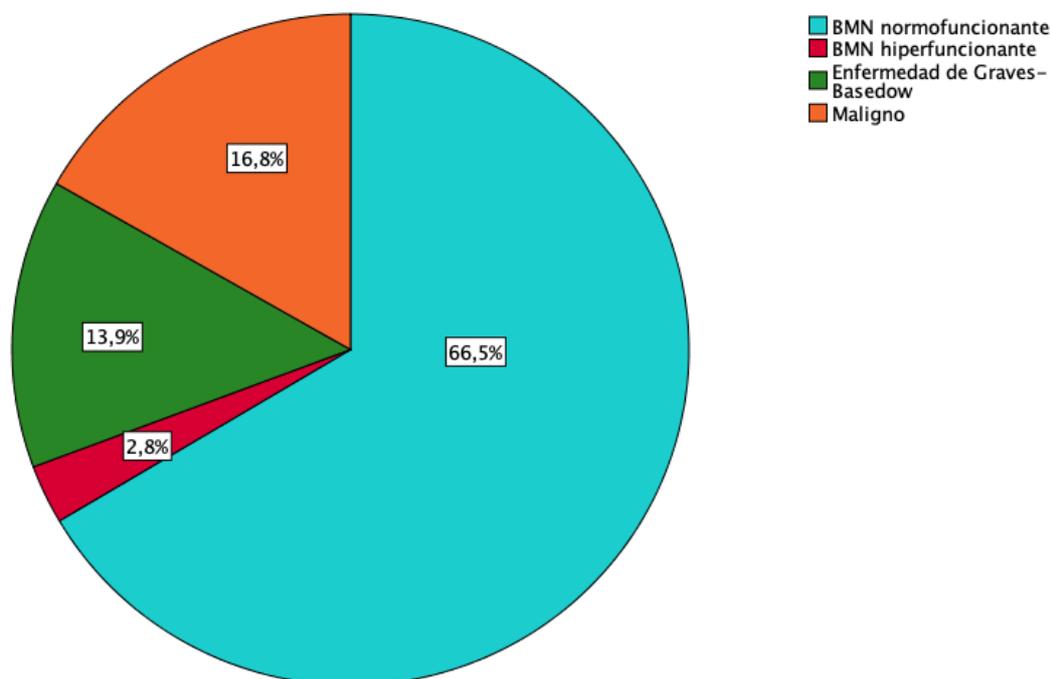


Figura 14: Distribución de los pacientes según el diagnóstico endocrinológico preoperatorio.

La tiroidectomía total fue la intervención quirúrgica realizada en todos los casos. Se adicionó linfadenectomía cervical en 41 enfermos (11,6%). El tiempo quirúrgico mediano fue de 135 minutos (RI=120-170).

El número mediano de glándulas paratiroides identificadas durante la cirugía fue de 3 (RI=2-3) y su distribución puede visualizarse en la [Figura 15](#). Se realizó autotrasplante de una glándula paratiroides en 22 pacientes (6,3%) en los que impresionó como vascularmente inviable durante la cirugía, o cuando se detectó al revisar la pieza operatoria ya extirpada. El tiempo mediano de ingreso fue de un día (RI=1-1).

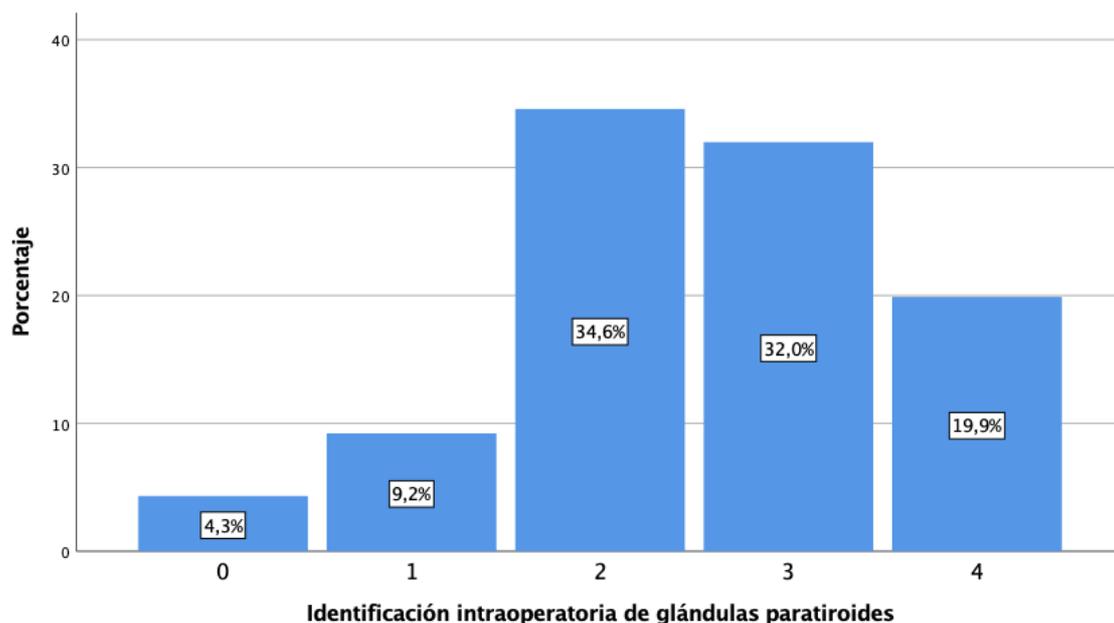


Figura 15: Distribución del número de glándulas paratiroides identificadas durante la tiroidectomía.

El resultado más frecuente tras el análisis anatomopatológico definitivo fue la histología benigna, en un 79,3% de los casos. Se apreció malignidad en la pieza quirúrgica en un 20,4% de los casos. El carcinoma papilar de tiroides fue el tumor maligno más frecuente, diagnosticándose en 64 pacientes (18,2%) (Figura 16). En 29 pacientes (8,2%) se identificó alguna glándula paratiroides en la pieza quirúrgica, tan solo en uno de ellos se identificaron dos.

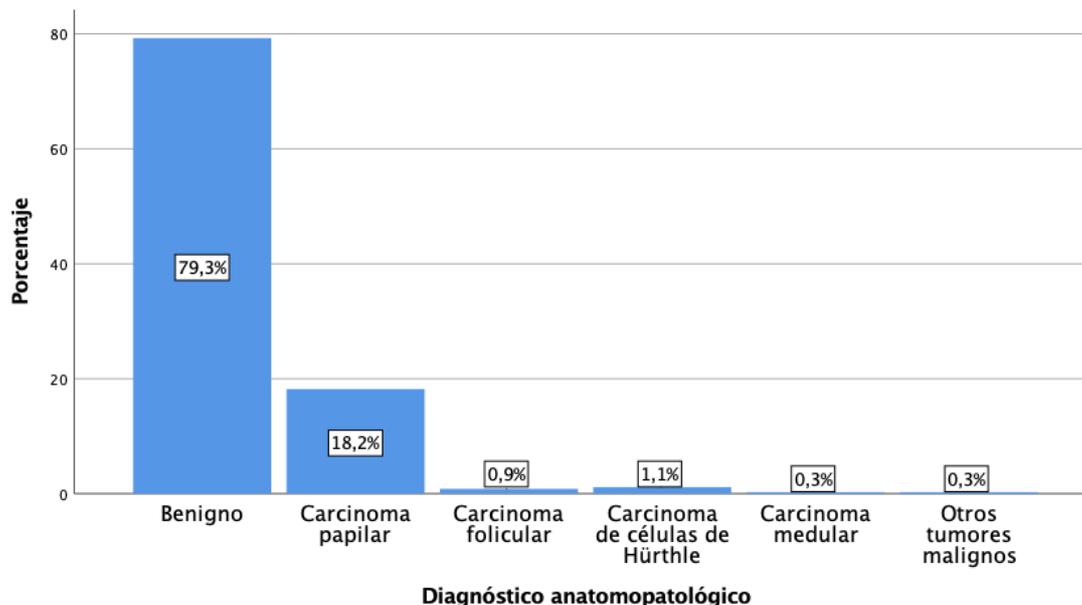


Figura 16: Distribución del resultado del estudio anatomopatológico definitivo de la pieza quirúrgica.

5.1.2. Análisis comparativo de los grupos de estudio y validación.

Las [Tablas 5, 6, 7 y 8](#) muestran los resultados correspondientes al análisis de las variables demográficas, clínicas, las relacionadas con la intervención quirúrgica y del seguimiento de los pacientes pertenecientes a los grupos de estudio y validación. Como se puede apreciar, ambos sets de casos fueron bastante similares, excepto por una mayor frecuencia de cirugía cervical previa, una duración de la cirugía discretamente menor, y una menor incidencia de lesiones malignas en el grupo de estudio. La incidencia de hipocalcemia postquirúrgica tanto analítica como sintomática fue similar en ambos grupos.

Variable	Grupo de estudio (n=352)	Grupo de validación (n=118)	p
Edad	54 (44-66)*	54,5 (40-67,2)*	0,883†
Género femenino	290 (82,4)	104 (88,1)	0,142‡
IMC (kg/m ²)	29 (26-32,5)*	29 (27-33,5)*	0,963†
HTA	134 (38,2%)	44 (37,3%)	0,863‡
Score ASA			0,971‡
I	200 (57,0)	68 (57,6)	
II-III	85 (24,2)	29 (24,6)	
No definido	66 (18,8)	21 (17,8)	
Cirugía cervical previa	30 (8,5)	1 (0,9)	0,004‡

Tabla 5. Características demográficas del grupo de estudio y de validación.

Los valores entre paréntesis corresponden a porcentajes a menos que se indique lo contrario;

*valores medianos (rango intercuartílico).

† Test U de Mann- Withney.

‡ Test Chi-cuadrado de Pearson.

IMC, Índice de Masa Corporal; HTA, hipertensión arterial; ASA, Riesgo anestésico según la Sociedad Americana de Anestesiología.

Variable	Grupo de estudio (n=352)	Grupo de validación (n=118)	p
Tiempo de evolución de la tiroidopatía (meses)	24 (12-60)*	24 (12-40)*	0,311†
Diagnóstico preoperatorio			0,132‡
Bocio multinodular	244 (69,3)	73 (61,9)	
Enfermedad de Graves-Basedow	49 (13,9)	23 (19,5)	
Cáncer de tiroides	59 (16,8)	22 (18,6)	
Niveles preoperatorios de TSH (mUI/L)	1,2 (0,2-2,2)* 9,6 (9,3-9,8)*	1,1 (0,6-1,8)* 9,6 (9,4-10)*	0,745†
Niveles preoperatorios de calcio corregido (mg/dL)			0,440†

Niveles preoperatorios de 25(OH)Vitamina D3 (ng/dL)	20 (15-25)*	20,5 (17-25)*	0,220 [†]
Niveles preoperatorios de PTHi (pg/mL)	48 (38-61)*	52 (37-69,3)*	0,054 [†]

Tabla 6. Características clínicas del grupo de estudio y de validación.

Los valores entre paréntesis corresponden a porcentajes a menos que se indique lo contrario;

*valores medianos (rango intercuartílico).

[†] Test U de Mann- Withney.

[‡] Test Chi-cuadrado de Pearson

TSH, tiotropina; iPTH, hormona paratiroidea intacta.

Variable	Grupo de estudio (n=352)	Grupo de validación (n=118)	p
Extensión de la cirugía			0,486 [‡]
Tiroidectomía total	311 (88,4)	107 (90,7)	
Tiroidectomía total y linfadenectomía cervical	41 (11,6)	11 (9,3)	
Duración de la cirugía (minutos)	135 (120-170)*	141,5 (120-180)*	0,032[†]
Número de glándulas paratiroides identificadas	3 (2-3)*	3 (2-4)*	0,320 [†]
Aspecto macroscópico de las glándulas paratiroides tras la resección			0,120 [‡]
Todas las glándulas visualizadas bien vascularizadas	281 (81,0)	85 (72,0)	
Una glándula devascularizada	55 (15,9)	27 (22,9)	
Más de una glándula devascularizada	11 (3,2)	6 (5,1)	
Autotrasplante de paratiroides	22 (6,3)	4 (3,4)	0,228 [‡]

Tabla 7. Características quirúrgicas del grupo de estudio y de validación.

Los valores entre paréntesis corresponden a porcentajes a menos que se indique lo contrario;

*valores medianos (rango intercuartílico).

[†] Test U de Mann- Withney.

[‡] Test Chi-cuadrado de Pearson

Variable	Grupo de estudio (n=352)	Grupo de validación (n=118)	p
Hipocalcemia postoperatoria			0,463‡
Global	73 (20,7)	31 (26,3)	
Sintomática	43 (12,2)	13 (11,0)	
Asintomática	30 (8,5)	18 (15,3)	
Histopatología maligna	73 (20,7)	36 (30,5)	0,030‡
Paratiroidectomía accidental	29 (8,2)	13 (11)	0,360‡
Escala PGRIS			0,873‡
2	5 (1,4)	1 (0,8)	
3	42 (11,9)	15 (12,7)	
4	305 (86,6)	102 (86,4)	

Tabla 8. Datos anatomopatológicos y de seguimiento del grupo de estudio y de validación.

Los valores entre paréntesis corresponden a porcentajes a menos que se indique lo contrario;

*valores medianos (rango intercuartílico).

† Test U de Mann- Withney.

‡ Test Chi-cuadrado de Pearson

PGRIS: glándulas paratiroides preservadas in situ.

5.2. FACTORES IMPLICADOS EN EL DESARROLLO DE HIPOCALCEMIA

POSTQUIRÚRGICA. ESTUDIO UNIVARIANTE.

En el grupo de estudio se desarrolló hipocalcemia analítica postquirúrgica en 73 pacientes (20,7%), siendo sintomática en 43 de ellos (12,2% del total). La sintomatología desarrollada fue leve (parestesias y temblores) en el 93% de los casos; dos enfermos refirieron calambres (4,7%); y solamente un paciente (2,3%) presentó una crisis de tetania. No se registraron complicaciones más graves como convulsiones o arritmias.

Respecto a la necesidad de tratamiento sustitutivo en el postoperatorio inmediato, 53 pacientes (15,1%) requirieron suplementación con calcio vía oral y/o intravenosa. De ellos, 32 pacientes (60,4%) precisaron suplementos orales de calcio y gluconato cálcico en perfusión intravenosa; en 21 enfermos (39,6%) fue suficiente la suplementación oral de calcio. Al alta, el 19,3% de la muestra precisó suplementos de calcio y vitamina D. El seguimiento a largo plazo detectó hipoparatiroidismo permanente en 11 pacientes (3,1%).

El seguimiento mediano en el grupo de estudio fue de un mes (RI=1-2). Dicha vigilancia se prolongó más allá del primer mes en el 20,7% de los casos. Así, para aquellos pacientes que desarrollaron hipocalcemia postoperatoria, la mediana de seguimiento fue de 6 meses (RI=6-7), y para los casos que desarrollaron hipoparatiroidismo permanente ascendió hasta unos valores medianos de 14 meses (RI=12-23).

Los resultados de la comparación mediante análisis univariante de los pacientes del grupo de estudio que desarrollaron hipocalcemia analítica y los normocalcémicos se muestran en las [Tablas 9](#) (factores preoperatorios) y [10-11](#) (factores intra y postoperatorios).

Variable	Pacientes normocalcémicos (n=279)	Pacientes hipocalcémicos (n=73)	p
Edad	54 (44-67)*	53 (40-63)*	0,109†
Género femenino	225 (80,6)	65 (89,0)	0,146‡
IMC (kg/m ²)	29 (25,3-32)*	30 (27-34,5)*	0,261†
HTA	112 (40,4)	22 (30,1)	0,146‡
Score ASA			0,709‡
I	159 (57,2)	41 (56,2)	
II-III	69 (24,8)	16 (21,9)	
No definido	50 (18,0)	16 (21,9)	
Cirugía cervical previa	24 (8,6)	6 (8,2)	1,000†
Tiempo de evolución de la tiroidopatía (meses)	24 (12-60)*	23 (12-48)*	0,532†
Diagnóstico preoperatorio			0,976‡
Bocio multinodular	195 (69,9)	49 (67,1)	
Enfermedad de Graves-Basedow	38 (13,6)	11 (15,1)	
Cáncer de tiroides	46 (16,5)	13 (17,8)	
Niveles preoperatorios de TSH (mUI/L)	1,2 (0,2-2,2)*	1,2 (0,2-2)*	0,627†
Niveles preoperatorios de calcio corregido (mg/dL)	9,6 (9,3-9,9)*	9,5 (9,2-9,7)*	0,062†
Niveles preoperatorios de 25 (OH) Vitamina D3 (ng/mL)	19 (15-24,5)*	19 (15-22)*	0,668†
Niveles preoperatorios de PTHi (pg/mL)	48 (37-60)*	49 (41-62,5)*	0,204†

Tabla 9. Posibles factores preoperatorios relacionados con el desarrollo de hipocalcemia analítica postoperatoria en el grupo de estudio. Análisis univariante.

Los valores entre paréntesis corresponden a porcentajes a menos que se indique lo contrario;

*valores medianos (rango intercuartílico).

† Test U de Mann- Withney.

‡ Test Chi-cuadrado de Pearson

IMC, Índice de Masa Corporal; HTA, hipertensión arterial; TSH, tirotropina; PTHi, hormona paratiroidea intacta.

Variable	Pacientes normocalcémicos (n=279)	Pacientes hipocalcémicos (n=73)	p
Extensión de la cirugía			0,036[‡]
Tiroidectomía total	250 (89,6)	61 (83,6)	
Tiroidectomía total + vaciamiento ganglionar	29 (10,4)	12 (16,4)	
Duración de la cirugía (minutos)	135 (115-165)*	140 (125-193)*	0,038[†]
Número de glándulas paratiroides identificadas durante la cirugía			0,001[‡]
0	15 (5,4)	0	
1	29 (10,5)	3 (4,2)	
2	102 (37)	18 (25,4)	
3	85 (30,8)	26 (36,6)	
4	45 (16,3)	24 (33,8)	
Aspecto macroscópico de las glándulas paratiroides tras la resección			0,085 [‡]
Todas las glándulas visualizadas bien vascularizadas	230 (83,3)	51 (71,8)	
Una glándula devascularizada	38 (13,8)	17 (23,9)	
Más de una glándula devascularizada	8 (2,9)	3 (4,2)	
Autotrasplante de paratiroides	17 (6,2)	5 (6,9)	0,788 [‡]

Tabla 10. Potenciales factores intraoperatorios relacionados con el desarrollo de hipocalcemia analítica en el grupo de estudio. Análisis univariante.

Los valores entre paréntesis corresponden a porcentajes a menos que se indique lo contrario;

*valores medianos (rango intercuartílico).

† Test U de Mann- Withney.

‡ Test Chi-cuadrado de Pearson

Variable	Pacientes normocalcémicos (n=279)	Pacientes hipocalcémicos (n=73)	p
Niveles de calcio corregido a las 4 horas (mg/dL)	9 (8,7-9,3)*	8,5 (7,9-8,8)*	<0,001†
Niveles postoperatorios a las 4 horas de PTHi (pg/mL)	36 (23-52)*	9 (5-16)*	<0,001†
Gradiente de descenso de PTHi (%)	24,4 (2,9-38)*	84,4 (66-89)*	<0,001†
Niveles de calcio corregido a las 24 horas (mg/dL)	8,9 (8,6-9,2)*	7,9 (7,6-8,1)*	<0,001†
Niveles de calcio corregido a las 48 horas (mg/dL)	8,7 (8,4-8,9)*	8 (7,7-8,5)*	<0,001†
Niveles de calcio corregido a las 72 horas (mg/dL)	8,7 (8,4-9,5)*	8,5 (7,6-9,1)*	<0,001†
Estancia hospitalaria (días)	1 (1-1)*	2 (1-4)*	<0,001†
Histología maligna	56 (20,1)	17 (23,3)	0,659‡
Paratiroidectomía accidental	16 (5,7)	13 (17,8)	0,002‡
Escala PGRIS			0,066‡
2	2 (0,7)	3 (4,1)	
3	30 (10,8)	12 (16,4)	
4	247 (88,5)	58 (79,5)	

Tabla 11. Potenciales factores postoperatorios relacionados con el desarrollo de hipocalcemia analítica en el grupo de estudio. Análisis univariante.

Los valores entre paréntesis corresponden a porcentajes a menos que se indique lo contrario;

*valores medianos (rango intercuartílico).

† Test U de Mann- Withney.

‡ Test Chi-cuadrado de Pearson

TSH, tirotropina; PTHi, hormona paratiroidea intacta; PGRIS, glándulas paratiroides preservadas in situ.

Como podemos apreciar en las tablas, no se hallaron diferencias significativas en las características basales de los pacientes que desarrollaron

hipocalcemia postquirúrgica y los que no, incluyendo los parámetros analíticos. Entre los pacientes hipocalcémicos, fue más frecuente la adición de vaciamiento ganglionar cervical, la cirugía fue más prolongada, y mayores tanto el número de glándulas paratiroides identificadas como el gradiente de descenso de PTH del pre al postoperatorio. También lo fue el porcentaje de pacientes que sufrieron paratiroidectomía accidental. Por otro lado, las cifras absolutas de PTH intacta a las 4 horas posttiroidectomía fueron menores en los pacientes hipocalcémicos.

Dada la repercusión de la paratiroidectomía accidental en el desarrollo de hipocalcemia postoperatoria, se realizó un subanálisis univariante para evaluar la relación con la extensión de la cirugía (Tabla 12) y con el número de glándulas paratiroides visualizadas durante la tiroidectomía (Tabla 13). Como se puede apreciar en la tabla, la paratiroidectomía accidental fue más frecuente en los pacientes que precisaron la adición de vaciamiento ganglionar cervical.

	Paratiroidectomía accidental NO (n=323)	Paratiroidectomía accidental SÍ (n=29)	p
Tiroidectomía total	291 (93,6)	20 (6,4)	0,003‡
Tiroidectomía total + linfadenectomía	32 (78)	9 (22)	

Tabla 12: Relación entre el tipo de intervención quirúrgica y la paratiroidectomía accidental.

Los valores entre paréntesis corresponden a porcentajes

‡ Test Chi-cuadrado de Pearson

Número de glándulas paratiroides identificadas	N	Especímenes con paratiroidectomía accidental (n=29)	Autotrasplante de paratiroides (n=22)
0	15	2 (13,3)	0
1	32	2 (6,3)	1 (3,1)
2	120	8 (6,7)	6 (5)
3	111	13 (11,7)	10 (9)
4	69	4 (13,8)	5 (7,2)

Tabla 13: Relación entre el número de glándulas identificadas durante la tiroidectomía, la paratiroidectomía accidental y el autotrasplante de paratiroides. Los valores entre paréntesis corresponden a porcentajes

No se halló relación estadísticamente significativa entre el número de glándulas paratiroides identificadas con la realización de autotrasplante de paratiroides ($p=0,490$), ni con el hallazgo de glándulas paratiroides extirpadas de forma incidental en los especímenes quirúrgicos ($p=0,503$).

La **Tabla 14** analiza específicamente a los 22 pacientes en los que se practicó autotrasplante de paratiroides, su relación con la adición de linfadenectomía a la tiroidectomía, y su impacto respecto al desarrollo de hipocalcemia e hipoparatiroidismo permanente.

Paciente	Linfadenectomía	Hipocalcemia analítica	Hipoparatiroidismo permanente
1	Sí	No	No
2	Sí	No	No
3	No	No	No
4	No	No	No
5	No	No	No

6	No	No	No
7	Sí	No	No
8	No	Sí	Sí
9	No	Sí	No
10	No	Sí	No
11	No	Sí	No
12	Sí	Sí	Sí
13	Sí	No	No
14	Sí	No	No
15	No	No	No
16	No	No	No
17	No	No	No
18	Sí	No	No
19	No	No	No
20	No	Sí	No
21	No	No	No
22	Sí	No	No

Tabla 14: Características de los pacientes en los que se realizó autotrasplante de paratiroides.

Como podemos ver, en 8 (36,4%) de los pacientes en los que se realizó autotrasplante de paratiroides, se asoció linfadenectomía de los compartimentos central y/o lateral. En este grupo de pacientes autotrasplantados se aprecia una tasa de hipocalcemia del 27,3% y una prevalencia de hipoparatiroidismo permanente del 9,1%.

5.3 FACTORES INDEPENDIENTES IMPLICADOS EN EL DESARROLLO DE HIPOCALCEMIA POSQUIRÚRGICA. ESTUDIO MULTIVARIANTE.

Las variables incluidas en estudio multivariante fueron las que resultaron significativas en el análisis univariante: la adición o no de vaciamiento ganglionar, el número de glándulas paratiroides identificadas, el gradiente de descenso de PTH, y la paratiroidectomía accidental. A pesar de resultar significativas, no incluimos ni el tiempo quirúrgico ni las cifras absolutas postoperatorias de PTHi, al considerarlas variables surrogadas del tipo de cirugía y del gradiente de descenso de PTHi, respectivamente. Este modelo reveló como factores predictores independientes de hipocalcemia el número de glándulas paratiroides identificadas y el gradiente de descenso de PTH (Tabla 15).

Predictores	Coefficiente B	Test de Wald*	Odds Ratio (IC 95%)	p
Número de glándulas paratiroides identificadas durante la cirugía	0,34	3,47	1,41(0,98-2,02)	0,063
Gradiente de descenso PTHi (%)	0,06	57,04	1,06(1,04- 1,08)	<0,001

Tabla 15: Regresión logística para el estudio de factores predictores independientes de hipocalcemia analítica.

Método de selección de variables: pasos sucesivos hacia atrás (*stepwise forward selection*). En cada paso se ha considerado como criterio de entrada un valor del estadístico $p < 0,05$, y $p > 0,10$ como criterio de salida.

Los valores entre paréntesis corresponden al Intervalo de Confianza (IC) al 95%.

*Calculado para las variables del modelo para determinar si se debe eliminar alguna de ellas.

