

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

---



**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR EDUARDO LICEAGA”**

**PROTOCOLO**

**EFFECTO DEL USO DE DEXAMETASONA SOBRE LA PRESENCIA DE  
HIPOCALCEMIA POSTOPERATORIA EN PACIENTES SOMETIDOS A  
TIROIDECTOMÍA TOTAL.**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN CIRUGIA GENERAL**

**PRESENTA:  
JUAN CARLOS CORREDOR SANDOVAL**

**PRESIDENTE DE TESIS EN CIRUGIA GENERAL:  
Dr. CÉSAR ATHIÉ GUTIÉRREZ**

**DIRECTOR DE TESIS:  
DR. LUIS MAURICIO HURTADO LÓPEZ**



**CIUDAD DE MÉXICO 2018**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## ÍNDICE

1.1 Resumen	3
1.2 Marco teórico	5
1.3 Planteamiento del problema	17
1.4 Justificación	17
1.5 Objetivo General	18
1.5.1 Objetivo específico	18
1.6 Hipótesis	18
1.7 Materiales y métodos	18
1.8 Resultados	21
1.9 Discusión de resultados	25
1.10 Conclusiones	26
1.11 Referencias	27

## **1.1 Resumen.**

Introducción: Existe poca evidencia en la literatura acerca del efecto de la respuesta inmune al trauma y el desarrollo de hipoparatiroidismo postquirúrgico en pacientes sometidos a tiroidectomía total; así como del efecto que se presentaría al frenar dicha respuesta con antiinflamatorios esteroideos. Se ha reportado el beneficio del uso de esteroides en la disminución de la respuesta inflamatoria y en el resultado postoperatorio en diversos procedimientos quirúrgicos, sin embargo, en México no existe ningún reporte del beneficio de dichos medicamentos en la evolución de la cirugía tiroidea, siendo una de las cirugías más frecuentemente realizadas y la hipocalcemia transitoria sintomática su complicación más frecuente, se ha reportado en múltiples estudios con porcentajes variables; en el estudio de Sieniawski et al, se reportó sintomatología en 17.6% de los pacientes. En el registro de la Asociación Británica de Cirujanos endócrinos (BAETS) se reportó una incidencia de hipocalcemia postoperatoria en el 23.6% de los pacientes.

Objetivo: Evaluar el efecto del uso de dexametasona sobre la presencia de hipocalcemia postoperatoria en pacientes sometidos a tiroidectomía total de la Clínica de Tiroides del Hospital General de México.

Material y métodos: Se tomaron los registros de pacientes postoperados de tiroidectomía total que fueron sometidos al procedimiento con diagnóstico de cáncer o sospecha de cáncer de tiroides y bocio multinodular con protocolo quirúrgico completo. Se asignó cada paciente en dos grupos: Grupo 1: Aplicación de 8mg de dexametasona cada 8 horas hasta completar 3 dosis; Grupo 2: no se realizó la aplicación de dexametasona. Se recabaron a través de los expedientes clínicos los valores de  $Ca^{2+}$  y PTH posterior a la intervención quirúrgica en el día 1 y 2 del postoperatorio. Así mismo, se valoró la presencia de síntomas de hipocalcemia clínica. Todo se recabó dentro de una hoja de recolección previamente diseñada. Para el análisis de datos se utilizaron varias pruebas; medidas de tendencia central, modelo lineal general de medidas repetidas en los parámetros de laboratorio, prueba U de mann Whitney para las variables que no presentaron distribución normal y T de student para aquellas que seguían una distribución normal; ANOVA para las variables numéricas comparativas. Se consideró un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

Resultados: Se obtuvo un total de 50 pacientes, 18 pacientes del grupo tratado con dexametasona (Grupo 1) y 32 pacientes que no recibieron manejo con dexametasona (Grupo

2). Se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los diferentes grupos en los niveles de calcio ( $p=0.001$ ;  $p=0.001$ ), encontrándose mayores niveles de calcio sérico en aquellos que recibieron dexametasona; así como mayores niveles de PTH ( $p=0.001$ ) y menor presencia de sintomatología ( $p=0.0007$ ).

Conclusiones: Los pacientes tratados con dexametasona presentan mayores niveles de calcio sérico y PTH, así como menor presencia de sintomatología, lo cual puede deberse a una menor respuesta inflamatoria posoperatoria y una mejor respuesta de las glándulas paratiroides al trauma quirúrgico.

Palabras clave.

Tiroidectomía total, hipocalcemia, parathormona.

## **1.2 Marco teórico.**

### *Respuesta inflamatoria al trauma quirúrgico y su impacto clínico.*

La inflamación posterior al trauma quirúrgico se caracteriza por aumento del flujo sanguíneo y la permeabilidad vascular, acumulación de leucocitos y sobrerregulación de mediadores inflamatorios (1). La cirugía produce lesiones tisulares locales, ruptura de barreras físicas, exposición potencial a microbios ambientales y comensales; todo lo cual puede desencadenar una respuesta de inflamación local. Un paciente sometido a cirugía está expuesto a canulación intravenosa, anestesia general, intubación endotraqueal, entre otros, que condicionan múltiples estímulos para el desarrollo de respuesta inflamatoria sistémica y local. El resultado y la intensidad de la respuesta inflamatoria están determinados por el equilibrio entre mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios; así como, mediante la respuesta inmune innata y adaptativa.

Actualmente no es posible predecir todas las consecuencias metabólicas, infecciosas y órgano-específicas que esta respuesta inflamatoria al trauma puede desencadenar; así como no es posible determinar con exactitud que pacientes desarrollaran dichas complicaciones para lograr un tratamiento preventivo con terapias específicas dirigidas. La prevalencia y severidad de la respuesta inflamatoria varía dependiendo del tipo y lugar de la cirugía; así como de características propias de los pacientes como la edad, comorbilidades preoperatorias, medicamentos que consuma y la indicación de la cirugía (2). La exposición a la anestesia y cirugía mayor afecta muchas de las funciones del sistema inmune-inflamatorio y probablemente dañe la respuesta inmune (3).

Existen pocos reportes acerca del tipo y la intensidad de la respuesta inflamatoria sistémica posterior a la cirugía de cabeza y cuello, ninguno específico de la cirugía de tiroides y su impacto en las complicaciones postoperatorias. En un estudio realizado por Roje y cols, se valoró la influencia de la técnica quirúrgica en la morbilidad postoperatoria y la respuesta inflamatoria sistémica posterior a la amigdalectomía. Se encontró que los niveles de proteína C reactiva (PCR) aumentaron posterior a la cirugía ( $t=-4.7$ ;  $p<0.001$ ), se evidenció una correlación estadísticamente significativa entre los niveles séricos de PRC postquirúrgica y

la cantidad de consumo de analgésicos ( $r=0.28$ ;  $p<0.01$ ) y los días de duración del analgésico ( $r=0.26$ ;  $p<0.01$ ). Así mismo, una relación significativa entre los niveles postquirúrgicos de PCR y el tiempo requerido para retornar a sus actividades normales ( $r=0.30$ ;  $p<0.01$ ) (4).

Después del acto quirúrgico, la respuesta inmune excesiva o la falla de una adecuada respuesta inmune adaptativa puede resultar en aumento de la morbi-mortalidad secundario al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) (Cuadro 1; Figura 1). Los objetivos de la investigación de dicha respuesta son (1) reducir la mortalidad por cirugías electivas, (2) reducir la mortalidad por infección y (3) lograr un retorno más rápido y completo a las actividades de la vida diaria. La incidencia de SRIS en pacientes sometidos a cirugía abdominal oscila entre 16 y 89%. Las mejoras en la técnica quirúrgica y la atención postoperatorias han experimentado mejoras dramáticas en la incidencia de SRIS.

