



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.

Variación del gasto urinario como predictor de hipocalcemia en pacientes postoperados de tiroidectomía total en The American British Cowdray Medical Center I.A.P.

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

CIRUGÍA GENERAL

PRESENTA:

DANIEL GARAY LECHUGA

DIRECTOR DE TESIS

ENRIQUE RICARDO JEAN SILVER

PROFESOR TITULAR

CÉSAR DECANINI TERÁN



CIUDAD DE MÉXICO

OCTUBRE 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

A mis padres

Agradecimientos

A mi familia por tener siempre fe en mis sueños y aspiraciones, por su amor y apoyo incondicional en cada etapa de mi desarrollo profesional, intelectual y personal.

A Ana Luisa Bravo Mercado por regalarme un hogar a manos llenas, por la paciencia para caminar a mi lado a lo largo de estos años, por todo el amor con el que te has convertido en mi mejor destino.. mi único destino.

A Enrique Jean Silver por su pasión al enseñar el arte de la cirugía y su confianza en mis manos al cederme el bisturí.

A mis maestros, por sus consejos, paciencia y vocación al entregar desinteresadamente sus conocimientos y experiencias.

Índice

Resumen	6
Introducción	6
Material y Métodos	6
Resultados	6
Conclusiones	6
Introducción	8
Marco Teórico	9
Anatomía	9
Glándula Tiroides	9
Glándulas Paratiroides	10
Irrigación	10
Fisiología tiroidea	12
Calcitonina	13
Fisiología paratiroidea	14
Sistema esquelético	14
Sistema Renal	14
Sistema gastrointestinal	15
Fisiología del calcio	15
Hipocalcemia	15
Hipoparatiroidismo Postoperatorio	17
Fisiopatología	17
Definiciones	18
Prevención y Predictores	19
Auto-trasplante de glándulas paratiroides	20
Ferulización paratiroidea	21
Pronóstico	21
Justificación	22
Objetivos	23
Objetivo primario	23
Objetivos secundarios	23
Hipótesis	24
Hipótesis Alterna	24
Hipótesis Nula	24
Material y Métodos	25
Diseño	25

Población de estudio	25
Método	25
Análisis Estadístico	26
Resultados	27
Discusión	30
Conclusiones	31
Referencias	32

Resumen

Introducción

La cirugía de tiroides representa una de las cirugías electivas más frecuentes, a pesar de que las complicaciones transoperatorias son bajas y la mortalidad es casi nula, el hipoparatiroidismo postoperatorio (Post-surgical Hypoparathyroidism; PoSH) corresponde a la complicación postoperatoria más frecuente de la tiroidectomía total.

Material y Métodos

Estudio retrospectivo unicéntrico dentro de The American British Cowdray Medical Center I.A.P. a un año en pacientes adultos sometidos a tiroidectomía total. Se dividieron en dos grupos: hipocalcemia postoperatoria y sin hipocalcemia postoperatoria con base en los registros de calcio a las 24 horas. Se verificaron los gastos urinarios de cada paciente en busca de una relación entre el gasto y la probabilidad de desarrollar falla paratiroidea postoperatoria.

Resultados

Se recabaron 73 pacientes. Se obtuvieron 19 pacientes (40%) en el grupo con hipocalcemia postoperatoria y 28 pacientes (59.5%) en el grupo sin hipocalcemia postoperatoria. La media de gasto urinario en las primeras 8 horas de postoperatorio fue mayor en el grupo de hipocalcemia postoperatoria (1.61 ± 0.25 ml/kg/hr) en comparación con el grupo sin hipocalcemia (1.21 ± 0.13 ml/kg/hr), sin diferencia significativa ($p=0.392$). En el gasto urinario de las primeras 16 horas tampoco se identificó una diferencia significativa ($p=0.435$).

Conclusiones

En nuestro estudio no existe relación entre el incremento del gasto urinario y la predicción de falla paratiroidea. Hace falta realizar estudios con una muestra de mayor tamaño para determinar si en realidad la diferencia obtenida puede fungir como predictor.

Introducción

La cirugía de tiroides representa una de las cirugías electivas más frecuentes, ya que se realizan cerca de 60,000 tiroidectomías anuales tan sólo en Alemania.(1) No se cuentan con registros actuales en México acerca de la incidencia de tiroidectomía total.

A pesar de que las complicaciones transoperatorias son bajas y la mortalidad es casi nula, el hipoparatiroidismo postoperatorio (Post-surgical Hypoparathyroidism; PoSH) corresponde a la complicación postoperatoria más frecuente de la tiroidectomía total.(2) En nuestro hospital, en el 2018 se obtuvo una incidencia de 73 tiroidectomías totales.

Actualmente no existe un consenso internacional para la definición de PoSH, por lo que establecer una incidencia fidedigna resulta complejo por lo que se abordará más adelante. Sin embargo, en una revisión sistemática de 115 estudios se obtuvo una incidencia de PoSH temporal del 27%.(3) Mientras que la Asociación británica de cirujanos endocrinos y de tiroides reportó una incidencia del 23.6% en el 2017.(4) Con tasas tan altas de incidencia, resulta prioritario la búsqueda de predictores, así como el desarrollo de estrategias para la prevención del PoSH.

Marco Teórico

Anatomía

Glándula Tiroides

La glándula tiroides se compone de dos tipos celulares distintos; las células foliculares y células parafoliculares, las primeras son responsables de la producción de las hormonas triyodotironina (T3) y tiroxina (T4), las segundas se encargan de la producción de la hormona calcitonina. Es importante realizar esta distinción no sólo en términos de función, sino ya que su origen embriológico también es distinto.

Las células foliculares derivan del epitelio endodérmico del intestino anterior, mientras que las células C provienen de la cresta neural.

La primera manifestación física de la glándula tiroides durante el desarrollo embriológico se da alrededor del día 20 y corresponde a un engrosamiento del epitelio endodérmico en la línea media de la faringe primitiva ocasionado por la proliferación de las células foliculares.

A partir de este punto, el primordio tiroideo comienza a migrar caudalmente desde la base de la lengua en el foramen ciego, dejando a su paso un remanente; el conducto tirogloso, el cual en condiciones normales involuciona. Esta migración se completa aproximadamente al día 45.

De la misma manera, las células C dentro de la 4ta bolsa faríngea migran de lateral a medial bilateralmente para unirse a las células foliculares.

En condiciones normales, la glándula tiroides se compone de dos lóbulos, los cuales descansan sobre la porción anterolateral de la tráquea, se relaciona posteriormente con la tráquea y el esófago, lateralmente con la vaina carotídea y anteriormente con el músculo esternocleidomastoideo y los músculos pretiroideos. Existe un puente entre ambos lóbulos; el istmo, del cual puede emerger una extensión (inconstante) en dirección cefálica, el lóbulo piramidal. Del mismo modo, los tubérculos de Zuckerkandl corresponden a una extensión del tejido tiroideo en el borde posterolateral de ambos lóbulos laterales como consecuencia de la fusión del primordio tiroideo con los cuerpos ultimobranquiales (origen de las células C).

La glándula tiroides cuenta con una cápsula que corresponde a una extensión de la fascia pretraqueal, esta misma da lugar a los septos microscópicos dentro de la glándula. Por otra parte, esta misma se encuentra fija posteriormente al cartílago

tiroides y cricotiroides, la región posteromedial se encuentra fija por el ligamento de Berry.

