



Hipocalcemia post- tiroidectomía total: Análisis de dosis para suplemento rutinario profiláctico.

Carlos Andrés Gómez Gutiérrez

Departamento de cirugía
Facultad de medicina
Universidad Nacional de Colombia
Hospital Universitario Nacional de Colombia.

Bogotá D.C.

2022.

Hipocalcemia post- tiroidectomía total: Análisis de dosis para suplemento rutinario profiláctico.

Carlos Andrés Gómez Gutiérrez

Tesis o trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Cirugía General

Director:

Dr. Sergio Fabian Zúñiga Pavia
Especialista en cirugía de cabeza y cuello

Departamento de cirugía
Facultad de medicina
Universidad Nacional de Colombia
Hospital Universitario Nacional de Colombia.

Bogotá D.C.

2022.

Tabla de contenido

Lista de tablas.....	4
Lista de abreviaturas	5
Resumen ejecutivo	6
Abstract	7
Introducción	8
Marco teórico	11
Justificación	13
Objetivos	14
Métodos	15
Variables a medir	16
Análisis de información	21
Consideraciones éticas.....	22
Investigadores	23
Cronograma	24
Recursos	25
Resultados	26
Discusión	35
Conclusión	37
Bibliografía	38

LISTA DE TABLAS

Tabla	Página
Tabla 1	27
Tabla 2	29
Tabla 3	31
Tabla 4	33

LISTA DE ABREVIATURAS

ABREBIATURA	TERMINO
ATA	American Thyroid Association
PG	Picogrammo
DI	Decilitro
MI	Mililitro
Mmol	Mili mol
L	Litro
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
HUN	Hospital Universitario Nacional de Colombia
PTH	Hormona paratiroidea, Por sus siglas en ingles de Parathyroid hormone

RESUMEN EJECUTIVO

Hipocalcemia post- tiroidectomía total: Análisis de dosis para suplemento rutinario profiláctico

Introducción. La hipocalcemia es la complicación más frecuente de la tiroidectomía. La profilaxis con calcio/ calcitriol es una alternativa costo-efectiva, sencilla y expedita para disminuir esta situación, sin alterar la función paratiroidea residual. Lo que no está claro es si hay superioridad de una dosis frente a otra, por lo que el objetivo de este estudio fue evaluar el comportamiento entre diferentes esquemas de profilaxis para hipocalcemia.

Métodos. Estudio de cohorte retrospectivo de adultos operados en un hospital de cuarto nivel, entre febrero de 2017 y diciembre de 2020. Se calculó la tasa de síntomas, la hipocalcemia e hipercalcemia bioquímica en el control postquirúrgico durante las siguientes dos semanas. Se hizo análisis bivariado y multivariado entre dosis de calcio/ calcitriol, otros factores asociados y los desenlaces mencionados.

Resultados. Se incluyeron 967 pacientes. El 10 % presentaron síntomas. No hubo diferencias significativas en el calcio sérico del control posquirúrgico entre los grupos con distintas dosis de calcio. La dosis de carbonato de calcio >3600 mg/día y el calcio en las primeras 24 horas de cirugía se asociaron a la presencia de síntomas. La dosis de calcitriol <1 mcg/día y el bocio aumentaron el riesgo de hipocalcemia bioquímica, mientras que la dosis de 1,5 mcg/día lo disminuyó. Ninguna variable evaluada se asoció a hipercalcemia bioquímica.

Conclusiones: Podemos establecer que dosis altas de carbonato de calcio no se asocian menos a hipocalcemia bioquímica, lo cual está a favor de usar dosis intermedias (i.e. 3600mg/día). De forma similar, la dosis de calcitriol de 1.5mcg/día disminuye el riesgo de este desenlace. La identificación de variables que aumentan o disminuyen el riesgo de esta complicación (bocio o el calcio en las primeras 24 horas para este estudio) pueden determinar ajustes individuales en la dosis rutinaria profiláctica de calcio/calcitriol.

