

Cirugía de Cabeza y Cuello

Hipocalcemia y determinación perioperatoria de PTHi en la tiroidectomía total

Hypocalcemia and perioperative determination of iPTH in total thyroidectomy

Hipocalcemia e determinação perioperatória de iPTH em tireoidectomia total

Dra. Lourdes Pardo-Mateu⁽¹⁾, Dra. Ester Albert-Renau⁽²⁾

Resumen

Introducción: El riesgo de hipocalcemia es el motivo que habitualmente prolonga la hospitalización de los pacientes intervenidos de tiroidectomía total. Se pretende validar la determinación de hormona paratiroidea intacta intraoperatoria para predecir el desarrollo de hipocalcemia tras tiroidectomía total, así como comparar su rentabilidad diagnóstica frente al resto de determinaciones habituales y establecer los puntos de corte que sean más predictivos de hipocalcemia.

Material y método: Es un estudio retrospectivo de 112 casos de tiroidectomía total intervenidos en el Hospital Universitario de la Plana durante el período de 2015 a 2018. Los datos han sido procesados con el programa SPSS versión 25 para Mac. Se ha realizado un estudio descriptivo e inferencial de la muestra, estudiando la rentabilidad diagnóstica de las diferentes determinaciones y el punto de corte mediante curvas ROC. Finalmente, se ha realizado una regresión logística binaria multivariante con el fin de crear un modelo que permita predecir la hipocalcemia tras tiroidectomía total.

Resultados: Los puntos de corte para seleccionar candidatos al alta precoz que establecemos a partir de las curvas ROC son: 10,55 pg/ml para la hormona paratiroidea intacta intraoperatoria, 14,85 pg/dl para la hormona paratiroidea intacta a las 20 horas y para la calcemia total el punto de corte es 8,41 mg/dl.

Conclusiones: La hormona paratiroidea intacta intraoperatoria es la prueba de elección para predecir la existencia de hipocalcemia en el postoperatorio

inmediato. Con una única determinación de hormona paratiroidea intacta intraoperatoria mayor de 10,55 pg/ml, los pacientes podrían ser dados de alta al día siguiente con las oportunas recomendaciones referentes a la identificación precoz de signos de hipocalcemia.

Palabras clave: Hipocalcemia, tiroidectomía, hipoparatiroidismo.

Abstract

Introduction: The risk of hypocalcemia is the reason that usually prolongs the hospitalization of patients undergoing total thyroidectomy. The aim is to validate the intraoperative determination of intact parathyroid hormone to predict the development of hypocalcemia after total thyroidectomy, as well as to compare its diagnostic performance against the rest of the usual determinations, and to establish the cut-off points that are more predictive of hypocalcemia.

Material and method: It is a retrospective study of 112 cases of total thyroidectomy operated in hospital universitario de la plana during the period from 2015 to 2018. The information has been processed with the SPSS program version 25 for Mac. A descriptive and inferential study of the sample has been carried out, studying the diagnostic profitability of the different determinations and the cut point using ROC curves. Finally, a multivariate binary logistic regression was performed in order to create a model that allows predicting hypocalcemia after total thyroidectomy.

⁽¹⁾ Profesora Universidad Jaime I. Castellón. Facultativo Especialista del Hospital de la Plana. Villarreal. Castellón, España.

⁽²⁾ Graduada Medicina. Universidad Jaime I. Castellón. Avenida de Vicent Sos Baynat, s/n, 12071, Castellón de la Plana, España.

Mail de contacto: lpardom@gmail.com

Fecha de envío: 20 de mayo de 2019 - Fecha de aceptación: 31 mayo de 2019.

Results: The cut-off points to select candidates for early discharge that we established from the roc curves are: 10.55 pg/ml for intraoperative intact parathyroid hormone; 14.85 pg/dl for intact parathyroid hormone at 20 hours, and for total calcemia, the cut-off point is 8.41 mg/dl.

Conclusions: Intraoperative intact parathyroid hormone is the test of choice to predict the existence of hypocalcemia in the immediate postoperative period. With a single intraoperative intact parathyroid hormone determination greater than 10.55 pg/ml, patients could be discharged the next day with appropriate recommendations regarding the early identification of signs of hypocalcemia.

Keywords: Hypocalcemia, thyroidectomy, hypoparathyroidism.

Resumo

Introdução: O risco de hipocalcemia é o motivo que geralmente prolonga a hospitalização de pacientes submetidos à tireoidectomia total. Destina-se a validar a determinação de intra-operatória de hormona paratiroideia intacta para prever o desenvolvimento de hipocalcemia totais e comparar o seu desempenho de diagnóstico em comparação com outras determinações habituais, e definir pontos de interrupção que são mais preditiva de hipocalcemia.

Material e método: É um estudo retrospectivo de 112 casos de tireoidectomia total em Hospital Universitario de la Plana durante o período de 2015 a 2018. Os dados foram processados usando SPSS versão 25 para Mac. Foi realizada uma amostra de estudo descritivo e inferencial, estudando a lucratividade diagnóstica das diferentes determinações e o ponto de corte usando curvas ROC. Finalmente, uma regressão logística binária multivariada foi realizada para criar um modelo que permite prever a hipocalcemia após tireoidectomia total.

Resultados: Os pontos de corte para selecionar candidatos para a alta precoce que estabelecemos a partir das curvas ROC são: 10,55 pg/ml para hormona paratiroideia intacta intraoperatório, 14,85 pg/dl para hormona paratiroideia intacta às 20 horas e para calcemia total, o ponto de corte é 8,41 mg/dl.

Conclusões: O hormona paratiroideia intacta intraoperatório é o teste de escolha para prever a existência de hipocalcemia no pós-operatório imediato. Com uma única dosagem de hormona paratiroideia intacta no intra-operatório maior que 10,55 pg/ml, os pacientes poderiam receber alta no dia seguinte com recomendações apropriadas quanto à identificação precoce de sinais de hipocalcemia.

Palavras-chave: Hipocalcemia, tireoidectomia, hipoparatiroidismo.

