

**TIEMPO ÓPTIMO PARA MEDICIÓN DE PARATHORMONA COMO PREDICTOR
DE HIPOCALCEMIA EN PACIENTES POST TIROIDECTOMÍA TOTAL**



JENITH ROCIO LAGOS CASTRO

**UNIVERSIDAD DEL CAUCA
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN CIRUGÍA GENERAL
POPAYÁN
2018**

**TIEMPO ÓPTIMO PARA MEDICIÓN DE PARATHORMONA COMO PREDICTOR
DE HIPOCALCEMIA EN PACIENTES POST TIROIDECTOMÍA TOTAL**



JENITH ROCIO LAGOS CASTRO

Proyecto presentado como requisito para optar al título de Especialista en
Cirugía General

KATHERYN DANIELA LAGOS CASTRO

**TUTOR CIENTIFICO Y METODOLOGICO:
DR. JORGE AUGUSTO HERRERA CHAPARRO
MD. CIRUJANO GENERAL - FACS.**

**TUTOR METODOLOGICO:
DRA. ANGELA MARIA MERCHAN
MD. MAGISTER EN EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA**

**UNIVERSIDAD DEL CAUCA
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
ESPECIALIZACIÓN EN CIRUGÍA GENERAL
POPAYÁN
2018**

NOTA DE ACEPTACIÓN

Dr. Jorge Augusto Herrera
Tutor Metodológico y Científico

Dra. Ángela María Merchán
Tutor Metodológico

Popayán, Junio de 2018

A mi familia, por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, por mi educación tanto académica como de la vida y por su apoyo perfectamente mantenido a través del tiempo.

A mi mentor, por ser ejemplo de amor y pasión por la Cirugía.

Y a ti, por ser incondicionalmente el camino a nuevos pasos.

Todo este trabajo ha sido posible gracias a ustedes.

AGRADECIMIENTOS

A mi tutor y mentor, el doctor Jorge Herrera por su acompañamiento constante en este tiempo y la confianza puesta en mí en estos 4 años.

A la doctora Ángela Merchán por su asesoría de vital importancia en los últimos seis meses para la organización, el análisis y la adecuada presentación de la información obtenida.

A mi coautora, Daniela Lagos por su esfuerzo en todo el tiempo requerido para el desarrollo de esta investigación.

Al Laboratorio Clínico y a la Doctora Martha Perdomo por su apoyo desinteresado en el procesamiento de las muestras requeridas en el trabajo.

A la Universidad del Cauca, la Clínica La Estancia y el Hospital Universitario San José, por ser mi segundo hogar y formarme siempre con calidad.

Finalmente, a los pacientes, el objeto y fin de nuestro actuar como médicos.

TABLA DE CONTENIDO

| | |
|---|----|
| 1. Resumen..... | 11 |
| 2. Introducción..... | 13 |
| 3. Planteamiento del problema..... | 14 |
| 4. Justificación | 15 |
| 5. Marco Teórico | 16 |
| 6. Estado del Arte | 29 |
| 7. Pregunta de investigación..... | 32 |
| 8. Objetivos..... | 33 |
| 9. Metodología..... | 34 |
| 10. Variables | 36 |
| 11. Recolección de la información..... | 45 |
| a. Instrumento..... | 51 |
| 12. Cronograma..... | 53 |
| 13. Presupuesto | 54 |
| 14. Consideraciones éticas..... | 55 |
| 15. Resultados del proyecto..... | 62 |
| 15.1 Características sociodemográficas..... | 62 |
| 15.2 Predicción de necesidad de suplementación de calcio basado en niveles de PTH..... | 67 |
| 15.3 Seguimiento post operatorio | 68 |
| 16. Discusión | 69 |
| 17. Conclusiones..... | 71 |
| 18. Recomendaciones..... | 72 |
| 19. . Conflicto de intereses | 73 |
| 20. Bibliografía..... | 74 |

LISTA DE TABLAS

| | | |
|-----------------|--|-----------|
| Tabla 1. | Características sociodemográficas y clínicas de la población estudio | 63 |
| Tabla 2. | Características del procedimiento realizado | 65 |
| Tabla 3. | Niveles Pre y postoperatorios de calcio, PTH y porcentaje de disminución de PTH | 65 |
| Tabla 4. | Valor predictivo de la hormona paratiroidea <10 pg/ml a las 0,2, 4 y 12 horas versus la presencia de PTH baja al 3 mes post operatorio | 67 |
| Tabla 5. | Valor predictivo de la disminución mayor del 80% de la hormona paratiroidea a las 0, 2, 4 y 12 horas versus la presencia de PTH baja al 3 mes postoperatorio | 68 |

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|------------------|---|-----------|
| Figura 1. | Tipo histológico en patología prequirúrgica | 64 |
| Figura 2. | Evolución de niveles de PTH | 66 |
| Figura 3. | Flujograma de manejo para pacientes con tiroidectomía total | 72 |

LISTA DE ANEXOS

ANEXO A: Inserto de la Prueba de medición de la Hormona Paratiroidea.

ANEXO B: Autorización para la intervención del comité de ética médica.

ANEXO C: Artículo de investigación.

1. RESUMEN

INTRODUCCION: La hipocalcemia post tiroidectomía total es una complicación frecuente en la cirugía de tiroides. La parathormona ha demostrado ser un predictor confiable para detectar a los pacientes con alto riesgo de presentar hipocalcemia postquirúrgica y la consecuente necesidad de suplementación con calcio.

OBJETIVO: Determinar el momento óptimo para la toma de parathormona como predictor de hipocalcemia en pacientes llevados a tiroidectomía total en el periodo comprendido entre abril de 2016 y febrero de 2018 en dos instituciones de la ciudad de Popayán.

METODOS: Estudio prospectivo de test diagnóstico, fue realizado en dos instituciones en el periodo abril de 2016 a febrero de 2018, en el cual se midieron niveles de parathormona prequirúrgica, a las 0, 2, 4, y 12 horas del postoperatorio, comparándolas con los valores obtenidos a los 3 meses de seguimiento en pacientes sometidos a tiroidectomía total, teniendo en cuenta como grupos de riesgo y con necesidad de suplementación de calcio un valor de parathormona <10 pg/ml o una disminución $>80\%$ con respecto al nivel prequirúrgico.

RESULTADOS: De 34 pacientes intervenidos, el 23,5% presentaron hipocalcemia a las 12 horas y el 14,7% persistió a los 3 meses. La muestra de parathormona a las 4 horas fue sensible y específica (60 y 93,1% respectivamente) tomando como umbral un valor <10 pg/ml y una disminución $>80\%$ con respecto a un nivel prequirúrgico (60 y 96,5% respectivamente), presentando este último un valor predictivo positivo de 75% y negativo del 93,3%, $p<0,001$.

CONCLUSIONES: Una disminución $>80\%$ de la parathormona a las 4 horas con respecto a su valor prequirúrgico, prevé aquellos pacientes con alto riesgo de hipocalcemia significativa que requieren suplementación temprana con calcio comparado con la determinación de la disminución a las 0, 2 y 12 horas.

ABSTRAC

INTRODUCTION: Hypocalcemia after total thyroidectomy is a frequent complication in thyroid surgery. Parathormone has been shown to be a reliable predictor for detecting patients at high risk of postoperative hypocalcemia and the consequent need for calcium supplementation. This study seeks to determine the optimal measurement time of parathormone for this purpose.

OBJECTIVE: To determine the optimal time for taking parathormone as a predictor of hypocalcemia in patients undergoing total thyroidectomy in the period between April 2016 and February 2018 in two institutions of Popayán city.

METHODS: Prospective study carried out in two institutions from April 2016 to February 2018, in which pre-surgical parathormone levels were measured at 0, 2, 4, and 12 hours post-operatively, comparing them with the values obtained at 3 months of follow-up in patients undergoing total thyroidectomy, taking into account as risk groups and in need of calcium supplementation a parathormone value <10 pg/ml or a decrease $>80\%$ with respect to the pre-surgical level.

RESULTS: Of 34 patients who underwent surgery, 23.5% presented hypocalcemia at 12 hours and 14.7% remained low at 3 months. The parathormone sample at 4 hours was sensitive and specific (60 and 93.1% respectively) taking as threshold a value <10 pg/ml and a decrease $>80\%$ with respect to a pre-surgical level (60 and 96.5% respectively), the latter presenting a positive predictive value of 75% and negative of 93.3%, $p < 0.001$.

CONCLUSIONS: A 80% decrease in parathormone at 4 hours with respect to its presurgical value, provides those patients with a high risk of significant hypocalcemia who require early supplementation with calcium compared with the determination of the decrease at 0, 2 and 12 hours.

2. INTRODUCCIÓN

La hipocalcemia transitoria posterior a tiroidectomía total es la complicación más frecuente de la cirugía de tiroides, observándose en un 2-60% de los pacientes¹⁻⁶. Esto se explica en su mayoría por el compromiso de la vasculatura y en menor proporción por una resección inadvertida de las paratiroides^{1,2,7,8}. Su presentación clínica varía en un amplio rango, desde asintomáticos hasta la tetania y el shock^{3,9-11}; dada la incertidumbre sobre la evolución de los niveles de calcio, los pacientes requieren estudios adicionales que prolongan su hospitalización o se suplementan de forma sistemática con calcio. Sin embargo, la hipocalcemia suele ser transitoria, usualmente menor a 6 meses, pero hasta en el 33% de los casos puede ser permanente^{2,3,7,9-11}.

La identificación de los pacientes con riesgo de hipocalcemia transitoria significativa, se traduce en disminución de la morbilidad, los costos y la necesidad de estancia hospitalaria prolongada, obviando la administración innecesaria de suplementos de calcio¹². Los niveles de calcio postoperatorio, aunque importantes, sólo son relevantes después de 48 horas como predictor de hipocalcemia sintomática^{13,14}.

La hormona paratiroidea (PTH), es regulada de forma primaria por los niveles séricos de calcio ionizado¹⁵⁻¹⁸ y una vez secretada, se elimina rápidamente del plasma con una vida media de dos a cuatro minutos¹⁹⁻²³. Basados en lo anterior, múltiples estudios avalan la medición de la parathormona como prueba útil para la detección de los pacientes con alto riesgo de hipocalcemia posterior a una cirugía de tiroides^{12,14,21-29}.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Durante la intervención quirúrgica de los pacientes sometidos a tiroidectomía por cualquier causa se describe presencia de hipocalcemia secundaria, transitoria o permanente^{2,3,7-11,30}. Esto ha impactado severamente en los pacientes que reciben dicha intervención, dado que se traduce en incremento de la estancia hospitalaria, incremento en gastos médicos dado por necesidad de más medicamentos y de estudios secuenciales para ver la severidad del trastorno. Como medidas para control de estos pormenores se empezaron a proponer diferentes estrategias, dentro de las cuales se menciona la suplementación con calcio a todos los pacientes sometidos a tiroidectomía. Después se planteó el uso de mediciones secuenciales de calcio postoperatorio que, aunque importante, no lograron ser un predictor temprano dado que sus resultados relevantes solo se obtienen 24-48 horas posterior a la intervención¹³⁻¹⁴. Como último advenimiento se ha planteado el uso de la parathormona para detectar los pacientes con riesgo de desarrollar hipocalcemia con evidencia suficiente para apoyar esta práctica^{21,25-29}. Se plantea en diferentes series mediciones a las 0, 1, 4, 6, 12 y 24 horas, pero hay pocos estudios que comparen dichas temporalidades para determinar el momento óptimo para su medición.

4. JUSTIFICACIÓN

La hipocalcemia es la principal complicación en los pacientes sometidos a tiroidectomía total por cualquier causa. La identificación de los pacientes con riesgo de hipocalcemia transitoria significativa, se traduce en disminución de la morbilidad, los costos y la necesidad de estancia hospitalaria prolongada, obviando la administración innecesaria de suplementos de calcio. El uso de la parathormona como predictor de los pacientes a riesgo se ha estudiado ampliamente.

Esta investigación plantea realizar muestras secuenciales de parathormona a los pacientes con tiroidectomía total por cualquier indicación, detectar a los pacientes a riesgo de hipocalcemia de acuerdo a la presencia de una medición del PTH <10 pg/ml o una disminución mayor del 80% con respecto a la basal y con base en la sensibilidad, especificidad y los valores predictivos definir cuál es el momento óptimo para la medición de la hormona paratiroidea.

Con los hallazgos de nuestra investigación se plantea dar directrices basadas en la evidencia para la formulación de protocolos de manejo post quirúrgico con miras a que estas medidas generen aumento en la seguridad del paciente.

5. MARCO TEÓRICO

La principal complicación de la tiroidectomía total es la hipocalcemia, que a diferencia de otras complicaciones como lo son la parálisis del nervio laríngeo recurrente, el edema laríngeo o hematoma cervical que suelen aparecer en las primeras 24 horas del posoperatorio, esta tiende a presentarse de las 24 a las 48 horas posterior a la intervención con posibilidad de presentarse hasta a los 4 días posteriores¹⁻⁸. Para entender la hipocalcemia es necesario conocer de forma primaria la anatomía y fisiología de la glándula paratiroides, su relación estrecha con la tiroides y su papel en la regulación del calcio.

TIROIDES

La glándula tiroides ocupa la región anterior, media e inferior del cuello, mide aproximadamente 3cm de largo, por 2cm de ancho (en cada lóbulo) y uno de espesor, su coloración es rojo vinoso y pesa entre 15 y 30 gramos. La cara posterior es cóncava en relación con la cara anterior de la tráquea y la laringe sobre las que descansa. Su forma se puede comparar a una mariposa con sus alas desplegadas, o también a una letra H, está conformada por dos lóbulos laterales y una porción medial o istmo. De este último se proyecta hacia arriba en dirección del cartílago Tiroides la pirámide de Lalouette o también denominado lóbulo piramidal, que es un vestigio del conducto tirogloso y se observa en cerca del 80% de los operados. Los lóbulos laterales se extienden a los lados de la laringe y llegan hasta la parte media del cartílago tiroides, la cara anterior de los lóbulos toma contacto con la cara posterior de los músculos infrahioideos y la cara posterior está en relación con las glándulas paratiroides³²⁻³³.

Recibe sangre de las arterias tiroideas superiores e inferiores, las que ingresan a la glándula por los extremos distales de cada lóbulo. Las arterias tiroideas superiores a nivel del tronco, se relacionan con el nervio laríngeo superior y cerca

del 20% de los casos, con las glándulas paratiroides superiores. Las arterias tiroideas inferiores en número par en su trayecto desde la arteria carótida (desde afuera hacia adentro) ingresan a la glándula por el polo inferior; se entrecruzan con el nervio laríngeo inferior recurrente, considerado por distintos autores como un punto relevante para la observación de las glándulas paratiroides. El triángulo conformado por pared lateral de la tráquea, la arteria carótida y la arteria tiroidea inferior, es un sitio referencial en la búsqueda del nervio recurrente ³³.

Las venas acompañan a las arterias en su trayecto y las duplican en número; además de las venas imma pretraqueales y la vena tiroidea media que termina en la vena yugular interna, aunque algunos la consideran inconstante³².

La relación de la glándula tiroides con los nervios, el laríngeo inferior o recurrente y el laríngeo superior, tiene una gran importancia quirúrgica ya que su daño incapacita para la fonación. El nervio laríngeo inferior recurre desde el mediastino superior por debajo del tronco braquiocefálico, asciende por el surco traqueoesofágico hasta penetrar por el espacio cricofaríngeo hacia la laringe, para inervar los músculos intrínsecos de la laringe. Es sumamente importante la identificación cuidadosa de este nervio. El nervio laríngeo superior tiene un recorrido de arriba hacia abajo y de afuera adentro, transita por el cartílago tiroides, al lado del pedículo vascular superior, e inerva el músculo cricotiroides, se debe tomar especial precaución en la ligadura del pedículo superior, preferiblemente hacerlo bien cerca del polo superior de tiroides para evitar su lesión^{32,33}.

En referencia al drenaje linfático de la glándula tiroides, se puede representar de una forma sencilla con un primer nivel ganglionar que corresponde al grupo de ganglios recurrenciales, pretraqueales y prelaríngeos, también denominado grupo de ganglios centrales o viscerales. El segundo grupo lo componen los ganglios yugulo-carotideo medio e inferior, también denominado grupo lateral, estos son

preferentemente los sitios de drenaje de la linfa, no obstante, se ha comprobado en numerosos casos clínicos la presencia de un ganglio con metástasis de un cáncer tiroideo en ganglios yugulo-carotideos superiores en tumores del polo superior de la glándula³³.

PARATIROIDES

Las glándulas paratiroides varían notablemente en tamaño, forma, número y sitio. Las dos inferiores suelen ser algo más pesadas que las superiores y usualmente en número de cuatro. En un 98% de los casos se localizan en cuello, vecinos a los polos de los lóbulos tiroideos y en relación con su cara posterior; en el 2% restante en el mediastino superior. Su color es amarillo pardusco o pardo rojizo y por estas características se diferencian del tejido graso y de los ganglios. Su tamaño es de aproximadamente de 4 a 5 mm y se nutren por pequeños pedículos vasculares provenientes de la arteria tiroidea inferior ^{34,35}.

Las glándulas paratiroides inferiores se encuentran en estrecha relación con la arteria tiroidea inferior y el nervio laríngeo recurrente y son irrigadas por ramas de esta. Por otro lado las glándulas superiores están en relación con la arteria tiroidea superior y son irrigadas por sus ramas. Las arterias son voluminosas con respecto al tamaño de las paratiroides, por lo que ante procesos quirúrgicos sangran con mucha facilidad. Los linfáticos drenan, junto con las glándulas tiroideas, en los ganglios cervicales profundos y en los paratraqueales ³⁴.

Histológicamente están rodeadas de una cápsula y están formadas por tres tipos de células, las células principales encargadas de la producción de hormona paratiroidea (PTH), las células oxífilas y las células acuosas de las que se desconoce su función. La hormona paratiroidea participa en el control de la homeostasis del calcio y fósforo, así como en la fisiología del hueso³⁶.

La hormona paratiroidea, es sintetizada en los ribosomas como un polipéptido de

115 aminoácidos llamado pre-pro-PTH que se escinde dentro de las células paratiroides, proceso biosintético que tarda aproximadamente menos de una hora, primero en pro-PTH en su conducción a lo largo del retículo endoplasmático donde se escinde un extremo amino terminal y queda con una cantidad total de 90 aminoácidos; finalmente, una proteasa específica, escinde 6 aminoácidos y la transforma en la hormona PTH de 84 aminoácidos. Esta última es la principal forma de almacenamiento, secretada y biológicamente activa de la hormona, la cual se excreta principalmente por exocitosis segundos después de la inducción de hipocalcemia. La secreción de PTH presenta un ritmo circadiano independiente al nivel del calcio libre con un máximo al anochecer (2 veces superior a los valores diurnos), una vez secretada, se elimina rápidamente del plasma a través de la captación principalmente por el hígado y el riñón donde la forma activa de esta se escinde en fragmentos carboxilo terminales amino e inactivos luego que son eliminados por el riñón. Una vez inactiva tiene una vida media plasmática de dos a cuatro minutos. En comparación, los fragmentos carboxilo terminales tienen vidas medias que son de 5 a 10 veces mayores³⁷.