Palabras clave: tiroidectomía, hipocalcemia, carbonato de calcio, calcitriol, hipercalcemia

Abstract

Hypocalcemia following total thyroidectomy: an analysis of dose for prophylactic routinary substitution

Introduction. Hypocalcemia is the most frequent complication of thyroidectomy. Calcium/calcitriol prophylaxis is a cost-effective, simple and expeditious alternative to reduce this situation, without altering residual parathyroid function. It is not clear whether there is superiority of one dose over another, so the objective of this study was to evaluate the behavior between prophylaxis doses for hypocalcemia.

Methods. Retrospective cohort study of adults operated in a fourth level hospital, between February 2017 and December 2020. The rate of symptoms, biochemical hypocalcemia and hypercalcemia was calculated in the post surgical control during the following two weeks. Bivariate and multivariate analyses were performed between calcium/calcitriol dose, other associated factors, and the mentioned outcomes.

Results. Out of the 967 patients included, 10% presented symptoms. There were no significant differences in postoperative control serum calcium between the groups with different doses of calcium. The dose of calcium carbonate > 3600 mg/day and calcium in the first 24 hours of surgery were associated with the presence of symptoms. The dose of calcitriol <1 mcg/day and goiter increased the risk of biochemical hypocalcemia, while the dose of 1.5 mcg / day decreased it. No variable evaluated was associated with biochemical hypercalcemia.

Conclusions: We can establish that high doses of calcium are not less associated with biochemical hypocalcemia, which is in favor of intermediate doses (i.e. 3600mg/day). In a similar way, the calcitriol dose of 1.5mcg/day decreases the risk of this outcome. The identification of variables that increase or decrease the risk of this complication (goiter or the 24h serum calcium in this study) can decide settings in the routinary prophylactic dose of calcium/calcitriol.

Keywords: Thyroidectomy, hypocalcemia, calcium carbonate, calcitriol, hypercalcemia.

INTRODUCCIÓN

La hipocalcemia por hipoparatiroidismo seguido de la lesión del nervio laríngeo recurrente son las complicaciones más frecuentes de la tiroidectomía total (1,2,27). La verdadera incidencia del hipoparatiroidismo post tiroidectomía se considera sub-registrada y es difícil de establecer debido a la heterogeneidad literaria en su definición y en su modo de estudio; definición clínica/ bioquímica, uso y esquemas de suplementos de calcio, tiempo de toma de laboratorios, niveles de función paratiroidea, seguimiento e incluso conflictos de intereses cuando se reportan series de pacientes individuales (2, 3,4, 20). En general, se calcula que la hipocalcemia postquirúrgica se presenta en 1.6- 54% de los pacientes operados y en la mayoría de los casos es transitoria (9). Un metaanálisis de estudios observacionales de Reino Unido de pacientes con tiroidectomía encuentra una incidencia de 27% (19-38%) para hipoparatiroidismo temporal y del 1% (0-3%) para el permanente (6). Los estudios en Colombia son escasos, sin embargo en uno reciente de Mejia et al (6) se calculó la prevalencia de hipoparatiroidismo post tiroidectomía para manejo de cáncer de tiroides en una institución de cuarto nivel de complejidad de Bogotá, en manos de un cirujano experto de alto volumen, cercana al 20% con reducción al 8% a los siete meses; de manera similar, en un estudio realizado por el Dr. Eduardo Leon en el Hospital Universitario nacional de Colombia que analizo 799 pacientes encontró hipocalcemia transitoria en el 28.7% y persistente a los 6 meses en el 9% (7).

La desvascularización, resección o sobre manipulación (que genera “aturdimiento”) de las glándulas paratiroides son los mecanismos considerados que derivan en hipoparatiroidismo, aunque esto no es del todo entendido, y a partir de los cuales esta alteración puede ser transitoria o permanente 10. Aunque no es criterio universal, gran parte de la literatura considera como definición, hipoparatiroidismo post tiroidectomía como la presencia de PTH < 15 pg./ml asociado a hipocalcemia (calcio sérico corregido menor a 8mg/dl o calcio iónico menor a 1.15mmol/l) (14, 5) y esta es transitoria cuando resuelve antes de 6 meses de cirugía mientras que es permanente si persiste después de este límite de tiempo (11).