**Cuadro 1.** Definición del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS)

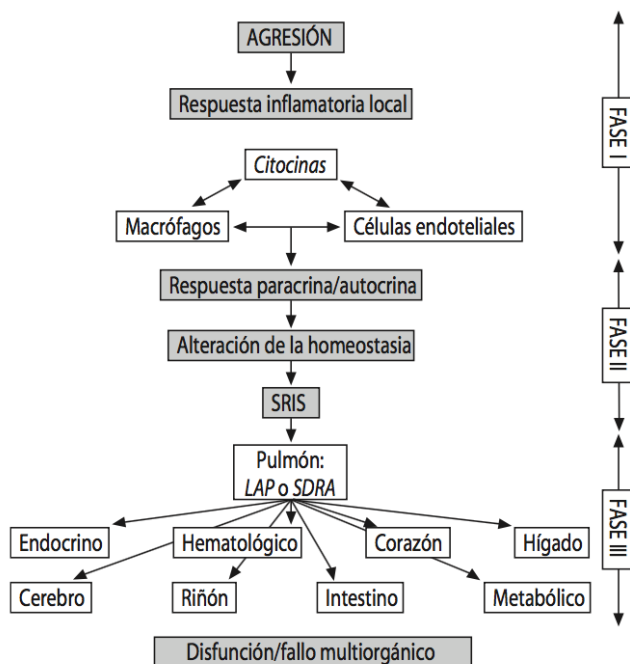
Características	Valor
Temperatura	<36°C O >38°C
Frecuencia cardiaca	>90 latidos por minuto
Frecuencia respiratoria	>20 latidos por minuto o psCO2 <32mmHg
Leucocitos	>12 000/mm3 o <4 000/mm3 o >10% bandas

SRIS se presenta con 2 de los criterios anteriores.

*La respuesta inmune a la cirugía.*

El daño tisular generado por el procedimiento quirúrgico es detectado por un grupo de receptores de proteínas llamados receptores de reconocimiento de patrones (RRP) que pueden ser activados por patrones moleculares asociados a patógenos (PMAP) (2). Los patrones moleculares asociados al daño (PMAD), también conocidos como alarminas, son moléculas hospedadoras liberadas como resultado de la destrucción del tejido, ya sea por muerte traumática o celular, e incluyen especies reactivas de O<sub>2</sub>, ADN mitocondrial y proteínas de choque térmico. Se ha descrito una amplia gama de PRR, incluidos receptores Toll-like (TLR) unidos a la membrana y receptores de lectina de tipo C (CLR), o receptores

citoplásmicos como los receptores tipo NOD (NLRs), cada uno de los cuales está asociado con la activación de un PMAP o PMAD particular (5).

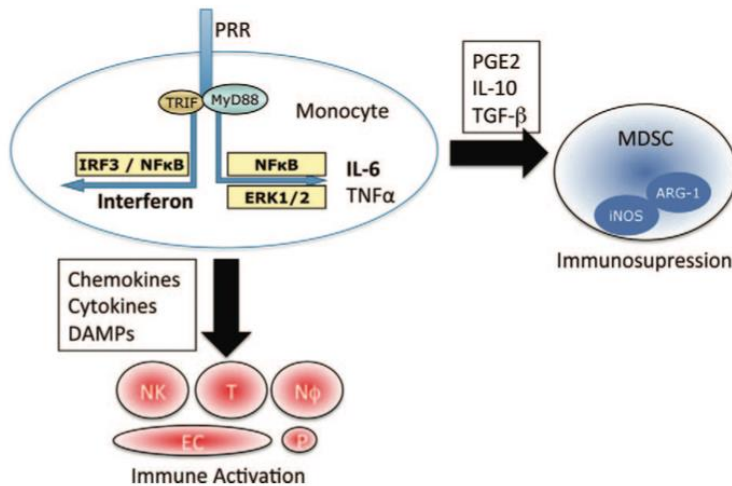


**Figura 1.** Cascada de la respuesta inflamatoria.

Tomado de: García de Lorenzo, A. and Manzanares Castro, W. (2013). Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y síndrome de disfunción multiorgánica. In: J. Montejo, A. García de Lorenzo, P. Parto and C. Ortiz, ed., Manual de medicina intensiva, 5th ed. España: Montejo J.C

Los monocitos son las células fundamentales que coordinan la interacción entre la inmunidad innata y la adaptativa con la producción de citosinas mediada por TLR y la fagocitosis que se producen al mismo tiempo que la presentación de antígenos a los linfocitos T. Los monocitos responden a la presencia de PMAP y PMAD y migran a los sitios de lesión tisular donde se diferencian en macrófagos y orquestan la inflamación y la resolución del daño. La producción local de mediadores por las células propias del tejido dañado y las células atraídas al sitio de la lesión, conducen cambios en la microcirculación y la cascada de coagulación. La activación plaquetaria y el aumento de la expresión de moléculas de adhesión celular sobre leucocitos y células endoteliales comienzan el proceso de curación (2) (Figura 2).





**FIGURE 1.** Schematic diagram of the central role of the monocyte in the immune response to surgery. ARG-1 indicates arginase 1; DAMPs, damage-associated molecular patterns; EC, endothelial cell; ERK, extracellular signal-regulated kinase; IL, interleukin; iNOS, inducible nitric oxide synthetase; IRF, interferon regulatory factor; MDSC, myeloid-derived suppressor cell; NK, Natural killer cells; Nφ, neutrophils; P, platelets; PGE2, prostaglandin E2; PRR, Pattern recognition receptor; T, T cells; TGF-β, transforming growth factor-β; TNF, tumor necrosis factor.

**Figura 2.** Esquema del rol de los monocitos en la respuesta inmune al trauma quirúrgico. Tomado de: Alazawi W, MRCP P, Negar P, Lahiri R, MBBS. Inflammatory and Immune Responses to Surgery and Their Clinical Impact. *Annals of Surgery*. 2016; 264(1):73-80.

La interleucina-6 (IL-6) derivada de los monocitos es la citosina inflamatoria dominante en el periodo postoperatorio. Ésta activa las proteínas de fase aguda como la proteína C-reactiva (PCR) o procalcitonina (PCT), así mismo, en conjunto con los factores estimuladores de colonias de granulocitos y granulocitos-macrófagos (G- y GM-CSF) moviliza progenitores de neutrófilos en la médula ósea, dando lugar a la presencia de leucocitosis periférica. La IL-6 disminuye la expresión de HLA-DR y la presentación de antígenos en células T, activa la síntesis de glucocorticoides, liberación de receptores TNF $\alpha$ , TGF- $\beta$  y PGE2. Por otro lado, la IL-6 estimula vías antiinflamatorias que tienen un efecto de retroalimentación negativa sobre la producción de TNF- $\alpha$  e IL-1 (2,6) (Cuadro 2).

Como se mencionó anteriormente, el grado de respuesta inflamatoria depende, entre otras cosas, de la extensión del trauma quirúrgico. En estudios donde se ha comparado la cirugía laparoscópica vs la cirugía abierta, se ha observado que la disminución en la extensión del trauma se asocia con menor producción de citosinas inflamatorias y disminución del fenotipo Th2. Esto refuerza el vínculo entre la respuesta inmune y el evento quirúrgico en sí mismo y también sugiere que el grado de respuesta está relacionado con el pico inicial de citosinas inflamatorias (2).