El calcio regula no sólo la liberación, sino también la síntesis y degradación de esta hormona en todas sus formas moleculares. Durante la hipocalcemia, la degradación intracelular de la PTH disminuye y una mayor proporción de ésta, se secreta en relación con otras especies moleculares de la hormona. Por otro lado, durante la hipercalcemia, la degradación intracelular de la PTH intacta aumenta y reduce la disponibilidad de esta hormona biológicamente activa para la secreción, en consecuencia, la mayoría de los fragmentos carboxilo terminales biológicamente inactivos se secretan durante la hipercalcemia. En condiciones normocalcémicas constituye el 20% del total de moléculas de PTH circulantes. Esta proporción aumenta al 33% bajo condiciones hipocalcémicas y disminuye 4% en presencia de hipercalcemia. Su secreción está regulada principalmente por calcio extracelular, junto con fosfato extracelular, calcitriol y factor de crecimiento de los fibroblastos³⁷⁻³⁸.

- **Calcio extracelular:** La relación entre la concentración sérica de calcio y la secreción de PTH se describe por una curva inversa sigmoide, basada en estudios de secreción de PTH regulada por calcio tanto in vitro como in vivo. El punto medio o punto de ajuste de la curva calcio-PTH es un determinante clave del nivel en el que la concentración de calcio ionizado en suero se establece in vivo, y la pendiente de la curva asegura que esta concentración varía poco. En individuos normales, una disminución en la concentración sérica de calcio ionizado de tan solo 0,1mg/ml produce un gran aumento en la concentración de PTH en suero en minutos; por el contrario, un incremento igualmente pequeño en el calcio sérico ionizado reduce rápidamente la concentración sérica de PTH. Los cambios en la concentración de calcio se detectan por un receptor extremadamente sensible al calcio en la superficie de las células paratiroides. El receptor tiene un extremo amino terminal largo, siete segmentos transmembrana y un extremo carboxilo intracelular más corto, cuando se activa por un pequeño aumento de calcio sérico, el complejo calcio receptor actúa a través de una o más proteínas de unión a nucleótidos de guanina a través de segundos mensajeros, para inhibir la secreción de PTH y disminuir la reabsorción tubular renal de calcio por acciones del receptor en la paratiroides y el riñón respectivamente. Por el contrario, el efecto de la desactivación del receptor por una pequeña disminución en la concentración de calcio sérico ionizado es estimular la secreción de PTH y mejorar la reabsorción tubular renal de calcio. La respuesta de la PTH a la hipocalcemia, tiene el siguiente perfil temporal y todas esas acciones son mediadas por el receptor de calcio de las células paratiroides: De segundos a minutos se produce exocitosis de PTH desde las vesículas secretoras hacia el líquido extracelular, en el tiempo siguiente antes de llegar a una hora se produce una reducción en la degradación intracelular de PTH, de horas a días hay un aumento en la expresión del gen PTH como resultado de la estabilización del ARNm de la PTH, por último de días a semanas se produce una proliferación de células paratiroides¹⁶⁻¹⁸.

- **Fosfato extracelular:** El fosfato, como el calcio, actúa como un mensajero iónico extracelular. La hiperfosfatemia modula varios de los mismos parámetros de la función paratiroidea que están regulados por calcio extracelular, calcitriol y FGF23; es decir, estimula la secreción de PTH, probablemente en gran parte al aumentar la estabilidad del ARNm de la PTH y promover el crecimiento celular paratiroideo. Estas respuestas pueden estar mediadas, en parte, por la inducción de hipocalcemia debido al aumento en la concentración de fosfato sérico. Sin embargo, pequeñas elevaciones en las concentraciones séricas de fosfato pueden no ser suficientes para disminuir la concentración sérica de calcio a un nivel que estimule la secreción de PTH. Además, hay cada vez más pruebas de que la hiperfosfatemia (independientemente de las concentraciones séricas de calcio y calcitriol) estimula directamente la síntesis de PTH y la proliferación celular paratiroidea en pacientes con insuficiencia renal avanzada³⁹⁻⁴¹.
- **Calcitriol:** Las células paratiroideas contienen receptores de vitamina D y el gen PTH contiene un elemento de vitamina D-respuesta. El calcitriol, al unirse al receptor de vitamina D, inhibe la expresión del gen PTH y por lo tanto, la síntesis de PTH. El calcitriol también inhibe la proliferación de células paratiroideas. Algunas de las acciones de calcitriol en la función paratiroidea pueden ser el resultado de su capacidad para aumentar la expresión del receptor de calcio de las células paratiroideas¹⁸.
- **FGF23:** Además de su acción fosfatúrica, FGF23 ejerce acciones directas sobre la glándula paratiroides, inhibiendo la síntesis y secreción de PTH. De hecho, la PTH, el calcitriol y el FGF23 participan en el mantenimiento de la homeostasis tanto del calcio como del fosfato, y existen amplias interacciones entre estos dos sistemas homeostáticos^{42,43}.

El aumento en la liberación de PTH aumenta la concentración sérica de calcio hacia niveles normales a través de tres acciones:

- 1) Aumento de la resorción ósea, que ocurre minutos después de que la

secreción de PTH aumenta.

- 2) Aumento de la absorción intestinal de calcio mediada por una mayor producción de calcitriol, la forma más activa de la vitamina D que ocurre un día o más después de que la secreción de esta hormona aumente.
- 3) Disminución de la excreción urinaria de calcio por la estimulación de la reabsorción de calcio en el túbulo distal que ocurre a minutos de su liberación.

Acciones esqueléticas de la PTH

La PTH actúa sobre el hueso, el principal reservorio de calcio, para que este sea liberado en dos fases:

- 1) El efecto inmediato de la PTH es inmovilizar el calcio de las reservas esqueléticas que están fácilmente disponibles y en equilibrio con el líquido extracelular.
- 2) Posteriormente la hormona estimula la liberación de calcio y fosfato mediante activación de la resorción ósea.

La opinión predominante ha sido que los osteoblastos (no los osteoclastos), expresan receptores para PTH, con su estimulación los pre-osteoblastos maduran y se convierten en osteoblastos formadores de hueso que depositan colágeno y posteriormente mineralizan la matriz. Considerando que la formación ósea siempre es igual a la resorción ósea, una vez que se estimulan los pre-osteoblastos, estos liberan citocinas que activan los osteoclastos y dar como resultado la resorción ósea. El efecto neto de la PTH sobre el hueso varía de acuerdo con la gravedad y la cronicidad del exceso de PTH. La exposición crónica a concentraciones séricas altas de PTH da como resultado la resorción ósea, mientras que la administración intermitente de PTH humana recombinante estimula más la formación ósea que la reabsorción^{44,47}.

Acciones renales

El riñón juega un papel importante en la homeostasis de iones que está mediado en gran medida por las acciones de la PTH y los iones calcio extracelulares en sus respectivos receptores.

- *Reabsorción de calcio*: el calcio filtrado se reabsorbe a lo largo de gran parte de la nefrona. Los mecanismos por los que se reabsorbe y su regulación; sin embargo, varían en función de la ubicación a lo largo de la nefrona. La mayor parte del calcio filtrado se reabsorbe pasivamente en el túbulo proximal por los gradientes electroquímicos favorables creados por la reabsorción de sodio y agua. Por el contrario, el transporte de calcio se regula activamente en la nefrona distal de acuerdo con las necesidades del organismo. Esto tiene lugar en la rama ascendente gruesa del asa de Henle, así como en el túbulo contorneado distal y el segmento de conexión adyacente donde estimulan la reabsorción de calcio⁴⁸⁻⁵².

Por tanto, dentro de los reguladores de la producción de la PTH podemos mencionar:

1. Calcio de plasma: relación sigmoidea entre calcio iónico libre plasma y secreción de PTH, con una máxima secreción con niveles inferiores de 7 mg/ml (3,5 meqv/l) y mínima con niveles de 11 mg/ml
2. Incremento de fosforo: El fósforo se une al calcio y forma el fosfato cálcico: reduce calcio y supone estímulo para la PTH.
3. Otros estimulantes: Histamina, catecolaminas, dopamina y prostaglandinas.
4. Inhibidor: Agonistas alfa adrenérgicos.

METABOLISMO DEL CALCIO

Una persona sana y bien alimentada, normalmente contiene algo más de 1 kg de calcio, de los cuales 1 gramo se encuentra en el líquido extracelular, 11 g son intracelulares 500 mg se intercambian en hueso y 1 kg está estable en el hueso y dientes. La ingesta diaria promedio varía entre 0,5 y 1,5 g por día. El calcio, se

absorbe principalmente en duodeno y yeyuno alto, en una ingesta promedio de 1 g diario la absorción neta es de 200 mg. Las pérdidas de calcio se producen por el sudor, donde se excreta alrededor de 100 mg/día; y por la eliminación urinaria diaria promedio que es de 200 mg por día, con variaciones en más o en menos dependiendo esencialmente de la ingesta. El equilibrio se lleva a cabo por la función renal, porque en una persona cada día se depositan y se eliminan de los huesos cantidades equivalentes de calcio.

En el plasma el calcio se encuentra en un 47% ionizado, en un 45% unido a proteínas, y el resto, un 3% como citrato y fosfato. Es el calcio ionizado el que tiene importancia fisiológica, dado que tiene una acción crítica en la excitabilidad de la acción de los nervios y la contractilidad del músculo esquelético y cardiaco. Es también importante en la función y estructura de membranas y órganos celulares⁵³⁻⁵⁸.

HIPOCALCEMIA

La hipocalcemia, es una alteración del metabolismo del calcio a partir de una disminución de los valores de calcio en sangre, que se puede presentar a través de manifestaciones clínicas del paciente y comprobable a través del análisis de laboratorio, que indica que los valores normales de calcio en la sangre, (que van de 8,5 a 10,5 mg/ml), se encuentran por debajo del mínimo. Por lo general cuando hay una expresión clínica de hipocalcemia el valor de calcio en sangre será de 8,0 o estará por debajo de 8,0 mg/ml ⁵⁹⁻⁶². El calcio sérico total se mide rutinariamente, pero hipocalcemia clínicamente relevante o "verdadera" es un nivel de calcio ionizado en suero inferior a lo normal, porque el calcio ionizado solamente es fisiológicamente activa.

Valores normales de calcio:

1. Adultos:

- Calcio total <8,4 mg/ml (2,1 mmol/L)

- Calcio ionizado <4,4 mg/ml (1,1 mmol/L)

2. Niños:

- Calcio total <8,5 mg/ml (2,1 mmol/L), <7 mg/ml (1,8 mmol/l) en el recién nacido prematuro
- Calcio ionizado <4 mg/ml (1 mmol/L)

La hipocalcemia se manifiesta clínicamente con⁵⁹:

1. Entumecimiento de los miembros.
2. Hormigueos en los dedos de la mano y de los pies.
3. Ansiedad.
4. Signo de Chvostec positivo (hipercontractilidad de los músculos faciales al estímulo).
5. Espasmo carpo pedal espontáneo, también denominado mano de partero o provocado Signo de Trousseau.
6. Arritmia hipercontractilidad del músculo cardíaco.

ENFOQUE TERAPÉUTICO DE LA HIPOCALCEMIA

Existen pocos estudios que examinen el tratamiento óptimo de la hipocalcemia. La mayoría de las recomendaciones se basan en la práctica o experiencia clínica aceptada^{59,63-65}. El tratamiento de la hipocalcemia varía según su gravedad y la causa subyacente. La gravedad de los síntomas (parestias, espasmo carpo pedal, tetania, convulsiones) y signos (signos de Chvostek o Trousseau, bradicardia, contractilidad cardíaca alterada y prolongación del intervalo QT) depende del nivel absoluto de calcio, así como de la tasa de disminución. Los pacientes con hipocalcemia aguda serán sintomáticos de los valores séricos de calcio que no causarían síntomas en pacientes con hipocalcemia crónica (p. Ej., Hipoparatiroidismo). Las manifestaciones clínicas también varían con otros factores como el pH arterial y la causa de la hipocalcemia.

- **Hipocalcemia aguda y / o sintomática severa:** Se recomienda calcio IV para pacientes sintomáticos (espasmo carpo pedal, tetania, convulsiones) y para pacientes con intervalo QT prolongado. También sugerimos calcio IV para pacientes asintomáticos con una disminución aguda del calcio corregido en suero a ≤ 7.5 mg/ml (1.9 mmol/L), quienes pueden desarrollar complicaciones graves si no son tratadas. La hipocalcemia aguda puede ocurrir cuando hay una reducción rápida y progresiva del calcio sérico.

Calcio intravenoso: Inicialmente, se puede infundir calcio intravenoso (1 o 2 g de gluconato de calcio, equivalente a 90 o 180 mg de calcio elemental, en 50 ml de dextrosa al 5% o solución salina normal) durante 10 a 20 minutos. El calcio no debe administrarse más rápidamente, debido al riesgo de disfunción cardíaca grave, incluido el paro sistólico. Los pacientes que reciben digoxina deben ser monitoreados de cerca por toxicidad aguda digital, que puede desarrollarse con la infusión de calcio. Esta dosis de gluconato de calcio aumentará la concentración sérica de calcio durante solo dos o tres horas; como resultado, debe ser seguido por una lenta infusión de calcio en pacientes con hipocalcemia persistente.

Se puede usar un 10% de gluconato de calcio (90 mg de calcio elemental por 10 ml) o un 10% de cloruro de calcio (270 mg de calcio elemental por cada 10 ml) para preparar la solución de infusión. El gluconato de calcio generalmente se prefiere porque es menos probable que cause necrosis tisular si se extravasa. Se prepara una solución IV que contiene 1 mg/ml de calcio elemental agregando 11 g de gluconato de calcio (equivalente a 1000 mg de calcio elemental) a solución salina normal o dextrosa al 5% en agua para proporcionar un volumen final de 1000 ml. Esta solución se administra a una velocidad de infusión inicial de 50 ml/hora (equivalente a 50 mg elemental/hora). La dosis se puede ajustar para mantener la concentración sérica de calcio en el extremo inferior del rango normal (con el calcio sérico corregido por cualquier anormalidad en la albúmina sérica como se indicó anteriormente). Los pacientes generalmente requieren de 0,5 a 1,5 mg/kg de

calcio elemental por hora. El calcio iv debe continuar hasta que el paciente reciba un régimen eficaz de calcio oral y vitamina D. Para pacientes con hipoparatiroidismo, calcitriol (en dosis de 0,25 a 0,5 mcg dos veces al día) y calcio oral (1 a 4 g de calcio elemental) carbonato diario en dosis divididas) debe iniciarse tan pronto como sea posible. El calcitriol es la preparación preferida de vitamina D para pacientes con hipocalcemia aguda grave debido a su rápido inicio de acción (horas). El calcio IV no está justificado como terapia inicial para la hipocalcemia asintomática.

- **Hipocalcemia levemente sintomática o crónica:** para pacientes con grados más leves de hipocalcemia aguda (concentración sérica de calcio corregida de 7,5 a 8,0 mg/ml [1,9 a 2,0 mmol/L] o una concentración sérica de calcio ionizado por encima de 3,0 a 3,2 mg/ml [0,8 mmol/L]) o para la hipocalcemia crónica, se prefiere la administración de suplementos de calcio por vía oral. Tales pacientes suelen ser asintomáticos o, a lo sumo, levemente sintomáticos. Pueden tratarse inicialmente con 1500 a 2000 mg de calcio elemental administrado como carbonato de calcio o citrato de calcio al día, en dosis divididas. Como ejemplo, el carbonato de calcio es 40% de calcio elemental, por lo que 1250 mg de carbonato de calcio contiene 500 mg de calcio elemental. La dosis de calcio elemental figura en la mayoría de las etiquetas de los suplementos. Para aquellos pacientes con grados más leves de hipocalcemia aguda y síntomas leves de irritabilidad neuromuscular, que no tienen mejoría sintomática con suplementos de calcio por vía oral, cambiamos a calcio IV.

TIROIDECTOMÍA E HIPOCALCEMIA

La hipocalcemia por hipoparatiroidismo es una de las complicaciones que puede surgir en el post operatorio de una tiroidectomía total. Lo más preocupante para el cirujano, es que preservando las glándulas paratiroides con sumo cuidado y habiendo desarrollado una buena técnica quirúrgica, la complicación es aún

factible. La literatura médica interpreta este hecho, en general, atribuyéndole la etiología al trauma, provocado por: 1) la intensidad lumínica, (luz de las lámparas de quirófano, luz frontal del cirujano), 2) al trauma directo por el roce de instrumental, 3) a la de vascularización por ligadura de vasos nutricios o por espasmo vascular sostenido. La realidad indica que el trauma quirúrgico (si las glándulas han sido correctamente conservadas) producirá en un número indeterminado de pacientes un bloqueo funcional temporario de estas glándulas, que volverán a tener un funcionamiento normal en días o semanas¹⁻⁵.

6. ESTADO DEL ARTE

La hipocalcemia transitoria que ocurre después de una tiroidectomía total es una de las complicaciones más comunes de la cirugía de tiroides reportando incidencias del 2-60%^{1-5,21-31}. El uso de PTH ha demostrado ser un indicador importante para la identificación de dichos pacientes de alto riesgo y se ha estudiado ampliamente en la literatura, algunos considerando como alto riesgo niveles de PTH <10 pg/ml²¹⁻²⁸ y Del Rio et al. reportan como grupo de alto riesgo aquellos con disminución estimada mayor al 80% de la PTH con base a un nivel prequirúrgico²⁹.

En 1998, Pattou et al² describen una serie de 1071 pacientes con tiroidectomía total o subtotal y encontraron que un nivel de PTH postoperatorio <12 pg/ml era un buen predictor de hipoparatiroidismo permanente, pero no indicaron cuánto tiempo después de la cirugía se obtuvieron estos valores.

Para el momento óptimo de la medición de la PTH postoperatoria, Lam y Kerr²⁴ en el 2003 reportan que los pacientes con un nivel de PTH menor de 8 pg/ml medido 1 hora después de la cirugía presentaron hipocalcemia clínicamente significativa, y no todos los pacientes con un nivel de PTH superior a 9 pg/ml.