PTHi, hormona paratiroidea intacta.

La bondad del ajuste del modelo se confirmó mediante la prueba Omnibus, con un valor de *chi-cuadrado* de 133,623 ($p < 0,001$); el coeficiente R^2 de Cox (0,320) y el valor R^2 de Nagelkerke (0,502). El análisis de colinealidad entre las variables

predictoras independientes obtenidas reveló ausencia de relación entre las mismas. Los índices de condición para las dimensiones 1,2 y 3 fueron 1,00, 1,78 y 5,47, respectivamente. El factor de inflación de la varianza para ambas variables fue de 1,033.

A continuación, se analizará con más detalle la relación entre las dos variables con capacidad predictora independiente en el estudio multivariante, y el desarrollo de hipocalcemia postquirúrgica.

5.3.1. Identificación intraoperatoria de paratiroides e hipocalcemia postoperatoria.

Los resultados se ilustran en la [Tabla 16](#) y en la [Figura 17](#). En ellas podemos apreciar la estrecha y directa relación existente entre el número de paratiroides detectadas durante la cirugía y el desarrollo de hipocalcemia postoperatoria. Así, la incidencia de hipocalcemia analítica fue mayor conforme aumentaba el número de glándulas paratiroides identificadas.

Número de glándulas paratiroides identificadas	Número de pacientes	Número de pacientes con hipocalcemia analítica	Incidencia de hipocalcemia analítica
4	69	24	34,8%
3	111	26	23,4%
2	120	18	15%
1	32	3	9,4%
0	15	0	0%

Tabla 16. Relación entre el número de glándulas paratiroides identificadas e incidencia de hipocalcemia analítica posquirúrgica.

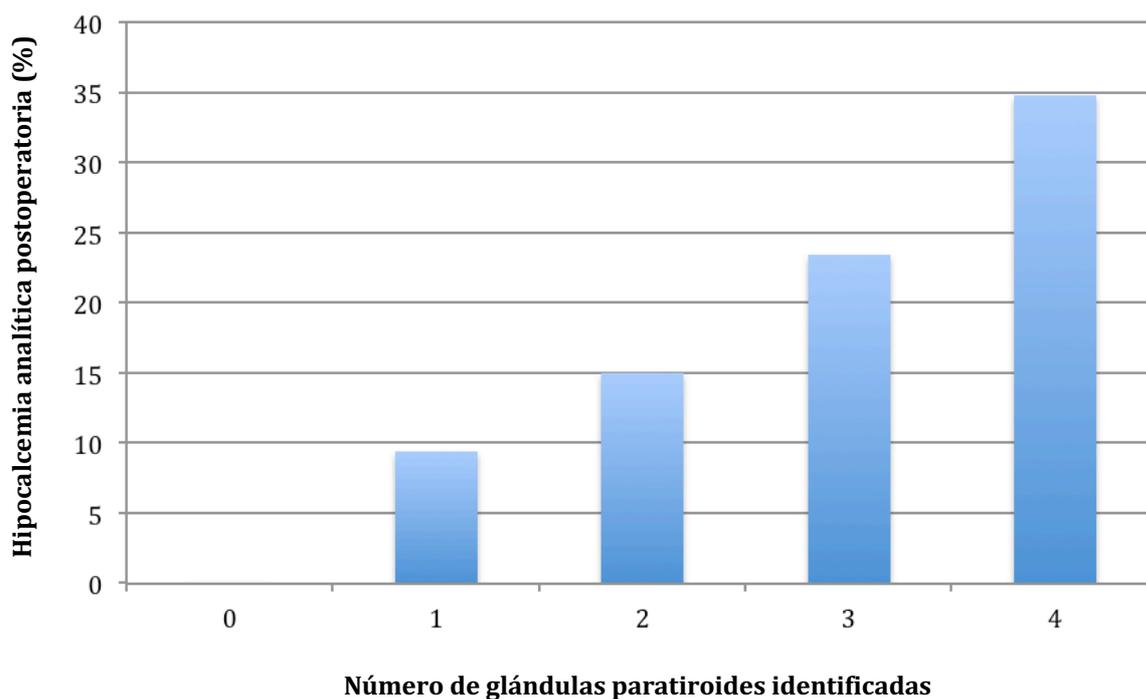


Figura 17. Relación entre el número de glándulas paratiroides identificadas y el riesgo de desarrollo de hipocalcemia analítica.

5.3.2. Gradiente de descenso relativo y valores absolutos postoperatorios de parathormona.

La relación entre el gradiente de descenso relativo de PTHi del pre al postoperatorio y de sus valores absolutos a las 4 horas de la cirugía con el riesgo de desarrollo de hipocalcemia analítica se detalla en las [Tablas 17](#) y [18](#) respectivamente, en las que se muestra el cálculo de las *Odds Ratio* (OR) crudas. A mayor porcentaje de descenso de PTHi y a menor valor de PTHi a las 4 horas de la cirugía, mayor riesgo de hipocalcemia analítica.

Predictor	Coefficiente B	Test de Wald	Odds Ratio (IC 95%)	p
Gradiente de descenso de PTHi	0,06	57,04	1,06 (1,04- 1,08)	< 0,001

Tabla 17: Cálculo de *Odds Ratio* cruda para la relación entre el gradiente de descenso de PTHi y el riesgo de hipocalcemia postoperatoria.

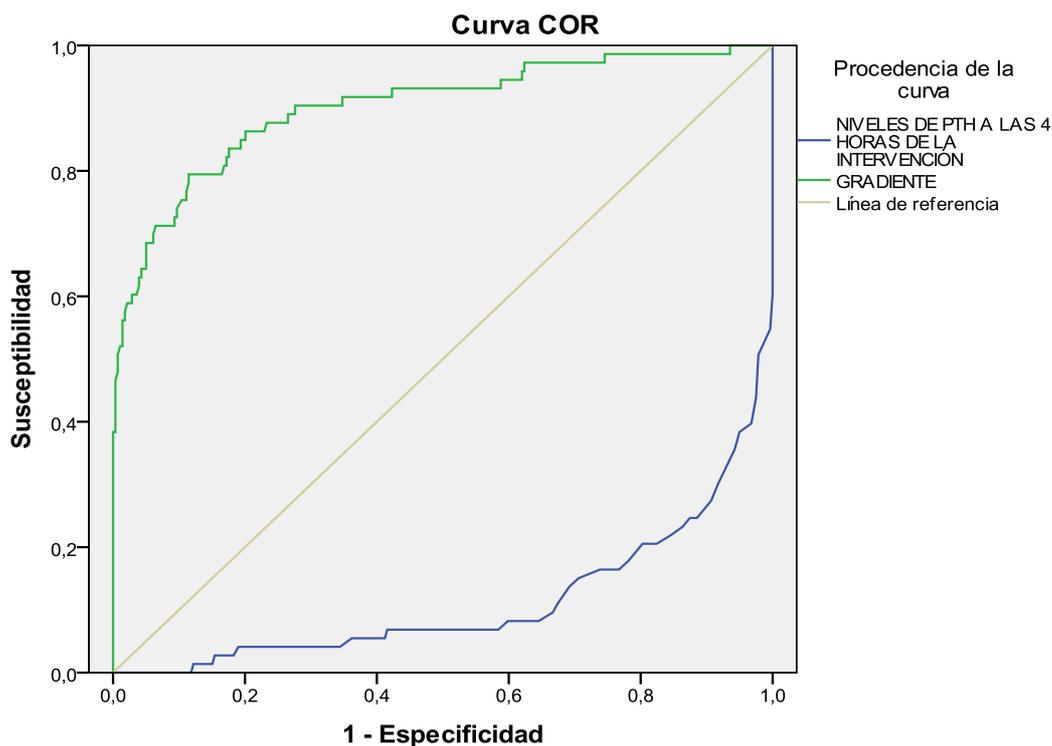
Los valores entre paréntesis corresponden al Intervalo de Confianza (IC) al 95%.

Predictor	Coefficiente B	Test de Wald	Odds Ratio (IC 95%)	p
PTHi a las 4 horas de la intervención	-0,2	56,710	0,89 (0,86- 0,92)	0,001

Tabla 18: Cálculo de *Odds Ratio* cruda para la relación entre el valor absoluto de PTHi a las 4 horas posttiroidectomía y el riesgo de hipocalcemia postoperatoria.

Los valores entre paréntesis corresponden al Intervalo de Confianza (IC) al 95%.

El análisis de la curva ROC (**Figura 18**) construida para evaluar la capacidad predictiva de hipocalcemia postoperatoria de ambos parámetros demostró muy buen rendimiento para este propósito, con un área bajo la curva (ABC) de 0,902 (IC=0,863-0,952) para el gradiente de descenso relativo de PTHi y de 0,888 (IC=0,860-0,916) para los valores absolutos de PTHi a las 4 horas postcirugía. La morfología invertida de la curva referente a los valores absolutos de PTH viene explicada por su relación inversa con el riesgo de hipocalcemia. Dada la mayor capacidad predictiva del gradiente de descenso de PTHi y las ventajas previamente comentadas frente a los valores absolutos de PTH, fue el parámetro elegido para el estudio multivariante.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Figura 18: Comparativa de las curvas ROC del gradiente de descenso relativo de PTHi y los valores absolutos de PTHi a las 4 horas postoperatorias para la predicción de hipocalcemia analítica.

5.4 MODELO PREDICTOR DE HIPOCALCEMIA: *NuGra SCALE*.

A partir de las dos variables independientes obtenidas en el estudio multivariante, elaboramos una escala predictora de hipocalcemia analítica, a la que denominamos NuGra (Número de glándulas paratiroides identificadas-Gradiente de descenso) *scale*. Su ecuación (exportable a hojas de cálculo y aplicaciones informáticas) permite el cálculo del riesgo individual de hipocalcemia para cada paciente:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-5,369 + 0,343 * N^{\circ} \text{ GPI} + 0,058 * \Delta\% \text{ PTHi})}}$$

N° GPI, Número de glándulas paratiroides identificadas; $\Delta\%$ PTHi, Gradiente de descenso de hormona paratiroidea intacta.

Los valores numéricos en la fórmula son constantes, de tal forma que los únicos valores requeridos para su cálculo son el número de glándulas paratiroides identificadas y el porcentaje de descenso de PTHi.

La capacidad predictiva que mostró el modelo en los pacientes del grupo de estudio fue alta (AUROC 0,902, IC 0,86-0,95), como se puede apreciar en la [Figura 19](#). Cuando se aplicó *NuGra scale* al grupo de validación, se obtuvo un AUROC de 0,956 (IC= 0,92-0,99), indicando un nivel de exactitud muy elevado ([Figura 20](#)).

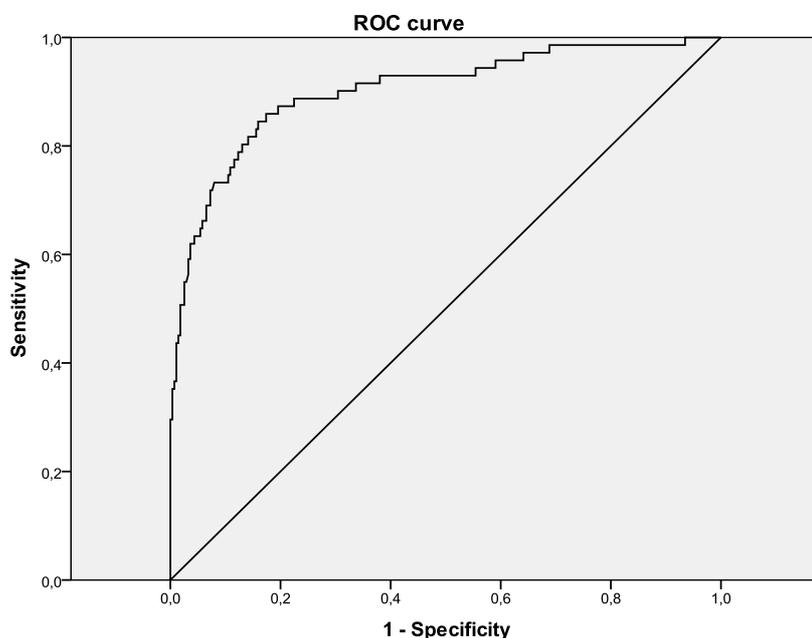


Figura 19. Curva ROC (Receiver Operating Characteristic) del modelo *NuGra scale* en el grupo de estudio. Área bajo la curva: 0,902 (IC 95%= 0,86-0,95).

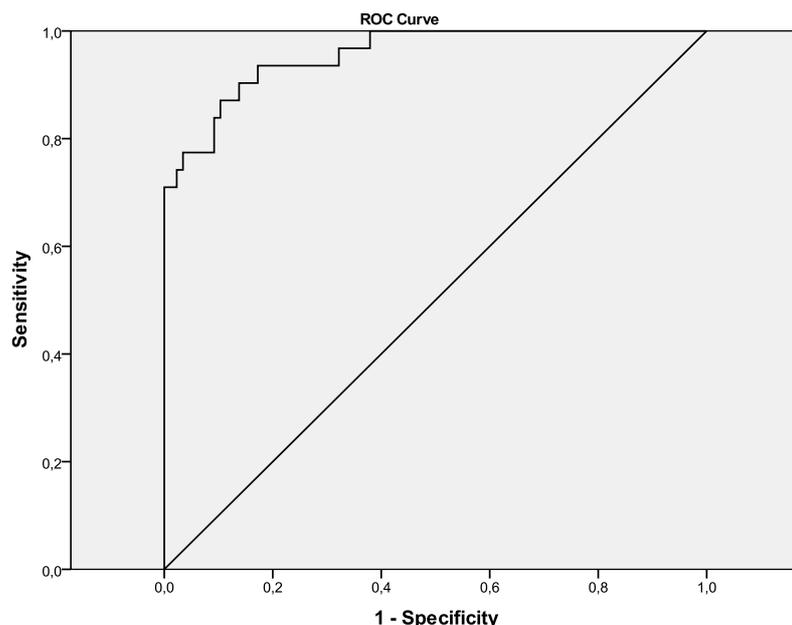


Figura 20. Curva ROC (Receiver Operating Characteristic) del modelo *NuGra* en el grupo de validación. Área bajo la curva: 0,956 (IC 95%= 0,92-0,99).

Con objeto facilitar la comprensión sobre la aplicabilidad del modelo *NuGra scale*, se muestran ejemplos a continuación sobre dos casos de pacientes reales sometidos a tiroidectomía.

- **Paciente 1:**

- Cifras preoperatorias de PTHi: 46 pg/dL.
- Número de glándulas identificadas durante la cirugía: 4.
- Cifras de PTHi a las 4 horas de la cirugía: 8 pg/dL.
- Gradiente de descenso de PTHi: 82%.

El gradiente de descenso de PTHi puede calcularse con la siguiente fórmula:
 $(\text{PTHi preoperatoria} - \text{PTHi postoperatoria}) / \text{PTHi preoperatoria} \times 100$. Finalmente, usando la fórmula del *NuGra scale* podemos obtener la probabilidad de

hipocalcemia en las primeras 24 horas tras la tiroidectomía: $P = 1/1+e^{-(-5,369 + 0,343 \times 4 + 0,058 \times 82)} = 0,68$. En este caso, el riesgo de hipocalcemia posttiroidectomía fue del 68%.

Con objeto de simplificar el análisis del riesgo individual de hipocalcemia y facilitar su aplicabilidad clínica, la fórmula ha sido exportada a una hoja de cálculo de Excel (Figura 21).

Variables	Coficiente modelo	Paciente	Probabilidad de hipocalcemia analítica
Constante	-5,369	1	0,68114
Gradiente descenso	0,058	82	
Número de paratiroides identificadas	0,343	4	

Figura 21: Hoja de cálculo de Excel.

- **Paciente 2:**

- Cifras preoperatorias de PTHi: 57 pg/dL.
- Número de glándulas identificadas durante la cirugía: 1.
- Cifras de PTHi a las 4 horas de la cirugía: 39 pg/dL.
- Gradiente de descenso de PTHi: 31,6%.

Usando la fórmula del *NuGra scale*, la probabilidad de hipocalcemia en las primeras 24 horas tras la tiroidectomía sería: $P = 1/1+e^{-(-5,369 + 0,343 \times 4 + 0,058 \times 82)} = 0,05$. En este caso, el riesgo de hipocalcemia posttiroidectomía fue del 5%. Exportando estos resultados a la hoja de cálculo de Excel (Figura 22), obtenemos:

Variables	Coefficiente modelo	Paciente	Probabilidad de hipocalcemia analítica
Constante	-5,369	1	0,05031
Gradiente descenso	0,058	36	
Número de paratiroides identificadas	0,343	1	

Figura 22: Hoja de cálculo de Excel.

5.5. FUNCIÓN PARATIROIDEA POSTOPERATORIA. HIPOPARATIROIDISMO PERMANENTE.

La función paratiroidea postoperatoria del grupo de estudio puede evaluarse mediante el análisis de la concentración mediana de PTHi y su porcentaje mediano de descenso relativo en el postoperatorio inmediato, con cifras de 30 pg/mL (RI=16-48) y 33% (RI=4-65,8) respectivamente. En 58 pacientes (16,5%) se detectaron cifras de PTHi <12 pg/dL a las 4 horas de la tiroidectomía. En 45 de ellos, la concentración se normalizó en el primer mes, y en dos enfermos adicionales, la recuperación de la función paratiroidea se produjo al cuarto mes de la cirugía. Por tanto, la tasa de hipoparatiroidismo transitorio fue del 13,4% (47 pacientes).

Los 11 casos restantes (3,1%) desarrollaron un hipoparatiroidismo permanente, con necesidad de toma de calcio con o sin vitamina D un año tras la cirugía. De ellos, 10 pacientes (90,9%) presentaron hipocalcemia analítica y sintomática en el postoperatorio inmediato con necesidad de gluconato cálcico intravenoso y de tratamiento sustitutivo oral con calcio y vitamina D al alta. En todos los enfermos que desarrollaron hipoparatiroidismo permanente excepto en uno, persiste en la actualidad la necesidad de tratamiento sustitutivo. En el caso restante,

dicho tratamiento pudo ser retirado pasado el segundo año postoperatorio. Los resultados del análisis univariante al comparar los pacientes que desarrollaron hipoparatiroidismo permanente con los que no en el grupo de estudio se muestran en las Tablas 19 y 20. La tasa de hipoparatiroidismo permanente en el grupo de validación fue del 3,4% (4 pacientes), comparable a la del grupo de estudio.

Variable	Hipoparatiroidismo permanente NO (n=341)	Hipoparatiroidismo permanente SÍ (n=11)	p
Edad	54 (44-66)*	39 (28-44)*	0,004[†]
Género femenino	283 (83)	7 (63,6)	0,109 [‡]
IMC (kg/m ²)	29 (26-33)	27 (20,5-31)	0,191 [†]
HTA	132 (38,8)	2 (18,2)	0,216 [‡]
Score ASA			1,000 [‡]
I	195 (57,4)	5 (45,5)	
II-III	84 (24,7)	1 (9,1)	
No definido	61 (17,9)	5 (45,5)	
Cirugía cervical previa	28 (8,2)	2 (18,2)	0,239 [‡]
Tiempo de evolución de la tiroidopatía (meses)	24 (12-60)*	12 (5-15,5)*	0,009[†]
Diagnóstico preoperatorio			<0,001[‡]
Benigno	289 (84,8)	4 (36,4)	
Cáncer de tiroides	52 (15,2)	7 (63,6)	
Niveles preoperatorios de TSH (mUI/L)	1,2 (0,3-2,2)*	1,2 (0,1-2,1)*	0,941 [†]
Niveles preoperatorios de calcio corregido (mg/dL)	9,6 (9,3-9,9)*	9,5 (9,1-9,7)*	0,324 [†]
Niveles preoperatorios de 25 (OH) Vitamina D3 (ng/mL)	19 (15-24)*	21 (18,8-25)*	0,276 [†]
Niveles preoperatorios de PTHi (pg/mL)	49 (38-61)*	42 (26-53)*	0,079 [†]

Tabla 19. Posibles factores preoperatorios relacionados con el desarrollo de hipoparatiroidismo permanente en el grupo de estudio. Análisis univariante.

Los valores entre paréntesis corresponden a porcentajes a menos que se indique lo contrario;

*valores medianos (rango intercuartílico).

† Test U de Mann- Withney.

‡ Test Chi-cuadrado de Pearson

IMC, Índice de Masa Corporal; HTA, hipertensión arterial; TSH, tiotropina; PTHi, hormona paratiroidea intacta.

Variable	Hipoparatiroidismo permanente NO (n=341)	Hipoparatiroidismo permanente SÍ (n=11)	p
Extensión de la cirugía			0,001 ‡
Tiroidectomía total	306 (89,7)	5 (45,5)	
Tiroidectomía total + disección ganglionar	35 (10,3)	6 (54,5)	
Duración de la cirugía (minutos)	135 (120-165)*	250 (120-630)*	0,005 †
Número de glándulas paratiroides identificadas durante la cirugía			0,903‡
0	15 (4,5)	0	
1	31 (9,2)	1 (9,1)	
2	117 (34,8)	3 (27,3)	
3	107 (31,8)	4 (36,4)	
4	66 (19,6)	3 (27,3)	
Aspecto macroscópico de las glándulas paratiroides tras la resección			1,000‡
Todas las glándulas visualizadas bien vascularizadas	274 (81,5)	7 (63,6)	
Una glándula devascularizada	53 (15,8)	2 (18,2)	
Más de una glándula devascularizada	9 (2,7)	2 (18,2)	
Autotrasplante de paratiroides	20 (6)	2 (18,2)	0,149‡
Cifras de calcio corregido a las 4 horas (g/dL)	8,9 (8,6-9,2)*	8,6 (7,5-8,8)*	0,025 †
Cifras de calcio corregido a las 24 horas (g/dL)	8,8 (8,4-9,1)*	7,8 (7,6-8,2)*	<0,001 †
	8,3 (8,3-8,7)*	8,1 (7,7-8,7)*	0,386†

Cifras de calcio corregido a las 48 horas (g/dL)	8,7 (8,1-9,3)*	7,5 (6,9-8)*	0,008[†]
Cifras de calcio corregido a las 72 horas (g/dL)	31 (18-48)*	6 (3-10)*	<0,001[†]
Niveles postoperatorios a las 4 horas de PTHi (pg/mL)	32 (3,5-61)*	86 (77-90)*	<0,001[†]
Gradiente de descenso de PTHi (%)			
Hipocalcemia	63 (18,5)	10 (90,9)	<0,001[†]
Analítica	33 (9,7)	10 (90,9)	<0,001[†]
Sintomática	21 (6,2)	11 (100)	<0,001[†]
Necesidad de calcio intravenoso en postoperatorio inmediato	58 (17)	10 (90,9)	<0,001[†]
Tratamiento sustitutivo oral al alta			
	1 (1-1)*	4 (3-7)*	<0,001[†]
Estancia hospitalaria (días)			
Histología maligna	65 (19,1)	8 (72,7)	<0,001[‡]
Paratiroidectomía accidental	25 (7,3)	4 (36,4)	0,008[‡]
Escala PGRIS			0,001[‡]
2	3 (0,9)	2 (18,2)	
3	40 (11,7)	2 (18,2)	
4	298 (87,4)	7 (63,6)	
Niveles PTHi a los 3-6 meses postoperatorios (pg/mL)	40,5 (30-59)*	15 (10-24)*	<0,001[†]

Tabla 20. Potenciales factores intra y postoperatorios relacionados con el desarrollo de hipoparatiroidismo permanente en el grupo de estudio. Análisis univariante.

Los valores entre paréntesis corresponden a porcentajes a menos que se indique lo contrario;

*valores medianos (rango intercuartílico).

† Test U de Mann- Withney.

‡ Test Chi-cuadrado de Pearson TSH, tirotropina; PTHi, hormona paratiroidea intacta; PGRIS, glándulas paratiroides preservadas in situ.

Como podemos apreciar en las tablas, la edad mediana del grupo de pacientes que desarrollaron hipoparatiroidismo permanente fue menor, así como el tiempo de evolución de su tiroidopatía. Este grupo también presentó un mayor porcentaje de lesiones malignas como diagnóstico preoperatorio. No se hallaron diferencias significativas en el resto de las características basales de los pacientes que desarrollaron hipoparatiroidismo permanente y los que no, incluyendo los parámetros analíticos.

Entre los pacientes con hipoparatiroidismo permanente, fue más frecuente la adición de disección cervical y la cirugía fue más prolongada. Las cifras de calcio corregido a las 4, 24 y 72 horas fueron significativamente menores en este grupo, sin diferencias significativas entre ambos grupos para la determinación a las 48 horas. También fueron menores las cifras de PTHi a las 4 horas y a los 6 meses, así como el número de glándulas preservadas *“in situ”*, en los casos en los que se desarrolló la complicación. Por otro lado, fueron mayores el gradiente de descenso relativo de PTHi del pre al postoperatorio, la necesidad de tratamiento sustitutivo intravenoso y oral, el porcentaje de pacientes con lesiones malignas en la histología definitiva y los que sufrieron paratiroidectomía accidental, entre los enfermos que sufrieron hipoparatiroidismo permanente. Dado el escaso número de pacientes que desarrollaron esta complicación, no se ha podido realizar estudio multivariante de los posibles factores predictores independientes de su aparición.

6. DISCUSIÓN

6.1. RESULTADOS CLAVE

En relación al desarrollo de hipocalcemia en pacientes sometidos a tiroidectomía total, nuestro estudio ha identificado factores perioperatorios que predicen de forma independiente su aparición. Son datos objetivos obtenidos en el intraoperatorio y el postoperatorio más inmediato: el número de glándulas paratiroides identificadas durante la intervención, y el gradiente de descenso de PTHi del pre al postoperatorio. Su combinación nos ha permitido confeccionar una escala, denominada *NuGra scale*, con alta capacidad predictiva de hipocalcemia postoperatoria, tanto en la serie original como en un set independiente de pacientes. Además, se han identificado otros factores favorecedores (aunque sin capacidad predictora independiente) que concuerdan con los ya publicados en la literatura, como la extensión de la cirugía¹⁰⁷⁻⁸ y duración de la misma⁸⁷ o la paratiroidectomía accidental^{3,114}.