**TABLE 3.** Function of Major Cytokines Involved in Postoperative Sepsis

Mediator	Function	Signaling
IL-1	Levels of IL-1 $\alpha$ increase after surgery and are higher in patients with severe sepsis. Released by tissue necrosis; and functions as an alarmin to initiate of inflammatory cytokines and chemokines.	IL-1 $\alpha$ and IL-1 $\beta$ bind to IL-1 receptor (IL-1RI).
IL-6	Dominant inflammatory cytokine in the postoperative period and early predictor of sepsis. Activates acute phase response proteins, eg, C-reactive protein (CRP) and procalcitonin. Anti-inflammatory properties include negative feedback on IL-1 and TNF- $\alpha$ production.	Cell-surface receptor complex, composed of IL-6 binding type 1 cytokine $\alpha$ -receptor subunit (IL-6R), and a signal-transducing $\beta$ -receptor subunit (gp130).
IL-10	Suppresses immune response; downregulation of Th1 cytokines and MHC class II antigens. Inhibits NF- $\kappa$ B and cytokine production.	Tetrameric complex of 2 IL-10 receptor 1 and 2 IL-10 receptor 2 proteins signals.
TNF- $\alpha$	Archetypal inflammatory cytokine with role in responses to bacterial, viral and parasitic infections. Activates multiple defence mechanisms, including acute phase response, phagocytosis, lipid metabolism, and chemotaxis. Inappropriate/excessive production can be harmful.	Signals via 2 distinct receptors; TNFR1 and TNFR2. Activates multiple intracellular pathways including NF- $\kappa$ B and MAPK.
IL-12	Differentiation of naive T cells and stimulates production of TNF- $\alpha$ and IFN- $\gamma$ from T-cells.	Binds to the heterodimeric IL-12 receptor.
Type I IFN (IFN $\alpha/\beta$ )	Activates over 1000 IFN-stimulated genes with pleotropic effects, including amplifying early TLR signaling, anti-viral activity, and promoting Th1 responses.	Canonical type I IFN signaling activates JAK-STAT pathway.

DCs indicates dendritic cells; IL, interleukin; IFN, interferon; JAK, Janus kinase; MAP, mitogen-activated protein kinase; STAT, signal transducer and activator of transcription; TNF, tumor necrosis factor; Th, T-helper cell.

**Cuadro 2.** Función de las principales citosinas involucradas en la sepsis postquirúrgica. Tomado de: Alazawi W, MRCP P, Negar P, Lahiri R, MBBS. Inflammatory and Immune Responses to Surgery and Their Clinical Impact. *Annals of Surgery*. 2016; 264(1):73-80.

### *Predictores de inflamación postquirúrgica.*

Se han evaluado múltiples mediadores inflamatorios como biomarcadores potenciales en pacientes no quirúrgicos con sepsis; sin embargo, solo pocos se han concentrado en pacientes quirúrgicos y aún menos han buscado prospectivamente en muestras de sangre tomadas en el periodo postoperatorio temprano antes de que los signos clínicos se hayan puesto de manifiesto. Las complicaciones inflamatorias postquirúrgicas pueden verse influenciadas por factores del paciente (edad, comorbilidad y sexo) y quirúrgico /habilidad técnica, agente anestésico, pérdida de sangre, tiempo quirúrgico. La PCR y el recuento de glóbulos blancos periféricos son los indicadores clínicos utilizados actualmente para valorar la respuesta inflamatoria (7).

Además de lo anterior, se producen varios eventos fisiológicos para mantener la lesión: la liberación de adrenalina suprime la secreción de insulina, pero estimula la secreción de hormona de crecimiento y renina, proteólisis y glucogenólisis que mejora gluconeogénesis mediada por el hígado. El glucagón es liberado por las células de los islotes pancreáticos que aumenta la producción de glucosa hepática a partir de un sustrato que surge del catabolismo

tisular. El hígado sintetiza un grupo de proteínas de fase aguda como la PCR, los inhibidores de proteasa y el fibrinógeno. La respuesta inflamatoria a la lesión quirúrgica implica una diafonía compleja entre varias hormonas, como las catecolaminas, la hormona adrenocorticotrófica (ACTH), el cortisol, el glucagon, los eicosanoides y las citosinas (8).

A pesar de que los pacientes sanos, con una respuesta inflamatoria normal, equilibrada y bien controlada, generalmente se recuperan sin complicaciones, existen dos tipos de condiciones que pueden alterar el resultado. En primer lugar, en pacientes con enfermedad preexistente (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca congestiva), la recuperación de la cirugía o trauma está influenciada por la interacción de la respuesta inflamatoria y la condición preexistente. La reserva de un órgano en particular (es decir, su capacidad para responder normalmente frente a una lesión) probablemente dicte la contribución que puede hacer a la respuesta inflamatoria. Los órganos con menos reservas son menos capaces de producir la respuesta necesaria para garantizar la recuperación (9).

Es probable que otros tipos de células del sistema inmune desempeñen un papel importante; sin embargo, la escases de estudios científicos basados en pacientes sometidos a cirugía dejan este conocimiento solo en inferencias de otros campos de la sepsis no quirúrgica.

#### *Homeostasis de calcio y la respuesta inflamatoria al trauma.*

El receptor sensor de calcio (CaSR) en la hormona paratiroidea (PTH) que produce las células principales de la glándula paratiroides, las células C productoras de calcitonina del tiroides y las células que recubren el túbulo renal funcionan como el “calciostato” para orquestar la homeostasis de calcio (Brown, 2013). Se requiere la regulación del flujo de calcio entre el líquido extracelular y el calcio contenido en hueso, riñones e intestino a través de la PTH y el 1,25-dihidroxitamina D (1,24 (OH) 2D). El CaSR, un receptor acoplado a proteína G de la membrana plasmática (GPCR), detecta pequeños cambios en la concentración circulante de calcio y modula las vías intracelulares que alteran la secreción de PTH y calcitonina (10).

La relación entre el calcio ionizado extracelular y las concentraciones de PTH se describe como una curva sigmoidea (11).

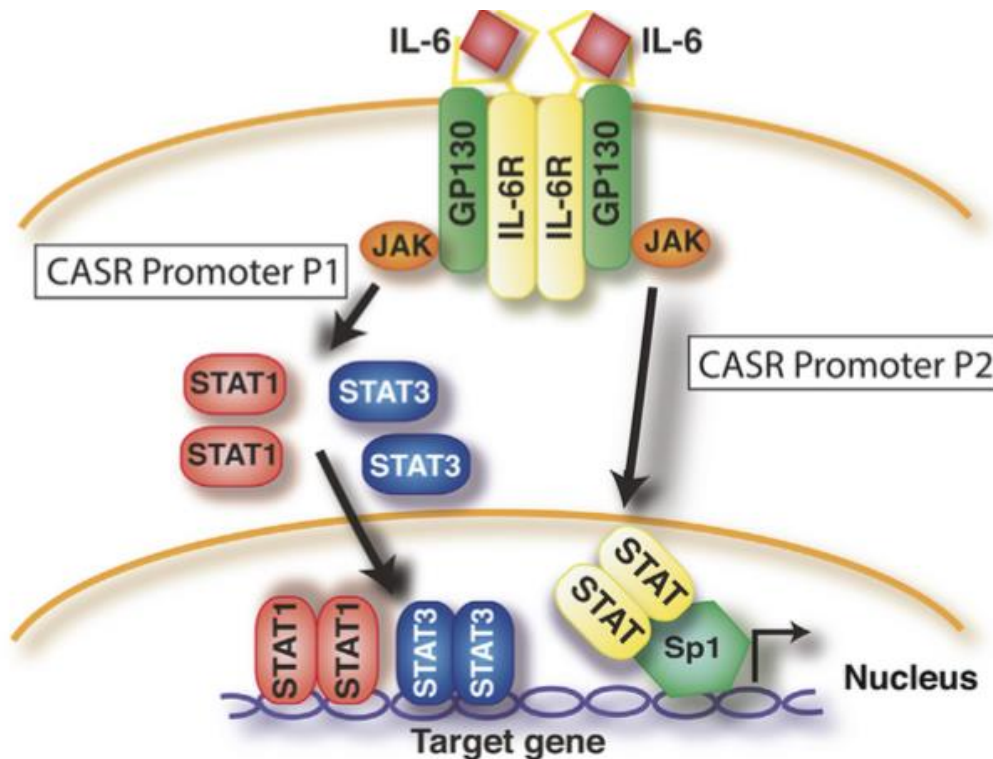
La actividad y/o cantidad de CaSR establece la concentración de calcio extracelular a la cual la secreción de PTH o la reabsorción de calcio a través del túbulo renal es la mitad del máximo, el llamado punto de referencia. El aumento del calcio extracelular estimula la secreción de calcitonina de las células C tiroideas (11). La importancia del CaSR en la homeostasis sistémica del calcio se ejemplifica por el hecho de que la inactivación y la activación de mutaciones en el gen dan como resultado hipercalcemia e hipocalcemia, respectivamente (12).