Introducción

El riesgo de hipocalcemia es el motivo que habitualmente prolonga la hospitalización de los pacientes intervenidos de tiroidectomía total (TT). ⁽¹⁾ Los controles habituales en el postoperatorio inmediato de la TT conllevan la determinación de paratohormona intacta (PTHi) intraoperatoria a los 20 minutos de extraer la pieza, determinación de calcemia corregida a las 6 horas, y determinación de PTHi y calcemia corregida a las 20 horas de la TT. Está bien documentada la utilidad de la determinación de la PTHi intraoperatoria en el postoperatorio del tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo. ^(2,3)

Díez ⁽⁴⁾ en 2009, publicó un estudio sobre la determinación de paratirina en suero como factor predictivo de hipocalcemia tras TT. Sin embargo, no hay muchas publicaciones que evidencien su utilidad como predictor de la hipocalcemia en la TT. ⁽⁵⁾

Objetivo

Validar la determinación de PTHi intraoperatoria para predecir el desarrollo de hipocalcemia tras TT, así como comparar su rentabilidad diagnóstica frente al resto de determinaciones habituales, y establecer los puntos de corte de estos parámetros que sean más predictivos de hipocalcemia. Finalmente se pretende, mediante una ecuación de regresión logística, crear un modelo que permita predecir la hipocalcemia tras TT.

Material y método

Se trata de un estudio retrospectivo de 112 casos de tiroidectomía total intervenidos en el Hospital Universitario de la Plana (Castellón-España) durante el período de 2015 a 2018. Se determinó la PTHi y los niveles de calcio séricos a las 6 horas y a las 20 horas de la TT. La PTHi se determinó también intraoperatoriamente a los 20 minutos de la extracción de la pieza.

Se han recogido, entre otras, las características epidemiológicas clásicas, antecedentes personales, aspectos clínicos, técnica quirúrgica, diagnóstico anátomo-patológico, estancia, bioquímica en el postoperatorio y complicaciones en el mismo. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado previo a la cirugía, que fue digitalizado y adjuntado a la historia clínica electrónica. Así mismo, el estudio se ha realizado preservando los datos confidenciales de los pacientes y respetando la normativa legal aplicable y las éticas aceptadas internacionalmente, conforme a la Declaración de Helsinki de la AMM y las Normas de Buena Práctica Clínica de la Unión Europea.

Tomamos como valores de referencia normal los del laboratorio de nuestro centro: Calcio total: 8,6-10 mg/dl; proteínas totales: 6,4-8,3 g/dl; PTH-i: 15,0-65,0 pg/ml. Para calcular el calcio corregido según proteínas se ha utilizado la fórmula: $a/(b/16)+0,55$, donde a = calcio sérico total, y b = proteínas totales, expresando el resultado en mg/dl.

Estos datos se han trasladado a variables cuantitativas y cualitativas, y han sido procesados con el programa SPSS versión 25 para Mac. Según los valores de referencia del laboratorio de nuestro centro, hablamos de hipocalcemia cuando los valores de calcio corregido en la mañana siguiente a la intervención fueron inferiores a 8,5 mg/dl.

Tras comprobar la normalidad de las variables cuantitativas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, se ha realizado un estudio descriptivo. Seguidamente se ha estudiado la asociación entre las variables cualitativas mediante la prueba t para muestras independientes y Anova de un factor para los casos de normalidad. En los casos en que en el test de Kolmogorov-Smirnov la p era menor de 0,05, se ha utilizado el test de Kruskal-Wallis y, para las variables dicotómicas, el U de Mann-Whitney. Para comparar variables cualitativas entre sí, se ha recurrido al Chi-cuadrado de Spearman con la corrección de Yates cuando procedía. Para comparar variables cuantitativas entre sí, se han realizado correlaciones bivariadas y regresión lineal.

A continuación se han estudiado la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP), el valor predictivo negativo (VPN), la exactitud, la

razón de verosimilitud positiva (RVP) y la razón de verosimilitud negativa (RVN) a partir de las tablas cruzadas.

El paso siguiente ha sido determinar el punto de corte para seleccionar candidatos al alta precoz de cada una de las pruebas mediante curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*).

Finalmente, se ha realizado una regresión logística binaria multivariante con objeto de evaluar simultáneamente varios factores relacionados con la variable dependiente y conocer su papel y efecto de forma ajustada, así como construir un modelo y obtener una ecuación con fines de predicción o cálculo de riesgo, de manera que éste pueda estimarse para un nuevo individuo con cierta validez y precisión.

Resultados

De los 112 pacientes (20 hombres y 92 mujeres) presentaron hipocalcemia en el postoperatorio inmediato 36 (32,1%), siendo en 11 casos (9,8%) sintomática y en los restantes 25 (22,3%) fue asintomática. La edad media corresponde a 56 años (rango: 30-91). La media del diámetro del mayor nódulo fue de 3 cm (rango: 0-7). Según los valores de calcio total corregido y la clínica, se establecieron tres grupos de pacientes: Pacientes con síntomas de hipocalcemia, pacientes con hipocalcemia pero sin síntomas, y pacientes con calcemia normal. La concentración de PTHi intraoperatoria a las 20 horas fue menor significativamente en el grupo de hipocalcemia sintomática. En la tabla 1 se muestran las características de los tres principales grupos.

Tabla 1. Análisis descriptivo de la población y estudio de asociación.