Por otro lado, en este trabajo se han identificado factores favorecedores del desarrollo de hipoparatiroidismo permanente. Algunos, como el número de paratiroides preservadas *“in situ”* (índice PGRIS) y el diagnóstico de cáncer de tiroides, difieren de los relacionados con la hipocalcemia postoperatoria.

6.2. INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

El hipoparatiroidismo postquirúrgico es una de las principales complicaciones tras la tiroidectomía total, con un riesgo no desdeñable de hipoparatiroidismo permanente¹⁻³, una seria complicación que debe ser prevenida. En las últimas décadas, de forma paralela al aumento en la realización de esta

técnica para tratar una gran variedad de enfermedades tiroideas, se ha incrementado el interés en el estudio de factores predictores de la temida hipocalcemia postquirúrgica.

Si realizamos una búsqueda bibliográfica con las palabras clave hipocalcemia y tiroidectomía total obtenemos alrededor de 2.200 publicaciones, 1.100 de las cuales han sido publicadas en los últimos diez años, y unas 600 en los últimos cinco. Muchas de ellas se centran en la evaluación de múltiples condiciones y factores que puedan condicionar el riesgo de hipocalcemia tras la tiroidectomía total como la edad, el sexo, factores bioquímicos, anatomopatológicos, etc. Otras, en la búsqueda de herramientas (escalas, algoritmos, técnicas de ayuda intraoperatoria) que permitan al cirujano endocrino prevenir y predecir lo más precozmente posible esta complicación.

Una tendencia creciente a nivel mundial, y en concreto en nuestro sistema sanitario, es convertir la tiroidectomía total en un procedimiento quirúrgico ambulatorio, siempre en pacientes seleccionados y en las máximas condiciones de seguridad¹²⁵⁻⁶. En 2013, la *American Thyroid Association (ATA)* publicó una guía sobre la tiroidectomía total ambulatoria, definiendo una serie de ítems a cumplir para realizar un procedimiento quirúrgico y un alta precoz seguros¹²⁷.

Lo anteriormente comentado también se refleja en los resultados de nuestro trabajo, en el que la estancia hospitalaria mediana en el grupo de estudio fue de un día, demostrando esta tendencia a un alta precoz. Sin embargo, si comparamos los pacientes que desarrollaron hipocalcemia postoperatoria frente a los que no,

comprobamos que los primeros doblan la estancia mediana de los segundos (dos días frente a uno). Esta diferencia es más acusada si comparamos los pacientes que desarrollaron hipoparatiroidismo permanente frente a los que no, encontrando cuatro días de estancia mediana para el primer grupo y uno para los segundos. Por tanto, en nuestra serie, el hipoparatiroidismo es el principal obstáculo para el alta temprana tras una tiroidectomía.

A continuación, comentaremos los aspectos más notables de nuestra población de estudio y los compararemos con los de las grandes series publicadas, comenzando por los datos demográficos. Respecto al sexo y a la edad, nuestros resultados coinciden con la literatura¹²⁸ en una mayor incidencia de patología tiroidea subsidiaria de tiroidectomía total en las mujeres, que acumulan cinco de cada seis intervenciones en nuestra serie, con un pico máximo en la cincuentena, siendo la mediana de edad de nuestra población de estudio de 54 años. El IMC mediano se corresponde con la categoría de sobrepeso según la clasificación de la OMS, estando también en la línea de la mayor parte de las publicaciones¹²⁹⁻³¹. En cuanto a la estratificación del riesgo anestésico según la clasificación ASA, la mayor parte de la serie es englobable dentro del grupo ASA I y ASA II, en sintonía con lo divulgado por la mayoría de grupos en los últimos años¹³².

El bocio multinodular supone la tiroidopatía benigna que más frecuentemente condiciona cirugía, y la segunda endocrinopatía más prevalente en Europa, después de la diabetes mellitus. Esta patología afecta a un 15% de la población europea, siendo España una de los países más afectados¹³³⁻⁴. La enfermedad de Graves-Basedow, trastorno autoinmune causante de la mayor parte

(70-80%) de hipertiroidismo en nuestro medio, afecta en su mayor parte a mujeres entre 20 y 40 años de edad. Actualmente, la cirugía (tiroidectomía total) se indica también en ocasiones como tratamiento de segunda línea, ya que permite un tratamiento definitivo del hipertiroidismo¹³⁴⁻⁵.

El número de pacientes sometidos a tiroidectomía total en nuestro estudio demuestra una elevada prevalencia de enfermedad tiroidea benigna y maligna en nuestro medio. Así, aunque la muestra final para el grupo de estudio estuvo constituida por 352 pacientes, el número de enfermos inicialmente sometidos a tiroidectomía total durante el período de reclutamiento fue de 516. El principal motivo por el que se indicó dicha cirugía fue el BMN normofuncionante con síntomas compresivos o sospecha de malignidad, que aconteció en dos terceras partes de la serie. El segundo, al igual que en la literatura, fue la enfermedad de Graves-Basedow, con un 14% de los enfermos.

Por otro lado, la tiroidectomía total -con o sin linfadenectomía de los compartimentos central y/o lateral- es el “gold estándar” para el tratamiento de los tumores malignos del tiroides¹³⁶⁻⁷. El carcinoma papilar es el tumor maligno más prevalente, suponiendo el 90% de los cánceres tiroideos¹³⁶⁻⁴⁴. En nuestra población de estudio el 16,7% de los pacientes presentaban un diagnóstico anatomopatológico preoperatorio de malignidad, procedente de las muestras obtenidas mediante la realización de punción aspiración con aguja fina (PAAF).

Por otro lado, el diagnóstico histopatológico definitivo reveló el hallazgo de carcinoma papilar en el 18,6% de las muestras, siendo el tumor maligno más

frecuente; seguido del carcinoma de células de Hürthle (1,1%), del carcinoma folicular (0,8%) y del medular (0,3%). Dicha casuística coincide con lo publicado por las grandes series, y deja entrever el creciente aumento del carcinoma de células de Hürthle frente al folicular¹³⁸⁻⁴¹.

Uno de los factores intraoperatorios más evaluados en los distintos trabajos es el tiempo quirúrgico, con cifras que fluctúan entre los 80 y 150 minutos para la tiroidectomía total. En los últimos años se han descrito determinantes de tal variabilidad entre grupos, siendo los más relevantes la experiencia del equipo quirúrgico, el tipo de métodos y tecnología utilizados para el control de la hemostasia y la adición de linfadenectomía¹⁴⁵. En el presente análisis, el tiempo quirúrgico mediano se sitúa en el límite superior de lo publicado, valores probablemente justificados por la inclusión de los enfermos a los que se ha practicado linfadenectomía.

En relación al control de la hemostasia, debemos aclarar que la actuación ordinaria del equipo es la del uso de dispositivos de energía (en su mayor parte sellador bipolar Ligasure[®]) para el sellado general de vasos, excepto para aquellos cercanos al nervio laríngeo recurrente o las glándulas paratiroides, en los que se opta por el uso de hemoclips de titanio para vasos de pequeño calibre y ligadura tradicional para aquellos de mayor calibre. Esta última cuestión ha sido ampliamente estudiada, así Luo et al¹⁴⁶ concluyeron en su metanálisis que el uso de un sellador bipolar o bisturí armónico redujo el tiempo operatorio entre 12 y 26 minutos respecto a la hemostasia convencional.

Respecto a la identificación intraoperatoria de las glándulas paratiroides cabe destacar que la práctica habitual de nuestro grupo es la de registrar todas las glándulas identificadas durante la tiroidectomía sin añadir disecciones innecesarias. El número mediano de glándulas identificadas ha sido de tres, siendo escasas las ocasiones en las que no se identificó ninguna glándula o sólo una (4,3% y 9,2% respectivamente). Las cifras aportadas por los distintos grupos que siguen esta tendencia sin usar ningún método intraoperatorio que facilite su visualización (autofluorescencia), coinciden con las nuestras ^{118-21, 147}.

En relación al autotrasplante de paratiroides, aunque no hay acuerdo sobre su efectividad, en nuestro grupo se realiza sólo en dos situaciones: cuando la glándula paratiroides impresiona como vascularmente inviable (todo su aporte vascular seccionado) durante la cirugía, o cuando se detecta al revisar la pieza operatoria ya extirpada¹¹⁶. Nuestra tasa de autotrasplante ascendió al 6,3%, y nunca se autotrasplantó más de una glándula. Como podemos ver en la Tabla 20, en el 36,4% de los pacientes en los que se realizó autotrasplante de paratiroides, se adicionó linfadenectomía de los compartimentos central y/o lateral factor que puede conllevar mayor probabilidad de dañar la vascularización de las glándulas o extirparlas de forma inadvertida¹¹⁶. En este grupo de pacientes autotrasplantados se aprecia una tasa de hipocalcemia del 27,3% y una prevalencia de hipoparatiroidismo permanente del 9,1%. La desconocida función subyacente de las otras glándulas remanentes impide conocer la efectividad real de la realización del autotrasplante¹⁴⁸.

En nuestra población de estudio, la incidencia de hipocalcemia analítica postoperatoria, hipoparatiroidismo transitorio y permanente fue del 20,7%, 13,4% y 3,1% respectivamente. Estas cifras se encuentran en el rango de las publicadas en un reciente metanálisis que incluye 50 estudios con pacientes sometidos a tiroidectomía total con o sin linfadenectomía, con una incidencia global del 24,9% y valores que oscilan entre el 3,1% y el 64,2% entre las distintas publicaciones seleccionadas⁸⁷. Para el hipoparatiroidismo permanente, las cifras publicadas varían en un rango entre 0 y 6,8%⁸⁶.

En el presente trabajo, el diagnóstico de hipocalcemia analítica, sintomática y de hipoparatiroidismo transitorio y permanente se realizó teniendo en cuenta el perfil bioquímico del calcio corregido por proteínas totales, de la PTHi, el cuadro clínico, su duración y la necesidad de suplementación con calcio y vitamina D, de acuerdo con otros autores⁵⁸. No obstante, en la literatura existen múltiples definiciones y criterios diagnósticos de hipocalcemia posttiroidectomía, lo que genera una gran controversia sobre su verdadera incidencia, por lo que comparar nuestros resultados puede resultar difícil. Sobre este aspecto cabe destacar algunos factores que han podido influir en la incidencia de hipocalcemia en nuestro trabajo.

Por un lado, el hecho de incluir pacientes con diagnóstico de cáncer de tiroides (algunos de los cuales precisaron linfadenectomía) favorece el desarrollo de hipocalcemia e hipoparatiroidismo permanente. Por otro, la realización de todas las cirugías en un centro de alto volumen, en el seno de una unidad específica compuesta por tres cirujanos expertos que realizaron el procedimiento utilizando gafas lupa de magnificación, puede minimizar el riesgo de dicha complicación.

En este sentido, Qiu et al¹⁴⁹ publicaron en 2021 los resultados de su estudio retrospectivo en el que incluyeron 1.749 pacientes con diagnóstico de cáncer papilar, sometidos a tiroidectomía total con o sin linfadenectomía. Para la definición de hipocalcemia postoperatoria e hipoparatiroidismo permanente se ciñeron al consenso publicado en la guía de la ATA en 2018⁵⁸ y su incidencia fue del 26,2 y 3,6% respectivamente. Un año antes, la *British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons (BAETS)* emitió en su informe una tasa de hipocalcemia analítica del 21,2% tras tiroidectomía total por BMN⁵³.

En un ámbito más cercano, el estudio multicéntrico nacional publicado en 2019 por Díez et al⁵² reportó cifras de hipoparatiroidismo al alta hospitalaria del 48%, y una tasa de hipoparatiroidismo permanente del 14,5%. Estas cifras pueden resultar sesgadas, al haberse reclutado los pacientes sobre los que precisaron revisiones repetidas en las Consultas Externas de los Servicios de Endocrinología. Nuestros resultados de hipocalcemia y de hipoparatiroidismo permanente, al compararlos con los anteriormente expuestos, resultan adecuados, pese a incluir enfermos en los que se adicionó linfadenectomía.

Numerosos factores del paciente y su enfermedad tiroidea han resultado predictores de hipocalcemia posttiroidectomía en diversos estudios, aunque con resultados discrepantes. Más estudiados han sido los relacionados con la propia cirugía, así como determinados factores postoperatorios, también con resultados dispares. Vamos a comparar nuestros resultados con los de la literatura, dividiendo las variables evaluadas en:

➤ ***Factores preoperatorios***

Ninguno de los analizados en nuestro trabajo ha resultado significativo para la predicción de hipocalcemia analítica, aunque sí para el desarrollo de hipoparatiroidismo permanente. A continuación, se detallan los más relevantes.

En primer lugar, debemos mencionar la edad, con un importante desacuerdo entre publicaciones. Algunos estudios han informado de una asociación entre hipocalcemia y edad avanzada^{87,94-5}, achacando al anciano una mayor deficiencia de vitamina D3, y menor capacidad de recuperación de la función paratiroidea. Otros trabajos han señalado una edad más joven como factor de riesgo^{49,87}. En nuestro estudio, no se han encontrado diferencias significativas en el desarrollo de hipocalcemia en función de la edad, coincidiendo con numerosos estudios que tampoco han hallado esta relación⁵². Sin embargo, sí hemos detectado una edad más joven como factor de riesgo de hipoparatiroidismo permanente, aunque en este caso la menor edad puede ser una variable surrogada de la mayor incidencia de patología maligna (con más probable cirugía extendida) entre la población joven, como reconocen algunas publicaciones^{87,150-1}. Esta relación también se refleja en nuestro análisis, en el que además de pacientes más jóvenes en la población que desarrolló hipoparatiroidismo permanente, se ha hallado mayor incidencia de cáncer de tiroides.

Sobre la relación entre el sexo femenino y la hipocalcemia posttiroidectomía existe mayor unanimidad en la literatura. Numerosos investigadores han demostrado que la hipocalcemia analítica se desarrolla con mayor frecuencia en

mujeres que en hombres^{34,51,95,109,119,151-3}. Edafe et al⁵¹ en su metanálisis con más de 3.000 pacientes incluidos, ya apuntaron esta relación, con un riesgo relativo de 2,8 en mujeres respecto a los varones. Un estudio suizo¹⁵² publicado en 2021 reportó una mayor incidencia de las complicaciones postoperatorias entre los hombres, excepto para la hipocalcemia. En nuestro trabajo no se ha encontrado una incidencia más elevada de hipocalcemia analítica ni de hipoparatiroidismo permanente entre ellas. La explicación fisiológica de tal relación no ha sido objeto de nuestro estudio, sin embargo, muchos investigadores, apuntan hacia factores hormonales sobre todo en la edad de la perimenopausia, que pueden generar variaciones en los niveles de vitamina D, PTH y calcio⁹⁴.

Menos estudiada ha sido la relación entre el IMC y la hipocalcemia postoperatoria. Sin embargo, en los últimos años su investigación ha suscitado un mayor interés. Aunque la mayor parte de estudios son retrospectivos y la estratificación de los grupos en función del peso no es homogénea, sus resultados apuntan hacia un efecto “protector” de la obesidad frente al desarrollo de esta complicación¹⁵⁴. Mahvi et al¹²⁹ concluyeron tras un análisis multivariante, que cifras de IMC < 25 kg/m² suponían un factor de riesgo para la aparición de hipocalcemia tras tiroidectomía, con una correlación positiva entre PTH, IMC y el tiempo de evolución de la obesidad. La explicación puede estar relacionada con un incremento del tejido adiposo circundante a las paratiroides en obesos, que contribuiría a un mayor aporte sanguíneo a dichas glándulas y menor traumatismo quirúrgico, contribuyendo a una mayor probabilidad de preservar su función.

Otros autores hipotetizan que, dado que los pacientes con IMC elevado pueden tener niveles basales más altos de PTH, el daño paratiroideo periquirúrgico tendría una menor repercusión. No está aclarado si la obesidad aumenta los niveles de PTH, o si los niveles elevados de PTH promueven la obesidad¹⁵⁵. El exceso de adiposidad parece condicionar una disminución de la 25-hidroxivitamina D por secuestro en el tejido adiposo, incrementando secundariamente las cifras de PTH. Alternativamente, los niveles elevados de PTH pueden inhibir la lipólisis y promover resistencia a la insulina¹⁵⁵. En otra línea, algunos investigadores, pese a que relacionan el sobrepeso y la obesidad con una mayor probabilidad de desarrollo de otras complicaciones posttiroidectomía como la infección de herida o el hematoma postquirúrgico, no reportan una relación significativa entre el IMC elevado y la aparición de hipocalcemia postoperatoria¹⁵⁶⁻⁶⁰. En nuestro análisis, la obesidad no se ha comportado como factor de riesgo de hipocalcemia analítica ni de hipoparatiroidismo permanente.

Históricamente, la enfermedad de Graves-Basedow ha sido considerada un factor de riesgo de morbilidad tras la tiroidectomía total, y concretamente para el desarrollo de hipocalcemia e hipoparatiroidismo permanente. La mayor parte de las publicaciones actuales reportan mayor incidencia y severidad de estas complicaciones en pacientes con dicha enfermedad autoinmune^{51,149,161}. Kazaure et al¹⁶⁰ tras analizar 7.366 pacientes sometidos a tiroidectomía total, concluyeron que la hipocalcemia postoperatoria se asociaba al diagnóstico preoperatorio de enfermedad de Graves con un riesgo relativo elevado. La inflamación local y la fibrosis generada por el aumento de actividad de la glándula favorecerían un hiperaflujo sanguíneo con un aumento de la probabilidad de sangrado, lo que

dificulta la visión del campo quirúrgico y favorece la lesión de las glándulas paratiroides⁸⁷.

En nuestro grupo, la incidencia de hipocalcemia postoperatoria no ha sido mayor en pacientes con enfermedad de Graves. A este respecto, cabe destacar que todos los pacientes han llegado eutiroideos al quirófano con el uso de agentes antitiroideos. Además, se utilizó solución de Lugol una semana previa a la cirugía para disminuir la probabilidad de sangrado intraoperatorio. Si bien hoy día su uso está muy debatido, en nuestra serie sí parece haber contribuido a disminuir una de las complicaciones más frecuentes en esta subpoblación de pacientes.

El diagnóstico de cáncer de tiroides también se asocia a tasas más altas de hipocalcemia analítica y de hipoparatiroidismo permanente en la mayoría de los artículos^{51-2,88,90,107-8}. En nuestro estudio no se ha confirmado esta relación con la hipocalcemia analítica, que sí se ha dado para el desarrollo de hipoparatiroidismo permanente. El volumen quirúrgico y el entrenamiento especializado en cirugía endocrina pueden explicar las variaciones en la incidencia de este tipo de morbilidad¹⁶².

Respecto a los factores bioquímicos preoperatorios invocados como predictores de hipocalcemia postquirúrgica, nos centraremos en el papel de la vitamina D, el calcio corregido y la PTH. El rol de la deficiencia de vitamina D ha sido muy discutido^{87,163} y con resultados dispares. La vitamina D aumenta la absorción de calcio, y su suplementación se ha postulado como medida preventiva frente al desarrollo de hipocalcemia⁸⁷. Erbil et al⁹⁴⁻⁵ demostraron que el riesgo de ésta era quinientas veces mayor en pacientes con cifras de 25-hidroxivitamina D menores a

15 ng/mL. Cuando aumentaron el punto de corte a 25 ng/mL, la proporción de hipocalcemia posquirúrgica se mantuvo significativamente mayor en este grupo de pacientes. Tras realizar una regresión logística, el nivel sérico preoperatorio de 25-hidroxivitamina D fue la única variable predictiva independiente significativa de hipocalcemia. Así, los pacientes con cifras de 25-hidroxivitamina D < 25 ng/mL tenían un riesgo quince veces mayor de hipocalcemia. En su segundo estudio⁹⁵ incluyeron pacientes sometidos a tiroidectomía total y subtotal, y los autores comprobaron además del impacto en el desarrollo de hipocalcemia posquirúrgica de las cifras preoperatorias de 25-hidroxivitamina D, de la edad y de la tiroidectomía total. Demostraron un riesgo 28 veces mayor para pacientes con cifras de 25-hidroxivitamina D <15 ng/mL, 25 veces para enfermos mayores de 50 años y 71 veces mayor para los sometidos a tiroidectomía. Una importante limitación de su estudio fue la gran diferencia en la tasa de tiroidectomía total practicada en el grupo de pacientes que experimentó hipocalcemia (87,7%) frente a los normocalcémicos (5,9%).

Según Lee et al¹⁶⁴, una concentración sérica de 25-hidroxivitamina D superior a 20 ng/mL reduce el riesgo de hipocalcemia un 72%. En contraposición a lo anterior, Lang et al¹⁶⁵ evaluaron a 281 pacientes sometidos a tiroidectomía total y hallaron una relación inversa entre los niveles preoperatorios de vitamina D y de PTH al primer día postoperatorio. En nuestro trabajo, los valores preoperatorios medianos de vitamina D fueron similares en pacientes hipo y normocalcémicos, por lo que su deficiencia no se ha considerado factor de riesgo. Tampoco lo ha sido para el desarrollo de hipoparatiroidismo permanente.

La influencia de la calcemia preoperatoria en el desarrollo de hipocalcemia posttiroidectomía ha sido muy estudiada. Cifras preoperatorias bajas de calcio han sido invocadas en numerosos análisis univariantes^{39,166-7}, y multivariantes^{1,168-9} como favorecedoras de la detección de hipocalcemia posquirúrgica. Sin embargo, en el metanálisis publicado por Edafe et al⁵¹ no se encontraron diferencias en las calcemias preoperatorias medianas entre el grupo de pacientes que desarrolló hipoparatiroidismo transitorio y el que no. Tampoco se le ha detectado una relación consistente con el desarrollo de hipoparatiroidismo permanente^{39,49,170}. Nuestros resultados coinciden con los estudios previos, al no mostrar a este factor como predictivo de hipocalcemia ni de hipoparatiroidismo permanente.

Respecto a las cifras preoperatorias de PTH, reflejan el estado de funcionamiento de las glándulas paratiroides, y están en consonancia con la calcemia¹⁷¹. Bajas cifras pretiroidectomía no han sido predictoras de hipocalcemia en la mayoría de los estudios⁸⁷. Por el contrario, cifras elevadas sí se han asociado con hipocalcemia transitoria en pacientes sometidos a tiroidectomía por enfermedad de Graves-Basedow^{167,169}. Nuestros resultados vuelven a coincidir con lo publicado, no considerando las cifras preoperatorias de PTH como factor predictor de hipocalcemia. En cuanto a su influencia en el desarrollo de hipoparatiroidismo permanente, existe una tendencia a la significación, con cifras preoperatorias de PTH algo más bajas en los pacientes con insuficiencia paratiroidea definitiva.

➤ **Factores intraoperatorios**

Uno unánimemente reconocido es la disección ganglionar cervical asociada a la tiroidectomía en pacientes con cáncer de tiroides¹¹⁷. En los años 70 del siglo pasado, Thompson et al¹⁷² ya identificaron la linfadenectomía del compartimento central como factor de riesgo. Su disección aumenta el riesgo de extirpación inadvertida de las glándulas paratiroides inferiores, de lesión directa de las mismas y/o de su aporte sanguíneo. Una disección meticulosa para intentar separar los cuernos tímicos con estas glándulas y sus pedículos vasculares respecto al tiroides y el tejido linfograso del compartimento puede evitar el daño paratiroideo¹⁷³. La adición de disecciones ganglionares más amplias aumenta aún más el riesgo tanto de hipocalcemia como de hipoparatiroidismo permanente⁸⁷. La semejanza macroscópica de las glándulas paratiroides con los ganglios linfáticos y con el tejido adiposo cervical (sobre todo aquellas con involución grasa) y las amplias variaciones en su ubicación, aumentan de forma considerable el riesgo de paratiroidectomía accidental. En nuestro estudio, en concordancia con lo publicado, la adición de disección ganglionar cervical impactó en el desarrollo tanto de hipocalcemia analítica como de hipoparatiroidismo permanente.

Otro parámetro predictor de hipocalcemia postoperatoria en nuestro estudio ha sido el tiempo quirúrgico, con un mayor riesgo tras intervenciones más prolongadas. Numerosas publicaciones apoyan estos resultados^{49,51,168}. Sabemos que la duración de la cirugía está directamente relacionada con su complejidad y extensión. En este sentido, la tiroidectomía total por enfermedad de Graves-Basedow o cáncer tiroideo resulta técnicamente más compleja bien por la inflamación local, la friabilidad de la glándula y las adherencias entre la cápsula

tiroidea y las paratiroides presentes en el primer caso¹⁷⁴, o por el amplio campo de disección en el segundo. Así, se puede considerar el tiempo quirúrgico como una variable surrogada de las condiciones previas, y es por ello que no ha sido incluido en el estudio multivariante realizado del presente trabajo.

Otro tema debatido en la actualidad es la relación entre el número de paratiroides identificadas intraoperatoriamente y la incidencia de hipocalcemia postoperatoria, con resultados dispares entre los distintos trabajos publicados^{1,49,111,117-21} (Tabla 21). A partir de los años 70 se tendió hacia la búsqueda rutinaria de todas las glándulas, afirmándose que cuanto mayor era el número de glándulas identificadas, menor era la incidencia de hipocalcemia e hipoparatiroidismo permanente². Trabajos más recientes han remarcado la importancia de la identificación de las cuatro glándulas para minimizar el riesgo de hipoparatiroidismo^{39,111-2,117,175}. En esta línea Thomusch et al¹¹⁷ y más recientemente Eismontas et al⁸⁷, afirmaron que el hipoparatiroidismo permanente era más frecuente si se identificaban y preservaban menos de dos glándulas. Los datos publicados en el Registro de Calidad Escandinavo¹ y por la Asociación Alemana de Cirugía¹¹⁷ mostraron un mayor riesgo de hipocalcemia con un menor número de glándulas paratiroides identificadas.