La hipocalcemia es común en pacientes críticamente enfermos (pacientes con sepsis y quemaduras graves) y en pacientes sometidos a cirugía electiva (13). Los mecanismos implicados en la generación de hipocalcemia no están bien determinados. Se ha asociado a la disminución de la secreción de PTH y/o a la resistencia a la acción de la PTH en riñón y hueso; el metabolismo y la función de la vitamina D están deteriorados; los precursores de calcitonina (procalcitonina) se incrementan, como se comentó previamente, en pacientes durante el postoperatorio, aunque no se ha encontrado que este marcador de fase aguda presente una función en la homeostasis de calcio, si se ha observado dicho comportamiento en roedores (14).

Se han asociado los niveles circulantes de citosinas proinflamatorias con las alteraciones de la homeostasis sistémica del calcio (10). En pacientes graves, los niveles de IL-1 e IL-6 aumentados posterior al trauma están inversamente relacionados con la concentración sérica de calcio y se correlacionan con un mal pronóstico (15) (Figura 3). Se ha observado que la alteración en la secreción de PTH está inversamente relacionada con la actividad inflamatoria en pacientes con artritis reumatoide, que la IL-6 y la IL-1 suprime la secreción de PTH a partir de células paratiroides *in vitro*. También se ha encontrado que algunas citosinas proinflamatorias podrían estimular (en lugar de inhibir) la liberación de PTH (10).

*Alteraciones del calcio posterior a tiroidectomía total.*

La tiroidectomía es uno de los procedimientos quirúrgicos más frecuentemente realizado. De acuerdo con la Asociación de pacientes con Cáncer de Tiroides México (Amecat) se tiene una prevalencia de 4 mil nuevos casos de cáncer de tiroides anualmente y afecta a mujeres hasta en un 90% de los casos (16).



Interleukin-6 (IL-6): different modes of transactivation of the CASR gene. IL-6 binds the cell-surface IL-6 receptor (IL-6R), known as gp80, and a signal transducer, gp130, which is common to the receptors of the IL-6-related cytokine subfamily. Binding of IL-6 to its receptor activates JAK family members. Activated JAKs phosphorylate and activate STAT family members STAT1 and STAT3, which dimerize and translocate to the nucleus and bind to specific STAT-response elements thereby activating gene transcription. IL-6 activates CASR promoter P1 in this way via STAT-response elements. By contrast, IL-6 activates CASR promoter P2 in a different way in which the activated STATs act indirectly by complexing with Sp1 and Sp3 that directly transactivate the CASR gene by binding their GC-rich response elements at the transcription start site of promoter P2

**Figura 3.** Efecto de la IL-6 sobre la modulación del gen CASR. Tomado de: Geoffrey N and Canaf L. Calcium-sensing receptor, proinflammatory cytokines and calcium homeostasis. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 49 (2016) 37–43

Las glándulas paratiroides son responsables del mantenimiento de la homeostasis de calcio y fosfato a través de la PTH. La vida media de la PTH es corta, aproximadamente 2.5min (16). La hipocalcemia es una complicación común posterior a la tiroidectomía total. Sin embargo, su verdadera frecuencia puede ser difícil de estimar a partir de la literatura publicada, que en gran medida comprende informes de series de casos retrospectivas. Estos son propensos a varios sesgos, que pueden influir sustancialmente en las tasas informadas de hipocalcemia (17).

El hipoparatiroidismo postquirúrgico resulta de un desequilibrio entre calcio-fosfato manifestado clínicamente por alteraciones neurológicas. Los primeros síntomas pueden ser discretos, presentándose como parestesias peribucales y en dedos de extremidades superiores, si continua, puede evolucionar a hipocalcemia más severa encontrándose los signos de Trosseau y Chvostec. Los casos más graves pueden presentar paresias y parestesias de cara, manos, brazos, tórax y extremidades inferiores; así como, trastornos de la conducción auriculo ventricular. Durante la tiroidectomía puede desarrollarse una disfunción paratiroidea temporal o permanente, debido al daño directo de la estructura paratiroidea, daño de la vasculatura o extirpación paratiroidea inadvertida. La incidencia de paratiroidectomia incidental en la cirugía de tiroides varía entre 8 y 19% (18). Los síntomas transitorios de hipoparatiroidismo en el período perioperatorio también se asocian a hemodilución resultante de la administración intravenosa de fluidos, así como a la liberación de calcitonina secundaria a la manipulación tiroidea. (19).

El hipoparatiroidismo transitorio generalmente se desarrolla durante las primeras 48 horas postoperatorias y se observa en 1.6% -50% de los pacientes sometidos a tiroidectomía total; el hipoparatiroidismo persistente se desarrolla en el 0.5% - 10% de los pacientes post-tiroidectomía (16,20) y se caracteriza por la necesidad de suplemento de calcio y vitamina D por más de 6 meses posterior a la cirugía (18). Se puede definir como bioquímico o clínico, cuando se desarrollan los síntomas clínicos de este trastorno. El hipoparatiroidismo bioquímico se define como la disminución postoperatoria de la PTH por debajo del límite inferior de la normalidad en un laboratorio determinado (por lo general,  $<1,3$  pmol / l) acompañada de hipocalcemia ( $<1.5$  mmol/l de calcio ionizado y  $<2$  mmol/l de calcio total

con nivel de albúmina normal) e hiperfosfatemia. Los síntomas clínicos de hipoparatiroidismo pueden desarrollarse en algunos pacientes sometidos a cirugía a pesar de los niveles normales de calcio (16). En un estudio realizado por Sieniawski y cols, donde se pretendía determinar los marcadores bioquímicos predictores de hipoparatiroidismo posterior a tiroidectomía total, encontraron que los síntomas de hipoparatiroidismo se desarrollaron en 17.6% de los pacientes, la prueba con mayor predicción diagnóstica para hipoparatiroidismo basado en curvas ROC se obtuvo para iPTH a las 6h (AUC 0.94; IC 95%: 0.866-1;  $p < 0.001$ ) y su cambio porcentual  $\Delta$ iPTH a las 6h (AUC 0,930; IC del 95%: 0,858 -1,000,  $p < 0,001$ ). En un análisis multivariado, el nivel de Ca preoperatorio más alto en 0.1 mmol / l, y el nivel de PTHi más alto en 0.1 pmol / l se asociaron con un menor riesgo de hipoparatiroidismo, en un 68% ( $p = 0.012$ ) y 61% ( $p = 0.007$ ), respectivamente. Una disminución del 1% en la iPTH desde la línea de base aumentó el riesgo de hipoparatiroidismo en un 15% ( $p < 0,001$ ). Los marcadores más confiables que indican un alto riesgo de hipoparatiroidismo postoperatorio son la disminución en  $\Delta$ iPTH a las 6 h en  $> 65\%$  o nivel de iPTH a 6 h  $< 1.57$  pmol / l (16). Así mismo, se ha asociado los niveles de fosfatasa alcalina con la predicción de hipocalcemia posterior a la tiroidectomía total ( $p < 0.05$ ) (21).