La presentación clínica es variable, en ocasiones puede ser asintomática y está determinada principalmente por la severidad de la hipocalcemia y su velocidad de instauración. Los signos y síntomas en términos generales se deben a la excitabilidad neuromuscular e inestabilidad eléctrica por reducción en el umbral de despolarización 2. Las presentaciones agudas se caracterizan en principio por parestesias en región peri oral, manos, pies, calambres, espasmos musculares e hiperreflexia. Asociado se puede presentar irritabilidad, depresión, ansiedad, síntomas psicóticos. En los casos severos, por falla en conducción o contractilidad miocárdica, se puede presentar síncope, angina pectoris, arritmias, elevación de enzimas cardíacas, arritmias ventriculares, colapso cardíaco e hipotensión refractaria o descompensaciones de falla cardíaca 6. En estos casos también se puede presentar laringoespasma, broncoespasma o convulsiones 2. El clásico signo de Chvostek está ausente en el 30% de pacientes con hipocalcemia y está presente en 10-15% de pacientes sanos. El signo de Trousseau de tetania latente tiene mejor rendimiento y está presente en el 94% de pacientes con hipocalcemia y solamente en el 1% de pacientes sanos (12,5). Es relevante mencionar que los síntomas se presentan con grados variables de calcio y este a su vez se ve afectado por situaciones que pueden

contribuir y perpetuar el bajo nivel de calcio como el estado ácido-base de la sangre, los bajos niveles de magnesio y la hiperactividad simpática (13).

Múltiples predictores y factores de riesgo se han asociado con el hipoparatiroidismo postquirúrgico; entre estos la edad, género, deficiencia de vitamina D y niveles bajos prequirúrgicos de PTH, experiencia del cirujano, tiempo quirúrgico, extensión retroesternal o tamaño y peso aumentados de la glándula tiroides, radioterapia cervical previa, condiciones malabsortivas, enfermedades autoinmunes e inflamatorias (como enfermedad de Graves- Basedow, tiroiditis linfocítica crónica o de Hashimoto), tiroidectomía por patología maligna, extensión de cirugía (con mayor disección o reintervención), uso prequirúrgico de beta bloqueadores, menos de 2 paratiroides identificadas en cirugía o reporte de glándulas paratiroides en el informe de patología. (11, 15, 2, 5, 18)

Se ha realizado un esfuerzo para intentar predecir y estimar el riesgo de hipoparatiroidismo postquirúrgico conjugando estos factores clínicos y bioquímicos prequirúrgicos y del transoperatorio con distintos parámetros de laboratorio en el postoperatorio temprano para ajustar así estrategias de manejo que la prevengan y minimicen su impacto 5, 2. Básicamente, estos laboratorios del postoperatorio temprano corresponden a PTH y calcio (tanto total como iónico) en distintos tiempos y protocolos a partir de los cuales se clasifican a los pacientes según el riesgo de hipocalcemia y consecuentemente se instaura una vigilancia, suplencia o egreso temprano según corresponda. (31,32)

Se ha descrito el rendimiento predictivo de los niveles séricos de PTH. Se ha visto que su disminución absoluta, como con respecto al valor prequirúrgico pueden predecir la presentación de hipocalcemia. Se ha evaluado el rendimiento de este laboratorio en distintos tiempos de latencia, desde 5 minutos hasta 24 horas, con distintos puntos de corte sin embargo el más aceptado es <10 pg/ml con una sensibilidad de 72-97% y especificidad de 80-99%. (5,27,28,29)

La medición seriada de los niveles de calcio sérico ha sido usada tradicionalmente para estratificar el riesgo de hipocalcemia. Es necesario recalcar que el nadir de hipocalcemia ocurre 24-72 horas después de cirugía y puede ocurrir hasta 15 días después (1,16,24), se ve alterado por esquemas profilácticos de calcio/calcitriol, estado ácido base, estado nutricional y albuminemia, magnesio o citrato, hemodilución, deficiencia de vitamina d prequirúrgica, liberación de calcitonina por manipulación tiroidea, síndrome de hueso hambriento (5, 17, 4.) Sin embargo, se considera que la variación del calcio sérico en las primeras horas de cirugía predice la evolución posterior; la presencia de una tendencia neutral o positiva predice normocalcemia con valor predictivo positivo de 86-100% y la tendencia negativa se asocia con desarrollo posterior de hipocalcemia (16,24,23,22).