Publicaciones actuales sugieren que la disección adicional requerida para identificar las cuatro glándulas puede comprometer su aporte sanguíneo, sobre todo si ésta desencadena un sangrado que precise la utilización de electrocauterio u otros métodos de hemostasia^{49,118-9,121,147,175}. En 2015, el grupo de Prazenica et al¹¹⁸ reportó datos procedentes de 788 enfermos. A diferencia de nuestro análisis,

estableció dos grupos de estudio según el número de glándulas paratiroides identificadas: 0-2, frente a 3-4. La incidencia de hipocalcemia y de hipoparatiroidismo permanente fue mayor en el grupo con 3-4 glándulas identificadas. Un año más tarde, el estudio de Lang et al¹¹⁹ demostró que la identificación de un menor número de glándulas paratiroides no solo redujo el riesgo de hipoparatiroidismo transitorio, sino que también acortó su tiempo de recuperación. Esta relación ya había sido detectada previamente en un estudio multicéntrico sueco sobre 1.157 pacientes⁴⁹.

En general, los estudios publicados previamente al nuestro presentan como principal inconveniente su naturaleza retrospectiva, que resta confianza sobre la documentación de la identificación glandular. Los estudios prospectivos y multicéntricos son escasos y con resultados dispares. Meses antes de la publicación de nuestros resultados, un estudio prospectivo y unicéntrico¹⁷⁶ que analizó una cohorte de 265 pacientes no encontró correlación entre el número de paratiroides identificadas y la hipocalcemia postoperatoria. La Asociación Italiana de Unidades de Cirugía Endocrina publicó en 2014¹⁷⁷ una menor incidencia de hipoparatiroidismo transitorio en los enfermos en los que no se identificaron glándulas paratiroides.

Un estudio prospectivo publicado en 2017¹⁷⁸ propuso un “score” cuantitativo basado en la viabilidad del tejido paratiroideo, denominado *IPVS (Index of Parathyroid Viability Score)*, y que demostró correlación con la incidencia de hipoparatiroidismo. Los cirujanos calificaron la viabilidad de cada glándula en función de su apariencia macroscópica y su estado vascular durante la cirugía. En

nuestro estudio, aunque se ha recogido el estado vascular de las glándulas visualizadas, consideramos que se trata de un parámetro altamente subjetivo, por lo que no se ha aplicado este “score”.

Tras nuestra publicación, se han reportado algunas investigaciones que evalúan esta relación. A principios de 2022, Riordan et al¹⁴⁷ realizaron una evaluación similar. Evaluaron si el número de paratiroides identificadas (agrupadas en de 0 a 2 y de 3 a 4) era predictor de hipocalcemia analítica, sintomática e hipoparatiroidismo permanente. Encontraron diferencias significativas entre la identificación de 3-4 glándulas paratiroides frente a 0-2, siendo la identificación de 3-4 glándulas un factor predictor independiente de hipocalcemia analítica y sintomática. Esta relación no se halló para el hipoparatiroidismo permanente. Aunque con estos matices metodológicos, las conclusiones de éste y nuestro estudio coinciden y consideran que la identificación de un mayor número de glándulas paratiroides es factor de riesgo independiente de hipocalcemia analítica, pero no de hipoparatiroidismo permanente.

El presente estudio ha demostrado prospectivamente y sobre una gran cohorte de pacientes, que la identificación de un mayor número de glándulas paratiroides durante la tiroidectomía total no resulta en una mejoría de la preservación de la función paratiroidea a corto plazo. Antes, al contrario: aquellos casos con más glándulas paratiroides visualizadas presentarán una mayor incidencia de hipocalcemia, con una relación lineal y directa que nos ha permitido la creación de una escala predictora. Esta relación podría plantear la cuestión de si su

disección es en sí misma un factor de riesgo de disfunción posoperatoria, y podría desaconsejar su identificación rutinaria.

Autor, año	País	Tipo de estudio	Pacientes N	Conclusiones
Pattou FP et al; 1998²	Francia	Observacional, retrospectivo, unicéntrico.	1.071	Mayor riesgo de hipocalcemia ante un menor número de GP identificadas.
Thomusch O et al; 2003¹¹⁷	Alemania	Observacional, prospectivo, multicéntrico.	5.846	La preservación de una o ninguna GP aumenta el riesgo de hipoparatiroidismo permanente.
Bergenfelz A et al; 2008¹	Suecia	Observacional, prospectivo, multicéntrico.	3.660	Mayor riesgo de hipocalcemia postoperatoria con un menor número de GP identificadas (OR=0,741).
Sitges-Serra A et al; 2010³⁹	España	Observacional, retrospectivo, unicéntrico.	442	Mayor riesgo de hipocalcemia con menor número de GP identificadas y preservadas.
Hallgrímsson P et al; 2012⁴⁹	Suecia	Observacional, retrospectivo, multicéntrico	1.157	La identificación de un menor número de GP, disminuye el riesgo de hipocalcemia con necesidad de tratamiento sustitutivo.
Sheahan P et al; 2013¹⁷⁵	Irlanda	Observacional, prospectivo, unicéntrico.	126	La identificación de menos de dos GP se asocia a un menor riesgo de hipocalcemia sintomática.
Puzziello A et al; 2014¹⁷⁷	Italia	Observacional, prospectivo, multicéntrico.	2.631	Mayor riesgo de hipocalcemia en los pacientes en los que se identificaron mayor número de GP.
Lorente-Poch L et al; 2015¹¹¹	España	Observacional, prospectivo, unicéntrico.	559	La identificación y preservación “in situ” de las GP es crucial para evitar el hipoparatiroidismo.
Prazenica P et al; 2015¹¹⁸	Irlanda	Observacional, retrospectivo, unicéntrico.	788	La identificación de un mayor número de GP se asocia a una mayor incidencia de hipocalcemia e hipoparatiroidismo permanente.
Lang BH et al; 2016¹¹⁹	China	Observacional, retrospectivo, unicéntrico.	569	La identificación de un mayor número de GP se asoció a un mayor riesgo de hipocalcemia y mayor tiempo de recuperación del hipoparatiroidismo.
Chang YK et al; 2017¹²⁰	China	Revisión sistemática		Un mayor número de GP identificadas durante la cirugía parece asociarse a un mayor riesgo de hipoparatiroidismo transitorio.
Eismontas V et al; 2018⁸⁷	Lituania	Observacional, prospectivo, multicéntrico.	400	Un menor número de GP identificadas se asocia a un mayor riesgo de lesión de las mismas y de hipocalcemia.
Gschwandtner E et al; 2018¹²¹	Austria	Observacional, prospectivo, unicéntrico.	357	Un mayor número de GP identificadas, se asoció con un mayor riesgo de hipocalcemia postoperatoria pero no de hipoparatiroidismo permanente.
Ponce de León G et al; 2019¹¹²	México	Observacional, retrospectivo, unicéntrico	1.018	La identificación y preservación de al menos tres GP, se asoció a una menor tasa de hipocalcemia e hipoparatiroidismo

GP: glándulas paratiroides.

Tabla 21: Análisis comparativo de los estudios que relacionan la influencia de la identificación intraoperatoria de las glándulas paratiroides en el desarrollo de hipocalcemia e hipoparatiroidismo.

Para terminar con el análisis de los factores intraoperatorios comentaremos la influencia del autotrasplante de paratiroides, la paratiroidectomía accidental y el índice PGRIS. En primer lugar, la práctica de autotrasplante de paratiroides no ha demostrado influencia en el desarrollo de hipocalcemia postoperatoria ni de hipoparatiroidismo permanente en nuestro análisis univariante. Nuestra tasa de autotrasplante se asemeja a las cifras publicadas y ha sido suficiente para poder estudiar dicha relación de una forma fiable¹¹⁶. Esta práctica se ha asociado a un aumento de las tasas de hipocalcemia transitoria, aunque algunos estudios lo han postulado como posible factor preventivo de hipoparatiroidismo permanente. En línea con nuestros resultados, en 2017, el grupo de Sitges-Serra et al¹⁷⁹ no asoció el autotrasplante de paratiroides ni con el desarrollo de hipocalcemia transitoria ni de hipoparatiroidismo permanente.

Aunque durante algunos años se promulgó la práctica rutinaria de este gesto quirúrgico, no hay evidencia adecuada y aún no queda clara su influencia en el desarrollo del hipoparatiroidismo permanente¹⁸⁰. En un metanálisis publicado en 2019¹⁸¹ con datos procedentes de 25 estudios y más de 10.000 pacientes, se concluyó que su práctica se asociaba a un aumento del riesgo de hipocalcemia e hipoparatiroidismo prolongado. Además, el número de glándulas autotrasplantadas se correlacionaba de forma directamente proporcional con la incidencia de estos eventos. En nuestro trabajo de investigación no se ha evaluado la funcionalidad a

corto y largo plazo de las glándulas autotrasplantadas respecto a las preservadas “in situ”, al no disponer de métodos fiables para realizar este análisis.

La paratiroidectomía accidental se ha postulado desde hace años como factor favorecedor tanto de la hipocalcemia postoperatoria como del hipoparatiroidismo permanente¹¹⁴. Nuestra tasa está en el límite bajo de las reportadas en la literatura, que oscilan entre el 5,2 y el 21,6%. Sus factores de riesgo han sido ampliamente estudiados, asociándose fundamentalmente a malignidad y adición de disección ganglionar¹¹⁴. En nuestros pacientes, existe una relación positiva entre la paratiroidectomía accidental y la realización de linfadenectomía, técnica tras la que prácticamente se cuadruplicó la tasa existente en los sometidos exclusivamente a tiroidectomía total.

Algunos autores han vinculado la visualización de un mayor número de paratiroides con una menor incidencia de paratiroidectomía accidental, destacando la importancia de conocer la distribución anatómica de estas glándulas^{112,114}. En nuestro grupo de estudio la identificación de más tres glándulas asoció una tasa más elevada de paratiroidectomía accidental, en contraposición al estudio previamente comentado.

Las conclusiones de las distintas publicaciones respecto a la influencia de la paratiroidectomía accidental en el desarrollo de hipocalcemia e hipoparatiroidismo permanente es más unánime y acorde a nuestros resultados¹⁸². Así, en nuestro análisis univariante, se ha asociado a una mayor incidencia de hipocalcemia analítica, no resultando como factor predictor independiente en el análisis

multivariante. Respecto al hipoparatiroidismo permanente, también se asoció a una mayor tasa de dicha complicación. Un reciente estudio publicado en *Surgery*¹⁸³ estableció una relación inversa entre el volumen de tiroidectomías y la tasa de paratiroidectomía accidental cuando se adicionaba disección ganglionar y postuló esta incidencia como factor de riesgo para el desarrollo de hipocalcemia postoperatoria e hipoparatiroidismo permanente.

Es importante la preservación “in situ” de las glándulas paratiroides. Así, Lorente-Poch et al¹¹¹ demostraron a través del score PGRIS que la preservación in situ del mayor número posible de glándulas, es fundamental para prevenir el hipoparatiroidismo postquirúrgico, tanto transitorio como permanente. Varios estudios relacionan el número de paratiroides preservadas in situ con el desarrollo de hipoparatiroidismo postquirúrgico^{31,39,49,55,110-112}. En nuestro estudio, un menor número de glándulas paratiroides preservadas no se relacionó con el desarrollo de hipocalcemia postoperatoria, pero sí de hipoparatiroidismo permanente. Lorente et al¹¹¹ sí realizaron una búsqueda sistemática de las cuatro glándulas de forma diferente a nuestra metodología, y la identificación fue visual, basándose en las características macroscópicas.

➤ ***Factores postoperatorios***

Otra herramienta con excelente capacidad predictiva de hipocalcemia postoperatoria es el valor perioperatorio de la PTH, tanto sus valores absolutos como su descenso relativo del pre al postoperatorio^{33-6,103-6}. En relación a esto, dos temas debatidos en la literatura han sido el momento más óptimo para determinar la concentración de PTHi, y si es mejor el uso de su valor absoluto o de su descenso

relativo. A este respecto, y atendiendo a los resultados de la presente investigación tanto el valor absoluto de PTH determinado a las cuatro horas, como el gradiente de descenso relativo de la misma, se han relacionado de forma clara con el desarrollo de hipocalcemia postoperatoria. No obstante, cuando analizamos la capacidad predictiva de ambos parámetros, el gradiente de descenso mostró su supremacía, en concordancia con múltiples estudios, y fue el parámetro elegido para el estudio multivariante, resultando también como predictor independiente de la complicación estudiada. Su uso ofrece grandes ventajas respecto a los valores absolutos: es más generalizable y soslaya el efecto de la deficiencia de vitamina D en sus cifras^{34,36,55,102-3}.

Aunque no es un objetivo de esta discusión establecer cuál es el mejor momento para determinar la concentración de PTH, en nuestro grupo se optó por realizarla a las cuatro horas tras la cirugía por dos motivos. Por un lado, eran múltiples los trabajos publicados previos al inicio del reclutamiento del presente estudio que abogaban por este momento por su mayor capacidad predictiva^{34,36,103-4}. Por otro lado, contábamos con la disponibilidad del laboratorio de nuestro hospital para realizar la determinación de PTHi en horario de tarde.

En la actualidad, disponemos de herramientas para la detección y tratamiento precoz de la hipocalcemia posttiroidectomía, incluyendo protocolos y algoritmos, basados en datos de la analítica postoperatoria^{58,74}. Éstos no han sido validados en otros centros, y obvian en su mayoría los datos intraoperatorios. La valoración conjunta del número de paratiroides identificadas y del gradiente de

descenso de PTHi es la principal innovación respecto a los estudios publicados sobre factores de predicción precoz de hipocalcemia en este mismo contexto.

La escala *NuGra* aporta pues una predicción individualizada y precoz del riesgo de hipocalcemia analítica, que puede calcularse mediante hojas de cálculo u otras aplicaciones informáticas en el inmediato postoperatorio (Figura 21 y 22). Está disponible a las cinco o seis horas de la cirugía, y no depende de datos obtenidos del estudio histopatológico, como sucede con el score PGRIS¹¹¹. Por tanto, una de sus utilidades prácticas es la identificación de pacientes con bajo riesgo de hipocalcemia, que permite un alta precoz y segura, y aporta una estrategia terapéutica individualizada para cada enfermo.

6.3. GENERALIZABILIDAD DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO

Pensamos que los resultados de la escala *NuGra* pueden ser reproducibles en otras unidades, teniendo en cuenta que los mismos se constataron en un set independiente de pacientes, y que sus variables son fácilmente obtenibles y poco influenciadas por diferencias raciales, geográficas, de ingesta de iodo, etc. Un paso previo para dicha generalización sería la validación de los resultados de dicha herramienta en otras Unidades de Cirugía Endocrina, y con poblaciones diferentes.

6.4. LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. La primera es su diseño unicéntrico. El modelo predictivo ha sido validado en una muestra interna e independiente de pacientes, con algunas diferencias respecto al grupo de estudio, pero el no haber sido validado en otros centros, con otras metodologías de trabajo,

compromete su validez externa. En segundo lugar, el haberse realizado en la era previa a la autofluorescencia y angiografía con verde de indocianina, que en los próximos años puede convertirse en estándar de tratamiento. El valor del número de glándulas identificadas con autofluorescencia respecto a la incidencia de hipocalcemia postoperatoria no está definido con claridad.

En tercer lugar, puede haber algún sesgo del observador, ya que las técnicas quirúrgicas son operador dependiente. Además, dada la gran variabilidad entre los cirujanos endocrinos de distintos grupos en cuanto a la estrategia para el manejo de las paratiroides, nuestros hallazgos pueden no ser aplicables a los grupos que realizan una búsqueda sistemática intraoperatoria de las glándulas paratiroides.

Entre las fortalezas de la presente investigación, cabe destacar en primer lugar la recopilación prospectiva de datos, que facilitó la documentación de forma precisa y consistente del número de paratiroides visualizadas en cada caso. Además, el hecho de estar planteada siguiendo lo que podemos considerar “*state of art*” actual en cuanto a estudio preoperatorio y el manejo intra y postoperatorio de los pacientes candidatos a tiroidectomía total, con el objetivo de que los resultados sean máximamente extrapolables. A esto contribuye también el haber sido validados los resultados en un grupo independiente de pacientes. Como hemos comentado previamente, entre ambos grupos existen algunas diferencias, aunque consideramos improbable que éstas, fruto de la variabilidad de la casuística atendida en dos periodos diferentes, afecten a los resultados, ya que la tasa de hipocalcemia postoperatoria es similar en ambos grupos. De hecho, el mostrar buen

rendimiento en dos poblaciones con alguna diferencia sugiere una adecuada validez externa del score descrito.

Por último, la homogeneidad de pacientes y del manejo de los mismos constituye otra fortaleza, al haber sido seleccionados bajo unos estrictos criterios de inclusión y exclusión y tratados bajo las mismas pautas a lo largo de todo el período de estudio.

6.5 POSIBLES LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS

La opción más próxima sería la validación de los resultados obtenidos con la escala *NuGra* en otros centros con otras metodologías de trabajo, para afianzar su validez externa y poder realizar recomendaciones sobre su uso como herramienta de diagnóstico precoz de hipocalcemia posttiroidectomía. Además, para aquellos centros donde el modelo no pueda aplicarse por no disponer de determinación de PTHi en horario de tarde, una idea futura es reproducir el mismo estudio con cifras de PTHi obtenida diez minutos tras el final de la tiroidectomía y su gradiente relativo de descenso.

La combinación de la escala con métodos que mejoren la identificación de las paratiroides o su estado vascular al final de la cirugía, sería una posible estrategia de mejora de nuestros resultados. En este sentido, recientemente, se han publicado estudios sobre la utilidad de la autofluorescencia paratiroidea y la angiografía con verde de indocianina. El ensayo clínico publicado por Vidal- Fortuny et al¹⁸⁴, demostró la utilidad del uso de la angiografía con verde de indocianina para evaluar la vascularización paratiroidea al final de la cirugía. En su serie, evitó mediciones de

calcio y PTHi en el postoperatorio y la adición de suplementos de calcio en pacientes con al menos una glándula bien perfundida. No obstante, es un método derivado de una interpretación subjetiva del estado vascular de las glándulas en función de la intensidad de captación del colorante. Pese a ello, analizar nuestros resultados aplicando el verde de indocianina puede añadir información valiosa. Si los resultados de la angiografía resultaran predictivos de hipocalcemia de forma independiente, podrían añadirse a la escala y aumentar su fiabilidad.

Otro estudio prospectivo muy reciente, publicado por Thomas G et al¹⁸⁵, ha evaluado el uso de luz láser para detectar las paratiroides en el campo operatorio mediante la autofluorescencia que emiten en el espectro “*Near-infrared*”, demostrando que se trata de una herramienta fiable y fácil de usar incluso con la presencia de sangre o tejido interpuesto (se puede detectar hasta con 2-3 milímetros de espesor de tejido suprayacente a las glándulas). El ensayo clínico PARAFLUO publicado por Benmiloud et al. en 2020¹⁸⁶, demostró que el uso de la autofluorescencia para identificar las glándulas paratiroides ayudó a preservar más glándulas paratiroides y a reducir significativamente la tasa de hipocalcemia tras tiroidectomía total. En estos estudios los autores realizaron una búsqueda sistemática de las glándulas paratiroides, por lo que es posible que el número de paratiroides así identificadas sea mayor, con lo cual, los resultados de nuestro estudio podrían no ser válidos en caso de aplicación de estas técnicas. Sin embargo, hasta el momento no existen datos comparativos entre la tiroidectomía total con y sin identificación sistemática de glándulas paratiroides, sin apoyo de autofluorescencia, en cuanto a funcionalidad paratiroidea postoperatoria.

7. CONCLUSIONES

Las conclusiones que se extraen de esta Tesis Doctoral tras el análisis de los resultados obtenidos son:

- I. La adición de vaciamiento ganglionar, un mayor número de glándulas paratiroides visualizadas durante la tiroidectomía, la paratiroidectomía accidental, un mayor gradiente de descenso relativo de PTHi del pre al postoperatorio y cifras absolutas de PTHi a las 4 horas tras la cirugía más bajas, se han relacionado de forma significativa con el desarrollo de hipocalcemia postoperatoria.
- II. Un mayor número de glándulas paratiroides visualizadas durante la tiroidectomía y un mayor gradiente de descenso relativo de PTHi del pre al postoperatorio precoz, son factores de riesgo independientes para el desarrollo de hipocalcemia posttiroidectomía total.
- III. La combinación de ambos parámetros, objetivos y fáciles de obtener, ha permitido la creación de una escala predictora denominada NuGra (Número de glándulas paratiroides identificadas-Gradiente de descenso) *scale*, con alta capacidad para la predicción temprana del riesgo individual de hipocalcemia postoperatoria, y fácilmente exportable a hojas de cálculo para simplificar su uso.

- IV. La escala NuGra ha sido validada posteriormente en una muestra independiente de pacientes, obteniendo un nivel de exactitud también muy elevado.

- V. Los factores asociados a un mayor riesgo de hipoparatiroidismo permanente han incluido la edad más joven, el diagnóstico preoperatorio de malignidad, la adición de disección cervical, un mayor gradiente de descenso de PTHi a las 4 horas de la cirugía, cifras absolutas de PTHi a las 4 horas posttiroidectomía más bajas, un menor número de glándulas paratiroides preservadas “in situ” y la paratiroidectomía accidental.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Bergenfelz A, Jansson S, Kristoffersson A, Martensson H, Reihner E, Wallin G, et al. Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393:667-73.
2. Pattou FP, Combemale F, Fabre S, Carnaille B, Decoux M, Wemeau JL, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcomes. *World J Surg* 1998; 22:718-24.
3. Almquist M, Hallgrimsson P, Nordenstrom E, Bergenfelz A. Prediction of permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *World J Surg* 2014; 38:2613-20.
4. Bergamaschi R, Becouarn G, Ronceray J, Arnaud J-P. Morbidity of thyroid surgery. *Am J Surg* 1998; 176:71-5.
5. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2008; 359:391-403.
6. Lorente-Poch L, Sancho JJ, Muñoz-Nova JL, Sánchez-Velázquez P, Sitges-Serra A. Defining the syndromes of parathyroid failure after total thyroidectomy. *Gland Surg* 2015 Feb; 4:82-90.
7. Hillary S, Balasubramanian SP. Anatomy of the thyroid, parathyroid glands, pituitary and adrenal glands. *Surgery* 2017; 35:537-41.
8. Fancy T, Gallagher D, Horning JD. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngol Clin North Am* 2010; 43:221-7.
9. Bliss RD, Gauger PG, Delbridge LW. Surgeon's approach to the thyroid gland: surgical anatomy and the importance of technique. *World J Surg* 2000; 24:891-7.
10. Ling XY, Smoll NR. A systematic review of variations of the recurrent laryngeal nerve. *Clin Anat* 2016; 29:104-10.
11. Mohebati A, Shaha AR. Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. *Clin Anat* 2012; 25:19-31.
12. Akerström G, Malmaeus J, Bergström R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery* 1984; 94:14-21.
13. Tattera D, Wong LM, Vikse J, Sanna B, Pekala P, Walocha J, et al. The prevalence and anatomy of parathyroid glands: a meta-analysis with implications for parathyroid surgery. *Langenbecks Arch Surg* 2019; 404:63-70.

14. Policeni BA, Smoker WRK, Reede DL. Anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands. *Semin Ultrasound CT MR* 2012; 33:104-14.
15. Flament JB, Delattre JF, Pluot M. Arterial blood supply to the parathyroid glands: implications for thyroid surgery. *Anat Clin* 1982; 3:279.
16. Delattre JF, Flament JB, Palot JP, Pluot M. Variations in the parathyroid glands. Number, situation and arterial vascularization. Anatomical study and surgical application. *J Chir* 1982; 119:633-41.
17. Randolph G. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. 2nd. Ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2012.
18. Lee DY, Cha W, Jeong WJ, Ahn SH. Preservation of the inferior thyroidal vein reduces post-thyroidectomy hypocalcemia. *Laryngoscope* 2014; 124:1272-77.
19. Park I, Rhu J, Woo JW, Choi JH, Kim JS, Kim JH. Preserving parathyroid glands vasculature to reduce post-thyroidectomy hypocalcemia. *World J Surg* 2016; 40:1382-9.
20. Lorente Poch L. Técnica quirúrgica de la tiroidectomía y de los vaciamientos ganglionares. En: Gómez J, editor. *Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Cirugía Endocrina*. 3^a edición. Madrid: Arán Ediciones S.L; 2020. p. 141-54.
21. Kane E, Shore S. Thyroidectomy. *Surgery* 2020; 38: 801-6.
22. Olson JA Jr, De Benedetti MK, Baumann DS, Wells SA Jr. Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. Results of long-term follow-up. *Ann Sur* 1996; 223:472-8.
23. Mundy GR, Guise TA. Hormonal control of calcium homeostasis. *Clin Chem*. 1999; 45: 1347-52.
24. Bronner F. Extracellular and intracellular regulation of calcium homeostasis. *The Scientific World* 2001; 1: 919-25.
25. Feldman D. Vitamin D, Parathyroid hormone and calcium: A complex regulatory network. *Am J Med* 1999; 107:637-9.
26. Smit MA, Van Kinschot C, Van der Linden J, Van Noord C, Kos S. Clinical Guidelines and PTH measurement: Does assay generation matter? *Endocrine Reviews* 2019; 40:1468-80.
27. Wu J, Harrison B. Hypocalcemia after total thyroidectomy: The need for improved definitions. *World J End Surg* 2010; 2:17-20.