	NORMOCALCEMIA	HIPOCALCEMIA ASINTOMÁTICA	HIPOCALCEMIA SINTOMÁTICA	p
SEXO				
Hombre	17 (15,17%)	2 (1,78%)	10 (8,92%)	0,08
Mujer	59 (52,67%)	23 (20,53%)	1 (0,89%)	
EDAD	56,37 (Rango: 30-77)	53,84 (Rango: 36-86)	64,09 (Rango: 43-91)	0,07
DIABETES				
No	71 (63,39%)	25 (22,32%)	10 (8,92%)	0,20
Sí	5 (4,46%)	0	1 (0,89%)	
ENDOTORÁCICO				
No	54 (48,21%)	24 (21,42%)	8 (7,14%)	0,23
Sí	12 (10,71%)	1 (0,89%)	3 (2,67%)	
FUNCIÓN				
Normo-hipofunción	63 (56,25%)	20 (17,85%)	7 (6,25%)	0,56
Hiperfunción	13 (11,60%)	5 (4,46%)	4 (3,57%)	
TAMAÑO	3,05 (Rango: 0-7,00)	2,89 (Rango: 0,60-5,00)	3,18 (Rango: 1,20-7,00)	0,62
AP DEFINITIVA				
Benigna	56 (50,00%)	22 (19,64%)	9 (8,03%)	0,09
Maligna	18 (16,07%)	3 (2,67%)	2 (1,78%)	

	NORMOCALCEMIA	HIPOCALCEMIA ASINTOMÁTICA	HIPOCALCEMIA SINTOMÁTICA	p
TIEMPOS QUIRÚRGICOS				
TT en un tiempo	67 (59,82%)	25 (22,32%)	11 (9,82%)	0,37
Conversión a total	8 (7,14%)	0	0	
VACIAMIENTOS				
No	70 (62,5%)	9 (8,03%)	23 (20,53%)	0,50
Sí	5 (4,46%)	2 (1,78%)	2 (1,78%)	
PTHi INTRA-OPERATORIA	53,68 (Rango: 7,00-301,00)	22,07 (Rango: 4,80-104,30)	11,83 (Rango: 4,70-38,30)	0,00*
PTHi a las 24h	42,14 (Rango: 3,80-255,90)	22,08 (Rango: 2,60-104,30)	7,18 (Rango: 0,00-25,90)	0,00*
CALCEMIA a las 24h	9,19 (Rango: 8,51-10,25)	8,08 (Rango: 7,16-8,50)	7,95 (Rango: 6,98-9,48)	0,00*
ESTANCIA	1 (Rango: 1-13)	2 (Rango: 1-7)	6 (Rango: 1-10)	0,00*

* Significativo $p < 0,05$

Tabla 2. Rentabilidad diagnóstica de las diferentes pruebas.

	PTHi INTRAOPERATORIA			
	Normocalcemia - hipocalcemia		Hipocalcemia asintomática - sintomática	
	Valor	IC 95%	Valor	IC 95%
Sensibilidad	81,8%	52,3% a 94,9%	75,0%	46,8% a 91,1%
Especificidad	78,2%	68,2% a 85,2%	44,0%	26,7% a 62,9%
Valor predictivo positivo	29,0%	16,1 a 46,6%	39,1%	22,2% a 59,2%
Valor predictivo negativo	97,5%	91,4% a 99,3%	78,6%	52,4 a 92,4%
Exactitud	78,6%	14,8% a 30,8%	54,1%	38,4% a 69,0%
Falsos negativos	18,2%	5,1% a 47,7%	25,0%	8,9% a 53,2%
Falsos positivos	21,8%	70,1% a 85,2%	56,0%	37,1 a 73,3%
Razón de verosimilitud positiva	3,76	2,36 a 5,97	1,34	0,83 a 2,16
Razón de verosimilitud negativa	0,23	0,07 a 0,83	0,57	0,60 a 1,67
	PTHi A LAS 20 HORAS			
	Normocalcemia - hipocalcemia		Hipocalcemia asintomática - sintomática	
	Valor	IC 95%	Valor	IC 95%
Sensibilidad	61,1%	44,9% a 75,2%	83,3%	55,2% a 95,3%
Especificidad	89,5%	80,6% a 94,6%	52,0%	33,5 a 70,0%
Valor predictivo positivo	73,3%	55,6% a 85,8%	45,5%	26,9% a 65,3%
Valor predictivo negativo	82,9%	73,4% a 89,5%	86,7%	62,1% a 96,3%
Exactitud	80,4%	72,0% a 86,7%	62,2%	46,1% a 75,9%
Falsos negativos	38,9%	24,8% a 55,1%	16,7%	4,7% a 44,8%
Falsos positivos	10,5%	5,4% a 19,4%	48,0%	30,0% a 66,5%
Razón de verosimilitud positiva	5,81	2,97 a 11,75	1,74	1,07 a 2,81
Razón de verosimilitud negativa	0,43	0,28 a 0,67	0,32	0,08 a 1,21
	CALCEMIA A LAS 20 HORAS			
	Normocalcemia - hipocalcemia		Hipocalcemia asintomática - sintomática	
	Valor	IC 95%	Valor	IC 95%
Sensibilidad	-	-	91,7%	64,6% a 98,5%
Especificidad	-	-	-	0,0% a 13,3%
Valor predictivo positivo	-	-	30,6%	18,0% a 46,9%
Valor predictivo negativo	-	-	-	0,0% a 79,3%
Exactitud	-	-	29,7%	17,5% a 45,8%
Falsos negativos	-	-	8,3%	1,5% a 35,4%
Falsos positivos	-	-	-	86,7% a 100,0%
Razón de verosimilitud positiva	-	-	-	-
Razón de verosimilitud negativa	-	-	-	-

Fue significativa la asociación entre calcio corregido a las 20 horas y PTHi intraoperatoria ($p = 0,00$; $r = 0,57$), así como entre calcio corregido a las 20 horas y PTHi a las 20 horas ($p = 0,00$; $r = 0,55$). La correlación entre PTHi intraoperatoria y PTHi a las 20 horas fue significativa, con $p = 0,00$ y $r = 0,89$. Esta correlación parece seguir un modelo de regresión lineal simple ($p = 0,00$ y $R = 0,51$).

En la tabla 2 se muestra la rentabilidad diagnóstica de las diferentes pruebas. La prueba con mayor sensibilidad para detectar hipocalcemia fue la PTHi intraoperatoria, y para diferenciar entre hipocalcemia sintomática y asintomática, la mayor sensibilidad correspondió a la PTHi a las 20 horas.

La mayor especificidad para diferenciar entre normocalcemia e hipocalcemia correspondió a la PTHi intraoperatoria, de igual modo que para diag-

nosticar hipocalcemia asintomática frente a sintomática, tiene mayor especificidad la PTHi a las 20 horas. En cuanto a la calcemia corregida total a las 20 horas, mostró elevada sensibilidad para diagnosticar hipocalcemia sintomática, pero nula especificidad.