#### *Esteroides y respuesta inmune al trauma en cirugía de tiroides.*

Los glucocorticoides (GC) son producidos por la corteza suprarrenal regulada por la ACTH hipofisaria, con una modalidad pulsátil y ritmo circadiano. Sus principales funciones son mantener la glucemia y evitar la hipotensión arterial, así como modular la respuesta inmune e inflamatoria y los mecanismos de adaptación al stress (22). Sus efectos están mediados por la unión análoga al receptor de glucocorticoides (GR) que se transloca al núcleo celular del citoplasma y se une a los elementos de respuesta de glucocorticoides (GRE) para regular la transcripción de genes específicos (23). A través de dicho mecanismo, educen el número y activación de eosinófilos, desencadenando la apoptosis de los mismos y disminuyendo algunos de sus factores quimiotácticos, que incluyen las IL-3, IL-5, GM-CSF, eotaxina y RANTES, entre otros. También reducen la proliferación de linfocitos T e inducen la apoptosis de los mismos, al disminuir la acción de la IL-2, principal factor trófico de éstos. Disminuyen el número de monocitos, células dendríticas, mastocitos y otras células

inflamatorias y, por lo tanto, disminuyen la respuesta inflamatoria mediada por citosinas (22).

Los glucocorticoides más frecuentemente utilizados son la prednisona, metilprednisolona y dexametasona. En relación con el cortisol (1.0), la potencia antiinflamatoria de prednisona, metilprednisolona y dexametasona es de 4,5 y 25, respectivamente; la duración de la acción son 24h, 36h y 72h, respectivamente. La mayoría de los efectos de los GC están mediados por una síntesis proteica alterada, por lo que el inicio de la acción biológica generalmente es de 1 a 2 horas, dependiendo de la vía de administración. Debido a que la activación de los primeros mediadores de la respuesta metabólica a la cirugía ocurre inmediatamente después de la incisión quirúrgica, es concebible que el tiempo de administración de la GC sea de mayor importancia. En consecuencia, la respuesta inflamatoria a CPB se suprimió con el tratamiento GC una hora antes de la operación en comparación con al final de la CPB, reflejado por una disminución en las citoquinas proinflamatorias (TNF, IL-8) y un aumento en la citosina antiinflamatoria IL-10 en 20 pacientes consecutivos que se sometieron a un trasplante de corazón o corazón-pulmón; así mismo la administración de dexametasona previo a la inducción de anestesia fue más eficiente comparado con la administración al término de la cirugía en la prevención de náusea y vómito posterior a la cirugía abdominal mayor (24).

Se han llevado a cabo múltiples ensayos clínicos aleatorizados en diversos procedimientos quirúrgicos mayores y menores para valorar los efectos de la administración pre y transoperatoria de esteroide sobre el resultado en el postoperatorio. Los resultados globales han demostrado mejoría en la náusea y vómito postoperatorio, así como un mejor control del dolor (25). En cirugía cardíaca se ha observado disminución en los mediadores proinflamatorios, especialmente IL-6, IL-8, factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), PCR y receptores de leucocitos. En pulmón, 30mg/kg de metilprednisolona inhibe potentemente a activación del complemento. Así mismo, los esteroides han demostrado un efecto antipirético al disminuir la síntesis de IL-1. En resumen, una dosis única de GC inhibe la síntesis y / o liberación de mediadores proinflamatorios, y facilita la síntesis y / o liberación de mediadores antiinflamatorios en una variedad de procedimientos quirúrgicos importantes (24).



Con respecto al uso de esteroides en la cirugía de tiroides, hay poca información en la literatura y la información disponible es contradictoria. Se ha utilizado en el perioperatorio los esteroides como profilaxis de náusea y vómito postoperatorio o analgesia. En un estudio realizado por Exarchos et al, se reportó que la disfagia postoperatoria en pacientes sometidos a tiroidectomía total fue significativamente menor en aquellos a los que se administró dexametasona durante el transoperatorio (26). En un estudio se evaluó el efecto del uso preoperatorio de dexametasona en el resultado quirúrgico de pacientes sometidos a tiroidectomía total con identificación rutinaria del nervio laríngeo recurrente (NLR). Se encontró que en el grupo en el que se utilizó dexametasona, la tasa de parálisis temporal de NLR fue significativamente menor ( $p=0.04$ ), el hipoparatiroidismo bioquímico transitorio se produjo con mayor frecuencia en el grupo placebo que en el grupo de dexametasona; el uso de dexametasona redujo significativamente los niveles postoperatorios de PCR ( $p=0.01$ ) e IL-6 ( $p=0.02$ ), fatiga ( $p=0.01$ ) y dolor ( $p=0.04$ ) durante las primeras 24h del postoperatorio. El uso de dexametasona también redujo las náuseas y los vómitos ( $p=0.045$ ) (25).

### **1.3 Planteamiento del problema.**

Existe poca evidencia en la literatura acerca del efecto de la respuesta inmune al trauma y el desarrollo de hipoparatiroidismo postquirúrgico en pacientes sometidos a tiroidectomía total; así como del efecto que se presentaría al frenar dicha respuesta con antiinflamatorios esteroideos. Se ha reportado el beneficio del uso de esteroides en la disminución de la respuesta inflamatoria y en el resultado postoperatorio en diversos procedimientos quirúrgicos, sin embargo, en México no existe ningún reporte del beneficio de dichos medicamentos en la evolución de la cirugía tiroidea, a pesar de que de acuerdo con la Asociación de pacientes con Cáncer de Tiroides México (Amecat) se tiene una prevalencia de 4 mil nuevos casos de cáncer de tiroides anualmente y afecta a mujeres hasta en un 90% de los casos, siendo una de las cirugías más frecuentemente realizadas y la hipocalcemia transitoria su complicación más frecuente.

### **1.4 Justificación.**

Para el año 2018, los cálculos de la sociedad americana contra el cáncer estiman que se diagnosticarán 53,990 nuevos casos de cáncer de tiroides y alrededor de 2,060 personas morirán a causa del mismo. En México, no hay estadísticas nacionales, pero sólo en el Hospital General de México se dan mil consultas al mes sobre los diferentes problemas que pueden aquejar por la glándula y es la segunda causa de consulta endocrinológica. La hipocalcemia transitoria postoperatoria se presenta hasta en el 20% del procedimiento siendo una causa importante de morbilidad y que puede tener consecuencias mortales de no detectarse y tratarse oportunamente.

Hasta ahora, el impacto de la respuesta inmune al trauma sobre el desarrollo de esta complicación y el efecto de su control mediante antiinflamatorios esteroideos no se ha evaluado, por lo que es un campo relevante y viable de estudio que genera la posibilidad de crear recomendaciones y nuevos métodos de prevención que mejoren la atención y evolución de los pacientes.

## **1.5 Objetivo general.**

Evaluar el efecto del uso de dexametasona sobre la presencia de hipocalcemia postoperatoria en pacientes sometidos a tiroidectomía total de la Clínica de Tiroides del Hospital General de México.

### **1.5.1 Objetivos específicos.**

- Determinar los niveles de paratohormona (PTH) y calcio en sangre periférica a las 24h y 48h del procedimiento de tiroidectomía total.
- Determinar los niveles de paratohormona (PTH) y calcio en sangre periférica a las 24h y 48h del procedimiento de tiroidectomía total en pacientes que recibieron dexametasona.

## **1.6 Hipótesis.**

Sí la respuesta inflamatoria post tiroidectomía total favorece la hipofunción paratiroidea y la dexametasona disminuye la respuesta inflamatoria, entonces el uso de la dexametasona disminuirá la magnitud de la hipofunción paratiroidea.