28. Wilhelm JE, McHenry CR. Total thyroidectomy is superior to subtotal thyroidectomy for management of Graves disease in the United States. *World J Surg* 2009; 34:1261-4.
29. Wiseman JE, Mossanen M, Ituarte PH, Bath JM, Yeh MW. An algorithm informed by the parathyroid hormone level reduces hypocalcemic complications of thyroidectomy. *World J Surg* 2010; 34:532-7.
30. Rios A, Rodriguez JM, Balsalobre MD, Tebar FJ, Parrilla P. The value of various definitions of intrathoracic goitre for predicting intraoperative and postoperative complications. *Surgery* 2010; 147: 233-8.
31. Asari R, Passler C, Kaczirek K, Scheuba C, Niederle B. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a prospective study. *Arch Surg* 2008; 143:132-8.
32. Vescan A, Witterick I, Freeman J. Parathyroid hormone as a predictor of hypocalcemia after thyroidectomy. *Laryngoscope* 2005; 115:2105-8.
33. Lim JP, Irvine R, Bugis S, Holmes D, Wiseman SM. Intact parathyroid hormone measurement 1 hour after thyroid surgery identifies individuals at high-risk for the development symptomatic hypocalcemia. *Am J Surg* 2009; 197:648-53.
34. 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; 140:1016-25.
35. Wong C, Price S, Scott-Coombes D. Hypocalcemia and parathyroid hormone assay following total thyroidectomy: Predicting the future. *World J Surg* 2006; 30:825-32.
36. Barczynski M, Cichon S, Konturek A. Which criterion of intraoperative iPTH assay is the most accurate in prediction of true serum calcium levels after thyroid surgery? *Langenbecks Arch Surg* 2007; 392:693-98.
37. Alesina PF, Rolfs T, Walz MK. Bipolar thermofusion vessel sealing system (TVS) versus conventional vessel ligation (CVL) in thyroid surgery: Results of a prospective study. *Langenbecks Arch Surg* 2010; 395:115-9.
38. Efremidou EI, Papageorgiou MS, Liratzopoulos N, Manolas KJ. The efficacy and safety of total thyroidectomy in the management of benign thyroid disease: A review of 932 cases. *Can J Surg* 2009; 52:39-44.
39. Sitges-Serra A, Ruiz S, Girvent M, Manjón H, Dueñas JP, Sancho JJ. Outcome of protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Br J Surg* 2010; 97:1687-95.

40. Barczyński M, Konturek A, Hubalewska-Dydejczyk A, Gołkowski F, Nowak W. Ten-Year follow-up of a randomized clinical trial of total thyroidectomy versus Dunhill Operation versus bilateral subtotal thyroidectomy for multinodular non-toxic goiter. *World J Surg* 2018; 42:384–92.
41. Tee MC, Holmes DT, Wiseman SM. Ionized vs serum calcium in the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism: which is superior? *Am J Surg* 2013; 205:591–6.
42. Boink AB, Buckley BM, Christiansen TF, Covington AK, Maas AH, Müller-Plathe O, et al. Recommendation on sampling, transport, and storage for the determination of the concentration of ionized calcium in whole blood, plasma, and serum. IFC Scientific Division, Working Group on Ion-Selective Electrodes (WGSE). *J Int Fed Clin Chem* 1992; 4:147–52.
43. Del Rio L, Castro A, Bernaldez R, Del Palacio A, Giraldez CV, Lecumberri B et al. Valor predictivo de la parathormona en la hipocalcemia posttiroidectomía. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2011; 62:265-273.
44. Harlosf T, Rolighed L, Rejnmark L. Huge variations in definition and reported incidence of postsurgical hypoparathyroidism: a systematic review. *Endocrine* 2019; 64:176-83.
45. Bilezikian J.P, Brandi, M.L, Cusano N.E, Mannstadt M, Rejnmark L, Rizzoli R, et al. Management of hypoparathyroidism: present and future. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:2313–24.
46. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback D, Sitges-Serra A, Van Biesen W, et al. European Society of Endocrinology clinical guideline: treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol* 2015; 173, G1–G20.
47. Mehanna HM, Jain A, Randeva H, Watkinson J, Shaha A. Postoperative hypocalcemia – the difference a definition makes. *Neck* 2010; 32:279-83.
48. Promberger R, Ott J, Kober F, Mikola B, Karik M, Freissmuth M, et al. Intra and postoperative parathyroid hormone-kinetics do not advocate for autotransplantation of discolored parathyroid glands during thyroidectomy. *Thyroid* 2010; 20:1371-5.
49. Hallgrímsson P, Nordenström E, Almquist M, Bergenfelz AO. Risk factors for medically treated hypocalcemia after surgery for Graves' disease: a Swedish multicenter study of 1,157 patients. *World J Surg* 2012; 36:1933-42.
50. Castro A, Oleaga A, Parente P, Paja M, Gil E, Álvarez C. Executive summary of the SEORL CNN-SEEN consensus statement on post-

- thyroidectomy hypoparathyroidism. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2019; 66:459-63.
51. Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg* 2014; 101:307-20.
 52. Díez JJ, Anda E, Sastre J, Pérez-Corral B, Álvarez-Escola C, Manjón L, et al. Prevalence and risk factors for hypoparathyroidism following total thyroidectomy in Spain: a multicentric and nation-wide retrospective analysis. *Endocrine* 2019; 66:405-15.
 53. Chadwick D, Bch BM, Kinsman R, Walton P, Frpc M. The British Association of Endocrine and Thyroid Surgeon. Fifth National Audit Report 2017. Available on-line: <http://www.baets.org.uk/>.
 54. Anneback M, Hedberg J, Almquist M, Stalberg P, Norlén O. Risk of permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy for benign disease: A nationwide population-based cohort study from Sweden. *Ann Surg* 2021; 274: 1202-8.
 55. Grodski S, Serpell J. Evidence for the role of perioperative PTH measurement after total thyroidectomy as a predictor of hypocalcaemia. *World J Surg* 2008; 32:1367-73.
 56. Dedivitis RA, Aires FT, Cernea CR. Hypoparathyroidism after thyroidectomy: prevention, assessment and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2017; 25:142-6.
 57. Kazaure HS, Sosa JA. Surgical hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018; 47:783-96.
 58. Orloff LA, Wiseman SM, Bernet VJ, Fahey TJ, Shaha AR, Shindo ML, et al. American Thyroid Association Statement on postoperative hypoparathyroidism: diagnosis, prevention, and management in adults. *Thyroid* 2018; 28:830-41.
 59. Rubin S, Park J, Pearse E, Holick M, Mc Aneny D, Noordzij J. Vitamin D status as a predictor of postoperative hypocalcemia after thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; 163:501-7.
 60. Durán M. Complicaciones posquirúrgicas en cirugía tiroidea. En: Gómez J, editor. *Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Cirugía Endocrina*. 3ª edición. Madrid: Arán Ediciones S.L; 2020. p. 155-70.
 61. Benmiloud F, Rebaudet S, Varoquaux A, Penaranda G, Bannier M, Denizot A. Impact of autofluorescence-based identification of parathyroids during total thyroidectomy on postoperative hypocalcaemia: a before and after controlled study. *Surgery* 2018; 163:23-30.

62. Fong J, Khan A. Hypocalcemia: Updates in diagnosis and management for primary care. *Can Fam Physician* 2012; 58:158-62.
63. Wang Y, Bhandari A, Yang F, Zhang W, Xue L, Liu H, et al. Risk factor for hypocalcemia and hypoparathyroidism following thyroidectomy: a retrospective Chinese population study. *Cancer Manag Res* 2017; 15:627-35.
64. Celik S, Konca K, Genc V. A cohort study assessing the association between body composition parameters and symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy. *Am Surg* 2020; 19.
65. Stedman T, Chew P, Truran P, Lim CB, Balasubramanian SP. Modification, validation and implementation of a protocol for postthyroidectomy hypocalcaemia. *Ann R Coll Surg Engl* 2018; 100: 135-9.
66. Hadker N, Egan J, Sanders J, Lagast H, Clarke B. Understanding the burden of illness associated with hypoparathyroidism reported among patients in the paradox study. *Endocr Pract* 2014; 20:671-9.
67. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: A Danish nationwide controlled historic follow-up study. *J Bone Miner Res* 2013; 28:2277-85.
68. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Postsurgical hypoparathyroidism-risk of fractures, psychiatric diseases, cancer, cataract, and infections. *J Bone Miner Res* 2014; 29: 2504-10.
69. Almquist M, Ivarsson K, Nordenstrom E, Bergenfelz A. Mortality in patients with permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Br J Surg* 2018; 105:1313-18.
70. Bergenfelz A, Nordenström E, Almquist M. Morbidity in patients with permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Surgery* 2020; 167:124-8.
71. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback D, Sitges-Serra A, Van Biesen W et al and the European Society of Endocrinology. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol* 2015; 173: G1-G20.
72. Lorente-Poch L, Sancho JJ, Carballo L, Sitges-Serra A. Clinical profile and longterm follow-up of 32 patients with postoperative permanent hypoparathyroidism. *Gland Surg* 2017; 6: S3-S10.
73. Underbjerg L, Sikjaer T, Rejnmark L. Long-Term complications in patients with hypoparathyroidism evaluated by biochemical findings: A case-control study. *J Bone Miner Res* 2018; 33:822-31.

74. Villar J, Soria V, Colina A, Flores B, Gutierrez MT, Ortega J et al. Vía Clínica de Tiroidectomía. *Cir Esp* 2015; 93: 283-99.
75. Sanabria A, Dominguez L, Vega V, Osorio C, Duarte D. Routine postoperative administration of vitamina D and calcium after total thyroidectomy: a meta-analysis. *Int J Surg* 2011; 9: 946-51.
76. Sanabria A, Rojas A, Arevalo J. Meta-analysis of routine calcium/vitamina D3 supplementation versus serum calcium level- based strategy to prevent postoperative hypocalcaemia after total thyroidectomy. *Br J Surg* 2019; 106:1126-37.
77. Pfliegerer AG, Ahmad N, Draper MR, Vrotsou K, Smith WK. The timing of calcium measurements in helping to predict temporary and permanent hypocalcaemia in patients having completion and total thyroidectomies. *Ann R Coll Surg Engl.* 2009; 91:140-6.
78. Kato Y, Sato K, Sata A, Omori K, Nakajima K, Tokinaga K, et al. Hypercalcemia induced by excessive intake of calcium supplement, presenting similar findings of primary hyperparathyroidism. *Endocr J* 2004; 51:557-62.
79. Hansen KE, Jones AN, Lindstrom MJ, Davis LA, Ziegler TE, Penniston KL, et al. Do proton pump inhibitors decrease calcium absorption? *J Bone Miner Res* 2010; 25: 2786-95.
80. Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: physiology and pharmacology. *Br J Anaesth* 1999; 83:302-20.
81. Khan MI, Waguespack SG, Hu MI. Medical management of postsurgical hypoparathyroidism. *Endocr Pract* 2011, 17 (Suppl 1): 19-25.
82. Liu R, Razavi C, Chang H, Tufano R, Eisele D, Gourin C et al. Association of hypocalcemia and magnesium disorders with thyroidectomy in commercially insured patients. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; 146:237-46.
83. Tartaglia F, Giuliani A, Sgueglia M, Biancari F, Juvonen T, Campana FP. Randomized study on oral administration of calcitriol to prevent symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy. *Am J Surg* 2005; 190: 424-9.
84. Khan Bhattani M, Rehman M, Ahmed M, Altaf HN, Choudry UK, Khan KH. Role of pre-operative vitamin D supplementation to reduce post-thyroidectomy hypocalcemia; Cohort study. *Int J Surg* 2019; 71:85-90.

85. Seo ST, Chang JW, Jin J, Lim YC, Rha K-S, Koo BS. Transient and permanent hypocalcemia after total thyroidectomy: Early predictive factors and long-term follow-up results. *Surgery* 2015; 158:1492–9.
86. Edafe O, Mech CE, Balasubramanian SP. Calcium, vitamin D or recombinant parathyroid hormone for managing post-thyroidectomy hypoparathyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 5: CD012845.
87. Eismontas V, Slepavicius A, Janusonis V, Zeromskas P, Beisa V, Strupas K, et al. Predictors of postoperative hypocalcemia occurring after a total thyroidectomy: results of prospective multicenter study. *BMC Surgery* 2018; 18:55.
88. Qin Y, Sun W, Wang Z, Dong W, He L, Zhang T, et al. A meta-analysis of risk factors of transient and permanent hypocalcemia after total thyroidectomy. *Front Onco* 2020; 10:614089.
89. Liu RH, Razavi C, Chang HY, Tufano RP, Eisele DW, Gourin GG, et al. Association of hypocalcemia and magnesium disorders with thyroidectomy in commercially insured patients. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; 146:237-246.
90. Chen Z, Zhao Q, Du J, Wang Y, Han R, Xu C, et al. Risk factors for postoperative hypocalcaemia after thyroidectomy: A systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res* 2021; 49:300060521996911.
91. Torabi S, Avery J, Salehi P, Lee Y. Risk factors and effects of hypocalcemia prior to discharge following thyroidectomy. *Am J Otolaryngol* 2020; 41:102420.
92. Al-Khatib T, Althubaiti AM, Althubaiti A, Mosli HH, Alwasiah RO, Badawood LM. Severe Vitamin D deficiency: A significant predictor of early hypocalcemia after total thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg (United States)*. 2015; 152:1–8.
93. Rubin S, Park J, Pearce E, Holick M, McAneny D, Noordzij JP. Vitamin D status as a predictor of postoperative hypocalcemia after thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; 163: 501-7.
94. Erbil Y, Bozbora A, Ozbey N, Issever H, Aral F, Ozarmagan S, 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; 142:1182.
95. Erbil Y, Barbaros U, Temel B, Turkoglu U, İşsever H, Bozbora A, et al. The impact of age, vitamin D3 level, and incidental parathyroidectomy on postoperative hypocalcemia after total or near total thyroidectomy. *Am J Surg* 2009; 197:439–46.

96. Walsh SR, Kumar B, Coveney EC. Serum calcium slope predicts hypocalcaemia following thyroid surgery. *Int J Surg* 2007; 5: 41– 4.
97. Husein M, Hier MP, Al-Abdulahadi K, Black M. Predicting calcium status post thyroidectomy with early calcium levels. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 127: 289– 93.
98. Luo H, Yang H, Zhao W, Wei T, Su A, Wang B, et al. Hypomagnesemia predicts postoperative biochemical hypocalcemia after thyroidectomy. *BMC Surg* 2017; 17:62.
99. Wang W, Meng C, Ouyang Q, Xie J, Li X. Magneseemia: an independent risk factor of hypocalcemia after thyroidectomy. *Cancer Manag Res* 2019; 11:8135–44.
100. Sebastian M, Rudnicki J, Jakubaszko W, Zysko D, Agrawal AK, Sebastian A. Clinical and biochemical factors affecting postoperative hypocalcemia after near- total thyroidectomy. *Adv Clin Exp Med* 2013; 22:675–82.
101. Nellis JC, Tufano RP, Gourin CG. Association between magnesium disorders and hypocalcemia following thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016; 155:402–10.
102. Noordzij J, Lee S, Bernet V, Payne R, Cohen S, McLeod I et al. Early prediction of hypocalcaemia after thyroidectomy using parathyroid hormone: an analysis of pooled individual patient data from nine observational studies. *J Am Coll Surg* 2007; 205:748-54.
103. Lecerf P, Orry D, Perrodeau E, Lhommet C, Charretier C, Mor C et al. Parathyroid hormone decline 4 hours after total thyroidectomy accurately predicts hypocalcaemia. *Surgery* 2012; 152:863-8.
104. Singer M, Terris D. Parathyroid hormone decline 4h after total thyroidectomy accurately predicts hipocalcemia. *Surgery* 2013; 153:437.
105. Kolahdouzan M, Shahabi Shahmiri S, Hashemi SM, Keleidari B, Nazem M, Mohammadi Mofrad R. Is decline rate of intact parathyroid hormone level a reliable criterion for early discharge of patients after total thyroidectomy? *Iran J Otorhinolaryngol* 2017; 29:239-46.
106. Rajan S, Ravindhran B, George B, Bantwal G, Vageesh Ayyar, Mohan LN. Parathormone decline levels are better markers of symptomatic hypocalcemia following total thyroidectomy than parathormone alone. *Biomark Med* 2020; 14:1121-6.
107. Su A, Wang B, Gong Y, Gong R, Li Z, Zhu J. Risk factors of hypoparathyroidism following total thyroidectomy with central lymph node disecction. *Medicine* 2017; 96:8162.

108. Sitges-Serra A, Gallego-Otaegui L, Suárez S, Lorente-Poch L, Munné A, Sancho JJ. Inadvertent parathyroidectomy during total thyroidectomy and central neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 2017; 161:712-9.
109. Falch C, Hornig J, Senne M, Braun M, Konigsrainer A, Kirschniak A, et al. Factors predicting hypocalcemia after total thyroidectomy. A retrospective cohort analysis. *Int J Surg* 2018; 55:46–50.
110. Song CM, Jung JH, Ji YB, Min HJ, Ahn YH, Tae K. Relationship between hypoparathyroidism and the number of parathyroid glands preserved during thyroidectomy. *World J Surg Oncol* 2014; 12:200.
111. Lorente-Poch L, Sancho JJ, Ruiz S, Sitges-Serra A. Importance of in situ preservation of parathyroid glands during total thyroidectomy. *Br J Surg* 2015; 102:359–67.
112. Ponce de León G, Velázquez D, Hernández FJ, Bonilla C, Pérez RH, Pantoja JP, et al. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: importance of the intraoperative management of the parathyroids glands. *World J Surg* 2019; 43:1728-35.
113. Rajinikanth J, Paul MJ, Abraham DT, Ben Selvan CK, Nair A. Surgical audit of inadvertent parathyroidectomy during total thyroidectomy: incidence, risk factors, and outcome. *Medscape J Med* 2009; 11: 29.
114. Applewhite M, White M, Xiong M, Pasternak J, Abdulrasool L, Ogawa L et al. Incidence, risk factors, and clinical outcomes of incidental parathyroidectomy during thyroid surgery. *Ann Surg Oncol* 2016; 23:4310-15.
115. Lin YS, Hsueh C, Wu HY, Yu MC, Chao TC. Incidental parathyroidectomy during thyroidectomy increases the risk of postoperative hypocalcemia. *Laryngoscope* 2017; 127:2194-200.
116. Sitges-Serra A, Lorente-Poch L, Sancho J. Parathyroid autotransplantation in thyroid surgery. *Langenbecks Arch Surg* 2018; 403:309-15.
117. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Brauckhoff M, Dralle H. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5.846 consecutive patients. *Surgery* 2003; 133:180-5.
118. Prazenica P, O’Keeffe L, Holy R. Dissection and identification of parathyroid glands during thyroidectomy: association with hypocalcaemia. *Head Neck* 2015; 37:393-9.

119. Lang BH, Chan DT, Chow FC. Visualizing fewer parathyroid glands may be associated with lower hypoparathyroidism following total thyroidectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2016; 401:231-38.
120. Chang YK, Lang BH. To identify or not to identify parathyroid glands during total thyroidectomy. *Gland Surg* 2017; 6:20-9.
121. Gschwandtner E, Seemann R, Bures C, Preldzic L, Szucsik E, Hermann M. How many parathyroid glands can be identified during thyroidectomy? evidence-based data for medical experts. *Eur Surg* 2018; 50:14-21.
122. Saklad M. Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology*, 1941; 2:281-4.
123. Freeman DH. Applied categorical data analysis. Marcel Dekker Inc 1987; New York.
124. Midi H, Sarkar S, Rana S. Collinearity diagnostics of binary regression model. *Journal of Interdisciplinary Mathematics* 2010; 3: 253-67.
125. McLaughlin EJ, Brant JA, Bur AM, et al. Review of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program. *Laryngoscope* 2018; 128: 1249-54.
126. Noel CW, Griffiths R, Siu J, Forner D, Urbach D, Freeman J, et al. A population based analysis of outpatient thyroidectomy: safe and under-utilized. *Laryngoscope* 2021; 131: 2625-33.
127. Terris DJ, Snyder S, Carneiro-Pla D, Inabnet WB, Kandil E, Orloff L, et al. American Thyroid Association statement on outpatient thyroidectomy. *Thyroid* 2013; 23:1193-202.
128. Peris B, Atienzar N, Merchante AA, Calvo F, Tenías JM, Selfa S, et al. Endemic goiter and iodine deficiency: are they still a reality in Spain? *An Pediatr*. 2006; 65:234-40.
129. Mahvi DA, Witt RG, Lyu HG, Gawande AA, Nehs MA, Doherty GM, et al. Increased BMI is associated with lower risk of hypocalcemia in total thyroidectomy patients. *J Surg Res* 2022; 279: 240-6.
130. Blanchard C, Bannani S, Pattou F, Brunaud L, Hamy A, Christou N, et al. Impact of body mass index on post-thyroidectomy morbidity. *Head Neck* 2019; 41: 2952-9.
131. Singh N, Castaneda-Guarderas A, Hamidi O, Ponce OJ, Zhen W, Prokop L, et al. Weight changes after thyroid surgery for patients with benign thyroid nodules and thyroid cancer: population based-study and systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2018; 28: 639-49.

132. Taylor GA, Acevedo E, Kling SM, Kuo LE. Predicting outcomes in thyroidectomy and parathyroidectomy: The Modified Five-Point Frailty Index versus American Society of Anesthesiologists Classification. *J Surg Res* 2022; 276:83-91.
133. Bahn RS, Castro RM. Approach to the patient with nontoxic multinodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1202-12.
134. Gan T, Randle RW. The role of surgery in autoimmune conditions of the thyroid. *Surg Clin N Am* 2019; 99:633-48.
135. Ross DS, Burch HB. American Thyroid Association Guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016; 26:1343-421.
136. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg* 2007; 246:375-84.
137. Chen L, Wu YH, Lee CH, Chen HA, Loh EW, Tam KW. Prophylactic central neck dissection for papillary thyroid carcinoma with clinically uninvolved central neck lymph nodes: A systematic review and meta-analysis. *World J Surg* 2018; 42:2846-57.
138. Chirlaque MD, Moldenhauer F, Salmerón D, Navarro C. Trend pattern of the incidence of thyroid cancer in Murcia Region (Spain) from 1984 to 2008. *Gac Sanit* 2014; 28:397-400
139. Daniels GH. Follicular thyroid carcinoma: a perspective. *Thyroid*. 2018; 28:1229-42.
140. Ernaga A, Migueliz I, Anda E, Pineda J, Toni M, Martínez JP, et al. Comparison of clinical characteristics of patients with follicular thyroid carcinoma and Hürthle cell carcinoma. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2018; 65:136-42.
141. Chernock RD, Hagemann IS. Molecular pathology of hereditary and sporadic medullary thyroid carcinomas. *Am J Clin Pathol* 2015; 143:768-77.
142. Mao J, Zhang Q, Zhang H, Zheng K, Wang R, Wang G. Risk factors for lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol* 2020; 11: 265.
143. Yip L, Stang MT, Carty SE. Thyroid carcinoma: the surgeon's perspective. *Radiol Clin North Am* 2011; 49: 463.
144. Liu C, Xiao C, Chen J, Li X, Feng Z, Gao Q, et al. Risk factor analysis for predicting cervical lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a study of 966 patients. *BMC Cancer* 2019; 19: 622.

145. Pacilli M, Tartaglia N, Gerundo A, Pavone G, Fersini A, Ambrosi A. Energy based vessel sealing devices in thyroid surgery: A systematic review to clarify the relationship with recurrent laryngeal nerve injuries. *Medicina* 2020; 27: 651.
146. Luo Y, Li X, Dong J, Sun W. A comparison of surgical outcomes and complications between hemostatic devices for thyroid surgery: a network meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017; 274: 1269-78.
147. Riordan F, Murphy MS, Feeley L, Sheahan P. Association between number of parathyroid glands identified during total thyroidectomy and functional parathyroid preservation. *Langenbecks Arch Surg* 2022; 407: 297-303.
148. Iorio O, Petrozza V, De Gori A, Bononi M, Porta N, De Toma G, et al. Parathyroid autotransplantation during thyroid surgery. Where we are? A systematic review on indications and results. *J Invest Surg* 2019; 32: 594-601.
149. Qiu Y, Xing Z, Fei Y, Qian Y, Luo Y, Su A. Role of the 2018 American Thyroid Association statement on postoperative hypoparathyroidism: a 5-year retrospective study. *BMC Surg* 2021; 21: 334.
150. Liu RH, Razavi CR, Chang HY, Tufano RP, Eisele DW, Gourin CG, et al. Association of hypocalcemia and magnesium disorders with thyroidectomy in commercially insured patients. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; 146: 237-46.
151. Docimo G, Ruggiero R, Casalino G, Del GG, Docimo L, Tolone S, et al. Risk factors for postoperative hypocalcemia. *Updates Surg* 2017; 69:255-60.
152. Gut L, Bernet S, Huembelin M, Mueller M, Baechli C, Koch D, et al. Sex-specific differences in outcomes following thyroidectomy: A population-based cohort study. *Eur Thyroid J* 2021; 10: 476-85.
153. Villarroya- Marquina I, Lorente-Poch L, Sancho J, Sitges-Serra A. Influence of gender and women's age on the prevalence of parathyroid failure after total thyroidectomy for multinodular goiter. *Gland Surg* 2020; 9: 245-51.
154. Remer LF, Linhares SM, Scola WH, Khan ZF, Lew JI. Transient hypocalcemia after total thyroidectomy: The obese paradox at work? *J Surg Res* 2022; 278: 93-9.
155. Hultin H, Edfeldt K, Sundbom M, Hellman P. Left-shifted relation between calcium and parathyroid hormone in obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:3973-81.