La exactitud es similar en las tres pruebas para el diagnóstico de hipocalcemia, pero muy baja para el diagnóstico de hipocalcemia sintomática.

El mayor valor predictivo positivo en ambos casos correspondió a la PTHi intraoperatoria. El menor valor predictivo negativo correspondió a la PTHi intraoperatoria para los casos de hipocalcemia y para hipocalcemia sintomática fue la PTHi a las 20 horas.

Tabla 3. Área bajo las curvas ROC.

Variables de resultado de prueba	Área bajo la curva				
	Área	Desv. error ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico Límite inferior	Límite superior
PTHi a las 20 horas	,840	,045	,000	,752	,928
Calcio corregido a las 20 horas	,976	,023	,000	,931	1,000
PTHi intraoperatorio	,850	,042	,000	,767	,933

Las variables de resultado de prueba: Valor PTHi-1 en la mañana 1. Valor calcio corregido por la mañana 1. Valor PTHi-i intraoperatorio tienen, como mínimo, un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo. Las estadísticas podrían estar sesgadas.

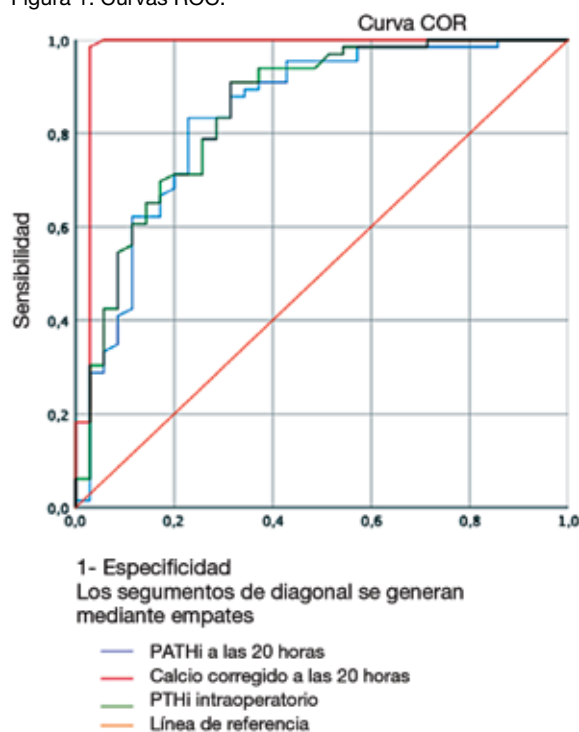
^a. Bajo el supuesto no paramétrico.

^b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5.

En las curvas ROC (figura 1) se comparó el valor de PTHi intraoperatorio, PTHi a las 20 horas, y calcemia corregida a las 20 horas. El área bajo la curva fue mayor para la calcemia total a las 20 horas, siendo 0,97 (con IC 95%: 0,63-1), si bien en las tres pruebas el valor diagnóstico era muy bueno (tabla 3). Los puntos de corte que establecemos a partir de estas curvas son: 10,55 pg/ml para la PTHi intraoperatoria, con una sensibilidad del 93% y especificidad del 52%. Para la PTHi a las 20 horas, el punto de corte para seleccionar candidatos al alta precoz se estableció en 14,85 pg/dl, con una sensibilidad del 90% y especificidad del 63%. En cuanto a la calcemia total, el punto de corte es 8,41 mg/dl, con una sensibilidad del 100% y especificidad del 83%.

Para la construcción de los modelos de regresión seleccionados se ha comenzado evaluando el modelo saturado, es decir el modelo que contiene todas las variables de interés que queremos evaluar y todas las interacciones posibles. Progresivamente se ha ido eliminando del modelo aquellos términos no significativos, respetando el modelo jerárquico y comenzando por los términos de interacción superiores. El programa estadístico está diseñado para poder eliminar, una vez incluidas en el modelo, aquellas variables que por presentar colinealidad darían una información redundante, eligiendo el mejor de estos modelos con un valor de p de entrada de variables en la ecuación de 0,05 y de salida de 0,10 mediante análisis hacia adelante (estadístico de Wald). Por su parte, la identificación del mejor modelo de regresión logística se ha realizado mediante la comparación de modelos utilizando el cociente de verosimilitud, que indica a partir de los datos de la muestra cuanto más probable es un modelo frente al otro. En la tabla 4 se muestra el análisis multivariante de los factores de riesgo de hipocalcemia tras tiroidectomía total y en la tabla 5 el análisis correspondiente a los factores de riesgo de hipocalcemia sintomática. Función tiroidea, extensión endotorácica, edad, valor de PTHi intraoperatoria y valor de PTHi a las 20 horas en el análisis multivariante fueron los factores con valor predictivo

Figura 1. Curvas ROC.



como indicadores de riesgo de hipocalcemia. Para la hipocalcemia sintomática únicamente el valor de PTHi a las 20 horas tuvo valor predictivo como indicador de factor de riesgo. En ambas tablas 4 y 5 se muestra la ecuación de regresión logística propuesta en cada una de las situaciones, siendo $\text{Logit}(p) = \ln(p / (1-p)) = \ln(\text{odds})$. Y donde $p = P(Y = 1)$, esto es, la probabilidad de que un individuo tenga la característica evaluada; en nuestro estudio que tenga hipocalcemia asintomática o hipocalcemia clínica, puesto que el valor "1" se asigna a estas categorías.

Discusión

Debido a la tendencia actual de reducción de estancias y costos, hay un gran interés en identificar factores perioperatorios que puedan proporcionar información predictiva fiable sobre el riesgo que se produzca hipocalcemia tras una TT. El objetivo es facilitar el tratamiento precoz de los pacientes con

Tabla 4. Análisis multivariante de los factores de riesgo de hipocalcemia tras tiroidectomía total.