Un año después Lombardi et al²¹ realizaron un estudio prospectivo de 53 pacientes con tiroidectomía total a los que se les determinó la PTH antes de la operación, al final de la operación, y a los 2, 4, 6, 24 y 48 horas postoperatorias y reportan que una PTH <10 pg/ml a las 4 y 6 horas predecían la presencia de síntomas de hipocalcemia postoperatoria con una precisión global del 98%. Del mismo autor un estudio de seguimiento del 2006 donde midieron solo la toma a las 4 horas de PTH encontraron que un valor <10 pg/ml era 80% sensible para detectar la hipocalcemia ⁶⁶.

En el 2007 Sywak et al.²² presentan una serie de 100 pacientes después de una tiroidectomía total y correlacionaron los valores de PTH a las 4 y 23 horas postoperatorias sin encontraron significancia estadística entre estas, así como entre diferentes puntos de cortes de PTH (<3, 10 y 20 pg/ml) para predecir la hipocalcemia postoperatoria. Ellos concluyen que un único nivel de PTH <10 pg/ml extraído 4 horas después de la operación, que proporcionó una sensibilidad del 90% y una especificidad del 84% en la predicción de hipocalcemia postoperatoria.

Las Australian Endocrine Guidelines³¹ publicadas en 2007, adoptaron las recomendaciones de Lombardi y colegas para estandarizar la obtención de un nivel de PTH 4 horas después de una tiroidectomía.

Grodski y colaboradores¹⁴ en el mismo año, afirman en su revisión que tanto los valores absolutos como el descenso de PTH pueden emplearse con una exactitud similar y que, aunque parecidos, los niveles varían entre instituciones.

Carr et al.²⁸ en el 2014 muestran una corte de 77 pacientes a los que se les midió PTH a las 4 y 24 horas. De estos el 26% presentaron un PTH a las 4 horas <10 pg/ml y de estos el 90% presentaron una PTH a las 24 horas menor a 10 pg/ml, a estos pacientes se suplementó con calcio. Reportan una sensibilidad del 98% y una especificidad del 90% para la realización de una PTH a las 4 horas no diferente significativamente con la tomada a las 24 horas (sensibilidad de 98% y especificidad del 86%).

En el mismo año AlQahtani et al.²³ en una corte de 149 pacientes prospectiva a quienes midieron la PTH a la 1, 6 y 24 horas post operatorias, encontraron que el 25,7% de los pacientes presentaron hipocalcemia a las 24 horas post tiroidectomía y que la sensibilidad y especificidad de la PTH a 1 hora del post operatorio predijo dicha hipocalcemia con una sensibilidad y especificidad del 89 y 100%

respectivamente.

Un segundo modelo planteado por Del Rio y col.²⁹ en un estudio prospectivo publicado en el 2010, estimó el riesgo en base al cálculo del porcentaje de disminución de la PTH a las 6 horas respecto a un basal prequirúrgico. Encontraron que el 16,7% de los pacientes presentaron hipocalcemia y tomando como punto de corte una disminución de PTH >80%, la sensibilidad estimada fue del 100% y la especificidad del 87%.

La amplia variabilidad de los predictores para el desarrollo de hipocalcemia en todos los centros sugiere que la medición de la PTH en cualquier momento en el período postoperatorio puede ser un predictor confiable de hipocalcemia. En este estudio se busca determinar cuál es el momento ideal para medición de niveles de PTH como predictor de hipocalcemia en pacientes post tiroidectomía total.

7. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el momento óptimo para la medición de la Parathormona como predictor de hipocalcemia y necesidad de suplementación de calcio, en pacientes sometidos a tiroidectomía total entre abril de 2016 y febrero de 2018 en dos instituciones de la ciudad de Popayán, teniendo en cuenta como grupos de riesgo un valor de parathormona <10 pg/ml o una disminución $>80\%$ con respecto al nivel prequirúrgico?

8. OBJETIVOS

7.1. OBJETIVO GENERAL:

Determinar el momento óptimo para toma de parathormona como predictor de hipocalcemia post tiroidectomía total, teniendo en cuenta como grupos de riesgo un valor de parathormona <10 pg/ml o una disminución >80% con respecto al nivel prequirúrgico, en pacientes intervenidos entre abril de 2016 y febrero de 2018 en dos instituciones de la ciudad de Popayán.

7.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Caracterizar sociodemográfica y clínicamente la población objeto del estudio.
2. Describir los niveles secuenciales posoperatorios a las 0, 2, 4 y 12 horas de PTH y los de calcio a las 12 horas.
3. Identificar los pacientes a riesgo de hipocalcemia en base al nivel de PTH y el porcentaje de disminución de la misma para cada hora.
4. Realizar seguimiento a las pacientes en búsqueda de presencia de hipocalcemia sintomática y correlacionarla con los niveles reportados de parathormona.
5. Correlacionar los datos obtenidos de las diferentes mediciones postquirúrgicas y el nivel a los 3 meses de PTH y de acuerdo con la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la prueba determinar cuál es el momento óptimo para detectar pacientes con riesgo de hipocalcemia transitoria.

9. METODOLOGÍA

9.1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio Test diagnóstico de mediciones seriadas, prospectivo, longitudinal, con fin pronóstico en el cual se determinará el momento óptimo para toma de PTH temprana como predictor de desarrollo de hipocalcemia en el post operatorio y la consecuente necesidad de suplementación con calcio.

9.2. POBLACIÓN

Para poder considerar caso como tal e incluirlo en el presente estudio este debió cumplir con los siguientes criterios:

- ***Criterios de inclusión***

Pacientes mayores de 18 años, sometidos a tiroidectomía total, primera intervención en las instituciones y en el tiempo determinado para el estudio.

- ***Criterios de exclusión***

- ✓ Alteración de niveles de Calcio o PTH preoperatorio.
- ✓ Presencia simultánea de hiperparatiroidectomía o Hiperplasia de paratiroides.
- ✓ Presencia de insuficiencia renal severa (TFG < 30 ml/min) o creatinina >2 mg/ml.
- ✓ Tratamiento que interfieren con el calcio: Bifosfonatos, litio, anticonvulsivantes.

- ✓ Pacientes en quien no se tenga la totalidad de muestras requeridas por el estudio.
- ✓ Pacientes que se pierdan en el seguimiento postoperatorio a 3 meses.

9.3. TAMAÑO DE LA MUESTRA

De acuerdo a estadísticas obtenidas de las dos instituciones, se aproximó un número de 50 pacientes para el tiempo de investigación.

9.4. TIPO DE MUESTREO

Muestreo no probabilístico, por conveniencia. Todos los ingresados para tiroidectomía total según criterios de inclusión y exclusión.

10. VARIABLES

| DIAGNÓSTICO CLÍNICO | | | | | | |
|--|--|----------------------|-----------------------|---|--|--|
| NOMBRE VARIABLE | DEFINICIÓN CONCEPTUAL | TIPO VARIABLE | NIVEL MEDICIÓN | DEFINICIÓN OPERACIONAL | INDICADOR ESTADÍSTICO | PREGUNTA EN EL INSTRUMENTO |
| <i>Diagnóstico Clínico</i> | Patología por la cual se indica la tiroidectomía total | Categoría | Nominal | Benigna o Maligna | Frecuencias, proporciones | ¿Qué diagnóstico clínico indica la intervención? Descríbalo. |
| VARIABLES DEL PREOPERATORIO | | | | | | |
| NOMBRE VARIABLE | DEFINICIÓN CONCEPTUAL | TIPO VARIABLE | NIVEL MEDICIÓN | DEFINICIÓN OPERACIONAL | INDICADOR ESTADÍSTICO | PREGUNTA EN EL INSTRUMENTO |
| <i>Nivel de Parathormona Pre quirúrgico</i> | Valor sérico de la parathormona en sangre en el pre quirúrgico | Cuantitativa | Razón | Valor reportado por el laboratorio de referencia de la hormona | Medidas de tendencia central y de dispersión | ¿Cuál es el valor reportado de parathormona? |
| <i>Nivel de Calcio Ionizado en sangre Pre quirúrgico</i> | Valor sérico de calcio ionizado en sangre en el pre quirúrgico | Cuantitativa | Razón | Valor reportado por el laboratorio de referencia de calcio ionizado | Medidas de tendencia central y de dispersión | ¿Cuál es el valor reportado de calcio ionizado? |

| <i>Comorbilidades</i> | Enfermedades coexistentes en el paciente | Categórica | Nominal | Enfermedades coexistentes | Frecuencias, proporciones | ¿Sufrir de alguna enfermedad adicional? |
|--|---|----------------------|-----------------------|--|--|--|
| VARIABLES DE LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA | | | | | | |
| NOMBRE VARIABLE | DEFINICIÓN CONCEPTUAL | TIPO VARIABLE | NIVEL MEDICIÓN | DEFINICIÓN OPERACIONAL | INDICADOR ESTADÍSTICO | PREGUNTA EN EL INSTRUMENTO |
| <i>Tiempo de intervención quirúrgica</i> | Tiempo en minutos que duró la cirugía, desde la incisión hasta cierre de piel | Cuantitativa | Razón | Minutos empleados | Medidas de tendencia central y de dispersión | ¿Tiempo quirúrgico? |
| <i>Tipo de Cirugía</i> | Tipo de intervención quirúrgica a la cual se sometió a la paciente | Categórica | Nominal | Tiroidectomía total, vaciamiento ganglionar, tipo de vaciamiento | Frecuencias, proporciones | ¿Tipo de intervención quirúrgica practicada? |
| <i>Abordaje Quirúrgico</i> | Tipo de incisión | Categórica | Nominal | Tensión arterial media en mmHg | Frecuencia, proporciones | ¿Cuál incisión se practicó? |
| <i>Hallazgos quirúrgicos</i> | Descripción quirúrgica dada por el cirujano tratante | Categórica | Nominal | Tamaño, compromiso regional, ganglios | Frecuencia, proporciones | ¿Hallazgos descritos? |

| | | | | | | |
|--|--|----------------------|-----------------------|---|--|---|
| | | | | afectados, adherencias a otras estructuras | | |
| <i>Número de glándulas paratiroides preservadas o trasplantadas en la intervención</i> | Número de Glándulas paratiroides descritas preservadas durante la intervención | Cuantitativa | Razón | Número de glándulas | Frecuencia, proporciones | ¿Glándulas paratiroides preservadas descritas? |
| VARIABLES DEL POSTQUIRURGICO | | | | | | |
| NOMBRE VARIABLE | DEFINICIÓN CONCEPTUAL | TIPO VARIABLE | NIVEL MEDICIÓN | DEFINICIÓN OPERACIONAL | INDICADOR ESTADÍSTICO | PREGUNTA EN EL INSTRUMENTO |
| <i>Nivel de Parathormona Post quirúrgico Inmediato PTH0</i> | Valor sérico de la parathormona en sangre una vez se cierre la incisión | Cuantitativa | Razón | Valor cuantitativo reportado por el laboratorio de referencia de la hormona | Medidas de tendencia central y de dispersión | ¿Cuál es el valor reportado de parathormona al cierre de la incisión? |
| <i>Nivel de Parathormona a las 2 horas</i> | Valor sérico de la parathormona en sangre a las 2 horas | Cuantitativa | Razón | Valor reportado por el laboratorio de | Medidas de tendencia central y de dispersión | ¿Cuál es el valor reportado de parathormona a las |

| | | | | | | |
|--|--|--------------|-------|---|--|--|
| <i>PTH2</i> | de terminada la cirugía | | | referencia de la hormona | | 2 horas? |
| <i>Nivel de Parathormona a las 4 horas PTH4</i> | Valor sérico de la parathormona en sangre a las 4 horas de terminada la cirugía | Cuantitativa | Razón | Valor reportado por el laboratorio de referencia de la hormona | Medidas de tendencia central y de dispersión | ¿Cuál es el valor reportado de parathormona a las 4 horas? |
| <i>Nivel de Parathormona a las 12 horas PTH12</i> | Valor sérico de la parathormona en sangre a las 12 horas de terminada la cirugía | Cuantitativa | Razón | Valor reportado por el laboratorio de referencia de la hormona | Medidas de tendencia central y de dispersión | ¿Cuál es el valor reportado de parathormona a las 12 horas? |
| <i>Nivel de Calcio Ionizado en sangre 12 horas</i> | Valor sérico de calcio ionizado en sangre a las 12 horas | Cuantitativa | Razón | Valor reportado por el laboratorio de referencia de calcio ionizado | Medidas de tendencia central y de dispersión | ¿Cuál es el valor reportado de calcio ionizado a las 12 horas? |

SÍNTOMAS DE HIPOCALCEMIA

| NOMBRE VARIABLE | DEFINICIÓN CONCEPTUAL | TIPO VARIABLE | NIVEL MEDICIÓN | DEFINICIÓN OPERACIONAL | INDICADOR ESTADÍSTICO | PREGUNTA EN EL INSTRUMENTO |
|------------------------|------------------------------|----------------------|-----------------------|-------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| <i>Parestesias</i> | Sensación o conjunto | Categórica | Nominal | Si o no | Proporción | ¿Refiere el paciente |

| | | | | | | |
|------------------------------------|---|------------|---------|---------|------------|--|
| | de sensaciones anormales de cosquilleo, calor o frío que experimentan en la piel | | | | | parestesias en el seguimiento en el posoperatorio? Tiempo de aparición en el posoperatorio |
| <i>Disestesias.</i> | Trastorno de la sensibilidad, en especial de la táctil, que puede corresponder a una disminución, a una exageración o a la suscitación de una sensación desagradable por parte de un estímulo normal. | Categórica | Nominal | Si o no | Proporción | ¿Refiere el paciente disestesias en el seguimiento en el posoperatorio? Tiempo de aparición en el posoperatorio |
| <i>Hiporreflexia osteotédinosa</i> | Acto que se produce involuntariamente, como una respuesta | Categórica | Nominal | Si o no | Proporción | ¿Se encuentra signos de hiporeflexia al |

| | | | | | | |
|---------------------------|---|------------|---------|---------|------------|---|
| | inconsciente a un estímulo externo | | | | | examen físico? |
| <i>Irritabilidad</i> | Afecto irritable anormal en el paciente | Categórica | Nominal | Si o no | Proporción | ¿Se encuentra irritable el paciente? |
| <i>Signo de Chevostek</i> | Respuesta espasmódica de algunos grupos musculares ante la estimulación mecánica del VII par craneano | Categórica | Nominal | Si o no | Proporción | ¿Se encuentra signos de chevostek en el paciente? |
| <i>Signo de Trousseau</i> | Espasmo carpo pedal: flexión de la muñeca y de las articulaciones metacarpofalángicas hiperextensión de los dedos y flexión del dedo pulgar sobre la palma de la mano | Categórica | Nominal | Si o no | Proporción | ¿Se encuentra signos de trousseau en el paciente? |

| | | | | | | |
|---------------------|--|------------|---------|---------|------------|--|
| | por compresión mecánica de la arteria braquial | | | | | |
| <i>Opistótonos</i> | Postura anormal causada por fuertes espasmos musculares que afecta principalmente los músculos de la postura | Categórica | Nominal | Si o no | Proporción | ¿Se encuentra Opistótonos en el paciente? |
| <i>Convulsiones</i> | Contracción involuntaria y patológica de un músculo o grupo muscular | Categórica | Nominal | Si o no | Proporción | ¿Ha presentado convulsiones el paciente atribuibles a la hipocalcemia? |
| <i>Shock</i> | Estado fisiopatológico generado por un inadecuado aporte de sangre a los tejidos. | Categórica | Nominal | Si o no | Proporción | ¿Se encuentra en estado de shock el paciente atribuible a la hipocalcemia? |

| | | | | | | |
|--|---|--------------|---------|--|--|--|
| <i>Egreso con suplementación de calcio</i> | Al egreso del paciente se indicó suplementación de calcio | Categórica | Nominal | Si o no | Proporción | ¿Se envió al egreso con suplementación de Calcio? |
| <i>Requerimiento de UCI</i> | Cantidad de días que el paciente permaneció en unidad de cuidados intensivos durante su hospitalización | Cuantitativa | Razón | Días de estadía en UCI | Medidas de tendencia central y de dispersión (media, de, rango, valor mínimo y máximo) | ¿Cuántos días estuvo el paciente hospitalizado en uci? |
| <i>Informe de anatomía patológica</i> | Informe arrojado posterior a estudio anatomopatológico | Categórica | Nominal | Patología benigna o maligna y sus posibles calcificaciones | Frecuencia, proporción | ¿Cuál es el resultado anatomopatológico obtenido? |
| <i>Estancia hospitalaria</i> | Días que permaneció el paciente hospitalizado desde su ingreso hasta su egreso sin importar la | Cuantitativa | Razón | Días de estancia hospitalaria | Medidas de tendencia central y de dispersión | ¿Cuántos días estuvo hospitalizado el paciente? |

| | | | | | | |
|--|--|--------------|---------|---|--|--|
| | condición de este. | | | | | |
| <i>Condición al egreso</i> | Estado vital en el cual el paciente sale de la institución prestadora de salud | Categórica | Nominal | Vivo o muerto | Proporción, frecuencia | ¿El paciente se egresó vivo o muerto? |
| <i>Niveles de PTH a los 3 meses</i> | Valor sérico de la paratohormona en sangre a los 3 meses de terminada la cirugía | Cuantitativa | Razón | Valor cuantitativo reportado por el laboratorio de referencia de la hormona | Medidas de tendencia central y de dispersión (media, rango, valor mínimo y máximo) | ¿Cuál es el valor reportado de parathormona a los 3 meses? |
| <i>Continuación de la suplementación de calcio</i> | Continúa necesitando suplementación de calcio | Categórica | Nominal | Si o no | Proporción | ¿Continúa necesitando suplementación de calcio? |

11. PROCESO PARA LA RECOLECCIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE LA INFORMACIÓN

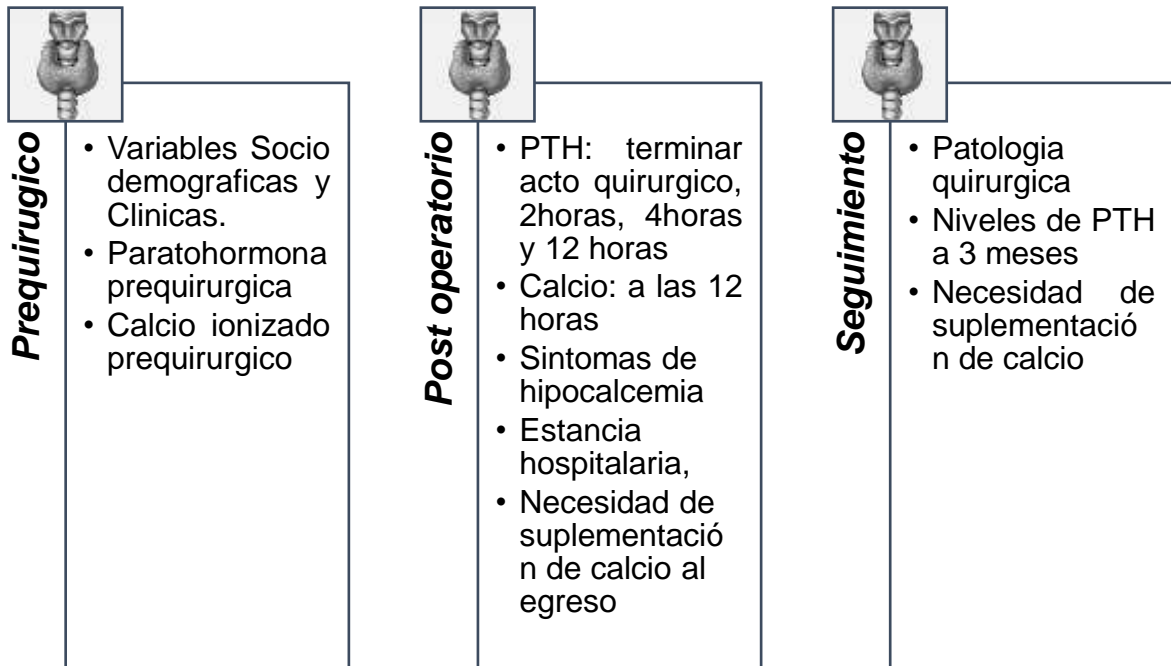
La realización del proyecto tuvo en cuenta una etapa prequirúrgica, intraoperatoria y postquirúrgica, una vez fue considerado el caso para el estudio, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión. En la etapa prequirúrgica se recogieron las variables sociodemográficas como son Edad, Género, Procedencia, Estado civil, Etnia y variables clínicas como el diagnóstico por el cual va a ser intervenido. En la etapa inicial se tomó una muestra de sangre preoperatoria para determinar los niveles basales de calcio y PTH.