156. Milone M, Musella M, Conzo G, Campana G, Filippo D, Coretti G, et al. Thyroidectomy in high body mass index patients: A single center experience. *Int J Surg* 2016; 28: 38-41.
157. Blanchard C, Bannani S, Pattou F, Brunaud L, Hamy A, Christou N, et al. Impact of body mass index on post-thyroidectomy morbidity. *Head Neck* 2019; 41: 2952-9.
158. Konishi T, Fujiogi M, Michihata N, Niwa T, Morita K, Matsui H, et al. Impact of body mass index on short-term outcomes after differentiated thyroid cancer surgery: a nationwide inpatient database study in Japan. *Eur Thyroid* 2022; 11: e210081.
159. Taye A, Inabnet III WB, Pan S, Carty SE, Cotton T, Czako P, et al. Post-thyroidectomy emergency room visits and readmissions: Assessment from de Collaborative Endocrine Surgery Quality Improvement Program (CESQIP). *Am J Surg* 2020; 220: 813-20.
160. Kazaure HS, Zambeli-Ljepovic A, Oyekunle T, Roman SA, Sosa JA, Stang MT, et al. Sever hypocalcemia after thyroidectomy: an análisis of 7366 patients. *Ann Surg* 2021; 274: 1014-21.
161. Mohtashami S, Richardson K, Forest VI, Mlynarek A, Payne RK, Tamilia M, et al. Thyroidectomy for Grave's disease predicts postoperative neck hematoma and hypocalcemia: a North American cohort study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2022; 131: 341-51.
162. González-Sánchez C, Franch-Arcas G, Gómez-Alonso A. Morbidity following thyroid surgery: does surgeon volume matter? *Langenbecks Arch Surg* 2013; 398: 419-22.
163. Manzini G, Malhofer F, Weber T. Can preoperative vitamin D deficiency predict postoperative hypoparathyroidism following thyroid surgery? *Langenbecks Arch Surg* 2019; 404: 55-61.
164. Lee GH, Ku YH, Kim HI, Lee MC, Kim MJ. Vitamin D level is not a predictor of hypocalcemia after total thyroidectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2015; 400:617-22.
165. Lang BH, Wong KP, Cheung CY, Fong YK, Chan DK, Hung GK. Does preoperative 25-hydroxyvitamin D status significantly affect the calcium kinetics after total thyroidectomy? *World J Surg* 2013; 37:1592-8.
166. Amir A, Sands NB, Tamilia B, Hier MP, Black MJ, Payne RJ. Preoperative serum calcium levels as an indicator of postthyroidectomy hipocalcemia. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 39:654-658.
167. Moriyama T, Yamashita H, Noguchi S, Takamatsu Y, Ogawa T, Watanabe S, et al. Intraoperative parathyroid hormone assay in patients with

- Graves disease for prediction of postoperative tetany. *World J Surg* 2005; 20:1282-7.
168. Lang BH, Yih PC, Ng KK. A prospective evaluation of quick intraoperative parathyroid hormone assay at the time of skin closure in predicting clinically relevant hypocalcemia after thyroidectomy. *World J Surg* 2012; 36:1300-6.
169. Yamashita H, Noguchi S, Tahara K, Watanabe S, Uchino S, Kawamoto H, et al. Postoperative tetany in patients with Graves disease: a risk factor analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47:71-7.
170. Aluffi P, Aina E, Bagnati T, Toso A, Pia F. Prognosis factors for definitive hypoparathyroidism following total thyroidectomy. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2008; 59:321-4.
171. Mazotas IG, Yen T, Park J, Liu Y, Eastwood DC, Carr AA, et al. A postoperative parathyroid hormone-based algorithm to reduce symptomatic hypocalcemia following completion/total thyroidectomy: A retrospective analysis of 591 patients. *Surgery* 2018; 164: 746-53.
172. Thompson NW, Olsen WR, Hoffman GL. The continuing development of the technique of thyroidectomy. *Surgery* 1973; 73:913-27.
173. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016; 26:1-133.
174. Oltmann S, Brekke A, Schneider D, Schaefer S, Chen H, Sippel R. Preventing postoperative hypocalcemia in patients with Graves disease: a prospective study. *Ann Surg Oncol* 2015; 22:952-8.
175. Sheahan P, Mehanna R, Basheeth N, Murphy MS. "Is systematic identification of all four parathyroid glands necessary during total thyroidectomy?: a prospective study. *Laryngoscope* 2013; 123:2324-8.
176. Mehta S, Dhiwakar M, Swaminathan K. Outcomes of parathyroid gland identification and autotransplantation during total thyroidectomy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020; 277:2319-24.
177. Puzziello A, Rosato L, Innaro N, Orlando G, Avenia N, Perigli G, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and risk factors. A longitudinal multicenter study comprising 2,631 patients. *Endocrine* 2014; 47:537-42.

178. Ji Y, Song C, Sung E, Jeong J, Lee C, Tae K. Postoperative hypoparathyroidism and the viability of the parathyroid glands during thyroidectomy. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2017; 10:265-71.
179. Lorente-Poch L, Sancho J, Muñoz JL, Gallego-Otaegui L, Martínez-Ruiz C, Sitges-Serra A. Failure of fragmented parathyroid gland autotransplantation to prevent permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2017; 402:281-7.
180. Wei T, Li Z, Chen R, Gong Y, Du Z, Gong R, et al. Routine autotransplantation of inferior parathyroids in central neck dissection of papillary thyroid carcinoma (PN1) is better for the prevention of permanent hypoparathyroidism and reduction of central lymph node recurrence. *Thyroid* 2013; 23(Suppl.1):A90-1.
181. Wang B, Zhu CR, Liu H, Wu J. The effectiveness of parathyroid gland autotransplantation in preserving parathyroid function during thyroid surgery for thyroid neoplasms: A meta-analysis. *PLoS One* 2019; 14:e0221173.
182. Bai B, Chen Z, Chez W. Risk factors and outcomes of incidental parathyroidectomy in thyroidectomy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2018; 13:e0207088.
183. Barrios L, Shafqat I, Alam U, Ali N, Patio C, Filarski CF, et al. Incidental parathyroidectomy in thyroidectomy and central neck dissection. *Surgery* 2021; 169:1145-51.
184. Vidal-Fortuny J, Sadowski SM, Belfontali V, Guigard S, Poncet A, Ris F, et al. Randomized clinical trial of intraoperative parathyroid gland angiography with indocyanine green fluorescence predicting parathyroid function after thyroid surgery. *Br J Surg* 2018; 105:350-7.
185. Thomas G, Mc Wade MA, Paras C, Mannoh EA, Sanders ME, White LM et al. Developing a clinical prototype to guide surgeons for intraoperative label-free identification of parathyroid glands in real time. *Thyroid* 2018; 28:1517-31.
186. Benmiloud F, Godiris-Petit G, Gras R, Gillot JC, Turrin N, Penaranda G, et al. Association of autofluorescence-based detection of the parathyroid glands during total thyroidectomy with postoperative hypocalcemia risk: Results of the PARAFLUO Multicenter Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg* 2020; 155:106-12.

9. ANEXOS

ANEXO I

PUBLICACIONES DERIVADAS/DIFUSIÓN DE RESULTADOS:

Los resultados preliminares de esta Tesis Doctoral fueron publicados en formato de Comunicación Oral en la XXI Reunión Nacional de Cirugía organizada por la Asociación Española de Cirujanos y celebrada en Málaga (España) en octubre de 2017. En dicha Reunión fue seleccionada entre las seis mejores Comunicaciones Orales del congreso.



O-001 - PREDICCIÓN TEMPRANA DE HIPOCALCEMIA POSTIROIDECTOMÍA: VALIDACIÓN DE UN NUEVO SCORE BASADO EN EL GRADIENTE DE DESCENSO DE PARATHORMONA Y EL NÚMERO DE GLÁNDULAS PARATIROIDES IDENTIFICADAS

Triguero Cabrera, Jennifer; Fernández Segovia, Elena; Notario Fernández, Pilar; Vico Arias, Ana Belén; Expósito, Manuela; Arcelus Martínez, Juan Ignacio; Muñoz Pérez, Nuria; Villar del Moral, Jesús María

Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

Resumen

Objetivos: La hipocalcemia constituye la complicación más frecuente tras tiroidectomía total (TT). En su desarrollo se han implicado numerosos factores, siendo la insuficiencia paratiroidea postoperatoria el eje conductor de todos ellos. Pretendemos analizar los factores favorecedores de hipocalcemia posquirúrgica, desarrollar un nuevo “score” predictor de dicha complicación y validarlo en un grupo independiente de pacientes.

Métodos: Estudio prospectivo, unicéntrico sobre una cohorte de 352 pacientes consecutivos sometidos a TT con o sin linfadenectomía, entre mayo de 2012 y septiembre de 2015. Criterios de exclusión: cirugía de totalización; patología paratiroidea concomitante; tratamiento sustitutivo con calcio y/o bifosfonatos y datos incompletos. Determinamos la hormona paratiroidea (PTH) preoperatoria y a las 4 horas posttiroidectomía, y el calcio corregido según proteinemia a las 24 horas. Definimos hipocalcemia analítica como calcemia postoperatoria corregida ≤ 8 mg/dL. Se obtuvo el gradiente de descenso de PTH según la fórmula: $\text{PTH preoperatoria} - \text{PTH postoperatoria} / \text{PTH preoperatoria} \times 100$. Se recogieron prospectivamente: la edad, género, índice de masa corporal, función tiroidea, indicación quirúrgica, tipo de cirugía, número de glándulas paratiroides (GP) identificadas, índice PGRIS, valor de PTH postoperatorio y su gradiente de descenso, y niveles de vitamina D preoperatorios. A partir de los resultados del análisis bivalente se realizó un multivariante mediante modelos de regresión para detección de factores predictores independientes, sobre los que se elaboró un “score” predictivo validado mediante curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) en un grupo de 100 pacientes intervenidos consecutivamente entre octubre de 2015 y diciembre de 2016, con similares criterios de inclusión y exclusión. El valor de p considerado significativo fue $< 0,05$. El estudio estadístico se realizó con el programa SPSSv20.0.

Resultados: En el grupo de estudio, 73 pacientes (20,7%) desarrollaron hipocalcemia, siendo en 43 casos (12,2%) sintomática. En el estudio bivalente, favorecieron la hipocalcemia la asociación de linfadenectomía, cirugías prolongadas y la paratiroidectomía accidental ($p = 0,036$; $0,038$; y $0,002$, respectivamente). El número de GP identificadas se relacionó inversamente con la hipocalcemia ($p < 0,001$). Cuando se identificaron cuatro, el 34,8% la desarrolló; el 23,4% con tres; el 15% con dos, el

9,4% con una glándula y el 0% cuando no se identificó ninguna. Las variables analíticas vinculadas a su aparición incluyen valores de PTH < 21 pg/ml a las 4 horas posttiroidectomía ($p < 0,001$) y gradiente de descenso de PTH > 54% ($p < 0,001$). El análisis multivariante detectó como factores predictores independientes el número de GP identificadas y un gradiente de descenso de PTH > 54% ($p < 0,001$). Con ambos se elaboró un score predictor de hipocalcemia mediante la siguiente ecuación: $p = 1/1 + e^{-(-3,911 + 0,360 \times \text{número de GP identificadas} + 2,950 \times \text{gradiente de descenso de PTH})}$. Esto permite el cálculo de probabilidad de hipocalcemia para cada paciente con la tabla. La validación del score en un grupo independiente de 100 pacientes demostró una alta capacidad predictiva de hipocalcemia, con una AUC = 0,945 en la curva ROC.

Número GP identificadas	Gradiente \leq 54%	Gradiente > 54%
0	0,01963	0,27668
1	0,02790	0,35411
2	0,03951	0,44004
3	0,05567	0,52971
4	0,07792	0,61751

Conclusiones: El gradiente de descenso de PTH y el número de GP identificadas durante la TT predicen de forma fiable la aparición de hipocalcemia postoperatoria. Un score generado combinando ambos factores permite la estratificación precoz y segura del riesgo de los pacientes y el tratamiento sustitutivo necesario.

Posteriormente, los resultados principales de esta investigación han sido publicados en Octubre de 2020 como artículo original en la revista Langenbeck's Archives of Surgery (Factor de impacto JCR 2020: 3,445; Q2).

Referencia Pubmed:

Triguero Cabrera J, Fernández Segovia E, González Martínez S, Muñoz Pérez NV, Arcelus Martínez JI, Expósito Ruiz M, Villar del Moral JM. Development and validation of a new model for predicting hypocalcaemia after total thyroidectomy the NuGra model. Langenbecks Arch Surg. 2021 Jun; 406(4):1199-1209. doi: 10.1007/s00423-020-02002-x. Epub 2020 Oct 13. PMID: 33048225.

Revista: Langenbecks Archives of Surgery.

ISSN: 1435-2451

Factor de impacto: 2,895

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00423-020-02002-x>

TITLE PAGE:

**DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A NEW MODEL FOR PREDICTING HYPOCALCAEMIA
AFTER TOTAL THYROIDECTOMY. THE NuGra MODEL.**

Authors: Jennifer Triguero Cabrera (JTC); Elena Fernández Segovia (EFS); Selene González Martínez (SGM); Nuria Victoria Muñoz Pérez (NVMP); Juan Ignacio Arcelus Martínez (JIAM) (1,3); Manuela Expósito Ruiz (MER) (2); Jesús María Villar del Moral (JMVM) (1,3).

- (1) Unit of Endocrine Surgery, Department of General Surgery, Virgen de las Nieves University Hospital, Granada, Spain.
- (2) Unit of Management and Research Support (FIBAO), Virgen de las Nieves University Hospital, Granada, Spain
- (3) Department of Surgery, University of Granada, Granada, Spain.

Email addresses of authors:

j-triguero@hotmail.com; elefeseego@gmail.com; selene_g_m@hotmail.com; numupe@gmail.com;
jarcelus@mac.com; manuela.exposito.ruiz.exts@juntadeandalucia.es;
jesusm.villar.sspa@juntadeandalucia.es.

Corresponding author: Jennifer Triguero Cabrera; Virgen de las Nieves University Hospital, 18012, Av. De las Fuerzas Armadas, Granada, Spain; j-triguero@hotmail.com, +34-662264594.

Sources of funding for research and/or publication: NO

Article type: Observational study.

Key words: Hypocalcaemia, total thyroidectomy, parathyroid glands, predictors.

Abbreviations:

iPTH: Intact parathormone

ABSTRACT**Background**

Hypocalcaemia is the most frequent complication after total thyroidectomy. Finding a method for its early detection has become a priority. A single-center prospective cohort study was conducted to identify risk factors for postoperative hypocalcaemia, develop an early detection model, and test its validity in a different group of patients.

Methods

The sample was composed of patients who underwent a total thyroidectomy between May 2012 and September 2015. Demographic, clinical, laboratory and surgical data were collected. The incidence of hypocalcaemia and permanent hypoparathyroidism was calculated. Bivariate and multivariate analysis identified several independent predictors of hypocalcaemia, which were used to design a predictive model. The validity of the model was subsequently tested in a different cohort. Area under the ROC curve (AUROC) was calculated to determine its predictive power.

Results

The study and validation groups were included 352 and 118 patients, respectively. Seventy-three patients developed laboratory-confirmed hypocalcaemia (20.7%), symptomatic in 43 (12.2%). Multivariate analysis confirmed as independent predictors of hypocalcaemia the number of parathyroid glands identified [OR 1.41(0.98,2.02);p=0.063] and the pre-to-postoperative gradient of parathormone decline [OR 1.06(1.04, 1.08);p<0.001]. Based on these variables, the *NuGra* (*Number of parathyroid glands identified-Gradient of decline*) model was developed for predicting laboratory-confirmed hypocalcaemia. Its predictive power was high (AUROC 0.902, CI 0.857-0.947) for the study and the validation group (AUROC 0.956, CI 0.919-0.993).

CONCLUSIONS

A higher number of parathyroid glands identified and a higher gradient of parathormone decline are risk factors for post-thyroidectomy hypocalcaemia. NuGra model is useful for early prediction of individual risk for hypocalcaemia.

Key words: Hypocalcaemia, total thyroidectomy, parathyroid glands, predictors

INTRODUCTION

Total thyroidectomy is the mainstay of therapy for bilateral benign and malignant thyroid disease. Hypocalcaemia is the most frequent complication of total thyroidectomy, with an incidence ranging from 1 to 50%¹⁻³. The main risk factor for its development is hypoparathyroidism secondary to transitory or permanent parathyroid gland dysfunction.

Calcium nadir occurs approximately 24 to 48 h after surgery, although it may appear up to four days later⁴. At present, the length of hospital stay of patients who undergo a total thyroidectomy is around 24 h; therefore, it is necessary that patients at risk for hypoparathyroidism are identified as soon as possible. The need for early detection of hypoparathyroidism has boosted research on predictors and therapeutic algorithms for its prevention and management⁵⁻⁶.

A large number of predictors of hypoparathyroidism have been identified⁷⁻⁹. These factors are intrinsic (female gender, Grave's disease)¹⁰⁻¹¹ and related to the type of surgery (number of parathyroid glands identified¹², addition of central and/or lateral lymph node dissection¹³⁻¹⁴, and gland autotransplantation¹⁵). Incidental parathyroidectomy has also been associated with hypocalcaemia^{3,16}.

In the last 20 years, postoperative levels of intact parathormone (iPTH) have been investigated as a predictor of post-thyroidectomy hypocalcaemia. Absolute iPTH levels within the first 24 h are useful, although they have a relative sensitivity and specificity, depending on the threshold used¹⁷⁻²¹. As standard thresholds and measurement units have not been established yet, the gradient of iPTH decline between pre- and postoperative values is more generalizable. Numerous authors advocate for the use of this parameter, which results are superior to absolute PTH levels¹⁹⁻²¹.

Another controversial parameter is the number of parathyroid glands identified during thyroidectomy. Some authors have documented that failure to identify any gland intraoperatively increases the risk for injury and inadvertent removal²². In contrast, recent studies suggest that a larger number of parathyroid glands identified intraoperatively may involve a higher risk for post-thyroidectomy hypocalcaemia^{12,15,23-}

Based on these data, we hypothesized that the development of hypocalcaemia after total thyroidectomy can be predicted on the basis of some pre-, intra- and postoperative parameters. The objective of this study was to identify risk factors for this complication, develop a hypocalcaemia predictive model and validate it in an independent cohort of patients.

METHODS

Study design

An observational, single-center study was performed in a cohort of consecutive patients who underwent total thyroidectomy for any indication, with or without lymph node dissection. The purpose of the study was to identify risk factors for postoperative hypocalcaemia and develop a predictive model for this complication. An independent cohort of patients was used subsequently to validate this model.

Setting

This study was conducted in the Endocrine Surgery Unit of a Regional Reference hospital in a non-iodine deficient area in southern Europe. All interventions were performed or supervised by expert surgeons who conducted a mean of 55 thyroidectomies per year using surgical magnifying glasses. The interventions were carried out between May 2012 and September 2015 (study group) and between November 2015 and October 2016 (validation group).

Informed consent for operation and for inclusion in the study were obtained from all patients, in accordance with the Declaration of Helsinki. The study was approved by the Regional Ethics Committee.

Participants

Study group was composed of patients undergoing extracapsular total thyroidectomy. A central and/or lateral lymph node dissection was added in patients with a malignant thyroid neoplasm with lymph node involvement. During dissection, the number of parathyroid glands macroscopically identified was recorded. The glands which vascularity was preserved were not removed. Glands with evident vascular disruption or incidentally removed were autotransplanted in fragments inside the sternocleidomastoid muscle. Surgical

specimens were analyzed by a team of expert pathologists that identified the number of parathyroid glands accidentally removed.

The minimum postoperative follow-up period was one month for patients with normal calcium and PTH levels. The patients with postoperative parathyroid insufficiency were followed until parathyroid function returned to normal, or a maximum of 12 months.

Exclusion criteria included age < 14 years, completion thyroidectomy, concomitant parathyroid disease, patients on calcium or bisphosphonate supplementation therapy, need of emergent reoperation for hemorrhage, missing data, and loss-to-follow up.

Variables

Variables collected included age, gender and ASA anesthetic risk (*American Society of Anesthesiologist*)²⁹ status. Clinical variables included time of evolution of thyroid disease and preoperative diagnosis. Analytical variables included levels of serum TSH, calcium (corrected for total proteins), iPTH and vitamin D3. Serum iPTH and calcium levels were measured 4 hours after the operation, and corrected calcium level again at 24 hours. iPTH was determined one month after surgery in all cases, and repeated at 6 months in patients who developed transient hypoparathyroidism. If levels kept low, iPTH determination was repeated one year after the operation.

Surgical variables collected included type and length of surgery, number of parathyroid glands identified and autotransplanted during surgery, and their aspect at the end of surgery. Pathological data included the type of the tumor potentially found on histology. PGRIS²⁴ index was calculated according to the formula: *4 minus the number of autotransplanted parathyroid glands minus the number of glands accidentally removed and found in the surgical specimen.*

Postoperative variables included the development of complications, in-hospital death, hospital readmission for hypocalcaemia, and patient status regarding to the thyroid underlying disease at end of follow-up.

The events analyzed and recorded were: *laboratory-confirmed hypocalcaemia*, defined as calcium levels corrected for total proteins < 8mg/dL in the immediate postoperative period. *Hypocalcaemia* was considered *symptomatic* if laboratory alterations were accompanied by typical symptoms (paresthesias, tremor, contractures, tetany, among other). *Transient hypoparathyroidism* was defined as PTHi levels < 12pg/dL or need for calcium supplementation to maintain normal calcium levels for the first 4-6 weeks after surgery. Hypoparathyroidism was considered *permanent* if it persisted for more than one year after thyroidectomy.

Data sources/ measurement

Data were extracted from electronic medical histories and entered prospectively in an Access database (2013©). The gradient of iPTH decline was calculated as: (Preoperative iPTH minus postoperative iPTH/preoperative iPTH) x100.

The presence of symptoms of hypocalcaemia and need for calcium supplementation were evaluated by the staff of the Endocrine Surgery Unit. Supplementation schemes were based on the Clinical Pathway for Thyroidectomy of the Spanish Association of Surgeons⁵.

Bias

To ensure group homogeneity and minimize detection and selection biases, we limited the period of inclusion to the time frame where the composition of the surgical team remained stable, and preoperative, surgical strategies, postoperative care, and calcaemia and PTH determination methods did not change. In addition, data were prospectively collected by the same investigator (JT) throughout the study.

The possibility that random errors partially explained the results of the study was minimized by including a posterior validation group of patients, also submitted for total thyroidectomy.

Study size

The study group was composed of 352 patients. This sample size was sufficient to generate a multivariate predictive model based on up to 34 independent variables, according to Freeman's formula $[n=10*(k+1)]^{30}$.

A 3:1 scheme was used for the composition of the study and validation group.

Statistical analysis

Quantitative variables were expressed as median and interquartile range (IR). Bivariate analysis was performed to determine variables related to the development of laboratory-confirmed hypocalcaemia. Normality of data was assessed by Kolmogorov-Smirnov test. Comparison of normally distributed qualitative variables was based on Chi-square test. Differences between quantitative variables were assessed by Student's t-test. Non-parametric tests (Mann-Whitney) were used for non-normally distributed variables.

Multivariate logistic regression analysis was performed to detect independent predictors based on statistically significant variables identified in bivariate analysis. The variables selection method was the backward stepwise regression. The entry criterion in every step in this model was $p < 0.05$ and the exit criterion was $p > 0.10$. Odds Ratio (OR) and 95% confidence intervals (95%CI) were calculated for each of the variables included in the final model. An omnibus goodness-of-fit test of model coefficients was performed. Cox and Nagelkerke R^2 coefficient of determination was calculated. Potential colinearity between independent variables was assessed by the condition indexes and variance inflation factor (VIF)³¹.

Based on independent predictors of hypocalcaemia, we generated a predictive model using a multivariate logistic regression formula to calculate the hypocalcaemia risk of each patient. The model was subsequently applied to a validation cohort of patients. To assess the predictive power of our model, area under the ROC curve (*receiver operating characteristic, AUROC*) and its 95% confidence interval were calculated for the two groups of patients. All data analyses were performed using IBM SPSS Statistics 19 (SPSS, Chicago, IL) software.

RESULTS

During the study period, 516 patients underwent a total thyroidectomy, of which 23 did not meet eligibility criteria, as shown in Figure 1. After 122 patients were excluded for different reasons, the final group was composed of 371 patients. Once lost-to follow-ups had been eliminated, the study group was composed of 352 subjects. Following the same criteria, the validation group was finally composed of 118 subjects.

Table 1 shows demographic, clinical, surgical, and follow-up data for patients in the study and validation group. As shown in the Table, the two groups were quite similar, except for a higher rate of previous neck surgery, longer duration of surgery, and lower incidence of malignancies in the study group.

A total of 73 patients (20.7%) developed postoperative laboratory-confirmed hypocalcaemia in study group, which was symptomatic in 43 subjects (12.2% of the total). During long-term follow-up, 11 patients (3.1%) developed permanent hypoparathyroidism. The median follow-up of study group was 1 month (IR 1-1). The surveillance was longer than a month for 20.7% of cases. For patients developing postoperative hypocalcaemia, the median was 14 months (IR 13-18); and for cases that suffered permanent hypoparathyroidism was 15 months (IR 13-25).

Table 2 shows bivariate analysis of patients who developed and did not develop laboratory-confirmed hypocalcaemia in the study group. Lymph node dissection was more frequent, the duration of surgery was longer, the number of parathyroid glands identified, and the gradient of PTH decline were higher in patients who developed hypocalcaemia. The percentage of patients who had suffered an incidental parathyroidectomy was also higher. Finally, absolute post-thyroidectomy iPTH levels at 4 h were lower in patients who developed hypocalcaemia. Figure 2 exhibits the close relationship between the number of parathyroid glands identified intraoperatively and the development of postoperative hypocalcaemia.

The variables included in multivariate analysis were: performance or not of lymph node dissection, the number of parathyroid glands identified during surgery, the gradient of PTH decline, PGRIS score and incidental parathyroidectomy. This model demonstrated that the number of parathyroid glands identified and the gradient of PTH decline were independent predictors of postoperative hypocalcaemia (Table 3).