Ecuación de regresión: Logit (p) = 2,486 x Función_tiroidea_rec (1) + 3,299 x Calcio corregido a las 20 h + 3,299 x Extensión endotorácica (1) + 0,084 x Edad + 0,0126 x Pthi intraoperatorio – 0,223 x PTHi a las 20h – 7,715			
Variables	OR	IC del 95%	p
FUNCIÓN TIROIDEA Normofunción-hipofunción Hiperfunción	1 12,011	- 0,863 - 167,125	- 0,064*
CALCEMIA CORREGIDA A LAS 20 HORAS	1,186	0,100 - 14,059	0,89
EXTENSIÓN ENDOTORÁCICA No Sí	1 27,097	- 0,854 - 859,710	- 0,061*
EDAD	1,088	1,001 – 1,182	0,047*
PTH-i INTRAOPERATORIA	1,135	0,988 – 1,303	0,074
PTH-i A LAS 20 HORAS	0,800	0,645 – 0,993	0,043*

* significativo $p < 0,05$

Variables en la ecuación								
	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp (B)	95% C.I para EXP (B) Inferior	Superior
Paso 1 ^a Función_tiroidea_rec (1)	2,486	1,343	3,424	1	,064	12,011	,863	167,125
Valor calcio corregido por la mañana 1	,171	1,262	,018	1	,892	1,186	,100	14,059
Extensión endotorácica (1)	3,299	1,764	3,499	1	,061	27,097	,854	859,710
Edad	,084	,042	3,963	1	,047	1,088	1,001	1,182
Valor PTH-i intraoperatorio	,126	,071	3,196	1	,074	1,135	,988	1,303
Valor PTH-1 en la mañana 1	-,223	,110	4,100	1	,043	,800	,645	,993
Constante	-7,715	10,148	,578	1	,447	,000		

a. Variables especificadas en el paso 1: Función_tiroidea_rec. Valor calcio corregido por la mañana 1. Extensión endotorácica. Edad. Valor PTH-i intraoperatorio. Valor PTH-1 en la mañana 1.

Tabla 5. Análisis multivariante de los factores de riesgo de hipocalcemia sintomática tras tiroidectomía total.

Ecuación de regresión: Logit (p) = 5,019 - 3,214 x Pthi a las 20h - 1,239 x Pthi intraoperatorio – 2,211 x Diabetes (1)			
Variables	OR	IC del 95%	p
DIABETES No Sí	1 0,110	- 0,005 – 2,227	- 0,150
PTH-i INTRAOPERATORIA	0,290	0,035 – 2,377	0,249
PTH-i A LAS 20 HORAS	0,040	0,003 – 0,517	0,014*

* significativo $p < 0,05$

Variables en la ecuación								
	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp (B)	95% C.I para EXP (B) Inferior	Superior
Paso 1 ^a PTH_MÑANA 1_REC (1)	-3,214	1,303	6,085	1	,014	,040	,003	,517
PTHi intraREC (1)	-1,239	1,074	1,332	1	,249	,290	,035	2,377
Diabetes (1)	-2,211	1,536	2,071	1	,150	,110	,005	2,227
Constante	5,019	1,254	16,027	1	,000	151,295		

a. Variables especificadas en el paso 1: PTH_MÑANA1_REC, PTHi intraREC, Diabetes.

riesgo elevado, así como permitir el alta precoz y sin riesgo de los pacientes.

Si bien la frecuencia de hipocalcemia en el postoperatorio de TT en población adulta reportada en la bibliografía se encuentra alrededor del 30%⁽⁶⁾, en el presente estudio ha sido del 36%. Freire⁽⁷⁾ halló hipocalcemia, en el 50% de los casos en un estudio que comprendía población pediátrica. En el caso de la población pediátrica esta diferencia se atribuye a una mayor susceptibilidad de la población a variaciones de los niveles de PTH o a dificultades inherentes a la cirugía. La variabilidad en los restantes estudios podría deberse a los diferentes criterios de normocalcemia considerados. Varios estudios han evaluado la eficacia diagnóstica de las mediciones de PTHi durante la cirugía como marcador bioquímico de riesgo de desarrollar hipocalcemia, principalmente postparatiroidectomía por adenoma de paratiroides.⁽⁸⁾ Chiarpenello⁽⁶⁾ considera que la medición de la PTHi podría ser considerada también como uno de los indicadores de calidad de la técnica de tiroidectomía. Richards⁽⁹⁾ recomienda la determinación de PTHi intraoperatoria en la TT para prevenir la hipocalcemia sintomática, reduciendo así los reingresos hospitalarios por este motivo. Barczyński⁽¹⁰⁾ considera que niveles de PTHi menores a 10pg/ml a las 4 horas del postoperatorio tienen la mayor fiabilidad para predecir niveles de calcio sérico inferiores a 2,0 mmol/l después de la TT. Este mismo autor⁽¹¹⁾ considera de utilidad la determinación de PTHi intraoperatoria como guía para decidir la necesidad de realizar el autotrasplante de la glándula paratiroides. Lewandowicz⁽¹²⁾ sugiere que la determinación de PTHi intraoperatoria y a las 24 horas de la TT no son factores pronósticos de hipoparatiroidismo persistente útiles, pero sí que son buenos indicadores de una disfunción transitoria de las glándulas paratiroides. Los resultados obtenidos en nuestro estudio demuestran también la alta eficiencia de la medición de PTHi intraoperatoria para predecir hipocalcemia en el postoperatorio de TT, mientras que, para predecir hipocalcemia sintomática, la PTHi a las 20 horas tiene mayor sensibilidad y especificidad. El valor que puede asumir la sensibilidad varía del 0 al 1 (100%), es decir, cuanto más alto es el valor, hay una mejor capacidad en la detección de enfermos por medio de la prueba. Una sensibilidad baja produce pérdida de casos que pudieran ser tratados. En nuestro estudio la PTHi intraoperatoria tiene una sensibilidad del 81% para diferenciar normocalcemia e hipocalcemia, mientras que para diferenciar hipocalcemia asintomática y sintomática la determinación de PTHi a las 20 horas tiene una