En la etapa postquirúrgica se tuvo en consideración la toma de las siguientes muestras: tras cerrar la incisión quirúrgica y antes de despertar al paciente, denominada como PTH0. Así mismo las variables correspondientes a el tipo de cirugía, tiempo de intervención quirúrgica, tipo de abordaje, hallazgos quirúrgicos, número de glándulas paratiroides preservadas o trasplantadas en la intervención, las medidas secuenciales: PTH 2 horas (PTH2), 4 horas (PTH4) y a las 12 horas (PTH12), seguimiento de niveles de calcio a las 12 horas. De igual manera se interrogó al paciente sobre la presencia o no de síntomas de hipocalcemia: Leve: Parestesias, disestesias, hiporeflexia, irritabilidad. Moderados: Signo de Chevostek o Trousseau, Graves: Opistótonos, tetania, convulsiones. Se consignará datos de tiempo en UCI, tiempo de hospitalización y egreso con suplementación de calcio-calcitriol.

Finalmente, se incluyeron datos de la anatomía patología resultante y valores de seguimiento de PTH a los 3 meses, así como la necesidad de continuar con suplementación de calcio a este periodo.

Los niveles de PTH intacta se analizaron con el **LIAISON® N-TACT® PTH Gen II**

(REF 317910) y el calcio a analizar será el calcio iónico que es el metabólicamente activo.



Modelo a seguir:

1. Detección de caso probable.
2. Aplicación de criterios de inclusión y exclusión para determinar casos para el estudio.
3. Indagación de variables sociodemográficas y toma de paraclínicos previa intervención quirúrgica: Parathormona y calcio ionizado.
4. Programación quirúrgica.
5. En la intervención se tuvo en consideración:
 - a. Toma de primer muestra de PTH antes de la intervención quirúrgica como basal preoperatorio: La muestra se tomó asépticamente por punción venosa de miembro superior derecho sin torniquete en tubo

amarillo (Tubo para serología, sin anticoagulante, con gel separador, en vidrio con fondo de doble espesor, con el interior recubierto de silicona y activador de coágulo, con un volumen aproximado de aspiración de 6,0 ml, de 13 x 100 mm, con tapa de seguridad HEMOGARD y tapón siliconado hemorrepeleante.) La muestra se transportó inmediatamente a una centrífuga para separación del plasma. Una vez realizado esto se llevó al laboratorio de referencia para procesamiento de la muestra. En caso de que la muestra no se pudiera transportar inmediatamente, se congeló a -20°C y se transportó al laboratorio antes de 48 horas. Se tomaron las muestras secuenciales a las 0 (tras cerrar la incisión quirúrgica), 2, 4 y 12 horas siguiendo los parámetros ya descritos.

- b. Toma de niveles de Calcio ionizado antes de la intervención quirúrgica y a las 12 horas después de la cirugía: igualmente por punción venosa de miembro superior, se tomó en tubo con tapón rojo (Tubo para serología, sin anticoagulante, en plástico, transparencia cristal, con el interior recubierto de silicona y activador de coágulo, con un volumen aproximado de aspiración de 4,0 ml, de 13 x 75 mm, con tapa de seguridad HEMOGARD y tapón siliconado hemorrepeleante).
6. Descripción de variables correspondientes a el tipo de cirugía, tiempo de intervención quirúrgica, tipo de abordaje, hallazgos quirúrgicos, número de glándulas paratiroides preservadas o trasplantadas en la intervención.
7. Seguimiento de presencia o no de síntomas de hipocalcemia: Leve: Parestesias, disestesias, hiporeflexia, irritabilidad. Moderados: Signo de Chevostek o Trousseau, Graves: Opistótonos, tetania, convulsiones.
8. Seguimiento a los 3 meses para consecución de resultado anatomopatológico y verificación de valores de PTH a los 3 meses
9. Inserción de información recogida en base de datos y análisis de la información en el programa SPSS versión 24.

1. Descripción de la prueba Parathormona

Para este ensayo se puede utilizar suero humano, suero SST y plasma con EDTA y heparina de litio. La sangre debe recolectarse asépticamente por punción venosa. Las muestras de suero deben dejarse coagular; el suero ha de separarse del coágulo lo antes posible. Las muestras de plasma deben centrifugarse; el plasma ha de retirarse de las células inmediatamente después de la centrifugación. Antes del ensayo, clarifique por filtración o centrifugación las muestras que presenten material en suspensión, turbidez, lipemia o restos de eritrocitos. No deben analizarse las muestras muy hemolizadas o lipémicas, ni las que contengan partículas o presenten una evidente contaminación microbiana. Compruebe la existencia de burbujas de aire en la muestra y elimínelas antes del ensayo.

La correcta manipulación de las muestras es crucial para garantizar la integridad de la PTH intacta. Las muestras de suero, suero SST y plasma con EDTA y heparina de litio permanecen estables a temperatura ambiente durante un máximo de 8 horas. Las muestras deben guardarse a una temperatura de 2-8 °C cuando se vayan a utilizar en las 48 horas siguientes a la extracción; de lo contrario habrá que distribuir las partes alícuotas y congelarlas (-20 °C o menos). Si las muestras se han guardado congeladas, agítelas con cuidado antes de realizar el ensayo. Las muestras pueden congelarse y descongelarse hasta 4 veces. No almacene las muestras en congeladores de descongelación automática. La correcta manipulación de las muestras es crucial para garantizar la integridad de la PTH intacta.

Para el envío, utilice contenedores estériles y empaque las muestras siguiendo las normas gubernamentales relativas al transporte de agentes etiológicos. Las muestras llegan a su destino conforme a las normas siguientes:

- a. No envíe suero junto con el coágulo ni muestras de plasma junto con las células.

- b. El suero y el plasma deben separarse del coágulo/células, congelarse a -20 °C o menos y enviarse con hielo seco.
- c. El nivel de temperatura durante todo el proceso de envío no debe ser más alto de -20°C. El volumen mínimo necesario para analizar la muestra en el analizador es de 300 µL por prueba 150 µL de muestra + 150 µL de volumen muerto (volumen que queda en el fondo del tubo de la alícuota y que el instrumento no puede aspirar).

2. Selección y capacitación del equipo a recolectar la información:

Previo al inicio del estudio se realizó una capacitación de los ejecutores que permitió determinar las dificultades a la hora de llenar el formato establecido y su respectiva solución. Una vez se probó su capacitación, se procedió con la prueba piloto que permitirá evidenciar debilidades con la aplicación del instrumento para resolverlas previo inicio de la investigación.

Al identificar el caso, se explicó los objetivos de la investigación y la importancia de la misma para los pacientes, así como los procedimientos que se ejecutarían, se leyó el consentimiento informado y se obtuvo la firma de este previo a la cirugía. El ambiente en el cual se aplicaron estos formatos será en los servicios de consulta externa y cirugía en que se encuentren los pacientes lo cual garantizó la privacidad y tranquilidad de los mismos.

3. Procesamiento de la información y control de calidad de los datos

Se hizo control de calidad de los datos mediante la capacitación del personal a recoger los datos, el uso de un laboratorio de referencia para la medición de la PTH con igual sistema de medición, revisión y confirmación de los datos. Asimismo, la inclusión de la información en una base de datos (Microsoft Excel), momento en el cual se hizo un nuevo control y verificación de la información. Posteriormente se llevó al programa SPSS V24, en el que finalmente se efectuó el análisis de la información.

4. Plan de análisis:

Una vez se obtuvo las diferentes variables de interés para el estudio, entre ellas la variable de exposición principal (Niveles seriados de PTH), fueron analizadas individualmente desde el punto de vista exploratorio para mirar la normalidad de su distribución, se identificaron valores extremos que pudieran incidir en el resultado, al igual que valores perdidos y se describió la población de acuerdo a las características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas.

Se midieron niveles de calcio ionizado prequirúrgico y a las 12 horas tomando como valores en rango de normalidad aquellos que se encuentran entre 1,12-1,33 mmol/L. Se tomaron los niveles de PTH en el prequirúrgico, al cierre de la incisión quirúrgica (0 horas), 2, 4 y 12 horas del postquirúrgico, así como una muestra de control a los 3 meses. El análisis de la PTH se procesó en equipo LIAISON N-TACT PTH Gen II por inmunoensayo quimioluminiscente in vitro, tomando como niveles normales valores entre 22,2-108,9 pg/ml. De igual forma se documentaron hallazgos en el intraoperatorio, hospitalización, manifestaciones clínicas de hipocalcemia y necesidad de suplementación de calcio en un seguimiento hasta el día posterior a la intervención.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos se analizaron usando el paquete estadístico SPSS (Versión 24, SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Para la descripción de la población se emplearon medidas de tendencia central, dispersión y proporciones. Se dividió a la población en pacientes de alto riesgo de hipocalcemia si la PTH fue menor a 10 pg/ml o con un descenso >80% con respecto al nivel basal para cada hora definida y se estimó sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo (VPP y VPN) para determinar el momento idóneo para la toma de la prueba. El nivel de significación estadística se estableció en $p < 0,05$.

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS



TIEMPO ÓPTIMO PARA MEDICIÓN DE PARATHORMONA COMO PREDICTOR DE HIPOCALCEMIA EN PACIENTES POST TIROIDECTOMÍA TOTAL

INFORMACIÓN GENERAL

1. Número consecutivo de la encuesta: _____
2. Institución de Ingreso: HUSJ: _____ CLE: _____
3. Identificación: _____

DATOS EPIDEMIOLOGICOS

4. Edad: _____ Años
5. Género: F: _____ M: _____
6. Estado civil: Soltero: _____ Casado: _____ U. Libre: _____ Separado: _____ Viudo: _____
7. Procedencia: Rural: _____ Urbano: _____
8. Estrato socioeconómico: 1: _____ 2: _____ 3: _____ 4: _____ 5: _____ 6: _____
9. Nivel educativo: Ninguno: _____ primaria: _____ Secundaria: _____ Tecnológico: _____ Profesional: _____ Posgrado: _____
10. Etnia: Indígena: _____ Caucásica: _____ Afrocolombiana: _____ Mestizo: _____ Otro: _____

CONDICIÓN PREQUIRURGICA

11. Diagnóstico clínico: _____

12. Comorbilidades: _____

13. Nivel de Calcio Ionizado en sangre Prequirúrgico: _____
14. Nivel de Parathormona Prequirúrgico: _____

INTERVENCIÓN QUIRURGICA

15. Tiempo de intervención quirúrgica: _____
16. Tipo de Cirugía: _____

17. Abordaje quirúrgico: _____

18. Hallazgos quirúrgicos: _____

38

19. Número de glándulas paratiroides preservadas o trasplantadas en la intervención: 1: __ 2: __ 3: __ 4: __ 5: __ 6: __

MEDIDAS POSTQUIRURGICAS

20. Nivel de Paratohormona Post quirúrgico Inmediato: _____

21. Nivel de Paratohormona a las 2 horas: _____

22. Nivel de Paratohormona a las 4 horas: _____

23. Nivel de Paratohormona a las 12 horas: _____

24. Nivel de Calcio Ionizado en sangre 12 horas: _____

SINTOMAS DE HIPOCALCEMIA

25. Parestesias: Si: __ No: __

26. Disestesias: Si: __ No: __

27. Hiporreflexia osteotendinosa: Si: __ No: __

28. Irritabilidad: Si: __ No: __

29. Signo de Chevostek: Si: __ No: __

30. Signo de Trousseau: Si: __ No: __

31. Opistótonos: Si: __ No: __

32. Convulsiones: Si: __ No: __

33. Shock: Si: __ No: __

DATOS ADICIONALES

34. Requerimiento de UCI: Si: __ No: __ Cuántos: ____

35. Informe de anatomía patológica: _____

36. Estancia hospitalaria: _____ días: _____

37. Condición al egreso: Vivo: ____ Muerto: ____

38. Egreso con suplementación de calcio: Si: __ No: __

39. Nivel de Paratohormona a los 3 meses: _____

FECHA: _____

ENCUESTADOR: _____

12. CRONOGRAMA

| ACTIVIDAD | ENERO - DICIEMBRE DE 2015 | ENERO- FEBRERO 2016 | ABRIL2016 JUNIO 2017 | DICIEMBRE 2017 MAYO 2018 | JUNIO 2018 | JUNIO 2018 |
|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------|-------------------------|-----------------------------------|------------|------------|
| ELABORACIÓN ANTEPROYECTO | | | | | | |
| PRUEBA PILOTO | | | | | | |
| TRABAJO DE CAMPO | | | | | | |
| ANÁLISIS DE INFORMACIÓN | | | | | | |
| ELABORACIÓN DE ARTÍCULO | | | | | | |
| PRESENTACIÓN INFORME FINAL | | | | | | |

13. PRESUPUESTO

Para la realización de esta investigación se ha calculado el siguiente presupuesto.

| RUBROS | RECURSOS PROPIOS | UNIVERSIDAD DEL CAUCA | | LABORATORIO MARTHA PERDOMO | | TOTAL |
|---------------------------------|------------------|-----------------------|------------|----------------------------|------------|------------|
| | | EFFECTIVO | ESPECIE | EFFECTIVO | ESPECIE | |
| Personal | 25.000.000 | 0 | 16.800.000 | 0 | 16.800.000 | 58.600.000 |
| Equipos | 550.000 | 0 | 0 | 0 | 0 | 550.000 |
| Software | | | 3.000.000 | | | 3.000.000 |
| Materiales | 250.000 | 0 | 0 | 0 | 0 | 250.000 |
| Impresos y Publicaciones | 200.000 | 0 | 0 | 0 | 0 | 200.000 |
| Servicios técnicos | 0 | 0 | 0 | 0 | 10.600.000 | 10.600.000 |
| Capacitación | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Viajes | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Salidas de campo | 750.000 | 0 | 0 | 0 | 0 | 750.000 |
| Comunicación y Transporte | 200.000 | 0 | 0 | 0 | 0 | 200.000 |
| Transferencias | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>Subtotal costos directos</i> | 26.950.000 | 0 | 19.800.000 | 0 | 27.400.000 | 73.150.000 |
| Administración | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| TOTAL | 26.950.000 | 0 | 19.800.000 | 0 | 16.800.000 | 73.150.000 |

14. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio se realizó en seres humanos aplicando los principios fundamentales de la ética; no maleficencia, beneficencia, autonomía y justicia con el objetivo de guiar el desarrollo de conductas dentro del proceso de investigación, a la luz de que prevalezca el criterio del respecto a la dignidad de cada individuo, la protección de sus derechos y su bienestar por lo que se protegió la privacidad del individuo, sujeto de investigación.

- 1. Principio de Beneficencia:** Los resultados tendrán como beneficiarios a los pacientes sometidos a tiroidectomía total por cualquier causa. Se espera generar conocimiento que contribuya a determinar el tiempo oportuno de medición de la PTH que justifique la implementación de la misma a un tiempo determinado como predictor de hipocalcemia para realizar intervenciones tempranas y disminuir la incidencia de hipocalcemia sintomática y la administración innecesaria de calcio a pacientes sin riesgo.
- 2. Principio de no maleficencia:** En el presente proyecto se garantizará la confidencialidad de la información obtenida de las historias clínicas, la confidencialidad en el manejo de registros clínicos estará a cargo del investigador principal y contará con el aval del Comité de Ética de la institución donde se realizará el estudio (HUSJ). Con el fin de asegurar confidencialidad se omitirán nombres de las personas que suministren la información según artículo 8 de la resolución 8430, los datos de los registros serán manejados por número consecutivo y el número de la HC será encriptado, el uso de la información del estudio será estrictamente para los fines de la investigación y serán custodiados por el investigador principal.
- 3. Principio de autonomía:** Los pacientes serán libres de elegir si desean o no participar en el estudio, por tal motivo se les solicitará consentimiento informado.

- 4. Principio de Justicia:** La no aceptación de participar en la investigación no tendrá ninguna repercusión sobre la calidad de la atención. En el estudio no se publicarán nombres ni números de historia; se mantendrán en reserva y únicamente serán conocidos por el investigador. Los resultados serán reportados anónimamente y de manera que no exista forma alguna de identificación a fin de proteger la privacidad del paciente.
- 5. Respeto a los investigadores y la investigación:** El equipo de investigación cuenta con la suficiente idoneidad, calidad y trayectoria para desarrollar la investigación, no presenta conflictos de interés, tiene un alto grado de compromiso y respaldo institucional. El interés de los investigadores será principalmente de aporte al conocimiento en esta área, además del reconocimiento académico por los logros que se obtengan. La investigación: El diseño y la metodología del proyecto responden a la rigurosidad científica establecida por la academia, lo que garantiza la validez de los resultados con las limitantes que puedan tener este tipo de estudios.
- 6. Consentimiento informado.** Se obtendrá consentimiento informado de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión para la investigación, además se solicitará permiso institucional de la ESE participante, respetando el derecho que tienen a la confidencialidad de sus bases de datos (Hospital nivel III San José de Popayán y Clínica La Estancia).
- 7. Clasificación de las investigaciones:** De acuerdo con el Artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud hoy Ministerio de la Protección Social, en la cual se establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, el estudio se clasifica como investigación con riesgo mayor que el mínimo riesgo, dado que los datos proceden directamente del paciente y que se requieren tomas seriadas de sangre con frecuencia mayor a 2 veces por semana. Los datos que se obtengan de esta investigación serán de suma importancia para el establecimiento de protocolos claros de manejo posoperatorio de pacientes sometidos a tiroidectomía total.