The goodness-of-fit of the model was assessed by the Omnibus test, with a Chi-square value of 133.623 ($p < 0.001$) and a Cox and Nagelkerke R^2 of 0.320 and 0.502, respectively. Analysis of colinearity between both independent predictors revealed an absence of relation among them. Condition indexes for dimensions 1, 2 and 3 were 1.00, 1.78 and 5.47, respectively. The variance inflation factor (VIF) for the two predictors was 1.033.

Based on both variables, we named our scale for prediction of laboratory-confirmed hypocalcaemia *the NuGra (Number of parathyroid glands identified-Gradient of decline) model*. Its formula (exportable to spreadsheets and computer programs) predicts the individual risk of each patient for developing hypocalcaemia, as follows:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-5.369 + 0.343 \times Nu + 0.058 \times Gra)}}$$

Nu, Number of parathyroid gland identified; Gra, Gradient of iPTH decline.

Numeric values in the formula are constants. Thus, number of parathyroid glands identified and gradient of iPTH decline are only required for calculation. In order to improve the understanding of NuGra model, we show an example for the case of a real patient who had a total thyroidectomy.

- *Example Patient 1:*
 - *Preoperative iPTH levels: 46 pg/dL.*
 - *4 parathyroid glands were identified during surgery.*
 - *Postoperative 4 hours iPTH levels: 8 pg/dL.*
 - *iPTH decline: 82%.*

The gradient of iPTH decline was calculated as: (Preoperative iPTH minus postoperative iPTH/preoperative iPTH) x100. Using the “NuGra model” formula, we can get the likelihood of hypocalcaemia in the following 24 hours from thyroidectomy:

$P = 1 / (1 + e^{-(-5.369 + 0.343 \times 4 + 0.058 \times 82)}) = 0.68$. In this case, the likelihood of postthyroidectomy hypocalcaemia was 68%.

The predictive power of the model was high (AUROC 0.902, CI 0.857-0.947), as shown in Figure 3. When the NuGra model was applied to the validation group, we obtained an AUROC of 0.956 (CI 0.919-0.993). In order to simplify the analysis of individual risk for hypocalcaemia, the formula has been exported to Excel spreadsheet (available as Supplementary Material 1).

DISCUSSION

Key results

In this study, we identified perioperative predictors of hypocalcaemia in patients who underwent a total thyroidectomy. These factors are immediate intra- and postoperative objective values: number of parathyroid glands identified and gradient of iPTH decline between the preoperative and postoperative period. Based on a combination of these two predictors, we developed a predictive model named the *NuGra model*. The validity of this model was successfully tested in an independent cohort of patients. In agreement with the literature, we confirmed other predisposing factors such as the extent of surgery¹³⁻¹⁴, the length of surgery⁷ or incidental parathyroidectomy^{3,16}.

Limitations

The validation of the NuGra model was done with a group of subsequently treated patients at the same institution. It would have been better an external validation to assure ruling out unmeasurable surgical bias (e.g. surgical technique of parathyroid preservation leading to conflicting outcomes in different studies). This consideration will deserve further attention as a potential future development of the study.

Although it is a single-center study, we used state-of-the-art methods for the diagnosis and treatment of patients with the purpose of obtaining extrapolable results. There were some differences between groups, such as the higher frequency of previous neck surgery, longer duration of surgery, and the lower incidence of malignancies in the study group. However, it is unlikely that these differences affected the results of the study, as the rate of postoperative hypocalcaemia was similar in the two groups. Indeed, the fact that the model showed a good predictive power for two populations that differed in some basal aspects may support the external validity of the model.

On the other hand, the number of identified parathyroid glands, and number of preserved parathyroid glands with good vascular supply are different features, both of them highly dependent on individual surgical technique. To avoid potential bias, our protocol was only based on the most objective measure: the number of identified parathyroid glands. In addition, all patients were operated and their data were collected by the same group of surgeons, who performed the same standardized surgical technique.

Interpretation of the results.

Hypoparathyroidism is one of the most common postoperative complications of total thyroidectomy. It involves a considerable risk for permanent hypoparathyroidism¹⁻³, which is a severe complication that should be prevented. A number of strategies have been developed for the early detection and treatment of postsurgical hypoparathyroidism. These strategies consist of protocols and algorithms based on postoperative laboratory data⁵⁻⁶. Yet, these algorithms have not been validated for other centers or widely adopted, and do not use intraoperative data.

The results obtained in this study suggest that the risk for hypocalcaemia can be minimized during the operation itself. Crucial steps are the avoidance of any unnecessary perithyroid dissections and routine searches of the parathyroid glands that can jeopardize its irrigation or venous drainage³². In the study, the group of hypocalcemic patients had longer duration of surgery, more lymph nodes dissections and higher number of identified parathyroid glands. Hence, number of identified parathyroids which are put at risk of devascularization increases with the technical difficulty of the operation.

Several studies have related the number of parathyroid glands preserved *in situ* with the development of postoperative hypoparathyroidism. In a study in 354 patients, Song et al¹² observed that the higher the number of parathyroid glands preserved *in situ*, the lower the risk for transient hypoparathyroidism. Based on the PGRIS score, Lorente-Poch et al²⁴ demonstrated that the risk for postoperative hypoparathyroidism decreased as the number of parathyroid glands preserved *in situ* increased. However, literature on the relationship between postoperative hypoparathyroidism and intraoperative visualization of parathyroid glands is scant. In this way, Lang et al²⁵ demonstrated that the identification of a lower number of parathyroid glands was associated with a lower incidence of transient hypoparathyroidism, also with a shorter recovery time. This relationship had also been reported by a previous multicenter Swedish study with 1157 patients²⁶. Conversely, a Lithuanian⁷ and a German²² study showed an inverse relationship. According to these studies, permanent hypoparathyroidism is more frequent if less than two glands are identified and preserved.

On this basis, there is less literature regarding the impact of the number of parathyroid glands identified during operation for early prediction of hypocalcaemia. A prospective study³³ proposes a quantitative score

based on parathyroid viability, named IPVS (*Index of Parathyroid Viability Score*), that is correlated with the incidence of hypoparathyroidism. The surgeons scored the viability of each parathyroid gland based on its intraoperative gross appearance and vascularity intraoperatively. Other study has reached similar conclusion³⁴. Remarkably, our model lacks such subjective parameters.

On the other hand, the results of our study support the decline from preoperative to early postoperative iPTH levels as an objective predictor of hypocalcaemia after total thyroidectomy. It is more generalizable than absolute postoperative PTH levels, and avoids the impact of Vitamin D deficit on PTH levels¹⁷⁻²¹.

Many recent papers are focused on the use of several metrics for prediction of hypocalcaemia obtained after surgery, single or in combination. Sala et al³⁵ suggested the use of total serum calcium and iPTH on postoperative day one, with a high predictive ability. Karatzanis et al³⁶ reported the use of PTH decline on the first postoperative day as a reliable marker for calcium supplementation need and prolonged hospitalization. A recent study led by Strajina et al³⁷ suggested a model including concurrently measured iPTH and calcium level, and timing of the measurement had a good predictive capacity for hypocalcaemia, with an AUC of 0.87. Our model, also based on intraoperative parameters, showed higher predictive capacity (AUC=0.902).

By now, there are no published studies combining number of identified parathyroid glands and iPTH decline, with such high predictive power. Hence, the main innovation of this study is combining known objective factors and creating a predictive model/formula that is of interest in the field with a potential for translation into clinical practice. The *NuGra* model allows the prediction of the individual risk for laboratory-confirmed hypocalcaemia, which can be calculated using spreadsheets or other computer programs in the immediate postoperative period. Its results are available six hours after surgery. Unlike PGRIS score²⁴, histopathological data are not required for its calculation. This model allows safe early discharge of patients and offers an individualized therapeutical strategy for each patient.

The results obtained could be improved if this predictive model was used in combination with a method for the intraoperative identification of parathyroid glands and their vascular supply at the end of surgery. Very recent studies are focused on this research line. Vidal-Fortuny et al³⁸ conducted a clinical trial that

demonstrated that indocyanine green angiography was useful for assessing parathyroid vascularization after surgery. The authors could avoid the postoperative measurement calcium or iPTH levels and calcium supplementation in patients with at least a well-perfused gland. Nevertheless, it is a method based on a subjective interpretation of the vascular state of the glands by the intensity of dye uptake.

In another recent prospective study, Thomas G et al³⁹ support the use of near-infrared light for the identification of parathyroid glands in the surgical field, due to its natural autofluorescence. The authors support it as a reliable, easy-to-use tool that can be employed with the room lights on, even in the presence of blood in the field. Benmiloud F et al⁴⁰ report that its use reduces the rate of postoperative hypoparathyroidism, as it improves the identification of parathyroid glands. Larger prospective studies are needed to assess its impact on the reduction of post-thyroidectomy morbidity. The results of our model could not be valid if this technique was used concurrently, as a higher number of parathyroid glands are identified with this method.

NuGra model needs to be validated in other Endocrine Surgery Units in different populations. We believe that its results can be reproduced in other settings, as the model was validated in an independent cohort of patients, its variables are easily measured, and it is not expected that ethnicity or geographical factors can influence its performance.

In conclusion, a higher number of parathyroid glands identified and a higher gradient of parathormone decline are risk factor for post-thyroidectomy hypocalcaemia. *NuGra* model based on two previous objective parameters is useful for early prediction of individual risk for hypocalcaemia.

Acknowledgements

The authors are grateful to S. Gil Loza for starting the collection of data for this study; and J.V García Lario for the implementation of quick iPTH determination in our center. Also, the authors acknowledge the Department of Surgery of the University of Granada for the support in the preparation of this paper.

Author contributions

All authors contributed to the study conception and design. Material preparation, data collection and analysis were performed by Jennifer Triguero Cabrera, Elena Fernández Segovia, Selene González Martínez, Nuria Victoria Muñoz Pérez and Manuela Expósito Ruiz, Juan Ignacio Arcelus and Jesús María Villar del Moral. The first draft of the manuscript was written by Jennifer Triguero Cabrera and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

This study did not receive any financial support.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethics approval and consent

Informed consent for operation and for inclusion in the study were obtained from all patients, in accordance with the Declaration of Helsinki. The study was approved by the Regional Ethics Committee (University of Granada).

REFERENCES

1. Bergenfelz A, Jansson S, Kristoffersson A, Martensson H, Reihner E, Wallin G, Lausen I. Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393:667–73.
2. Pattou FP, Combemale F, Fabre S, Carnaille B, Decoux M, Wemeau JL, et al. Hypocalcaemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome. *World J Surg* 1998; 22:718–24.
3. Almquist M, Hallgrímsson P, Nordenstrom E, Bergenfelz A. Prediction of permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *World J Surg* 2014; 38:2613–20.
4. Del Rio L, Castro A, Bernaldez R, Del Palacio A, Giraldez CV, Lecumberri B, et al. Valor predictivo de la parathormona en la hipocalcemia posttiroidectomía. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2011; 62: 265-73.
5. Villar J, Soria V, Colina A, Flores B, Gutiérrez MT, Ortega J, et al. Clinical pathway for thyroidectomy. *Cir Esp* 2015; 93:283-99.
6. Orloff LA, Wiseman SM, Bernet VJ, Fahey TJ, Shaha AR, Shindo ML, et al. American Thyroid Association statement on postoperative hypoparathyroidism: diagnosis, prevention, and management in adults. *Thyroid* 2018; 28:830-41.
7. Eismontas V, Slepavicius A, Janusonis V, Zeromskas P, Beisa V, Strupas K, et al. Predictors of postoperative hypocalcaemia occurring after a total thyroidectomy: results of prospective multicenter study. *BMC Surgery* 2018; 18:55.

8. Mc Murran AEL, Blundell R, Kim V. Predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia: a systematic and narrative review. *J Laringol Otol* 2020; 134:541-552.
9. Diez J, Anda E, Sastre J, Perez B, Alvarez-Escola C, Manjon L, et al. Prevalence and risk factors for hypoparathyroidism following total thyroidectomy in Spain: a multicentric and nation-wide retrospective analysis. *Endocrine* 2019; 66:405-415.
10. Hallgrímsson P, Nordenström E, Bergenfelz A. Hypocalcaemia after total thyroidectomy for Graves' disease and for benign toxic multinodular goitre. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397:1133-7.
11. Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review and meta-analysis of predictor of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg* 2014; 101:307-20.
12. Song CM, Jung JH, Ji YB, Min HJ, Ahn YH, Tae K. Relationship between hypoparathyroidism and the number of parathyroid glands preserved during thyroidectomy. *World J Surg Oncol* 2014; 12:200.
13. Su A, Wang B, Gong Y, Gong R, Li Z, Zhu J. Risk factors of hypoparathyroidism following total thyroidectomy with central lymph node dissection. *Medicine* 2017; 96: 8162 .
14. Sitges-Serra A, Gallego-Otaegui L, Suárez S, Lorente-Poch L, Munné A, Sancho JJ. Inadvertent parathyroidectomy during total thyroidectomy and central neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 2017; 161:712-9.
15. Sitges-Serra A, Lorente-Poch L, Sancho J. Parathyroid autotransplantation in thyroid surgery. *Langenbecks Arch Surg* 2018; 18:1654-5.
16. Applewhite M, White M, Xiong M, Pasternak J, Abdulrasool L, Ogawa L, et al. Incidence, risk factors, and clinical outcomes of incidental parathyroidectomy during thyroid surgery. *Ann Surg Oncol* 2016; 23:4310-5.
17. Grodski S, Serpell J. Evidence for the role of perioperative PTH measurement after total thyroidectomy as a predictor of hypocalcaemia . *World J Surg* 2008; 32:1367-73.
18. Noordzij J, Lee S, Bernet V, Payne R, Cohen S, McLeod I, et al. Early prediction of hypocalcaemia after thyroidectomy using parathyroid hormone: an analysis of pooled individual patient data from nine observational studies. *J Am Coll Surg* 2007; 205:748-54.
19. Lombardi C, Raffaelli M, Princi P, Santini S, Boscherini M, DeCrea, et al. Early prediction of postthyroidectomy hypocalcaemia by one single iPTH measurement. *Surgery* 2004; 136:1236-41.
20. Lecerf P, Orry D, Perrodeau E, Lhomme C, Charretier C, Mor C, et al. Parathyroid hormone decline 4 hours after total thyroidectomy accurately predicts hypocalcaemia. *Surgery* 2012; 152:863-8.
21. Barczynski M, Cichon S, Konturek A. Which criterion of intraoperative iPTH assay is the most accurate in prediction true serum calcium levels after thyroid surgery? *Langenbecks Arch Surg* 2007; 392:693-8.
22. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Brauckhoff M, Dralle H. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients. *Surgery*. 2003;133:180-85.
23. Prazenica P, O'Keeffe L, Holy R. Dissection and identification of parathyroid glands during thyroidectomy: association with hypocalcaemia. *Head Neck* 2015; 37:393-9.
24. Lorente-Poch L, Sancho JJ, Ruiz S, Sitges-Serra A. Importance of in situ preservation of parathyroid glands during total thyroidectomy. *Br J Surg* 2015; 102: 359-67.

25. Lang BH, Chan DT, Chow FC. Visualizing fewer parathyroid glands may be associated with lower hypoparathyroidism following total thyroidectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2016; 401; 231-8.
26. Hallgrimsson P, Nordenström E, Almquist M, Bergenfelz AO. Risk factors for medically treated hypocalcaemia after surgery for graves' disease: a Swedish multicenter study of 1,157 patients. *World J Surg*. 2012; 36:1933–1942.
27. Chang YK, Lang BH. To identify or not to identify parathyroid glands during total thyroidectomy. *Gland Surg* 2017; 6:20-9.
28. Gschwandtner E, Seemann R, Bures C, Peldzic L, Szucsik E, Hermann M. How many parathyroid glands can be identified during thyroidectomy? : Evidence-based data for medical experts. *Eur Surg* 2018; 50: 14-21.
29. Saklad M. Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology*, 1941; 2:281-4.
30. Freeman DH. Applied categorical data analysis. New York: Marcel Dekker Inc; 1987.
31. Midi H, Sarkar S, Rana S. Collinearity diagnostics of binary regression model. *Journal of Interdisciplinary Mathematics* 2010; 3: 253-267.
32. Ambrogi V, Alushi E, Montemurro A, Dibra A, Stefani M, Coniglione F. In situ preservation of the parathyroid glands in total thyroidectomy: a propensity score matched analysis. *Ann Ital Chir* 2017; 88: 288-294.
33. Ji Y, Song C, Sung E, Jeong J, Lee C, Tae K. Postoperative Hypoparathyroidism and the Viability of the Parathyroid Glands During Thyroidectomy. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2017; 10:265-271.
34. Kim BW, Kim SY, Lee YS, Kim SM, Chang HS, Park CS. Parathyroid score can predict the duration of required calcium supplementation after total thyroidectomy. *PLoS One* 2017; 12:e0174088.
35. Sala D, Muresan M, Voidazan S, Cvasciuc T, Darie R, Danielopol V, et al. First day serum calcium and parathyroid hormone levels as predictive factors for safe discharge after thyroidectomy. *Acta Endocrinol (Buchard)* 2019; 15:225-230.
36. Karatzanis A, Ierodiakonou D, Fountakis E, Velegrakis S, Doulaptsi M, Prokopakis E, et al. Postoperative day 1 levels of parathyroid as predictor of occurrence and severity of hypocalcaemia after total thyroidectomy. *Head Neck* 2018; 40:1040-1045.
37. Strajina V, M Dy B, Mc Kenzie T, Thompson J, Lyden M. Predicting Postthyroidectomy Hypocalcemia: Improving Predictive Ability of Parathyroid Hormone Level. *Am Surg* 2020; 86:121-126.
38. Vidal-Fortuny J, Sadowski S.M, Belfontali V, Guigard S, Poncet A, Ris F, et al. Randomized clinical trial of intraoperative parathyroid gland angiography with indocyanine green fluorescence predicting parathyroid function after thyroid surgery. *Br J Surg* 2018; 105: 350-7.
39. Thomas G, McWade MA, Paras C, Mannoh EA, Sanders ME, White LM, et al. Developing a clinical prototype to guide surgeons for intraoperative label-free identification of parathyroid glands in real time. *Thyroid* 2018; 28:1517-1531.
40. Benmiloud F, Rebaudet S, Varoquaux A, Penaranda G, Bannier M, Denizot A. Impact of autofluorescence-based identification of parathyroids during total thyroidectomy on postoperative hypocalcaemia: a before and after controlled study. *Surgery* 2018; 163: 23-30.

Table 1. Demographic, clinical, surgical and follow-up characteristics.

Factor	Study group (n=352)	Validation group (n=118)	p
Age	54 (44-66)*	54.5 (40-67)*	0.883 [†]
Female gender	290 (82.4)	104 (88.1)	0.142 [‡]
ASA score			0.971 [‡]
I	200 (57.0)	68 (57.6)	
II-III	85 (24.2)	29 (24.6)	
Undefined	66 (18.8)	21 (17.8)	
Previous neck surgery	30 (8.5)	1 (0.9)	0.004 [‡]
Time of evolution of thyroidopathy (months)	24 (12-60)*	24 (12-40)*	0.311 [†]
Preoperative diagnosis			0.132 [‡]
Multinodular goiter	244 (69.3)	73 (61.9)	
Graves-Basedow disease	49 (13.9)	23 (19.5)	
Malignant thyroid disease	59 (16.8)	22 (18.6)	
Preoperative TSH levels	1.2 (0.2-2.1)*	1.1 (0.5-1.7)*	0.745 [†]
Preoperative corrected calcium levels	9.6 (9.3-9.8)*	9.6 (9.4-10)*	0.440 [†]
Preoperative 25(OH)Vitamin D3 levels	20 (15-25)*	20.5 (17-25)*	0.220 [†]
Extent of surgery			0.486 [‡]
Total thyroidectomy	311 (88.4)	107 (90.7)	
Total thyroidectomy + neck dissection	41 (11.6)	11 (9.3)	
Duration of surgery (minutes)	135 (120-170)*	141.5 (120-180)*	0.032 [†]
Mean number of identified parathyroid glands	3 (2-3)*	3 (2-4)*	0.320 [†]
Post-resection visual aspect of parathyroid glands			0.120 [‡]
All seen glands well vascularised	281 (81.0)	85 (72.0)	
One gland devascularised	55 (15.9)	27 (22.9)	
More than one gland devascularised	11 (3.2)	6 (5.1)	
Performance of parathyroid autotransplant	22 (6.3)	4 (3.4)	0.228 [‡]
Malignancy on histology	73 (20.7)	36 (30.5)	0.030 [‡]
Postoperative hypocalcaemia			0.463 [‡]
Total	73 (20.7)	31 (26.3)	
Symptomatic	43 (12.2)	13 (11.0)	

Values in parentheses are percentages unless indicated otherwise;

*values are median (interquartile range).

[†] Mann-Whitney test.

[‡] Pearson's Chi-square test

[§] Student t-test

TSH, thyrotropin; iPTH, intact parathyroid hormone.

Table 2. Factors related to development of analytic hypocalcaemia in study group. Bivariate analysis.

Factor	Normocalcemic group (n=279)	Hypocalcemic group (n=73)	p
Age	54 (44-67)*	53 (40-63)*	0.109 [†]
Female gender	225 (80.6)	65 (89.0)	0.146 [‡]
ASA score			0.709 [‡]
I	159 (57.2)	41 (56.2)	
II-III	69 (24.8)	16 (21.9)	
Undefined	50 (18.0)	16 (21.9)	
Previous neck surgery	24 (8.6)	6 (8.2)	1.000 [†]
Time of evolution of thyroidopathy (months)	24 (12-60)*	23 (12-48)*	0.532 [†]
Preoperative diagnosis			0.976 [‡]
Multinodular goiter	195 (69.9)	49 (67.1)	
Grave's-Basedow disease	38 (13.6)	11 (15.1)	
Malignant thyroid disease	46 (16.5)	13 (17.8)	
Preoperative TSH levels	1.2 (0.2-2.2)*	1.2 (0.2-2)*	0.627 [†]
Preoperative corrected calcium levels	9.6 (9.3-9.9)*	9.5 (9.2-9.7)*	0.062 [†]
Preoperative 25(OH)Vitamin D3 levels	19 (15-24.5)*	19 (15-22)*	0.668 [†]
Preoperative iPTH levels	48 (37-60)*	49 (41-62.5)*	0.204 [†]
Extent of surgery			0.036[‡]
Total thyroidectomy	250 (89.6)	61 (83.6)	
Total thyroidectomy + neck dissection	29 (10.4)	12 (16.4)	
Duration of surgery (minutes)	135 (115-165)*	140 (125-193)*	0.038[†]
Number of parathyroid glands identified during surgery			0.001[‡]
0	15 (0.4)	0	
1	29 (10.5)	3 (4.2)	
2	102 (37)	18 (25.4)	
3	85 (30.8)	26 (36.6)	
4	45 (16.3)	24 (33.8)	
Performance of parathyroid autotransplant	17 (6.2)	5 (6.9)	0.788 [‡]
Postoperative 4 hours iPTH levels	36 (23-52)*	9 (5-16)*	<0.001[†]
PTH decline (%)	24.4 (2.9-38)*	84.4 (66-89)*	<0.001[†]
Malignancy on histology	56 (22)	17 (23.3)	0.153 [‡]
Accidental parathyroidectomy	16 (5.7)	13 (17.8)	0.002[‡]
PGRIS score			0.066 [‡]
2-3	32 (11.5)	15 (20.5)	
4	247 (88.5)	58 (79.5)	

Values in parentheses are percentages unless indicated otherwise; *values are median (interquartile range).

[†] Mann-Whitney test.

[‡] Pearson's Chi-square.

TSH, thyrotropin; iPTH, intact parathyroid hormone; PGRIS, parathyroid glands remaining in situ index

Table 3. Logistic regression analysis of independent factors of analytic hypocalcaemia after total thyroidectomy.

Predicted	Wald statistic*	Odds ratio	p
Number of parathyroid glands identified during surgery	3.47	1.41(0.98, 2.02)	0.063
iPTH decline (%)	57.04	1.06(1.04, 1.08)	<0.001

Values in parentheses are 95% Confidence Interval.

*Calculated for the variables in the model to determine whether a variable should be removed.
iPTH, intact parathyroid hormone.

Figure 1. Flow chart of patients in the study group.