El drenaje linfático superior está dirigido a los ganglios delfianos o laríngeos, inferiormente a los ganglios pretraqueales y lateralmente a los ganglios paratraqueales y cadenas cervicales. Estudios dirigidos a la búsqueda del ganglio centinela indican que el primer drenaje linfático suele ser al compartimento central seguido de los compartimentos laterales.

Glándulas Paratiroides

Como relación anatómica importante, las glándulas paratiroides, que como su nombre lo indica, se encuentran próximas a la glándula tiroides. Aproximadamente en el 85% de la población existen 4 glándulas paratiroides. Las glándulas paratiroides superiores suelen localizarse en la cara posterior del tercio medio de cada lóbulo tiroideo, cefalicamente a un centímetro aproximadamente de la intersección entre el nervio laríngeo recurrente y la arteria tiroidea inferior, por lo general se encuentran envueltas entre la cápsula propia de la glándula tiroides y la fascia prevertebral. Por otra parte, las glándulas paratiroides inferiores suelen localizarse en la cara posterolateral de la porción inferior de los lóbulos tiroideos o dentro del ligamento tirotímico, a su vez, pueden encontrarse entre la cápsula y la fascia prevertebral como las glándulas paratiroides superiores, sin embargo, pueden ser intratiroides. Aunque se ha reportado que hasta en el 16% de los pacientes pueden tener ubicaciones ectópicas.(5)

Irrigación

La **arteria tiroidea superior** es una arteria par que tiene su origen de la arteria carótida externa justo por encima de la bifurcación carotídea (primera rama de la carótida externa), de su nacimiento se dirige hacia el polo superior de la glándula tiroides con una porción paralela al nervio laríngeo superior.

Existen 6 ramas de la arteria tiroidea superior; infrahioidea, esternocleidomastoidea, laríngea superior, cricotiroides, faríngea inferior y las ramas terminales de la glándula tiroides y paratiroides. Dichas ramas terminales suelen ser dos; anterior y posterior.

La rama anterior suele anastomosarse con su par contralateral. La rama posterior por su parte, se anastomosa con la arteria tiroidea inferior, así mismo, de esta rama tiene su origen la **arteria paratiroides superior**.

La **arteria tiroidea inferior**, de igual manera, esta es una arteria par. Tiene su origen en el tronco tirocervical en la mayoría de los casos (15% origen subclavio). Inicia su trayecto ascendiendo por detrás de la arteria carótida y anterior al músculo largo del cuello, luego de perforar la fascia prevertebral se divide en dos ramas (a este nivel cruza por debajo el nervio laríngeo recurrente).

La rama inferior da origen a la **arteria paratiroidea inferior** y a su vez irriga el polo inferior de la glándula tiroides. La rama superior, irriga la cara posterior de la glándula para anastomosarse con la rama posterior de la arteria tiroidea superior.

La **arteria tiroidea IMA** es una arteria impar inconstante, que puede tener origen del tronco braquiocefálico arterial, la arteria carótida común o el arco aórtico, tiene una prevalencia aproximada del 10%.(6)

Fisiología tiroidea

La función de la glándula tiroides engloba dos aspectos; metabolismo del calcio y regulación metabólica. Estos procesos están ligados directamente a las dos líneas celulares mencionadas previamente.

El componente esencial de las hormonas T3 y T4 es el yodo, el cual se obtiene a través de la dieta. La ingesta deficiente puede dar lugar a cretinismo, bocio, hipotiroidismo y cáncer. Por su parte, la ingesta excesiva se ha asociado a enfermedades autoinmunes y carcinoma papilar de tiroides.(5)

El inicio en la síntesis de las hormonas tiroideas T3 y T4 se da por la acción de la Hormona Estimulante de Tiroides (Thyroid-Stimulating Hormone; TSH) en las células foliculares, lo cual aumenta la síntesis del cotransportador sodio-yodo (Sodium-iodide Symporter; NIS) así como su expresión en la membrana plasmática de las células foliculares. Este mismo efecto se alcanza al incrementar la concentración plasmática de yodo, sin embargo, altas concentraciones de yodo sérico inducen un cese en la síntesis de hormonas: efecto Wolf-Chaikoff.

Una vez en las células foliculares, el yodo es oxidado e incorporado a vesículas orientadas a la porción apical de la célula. En la membrana apical de las células foliculares se ubica la proteína Pendrina, la cual es responsable del transporte apical de yodo hacia el lumen folicular.

La tiroglobulina es una glicoproteína dimérica sintetizada por las células foliculares y secretada apicalmente a través de vesículas. Es aquí donde el yodo se une a los residuos tirosil de la tiroglobulina por medio de la enzima tiroperoxidasa (Thyroperoxidase; TPO); a este fenómeno se le conoce como organificación, el cual a su vez es regulado por la TSH.

Luego de la adición de iones de yodo a la tiroglobulina se obtiene como producto tiroglobulina con residuos de monoyodotirosina (monoiodotyrosine; MIT) o diyodotirosina (DIT), nuevamente se repite el proceso de la organificación por la TPO para dar lugar a la formación de triyodotironina (T3) o rT3 que es la forma inactiva y por último tiroxina (T4). A partir de este punto, la tiroglobulina es secretada al lumen folicular en forma de coloide para almacenamiento.

Para su utilización, las células foliculares a través de pinocitosis capturan la tiroglobulina para posteriormente fusionar las vesículas con los lisosomas y de este modo liberar tanto T3 como T4, mientras que los residuos MIT y DIT son reciclados dentro de la célula folicular. La liberación de hormonas tiroideas al torrente sanguíneo tiene una relación aproximada de 10:1 predominando T4.(5)

Calcitonina

Las células C, se activan en respuesta a incrementos en los niveles de calcio sérico, liberan calcitonina.(7) La calcitonina es una hormona hipocalcémica. Se ha demostrado sus efectos a nivel renal disminuyendo la tasa de absorción tubular de calcio, se han demostrado efectos en el hipotálamo, etc. sin embargo, existe hoy en día el debate de si solo es una hormona vestigial dado la ausencia de datos que confirmen alteración alguna en la fisiología del calcio luego de una tiroidectomía total.

La función mejor comprendida de la calcitonina es su inhibición de la actividad osteoclástica y por ende la reabsorción ósea, ya que induce la pérdida del borde serrado de los osteoclastos, así como, los cambios a nivel de las integrinas para promover la retracción celular y la eliminación de las lagunas de Howship.

A nivel renal, se ha observado que promueve la excreción de calcio debido a la disminución de la reabsorción tubular, por otro lado, la calcitonina puede regular el calcio aumentando la conversión de 25-hidroxivitamina D₃ a 1,25-dihidroxivitamina D₃ por estimulación directa de la transcripción del gen de la 1 α -hidroxilasa en el túbulo proximal.(8)

Fisiología paratiroidea

Como se ha mencionado antes, las glándulas paratiroides son glándulas pares, catalogadas como superiores e inferiores, cuatro en total. Su principal función consiste en la producción de parathormona (Parathyroid Hormone; PTH), la cual es la principal responsable de la homeostasis del calcio en el organismo, de tal manera que su concentración en el plasma es inversamente proporcional a la concentración de calcio sérico. Por lo que podemos inferir que la función de la PTH es incrementar la concentración de calcio sérico a través de los mecanismos que se revisaran adelante.