sensibilidad del 83%. Al igual que la sensibilidad, el valor de la especificidad varía del 0 al 1 (100%), lo que significa que cuanto mayor sea el valor, mayor capacidad de detección de sujetos sanos por la prueba (aquí, especificidad PTHi intraoperatoria para diferenciar normocalcemia e hipocalcemia: 78%; especificidad para diferenciar hipocalcemia asintomática y sintomática de la PTHi a las 20 horas: 52%). El valor predictivo positivo representa la probabilidad que alguien con un resultado positivo en la prueba en estudio, tenga la característica de interés.⁽¹³⁾ Por otra parte, el valor predictivo negativo representa la probabilidad que alguien con un resultado negativo en la prueba en estudio no tenga la característica de interés. El valor predictivo de un resultado depende en gran parte de lo común que sea la enfermedad bajo estudio, esto es, cuando la prevalencia es baja, la obtención de un resultado negativo permitirá descartar con mayor seguridad la enfermedad, teniendo entonces un valor predictivo negativo mayor. Por el contrario, un resultado positivo no permitirá confirmar el diagnóstico, teniendo entonces un bajo valor predictivo positivo. Respecto a los valores óptimos o esperados que deben asumir los valores predictivos de una prueba, hasta ahora no se han propuesto niveles deseables en particular. Sin embargo, se asume que, si el valor es menor al 50%, es más probable que realmente no se encuentre la enfermedad presente, lo que significa que, a más alto valor, el pronóstico es más valioso. En nuestro estudio, el valor predictivo positivo para la PTHi intraoperatoria es 29% para diferenciar normocalcemia e hipocalcemia, y 45% para la PTHi a las 20 horas para diferenciar entre hipocalcemia sintomática y asintomática.

Valores altos de la razón de verosimilitudes positiva⁽¹³⁾ indican una mejor capacidad para diagnosticar presencia de la enfermedad. Valores bajos o menores de la razón de verosimilitudes negativa indican una mejor capacidad diagnóstica de la prueba. Una ventaja importante que poseen estos cocientes respecto a los valores predictivos es que no dependen de la proporción de enfermos en la muestra, sino de la especificidad y sensibilidad de la prueba. En nuestro estudio, para diferenciar normo e hipocalcemia, la razón de verosimilitud positiva fue de 3,68 para la PTHi intraoperatoria y 5,54 para la PTHi a las 20 horas. Para diferenciar hipocalcemia asintomática y sintomática, la razón de verosimilitud positiva fue de 1,34 para la PTHi intraoperatoria y de 1,74 para PTHi a las 20 horas. Por todo lo anterior, podemos decir que una prueba ideal es aquella que tiene una alta sensibilidad (identifica correctamente a una alta proporción de

individuos realmente expuestos o enfermos) y una alta especificidad (da pocos resultados positivos en individuos no expuestos o no enfermos). En el caso que nos ocupa estas características corresponden a la PTHi intraoperatoria para el diagnóstico de hipocalcemia, y la PTHi a las 20 horas para establecer el diagnóstico de hipocalcemia sintomática.

El conjunto de pares ordenados (1-Especificidad) y sensibilidad obtenidos, se puede representar gráficamente en la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*). En este tipo de curvas se trata el resumen de la validez de una determinación continua para diferentes valores límite (puntos de corte). Las mediciones de PTH en tiempos intraoperatorio/postquirúrgico inmediato proporcionan información que permite el conocimiento inmediato del estado paratiroideo del paciente y es una herramienta extremadamente útil para estratificar a los pacientes tiroidectomizados en aquellos con bajo o alto riesgo de presentar hipocalcemia. Si el área bajo la curva para una prueba diagnóstica es 0,97 significa que existe un 97% de probabilidad de que el diagnóstico realizado a un enfermo sea más correcto que el de una persona sana escogida al azar. Si en el intervalo no se incluye el valor de 0,05, como sucede en estos casos, indica que la prueba es capaz de discernir entre enfermos y sanos. El nivel de corte para PTH determinado en nuestro estudio es similar al fijado por otros autores en población adulta. Para Díez ⁽⁴⁾, con un punto de corte para la PTHi a las 20 horas en 13 pg/ml, la sensibilidad, la especificidad, el VPP y el VPN para predecir la aparición de hipocalcemia analítica fueron del 54, el 72, el 76 y el 48%, respectivamente. Si bien otros estudios han considerado como eficiente predictor de hipocalcemia el porcentaje de descenso de PTH entre la determinación basal y la postquirúrgica inmediata, consideramos que los valores absolutos de PTH intra y postoperatorios son más sencillos de interpretar en la práctica médica y además no requieren contar con la muestra basal o previa a la cirugía para tomar una decisión. Nuestro estudio demuestra que aquellos pacientes con niveles de PTHi intraoperatorios inferiores a 10,55 pg/ml presentan una mayor probabilidad de presentar hipocalcemia posttiroidectomía. Algunos trabajos han fijado en 14 pg/dl los niveles de alarma de PTHi intraoperatoria. ⁽⁶⁾ Por ello, consideramos que este grupo se beneficiaría del inicio precoz del tratamiento sustitutivo con calcio endovenoso y calcitriol. Tanto la determinación intraquirúrgica como la postquirúrgica presentaron elevada sensibilidad, especificidad, y valor predictivo positivo. Sin embargo, la determinación de PTH a los 20 minutos

de extraída la glándula, permitiría la decisión inmediata del tratamiento suplementario con calcio endovenoso tras la salida del paciente del quirófano si fuera necesario. El tratamiento profiláctico con calcio en el grupo de riesgo tendría como beneficios evitar la aparición de la tetania y otros síntomas de hipocalcemia, y permitiría reducir los días de estancia. Es destacable que la media de estancia en los casos de hipocalcemia sintomática fue de seis días, frente a un día de estancia que requirieron los pacientes con normocalcemia. En el trabajo de Freire ⁽⁶⁾ la estancia para el grupo de hipocalcemia sintomática fue de siete días y de dos a tres días en los que evolucionaron con normocalcemia. Por otro lado, aquellos pacientes que presenten niveles de PTHi a las 20 horas superiores a 14,85 pg/ml son considerados de bajo riesgo de presentar hipocalcemia, y por lo tanto este grupo no precisaría tantos controles. Los pacientes que presentaron hipocalcemia en este estudio lo hicieron dentro de un período máximo de 24 horas, por lo cual parece adecuado finalizar el control a las 24 horas postquirúrgicas en los pacientes que evolucionan favorablemente, frente a las 48 horas que propugnan otros estudios. ⁽⁶⁾