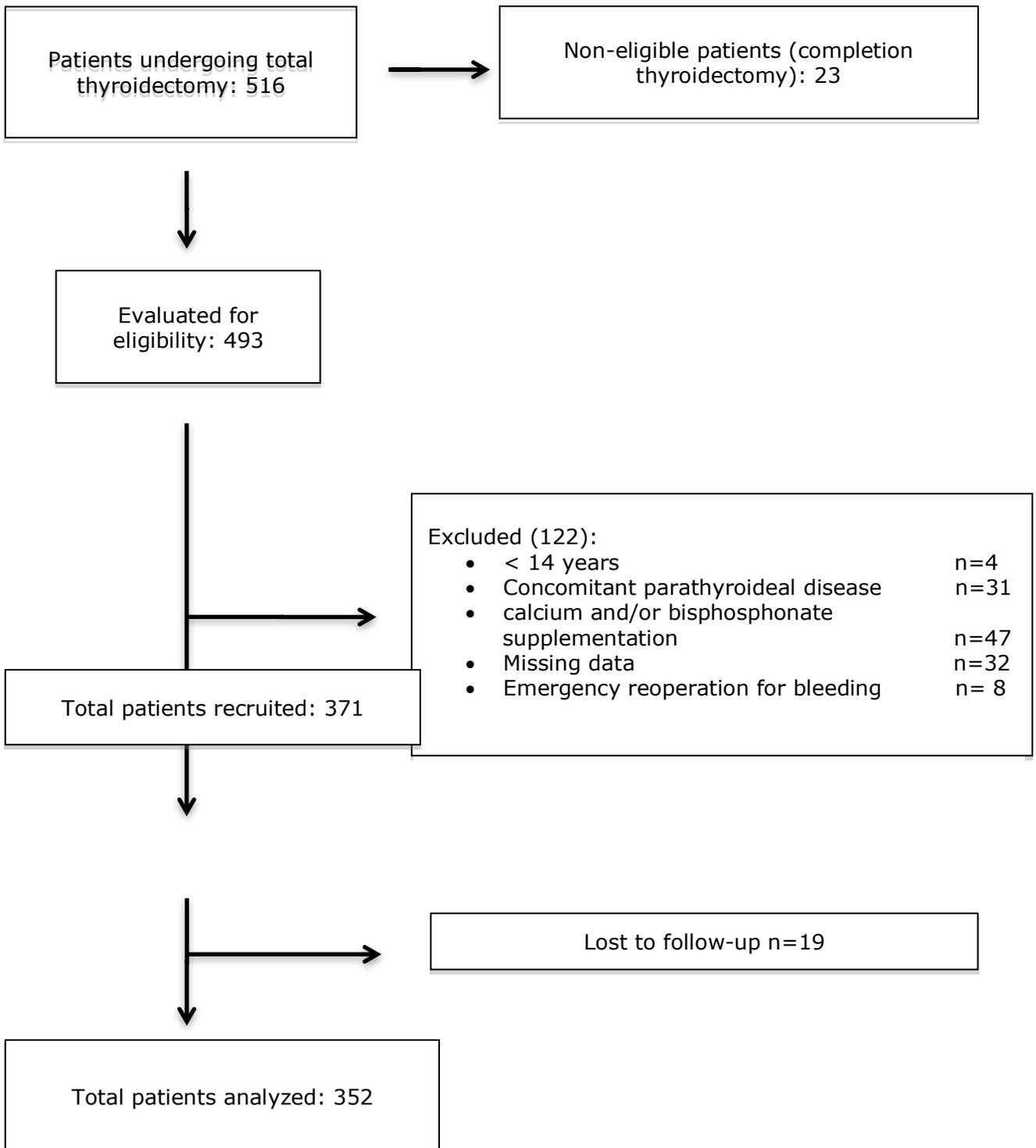


Figure 2. Inverse relationship between the number of parathyroid glands identified and the likelihood of developing analytic hypocalcaemia.

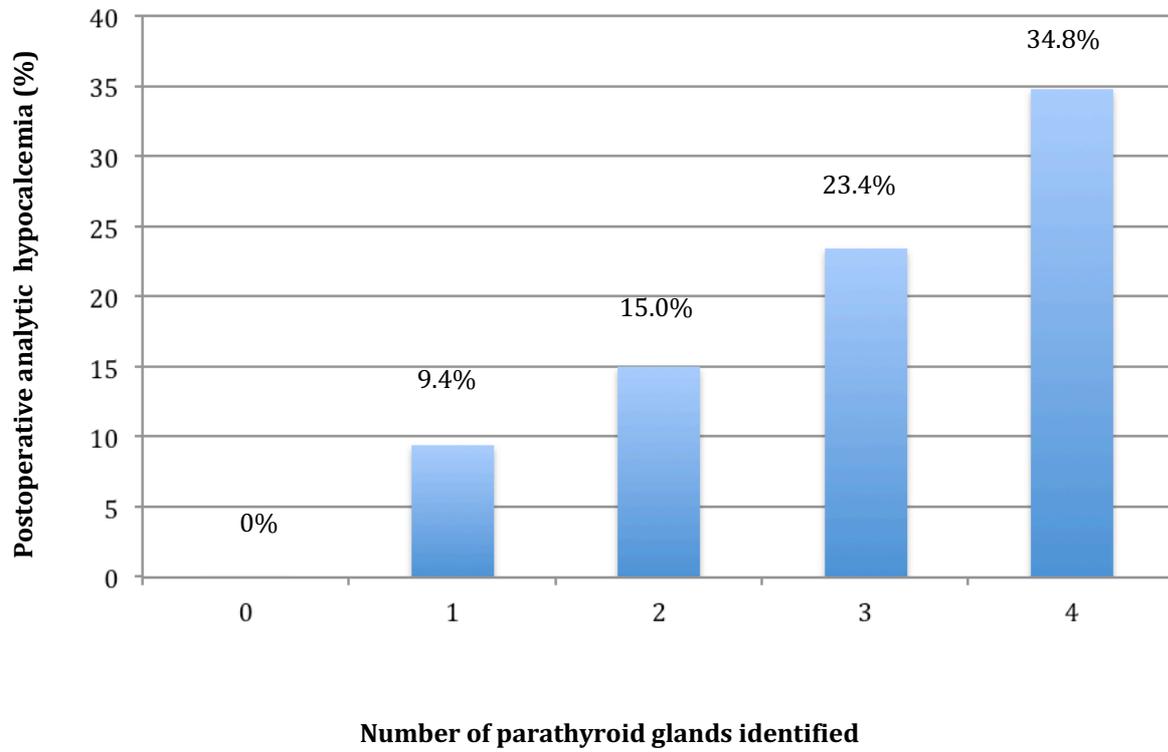
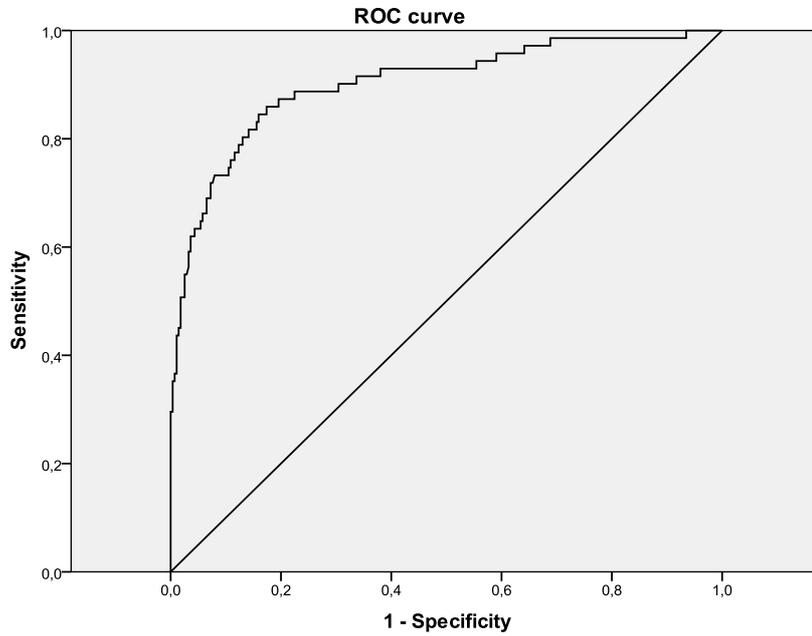


Figura 3. Receiver Operating Characteristic (ROC) curve of *NuGra* model in study group. Area under curve: 0.902 (CI 0.857-0.947).



ANEXO II**DOCUMENTO CONSENTIMIENTO INFORMADO DE TIROIDECTOMÍA****JUNTA DE ANDALUCÍA****CONSEJERÍA DE SALUD****FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO**

Orden de 8 de julio de 2009 (BOJA nº 152 de fecha 6 de agosto) por la que se dictan instrucciones a los Centros del Sistema Sanitario Público de Andalucía, en relación al procedimiento de Consentimiento Informado.

CENTRO SANITARIO	SERVICIO DE
-------------------------	--------------------

1. DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA (*)PARA LA REALIZACIÓN DE TIROIDECTOMIA

Este documento sirve para que usted, o quien lo represente, dé su consentimiento para esta intervención. Eso significa que nos autoriza a realizarla.

Puede usted retirar este consentimiento cuando lo desee. Firmarlo no le obliga a usted a hacerse la intervención. De su rechazo no se derivará ninguna consecuencia adversa respecto a la calidad del resto de la atención recibida. Antes de firmar, es importante que lea despacio la información siguiente.

Díganos si tiene alguna duda o necesita más información. Le atenderemos con mucho gusto.

(*) Indicar el nombre del procedimiento/intervención a realizar; si es posible, además del nombre técnico que siempre debe figurar, puede tratar de expresarlo con un nombre más sencillo.

1.1 LO QUE USTED DEBE SABER:**EN QUÉ CONSISTE. PARA QUÉ SIRVE:**

La tiroidectomía es una técnica quirúrgica que consiste en la extirpación total o parcial de la glándula tiroides. El tiroides está situado por delante y por debajo de los cartílagos laríngeos, y su función es producción las hormonas tiroideas .

Esta intervención sirve para tratar y/o diagnosticar enfermedades del tiroides.

La tiroidectomía puede ser parcial, la llamada hemitiroidectomía, en la que se extirpa sólo la mitad de la glándula tiroides, o puede ser total.

En caso de que la eliminación sea total, será necesaria una medicación sustitutiva de forma continuada para conservar la función que realizaba la glándula tiroides antes de la operación.

CÓMO SE REALIZA:

La intervención se lleva a cabo con anestesia general. El Servicio de Anestesia estudiará su caso y le informará al respecto.

La eliminación del tiroides se realiza a través de una incisión (corte) horizontal a unos 3 cm de la base del cuello siguiendo un pliegue cutáneo natural para conseguir que la cicatriz sea lo más estética posible.

En algunos casos es necesario extirpar los ganglios cercanos a la glándula durante la misma intervención, por lo que puede resultar obligado ampliar la incisión descrita.

En la operación es aconsejable dejar un pequeño tubo de drenaje que le será retirado en unos días, así como un vendaje compresivo.

001530

JUNTA DE ANDALUCÍA**CONSEJERÍA DE SALUD**

En ocasiones, también puede ser necesario añadir algún tratamiento complementario tras la cirugía como, por ejemplo, la radioterapia o la quimioterapia.

QUÉ EFECTOS LE PRODUCIRÁ:**EN QUÉ LE BENEFICIARÁ:**

El beneficio de esta intervención dependerá de la enfermedad que tenga la glándula tiroides:

- En el caso de aparición de un nódulo tiroideo, es decir, una lesión en el interior del tiroides de forma redondeada o de un tumor, la extirpación permite, en primer lugar, diagnosticar con precisión la naturaleza de la lesión, y en segundo lugar, la curación del proceso.
- Si se trata de un hipertiroidismo, la intervención quirúrgica permite reducir la actividad del tiroides normalizando los niveles en sangre de hormonas tiroideas, así como los síntomas del paciente.
- En el caso del llamado bocio, la extirpación mejora el aspecto externo del cuello.

OTRAS ALTERNATIVAS DISPONIBLES EN SU CASO:

Dependerá de la enfermedad del tiroides que se está abordando:

- Si tiene hipertiroidismo y no se realiza la intervención quirúrgica, hay otras alternativas médicas que será necesario tratar con el especialista.
- En el caso de los tumores malignos puede existir la alternativa de la radioterapia o de la quimioterapia. No obstante, abandonados a su evolución espontánea, producirán complicaciones graves, generalmente incompatibles con la vida.
- Si tiene nódulo tiroideo, no existe otros métodos de contrastada eficacia para su tratamiento.

En su caso:

QUÉ RIESGOS TIENE:

Cualquier actuación médica tiene riesgos. La mayor parte de las veces los riesgos no se materializan, y la intervención no produce daños o efectos secundarios indeseables. Pero a veces no es así. Por eso es importante que usted conozca los riesgos que pueden aparecer en este proceso o intervención.

- **LOS MÁS FRECUENTES:**
 - Pequeña hemorragia que suele ceder en unas horas si la hemostasia (la capacidad de coagulación del paciente) es normal.

JUNTA DE ANDALUCÍA**CONSEJERÍA DE SALUD**

- Con frecuencia, durante el acto quirúrgico, el cirujano utiliza el llamado bisturí eléctrico; con él realiza incisiones o cauteriza pequeños vasos que están sangrando. Si bien se tiene un esmerado cuidado con este tipo de instrumental, cabe la posibilidad de que se produzcan quemaduras, generalmente leves, en las proximidades de la zona a intervenir o en la zona de piel donde tenga colocada la placa.
 - Afectación de las glándulas paratiroides, que se encuentran en íntima relación con la glándula tiroides: su lesión puede provocar disminución de las cifras de calcio en la sangre. Si esto se produce, el paciente percibiría, entre otros síntomas, calambres musculares, que se solucionan con tratamiento médico adecuado con calcio y vitamina D, de forma temporal o permanente.
 - Que pase a la sangre hormonas tiroideas de forma brusca y en cantidades elevadas, lo que produce síntomas como taquicardia, palpitaciones, sudoración y cefalea.
 - Adormecimiento y dolor de la zona de la herida operatoria
 - Pequeñas imperfecciones estéticas en la zona de la cicatriz.
 - Debido a la proximidad del nervio laríngeo (llamado recurrente) que es el responsable del movimiento de la cuerda vocal, una de las complicaciones más frecuentes de esta intervención es la afectación, temporal o permanente, de dicho nervio, lo que provocaría disfonía (ronquera) o, si la afectación es de los dos nervios, provocaría una dificultad para respirar que, en algunas ocasiones, requiere una traqueotomía.
- LOS MÁS GRAVES:
 - Si se produce una hemorragia postoperatoria severa, se podría producir un hematoma sofocante (acumulación de sangre en el cuello) y sería necesaria una nueva intervención, para revisar la herida quirúrgica; en caso de compresión de la tráquea, sería necesaria la realización de una traqueotomía -apertura de un orificio de la parte anterior del cuello- de forma temporal.
 - Infección durante el período postoperatorio que incluso pudiera generalizarse (septicemia).
 - LOS DERIVADOS DE SUS PROBLEMAS DE SALUD:

001530

SITUACIONES ESPECIALES QUE DEBEN SER TENIDAS EN CUENTA:

OTRAS INFORMACIONES DE INTERÉS (a considerar por el/la profesional):

JUNTA DE ANDALUCIA**CONSEJERÍA DE SALUD****OTRAS CUESTIONES PARA LAS QUE LE PEDIMOS SU CONSENTIMIENTO:**

- A veces, durante la intervención, se producen hallazgos imprevistos. Pueden obligar a tener que modificar la forma de hacer la intervención y utilizar variantes de la misma no contempladas inicialmente.
- A veces es necesario tomar muestras biológicas para estudiar mejor su caso. Pueden ser conservadas y utilizadas posteriormente para realizar investigaciones relacionadas con la enfermedad que usted padece. No se usaran directamente para fines comerciales. Si fueran a ser utilizadas para otros fines distintos se le pediría posteriormente el consentimiento expreso para ello. Si no da su consentimiento para ser utilizadas en investigación, las muestras se destruirán una vez dejen de ser útiles para documentar su caso, según las normas del centro. En cualquier caso, se protegerá adecuadamente la confidencialidad en todo momento.
- También puede hacer falta tomar imágenes, como fotos o videos. Sirven para documentar mejor el caso. También pueden usarse para fines docentes de difusión del conocimiento científico. En cualquier caso serán usadas si usted da su autorización. Su identidad siempre será preservada de forma confidencial.

001530

JUNTA DE ANDALUCIA

CONSEJERÍA DE SALUD

1.2 IMÁGENES EXPLICATIVAS:

(En este espacio podrán insertarse con carácter opcional imágenes explicativas, esquemas anatómicos, pictogramas etc. que faciliten y permitan explicar de manera más sencilla la información al paciente.)

001530

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD

CENTRO SANITARIO	SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA
-------------------------	---

2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

(En el caso de INCAPACIDAD DEL/DE LA PACIENTE será necesario el consentimiento del/de la representante legal)

(En el caso del MENOR DE EDAD, cuando se considere que carece de madurez suficiente, el consentimiento lo darán sus representantes legales, aunque el menor siempre será informado de acuerdo a su grado de entendimiento y, si tiene más de 12 años, se escuchará su opinión. Si el paciente está emancipado o tiene 16 años cumplidos será él quien otorgue el consentimiento. Sin embargo, en caso de actuación de grave riesgo, según el criterio del facultativo, los representantes legales también serán informados y su opinión será tenida en cuenta para la decisión.)

2.1 DATOS DEL/DE LA PACIENTE Y DE SU REPRESENTANTE LEGAL (si es necesario)

APPELLIDOS Y NOMBRE, DEL PACIENTE	DNI / NIE
APPELLIDOS Y NOMBRE, DEL/DE LA REPRESENTANTE LEGAL	DNI / NIE

2.2 PROFESIONALES QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO DE INFORMACIÓN Y/O CONSENTIMIENTO

APPELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APPELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APPELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APPELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA
APPELLIDOS Y NOMBRE	FECHA	FIRMA

2.3 CONSENTIMIENTO

Yo, D/Dña _____, manifiesto que estoy conforme con la intervención que se me ha propuesto. He leído y comprendido la información anterior. He podido preguntar y aclarar todas mis dudas. Por eso he tomado consciente y libremente la decisión de autorizarla. También sé que puedo retirar mi consentimiento cuando lo estime oportuno.

___SI ___NO Autorizo a que se realicen las actuaciones oportunas, incluyendo modificaciones en la forma de realizar la intervención, para evitar los peligros o daños potenciales para la vida o la salud, que pudieran surgir en el curso de la intervención.

___SI ___NO Autorizo la conservación y utilización posterior de mis muestras biológicas para investigación relacionada directamente con la enfermedad que padezco.

___SI ___NO Autorizo que, en caso de que mis muestras biológicas vayan a ser utilizadas en otras investigaciones diferentes, los investigadores se pongan en contacto conmigo para solicitarme consentimiento.

___SI ___NO Autorizo la utilización de imágenes con fines docentes o de difusión del conocimiento científico.

(NOTA: Márquese con una cruz.)

En _____ a _____ de _____ de _____

EL/LA PACIENTE _____ Consentimiento/Visto Bueno de EL/LA REPRESENTANTE LEGAL _____

Fdo.:

Fdo.:

001530

JUNTA DE ANDALUCIA**CONSEJERÍA DE SALUD**

CENTRO SANITARIO	SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA
-------------------------	---

2.4 RECHAZO DE LA INTERVENCIÓN

Yo, D/Dña. _____, no autorizo a la realización de esta intervención. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.

En _____ a _____ de _____ de _____

EL/LA PACIENTE _____ Consentimiento/Visto Bueno de EL/LA REPRESENTANTE LEGAL _____

Fdo.:

Fdo.:

2.5 REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo, D/Dña. _____, de forma libre y consciente he decidido retirar el consentimiento para esta intervención. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.

En _____ a _____ de _____ de _____

EL/LA PACIENTE _____ Consentimiento/Visto Bueno de EL/LA REPRESENTANTE LEGAL _____

Fdo.:

Fdo.:

ANEXO III**APROBACIÓN COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN (CEI) PROVINCIAL DE GRANADA**

Se adjunta documento de Estado de Proyecto con firma de contrato en noviembre de 2016.

JUNTA DE ANDALUCÍA**CONSEJERÍA DE SALUD Y FAMILIAS****DOCUMENTO ESTADO DE PROYECTO**

Título completo:	Valor de la determinación postoperatoria precoz de hormona paratiroidea y su gradiente de descenso respecto a cifras preoperatorias en la predicción del desarrollo de hipocalcemia e hipoparatiroidismo permanente tras tiroidectomía total
Código del estudio:	JTC2016
Promotor:	(No hay promotor/a asociado/a)
Comité:	CEIM/CEI Provincial de Granada
Protocolo:	PLAN DEFINITIVO.pdf
Versión Protocolo:	Definitiva
Fecha Protocolo:	10/10/2016
HIP:	DOCUMENTO INFORMATIVO AL PACIENTE.pdf
Versión HIP:	definitiva
Fecha HIP:	10/10/2016
Solicitante:	NURIA VICTORIA MUÑOZ PEREZ
NIF solicitante:	24228290K
Fecha actual:	14/02/2023
Estado:	REVISIÓN FIN PROYECTO

Centros del proyecto

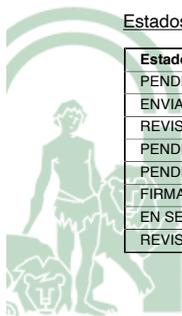
Investigador/a principal	Centros participantes	Servicio
Nicolás Mendoza Ladrón de Guevara	Universidad de Granada	

Documentos del proyecto

Nombre	Versión	Fecha
DOCUMENTO INFORMATIVO AL PACIENTE.pdf	definitiva	
PLAN DEFINITIVO.pdf	Definitiva	
DOCUMENTO CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PARTICIPANTE.pdf	definitiva	
CV JENNIFER. DOC.pdf	1	
CARTA 1DE PRESENTACIÃ#N PROYECTO DE TESIS DOCTORAL.pdf	1	
DOCUMENTO ACREDITATIVO DE DIRECTORES Y TUTOR DE TESIS DOCTORAL.pdf	1	
DOCUMENTO CONFIDENCIALIDAD.pdf	1	

Estados del proyecto

Estado final	Fecha
PENDIENTE DE ENVÍO	10/10/2016
ENVIADO	10/10/2016
REVISADO	20/10/2016
PENDIENTE DE EVALUACIÓN	20/10/2016
PENDIENTE DE DICTAMEN	20/10/2016
FIRMA DE CONTRATO	24/11/2016
EN SEGUIMIENTO	02/03/2022
REVISIÓN FIN PROYECTO	02/03/2022



ANEXO IV**DOCUMENTO INFORMATIVO AL PACIENTE**

Se le invita a participar en el estudio autorizado y titulado *“Valor de la determinación postoperatoria precoz de hormona paratiroidea y su gradiente de descenso respecto a cifras preoperatorias en la predicción del desarrollo de hipocalcemia e hipoparatiroidismo permanente tras tiroidectomía total”* vs *“Valor del gradiente de descenso de parathormona y del número de paratiroides identificadas en la predicción precoz de hipocalcemia tras tiroidectomía total”*.

El objetivo del estudio es determinar la capacidad predictiva de la complicación más frecuente tras tiroidectomía total, como es el hipoparatiroidismo transitorio y permanente, mediante la determinación de los valores absolutos de parathormona y de su gradiente de descenso del pre al postoperatorio.

Estas determinaciones permitirían identificar a los pacientes de alto y bajo riesgo para el desarrollo de hipocalcemia que podrían beneficiarse de un alta hospitalaria precoz y segura; evitarían tratamientos sustitutivos innecesarios y potencialmente lesivos; y facilitarían la prevención precoz de dicha complicación mediante el inicio de tratamiento sustitutivo oral. Por otra parte, investigamos la capacidad de estas determinaciones para identificar precozmente a los pacientes en riesgo de presentar hipoparatiroidismo permanente postquirúrgico, lo que nos permitiría realizar un tratamiento y seguimiento enfocado a largo plazo, y el uso precoz de nuevas terapias en el manejo de esta grave complicación.

Si usted acepta participar en el estudio, se le pedirá consentimiento para el mismo, además del específico de la intervención quirúrgica a la que va a someterse. Una semana previa a la intervención quirúrgica se le extraerá una muestra de sangre venosa periférica (15 mL). Además, se realizarán otras dos extracciones sanguíneas de 15 mL a las 4 y a las 24 horas de la intervención quirúrgica, que son las que habitualmente se realizan en los pacientes sometidos a tiroidectomía total según el protocolo de la unidad de Cirugía Endocrina del Servicio de Cirugía General del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.

En estas determinaciones se analizarán los niveles de calcio y parathormona en sangre, y se utilizarán SOLO Y EXCLUSIVAMENTE para el manejo postoperatorio del participante y para el análisis del estudio de este proyecto.

Este estudio solo supone la realización de las determinaciones analíticas habitualmente utilizadas en el protocolo de la unidad, por tanto, NO HAY NINGÚN RIESGO POTENCIAL para el participante. En cuanto a los beneficios esperados, estos servirán para aumentar y profundizar en el conocimiento científico de la complicación más frecuente tras tiroidectomía total, para, en un futuro, llegar a establecer una terapia más adecuada y lo más personalizada posible.

La participación en este estudio es absolutamente VOLUNTARIA y la negativa a participar en el mismo NO tiene ninguna repercusión en la atención médica que usted necesita. Usted puede anular este permiso en cualquier momento del estudio.

El tratamiento de datos de los pacientes es CONFIDENCIAL y los resultados del estudio solamente serán utilizados a efectos de publicaciones científicas, no apareciendo en ningún informe el nombre o identificación del participante en este estudio.

ANEXO V

DOCUMENTO CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PARTICIPANTE

Título del estudio: *“Valor de la determinación postoperatoria precoz de hormona paratiroidea y su gradiente de descenso respecto a cifras preoperatorias en la predicción del desarrollo de hipocalcemia e hipoparatiroidismo permanente tras tiroidectomía total”*

Yo, (nombre y apellidos), con D.N.I.
nº.....

He hablado con el profesional responsable del estudio

.....
.....
.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Las muestras obtenidas en este estudio sólo serán utilizadas para los fines específicos del mismo.

Fecha

Firma del paciente o participante

Fecha

Firma del profesional responsable del estudio y D.N.I.

CONSENTIMIENTO POR ESCRITO DEL REPRESENTANTE

Título del estudio: *“Valor de la determinación postoperatoria precoz de hormona paratiroidea y su gradiente de descenso respecto a cifras preoperatorias en la predicción del desarrollo de hipocalcemia e hipoparatiroidismo permanente tras tiroidectomía total”*

Yo, (nombre y apellidos), con D.N.I. nº

en calidad de (relación con el participante)

de (nombre del participante)

He hablado con el investigador responsable del estudio.....

.....
.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio. /profesional responsable del estudio

He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

Comprendo que la participación es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

- 4. Cuando quiera.
- 5. Sin tener que dar explicaciones.
- 6. Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Y presto mi conformidad con que (nombre del participante)

..... **participe en este estudio.**

Fecha

Firma del representante

Fecha

Firma del profesional responsable del estudio y D.N.I.