## **1.7 Materiales y métodos.**

Se evaluaron de forma retrospectiva los pacientes sometidos a tiroidectomía total en la clínica de tiroides del Hospital General de México entre noviembre de 2017 y junio de 2018 con muestreo consecutivo (cada sujeto que cumpla con criterios de inclusión fue clasificado como caso o control).

### *Criterios de inclusión.*

Pacientes adultos eutiroideos que se sometieron a tiroidectomía total con preservación de glándulas paratiroides.

### *Criterios de exclusión.*

Antecedente de cirugía tiroidea o disección de cuello.

Edad mayor de 75 años

Consumo de esteroides 1 mes previo al procedimiento  
 Dolor crónico en tratamiento con opioides  
 Intolerancia a la glucosa o diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2  
 Infección activa  
 Osteoporosis  
 Antecedente de úlcera péptica  
 Datos de enfermedad renal (Cr >1) o hepática.

*Criterios de eliminación.*

Pacientes que cumplan con criterios de inclusión pero que se presente algún cambio durante la técnica quirúrgica o la evolución postoperatoria fuera del margen establecido por el protocolo.

*Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas.*

Variable	Definición	Tipo de variable	Método de medición
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual.	Cuantitativa continua	Años
<b>Hormona paratiroidea (PTH) [19]</b>	la PTH es el regulador más importante de la homeostasis del calcio. Se produce en las glándulas paratiroides como una pre-pro-hormona de 115 aminoácidos. La PTH madura de 84 aminoácidos PTH (1-84) se empaca en gránulos de secreción	Cuantitativa continua	Sangre periférica Normal 10-55pg/mL
<b>Calcio sérico total (Ca<sup>2+</sup>) [20]</b>	Elemento esencial en muchos procesos biológicos, por lo que el mantenimiento de su homeostasis es esencial para la supervivencia.	Cuantitativa continua	Sangre periférica Normal 8.9-10.3mg/dL Hipocalcemia <8.5mg/dL

<b>Hipoparatiroidismo clínica [10].</b>	Síntomas de hipocalcemia: parestesias peribucales y en dedos de extremidades superiores; signos de Trosseau y Chvostec, paresias y parestesias de cara, manos, brazos, tórax y extremidades inferiores; así como, trastornos de la conducción auriculo ventricular independientemente de los niveles séricos de calcio y PTH.	Cualitativa dicotómica	Evaluación clínica y exploración física determinados como:  Si= presente No=ausente
---	---	------------------------	--

### **Procedimiento.**

El presente trabajo forma parte de un protocolo más extenso registrado con el título de: “Efecto de la dexametasona sobre la presencia de hipocalcemia postoperatoria en pacientes sometidos a tiroidectomía total” con la clave de registro DI/18/307/04/032.

Se tomaron los registros de pacientes postoperados de tiroidectomía total que fueron sometidos al procedimiento con diagnóstico de cáncer o sospecha de cáncer de tiroides y bocio multinodular con protocolo quirúrgico completo.

Se asignó cada paciente en dos grupos:

Grupo 1 (casos) → Aplicación de 8mg de dexametasona cada 8 horas hasta completar 3 dosis. Se ha utilizado esta dosis de dexametasona en estudios previos donde se ha evaluado el impacto de dicho fármaco en la disfagia postoperatoria, la afección del nervio laríngeo recurrente, la presencia de hipocalcemia transitoria, la náusea y el vómito postoperatorio en tiroidectomía total, lo cual también se ha asociado al proceso inflamatorio transoperatorio

como lo que se desea buscar en el presente estudio; siendo una dosis con adecuada eficacia y bioseguridad para los pacientes [12, 14].

Grupo 2 (controles) → No se realizó la aplicación de dexametasona.

Se recabaron a través de los expedientes clínicos los valores de  $\text{Ca}^{2+}$  y PTH posterior a la intervención quirúrgica en el día 1 y 2 del postoperatorio. Así mismo, se valoró la presencia de síntomas de hipocalcemia clínica: parestesias peribucales y en dedos de extremidades superiores; signos de Trosseau y Chvostec, parestesias y parestesias de cara, manos, brazos, tórax y extremidades inferiores; así como, trastornos de la conducción auriculo-ventricular. Todo se recabó dentro de una hoja de recolección previamente diseñada.

Para el análisis de datos se utilizaron varias pruebas; medidas de tendencia central, modelo lineal general de medidas repetidas en los parámetros de laboratorio, prueba U de Mann-Whitney para las variables que no presentaron distribución normal y T de Student para aquellas que seguían una distribución normal; ANOVA para las variables numéricas comparativas. Se consideró un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

## **1.8 Resultados.**

Se obtuvo un total de 50 pacientes, 18 pacientes del grupo tratado con dexametasona (Grupo 1) y 32 pacientes que no recibieron manejo con dexametasona (Grupo 2). La media de edad de la población se encontró en  $47.8 \pm 13.58$ . Se reportaron 45 pacientes femeninos y 5 pacientes masculinos. El diagnóstico más frecuente por el cual se realizó el procedimiento

quirúrgico fue carcinoma papilar de tiroides en 48% de los pacientes, seguido de bocio multinodular en el 46% de los mismos y 3 casos reportados de carcinoma folicular (6%) (Tabla 1).

**Tabla 1. Características generales de los pacientes**

	Grupo 1 (18)	Grupo 2 (32)	P
<b>Edad</b>	45.93 ± 8.8	42.18 ± 15.5	
<b>Niveles de calcio (mg/dL)</b>			
Día 1	8.93 ± 0.67	8.75 ± 0.7	0.001
Día 2	9.08 ± 0.64	8.78 ± 0.5	0.001
<b>Días de estancia</b>	2.27 ± 1.94	1.86 ± 0.82	0.0008
<b>Niveles de PTH (pg/mL)</b>	15.98 ± 17.1	17.8 ± 10.98	0.001
<b>Prencia de síntomas</b>	7	10	0.0007
<b>Sexo</b>			
Femenino	14	31	
Masculino	4	1	
<b>Diagnóstico</b>			
Carcinoma folicular	2	1	
Carcinoma papilar	10	14	
Bocio multinodular	6	17	

Al analizar los niveles de calcio sérico en el postoperatorio se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los diferentes grupos, tanto en el 1er día del postquirúrgico (p=0.001) como en el 2do día del mismo (p=0.001) (Imagen 1), encontrándose mayores niveles de calcio sérico en aquellos pacientes que recibieron tratamiento con dexametasona (Grupo 1). Así mismo, se encontraron mayores niveles de PTH en el grupo tratado con dexametasona que en el que no recibió el fármaco, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p=0.001) (Imagen 2).

**Tabla 2. Correlación de los cambios de Ca sérico con la presencia de síntomas.**

	Grupo 1		p	Grupo 2		p
	Calcio sérico n (%)	Síntomas n (%)		Calcio sérico n (%)	Síntomas n (%)	
1er día			0.0002			0.00028
Bajo	4 (22.2)	4 (100)		10 (31.3)	2 (20)	
Normal	13 (72.2)	3 (23)		20 (62.5)	7 (35)	
Alto	1 (5.5)	0		2 (6.25)	1 (50)	
Total	8.97 ± 0.67	7 (38.8)		8.8 ± 0.7	10 (31.25)	
2do día			0.0002			0.00064
Bajo	2 (1.1)	1 (50)		5 (15.62)	2 (40)	
Normal	15 (83.3)	6 (40)		27 (84.37)	8 (29.62)	
Alto	1 (5.5)	0		0	0	
Total	9.11 ± 0.64	7 (38.8)		8.8 ± 0.5	10 (31.25)	

Con respecto a la presencia de sintomatología, 17 (34%) pacientes presentaron síntomas de hipocalcemia en el postoperatorio, 7 (41.2%) del grupo 1 y 10 (58.8%) del grupo 2 (p=0.0007) (Imagen 3). Se encontró que aquellos pacientes tratados con dexametasona (Grupo 1) presentaron menor sintomatología asociado con niveles mayores de calcio sérico y PTH (p=0.0002; p=0.00028), a diferencia de los pacientes que no recibieron dexametasona (Grupo 2) (p=0.00028; p=0.00001) (Tabla 3).

