



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

**RELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE
HIPOPARATIROIDISMO POSQUIRÚRGICO Y LA PRESENCIA
DE HIPOCALCEMIA EN PACIENTES SOMETIDOS A
TIROIDECTOMÍA TOTAL**

T E S I S D E P O S G R A D O

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL**

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

P R E S E N T A :

DR. JOSÉ FERNANDO CRUZ MANZANO

ASESORES DE TESIS

**DR. LUIS MAURICIO HURTADO LÓPEZ
MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO CIRUGÍA GENERAL.
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”.**

Ciudad de México, Agosto 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.

Dr. César Athié Gutiérrez.

Profesor titular del Curso Universitario de Posgrado Cirugía General

Director General Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Dr. Luis Mauricio Hurtado López.

Profesor adjunto del Curso Universitario de Posgrado Cirugía General, Jefe de Servicio Cirugía General,

Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Dr. José Fernando Cruz Manzano

Residente de Cirugía General

Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

ÍNDICE

SECCIÓN	PAGINA
ÍNDICE.....	4
RESUMEN.....	5
MARCO TEÓRICO.....	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
JUSTIFICACIÓN.....	14
HIPÓTESIS.....	15
OBJETIVOS.....	16
METODOLOGÍA.....	17
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	19
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	20
VARIABLES.....	21
ASPECTOS ÉTICOS Y RELEVANCIA.....	23
RESULTADOS.....	24
DISCUSIÓN.....	32
CONCLUSIONES.....	33
BIBLIOGRAFIA.....	34

RESUMEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: La hipocalcemia posoperatoria es común después de la tiroidectomía total, y la monitorización perioperatoria de los niveles séricos de paratohormona puede llevar a una predicción segura de qué pacientes desarrollarán hipocalcemia. Por lo tanto, es justificable la medición de los niveles de paratohormona posterior al procedimiento quirúrgico para la predicción de hipocalcemia.

OBJETIVO: Evaluar la presencia de hipoparatiroidismo y correlacionarla con la presencia de hipocalcemia postoperatoria en pacientes sometidos a tiroidectomía total.

HIPÓTESIS: Sí el hipoparatiroidismo favorece la presencia de hipocalcemia y la tiroidectomía total produce la presencia de hipoparatiroidismo; entonces, los niveles medidos de paratohormona posterior al procedimiento quirúrgico funcionaran como predictores de hipocalcemia en pacientes postoperados de tiroidectomía total

METODOLOGÍA: Durante la primera visita a la clínica de tiroides se realizará historia clínica completa, perfil hormonal, citología por aspiración con aguja e imágenes por ultrasonido de cuello. A través de la recolección de datos se identificaron a 51 pacientes tiroidectomizados entre octubre de 2017 y junio 2018. La hipocalcemia se definió como un valor de calcio sérico menor de 8.9 mEq/l, el hipoparatiroidismo se definió con un valor menor de 8 pg/L. Se extrajeron variables adicionales como la presencia de síntomas o signos de hipocalcemia, edad, sexo y estancia intrahospitalaria

ANÁLISIS DE RESULTADOS: Se realizarán pruebas de normalidad para evaluar las características de las variables. Se utilizará estadística

descriptiva y se aplicarán medidas de tendencia central para variables cuantitativas. El análisis de variables cualitativas se reportará con frecuencia y porcentaje. Se utilizarán los coeficientes de correlación de Mann-Whitney, Friedman, exacto de Fisher, Spearman y pruebas de log-rank cuando corresponda. Las diferencias para las cuales la probabilidad de error tipo 1 se encontró debajo de 0.05 se aceptarán como estadísticamente significativas.

DISCUSIÓN: En nuestro estudio se observa claramente que el nivel de paratohormona es un buen predictor de síntomas de hipocalcemia grave, ya que presentó una sensibilidad del 76.5% con una especificidad del 81%, al realizar la curva ROC encontramos que con un valor de PTH<12 se presenta el 81% de sensibilidad.

En el estudio antes mencionado del Dr Pisanu se encontró que la medición de calcio sérico en el día 1 de postoperatorio posee un área bajo la curva (ABC) de 0.96 con sensibilidad del 93.9% en un punto de corte de 8mg/dl sin embargo en nuestro estudio apenas tiene un ABC de 0.53 con una p no significativa (0.60), se intentó relacionar además la presencia de hipocalcemia <8mg/dl con la posibilidad de tener hipoparatiroidismo bioquímico con PTH <11pg/l sin embargo con un área bajo la curva de 0.58 sensibilidad del 50% y especificidad del 10% tampoco es un buen predictor. Estos resultados contradicen lo reportado en la literatura, por lo que se debe considerar realizar nuevo estudio prospectivo con nuevas variables como interleucinas que son marcadores de inflamación y podrían orientar a una decisión.

Este estudio confirma la utilidad de la medición de hormona paratiroidea para la predicción de síntomas de hipocalcemia severa ya que durante el análisis multivariado se identifica la relación inversamente proporcional entre los niveles de paratohormona y la posibilidad de presentar síntomas de hipocalcemia.

CONCLUSIÓN: El nivel de paratohormona presenta una relación inversamente proporcional con la posibilidad de presentar síntomas de hipocalcemia. Debido

al pobre rendimiento diagnóstico al predecir síntomas de hipocalcemia, no podemos recomendar la medición de calcio sérico rutinario en el postoperatorio ya que no correlacionan adecuadamente con los niveles de paratohormona en este estudio.

El nivel de paratohormona puede ser utilizado como método diagnóstico para predecir síntomas de hipocalcemia dentro de las primeras 24 horas con un adecuado rendimiento diagnóstico.