Histológicamente las glándulas paratiroides se componen de células principales y células oxifílicas, las primeras son las responsables de la producción y secreción de PTH en respuesta al calcio sérico por medio del receptor sensible a calcio en su superficie, las segundas no tienen función endocrina reconocida.

La PTH tiene distintas acciones dependiendo del tejido en el que se encuentra el estímulo, sin embargo, el objetivo es el mismo; incrementar el calcio sérico.

Sistema esquelético

La función a este nivel de la PTH es el estímulo indirecto de los osteoclastos a través de la unión de la PTH con el su receptor en los osteoblastos, estimulando así la liberación del ligando de receptor activador para el factor nuclear κ -B (RANKL), ocasionando la unión de RANKL con su receptor en los precursores de osteoclastos induciendo la fusión de estos con osteoclastos maduros para incrementar la lisis de matriz ósea y de esta manera aumentar la reabsorción de calcio.(9)

Sistema Renal

Dentro del riñón, la PTH cumple una doble función. Actúa sobre la porción gruesa del asa Henle en su porción ascendente, túbulo contorneado distal y conductos colectores para inducir una mayor expresión de los transportadores TRPV5 y TRPV6 altamente sensibles a calcio(9), los cuales permiten una entrada pasiva del calcio a la célula por gradiente, dentro de la célula el calcio debe pasar al líquido peritubular a través de la membrana basolateral por medio de transporte activo; antitransportador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ (NCX1) y ATPasa de Ca^{++} (PMCA) las cuales a su vez se activan por acción indirecta de la PTH.(10)

Por otra parte la PTH actúa en el túbulo proximal para inducir una regulación a la alza de alfa-1-hidroxilasa, que está a su vez tiene la función de generar la forma activa de la vitamina D (1,25-dihidroxi-vitamina D; Calcitriol). La vitamina D por su parte potencia el efecto de la PTH a nivel de TRPV5.

Sistema gastrointestinal

El calcio se absorbe principalmente en el íleon, sin embargo, el resto del intestino delgado puede absorberlo. La PTH no tiene efecto directo en la absorción a nivel intestinal pero a través de la conversión de la Vitamina D a su forma activa logra influir a este nivel. La vitamina D incrementa la absorción de calcio y fósforo por estimulación de los receptores de vitamina D, los cuales a su vez aumentan la expresión de las proteínas transportadoras tales como TRPV6, calbindina y ATPasa de Ca^{++}

Fisiología del calcio

El calcio es un elemento esencial con funciones únicas a distintos niveles. Cerca del 99% del calcio total del cuerpo humano se encuentra almacenado dentro del tejido óseo en forma de hidroxapatita, de este modo, otorga propiedades al hueso de fuerza y resistencia.

Cerca del 40% del calcio sérico se encuentra unido a proteínas por lo tanto sin actividad, las principales proteínas a las cual se une el calcio extracelular son la albúmina y globulina. El calcio quelado representa aproximadamente el 9% del calcio extracelular y se encuentra en forma de fosfato de calcio, carbonato de calcio y oxalato de calcio. Por último, el calcio libre representa cerca del 51% del calcio extracelular, este representa la porción activa del calcio.

Elevaciones de calcio por arriba de 10.4 mg/dL representan un estado conocido como hipercalcemia, la cual puede llevar en un principio a sintomatología inespecífica como: náusea, vómito, dolor de cabeza confusión, dolor abdominal, estreñimiento, depresión, mialgias, artralgias, poliuria, entre otros. Un incremento por arriba de 11.5mg/dL puede dar lugar a alteraciones más importantes, incluso coma.

Hipocalcemia

La hipocalcemia se define como un valor sérico de calcio por debajo de 8.4 mg/dL, en etapas iniciales suele presentarse con alteraciones del estado mental, tales como ansiedad, irritabilidad, depresión, fatiga, etc. Si continúa progresando, puede dar lugar a síncope, falla cardiaca congestiva, parestesias, espasmos musculares, tetania, broncoespasmo y disfagia.

A la exploración física, los signos clásicos de Chvostek y Trousseau suelen estar presentes. Trousseau se considera positivo si luego de colocar un

esfigmomanómetro en cualquiera de los dos brazos del paciente e insuflar por encima de la presión sistólica del paciente en un periodo de 3 minutos la mano del brazo donde se colocó el esfigmomanómetro y realiza una flexión de las articulaciones metacarpofalángicas con extensión de las articulaciones interfalángicas y una posición de oposición por parte del dedo pulgar. El signo de Chvostek se considera positivo si se aprecian fasciculaciones a nivel del rostro del paciente luego de realizar un golpeteo gentil sobre el área del nervio facial.(7)

Hipoparatiroidismo Postoperatorio

Actualmente no existe consenso internacional acerca de la definición de hipoparatiroidismo postoperatorio (Post-surgical Hypoparathyroidism; PoSH). La variabilidad en definiciones es tal que Mehanna *et al.* encontraron tasas de incidencia del 0% al 46% en una misma cohorte de pacientes dependiendo de la definición utilizada.(11)

A pesar de carecer de una definición establecida, la hipocalcemia postoperatoria ya sea a través de parámetros clínicos, por valores de PTH o por valores de calcio, representa una de las complicaciones postoperatorias más frecuentes de la tiroidectomía total. En el 2010, The Thyroid Cancer Alliance reportó un seguimiento a 1,995 pacientes postoperados de tiroidectomía, de los cuales cursaron con PoSH transitorio hasta 39% con una progresión a permanente en un 14%.(12)

Aunque se tienen reportes de que en manos expertas el PoSH suele tener baja incidencia; por debajo del 1%, del mismo modo, la disección del compartimento central puede incrementar hasta el 15%.(13)

La importancia de este fenómeno no solo radica en la frecuencia con la que se presenta, sino también en gran medida por la afeción directa en la calidad de vida del paciente, así como, los gastos que representa y las modificaciones diarias consecuentes; en el 2014 se publicó un estudio en donde se realizó una encuesta a 374 pacientes con hipotiroidismo permanente, de los cuales, hasta el 75% cursaban con sintomatología a pesar de recibir el tratamiento adecuado, el 80% de los pacientes había acudido al servicio de urgencias o sido hospitalizado al menos una vez a consecuencia del PoSH y por último, hasta el 85% de los pacientes refirieron discapacidad para realizar actividades del hogar diarias.(14)

Fisiopatología

El origen se considera multifactorial, ya que no se ha logrado dilucidar un aspecto único que al ser corregido prevenga de manera definitiva la aparición de PoSH. Se sabe que tiene lugar principalmente ante la lesión directa de las glándulas paratiroides o de su vascularización durante una tiroidectomía, lo cual condiciona hipoxia de una o más glándulas paratiroides; fenómeno conocido como aturdimiento o *stunning*. La PTH tiene una vida media corta; de aproximadamente 3 a 5 min. Esto permite que ante un mínimo insulto a la glándula paratiroides se produzca una disminución en las concentraciones del calcio, fósforo y magnesio séricos.(15)