En otros trabajos ^(14,15) la disminución de PTHi a las 20 horas demostró ser la prueba más precisa para detectar hipocalcemia. El punto de corte para seleccionar candidatos al alta precoz se estableció en una disminución del 73%. En el trabajo de Flores ⁽¹⁶⁾, cuando se consideró el gradiente entre el valor preoperatorio de PTHi y las determinaciones postoperatorias se observó que el porcentaje de descenso de la PTHi sí que predecía la hipocalcemia. La exactitud global del test fue mayor cuando el punto de corte se fijó entre el 85 y el 90% de descenso respecto al valor preoperatorio. Del Río ⁽¹⁾ estableció este valor en un descenso de PTHi a las 20 horas del 80%, con una sensibilidad del 100% (IC95%: 77,2-100%) y una especificidad del 87% (IC95%: 77-93%). Empleando esta prueba, el 73,2% de los pacientes podría haber recibido el alta a las 24 horas de la cirugía. Para Lecerf ⁽¹⁷⁾ el riesgo de hipocalcemia sintomática es bajo en los casos de descenso de PTHi a las 4 horas inferior al 80,6%.

Si bien en este trabajo inicialmente no se halló una asociación significativa entre la función tiroidea y la evolución a normo o hipocalcemia, otros estudios ^(6,18) han comprobado con frecuencia la asociación significativa entre hipocalcemia sintomática y enfermedad de Graves-Basedow, debido al síndrome de hueso hambriento. Hemos empleado Lugol la semana previa a la cirugía en los casos de hiperfunción tiroidea.

Respecto a los modelos de regresión logística propuestos, si el IC 95% no contienen al valor 1, indica que la variable es de interés para el modelo. Cuando la variable independiente varía en una unidad, la razón de *normocalcemia a hipocalcemia* (tabla 4) o de *no hipocalcemia clínica a sí hipocalcemia clínica* (tabla 5) aumenta en el valor del ExpB, que coincide con el odds ratio (OR). Cuando OR=1 significa que la hipocalcemia aparece las veces que sea con y sin variable presente. Por tanto, no hay asociación entre la presencia del factor y el evento. Cuando OR>1, la asociación es positiva, es decir, la presencia del factor se asocia a mayor ocurrencia del evento. En nuestro estudio, el hecho de tener hiperfunción tiroidea aumenta aproximadamente 12 veces (OR= 12,011) el riesgo de padecer hipocalcemia. Así mismo, el hecho de haber extensión endotorácica aumenta aproximadamente 27 veces (OR= 27,097) el riesgo de padecer hipocalcemia. En cuanto a las variables cuantitativas, conforme aumenta la edad, aumenta el riesgo de padecer hipocalcemia. De igual modo, según disminuye el valor de PTHi intraoperatorio y de PTHi a las 20 horas, aumenta el riesgo de hipocalcemia, pues el coeficiente B lleva signo negativo. En el modelo de regresión logística para hipocalcemia sintomática, según disminuye la PTHi a las 20 horas, aumenta el riesgo de hipocalcemia sintomática. Para Díez ⁽¹⁴⁾, PTHi a las 20 horas y calcio iónico en el análisis multivariable fueron los únicos factores con valor predictivo como indicadores de riesgo de hipocalcemia sintomática.

En la serie de Leferc ⁽¹⁷⁾ todos los pacientes que desarrollaron hipocalcemia recibieron un suplemento de calcio y vitamina D, aunque estuvieran asintomáticos. Quirós ⁽¹⁹⁾ indica que el nivel de PTHi intraoperatorio inferior a 10 pg/ml es un buen predictor de hipoparatiroidismo. Según esto, los pacientes con niveles de PTHi intraoperatoria menores de 10 pg/ml deben recibir suplementos de vitamina D tras la cirugía para prevenir el hipoparatiroidismo y evitar la hipocalcemia sintomática. Nosotros, para la reposición de calcio, hemos seguido el protocolo establecido en nuestro centro. Cuando el paciente presenta cifras de calcemia corregida por proteínas inferiores a 7,5 mg/dl o síntomas de hipocalcemia, se le administran dos ampollas de gluconato cálcico al 10% en 100 ml de suero fisiológico (SF) o glucosado al 5% en 10 - 20 minutos vía intravenosa. A continuación se pauta gluconato cálcico 1-2 mg/kg/hora, de 6 a 10 ampollas en 1.000 cc de SF o glucosado vía intravenosa. Además, desde un inicio se administra calcitriol 0,25 mcg vía oral, y

un sobre de carbonato cálcico 2 g cada 12 horas vía oral. Si persisten los valores de calcio alterados en la analítica o los síntomas tras 24 horas con el tratamiento citado, se incrementa la dosis de calcitriol a 0,5 mcg y se añade un sobre de carbonato cálcico de 2 g cada 6-8 horas vía oral. Si persiste tras 48 horas de tratamiento, se le administra entre 1 y 2 g de sulfato de magnesio cada 6 horas vía intravenosa. Cuando la calcemia alcanza cifras mayores a 8 mg/dl y el paciente se encuentra asintomático, se detiene el tratamiento intravenoso, manteniéndose exclusivamente el administrado vía oral. En el caso de presentar el paciente hipocalcemia subclínica, se pauta vía oral carbonato cálcico 2 g cada 8-12 horas hasta normalizar los valores analíticos de calcemia.

Igual que Díez ⁽¹⁴⁾, pensamos que una concentración normal de PTHi a las 20 horas de la intervención prácticamente descarta la aparición posterior de síntomas de hipocalcemia. Y, al contrario, cifras de PTHi bajas no se acompañan necesariamente de síntomas debido al elevado número de falsos positivos.