MARCO TEÓRICO

Una de las complicaciones más frecuentes de la cirugía tiroidea es la hipocalcemia postoperatoria, a causa de un hipoparatiroidismo posquirúrgico, transitorio o permanente, principalmente debido a compromiso de la vascularización de las glándulas paratiroides, a la resección inadvertida de estas o a la presencia de una respuesta inflamatoria sistémica local que frena el funcionamiento de las glándulas paratiroides. [1]

La respuesta inflamatoria ante una lesión y la activación de los procesos celulares está diseñada inherentemente para restablecer la función de los tejidos y erradicar los microorganismos invasores. A las lesiones locales de duración limitada les sigue el restablecimiento funcional sin intervención notable [2]. El paciente quirúrgico está expuesto a varios tipos de agresión, entre los que se encuentra la intervención quirúrgica como tal, la inducción y procedimiento anestésico, periodo de ayuno previo a procedimiento quirúrgico, las alteraciones biológicas propias de la enfermedad y comorbilidades presentes en el paciente [3]. Si la magnitud de la agresión, es lo suficientemente fuerte, la respuesta local es rebasada y los estímulos desencadenan una respuesta inmunitaria en la que intervienen una multitud de sistemas regulados por mediadores químicos bien identificados. El traumatismo y la agresión quirúrgica desencadenan una cascada de respuestas predecibles que pueden reproducirse de forma experimental. Los fenómenos ocurridos son proporcionales a la magnitud de las lesiones, de modo que una incisión pequeña y limpia hecha por el cirujano, solo lesiona las células que se localizan a lo largo de la herida y causa inflamación mínima, en tanto que una quemadura

extensa y profunda es una lesión mayor que causa daños extensos en los tejidos y el organismo expresa una respuesta inflamatoria exagerada [4].

Hipocalcemia e hipoparatiroidismo son dos complicaciones comunes posteriores a la realización de una tiroidectomía. La hipocalcemia puede ser asintomática, o con más frecuencia, puede presentarse con parestesias periorales o periféricas, calambres musculares, espasmo del carpo o pedio, incluso en casos más severos, con tetania y estados confusionales agudos. Los pacientes asintomáticos suelen requerir hospitalización prolongada tras la cirugía tiroidea, lo cual provoca aumento en los costos del cuidado de la salud [5]. De acuerdo con la extensión de la lesión de las glándulas paratiroides, la hipocalcemia puede ser transitoria (también llamada hipoparatiroidismo transitorio) o permanente, en cuyo caso requiere suplementación con calcio y vitamina D activa, por el resto de la vida. Desafortunadamente, aunque la hipocalcemia y el hipoparatiroidismo tras la cirugía tiroidea están bien documentados en la bibliografía médica actual, hay limitaciones significativas en los resultados de los estudios publicados. Posiblemente lo más relevante es la amplia variabilidad reportada en la incidencia de hipocalcemia y de hipoparatiroidismo: se reportan tasas de hipocalcemia que van del 0.3% al 66.2% tras la tiroidectomía total y tasas de hipoparatiroidismo del 0 a 40% [6]. Parte de esta variación se origina del hecho de que los reportes incluyen diversos tipos de procedimientos tiroideos, que contemplan pacientes sometidos a tiroidectomías totales, mientras que otras incluyen procedimientos menos invasivos como lobectomías, las cuales tienen menor riesgo de hipocalcemia e hipoparatiroidismo. [7].

La bibliografía actual indica que las incidencias de hipocalcemia y de hipoparatiroidismo pueden estar afectadas por una serie de factores,

los procedimientos más extensos, por ejemplo, resultan en una mayor incidencia de disminución en los niveles de calcio [8]. Otras variables potencialmente predictores de hipocalcemia e hipoparatiroidismo son la presencia de una cirugía previa, la asociación de con linfadenectomía cervical en el caso de tumores malignos metastásicos regionalmente, así como la experiencia del cirujano en procedimientos quirúrgicos que involucren el tiroides. [9]

Homeostasis de calcio y acción de la respuesta inflamatoria al trauma.

El receptor sensor del calcio, localizado en la hormona paratiroides (PTH), producido por las células principales de la glándula paratiroides, las células C productoras de calcitonina del tiroides y las células que recubren los túbulos renales, funciona como el regulador sistémico de la homeostasis del calcio. Este sistema homeostático requiere de la regulación de los flujos de calcio entre el líquido extracelular y los huesos, los riñones y el intestino, llevado a cabo por factores endocrinológicos, PTH y el metabolito activo de la vitamina D (1,25-dihidroxitamina D). El receptor sensor de calcio es un receptor acoplado a proteína G de la membrana plasmática, detecta pequeños cambios en la concentración circulante de calcio y modula las vías intracelulares que alteran la secreción de PTH y calcitonina.