Se han descrito factores que pueden incrementar el riesgo de presentar PoSH tales como; alteraciones preoperatorias del calcio y vitamina D, pacientes con

antecedente de cirugía bariátrica, pacientes embarazadas, pacientes lactando, etc. De la misma manera, existen condiciones que *per se* cursan con un riesgo incrementado de presentar hipocalcemia postoperatoria, como enfermedad de Graves y tiroiditis de Hashimoto.(16)

Definiciones

Debido a la diversidad en definiciones, Lorente-Poch *et al* adoptaron el término falla paratiroidea, dentro de dicho término existen 3 síndromes: 1. hipocalcemia postoperatoria, definida como un calcio sérico <8 mg/dL dentro de las primeras 24 horas postquirúrgicas requiriendo suplementación calcio al momento del alta hospitalaria. 2. hipotiroidismo prolongado; PTH intacta subnormal, concentración <13 pg/mL y/o la necesidad de suplementación de calcio o vitamina D a las 4-6 semanas. 3. Hipotiroidismo permanente; PTH intacta subnormal, concentración <13 pg/mL y/o la necesidad de suplementación de calcio o vitamina D un año después de la tiroidectomía total.(14)

La definición general de hipoparatiroidismo clínico consiste en la presencia de un hipoparatiroidismo bioquímico postoperatorio acompañado de sintomatología como disestesias, parestesias o hiperestesias periorales y en regiones distales en extremidades, mioclonías en extremidades inferiores, espasmos carpopedales, debilidad, dolor de cabeza, alteraciones electrocardiográficas, alteraciones en la sensibilidad, náuseas, etc.

Sin embargo, la mayoría de las definiciones en los registros nacionales y los estudios multicéntricos se basan en una de dos premisas; disminución del calcio sérico a las 24 horas y necesidad de suplementación con calcio/vitamina D, mientras que para el hipotiroidismo permanente utilizan como punto de corte los 6 meses de postoperatorio.

Es bien sabido que la hipocalcemia suele tener un retraso de hasta 24 horas en comparación al descenso de la PTH dado la fisiología del calcio y su unión a proteínas, por lo tanto se han propuesto estrategias predictivas para el reconocimiento temprano, tales como la toma de PTH intacta sérica, indicando que un descenso de esta por debajo de 10 pg/mL a las 4 horas de postoperatorio predice positivamente para la presentación de hipocalcemia con sensibilidad del 94% y especificidad 100%, sin embargo, estas fueron mediciones en solo 16 pacientes los cuales recibieron suplementación de calcio al obtener los resultados de laboratorio anormales sin importar si existía sintomatología, por lo que no se pudo correlacionar el descenso del calcio solo por PTH intacta.(17)

Por su parte, la Asociación británica de cirujanos endocrinos y de tiroides (The British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons; BAETS) define PoSH como un calcio sérico por debajo de 8.4 mg/dL al día postoperatorio 1.(18)

Prevención y Predictores

Con el paso de los años este fenómeno ha ido cobrando importancia, por lo que se han buscado predictores que fiables que le permitan al cirujano detecciones tempranas para mejorar el abordaje terapéutico o profiláctico.

La presencia de concentraciones normales postoperatorias de PTHi en pacientes con hipocalcemia postoperatoria indica un proceso autolimitado de probable deficiencia de vitamina D e hiperparatiroidismo secundario.(19)

Barczyński *et al* reportaron que el descenso en la PTHi al momento del cierre de piel y a las 4 horas (<10 pg/mL) de postoperatorio correlacionaron de manera significativa con la aparición de hipocalcemia postoperatoria a las 24 horas de postoperatorio con un valor predictivo positivo del 90%.(20) Posteriormente este hecho fue corroborado por distintos autores.(21,22)

Del mismo modo, en un análisis sistemático se vió que la ausencia de un descenso en la concentración de calcio en tomas seriadas en 24 horas tiene un valor predictivo pobre para predecir hipocalcemia transitoria.(19)

Por otra parte, dentro de la cirugía la técnica parece influir en la probabilidad de presentar PoSH, por esta razón durante un tiempo se intentó realizar tiroidectomías subtotales con el fin de mejorar las tasas de PoSH, pero esto no tuvo buenos resultados. En el 2017, Chen *et al* publicaron un estudio analizando la incidencia acumulativa de PoSH de 9 años, analizando 6 procedimientos distintos de tiroidectomía en 9315 pacientes; demostrando que la tiroidectomía subtotal bilateral cursó con la mayor incidencia de PoSH (13.5%), por otra parte, la tiroidectomía subtotal unilateral cursó con la menor incidencia (1.2%) indicando que la agresividad del procedimiento correlaciona con la aparición de PoSH.(23)

En el contexto del hipoparatiroidismo prolongado, se ha visto que los factores predictores que se asocian con mayor precisión son la dosis de calcio o calcitriol recibida al momento del alta hospitalaria y la presencia de calcio sérico alto con niveles bajos (pero detectables) de PTHi al mes de postoperatorio.(24)

Se ha visto que el no identificar las glándulas paratiroides durante una tiroidectomía conlleva a un mayor riesgo de ocasionar PoSH transitorio y permanente(19), de hecho, se correlaciona con la cantidad de glándulas paratiroides que observa el cirujano.(25)

En un análisis de 657 pacientes se apreció que la ausencia de glándulas paratiroides *in situ* luego de una tiroidectomía correlaciona positivamente con todos los tipos de insuficiencia paratiroidea, principalmente hipoparatiroidismo prolongado. Sin embargo, como se mencionó antes, la isquemia juega un rol importante, ya que durante este estudio, se observó que en los pacientes en los que se preservaron las 4 glándulas paratiroides *in situ* el 2.6% cursó con hipoparatiroidismo permanente.(26)

De la misma manera se han hecho recomendaciones en cuanto a la ligadura de la arteria tiroidea inferior, haciendo hincapié en la ligadura lo más próximo a la glándula tiroidea posible para prevenir la desvascularización o el aturdimiento paratiroideo.(27)

Auto-trasplante de glándulas paratiroides

Se ha propuesto el auto-trasplante de glándulas paratiroides en aquellos casos en los que accidentalmente se extraen con la pieza de la glándula tiroidea, por esta razón, en 1926, Lahey *et al.* describieron el auto-trasplante de glándulas paratiroides (Parathyroid Autotransplantation; PAT), en la actualidad este procedimiento forma parte de las estrategias del cirujano en caso de la resección accidental de alguna glándula paratiroides.

En un análisis retrospectivo en el 2005, Palazzo *et al.* reportaron un incremento en la incidencia de hipocalcemia postoperatoria transitoria conforme mayor fuera el número de glándulas paratiroides trasplantadas; en aquellos pacientes con tres glándulas trasplantadas cursaron en el 35% con hipocalcemia postoperatoria ($p=0.001$), mientras que los pacientes con trasplante de una glándula cursaron con 11.9%, pero del mismo modo, se documentó una vez más, que esta estrategia protege contra la aparición de hipoparatiroidismo permanente.(27)

De la misma manera edafe *et al.* no encontraron asociación alguna de hipoparatiroidismo permanente en su meta-análisis, sin embargo, reafirmaron el hecho de que el PAT se correlaciona significativamente con la tasa de hipoparatiroidismo transitorio, por lo que hacen la recomendación de llevar a cabo PAT con el fin de ofrecer mejor pronóstico a largo plazo posiblemente sacrificando el pronóstico a corto plazo.(19)

Tomando en cuenta lo dicho, persiste la incógnita del umbral para tomar la decisión de realizar PAT, habiendo quien prefiere el autotrasplante ante la resección accidental, mientras que otros autores refieren como umbral el cambio de coloración de la glándula paratiroides, a pesar de que se ha comprobado que este abordaje no necesariamente sea apropiado.(19,28)

Ferulización paratiroidea

Se ha descrito la hipótesis de la ferulización paratiroidea (Parathyroid Splinting), la cual consiste en otorgar un reposo metabólico y fisiológico a las glándulas paratiroides luego de una tiroidectomía a través de la administración de dosis altas de calcio y calcitriol.