TIEMPO ÓPTIMO PARA MEDICIÓN DE PARATHORMONA COMO PREDICTOR DE HIPOCALCEMIA EN PACIENTES POST TIROIDECTOMÍA TOTAL

CONSENTIMIENTO INFORMADO

INFORMACIÓN

El siguiente proyecto denominado tiempo óptimo para medición de parathormona como predictor de hipocalcemia en pacientes post tiroidectomía total a desarrollarse entre abril de 2016 y febrero de 2018 en el Hospital Universitario San José y la Clínica La Estancia de Popayán, en el cual se encuentran como investigador principal la Doctora JENITH LAGOS CASTRO, Residente de Cirugía General de la Universidad del Cauca, identificada con cédula de ciudadanía No. 1.085.276.372 de Pasto, teléfono celular No. 3113599305. Como tutor Científico el Dr. JORGE AUGUSTO HERRERA Cirujano General, docente de la Universidad del Cauca.

Justificación: La hipocalcemia (descenso de los niveles de calcio en la sangre) transitoria se considera la principal complicación de cirugía de tiroides causada por un compromiso de vascularización de las glándulas paratiroides o por la resección inadvertida. Se presenta cerca del 20 - 30% de los procedimientos y representa una causa de prolongación de estancia hospitalaria, toma de mediciones seriadas de exámenes y necesidad de suplementación con calcio. Ya se ha determinado que el descenso de la Hormona Paratiroidea (producida en las paratiroides) es un medidor eficaz para detección de hipocalcemia posoperatoria; sin embargo, no es claro cuál es el momento óptimo para la toma de la misma.

Propósito: Determinar el momento óptimo para medición de la hormona paratiroidea posterior a la realización de la tiroidectomía total

Procedimiento: Teniendo en cuenta que a usted se le practicara una tiroidectomía

total por las causas ya explicadas por el médico tratante, se le invita a participar en esta investigación en la cual se hará la recolección de información básica (edad, género, procedencia, raza) y se realizará mediciones secuenciales de niveles de calcio y de parathormona antes y después de la intervención, así como seguimiento de la presencia de síntomas de hipocalcemia, información que nos permitirá lograr el objetivo propuesto. La secuencialidad a seguir para la medición en sangre es la siguiente:

1. Toma de primera muestra antes de la cirugía, tras cerrar la incisión quirúrgica y a las 2, 4 y 12 para medición de la parathormona en sangre.
2. Toma de niveles de Calcio ionizado antes de la cirugía y a las 12 horas.

Riesgos: La protección de la información que se va a llevar a cabo por parte del investigador principal, se respetará la confidencialidad, la información del cuestionario será identificado con un código para proteger su nombre y datos personales. La información obtenida de este estudio que pueda identificarle será sólo aportada al investigador principal, quienes podrán tener acceso a la historia clínica si es necesario. Los resultados de este estudio pueden ser divulgados en eventos nacionales y/o internacionales ó ser publicados en revistas científicas sin identificarlo por su nombre.

Compensación: Usted no tendrá que incurrir en ningún gasto para participar en este estudio. Aclaramos que ni la Universidad del Cauca, El Hospital Universitario San José, La Clínica La Estancia, o el grupo investigador pueden ofrecer retribución económica para usted por su participación en esta investigación; sin embargo, con su colaboración proporcionará conocimiento científico válido que servirá para mejorar la atención de los pacientes que como usted, requieran la realización de una tiroidectomía total.

Personas a contactar: Si tiene alguna pregunta o duda acerca de este estudio, dudas con respeto a los derechos y deberes que tiene por su participación durante

la realización de esta investigación, puede comunicarse directamente con la Dra. JENITH LAGOS CASTRO celular número 3113599305 o al correo electrónico jenith_ro@hotmail.com.

Terminación del estudio: Usted entiende que su participación en este estudio VOLUNTARIA, en cualquier momento usted puede retirar su consentimiento a participar en el estudio, sin que su tratamiento médico se vea afectado.

Concepto de comité de ética médica: Este estudio está ajustado a las *Normas de Ética Médica vigentes en Colombia*, a la *Declaración de Helsinki* y sus enmiendas, a la *Guía para las Buenas Prácticas Clínicas* y fue aprobado por el *Comité de Ética Médica del Hospital Universitario San José* para la investigación en humanos y es apto para publicación en revistas médicas a consideración de los autores.

CONSTANCIA

He sido informado de manera clara del proyecto y de mi participación. Acepto voluntariamente participar como sujeto de investigación, en el proyecto antes mencionado. Debo responder los cuestionarios que suministrarán los datos y acepto la toma de muestras requeridos para llevar a cabo el proyecto de investigación.

Se me ha facilitado una hoja informativa, habiendo comprendido el significado del procedimiento y los riesgos inherentes al mismo, y declaro estar debidamente informada. Habiendo tenido la oportunidad de aclarar mis dudas en entrevista personal con el Dr. _____ . Asimismo, he recibido respuesta a todas mis preguntas, habiendo tomado la decisión de manera libre y voluntaria.

SU FIRMA O HUELLA DIGITAL INDICA QUE USTED HA DECIDIDO

PARTICIPAR VOLUNTARIAMENTE EN ESTE ESTUDIO HABIENDO LEÍDO O ESCUCHADO TODA LA INFORMACIÓN ANTERIOR.

Para constancia se firma en Popayán a los _____ días del mes de _____ del año 201_

Paciente: _____

Identificación: _____

Dirección: _____

Testigo: _____

Identificación: _____

Dirección: _____

Relación: _____

Médico investigador o delegado: _____

ADMINISTRACIÓN DEL PROYECTO

MANUAL DE FUNCIONES

Investigadores del proyecto:

- I. Búsqueda en base de datos, fuentes bibliográficas del tema de investigación.
- II. Diseño y redacción del anteproyecto del proyecto de investigación.
- III. Revisión de historias clínicas y verificación de los criterios de inclusión y exclusión.
- IV. Verificación del momento de toma de los paraclínicos incluidos en el estudio, acompañamiento en el posoperatorio para seguimiento de síntomas de hipocalcemia y diligenciamiento completo del formato de recolección de datos.
- V. Análisis estadístico de los datos recolectados (Procesamiento de la información en el paquete estadístico SPSS V24).
- VI. Elaboración de los resultados de los análisis.
- VII. Diseño del documento final para publicación.
- VIII. Mantener la confidencialidad de los datos registrados en la historia clínica de los sujetos que aprueban hacer parte del estudio.
- IX. Mantener la custodia de los formatos de recolección de datos.

Tutor científico y metodológico:

- I. Coordinar y ayudar en la coherencia científica y técnica del proyecto.
- II. Asesoría en el diseño del proyecto de investigación.
- III. Externar recomendaciones que ayuden al cumplimiento de los objetivos del proyecto.
- IV. Revisar los informes del plan de trabajo y analizar y ofrecer sugerencias para contribuir al desarrollo del mismo.

15. RESULTADOS DEL ESTUDIO

Se intervinieron 43 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión iniciales establecidos para el proyecto; sin embargo, 9 de ellos se excluyeron por no cumplir con el número de muestras requeridas. Un total de 34 pacientes se admitieron para el estudio en el periodo comprendido entre abril de 2016 y febrero de 2018.

15.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

El 94,1% de los casos se obtuvieron en la Clínica La Estancia y el 5,9% restante en el Hospital Universitario San José. Las demás variables se presentan a continuación. La media de la edad fue de 47,7 años y una SD 16,9 (rango entre 19-83 años), el 91,2% fue de sexo femenino (n=31), predominó la etnia mestiza 82,4% (n=28) y un 58,8% vivía en pareja (n=20).

La procedencia de nuestra población en su mayoría fue urbana 52,9% (n=18) y el nivel educativo más representativo fue el tecnológico en el 26,5% (n=9). Los demás datos se presentan en la Tabla 1.

El 66% (n=19) de los pacientes tenía comorbilidades, siendo las del sistema cardiovascular las más frecuentes con un 24% (n=8), seguida de las endocrinas con un 21% (n=7). La indicación de la tiroidectomía total fue en un 62% la patología maligna (n=18) entre la que destacó el carcinoma papilar y un 24% de pacientes que presentó patología no conclusiva (n=8) fue operado a criterio del cirujano tratante (Figura 1). La histología final reportó patología maligna en el 61,8% (n=21); de estas, diecinueve casos de carcinoma papilar y dos de carcinoma folicular (Tabla 1).

Tabla 1. Caracterización sociodemográfica y clínica de la población estudio

| Variable Sociodemográficas | | N | % |
|--|----------------------------|----------|----------|
| Género | Femenino | 31 | 91,2 |
| | Masculino | 3 | 8,8 |
| Edad | Media | 47,7 | |
| | SD | 16,9 | |
| | Rango | 19-83 | |
| Etnia | Mestizo | 28 | 82,4 |
| | Indígena | 3 | 8,8 |
| | Negro | 3 | 8,8 |
| Estado civil | Casado/Unión libre | 20 | 58,8 |
| | Soltero | 10 | 29,4 |
| | Separado/divorciado | 2 | 5,9 |
| | Viudo | 2 | 5,9 |
| Procedencia | Rural | 16 | 47,1 |
| | Urbana | 18 | 52,9 |
| Nivel educativo | Ninguno | 4 | 11,8 |
| | Primaria | 10 | 29,4 |
| | Bachillerato | 7 | 20,6 |
| | Tecnológico | 9 | 26,5 |
| | Universitario | 4 | 11,8 |
| Variables Clínicas | | N | % |
| Comorbilidad | Ninguna | 15 | 44 |
| | Cardiovascular | 8 | 24 |
| | Endocrina | 7 | 21 |
| | Endocrino y Cardiovascular | 4 | 12 |
| Diámetro Prequirúrgico de la lesión | < 2cm | 10 | 36 |
| | 2-4 cm | 10 | 36 |
| | >4 cm | 8 | 29 |
| Patología Prequirúrgica | Maligna | 21 | 62 |
| | Patología no conclusiva | 8 | 24 |
| | Benigna | 5 | 15 |
| Histología final | Papilar | 19 | 55,9 |
| | Folicular | 2 | 5,9 |
| | Bocio Multinodular | 11 | 32,3 |
| | Tiroiditis | 2 | 5,9 |

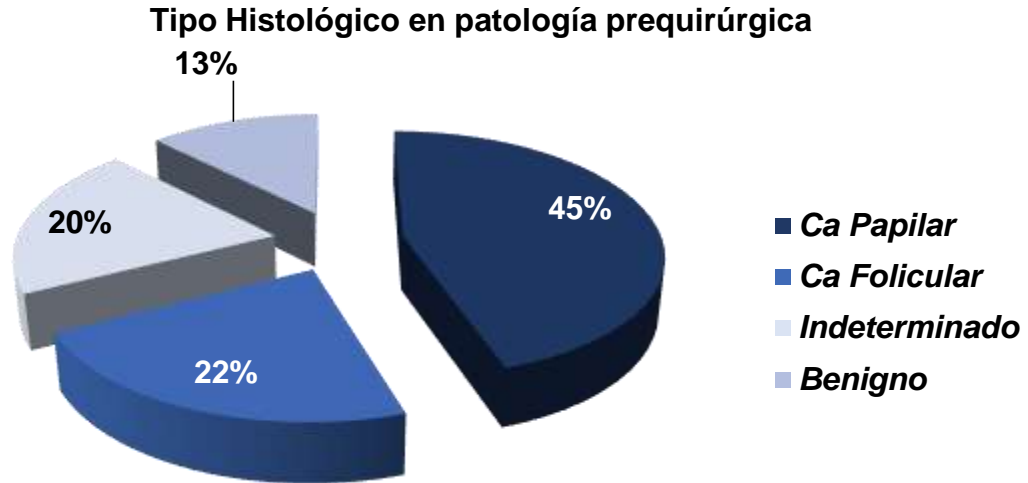


Figura 1. Tipo histológico en patología prequirúrgica

Un 79,4% (n=27) de los procedimientos fueron tiroidectomía total y al restante se le adicionó un vaciamiento ganglionar uni o bilateral. La incisión más frecuentemente usada fue una transversa convencional en el 73,4% de los casos. En el 55,9% se preservaron 4 paratiroides (n=19) y no se realizó autotransplante. El 67,6% (n=23) no presentaban extensión extra tiroidea. En el restante, las estructuras más frecuentemente comprometidas fueron los músculos peritiroideos en un 17,6% (n=6) y el nervio laríngeo recurrente en el 8,8% (n=3). La media de duración de la cirugía fue de 106 minutos con una SD de 33 minutos.

La estancia media hospitalaria fue de 28 horas (SD 11,1 horas), con una mediana de 25 horas y un rango de 13-72 horas. Se presentaron síntomas leves de hipocalcemia en dos pacientes del estudio correspondientes al 5,9% de los casos y no se reportaron eventos graves de hipocalcemia que requirieran uso de calcio intravenoso.

Tabla 2. Características del procedimiento realizado

| Descripción del procedimiento | | N | % |
|--|-------------------------------------|--------|------|
| Tipo de Cirugía | Tiroidectomía Total | 27 | 79,4 |
| | Tiroidectomía total más vaciamiento | 7 | 20,5 |
| Tipo de incisión | Transversa estándar | 25 | 73,4 |
| | Transversa ampliada | 9 | 26,5 |
| Extensión extra tiroidea | No | 23 | 67,6 |
| | Si | 11 | 32,4 |
| Adenopatías | No | 29 | 85,3 |
| | Si | 5 | 14,7 |
| No. de paratiroides preservadas | 2 | 4 | 11,8 |
| | 3 | 11 | 32,4 |
| | 4 | 19 | 55,9 |
| Tiempo quirúrgico (minutos) | Media | 106 | |
| | SD | 33 | |
| | Rango | 70-180 | |
| Estancia hospitalaria (horas) | Media | 28,4 | |
| | SD | 11,1 | |
| | Rango | 13-72 | |

Los niveles preoperatorios de Calcio ionizado, PTH y niveles postoperatorios de PTH, porcentaje de disminución de PTH y calcio se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Niveles Pre y postoperatorios de calcio, PTH y porcentaje de disminución de PTH

| | Preoperatorio | | PTH 0 horas | | PTH 2 horas | | PTH 4 horas | | PTH 12 horas | | PTH 3 meses |
|----------------|---------------|-------|-------------|--------|-------------|--------|-------------|--------|--------------|--------|-------------|
| | Calcio | PTH | Valor | % Dism | Valor | % Dism | Valor | % Dism | Valor | % Dism | Valor |
| Media | 1,22 | 48,83 | 22,48 | 55,47 | 21,66 | 56,25 | 24,29 | 51,34 | 29,02 | 41,09 | 37,53 |
| Mediana | 1,23 | 40,70 | 15,85 | 57,57 | 17,50 | 60,11 | 20,0 | 50,58 | 22,55 | 40,34 | 29,00 |
| SD | 0,04 | 24,11 | 22,06 | 25,27 | 20,07 | 25,77 | 19,31 | 21,46 | 20,41 | 24,33 | 19,92 |
| Mínimo | 1,14 | 22,50 | 3,0 | 5,56 | 3,0 | 3,77 | 3,20 | 1,89 | 5,90 | 26,51* | 14,5 |
| Máximo | 1,32 | 108,0 | 102,0 | 93,52 | 102,0 | 93,52 | 104,0 | 90,06 | 104,6 | 85,95 | 100,2 |

*Porcentaje en negativo dado que un paciente presentó un valor postquirúrgico superior al prequirúrgico

La incidencia de niveles de parathormona menores a $<22,2$ pg/ml a las 0, 2, 4 y 12 horas fue de 73,5% (n=25), 67,6% (n=23), 55,8% (n=19), 44,1% (n=15) respectivamente. Con el pasar de las horas los niveles de PTH tendieron a normalizarse y estos fueron inferiores a los obtenidos en el seguimiento a los 3 meses; sin embargo, no alcanzaron los valores reportados en el prequirúrgico tal como se presentan en la Figura 2.

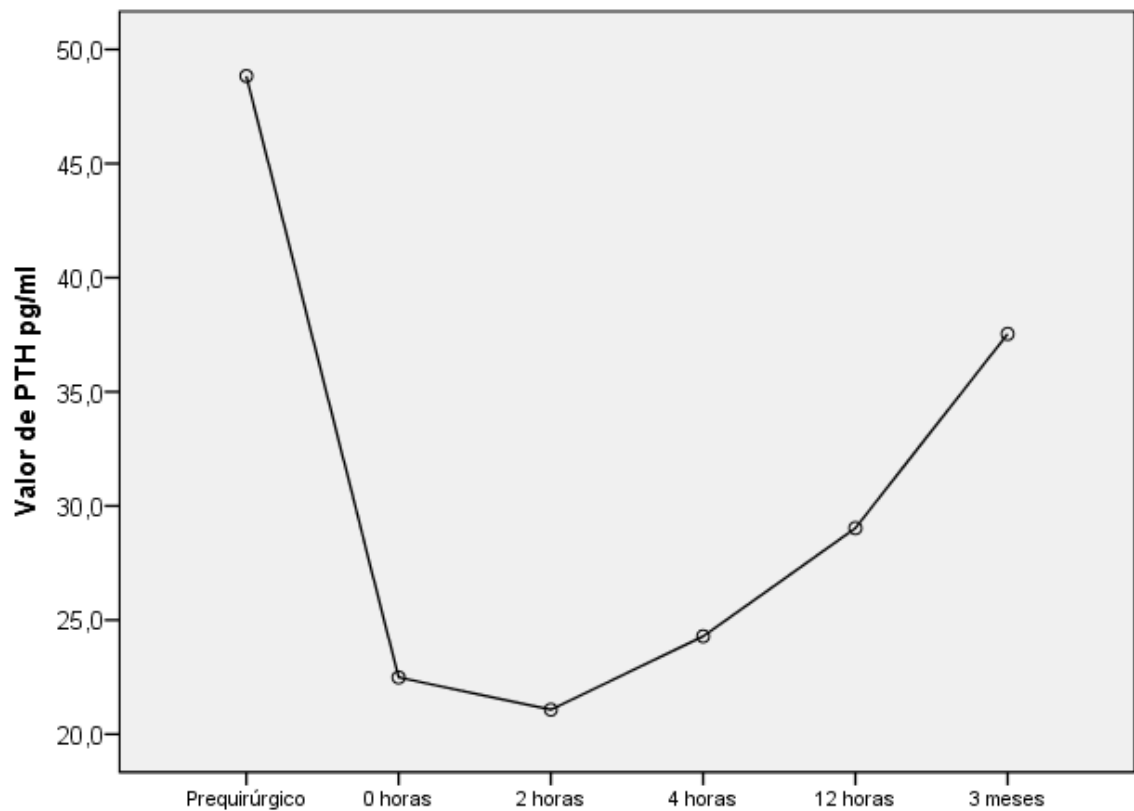


Figura 2. Evolución de niveles de PTH

Se dio egreso al 17,6% (n=6) de los pacientes con suplementación de calcio, basados en los resultados de PTH a las 12 horas (<10 pg/ml o disminución $>80\%$ con relación a la prequirúrgica) o la presentación de síntomas de hipocalcemia.