La hipocalcemia es común en pacientes críticamente enfermos, especialmente en aquellos con sepsis y quemaduras graves, así como en pacientes no graves sometidos a procedimientos quirúrgicos [10]. Los mecanismos involucrados en la generación de hipocalcemia no se conocen de forma detallada por completo, varios factores pueden estar involucrados, incluidos la disminución de la secreción de PTH y/o resistencia a la acción de la misma en los riñones y huesos. Los precursores de la calcitonina (procalcitonina) aumentan en la circulación de pacientes críticamente enfermos con inflamación sistémica, originados en sitios extratiroides, sin embargo, en estas condiciones, los niveles de procalcitonina han demostrado ser un marcador útil en el diagnóstico y el seguimiento del curso clínico y pronóstico de sepsis y as afecciones inflamatorias relacionadas. Se han acumulado pruebas de que el aumento de los niveles circulantes de citoquinas proinflamatorias podría ser la base de las alteraciones en la homeostasis sistémica del calcio. En pacientes críticos, los niveles séricos de interleucinas (IL-1, IL-6) aumentan a las pocas horas de quemaduras graves e infección aumentan a la pocas horas de quemaduras graves e infección, por ejemplo, y están inversamente relacionados con la concentración sérica de calcio. Hace poco más de 25 años fue demostrada que la alteración en la secreción de PTH, y por ende alteración en los niveles de calcio, estaba inversamente relacionada con la actividad inflamatoria en pacientes con artritis reumatoide [11]. Carlstedt et al mostraron entonces que la IL-6 suprimía la secreción de PTH de células paratiroides de bovinos in vitro [8] y Neilsen et al demostraron clínicamente el mismo efecto para dosis clínicamente relevantes de IL-1.[12].

Hipocalcemia y alteraciones del calcio en pacientes cometidos a tiroidectomía total. Una de las complicaciones más frecuentes de la cirugía tiroidea es la hipocalcemia posoperatoria, a causa de un hipoparatiroidismo posquirúrgico, transitorio o permanente. El hipoparatiroidismo transitorio (menor a 6 meses) ocurre en un rango de 6.9% a 46% de las tiroidectomías, mientras que el hipotiroidismo posquirúrgico permanente (>6 meses) ocurre en 0.4% a 33% de las cirugías de tiroides. Los factores de riesgo descritos de hipoparatiroidismo posquirúrgico permanente en cirugía tiroidea son: extensión de la resección, disección ganglionar del grupo VI, tiroidectomía como terapia de hipertiroidismo, ligadura central (proximal) de la arteria tiroidea inferior, número y características de glándulas paratiroides identificadas y preservadas durante el procedimiento quirúrgico y experiencia del cirujano [13]. 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. La incidencia de paratiroidectomía incidental en la cirugía de tiroides varía entre 8 y 19% [14]. Asimismo durante el periodo postquirúrgico puede presentarse un requerimiento alto de calcio por los huesos, originando crisis hipocalcémicas severas y prolongadas. Esta situación, denominada “síndrome de hueso hambriento” está relacionada con un desequilibrio entre la formación y resorción ósea, debida principalmente al estado de hipoparatiroidismo funcional o relativo postparatiroidectomía. El repentino descenso de la PTH induce un paro en la resorción ósea por los osteoclastos sin afectar la actividad osteoblástica, consecuentemente se produce un

incremento en la captación ósea de calcio, fosfato y magnesio, originando un estado de hipocalcemia, hipofosfatemia e hipomagnesemia. Generalmente este proceso es transitorio debido a que las glándulas paratiroides recuperan su función rápidamente (aproximadamente 1 semana) [15].

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hipocalcemia posoperatoria es común después de la tiroidectomía total, y la monitorización perioperatoria de los niveles séricos de calcio es la razón principal de la hospitalización y prolongación de esta. La predicción segura de qué pacientes no desarrollará una hipocalcemia significativa durante el periodo trans y postoperatorio inmediato, podría permitir un egreso temprano y seguro; sin embargo es difícil el predecir que pacientes son los que desarrollarán hipocalcemia en el postoperatorio mediato. Conociendo las bases fisiológicas de la respuesta inflamatoria sistémica asociada al trauma quirúrgico realizado durante la tiroidectomía total y el subsecuente descenso en la hormona paratiroidea, es justificable la medición de los niveles de parathormona a pacientes sometidos a tiroidectomía total, correlacionar con la presencia o ausencia de hipocalcemia postquirúrgica y la predicción de esta última.

JUSTIFICACIÓN

La patología tiroidea, en específico, aquella que amerita una resolución quirúrgica con la necesidad de extirpación total de la glándula, es de una elevada prevalencia. La presencia de complicaciones postquirúrgicas, posterior a la realización de una tiroidectomía total, entre todas ellas, la presencia de hipoparatiroidismo transitorio o permanente, tiene una frecuencia de hasta 66% y 33% respectivamente, siendo un intervalo amplio, explicado por la incapacidad de definir de forma certeza aquellos pacientes que se encuentran en riesgo de presentar esta complicación.

HIPÓTESIS

Sí la respuesta inflamatoria favorece la presencia de hipoparatiroidismo y la tiroidectomía total produce respuesta inflamatoria por trauma; entonces, los niveles bajos de hormona paratiroidea funcionarían como predictores de hipocalcemia en pacientes postoperados de tiroidectomía total.

OBJETIVOS

Objetivo general.

Evaluar la presencia de hipoparatiroidismo y correlacionarla con la presencia de hipocalcemia postoperatoria en pacientes sometidos a tiroidectomía total de la Clínica de Tiroides del Hospital General de México.

Objetivos específicos.

- Determinar los niveles hormona paratiroidea a las 24h del procedimiento de tiroidectomía total.
- Determinar los niveles de calcio, fósforo, magnesio y albúmina en sangre periférica en el preoperatorio a las 24h y 48h del procedimiento en pacientes sometidos a tiroidectomía total.
- Determinar la presencia de síntomas y datos clínicos de hipocalcemia en pacientes sometidos a tiroidectomía total.

METODOLOGÍA: DISEÑO GENERAL

Estudio retrospectivo, analítico, observacional, transversal.