**Imagen 1. Niveles de calcio sérico postquirúrgico en los diferentes grupos**

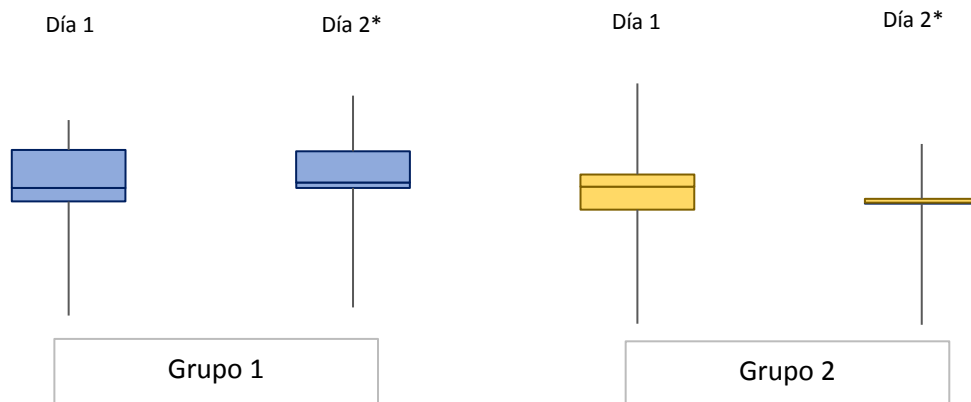


Imagen 1. Variación de los niveles de calcio sérico en los diferentes grupos. \*Hubo diferencia estadísticamente significativa en los niveles de calcio sérico entre ambos grupos (p=0.001). Grupo 1: Tratados con dexametasona; Grupo 2: no tratados con dexametasona.



Imagen 2. Niveles de PTH en los diferentes grupos

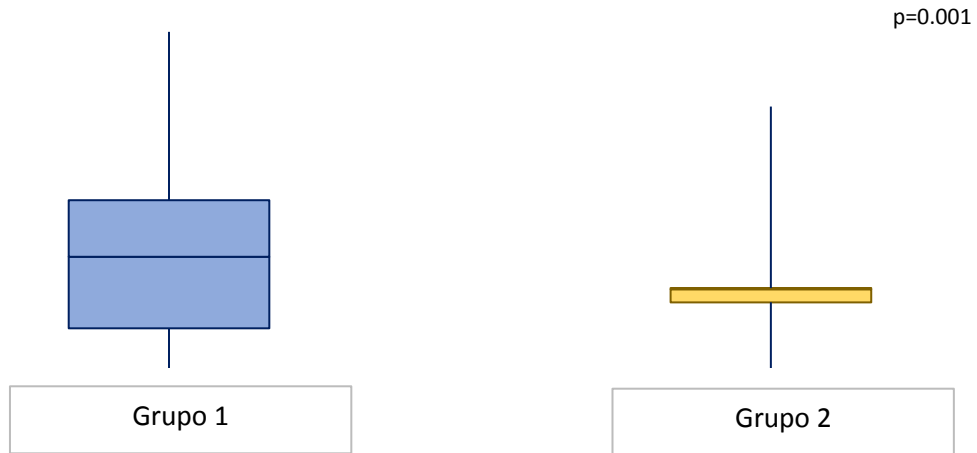


Imagen 2. Variación de los niveles de PTH en los diferentes grupos. No se encontro diferencia entre los valores de PTH en el postquirúrgico en los diferentes grupos ( $p=0.35$ ). Grupo 1: Tratados con dexametasona; Grupo 2: no tratados con dexametasona. PTH: Paratohormona.

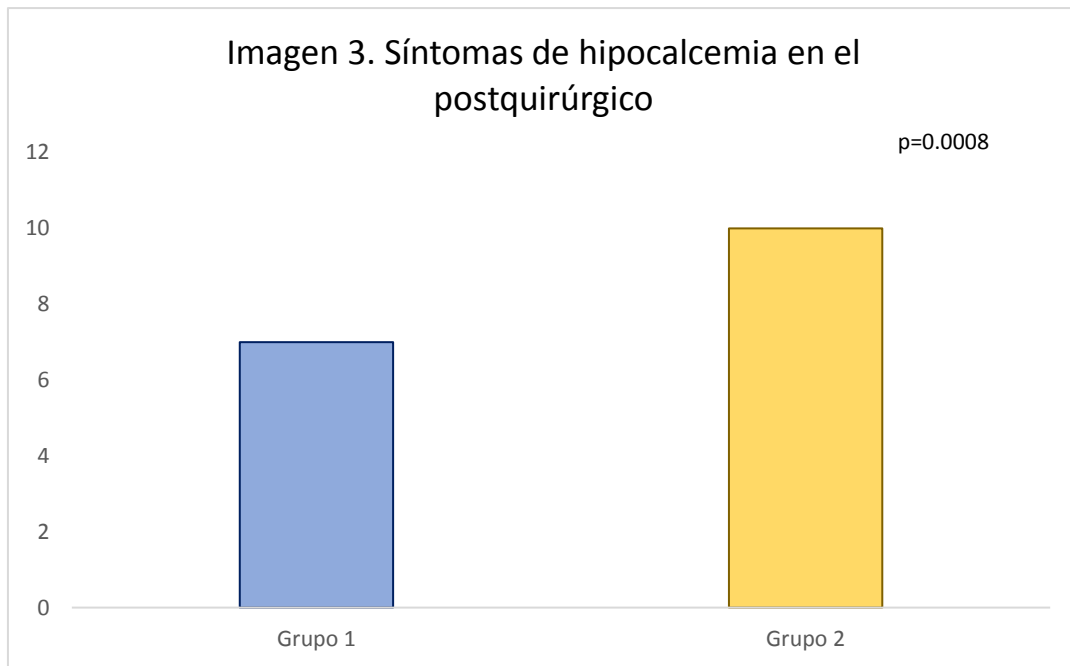


Imagen 3. Se presentaron más síntomas relacionados a hipocalcemia en el grupo con dexametasona vs el grupo en el que no se administró dexametasona, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.0008$ ). Grupo 1: Tratados con dexametasona; Grupo 2: no tratados con dexametasona.

**Tabla 3. Correlación de los niveles postquirúrgicos de PTH y la presencia de síntomas**

	Grupo 1		P	Grupo 2		P
	PTH n (%)	Síntomas n (%)		PTH n (%)	Síntomas n (%)	
Bajo	7 (38.8)	4 (57.14)	0.0003	7 (21.87)	5 (71.42)	0.00001
Normal	11 (61.1)	3 (27.27)		25 (78.12)	5 (20)	
Total	15.98 ± 17.1	7 (38.8)		17.8 ± 10.98	10 (31.25)	

### 1.9 Discusión de resultados.

La tiroidectomía es uno de los procedimientos quirúrgicos más frecuentemente realizado. El hipoparatiroidismo postquirúrgico resulta de un desequilibrio entre calcio-fosfato manifestado clínicamente por alteraciones neurológicas. Durante la tiroidectomía puede desarrollarse una disfunción paratiroidea temporal o permanente, debido al daño directo de la estructura paratiroidea, daño de la vasculatura o extirpación paratiroidea inadvertida. En el presente estudio se presentaron síntomas de hipocalcemia postoperatoria en 17 (34%) de los pacientes, la presencia de hipocalcemia sintomática se ha reportado en múltiples estudios con porcentajes variables; en el estudio de Sieniawski et al [16], se reportó sintomatología en 17.6% de los pacientes. En el registro de la Asociación Británica de Cirujanos endócrinos (BAETS) se reportó una incidencia de hipocalcemia postoperatoria en el 23.6% de los pacientes [8].