15.2 PREDICCIÓN DE NECESIDAD DE SUPLEMENTACIÓN DE CALCIO BASADO EN NIVELES DE PTH.

- *Análisis de disminución de la PTH <10 pg/ml*

Utilizando una PTH sérica de 10 pg/ml como umbral para definir la suplementación de calcio, se calculó la sensibilidad y especificidad para cada muestra tomada y se describen en la Tabla 4. De acuerdo a lo observado, la PTH tomada a las 4 horas es más sensible (60%) y con un valor predictivo negativo (93,1%), mientras que a las 12 horas es más específica (96,5%) y con un valor predictivo positivo (66,6%). La muestra de las 4 horas fue estadísticamente significativa ($p=0,01$).

Tabla 4. Valor predictivo de la hormona paratiroidea <10 pg/ml a las 0,2,4 y 12 horas versus la presencia de PTH baja al 3 mes postoperatorio

| | PTH <10 pg/ml | | PTH >10 pg/ml | | Sensibilidad | Especificidad | VPP % | VPN % | p |
|---------------------|---------------|------|---------------|------|--------------|---------------|-------------|-------------|-------|
| | N | % | N | % | | | | | |
| PTH 0 horas | 6 | 17,6 | 28 | 82,4 | 40% | 86% | 33,3 | 89,2 | 0,15 |
| PTH 2 horas | 8 | 23,5 | 26 | 76,5 | 40% | 79% | 25 | 88,4 | 0,34 |
| PTH 4 horas | 5 | 14,7 | 29 | 85,3 | 60% | 93,1% | 60 | 93,1 | 0,01* |
| PTH 12 horas | 3 | 8,8 | 31 | 91,2 | 40% | 96,5% | 66,6 | 90 | 0,05* |

* Se usó prueba exacta de Fisher

- *Análisis de disminución de la PTH >80% con respecto a la prequirúrgica*

Si se usa como referencia para la identificación de los pacientes a riesgo de hipocalcemia y decidir la suplementación de calcio en el postoperatorio una disminución >80% de la basal, el momento más sensible (60%), específico (96,5%), con valor predictivo positivo (75%) y valor predictivo negativo superior (93,3%) estadísticamente significativa ($p=<0,001$) es a las 4 horas (Tabla 5).

Tabla 5. Valor predictivo de la disminución mayor del 80% de la hormona paratiroidea a las 0, 2, 4 y 12 horas versus la presencia de PTH baja al 3 mes postoperatorio

| | PTH >80% | | PTH <80% | | Sensibilidad | Especificidad | VPP % | VPN % | p |
|---------------------|----------|------|----------|------|--------------|---------------|-----------|-------------|-------------------|
| | N | % | N | % | | | | | |
| PTH 0 horas | 8 | 23,5 | 26 | 76,5 | 60% | 82,7% | 37,5 | 92,3 | 0,03 |
| PTH 2 horas | 7 | 20,6 | 27 | 79,4 | 60% | 86,2% | 42,8 | 92,5 | 0,01 |
| PTH 4 horas | 4 | 11,8 | 30 | 88,2 | 60% | 96,5% | 75 | 93,3 | <0,001* |
| PTH 12 horas | 2 | 5,9 | 32 | 94,1 | 20% | 96,5% | 50 | 87,5 | 0,27* |

* Se usó prueba exacta de Fisher

15.3 SEGUIMIENTO POST OPERATORIO

El seguimiento a los pacientes incluidos en el estudio fue de 3 meses. En el mismo se solicitaron niveles de PTH observando una mediana de 29,0 pg/ml (rango de 14,5 a 100,2 pg/ml). Se observó niveles bajos de parathormona en el 14,7% (n=5) de los casos, dos por patología benigna y tres por patología maligna, los cuales aún requerían suplementación de calcio y calcitriol. Para estos 5 pacientes la mediana de PTH fue de 19,0 pg/ml. No se documentaron muertes durante el periodo de seguimiento.

16. DISCUSIÓN

Este estudio, que buscó establecer el momento óptimo para la toma de parathormona como predictor de hipocalcemia transitoria postquirúrgica, en pacientes intervenidos por tiroidectomía total, tuvo una población con una edad media de 47,7 años similar a lo descrito en la literatura^{1,3,9-14,21-29}; sin embargo, nuestros pacientes tuvieron una distribución simétrica para cada una de las décadas (20%), a diferencia de lo descrito por el National Cancer Institute que reporta incidencias mayores entre la 4 y 5 década de la vida⁶⁷. La población estudiada fue predominantemente de sexo femenino, siendo la relación hombre:mujer 1:10, superior a la reportada para Colombia de 1:8⁶⁸.

La principal causa de realización de tiroidectomía fue la patología maligna, siendo el carcinoma papilar la histología más frecuente, coincidente con los reportes mundiales^{1-4,21-23,67}. En este estudio el porcentaje de pacientes con hipocalcemia a las 12 horas fue de 23,5%, lo que se encuentra dentro del rango reportado en diversos estudios (2-60%)^{1-5,21-29}.

Hay heterogeneidad en la literatura sobre los métodos y la hora para determinar la forma más eficiente del uso de PTH en la detección de pacientes con riesgo de hipocalcemia posterior a una tiroidectomía total.

Frente al primer método (PTH <10 pg/ml), los niveles a las 4 horas tuvieron una sensibilidad de 60% y especificidad del 93%, VPP 60% y VPN del 93%, siendo esta la hora que muestra mejores resultados en estos 4 ítems con un valor de p estadísticamente significativo de 0,01. Sywak²² y Lombardi⁶⁶ con poblaciones similares y toma de PTH a las 4 horas encontraron una sensibilidad y especificidad similar del (64,8-71% y 89,5-94%) para predecir hipocalcemia post operatoria. Carr²⁸ en el 2014 informó que una PTH <10 pg/ml tiene una

sensibilidad y especificidad mucho superior a la encontrada en los otros estudios (98% y 90% respectivamente).

En el segundo método de estimación de riesgo de hipocalcemia (Disminución de PTH >80%), la medición de PTH a las 4 horas tuvo una sensibilidad del 60% y especificidad del 96,5%, VPP de 75% y un VPN del 93,3%. Estos resultados son comparables con el estudio de Del Rio y col.²⁹ 2010, quienes encontraron que una disminución de la PTH >80% tiene una sensibilidad más alta (100%) con una especificidad menor (87%) para detectar el grupo a riesgo de hipocalcemia.

Entre las limitaciones, se encontraron la pérdida de pacientes en los cuales no se tomó alguna de las muestras a la hora definida, así como el seguimiento inferior a 6 meses para definir si la hipocalcemia era permanente. Las fortalezas a resaltar incluyen: la rigurosidad en la toma de las muestras, ser el primer estudio que compara los dos métodos descritos para detectar los pacientes a riesgo de hipocalcemia posterior a una tiroidectomía total, y ser el primer estudio en el Cauca y en Colombia en usar la PTH para predecir riesgo de hipocalcemia.

17. CONCLUSIONES

A pesar de las diferencias reportadas por los grupos de autores, hay un acuerdo general acerca de la utilidad de la toma de una PTH post operatoria para detectar la hipocalcemia post tiroidectomía total.

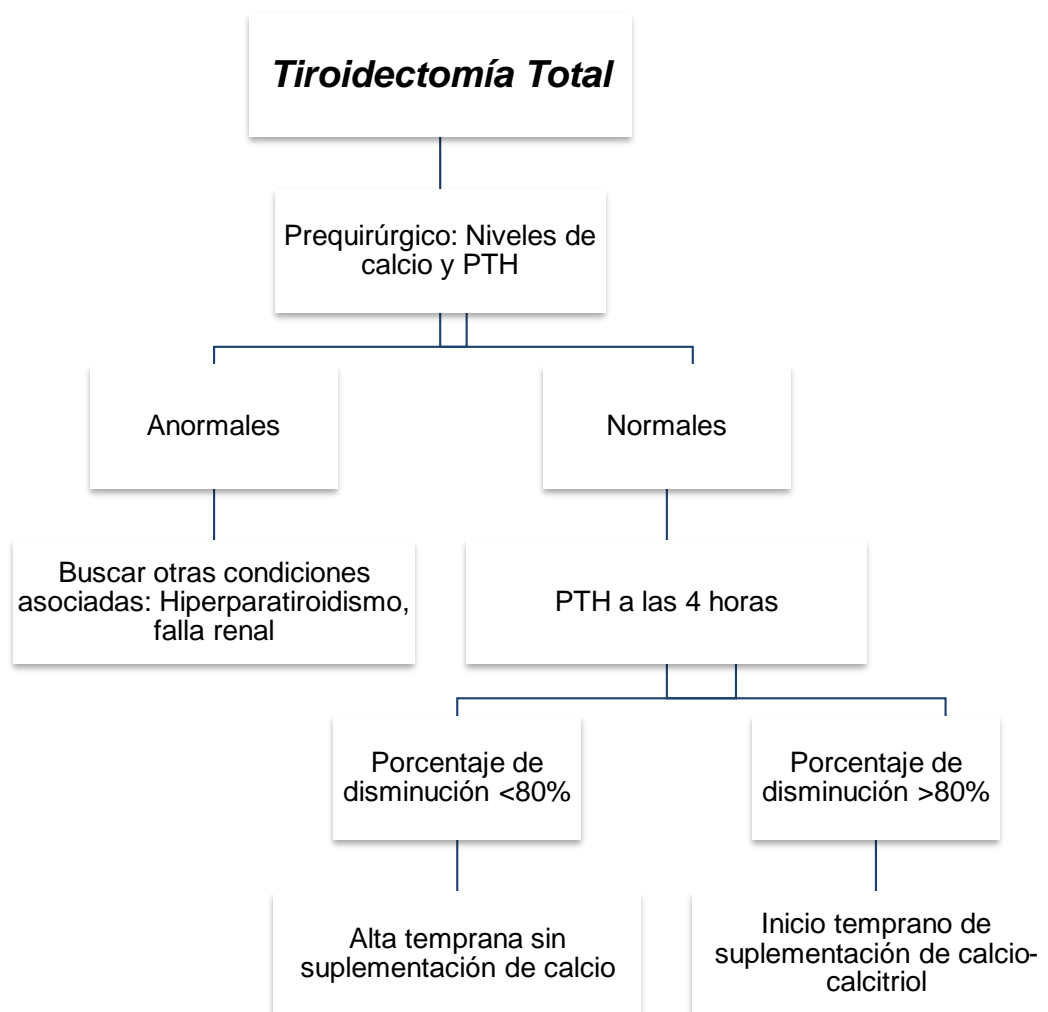
Los resultados de este estudio prospectivo sugieren que una sola medición de PTH <10 pg/ml a las 4 horas después de una tiroidectomía total permite identificar a los pacientes con riesgo de hipocalcemia con una sensibilidad del 60% y especificidad del 93,1%. Sin embargo, una disminución de la PTH $>80\%$ a las 4 horas postquirúrgicas respecto del nivel basal, es un mejor predictor de desarrollo de hipocalcemia clínicamente significativa con una sensibilidad y especificidad de 60% y 96,5% respectivamente.

En consecuencia, la toma de PTH a las 4 horas del postoperatorio permite detectar pacientes a riesgo de hipocalcemia significativa después de una tiroidectomía total, al documentar una disminución $>80\%$ de la inicial, logrando con esto una reducción de la morbilidad asociada a la hipocalcemia y el alta temprana, si se considera segura, con o sin suplementación de calcio y/o calcitriol.

18. RECOMENDACIONES

Es necesario sumar esfuerzos continuos en miras a determinar los pacientes a riesgo de hipocalcemia transitoria posterior a una tiroidectomía total, con el fin de disminuir en los índices de morbilidad, hospitalización prolongada y en caso contrario el uso innecesario de suplementación de calcio.

Según nuestros resultados, se propone para las dos instituciones en donde se realizó el estudio el siguiente flujograma de manejo para los pacientes post tiroidectomía total.



19. CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

20. BIBLIOGRAFÍA

1. McHenry CR, Speroff T, Wentworth D, Murphy T. Risk factors for postthyroidectomy hypocalcemia. *Surgery* 1994;116:641-7
2. Pattou F, Combemale F, Fabre S, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome. *World J Surg* 1998;22:718-24.
3. Reeve T, Thompson NW. Complications of thyroid surgery: how to avoid them, how to manage them, and observations on their possible effect on the whole patient. *World J Surg* 2000;24:971-5.
4. Page C, Strunski V, Parathyroid risk in total thyroidectomy for bilateral, benign, multinodular goitre: report of 351 surgical cases, *J. Laryngol. Otol.* 2007;121:237-41.
5. Rosato L, Avenia N, Bernante P, et al., Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years, *World J. Surg.* 2004;28:271-6.
6. Chia S, Weisman R, Tieu D. Prospective study of perioperative factors predicting hypocalcemia after thyroid and parathyroid surgery, *Arch. Otolaryngol. Head. Neck Surg.* 2006;132:41-5.
7. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, et al. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients. *Surgery* 2003;133:180-5.

8. Attie JN, Khafif RA. Preservation of parathyroid glands during total thyroidectomy. Improved technic utilizing microsurgery. *Am J Surg* 1975;130:399-404.
9. Lo CY, Lam KY. Postoperative hypocalcemia in patients who did or did not undergo parathyroid autotransplantation during thyroidectomy: a comparative study. *Surgery* 1998;124:1081-6.
10. Walker Harris V, Jan De Beur S. Postoperative hypoparathyroidism: medical and surgical therapeutic options. *Thyroid* 2009;19:967-73.
11. Asari R, Passler C, Kaczirek K, et al. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a prospective study. *Arch Surg* 2008;143:132-7
12. Quiros RM, Pesce CE, Wilhelm SM, et al. Intraoperative parathyroid hormone levels in thyroid surgery are predictive of postoperative hypoparathyroidism and need for vitamin D supplementation. *Am J Surg* 2005;189:306-9.
13. Fahmy FF, Gillett D, Lolen Y, et al. Management of serum calcium levels in post-thyroidectomy patients. *Clin Otolaryngol* 2004;29:735-9.
14. Grodski S, Farrell S. Early postoperative PTH levels as a predictor of hypocalcemia and facilitating safe early discharge after total thyroidectomy. *Asian J Surg* 2007;30:178-82.
15. Brown EM. Four-parameter model of the sigmoidal relationship between parathyroid hormone release and extracellular calcium concentration in

normal and abnormal parathyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;56:572.

16. Haden ST, Brown EM, Hurwitz S, Scott J, El-Hajj Fuleihan G. The effects of age and gender on parathyroid hormone dynamics. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;52:329.
17. Brown EM, Pollak M, Seidman CE, Seidman JG, Chou YH, Riccardi D, Hebert SC. Calcium-ion-sensing cell-surface receptors. *N Engl J Med.* 1995;333:234.
18. Naveh-Many T, Friemlaender MM, Mayer H, Silver J. Calcium regulates parathyroid hormone messenger ribonucleic acid (mRNA), but not calcitonin mRNA in vivo in the rat. Dominant role of 1,25-dihydroxyvitamin D. *Endocrinology.* 1989;125:275
19. D'Amour P, Räkel A, Brossard JH, Rousseau L, Albert C, Cantor T. Acute regulation of circulating parathyroid hormone (PTH) molecular forms by calcium: utility of PTH fragments/PTH(1-84) ratios derived from three generations of PTH assays. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:283.
20. Bieglmayer C, Prager G, Niederle B (October 2002). "Kinetic analyses of parathyroid hormone clearance as measured by three rapid immunoassays during parathyroidectomy". *Clin. Chem.* 48:1731–8.
21. Lombardi CP, Raffaelli M, Princi P, et al. Early prediction of postthyroidectomy hypocalcemia by one single iPTH measurement. *Surgery* 2004;136:1236-41.

22. Sywak MS, Palazzo FF, Yeh M, et al. Parathyroid hormone assay predicts hypocalcaemia after total thyroidectomy. *ANZ J Surg* 2007;77:667-70.
23. Awad AlQahtani, et al. Parathyroid hormone levels 1 hour after thyroidectomy: an early predictor of postoperative hypocalcemia. *Can J Surg*, 2014; 57-4:237-40.
24. Lam A, Kerr P. Parathyroid hormone: an early predictor of postthyroidectomy hypocalcemia. *Laryngoscope* 2003;113:2196-200.
25. Landry CS, Grubbs EG, Hernandez M, et al. Predictable criteria for elective, rather than routine, calcium supplementation following thyroidectomy. *Arch Surg* 2012;147:338-44.
26. Cayo AK, Yen TW, Misustin SM, et al. Predicting the need for calcium and calcitriol supplementation after total thyroidectomy: results of a prospective, randomized study. *Surgery* 2012;152:1059-67.
27. Grodski S, Serpell J. Evidence for the role of perioperative PTH measurement after total thyroidectomy as a predictor of hypocalcemia. *World J Surg* 2008;32:1367-73.
28. Carr A, Yen T, Fareau G, et al. A Single Parathyroid Hormone Level obtained 4 Hours after Total Thyroidectomy Predicts the Need for Postoperative Calcium Supplementation. *J Am Coll Surg*. 2014;219:757-64.
29. Del Rio L, et al. Parathyroid hormone as a predictor of post-thyroidectomy hipocalcemia. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2011; 62: 265-73.