Durante la primera visita a la clínica de tiroides se realizará historia clínica completa, perfil hormonal, citología por aspiración con aguja e imágenes por ultrasonido de cuello siguiendo el protocolo de la clínica de tiroides del Hospital General de México. La presencia de hiper o hipotiroidismo será controlado previo a la intervención quirúrgica.

Todos los pacientes recibirán anestesia general de manera similar bajo la técnica de anestesia multimodal profiláctica para el tratamiento del dolor postoperatorio por lo que los pacientes recibirán anestesia local incisional con 10ml de ropivacaina 0.5%. Serán intervenidos por un grupo de 3 cirujanos pertenecientes a la clínica de tiroides bajo una técnica estandarizada que incluye la identificación sistemática de todas las glándulas paratiroides y dejarlas indemnes "in situ", si se confirma paratiroidectomia incidental se realiza su implantación en el músculo esternocleidomastoideo ipsilateral.

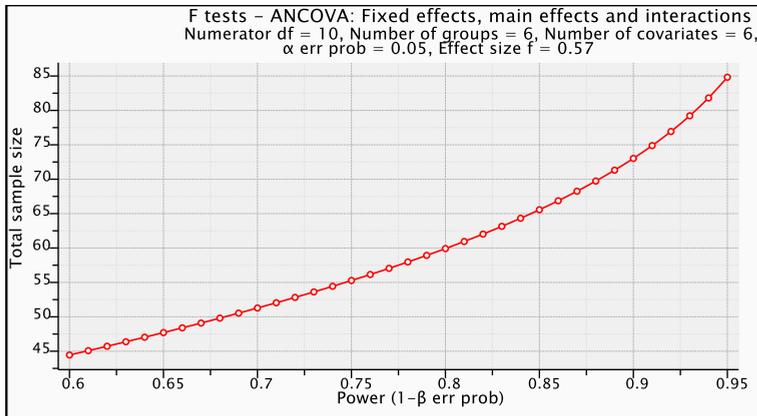
Posterior a la intervención quirúrgica, se realizará la toma de una muestra de sangre venosa bajo los estándares de seguridad para la medición y análisis de hormona paratiroidea, Ca²⁺, P, Mg y albúmina a las 24 y 48h posterior al procedimiento.

En el caso de que los pacientes presenten hipoparatiroidismo bioquímico no sintomático se administrará suplementos orales de calcio con análogo de vitamina D (Caltrate 600 D consistente en 600mg de calcio y 200UI de vitamina D3). Si presentan hipoparatiroidismo clínico se administrará una infusión intravenosa de gluconato de Ca²⁺.

En aquellos pacientes que presenten signos clínicos de hipoparatiroidismo/hipocalcemia (Parestesias peribucales o en dedos de extremidades superiores, signo de Chevostec, Signo de Trosseau, espasmo cardiopedal) se solicitara cuantificación analítica de Ca²⁺, P, Mg al momento de identificar la presencia de síntomas, y se realizará reposición de electrolitos alterados. Los pacientes serán egresados cuando presenten un nivel de Ca²⁺ sérico >8.1mg/dL y no presenten síntomas de hipocalcemia.

POBLACIÓN Y TAMAÑO DE MUESTRA.

Se realizara en pacientes que se realicen tiroidectomía total en la clínica de tiroides del Hospital General de México y que cubran con los criterios de inclusión/exclusión. El cálculo del tamaño de la muestra fue de un total de 60 pacientes y se realizó por medio de la fórmula para ANCOVA de efectos fijos tomando en cuenta 6 grupos con un poder estadístico del 80% y alfa de 0.05 con un tamaño del efecto moderado



CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión.

- Pacientes adultos eutiroideos que se someterán 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
-

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
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual.	Cuantitativa continua	Años
Hormona paratiroidea (PTH) (Avila, 2007)	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 empaqueta en gránulos de secreción.	Cuantitativa continua	Sangre periférica Normal 10-55pg/mL
Calcio sérico total (Ca²⁺) (Albaladejo, 2012)	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
Fósforo (P)	Anión crucial en la estructura y metabolismo celular. Dentro de la célula regula numerosos procesos enzimáticos y es un componente esencial de los ácidos nucleicos y las membranas fosfolípicas.	Cuantitativa continua	Sangre periférica Normal 2.4-4.7mg/dL Hipofosfatemia <2.5mg/dL Hiperfosfatemia >5mg/dL
Magnesio (Mg)	Es el segundo catión intracelular más abundante tras el potasio. Está implicado en la mayoría de procesos metabólicos (función mitocondrial, procesos inflamatorios e inmunológicos y actividad neuronal, neuromuscular y vasomotora) formando parte del ADN y la síntesis proteica.	Cuantitativa continua	Sangre periférica Normal 1.8-2.5mg/dL Hipomagnesemia <1.8mg/dL
Hipoparatiroidismo clínico (Christi, 2016).	Síntomas de hipocalcemia: parestesias peribucales y en dedos de extremidades superiores; signos de Trousseau y Chvostek, parestesias y parestesias de cara, manos, brazos, tórax y extremidades inferiores; así como, trastornos de la conducción aurículo ventricular independientemente de los niveles séricos de calcio y PTH.	Cualitativa dicotómica	Evaluación clínica y exploración física determinados como: Si= presente No=ausente
Hipoparatiroidismo bioquímico (Sieniawski, 2016).	Disminución postoperatoria de la PTH por debajo del límite inferior de la normalidad en un laboratorio determinado acompañada de hipocalcemia e hiperfosfatemia.	Cualitativa dicotómica	