El calcitriol por sí mismo contribuye a una disminución en la síntesis de PTH al unirse a la célula paratiroidea mediante su receptor.(29) Por otro lado, la hipocalcemia inducirá un incremento en la síntesis y secreción de PTH, por lo tanto, incrementando la demanda de oxígeno y metabolitos que no se podrá satisfacer por un flujo sanguíneo comprometido.(30)

En un estudio retrospectivo publicado en el 2010, se analizaron 442 casos de tiroidectomía total y se observó que uno de los factores que correlaciona significativamente con la tasa de recuperación de la función paratiroidea es el manejo médico agresivo de la hipocalcemia al momento del egreso hospitalario (0.5 gr/día más de calcio y 0.25 mcg más de calcitriol); identificando así, dos factores independientes predictores de falla o recuperación paratiroidea: calcio sérico a un mes y PTHi indetectable o baja. De tal manera que a mayor concentración de calcio en suero y la presencia de PTHi baja pero detectable (4-13 pg/mL) mayor probabilidad de recuperar la función paratiroidea.(24)

Debido a lo novedoso del concepto, aún no hay evidencia suficiente para establecer recomendaciones con respecto a este fenómeno, ya que aún quedan dudas con respecto a en qué momento se debe disminuir el aporte de calcio, pues un aporte alto de calcitriol y calcio conlleva una disminución de PTH sérica, pero ¿hasta qué punto deseamos llevar esto en función del tiempo?.

Pronóstico

Se estima que la hipocalcemia postoperatoria en su gran mayoría es transitoria (70%) con retiro de la suplementación al mes de postoperatorio. Si la suplementación continua siendo necesaria después de 1 mes de postoperatorio, las probabilidades de desarrollar hipoparatiroidismo postoperatorio alcanzan el 25%.(14)

Se ha visto que el hipoparatiroidismo permanente se asocia a la formación de cataratas, calcificación de ganglios basales, neuropatía periférica reversible y patologías cardíacas.(27)

Justificación

Nuestro estudio se centra en el gasto urinario como predictor, ya que en el contexto de un insulto a las glándulas paratiroides se genera una disminución en la secreción de parathormona, lo que condiciona la ausencia o disminución del estímulo de PTH a nivel renal, disminuyendo la captación de calcio en el túbulo distal, por lo tanto, evitando el intercambio $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{++}$ en la membrana basolateral de la célula, por lo tanto, la concentración intracelular de sodio en pacientes que cursan con disminución de la secreción de PTH sería sustancialmente menor que en los pacientes con estímulo normal, condicionando una menor fuerza oncótica intracelular en el túbulo distal, consiguiendo una menor absorción de agua y un incremento en el gasto urinario respectivamente.

Objetivos

Objetivo primario

- Determinar si el gasto urinario de las primeras horas post-tiroidectomía total sirve como herramienta predictora de hipoparatiroidismo postoperatorio.

Objetivos secundarios

- Valorar si la profilaxis con suplementación de calcio oral previo a un evento e hipoparatiroidismo postoperatorio tiene utilidad.
- Establecer la incidencia de hipocalcemia posterior a tiroidectomía total en los pacientes operados en The American British Cowdray Medical Center I.A.P.

Hipótesis

El gasto urinario de las primeras 8 horas en pacientes adultos postoperados de tiroidectomía total sirve como predictor de hipoparatiroidismo o hipocalcemia postoperatorio.

Hipótesis Alterna

El gasto urinario de las primeras 8 horas de periodo postoperatorio difiere del gasto urinario de aquellos pacientes que no experimentaran hipocalcemia postoperatoria.

Hipótesis Nula

No existe asociación alguna entre el gasto urinario de un paciente durante las primeras 24 horas de postoperatorio de una tiroidectomía total y la aparición de hipoparatiroidismo postoperatorio.

Material y Métodos

Diseño

Se realizó un estudio retrospectivo unicéntrico dentro de The American British Cowdray Medical Center I.A.P. a un año.

Población de estudio

Pacientes adultos de 18-99 años, tanto hombres como mujeres que hayan sido sometidos a tiroidectomía total dentro de The American British Cowdray Medical Center I.A.P. en un periodo comprendido entre el 1ro de Enero del 2018 al 31 de Diciembre del 2018.

- Criterios de inclusión
 - Pacientes sometidos a tiroidectomía total con o sin disección del compartimento central o compartimentos laterales
- Criterios de exclusión
 - Pacientes con albúmina sérica anormal (rango normal 3.4-4.8 g/dl)
 - Pacientes con calcio sérico preoperatorio anormal (rango normal 8.8-10.2 mg/dl)
 - Pacientes con niveles preoperatorios anormales de parathormona (rango normal 9.5-75 pg/ml)
 - Pacientes con insuficiencia renal
 - Pacientes sin toma de calcio postoperatorio
 - Pacientes sin cuantificación de uresis en el postoperatorio inmediato

Método

Se verificaron los registros de uresis del postoperatorio inmediato de las primeras 8 y 16 horas y se calcularon los gastos urinarios de cada paciente, del mismo modo, se utilizaron los valores de calcio sérico corregido por albúmina de cada paciente para poder realizar una tabla de correlación. Del mismo modo, se identificaron los pacientes que recibieron calcio suplementario en las primeras horas de postoperatorio.

Análisis Estadístico

Se dividieron en dos grupos los pacientes: aquellos que cursaron con hipoparatiroidismo postoperatorio y los pacientes que cursaron con niveles normales de calcio en el primer día postoperatorio analizando el gasto urinario de las primeras 8 horas de ambos grupos y determinando hipoparatiroidismo con los parámetros de la asociación BAETS (calcio sérico < 8.4 mg/dL en el postoperatorio 1).

Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para corroborar normalidad de la variable del gasto urinario, sin embargo, se identificó una distribución no normal en el grupo de hipocalcemia postoperatoria y una distribución normal limítrofe en el grupo sin hipocalcemia postoperatoria [Gráfica 4,5], por lo que se utilizó la prueba U de Mann-Whitney para 2 variables independientes utilizando el Software IBM SPSS Statistics Subscription 25.

La razón de momios fue presentada con un intervalo de confianza 95% (CI 95%), $p > 0.05$ fue considerado significativo

Del mismo modo se hizo distinción dentro de los grupos los pacientes que recibieron suplementación oral de calcio profiláctica.