Conclusiones

Los resultados obtenidos en nuestro estudio confirman la alta eficiencia de la medición de PTHi intraoperatoria para predecir hipocalcemia en el postoperatorio de tiroidectomía total. Para predecir hipocalcemia sintomática, PTHi intraoperatoria y PTHi a las 20 horas tienen similar sensibilidad, si bien la especificidad es mayor con la PTHi a las 20 horas. La calcemia total corregida a las 20 horas nos permitirá obtener un diagnóstico de confirmación.

Con valores de PTHi intraoperatoria por encima del valor de corte, se podrían realizar altas al día siguiente a la cirugía, omitiendo los demás controles analíticos. Al alta, estos pacientes deben ser instruidos acerca de los síntomas de alarma de hipocalcemia que pudieran requerir de nuevo ingreso hospitalario o suplemento de calcio. La determinación de PTHi intraoperatoria nos ofrece además la ventaja de poder preveer ya la instauración de tratamiento de la hipocalcemia en las primeras horas si fuera necesario. El resto de las determinaciones se realizarían solo en los casos en que PTHi estuviera por debajo del nivel de corte. Por debajo del nivel de corte, aconsejamos no dar el alta al día siguiente, aunque no haya hipocalcemia, porque es bastante probable que pueda haberla al 2º-3º día.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Bibliografía

1. Del Río L, Castro A, Bernáldez R, Del Palacio A, Giráldez C, Lecumberric B, et al. Valor predictivo de la paratohormona en la hipocalcemia posttiroidectomía. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2011; 62(4):265-273.
2. García-Santos EP, Martín-Fernández J, Gil-Rendo A, Menchén-Trujillo B, Martínez de Paz F, Manzanares-Campillo MC, et al. Determinación rápida intraoperatoria de la paratirina intacta en la cirugía del hiperparatiroidismo primario. La experiencia en nuestro centro, *Endocrinol Nutr*. 2014; 61(1):3-8.
3. Pino-Rivero V, Pisón E, Marqués-Rebollo L, Ambel-Albarrán A, Blasco-Huelva A. Determinación de Pthi en la cirugía del hiperparatiroidismo. Nuestra experiencia. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2001; 52: 676-680.
4. Díez-Alonso M, Sánchez-López JD, Sánchez-Seco MI, Peña-Tomás L, Jiménez R, Arribas-Gómez I, et al. Determinación de paratirina en suero como factor predictivo de hipocalcemia tras tiroidectomía total. *Cir Esp*. 2009; 85(2): 96-102.
5. Albert E. Utilidad de la PTH-i intraoperatoria en el diagnóstico precoz de hipocalcemia posttiroidectomía total [Trabajo Final de Grado]. Castellón: Universitat Jaume I; 2019. 35 p.
6. Chiarpenello J, Moloeznik L, Batallés S, Novelli JL, Nivel de PTH como indicador de calidad en cirugías tiroideas, *Glánd Tir Paratir* 2007; (16): 9-13.
7. Freire A, Chiesa O, Acha R, Grinspon D, Braslavsky M, Troiano MG, et al. *Rev Hosp Niños BAires* noviembre 2010; 52 (238): 442-448.
8. Ferrer-Ramírez MJ, López-Gutiérrez A, Oliver-Oliver MJ, Canós-Llácer I, López-Martínez R. Valor de la determinación intraoperatoria de hormona paratiroidea en la cirugía del hiperparatiroidismo. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2003; 54: 273- 276.
9. Richards ML, Bingener-Casey J, Pierce D, Strodel WE, Sirinek KR. Intraoperative parathyroid hormone assay: an accurate predictor of symptomatic hypocalcemia following thyroidectomy. *Arch Surg*. 2003 Jun; 138(6): 632-5.
10. 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.
11. Barczyński M, Cichoń S, Konturek A, Cichoń W. Applicability of intraoperative parathyroid hormone assay during total thyroidectomy as a guide for the surgeon to selective parathyroid tissue autotransplantation. *World J Surg*. 2008 May;32(5):822-8.
12. Lewandowicz M, Kuzdak K, Pasieka Z. Intraoperative parathyroid hormone measurement in thyroidectomized patients: preliminary report. *Endocr Regul*. 2007 Mar; 41(1):29-34.
13. Ochoa C, Orejas G. Epidemiología y metodología científica aplicada a la pediatría (IV): Pruebas diagnósticas. *An Esp Pediatr* 1999; 50:301-314.
14. Escrig-Sos J, Martínez-Ramos D, Miralles-Tena JM. Pruebas diagnósticas: nociones básicas para su correcta interpretación y uso. *Cir Esp* 2006, 79 (5): 267-273.
15. Kolahdouzan M, Shahmiri S, Hashemi SM, Keleidari B, Nazem M, Mofrad R. Is Decline Rate of Intact Parathyroid Hormone Level a Reliable Criterion for Early Discharge of Patients after Total Thyroidectomy? *Iranian J Otorhinolaryng* 2017, 29(5): 94.
16. Flores-Pastor B, Miquel-Perelló J, Del Pozo P, Pérez A, Soria-Aledo V, Aguayo-Albasinié JL. Determinación de paratirina en suero como factor predictivo de hipocalcemia tras tiroidectomía total. *MedClin (Barc)*, 2009; 132(4): 136-139.
17. Lecerf P, Orry D, Perrodeau E, Lhommet C, Charretier C, Mor C, et al. Parathyroid hormone decline 4 hours after total thyroidectomy accurately predicts hypocalcemia. *Surgery*, 2012, 152, (5): 863-868.
18. Pardo L, Sánchez P. Factores perioperatorios relacionados con la hipocalcemia posttiroidectomía total. *Revista Faso*, 2018, 25 (2): 6-9.
19. Quirós RM, Pesce CE, Wilhelm SM, Djuricin G, Prinz RA. Intraoperative parathyroid hormone levels in thyroid surgery are predictive of postoperative hypoparathyroidism and need for vitamin D supplementation. *Am J Surg*. 2005 Mar; 189(3): 306-9.