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizaron pruebas de normalidad para evaluar las características de las variables. Se utilizará estadística descriptiva y se aplicarán medidas de tendencia central para variables cuantitativas: media, mediana y de dispersión, desviación estándar o rangos intercuartiles de acuerdo al tipo de distribución. El análisis de variables cualitativas se reportará con frecuencia y porcentaje. Se utilizarán los coeficientes de correlación de Mann-Whitney, Friedman, exacto de Fisher, Spearman y pruebas de log-rank cuando corresponda. Las diferencias para las cuales la probabilidad de error tipo 1 se encontró debajo de 0.05 se aceptarán como estadísticamente significativas

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

El presente estudio se rige bajo los acuerdo y clarificaciones de la declaración de Helsinki, el código de Nuremberg, Informe Belmont y Normas CIOMS, buenas prácticas clínicas para las Américas y el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación Para la Salud; en particular por los artículos 13 respecto al respeto, dignidad y protección de los derechos del paciente; 20 y 21 regulando el consentimiento informado así como la Norma Oficial Mexicana NOM 012-SS3-2012 para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Este estudio según el artículo 17 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud está catalogado como un estudio sin riesgo. Aunado al artículo 23 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el comité de ética estará informado del mismo. Los pacientes deberán firmar la carta de consentimiento informado para poder participar en el estudio. La identidad de los pacientes cuyos datos sean recolectados se mantendrá en el anonimato.

RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

Con este protocolo se pretende establecer un método de prevención para una complicación frecuente y que puede ser causa de mortalidad en la cirugía tiroidea. Se espera la publicación del mismo una revista de alto impacto, su presentación en el congreso de Cirugía General y el desarrollo de la tesis de titulación para la obtención del grado de Cirujano General de uno de los investigadores asociados.

RECURSOS DISPONIBLES

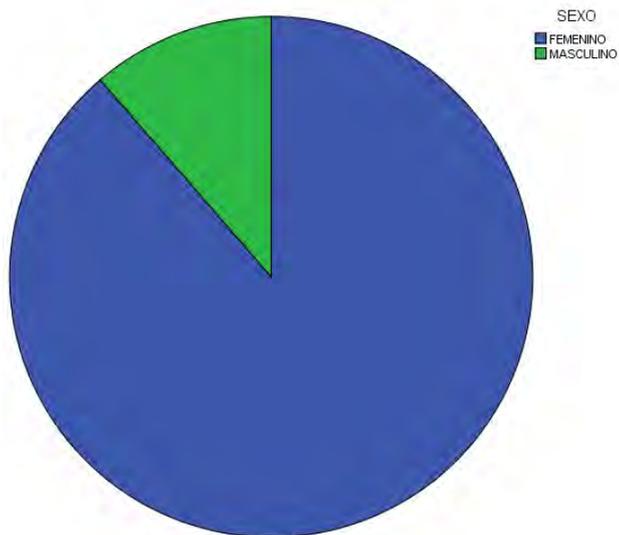
Dentro de la clínica de tiroides se cuenta con un gran número de pacientes con patología tiroidea candidatos a tiroidectomía total, contamos con tres días disponibles a la semana en quirófano donde se realizan aproximadamente 5 tiroidectomías totales por semana. Contamos en el hospital con la infraestructura y los recursos necesarios para la toma y análisis de los diferentes reactivos.

Médico de base adscrito a la clínica de tiroides responsable de la valoración inicial de los pacientes y la aleatorización de los mismos; así como de la realización de los procedimientos quirúrgicos, el análisis e interpretación de los resultados.

El investigador asociado: Elaboración del protocolo y entrega al comité de ética e investigación del hospital, recolección de los datos, elaboración de los reportes y la escritura del artículo para publicación.

RESULTADOS

Del total de los 50 pacientes analizados postoperados de tiroidectomía total 45 correspondieron al género femenino (90%) y solo 5 (5%) al género masculino.



Gráfica 2. Distribución de género de los pacientes.

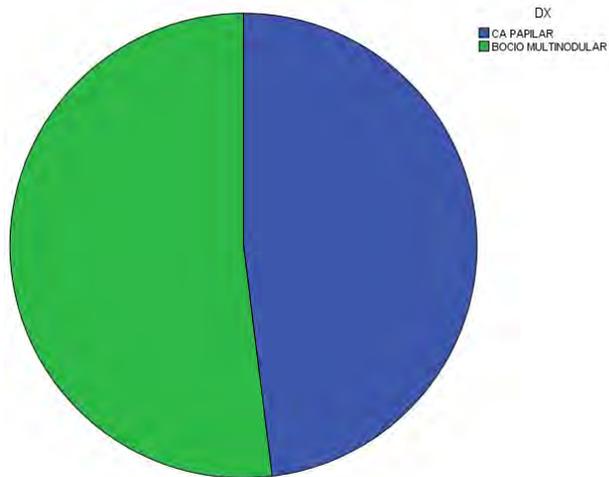
La pacientes tuvieron una media de edad de 47.8 años con un mínimo de 23 años y un máximo de 73.

Estadísticos descriptivos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
EDAD	50	23	73	47.80	13.578
N válido (según lista)	50				

Tabla 1. Edad de los pacientes.

De los 50 pacientes 27 (54%) tuvieron como indicación de tiroidectomía total diagnóstico definitivo de carcinoma papilar de tiroides mientras que 23 pacientes (46%) tuvieron diagnóstico de bocio multinodular.