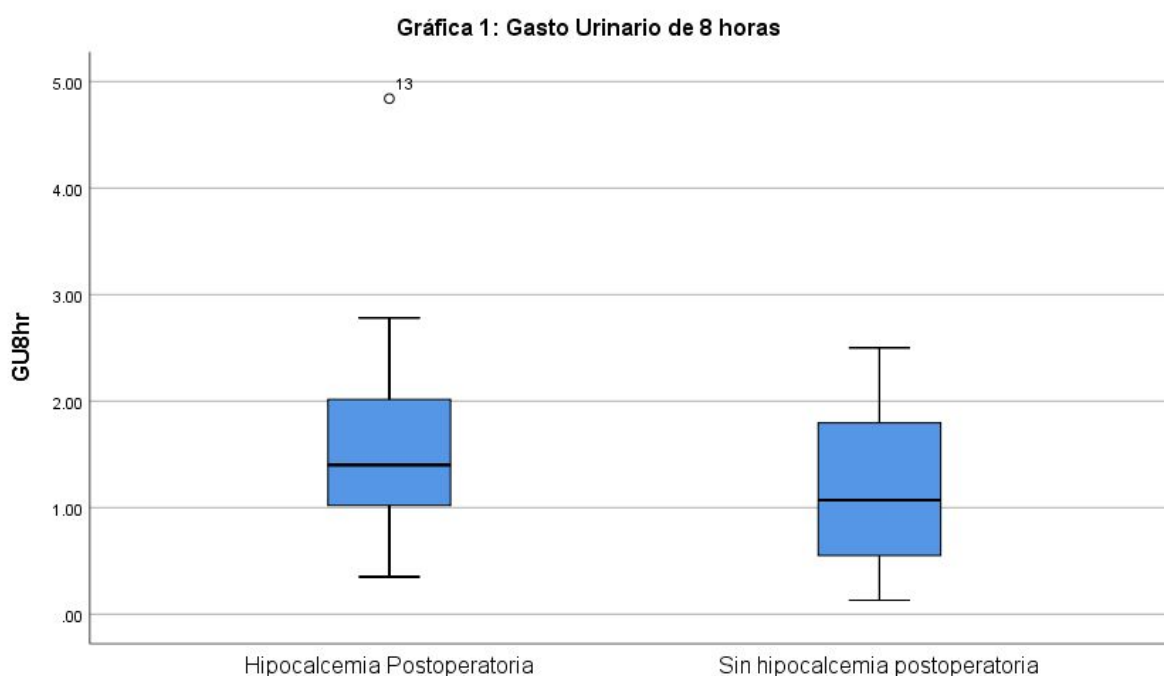
Resultados

Se recabaron 73 pacientes que cursaron con tiroidectomía total durante el 2018 dentro de The American British Cowdray Medical Center I.A.P. de los cuales se excluyeron 25 por falta de toma de calcio postoperatorio y 1 paciente por mala cuantificación de la uresis. Se obtuvieron 47 pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión: 40% de los casos se integraron en el grupo con hipocalcemia postoperatoria y 59.5% de los casos en el grupo sin hipocalcemia postoperatoria. Por lo tanto, se encontró una incidencia anual de hipocalcemia post tiroidectomía total en The American British Cowdray Medical Center I.A.P. del 40%.

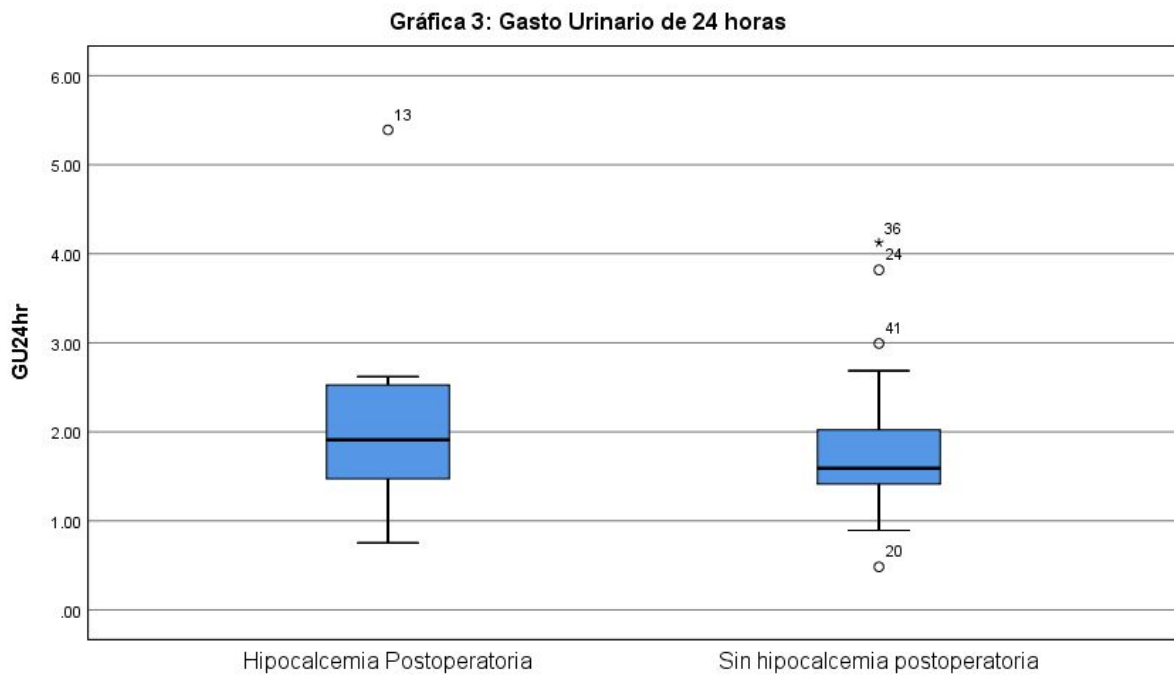
En ambos grupos el sexo predominante fue el femenino; 79% en el grupo de hipocalcemia postoperatoria y 78% en el grupo sin hipocalcemia postoperatoria.

La media de edad en el grupo de pacientes con hipocalcemia postoperatoria fue menor (45 años) que la del grupo sin hipocalcemia (50 años) sin representar diferencia significativa ($p=0.332$) para ser tomada como factor de riesgo. Del mismo modo, el grupo etario con mayor prevalencia en hipocalcemia postoperatoria fue de 41-60 años de edad (41%).

La media de gasto urinario en las primeras 8 horas de postoperatorio fue mayor en el grupo de hipocalcemia postoperatoria (1.61 ± 0.25 ml/kg/hr) en comparación con el grupo sin hipocalcemia (1.21 ± 0.13 ml/kg/hr) [Gráfica 1], sin embargo, no fue una diferencia significativa ($p=0.392$). En el gasto urinario de las primeras 16 horas tampoco se identificó una diferencia significativa ($p=0.435$).