Finalmente, se ha visto que la medición de PTH es más sensible y costo efectivo y la determinación conjunta de estos laboratorios en las primeras 24 horas predice el desarrollo de hipocalcemia con más precisión que cada parámetro de manera aislada (16, 18,26,28).

Por otro lado, debido a la dificultad que se ha visto para la predicción de la hipocalcemia posterior a la cirugía aunado a la frecuencia de esta complicación en una cirugía con tan alto volumen como es la tiroidectomía total, se ha planteado el uso profiláctico de calcio/calcitriol como estrategia para prevenirla y minimizar su morbilidad y se ha visto que esta profilaxis reduce la incidencia de hipocalcemia bioquímica y sintomática postquirúrgica, disminuye la estancia hospitalaria, la severidad de los síntomas y el requerimiento de uso

de calcio parenteral, sin afectar la recuperación de la función paratiroidea ni la incidencia de hipoparatiroidismo permanente. (14,15,16)

MARCO TEÓRICO.

El hipoparatiroidismo tanto transitorio como permanente tienen importantes repercusiones no solo en la salud de quien la padece sino también en los costos generados. Se ha visto que esta compilación está asociada a mayor estancia hospitalaria, morbilidad, requerimiento de controles, laboratorios, ausentismo laboral, reingresos y, además, cuando es permanente, a complicaciones inherentes al hipoparatiroidismo permanente como son falla y litiasis renal, cataratas, calcificación de ganglios basales, infecciones y síntomas neuropsiquiátricos. (20,24,29)

Debido a esta premisa aunado a la frecuencia de esta complicación, teniendo en cuenta que es la más común en la tiroidectomía total, han surgido múltiples esfuerzos por predecir su presentación por medio de la identificación de pacientes con factores de riesgo junto con valores alterados en la PTH y calcio (tanto total como iónico) en el postoperatorio temprano. Pese a estos esfuerzos, aun hoy en día no está ampliamente aceptado un protocolo que se ajuste a todos los paciente y contextos, además de los costos que estos complejos protocolos implican, por lo que se ha propuesto la estrategia de suplir profilácticamente a todos los pacientes en el postoperatorio mediato con calcio +/- calcitriol.

Se ha visto que el suplemento de calcio y vitamina D es una medida costo- efectiva, disminuye estadísticamente el riesgo de desarrollar hipocalcemia bioquímica y sintomática, reingreso, estancias hospitalaria, uso de calcio parenteral y complicaciones agudas comparado con el calcio solo o no suplemento mejorando la calidad de vida y reduciendo los costos (18,5,20). El rol de la implementación rutinaria de calcio y vitamina D no es nuevo y es considerado una medida efectiva en la prevención de esta complicación, sin embargo se han reportado diferencias en las combinaciones y dosis (con o sin vitamina D) y no se ha comparado la superioridad de un esquema frente a los otros. También se ha planteado la posibilidad de interferencia e inhibición en la recuperación de la función paratiroidea con el uso de vitamina D, aunque esto no se ha logrado comprobar. (24)

Un estudio de Langner et al. Publicado en 2017 prospectivo de 47 pacientes fueron aleatorizados a recibir 3g de calcio oral al día después del primer y hasta el 6 día postquirúrgico, o a no suplencia de calcio. Se encuentra mayor riesgo de desarrollar hipocalcemia bioquímica y sintomática en pacientes sin suplencia por lo que sugieren el uso de calcio en todos los pacientes junto con el resto de las medidas preventivas. (15)

Moore reporto que solo 4 de 124 pacientes que recibieron 5g de calcio después de tiroidectomía total desarrollaron hipocalcemia, 1 de ellos requiriendo calcio endovenoso, por lo cual sugiere el uso profiláctico de calcio para reducir el riesgo de hipocalcemia e incrementar la posibilidad de egreso temprano. (13)