Gráfica 3. Indicación quirúrgica

Los pacientes presentaron al día 1 de postoperados una media de PTH de 22.76 +/-18 con una media de 22.76 (Rango normal de 10-55pcg/l)

Estadísticos descriptivos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
NIVEL_DE_PTH	50	.0	80.7	22.768	18.8968
N válido (según lista)	50				

Tabla 2. Niveles de PTH día 1 de PO

Al realizar una tabla tetracórica se puede observar que el 87.1% de los pacientes que no presentaron hipoparatiroidismo (<12 pg/l) tampoco presentaron síntomas, mientras que el 68.4% de los que presentaron síntomas

también presentaron hipoparatiroidismo probado bioquímicamente. Al realizar la X^2 se observa una $p = <0.01$.

Tabla de contingencia HIPOPARA * SINTOMAS

			SINTOMAS		Total
			NO	SI	
HIPOPARA	NO	Recuento	27	4	31
		% dentro de SINTOMAS	81.8%	23.5%	62.0%
	SI	Recuento	6	13	19
		% dentro de SINTOMAS	18.2%	76.5%	38.0%
Total		Recuento	33	17	50
		% dentro de SINTOMAS	100.0%	100.0%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

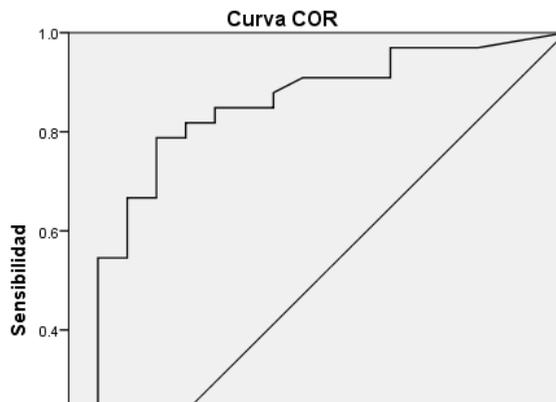
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	16.180 ^a	1	.000		
Corrección por continuidad ^b	13.801	1	.000		
Razón de verosimilitudes	16.563	1	.000		
Estadístico exacto de Fisher				.000	.000
N de casos válidos	50				

a. 0 casillas (0.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 6.46.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 3. Tabla tetracórica entre hipoparatiroidismo y la presencia de síntomas. Presenta una sensibilidad del 76.5%, con una especificidad del 81.8%, VPP del 68% y VPN del 87%

Tabla 4. Prueba de Chi cuadrada con Test exacto de Fisher con una p de <0.01.



Coordenadas de la curva

Variables resultado de contraste:
NIVEL_DE_PTH

Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
-1.000	1.000	1.000
.050	.970	.824
.150	.970	.765
.500	.970	.647
.950	.939	.647
1.900	.909	.647
4.950	.909	.588
7.250	.909	.529
7.650	.909	.471
8.600	.879	.412
9.250	.848	.412
9.850	.848	.353
11.100	.848	.294
12.250	.818	.294
13.000	.818	.235

Gráfica 4. Curva ROC entre valor de PTH y la posibilidad de presentar síntomas. Presenta un área bajo la curva de 0.83 con una $p < 0.01$

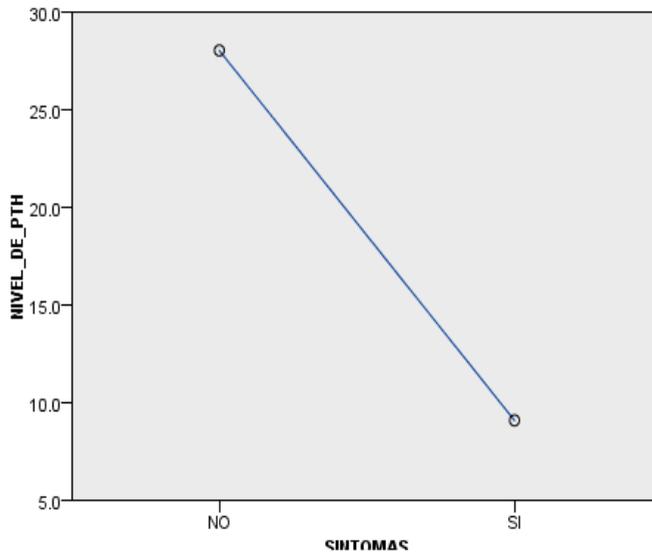
Tabla 5. Podemos observar que con un punto de corte de 13 la sensibilidad para predecir el desarrollo de síntomas es del 81%

Al realizar un análisis multivariado observamos una relación inversamente proporcional entre el nivel de PTH y la posibilidad de desarrollar síntomas de hipocalcemia.

Medias estimadas

Objetivo: NIVEL_DE_PTH

Se muestran los gráficos de medias estimadas para los diez efectos principales significativos ($p < .05$).



Gráfica 5. Gráfica que muestra relación inversamente proporcional entre el nivel de PTH y la posibilidad de desarrollar síntomas

Posteriormente se analizó si existe una correlación entre el nivel de calcio medido durante el primer día y el nivel de PTH que obtuvo como resultado una correlación de 1.57 con una $p=$ de 0.137. Esto lo podemos apreciar en el diagrama de dispersión

Correlaciones

		CALCI1	NIVEL DE PTH
CALCI1	Correlación de Pearson	1	.157
	Sig. (unilateral)		.137
	N	50	50
NIVEL_DE_PTH	Correlación de Pearson	.157	1
	Sig. (unilateral)	.137	
	N	50	50

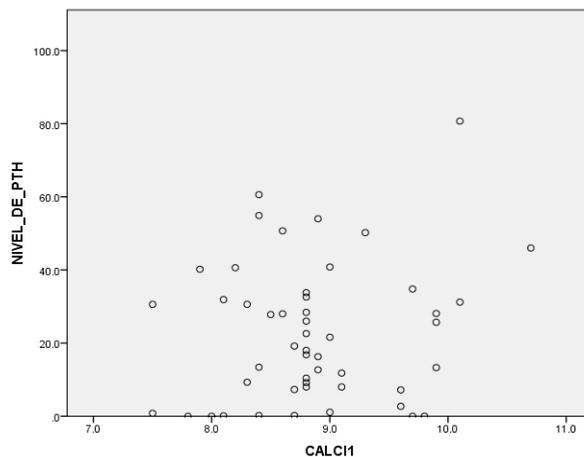


Tabla 6. Correlación de Pearson en la cual se observa una pobre correlación (1.37) entre el nivel de PTH y el calcio sérico en el día 1.