Del mismo modo, el gasto urinario de 24 horas fue mayor para el grupo de hipocalcemia postoperatoria (2.07 ± 0.32 ml/kg/hr) en comparación con el grupo sin hipocalcemia (1.87 ± 0.20 ml/kg/hr), sin embargo, nuevamente esta diferencia no fue significativa ($p=0.501$). [Gráfica 3]

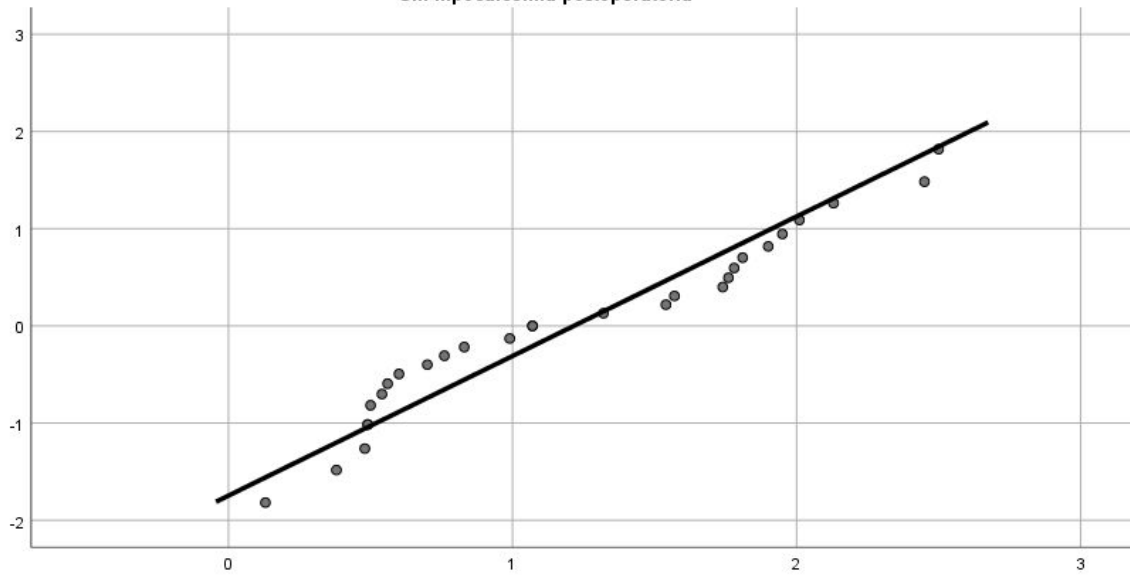


Entre ambos grupos; 36.1% (17 pacientes) recibieron suplementación con calcio dentro de las primeras horas de postoperatorio, de los cuales el 41% cursó con hipocalcemia postoperatoria a pesar de la misma, mientras que en el grupo sin hipocalcemia postoperatoria el 64.2% (18 pacientes) no recibieron suplementación de calcio.

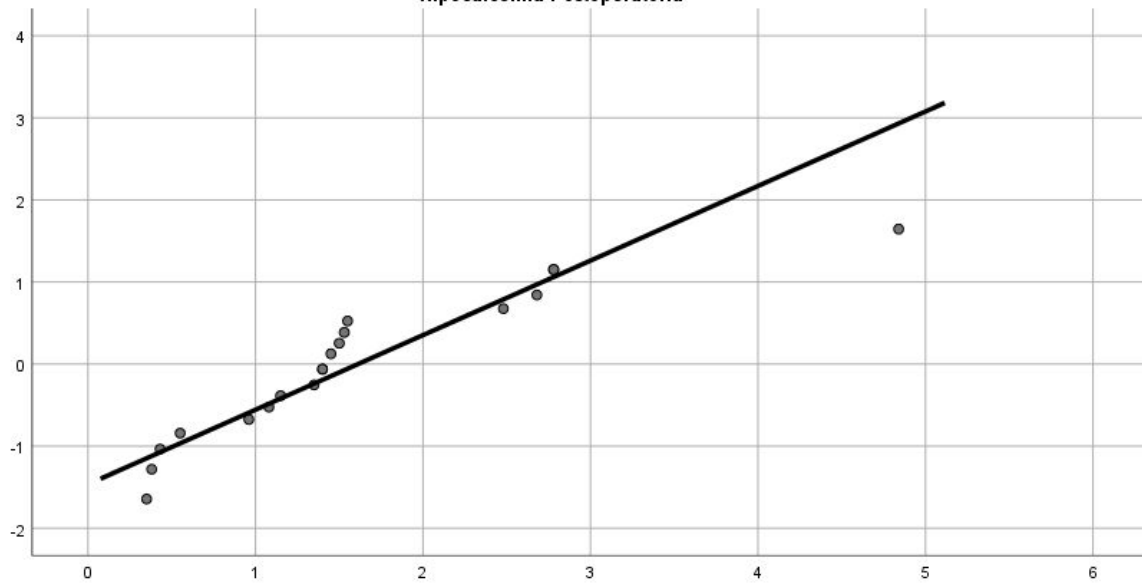
Por lo tanto, no se logró obtener una correlación positiva entre la suplementación de calcio y la prevención de la hipocalcemia postoperatoria ($p=0.938$).

La media de estancia intrahospitalaria fue mayor para el grupo de hipocalcemia postoperatoria con 2.68 días promedio contra 1.82 días en el grupo de pacientes sin hipocalcemia postoperatoria, siendo esta una diferencia significativa ($p=0.020$).

Gráfica 4: Q-Q Normal Gasto Urinario 8 horas
Sin hipocalcemia postoperatoria



Gráfica 5: Q-Q Normal Gasto Urinario 8 horas
Hipocalcemia Postoperatoria



Discusión

El hipoparatiroidismo postoperatorio representa una complicación importante no sólo en términos de frecuencia sino también en términos de estancia hospitalaria, costos e impacto en la calidad de vida de los pacientes. Por esta razón resulta importante persistir en la búsqueda de herramientas que faciliten la predicción de un evento de PoSH.

En nuestro estudio se buscó identificar la variabilidad entre el gasto urinario de pacientes que cursaron con PoSH y aquellos que no, con objeto de identificar si con base en el gasto urinario de las primeras horas de postoperatorio se pudiera realizar un reconocimiento temprano de los pacientes que cursarán con PoSH, para idear así estrategias profilácticas basadas en la predicción. En nuestro estudio, el gasto urinario fue mayor en el grupo que cursó con hipocalcemia en todas las mediciones (6hrs, 8hrs y 24 hrs), sin embargo, no se obtuvo una diferencia significativa al analizar estas diferencias estadísticamente.

Del mismo modo, no se logró una correlación significativa entre la edad y el desarrollo de PoSH, sin embargo, se apreció que el grupo de edad con mayor prevalencia de PoSH era de 41-60 años de edad.

Tal como se ha descrito en la literatura internacional, en nuestra muestra el sexo femenino fue predominante, sin embargo, dado la cantidad de casos con sexo masculino existe un sesgo para determinar si el sexo del paciente pudiera correlacionar significativamente con la tasa de hipocalcemia postoperatoria en nuestro estudio.

A pesar de no obtener una diferencia significativa en torno al gasto urinario de ambos grupos, sí se encontró un gasto urinario mayor en el grupo con hipocalcemia postoperatoria, habría que extender el tamaño de la muestra para determinar si en realidad esta diferencia tiene relevancia estadística a una mayor escala.

Conclusiones

La falla paratiroidea representa un verdadero desafío para el cirujano en la actualidad, ya que tan solo por el hecho de carecer de una definición internacionalmente aceptada, esto permite que se subestime el problema ya que termina siendo reconocido solo a criterio del cirujano.

A pesar de los distintos predictores que se han propuesto para el manejo oportuno de la hipocalcemia postoperatoria, se debe estandarizar la técnica quirúrgica a fin de mejorar en la preservación *in situ* de las glándulas paratiroides al momento de una tiroidectomía total.