30. Roh JL, Park JY, Park CI. Prevention of postoperative hypocalcemia with routine oral calcium and vitamin D supplements in patients with differentiated papillary thyroid carcinoma undergoing total thyroidectomy plus central neck dissection. *Cancer* 2009;115:251-8.
31. Australian Endocrine Surgeons Guidelines AES06/01. Post-operative parathyroid hormone measurement and early discharge after total thyroidectomy: analysis of Australian data and management recommendations. *ANZ J Surg* 2007;77:199-202.
32. Alveryd, A.: Parathyroid glands in thyroid surgery. Anatomy of parathyroid glands. *Act Chir.Scand.* 1968;389:1-120.
33. 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.
34. Akerström G, Malmaeus J, Bergström R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery* 1984; 95:14-21.
35. Wang C. The anatomic basis of parathyroid surgery. *Ann Surg* 1976; 183:271-5.
36. Potts JT, Juppner H. Parathyroid hormone: Molecular biology and regulation. In: *Principles of Bone Biology.* Academic Press, San Diego 1996;325-35.
37. Habener JF, Kemper BW, Rich A, Potts JT Jr. Biosynthesis of parathyroid hormone. *Recent Prog Horm Res* 1976; 33:249-308.

38. Murray TM, Rao LG, Divieti P, Bringhurst FR. Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl-terminal ligands. *Endocr Rev* 2005; 26:78-113.
39. Naveh-Many T, Rahamimov R, Livni N, Silver J. Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effects of calcium, phosphate, and vitamin D. *J Clin Invest* 1995; 96:1786-93.
40. Slatopolsky E, Finch J, Denda M, et al. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest* 1996;97:2534-40.
41. Fine A, Cox D, Fontaine B. Elevation of serum phosphate affects parathyroid hormone levels in only 50% of hemodialysis patients, which is unrelated to changes in serum calcium. *J Am Soc Nephrol* 1993;3:1947-53.
42. Ben-Dov, IZ, Galitzer, H, Lavi-Moshayoff, V, Goetz, R, Kuro, OM, Mohammadi, M, Sirkis, R, Naveh-Many, T & Silver, J: The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest*, 2007;117:4003-8.
43. Berndt T, Kumar R. Phosphatonins y la regulación de la homeostasis del fosfato. *Annu Rev Physiol* 2007;69:341-59.
44. Talmage RV, Mobley HT. Calcium homeostasis: reassessment of the actions of parathyroid hormone. *Gen Comp Endocrinol* 2008;156:1-8.

45. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;349:1207-15.
46. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:3597-602.
47. Lee SK, Lorenzo JA. Parathyroid hormone stimulates TRANCE and inhibits osteoprotegerin messenger ribonucleic acid expression in murine bone marrow cultures: correlation with osteoclast-like cell formation. *Endocrinology* 1999;140:3552-61.
48. Friedman PA, Gesek FA. Calcium transport in renal epithelial cells. *Am J Physiol* 1993;264:F181-98.
49. Van Abel M, Hoenderop JG, van der Kemp AW, et al. Coordinated control of renal Ca(2+) transport proteins by parathyroid hormone. *Kidney Int* 2005;68:1708-21.
50. Gesek FA, Friedman PA. On the mechanism of parathyroid hormone stimulation of calcium uptake by mouse distal convoluted tubule cells. *J Clin Invest* 1992;90:749-51.
51. Hebert SC. Extracellular calcium-sensing receptor: implications for calcium and magnesium handling in the kidney. *Kidney Int* 1996;50:2129-39.
52. El-Hajj Fuleihan G, Seifert J, Scott J, Brown EM. Calcium-regulated renal calcium handling in healthy men: relationship to sodium handling. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2366-72.

53. Brown EM. PTH secretion in vivo and in vitro. Regulation by calcium and other secretagogues. *Miner Electrolyte Metab* 1982;8:130-50.
54. Brown EM, Hebert SC. Calcium-receptor-regulated parathyroid and renal function. *Bone* 1997;20:303-9.
55. Brown EM, Hebert SC. A cloned extracellular Ca(2+)-sensing receptor: molecular mediator of the actions of extracellular Ca²⁺ on parathyroid and kidney cells? *Kidney Int* 1996;49:1042-6.
56. Cole DE, Peltekova VD, Rubin LA, et al. A986S polymorphism of the calcium-sensing receptor and circulating calcium concentrations. *Lancet* 1999;353:112-5.
57. Pollak MR, Brown EM, Chou YH, et al. Mutations in the human Ca(2+)-sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Cell* 1993;75:1297-303.
58. Pollak MR, Chou YH, Marx SJ, et al. Familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. Effects of mutant gene dosage on phenotype. *J Clin Invest* 1994;93:1108-12.
59. Cooper MS, Gittoes NJ. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ* 2008;336:1298-302.
60. Khan MI, Waguespack SG, Hu MI. Medical management of postsurgical hypoparathyroidism. *Endocr Pract* 2011;1:18-25.

61. Moe SM. Disorders involving calcium, phosphorus, and magnesium. *Prim Care*. 2008 Jun;35(2):215-37.
62. Bosworth M, Mouw D, Skolnik DC, et al. Clinical inquiries: what is the best workup for hypocalcemia? *J Fam Pract*. 2008;57:677-9.
63. Thakker R. Hypocalcemia: pathogenesis, differential diagnosis, and management. In *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, American Society of Bone and Mineral Research 2006;6:572-9.
64. Schilling T, Ziegler R. Current therapy of hypoparathyroidism--a survey of German endocrinology centers. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997;105:237-41.
65. Tohme JF, Bilezikian JP. Diagnosis and treatment of hypocalcemic emergencies. *The Endocrinologist* 1993; 363-75.
66. Lombardi CP, Raffaelli M, Princi P, et al. Parathyroid hormone levels 4 hours after surgery do not accurately predict post-thyroidectomy hypocalcemia. *Surgery* 2006;140:1016-23; discussion 1023-5.
67. National Cancer Institute. Thyroid Cancer - Cancer Stat Facts [Internet]. [citado 6 de junio de 2018]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>
68. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet].

Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.

**ANEXO B:
AUTORIZACION DE INTERVENCION, COMITÉ DE ETICA MEDICA**



AVAL: ACTA DE APROBACION N° 2

PROYECTO: "HIPOCALCEMIA SECUNDARIA A TIROIDECTOMIA TOTAL: TIEMPO OPTIMO DE MEDICION POSOPERATORIA DE PARATHORMONA COMO PREDICTOR DE HIPOCALCEMIA TRANSITORIA"

Investigador Principal: Jenith Rocío Lagos Castro

Asesores temáticos: Dr. Jorge Herrera Chaparro

Código interno Fecha en que fue solicitado:

El comité de Ética de la investigación científica del Hospital Universitario San José creado mediante Resolución 0665 del 19 de Octubre de 2011, regido por la Resolución 008430 de 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud y Seguridad Social por el cual se determinan las normas Éticas, Científicas, Técnicas, Administrativas de la investigación científica de salud en Colombia, la declaración de Helsinki de 1964, el Código de Belmont, el Código de Regulaciones Federales del Instituto Nacional de Salud Norteamericano.

Este comité avala el presente proyecto, previo estudio, análisis del:

- | | |
|---|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> Resumen del proyecto | <input checked="" type="checkbox"/> Presupuesto |
| <input checked="" type="checkbox"/> Marco teórico | <input checked="" type="checkbox"/> Instrumentos de recolección de datos |
| <input checked="" type="checkbox"/> Objetivos | <input checked="" type="checkbox"/> Formatos y anexos |
| <input checked="" type="checkbox"/> Metodología | <input checked="" type="checkbox"/> Consentimiento Informado |
| <input checked="" type="checkbox"/> Análisis del riesgo | <input checked="" type="checkbox"/> Manejo de la confidencialidad |
| <input checked="" type="checkbox"/> Operacionalidad de las variables. | |

Beneficios del proyecto:

Los pacientes sometidos a tiroidectomía por cualquier causa, presentan problemas de hipocalcemia secundaria transitoria o permanente. Los pacientes que requieren dosis suplementaria de calcio, deberían ser determinados para evitar incremento en la estancia hospitalaria, incremento de gastos médicos y estudios secundarios, para determinar la severidad de la hipocalcemia. El estudio permite dar directrices anticipadas basadas en la evidencia científica, con miras a la formulación de protocolos para los pacientes sometidos a tiroidectomía.



El investigador principal informará al Comité de Ética de la Investigación Científica los siguientes:

- De cualquier cambio que se presente en el proyecto.
- Cualquier conocimiento nuevo respecto al estudio que pueda afectar la tasa riesgo beneficio para los sujetos de la investigación.
- La suspensión o terminación prematura del proyecto.
- Al finalizar el estudio los investigadores responsables del proyecto deberán presentar un informe de los resultados obtenidos al Hospital Universitario San José.
- Las decisiones significativas tomadas por otro Comité de Ética o autoridades reguladoras para el estudio propuesto y una indicación de la modificación o modificaciones del protocolo realizadas en esa ocasión.

Este aval tendrá vigencia por un año a partir de la fecha de su aprobación, luego de la cual deberá ser revisado y actualizado.

Atentamente,

Dra. YOLANDA BOTERO DE CASAS
Coordinadora C.E.I.C
Hospital U. San Jose

Proyectó: Yolanda María Botero de Casas
Elaboró: Paula Andrea López
Anexo: (N/A)
Archivado según TRD: AVALES 2016

**ANEXO C:
ARTICULO DE INVESTIGACION**

TIEMPO ÓPTIMO PARA MEDICIÓN DE PARATHORMONA COMO PREDICTOR DE HIPOCALCEMIA EN PACIENTES POST TIROIDECTOMÍA TOTAL

Jorge A. Herrera, MD, FACS. Jenith Lagos, MD. Daniela Lagos. Ángela Merchán-Galvis, MD, MSc.

Palabras claves: Hypocalcemia, parathyroid hormone, parathormone, thyroidectomy.

RESUMEN

Introducción: La hipocalcemia post tiroidectomía total es una complicación frecuente en la cirugía de tiroides. La hormona paratiroidea ha demostrado ser un predictor confiable para detectar a los pacientes con alto riesgo de hipocalcemia significativa y la consecuente necesidad de suplementación con calcio. Este estudio buscó determinar el tiempo óptimo de medición de la parathormona para dicho fin.

Métodos: Estudio prospectivo realizado en dos instituciones en el periodo abril de 2016 a febrero de 2018, en el cual se midieron niveles de parathormona prequirúrgico, a las 0, 2, 4, y 12 horas del post operatorio, comparándolas con los valores obtenidos a los 3 meses de seguimiento en pacientes sometidos a tiroidectomía total, teniendo en cuenta como grupos de riesgo y con necesidad de suplementación de calcio un valor de parathormona <10 pg/ml o una disminución $>80\%$ con respecto al nivel prequirúrgico.

Resultados: De 34 pacientes intervenidos, la muestra de parathormona a las 4 horas fue sensible y específica (60 y 93,1% respectivamente) tomando como umbral un valor <10 pg/ml y una disminución $>80\%$ con respecto a un nivel prequirúrgico (60 y 96,5% respectivamente), presentando este último un valor predictivo positivo de 75% y negativo del 93,3% con una $p < 0,001$.

Conclusión: Una disminución $>80\%$ de la parathormona a las 4 horas con respecto a su valor prequirúrgico, prevé aquellos pacientes con alto riesgo de hipocalcemia significativa que requieren suplementación temprana con calcio comparado con la determinación de la disminución a las 0, 2 y 12 horas.

INTRODUCCIÓN

La hipocalcemia transitoria posterior a tiroidectomía total es la complicación más frecuente de la cirugía de tiroides, observándose en un 2-60% de los pacientes¹⁻⁶. Esto se explica en su mayoría por el compromiso de la vasculatura y en menor proporción por una resección inadvertida de las paratiroides^{1,2,7,8}. Su presentación clínica varía en un amplio rango, desde asintomáticos hasta la tetania y el shock^{3,13-15,30}; dada la incertidumbre sobre la evolución de los niveles de calcio, los pacientes requieren estudios adicionales que prolongan su hospitalización o se suplementan de forma sistemática con calcio. Sin embargo, la hipocalcemia suele ser transitoria, usualmente menor a 6 meses, pero hasta en el 33% de los casos puede ser permanente^{2,3,7,13-16}.

La identificación de los pacientes con riesgo de hipocalcemia transitoria significativa, se traduce en disminución de la morbilidad, los costos y la necesidad de estancia hospitalaria prolongada, obviando la administración innecesaria de suplementos de calcio¹⁰. Los niveles de calcio postoperatorio, aunque importantes, sólo son relevantes después de 48 horas como predictor de hipocalcemia sintomática³⁰⁻³¹.

La hormona paratiroidea (PTH), es regulada de forma primaria por los niveles séricos de calcio ionizado¹⁷⁻²⁰ y una vez secretada, se elimina rápidamente del plasma con una vida media de dos a cuatro minutos^{21-23,32,33}. Basados en lo anterior, múltiples estudios avalan la medición de la parathormona como prueba útil para la detección de los pacientes con alto riesgo de hipocalcemia posterior a una cirugía de tiroides^{9,10,12,23-29,31-34}; sin embargo, hay heterogeneidad sobre los métodos y la hora idónea para realizar el test.

El objetivo de este estudio fue determinar el tiempo óptimo para la medición de la parathormona como predictor de hipocalcemia en pacientes post tiroidectomía total.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este fue un estudio prospectivo longitudinal de test diagnóstico, el cual incluyó pacientes mayores de 18 años a quienes se les practicó una tiroidectomía total en dos instituciones de la ciudad de Popayán, excluyendo a aquellos con alteraciones previas de los niveles de PTH o calcio, patología paratiroidea, insuficiencia renal o tratamientos farmacológicos que intervienen con los niveles de calcio. Asimismo, se excluyeron aquellos que no cumplieron con la totalidad de muestras solicitadas para el estudio.

El proyecto se clasificó como una investigación de bajo riesgo y contó con la aprobación del comité de ética institucional, respetando y protegiendo los

principios bioéticos de la investigación en humanos. Se recibió consentimiento informado de todos los pacientes incluidos.

Se obtuvo información sobre las características sociodemográficas y clínicas, se midieron niveles de calcio ionizado prequirúrgico y a las 12 horas tomando como valores en rango de normalidad aquellos que se encuentran entre 1,12-1,33 mmol/L. Se tomaron los niveles de PTH en el prequirúrgico, al cierre de la incisión quirúrgica (0 horas), 2, 4 y 12 horas del postquirúrgico, así como una muestra de control a los 3 meses. El análisis de la PTH se procesó en equipo LIAISON N-TACT PTH Gen II por inmunoensayo quimioluminiscente in vitro, tomando como niveles normales valores entre 22,2-108,9 pg/ml. De igual forma se documentaron hallazgos en el intraoperatorio, hospitalización, manifestaciones clínicas de hipocalcemia y necesidad de suplementación de calcio en un seguimiento hasta el día posterior a la intervención.

Los datos obtenidos se analizaron usando el paquete estadístico SPSS (Versión 24, SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Para la descripción de la población se emplearon medidas de tendencia central, dispersión y proporciones. Se dividió a la población en pacientes de alto riesgo de hipocalcemia si la PTH fue menor a 10 pg/ml o con un descenso >80% con respecto al nivel basal para cada hora definida y se estimó sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo (VPP y VPN) para determinar el momento idóneo para la toma de la prueba. El nivel de significación estadística se estableció en $p < 0,05$.

RESULTADOS

Demográficos y Clínicos de la Población estudiada

Se intervinieron 43 pacientes en el periodo comprendido entre abril de 2016 y febrero de 2018, de los cuales 9 se excluyeron por no cumplir con el número requerido de muestras. Un total de 34 pacientes se admitieron para el estudio. La media de la edad fue de 47,7 años y una SD 16,9 (rango entre 19-83 años), el 91,2% fue de sexo femenino ($n=31$), predominó la etnia mestiza 82,4% ($n=28$) y un 58,8% vivía en pareja ($n=20$). En la Tabla 1 se caracteriza la población.

El 66% ($n=19$) de los pacientes tenía comorbilidades, siendo las del sistema cardiovascular las más frecuentes con un 24% ($n=8$), seguida de las endocrinas con un 21% ($n=7$). La indicación de la tiroidectomía total fue en un 62% la patología maligna ($n=18$), entre la que destacó el carcinoma papilar y un 24% de pacientes que presentó patología no conclusiva ($n=8$), fue operado a criterio del cirujano tratante (Tabla 1).

Tabla 1. Caracterización sociodemográfica y clínica de la población estudio

| Variable Sociodemográficas | | N | % |
|-------------------------------------|----------------------------|-------|------|
| Género | Femenino | 31 | 91,2 |
| | Masculino | 3 | 8,8 |
| Edad | Media | 47,7 | |
| | SD | 16,9 | |
| | Rango | 19-83 | |
| Etnia | Mestizo | 28 | 82,4 |
| | Indígena | 3 | 8,8 |
| | Negro | 3 | 8,8 |
| Estado civil | Casado/Unión libre | 20 | 58,8 |
| | Soltero | 10 | 29,4 |
| | Separado/divorciado | 2 | 5,9 |
| | Viudo | 2 | 5,9 |
| Procedencia | Rural | 16 | 47,1 |
| | Urbana | 18 | 52,9 |
| Nivel educativo | Ninguno | 4 | 11,8 |
| | Primaria | 10 | 29,4 |
| | Bachillerato | 7 | 20,6 |
| | Tecnológico | 9 | 26,5 |
| | Universitario | 4 | 11,8 |
| Variables Clínicas | | N | % |
| Comorbilidad | Ninguna | 15 | 44 |
| | Cardiovascular | 8 | 24 |
| | Endocrina | 7 | 21 |
| | Endocrino y Cardiovascular | 4 | 12 |
| Diámetro Prequirúrgico de la lesión | < 2cm | 10 | 36 |
| | 2-4 cm | 10 | 36 |
| | >4 cm | 8 | 29 |
| Patología Prequirúrgica | Maligna | 21 | 62 |
| | Patología no conclusiva | 8 | 24 |
| | Benigna | 5 | 15 |
| Histología final | Papilar | 19 | 55,9 |
| | Folicular | 2 | 5,9 |
| | Bocio Multinodular | 11 | 32,3 |
| | Tiroiditis | 2 | 5,9 |

Un 79,4% (n=27) de los procedimientos fueron tiroidectomía total y al restante se le adicionó un vaciamiento ganglionar uni o bilateral. El 67% (n=23) no presentó extensión extra tiroidea. En el 55,9% se preservaron 4 paratiroides (n=19) y no se realizó autotransplante. La histología final reportó patología maligna en el 61,8% (n=21), predominando el carcinoma papilar. Los procedimientos se presentan en la Tabla 2.

La estancia media hospitalaria fue de 28 horas con una mediana de 25 horas y un rango de 13-72 horas. Se presentaron síntomas leves de hipocalcemia en dos pacientes del estudio correspondientes al 5,9% de los casos y no se reportaron eventos graves de hipocalcemia que requirieran uso de calcio intravenoso.