Gráfica 5. Gráfica de dispersión entre PTH y nivel de calcio en el día 1

Posteriormente comparamos la presencia de hipoparatiroidismo con la posibilidad de presentar hipocalcemia probada bioquímicamente.

Tabla de contingencia HIPOPARA ^ HIPOCALCEMIA

			HIPOCALCEMIA		Total
			NO	SI	
HIPOPARA	NO	Recuento % dentro de HIPOCALCEMIA	29 63.0%	2 50.0%	31 62.0%
	SI	Recuento % dentro de HIPOCALCEMIA	17 37.0%	2 50.0%	19 38.0%
Total		Recuento % dentro de HIPOCALCEMIA	46 100.0%	4 100.0%	50 100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

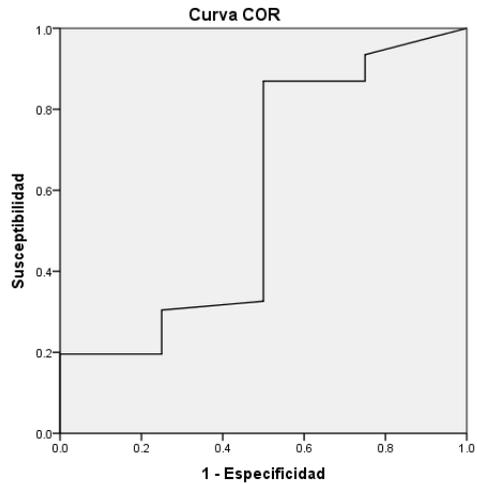
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.266 ^a	1	.606		
Corrección por continuidad ^b	.000	1	1.000		
Razón de verosimilitudes	.259	1	.611		
Estadístico exacto de Fisher				.629	.493
Asociación lineal por lineal	.260	1	.610		
N de casos válidos	50				

a. 2 casillas (50.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1.52.

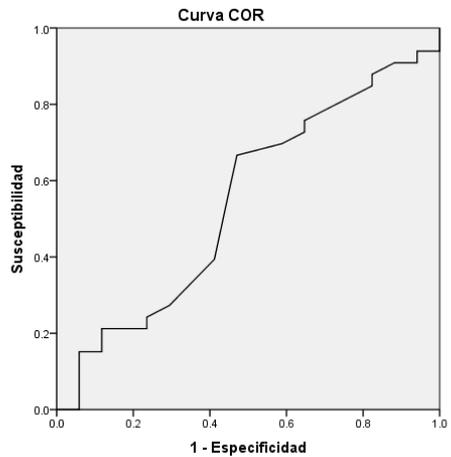
b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 7. Tabla tetracórica entre hipoparatiroidismo y la presencia de hipocalcemia bioquímica. Presenta una sensibilidad del 50%, con una especificidad del 63%, VPP del 10% y VPN del 93%

Tabla 8. Prueba de Chi cuadrada con Test exacto de Fisher con una p de <0.62.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Gráfica 6. Curva ROC entre niveles de PTH y presencia de hipocalcemia <8 mg/dl. Presenta un área bajo la curva de 0.58 con una p=0.56

Gráfica 7. Curva ROC entre niveles de calcio y presencia de síntomas. Presenta un área bajo la curva de 0.54 con una p=0.60

DISCUSIÓN

Los síntomas de hipocalcemia severa pueden ir desde efectos locales como calambres y/o parestesias hasta efectos adversos cardiovasculares es por eso que se ha intentado encontrar un método para diagnosticar la hipocalcemia antes de que estos efectos adversos sucedan. En un estudio publicado por Pisanu et al. se menciona que la combinación de PTH postoperatoria con la medición de calcio sérico podría llegar a tener una especificidad del 100% sin embargo, al ser este un protocolo con 4 tomas de PTH en 24 horas + 4 de Calcio y 3 de fósforo se vuelve poco accesible para los pacientes con escasos recursos.

En nuestro estudio se observa claramente que el nivel de paratohormona es un buen predictor de síntomas de hipocalcemia grave, ya que presentó una sensibilidad del 76.5% con una especificidad del 81%, al realizar la curva ROC encontramos que con un valor de $PTH < 12$ se presenta el 81% de sensibilidad.

En el estudio antes mencionado del Dr Pisanu se encontró que la medición de calcio sérico en el día 1 de postoperatorio posee un área bajo la curva (ABC) de 0.96 con sensibilidad del 93.9% en un punto de corte de 8mg/dl sin embargo en nuestro estudio apenas tiene un ABC de 0.53 con una p no significativa (0.60), se intentó relacionar además la presencia de hipocalcemia $< 8\text{mg/dl}$ con la posibilidad de tener hipoparatiroidismo bioquímico con $PTH < 11\text{pg/l}$ sin embargo con un área bajo la curva de 0.58 sensibilidad del 50% y especificidad del 10% tampoco es un buen predictor. Estos resultados contradicen lo reportado en la literatura, por lo que se debe considerar realizar nuevo

estudio prospectivo con nuevas variables como interleucinas que son marcadores de inflamación y podrían orientar a una decisión.