La incidencia de la falla paratiroidea internacional es alta y nuestro hospital no es la excepción, sin embargo, se debe hacer hincapié en estandarizar el protocolo de estudio de los pacientes postoperados de tiroidectomía a manera de obtener mejores estadísticas con datos más confiables y permitir de este modo el análisis correcto de lo que en realidad está ocurriendo en nuestro medio.

El incremento del gasto urinario en nuestro estudio no correlacionó significativamente con el grupo de hipocalcemia postoperatoria, a pesar de haberse documentado que en efecto, el gasto urinario del grupo con hipocalcemia postoperatoria fue mayor. Hace falta realizar estudios con una muestra de mayor tamaño para determinar si en realidad esta diferencia puede fungir como predictor.

Referencias

1. Fortuny JV, Guigard S, Karenovics W, Triponez F. Surgery of the thyroid: recent developments and perspective. *Swiss Med Wkly*. 2015 Jul 28;145:w14144.
2. Tredici P, Grosso E, Gibelli B, Massaro MA, Arrigoni C, Tradati N. Identification of patients at high risk for hypocalcemia after total thyroidectomy. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2011 Jun;31(3):144–8.
3. El Malki HO, Abouqal R. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia (*Br J Surg* 2014; 101: 307-320). *Br J Surg*. 2014 Jun;101(7):883.
4. Joint Meeting of the German Association of Endocrine Surgeons (CAEK) and the British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons (BAETS) [Internet]. Vol. 401, *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2016. p. 1045–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00423-016-1510-4>
5. McMullen TPW, Delbridge LW. Thyroid Embryology, Anatomy, and Physiology: A Review for the Surgeon [Internet]. *Endocrine Surgery*. 2009. p. 3–16. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/978-1-84628-881-4_1
6. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Neck [Internet]. *Surgical Anatomy and Technique*. 1995. p. 19–97. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4684-0203-2_2
7. Yu E, Sharma S. Physiology, Calcium. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.
8. Davey RA, Findlay DM. Calcitonin: Physiology or fantasy? [Internet]. Vol. 28, *Journal of Bone and Mineral Research*. 2013. p. 973–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1869>
9. Lofrese JJ, Basit H, Lappin SL. Physiology, Parathyroid. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.
10. Magyar CE, White KE, Rojas R, Apodaca G, Friedman PA. Plasma membrane Ca²⁺-ATPase and NCX1 Na⁺/Ca²⁺ exchanger expression in distal convoluted tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002 Jul;283(1):F29–40.
11. Mehanna HM, Jain A, Randeve H, Watkinson J, Shaha A. Postoperative hypocalcemia-The difference a definition makes [Internet]. *Head & Neck*. 2009. p. NA – NA. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/hed.21175>
12. Banach R, Thyroid Cancer Alliance, Bartès B, Farnell K, Rimmele H, Shey J, et al. Results of the Thyroid Cancer Alliance international patient/survivor survey: Psychosocial/informational support needs, treatment side effects and international differences in care [Internet]. Vol. 12, *Hormones*. 2013. p. 428–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/bf03401308>
13. Dralle H. [Postoperative hypoparathyroidism: central neck dissection is a significant risk

- factor]. *Chirurg*. 2012 Dec;83(12):1082.
14. Lorente-Poch L, Sancho JJ, Muñoz-Nova JL, Sánchez-Velázquez P, Sitges-Serra A. Defining the syndromes of parathyroid failure after total thyroidectomy. *Gland Surg*. 2015 Feb;4(1):82–90.
 15. Leiker AJ, Yen TWF, Eastwood DC, Doffek KM, Szabo A, Evans DB, et al. Factors that influence parathyroid hormone half-life: determining if new intraoperative criteria are needed. *JAMA Surg*. 2013 Jul;148(7):602–6.
 16. Stack BC, Bimston DN, Bodenner DL, Brett EM, Dralle H, Orloff LA, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY DISEASE STATE CLINICAL REVIEW: POSTOPERATIVE HYPOPARATHYROIDISM - DEFINITIONS AND MANAGEMENT [Internet]. Vol. 21, *Endocrine Practice*. 2015. p. 674–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.4158/ep14462.dsc>
 17. Lombardi CP, Raffaelli M, Princi P, Santini S, Boscherini M, De Crea C, et al. Early prediction of postthyroidectomy hypocalcemia by one single iPTH measurement. *Surgery*. 2004 Dec;136(6):1236–41.
 18. Edafe O, Balasubramanian SP. Incidence, prevalence and risk factors for post-surgical hypocalcaemia and hypoparathyroidism. *Gland Surg*. 2017 Dec;6(Suppl 1):S59–68.
 19. Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg*. 2014 Mar;101(4):307–20.
 20. Barczyński M, Cichoń S, Konturek A. Which criterion of intraoperative iPTH assay is the most accurate in prediction of true serum calcium levels after thyroid surgery? *Langenbecks Arch Surg*. 2007 Nov;392(6):693–8.
 21. Cannizzaro MA, Okatyeva V, Lo Bianco S, Caruso V, Buffone A. Hypocalcemia after thyroidectomy: iPTH levels and iPTH decline are predictive? Retrospective cohort study [Internet]. Vol. 30, *Annals of Medicine and Surgery*. 2018. p. 42–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amsu.2018.04.032>
 22. Carr AA, Yen TW, Fareau GG, Cayo AK, Misustin SM, Evans DB, 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 Oct;219(4):757–64.
 23. Chen K-C, Iqbal U, Nguyen P-A, Hsu C-H, Huang C-L, Hsu Y-HE, et al. The impact of different surgical procedures on hypoparathyroidism after thyroidectomy: A population-based study. *Medicine*. 2017 Oct;96(43):e8245.
 24. Sitges-Serra A, Ruiz S, Girvent M, Manjón H, Dueñas JP, Sancho JJ. Outcome of protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Br J Surg*. 2010 Nov;97(11):1687–95.
 25. Bergenfelz A, Jansson S, Kristoffersson A, Mårtensson H, Reihner E, Wallin G, et al. Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients [Internet]. Vol. 393, *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2008. p. 667–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00423-008-0366-7>

26. Lorente-Poch L, Sancho JJ, Ruiz S, Sitges-Serra A. Importance of in situ preservation of parathyroid glands during total thyroidectomy. *Br J Surg*. 2015 Mar;102(4):359–67.
27. Palazzo FF, Fausto Palazzo F, Sywak MS, Sidhu SB, Barraclough BH, Delbridge LW. Parathyroid Autotransplantation during Total Thyroidectomy—Does the Number of Glands Transplanted Affect Outcome? [Internet]. Vol. 29, *World Journal of Surgery*. 2005. p. 629–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00268-005-7729-9>
28. Promberger R, Ott J, Kober F, Mikola B, Karik M, Freissmuth M, et al. Intra- and Postoperative Parathyroid Hormone-Kinetics Do Not Advocate for Autotransplantation of Discolored Parathyroid Glands During Thyroidectomy [Internet]. Vol. 20, *Thyroid*. 2010. p. 1371–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2010.0157>
29. McCann LM, Beto J. Roles of calcium-sensing receptor and vitamin d receptor in the pathophysiology of secondary hyperparathyroidism. *J Ren Nutr*. 2010 May;20(3):141–50.
30. Sitges-Serra A. The PGRIS and parathyroid splinting concepts for the analysis and prognosis of protracted hypoparathyroidism. *Gland Surg*. 2017 Dec;6(Suppl 1):S86–93.