Se ha reportado que uno de los predictores más importantes para la presencia de hipocalcemia postoperatoria son los niveles de PTH [8], como se encontró en el presente estudio donde la presencia de sintomatología se encontró directamente relacionada con los niveles de PTH ( $p=0.0002$ ); así mismo, se encontró que aquellos pacientes que recibieron dexametasona presentaron mayores niveles de PTH y menor sintomatología con respecto a los que no la recibieron. Así mismo, en el estudio de Nam et al, se reportó que aquellos pacientes en los

que disminuyeron los niveles de calcio sérico se asocia con la presencia de hipoparatiroidismo, en el presente estudio se encontró que los niveles de calcio sérico fueron menores en los pacientes que no recibieron dexametasona con respecto a los que se aplicó el medicamento, relacionando estadísticamente con la presencia de sintomatología.

Se ha reportado en diversos análisis que la acción antiinflamatoria de los esteroides potencia la acción de la vitamina D y esto podría explicar un mecanismo por el cual los pacientes que recibieron dexametasona tuvieron mayores niveles de calcio sérico, PTH y menor sintomatología de hipocalcemia. A pesar de que la dexametasona no se ha utilizado como una medida preventiva de hipocalcemia en los pacientes sometidos a tiroidectomía total, en un estudio realizado por Schietroma et al [25], se reportó mayor frecuencia de hipoparatiroidismo en el grupo placebo (12.8%); así mismo, reportó que el grupo tratado con dexametasona se encontró un nivel más bajo de proteína C reactiva ( $p=0.01$ ) y menores niveles de IL-6 e IL-1 ( $P=0.02$ ).

### **1.10 Conclusión.**

Los pacientes tratados con dexametasona presentan mayores niveles de calcio sérico y PTH, así como menor presencia de sintomatología, lo cual puede deberse a una menor respuesta inflamatoria posoperatoria y una mejor respuesta de las glándulas paratiroides al trauma quirúrgico.

## Referencias.

- 1 Lenz A, Franklin GA, Cheadle WG. Systemic inflammation after trauma. *Injury* 2007;38:1336e45.
- 2 Alazawi W, MRCP P, Negar P, Lahiri R, MBBS. Inflammatory and Immune Responses to Surgery and Their Clinical Impact. *Annals of Surgery*. 2016; 264(1):73-80.
- 3 Stevenson GW, Hall SC, Rudnick S, Seleny FL, Stevenson HC. The effect of anesthetic agents on the human immune response. *Anesthesiology* 1990;72: 542e52.
- 4 Roje Z, Racic G, Kardum G, Selimovic M. Is the systemic inflammatory reaction to surgery responsible for post-operative pain after tonsillectomy, and is it “technique-related”? *Wien Klin Wochenschr* (2011) 123: 479–484
- 5 Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol*. 2004;4: 499 – 511.
- 6 Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J*. 1990;265:621 – 636.
- 7 Lahiri R, Derwa Y, Bashir Z, et al. Systemic inflammatory response syndrome after major abdominal surgery predicted by early upregulation of TLR4 and TLR5. *Ann Surg*. 2015
- 8 Hsing C, Wang J. Clinical implication of perioperative inflammatory cytokine alteration. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*. 2015; 53: 23-28
- 9 Kohl B, Deutschman. (2018). The Inflammatory Response in Organ Injury. In: Newman M, Fleisher L and Fink M. *Perioperative medicine*: 19-28.
- 10 Geoffrey N and Canaf L. Calcium-sensing receptor, proinflammatory cytokines and calcium homeostasis. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 49 (2016) 37–43
- 11 Brown EM. Role of the calcium-sensing receptor in extracellular calcium homeostasis. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab* 2013;27:285–301.
- 12 Hannan FM, Thakker RV. Calcium-sensing receptor (CaSR) mutations and disorders of calcium, electrolyte and water metabolism. *Best Prac. Metab. Clin. Endocrinol. Metab* 2013;27:359–71.
- 13 Lepage R, Legare G, Racicot C, Brossard JH, Lapointe R, Dagenais M, D’Amour P. Hypocalcemia induced during major and minor abdominal surgery in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1999;84:2654–8.
- 14 MullerB,BeckerKL,KranzlinM,SchachingerH,HuberPR,NylenES,SniderRH, White JC,

- Schmidt-Gayk H, Zimmerli W, Ritz E. Disordered calcium homeostasis of sepsis: association with calcitonin precursors. *Eur. J. Clin. Investig* 2000;30:823–31.
- 15** Lind L, Carlstedt F, Rasted J, Stiernstrom H, Stridsberg M, Ljunggren O, Wide L, Larsson A, Hellman P, Ljunghall S. Hypocalcemia and parathyroid secretion in critically ill patients. *Crit. Care Med* 2000;28:93–9.
- 16** Sieniawski K, Kaczka K, Padaszyńska K, Fendler W, Tomasik B, Pomorski L. Early Predictors of Post-Thyroidectomy Hypoparathyroidism. *Send to Pol Przegl Chir.* 2016 Dec 1;88(6):305-314.
- 17** Chadwick D. Hypocalcaemia and permanent hypoparathyroidism after total/ bilateral thyroidectomy in the BAETS Registry. *Gland Surg* 2017;6(Suppl 1):S69-S74
- 18** Chisthi MM, Nair RS, Kuttanchettiyar KG, Yadev I. Mechanisms behind Post-Thyroidectomy Hypocalcemia: Interplay of Calcitonin, Parathormone, and Albumin-A Prospective Study. *J Invest Surg.* 2017 Aug;30(4):217-22
- 19** Stack Bc, Bimston Dn, Bodenner DL et al.: American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology disease state clinical review: postoperative hypoparathyroidism – definitions and management. *endocrine Practice* 2015; 21: 674-85.
- 20** Puzziello a, rosato L, innaro n et al.: Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and risk factors. A longitudinal multicenter study comprising 2,631 patients. *endocrine* 2014; 47: 537-42
- 21** Miah MS, Mahendran S, Mak C, Leese G, Smith D. Pre-operative serum alkaline phosphatase as a predictive indicator of post-operative hypocalcaemia in patients undergoing total thyroidectomy. *J Laryngol Otol.* 2015 Nov;129(11):1128-32
- 22** Jares E, Pignataro O. Mecanismos moleculares de acción de los corticoides. *Rev inmunol.* 2002; 33(1): 9-21
- 23** Zhang Y, Leung DY, Goleva E. Anti-inflammatory and corticosteroid-enhancing actions of vitamin D in monocytes of patients with steroid-resistant and those with steroid-sensitive asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Jun;133(6):1744-52

- 24** Holte K, Kehlet H. Perioperative single-dose glucocorticoid administration: pathophysiologic effects and clinical implications. *J Am Coll Surg.* 2002 Nov;195(5):694-712.
- 25** Schietroma M<sup>1</sup>, Cecilia EM, Carlei F, Sista F, De Santis G, Lancione L, Amicucci G. Dexamethasone for the prevention of recurrent laryngeal nerve palsy and other complications after thyroid surgery: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013 May;139(5):471-8
- 26** Exarchos ST, Lachanas VA, Tsiouvaka S, Tsea M, Hajjiioannou JK, Skoulakis CE, Bizakis JG. The impact of perioperative dexamethasone on swallowing impairment score after thyroidectomy: a retrospective study of 118 total thyroidectomies. *Clin Otolaryngol.* 2016 Oct;41(5):615-8