Tabla 2. Características del procedimiento quirúrgico realizado

| Descripción del procedimiento | | N | % |
|--|-------------------------------------|--------|------|
| Tipo de Cirugía | Tiroidectomía Total | 27 | 79,4 |
| | Tiroidectomía total más vaciamiento | 7 | 20,5 |
| Tipo de incisión | Transversa estándar | 25 | 73,4 |
| | Transversa ampliada | 9 | 26,5 |
| Extensión extra tiroidea | No | 23 | 67,6 |
| | Si | 11 | 32,4 |
| Adenopatías | No | 29 | 85,3 |
| | Si | 5 | 14,7 |
| No. de paratiroides preservadas | 2 | 4 | 11,8 |
| | 3 | 11 | 32,4 |
| | 4 | 19 | 55,9 |
| Tiempo quirúrgico (minutos) | Media | 106 | |
| | SD | 33 | |
| | Rango | 70-180 | |
| Estancia hospitalaria (horas) | Media | 28,4 | |
| | SD | 11,1 | |
| | Rango | 13-72 | |

Los niveles preoperatorios de Calcio ionizado, PTH y niveles postoperatorios de PTH, porcentaje de disminución de PTH y calcio se presentan en la Tabla 3.

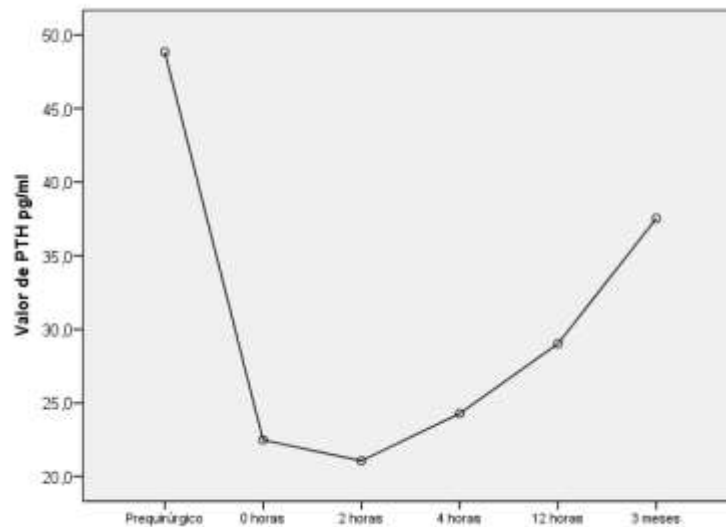
Tabla 3. Niveles Pre y postoperatorios de calcio, PTH y porcentaje de disminución de PTH

| | Preoperatorio | | PTH 0 horas | | PTH 2 horas | | PTH 4 horas | | PTH 12 horas | | PTH 3 meses |
|----------------|---------------|-------|-------------|--------|-------------|--------|-------------|--------|--------------|---------|-------------|
| | Calcio | PTH | Valor | % Dism | Valor | % Dism | Valor | % Dism | Valor | % Dism | Valor |
| Media | 1,22 | 48,83 | 22,48 | 55,47 | 21,66 | 56,25 | 24,29 | 51,34 | 29,02 | 41,09 | 37,53 |
| Mediana | 1,23 | 40,70 | 15,85 | 57,57 | 17,50 | 60,11 | 20,0 | 50,58 | 22,55 | 40,34 | 29,00 |
| SD | 0,04 | 24,11 | 22,06 | 25,27 | 20,07 | 25,77 | 19,31 | 21,46 | 20,41 | 24,33 | 19,92 |
| Mínimo | 1,14 | 22,50 | 3,0 | 5,56 | 3,0 | 3,77 | 3,20 | 1,89 | 5,90 | -26,51* | 14,5 |
| Máximo | 1,32 | 108,0 | 102,0 | 93,52 | 102,0 | 93,52 | 104,0 | 90,06 | 104,6 | 85,95 | 100,2 |

*Porcentaje en negativo dado que un paciente presentó un valor postquirúrgico superior al prequirúrgico

La incidencia de niveles de parathormona menores a 22,2 pg/ml a las 0, 2, 4 y 12 horas fue de 73,5% (n=25), 67,6% (n=23), 55,8% (n=19), 44,1% (n=15) respectivamente. Con el pasar de las horas los niveles de PTH tendieron a normalizarse y estos fueron inferiores a los obtenidos en el seguimiento a los 3 meses; sin embargo, no alcanzaron los valores reportados en el prequirúrgico tal como se presentan en la Figura 1.

Figura 1. Evolución de niveles de PTH



Se dio egreso al 17,6% (n=6) de los pacientes con suplementación de calcio, basados en los resultados de PTH a las 12 horas (<10 pg/ml o disminución >80% con relación a la prequirúrgica) o la presentación de síntomas de hipocalcemia.

Predicción de necesidad de suplementación de calcio basado en niveles de PTH.

- *Análisis de disminución de la PTH <10 pg/ml*

Utilizando una PTH sérica de 10 pg/ml como umbral para definir la suplementación de calcio, se calculó la sensibilidad y especificidad para cada muestra tomada y se describen en la Tabla 4. De acuerdo a lo observado, la PTH tomada a las 4 horas es más sensible (60%) y con un valor predictivo negativo (93,1%), mientras que a las 12 horas es más específica (96,5%) y con un valor predictivo positivo (66,6%). La muestra de las 4 horas fue estadísticamente significativa (p=0,01).

Tabla 4. Valor predictivo de la hormona paratiroidea <10 pg/ml a las 0,2,4 y 12 horas versus la presencia de niveles bajos de PTH al 3 mes postoperatorio

| | PTH <10 pg/ml | | PTH >10 pg/ml | | Sensibilidad | Especificidad | VPP % | VPN % | p |
|---------------------|---------------|------|---------------|------|--------------|---------------|-------------|-------------|-------|
| | N | % | N | % | | | | | |
| PTH 0 horas | 6 | 17,6 | 28 | 82,4 | 40% | 86% | 33,3 | 89,2 | 0,15 |
| PTH 2 horas | 8 | 23,5 | 26 | 76,5 | 40% | 79% | 25 | 88,4 | 0,34 |
| PTH 4 horas | 5 | 14,7 | 29 | 85,3 | 60% | 93,1% | 60 | 93,1 | 0,01* |
| PTH 12 horas | 3 | 8,8 | 31 | 91,2 | 40% | 96,5% | 66,6 | 90 | 0,05* |

* Se usó prueba exacta de Fisher

- *Análisis de disminución de la PTH >80% con respecto a la prequirúrgica*

Si se usa como referencia para la identificación de los pacientes a riesgo de hipocalcemia y decidir la suplementación de calcio en el postoperatorio una disminución >80% de la basal, el momento más sensible (60%), específico (96,5%), con valor predictivo positivo (75%) y valor predictivo negativo superior (93,3%) estadísticamente significativa (p=<0,001) es a las 4 horas (Tabla 5).

Tabla 5. Valor predictivo de la disminución mayor del 80% de la hormona paratiroidea a las 0, 2, 4 y 12 horas versus la presencia de niveles bajos de PTH al 3 mes postoperatorio

| | PTH >80% | | PTH <80% | | Sensibilidad | Especificidad | VPP % | VPN % | p |
|---------------------|----------|------|----------|------|--------------|---------------|-----------|-------------|-------------------|
| | N | % | N | % | | | | | |
| PTH 0 horas | 8 | 23,5 | 26 | 76,5 | 60% | 82,7% | 37,5 | 92,3 | 0,03 |
| PTH 2 horas | 7 | 20,6 | 27 | 79,4 | 60% | 86,2% | 42,8 | 92,5 | 0,01 |
| PTH 4 horas | 4 | 11,8 | 30 | 88,2 | 60% | 96,5% | 75 | 93,3 | <0,001* |
| PTH 12 horas | 2 | 5,9 | 32 | 94,1 | 20% | 96,5% | 50 | 87,5 | 0,27* |

* Se uso prueba exacta de Fisher

Seguimiento post operatorio

El seguimiento a los pacientes incluidos en el estudio fue de 3 meses. En el mismo se solicitaron niveles de PTH observando una mediana de 29,0 pg/ml (rango 14,5-100,2 pg/ml). Se observó niveles bajos de parathormona en el 14,7% (n=5) de los casos, dos por patología benigna y tres por patología maligna, los cuales aun requerían suplementación de calcio y calcitriol. Para estos 5 pacientes la mediana de PTH fue de 19,0 pg/ml. No se documentaron muertes durante el periodo de seguimiento.

DISCUSIÓN

Este estudio, que buscó establecer el momento óptimo para la toma de parathormona como predictor de hipocalcemia transitoria postquirúrgica, en pacientes intervenidos por tiroidectomía total, tuvo una población con una edad media de 47,7 años similar a lo descrito en la literatura^{1,3,9-14,23-34}; sin embargo, nuestros pacientes tuvieron una distribución simétrica para cada una de las décadas (20%), a diferencia de lo descrito por el Nacional Cancer Institute que reporta incidencias mayores entre la 4 y 5 década de la vida³⁶. La población estudiada fue predominantemente de sexo femenino, siendo la relación hombre:mujer 1:10, superior a la reportada para Colombia de 1:8³⁵.

La principal causa de realización de tiroidectomía fue la patología

maligna, siendo el carcinoma papilar la histología más frecuente, coincidente con los reportes mundiales^{1-4,23,33,35}. En este estudio el porcentaje de pacientes con hipocalcemia a las 12 horas fue de 23,5%, lo que se encuentra dentro del rango reportado en diversos estudios (2-60%)^{1-5,23-34}.

En el primer método de clasificación de los niveles de parathormona (PTH <10 pg/ml), los niveles a las 4 horas tuvieron una sensibilidad de 60% y especificidad del 93%, VPP 60% y VPN del 93%, siendo esta la hora que muestra resultados estadísticamente significativo ($p=0,01$). Al respecto, Carr²⁸, Sywak³² y Lombardi³⁴ reportaron que la medición de PTH a las 4 horas presentaba una sensibilidad superior y una especificidad similar a la de nuestro estudio (64,8-98% y 89,5-94%) para predecir hipocalcemia post operatoria.

Sobre el segundo método de estimación de riesgo de hipocalcemia (disminución de PTH >80%), la medición de PTH a las 4 horas tuvo una sensibilidad del 60% y especificidad del 96,5%, VPP de 75% y un VPN del 93,3%. Estos resultados son comparables con el estudio de Del Rio y col.²⁹ en 2010, quienes encontraron que una disminución de la PTH >80% tiene una sensibilidad más alta (100%) con una especificidad menor (87%) para detectar el grupo a riesgo de hipocalcemia.

A pesar de las diferencias reportadas por los grupos de autores, hay un acuerdo general acerca de la utilidad de la toma de una PTH post operatoria para detectar la hipocalcemia post tiroidectomía total.

Entre las limitaciones, se encontraron la pérdida de pacientes en los cuales no se tomó alguna de las muestras a la hora definida, así como el seguimiento inferior a 6 meses para definir si la hipocalcemia era permanente. Las fortalezas a resaltar incluyen, la rigurosidad en la toma de las muestras, ser el primer estudio que compara los dos métodos descritos para detectar los pacientes a riesgo de hipocalcemia posterior a una tiroidectomía total, y ser el primer estudio en el Cauca y en Colombia en usar la PTH para predecir riesgo de hipocalcemia.

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio prospectivo sugieren que una sola medición de PTH <10 pg/ml a las 4 horas después de una tiroidectomía total permite identificar a los pacientes con riesgo de hipocalcemia. Sin embargo, una disminución de la PTH >80% a las 4 horas postquirúrgicas respecto del nivel basal, es un mejor predictor de desarrollo de hipocalcemia clínicamente significativa.

En consecuencia, la toma de PTH a las 4 horas del postoperatorio, permite detectar pacientes a riesgo de hipocalcemia significativa después de una tiroidectomía total, al documentar una disminución >80% de la inicial, logrando con esto una reducción de la morbilidad asociada a la hipocalcemia y el alta temprana, si se considera segura, con o sin suplementación de calcio y/o calcitriol.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. McHenry CR, Speroff T, Wentworth D, Murphy T. Risk factors for postthyroidectomy hypocalcemia. *Surgery* 1994;116:641-7.
2. Pattou F, Combemale F, Fabre S, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome. *World J Surg* 1998;22:718-24.
3. Reeve T, Thompson NW. Complications of thyroid surgery: how to avoid them, how to manage them, and observations on their possible effect on the whole patient. *World J Surg* 2000;24:971-5.
4. Page C, Strunski V, Parathyroid risk in total thyroidectomy for bilateral, benign, multinodular goitre: report of 351 surgical cases, *J. Laryngol. Otol.* 2007; 121:237-41.
5. Rosato L, Avenia N, Bernante P, et al., Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated

- on in Italy over 5 years, *World J. Surg.* 2004; 28:271-6.
6. Chia S, Weisman R, Tieu D. Prospective study of perioperative factors predicting hypocalcemia after thyroid and parathyroid surgery, *Arch. Otolaryngol. Head. Neck Surg.* 2006;132:41-5.
 7. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, et al. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients. *Surgery* 2003;133:180-5.
 8. Attie JN, Khafif RA. Preservation of parathyroid glands during total thyroidectomy. Improved technic utilizing microsurgery. *Am J Surg* 1975; 130: 399-404.
 9. Lam A, Kerr P. Parathyroid hormone: an early predictor of post thyroidectomy hypocalcemia. *Laryngoscope* 2003;113:2196-200.
 10. Quiros RM, Pesce CE, Wilhelm SM, et al. Intraoperative parathyroid hormone levels in thyroid surgery are predictive of postoperative hypoparathyroidism and need for vitamin D supplementation. *Am J Surg* 2005;189:306-9.
 11. Mundy GR, Guise TA. Hormonal control of calcium homeostasis. *Clin Chem* 1999;45:1347-52.
 12. Lindblom P, Westerdahl J, Bergenfelz A. Low parathyroid hormone levels after thyroid surgery: a feasible predictor of hypocalcemia. *Surgery* 2002;131:515-20.
 13. Lo CY, Lam KY. Postoperative hypocalcemia in patients who did or did not undergo parathyroid autotransplantation during thyroidectomy: a comparative study. *Surgery* 1998;124:1081-6.
 14. Walker Harris V, Jan De Beur S. Postoperative hypoparathyroidism: medical and surgical therapeutic options. *Thyroid* 2009;19:967-73.
 15. Asari R, Passler C, Kaczirek K, et al. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a prospective study. *Arch Surg* 2008;143: 132-7.
 16. Roh JL, Park JY, Park CI. Prevention of postoperative hypocalcemia with routine oral calcium and vitamin D supplements in patients with differentiated papillary thyroid carcinoma undergoing total thyroidectomy plus central neck dissection. *Cancer* 2009;115:251-8.
 17. Brown EM. Four-parameter model of the sigmoidal relationship between parathyroid hormone release and extracellular calcium concentration in normal and abnormal parathyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;56:572-81.

18. Haden ST, Brown EM, Hurwitz S, Scott J, El-Hajj Fuleihan G. The effects of age and gender on parathyroid hormone dynamics. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;52:329-38.
19. Brown EM, Pollak M, Seidman CE, Seidman JG, Chou YH, Riccardi D, Hebert SC. Calcium-ion-sensing cell-surface receptors. *N Engl J Med*. 1995;333:234-40.
20. Naveh-Many T, Friedlaender MM, Mayer H, Silver J. Calcium regulates parathyroid hormone messenger ribonucleic acid (mRNA), but not calcitonin mRNA in vivo in the rat. Dominant role of 1,25-dihydroxyvitamin D. *Endocrinology*. 1989;125:275-80.
21. D'Amour P, R  kel A, Brossard JH, Rousseau L, Albert C, Cantor T. Acute regulation of circulating parathyroid hormone (PTH) molecular forms by calcium: utility of PTH fragments/PTH(1-84) ratios derived from three generations of PTH assays. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:283-9.
22. Bieglmayer C, Prager G, Niederle B. "Kinetic analyses of parathyroid hormone clearance as measured by three rapid immunoassays during parathyroidectomy". *Clin. Chem*. 2002; 48: 1731-8.
23. Lombardi CP, Raffaelli M, Princi P, et al. Early prediction of post thyroidectomy hypocalcemia by one single iPTH measurement. *Surgery* 2004;136:1236-41.
24. Australian Endocrine Surgeons Guidelines AES06/01. Postoperative parathyroid hormone measurement and early discharge after total thyroidectomy: analysis of Australian data and management recommendations. *ANZ J Surg* 2007;77:199-202.
25. Landry CS, Grubbs EG, Hernandez M, et al. Predictable criteria for elective, rather than routine, calcium supplementation following thyroidectomy. *Arch Surg* 2012;147: 338-44.
26. Cayo AK, Yen TW, Misustin SM, et al. Predicting the need for calcium and calcitriol supplementation after total thyroidectomy: results of a prospective, randomized study. *Surgery* 2012;152:1059-67.
27. Grodski S, Serpell J. Evidence for the role of perioperative PTH measurement after total thyroidectomy as a predictor of hypocalcemia. *World J Surg* 2008;32:1367-73.
28. Carr A, Yen T, Fareau G, et al. A Single Parathyroid Hormone Level obtained 4 Hours after Total Thyroidectomy Predicts the Need for Postoperative Calcium Supplementation. *J Am Coll Surg*. 2014;

219: 757-64.

29. Del Rio L, et al. Parathyroid hormone as a predictor of post-thyroidectomy hypocalcemia. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2011; 62: 265-73.

30. Fahmy FF, Gillett D, Lolen Y, et al. Management of serum calcium levels in post-thyroidectomy patients. *Clin Otolaryngol* 2004;29:735-9.

31. Grodski S, Farrell S. Early postoperative PTH levels as a predictor of hypocalcemia and facilitating safe early discharge after total thyroidectomy. *Asian J Surg* 2007;30:178-82.

32. Sywak MS, Palazzo FF, Yeh M, et al. Parathyroid hormone assay predicts hypocalcaemia after total thyroidectomy. *ANZ J Surg* 2007;77:667-70.

33. Awad AlQahtani, et al. Parathyroid hormone levels 1 hour after thyroidectomy: an early predictor of postoperative hypocalcemia. *Can J Surg*, 2014; 57: 237-40.

34. Lombardi CP, Raffaelli M, Princi P, et al. Parathyroid hormone levels 4 hours after surgery do not accurately predict post-thyroidectomy hypocalcemia. *Surgery* 2006;140: 1016-23.

35. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.

36. National Cancer Institute. Thyroid Cancer - Cancer Stat Facts [Internet]. [citado 6 de junio de 2018]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>