Este estudio confirma la utilidad de la medición de hormona paratiroidea para la predicción de síntomas de hipocalcemia severa ya que durante el análisis multivariado se identifica la relación inversamente proporcional entre los niveles de paratohormona y la posibilidad de presentar síntomas de hipocalcemia.

CONCLUSIONES:

- El nivel de parathormona presenta una relación inversamente proporcional con la posibilidad de presentar síntomas de hipocalcemia.
- Debido al pobre rendimiento diagnóstico al predecir síntomas de hipocalcemia, no podemos recomendar la medición de calcio sérico rutinario en el postoperatorio.
- Los niveles de calcio sérico no correlacionan adecuadamente con los niveles de parathormona en este estudio.
- El nivel de parathormona puede ser utilizado como método diagnóstico para predecir síntomas de hipocalcemia dentro de las primeras 24 horas con un adecuado rendimiento diagnóstico.

Referencias bibliográficas

- [1] Gac E P, Cabané P. Incidence of the hipocalcemia after total thyroidectomy. Rev Med. Chile 2017; 135: 26-30
- [2] Edward Lin, Stevem E. Calvano y Stephen F. Lowry. Respuesta sistémica a la lesión y apoyo metabólico. En: F Charles Brunicardi. Schwartz Principios de Cirugía. Décima edición. Houston Texas, Estados Unidos. McGraw-Hill. 2015. P 3-43
- [3] 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.
- [4] Abel Archundia. Cirugía 1. Educación quirúrgica. 5th ed. España: McGraw-Hill; 2014
- [5] Shaha AR, Jaffe BM. Pharythyroid preservaion during thyroid surgery. Am J Otolaryngol 2008; 19:113-117.
- [6] Wilhelm SM, McHenry CR. Total thyroidectomy is superior to subtotal thyroidectomy for management of Grave's disease in the Unites States. World J Surg 2010; 34:1261-1264.
- [7] Thomusch O, SM Machens A, Sekulla C, J Lipert H, Gasttinger I. Multivariate analysis of risk for postoperative complications in benign gotter surgery: prospective multicenter study in Germany. World J. Surg 2010; 24:1335-1341.

- [8] Ozbas S, Kocak S, Aydinyung S, Cakmak A, Demirkiran MA, Wushart GC. Comparison of the complications of subtotal, near total and total thyroidectomy in the surgical management of multinodular goiter. *Endocrine* 2005; 52:199-205.
- [9] Mishra A, Agarwal A, Mishra SK. Safety and efficacy of total thyroidectomy in hands of endocrine surgery trainees. *A J Surg* 2009; 178:377-380.
- [10] Geoffrey N and Canaf L. Calcium-sensing receptor, proinflammatory cytokines and calcium homeostasis. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 49 (2016) 37–43.
- [11] Ekenstam E, Benson L, Hällgren R, Wide L, Ljunghall S. Impaired secretion of parathyroid hormone in patients with rheumatoid arthritis: relationship to inflammatory activity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 32: 323-328.
- [12] Carlstedt E, Ridefelt P, Lind L, Rastad J. Interleukin-6 induced suppression of bovine parathyroid hormone secretion. *Bioscience Reports* 1999; 19: 35-42.
- [13] Nielsen PK, Rasmussen AK, Butters R, Feldt-Rasmussen U, Bendtzen K, Diaz R, Brown EM, Olgaard K. Inhibition of PTH secretion by interleukin-1 beta in bovine parathyroid glands in vitro is associated with an up-regulation of the calcium-sensing receptor mRNA. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 238: 880-885.
- [14] R. Vázquez-Frias, G. Gutierrez Reyes, M. Urbám-

Reyes, N. Velázquez-Guadarrama. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine profile in pediatric patients with irritable bowel syndrome. *Rev. Gastroen.* 2015; 80(1):6-12.

- [15] 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
- [16] Cerezo Arillo M, Iglesias Martín D, Hipocalcemi severa postquirúrgica secundaria a síndrome de huesos hambrientos e hipovitaminosis D. *Rev Lab Clin.* 2014; 7(2): 80-84
- [17] Tartaglia F, Giuliani A, Sgueglia M, Biancari F, Juvonen T, Campana FP. Randomized study on oral administration of calcitriol to prevent symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy. *Am J Surgery* 2005; 190: 424-9.
- [18] Demeester-Mirkine N, Hooghe L, Van Geertruyden J, De Maertelaer V. Hypocalcemia after thyroidectomy. *Arch Surg* 1992; 127: 854-8.
- [19] Torres M, Pérez H, Gómez C, Vanesa B. Perfil de mediadores de inflamación (IL-1, FNT, IL-6 e IL-8) para predecir severidad en pacientes con pancreatitis aguda. *Revista GEN* 2006; 60(3) : 171-178
- [20] Chow TL, Chu W, Lim BH, Kwok SPY. Outcomes and complications of thyroid surgery: retrospective study.

HKMJ 2001; 7: 261-5.

- [21] Ríos A, Rodríguez JM, Canteras M, Riquelme J, Illana J, Balsalobre MD, Parrilla P. Estudio multivariable de los factores de riesgo para desarrollar complicaciones en la cirugía del bocio multinodular. *Cir Esp* 2005; 77: 79-85.