Bellantone reporto en un estudio prospectivo que solo 3 de 26 (11%) recibiendo 3g de calcio al día tuvieron síntomas de hipocalcemia después de tiroidectomía comparado con 11 de 27 (40%) pacientes que no recibieron calcio profiláctico. Este autor aleatorizo a 79 pacientes a 3 grupos: no suplencia, calcio 3g al día dividido en 3 dosis y 3 g de calcio dividido en 3 dosis + 0.5mcg de calcitriol cada 12 horas. Este último grupo mostro mayor concentración de calcio en día 2 y 3 pop con menor incidencia de hipocalcemia, aunque la diferencia con el segundo grupo no fue estadísticamente significativa. El autor encontró también que los niveles de PTH a los 1,2, 7 días de cirugía no difirió entre los 3 grupos. Sus resultados demuestran que el suplemento rutinario previene la hipocalcemia sintomática. (11)

En un estudio prospectivo de Salvatore Tolone que reclutó 200 pacientes de tiroidectomía total tratados con calcio y vitamina D en el postoperatorio (1g calcio /12 horas + vitamina D 0.5mcg/12 horas) desde el día de la cirugía hasta 14 días después. No se encontró hipercalcemia, la edad fue mayor en los de hipocalcemia, en mujeres fue significativamente mayor comparado con hombres. 20 veces mayor en mayores de 50 años. En este estudio la secreción de PTH tampoco se vio alterada por la administración de vitamina D. Finalmente se sugiere que la vitamina D y calcio, aunque no es clara dosis. (11)

En un estudio de Roh y Park que aleatorizó 90 pacientes post tiroidectomía a recibir o no suplemento con calcio oral (3g/día) y vitamina D (1g/día) por dos semanas. Encontraron menor incidencia de hipocalcemia sintomática y bioquímica; 7 vs 24% y 13 vs 36% respectivamente entre los grupos con y sin suplementación. No evidenciaron hipercalcemia ni inhibición de PTH en el grupo con profilaxis. (10)

En un estudio que comparó el tratamiento perioperatorio con calcio vs calcio con vitamina D en la prevención de hipocalcemia post tiroidectomía organizó 48 pacientes en dos grupos: el primero recibió 2g/día de calcio en dos dosis y el segundo 2g/día de calcio + vitamina D 60.000 IU tres veces por semana. Dichos suplementos se dieron una semana antes y por dos semanas después de cirugía. Se desarrolló hipocalcemia sintomática en 10/24 pacientes en el primer grupo y en 3/24 en el segundo. Hipocalcemia sintomática en 7/24 en el primero y 1/24 en el segundo. Encontraron también que los síntomas en los que desarrollaron hipocalcemia fueron mínimos comparado con aquellos que la presentaron recibiendo solo calcio. Se concluye disminución en incidencia y severidad de esta complicación. (10)

En un estudio prospectivo de 2016 que tomó 106 pacientes post tiroidectomía total y los aleatorizó a recibir o no suplemento de calcio. La mitad de los pacientes se asignaron al primer grupo que recibió una combinación de: Dos tabletas de 2500mg de carbonato de calcio (1000mg calcio ionizado) + 880 IU de vitamina D3 si peso <70kg y tres tabletas si el peso >70kg. Se dio la suplementación por una semana. Hipocalcemia sintomática fue encontrada en 1.9 y 33.9% para los grupos con y sin suplementación respectivamente. (10)

En una revisión sistemática del 2017 que incluyó 15 estudios concluyó que el suplemento profiláctico con calcio y vitamina D disminuye tanto la tasa de hipocalcemia sintomática como bioquímica y reduce la severidad de los síntomas. No evidenciaron hipercalcemia o inhibición de PTH en los grupos de suplementación. Se asoció a menos costos que los laboratorios seriados tanto de PTH como calcio. (26)

Finalmente, una revisión con meta-análisis identificó 9 ensayos aleatorizados controlados incluyendo 2285 pacientes; 22 en el grupo de vitamina D, 580 en el de calcio, 792 en el de calcio con vitamina D y 891 sin intervención, con incidencias de hipocalcemia de 4.6, 14, 14 y 20.5% respectivamente. Sub-comparaciones demostraron incidencia de hipocalcemia de 6.8 vs 25.9%, 22.6 vs 17.1%, 10.1 vs 18.8% y 5 vs 50% entre vitamina D + calcio vs no intervención, calcio vs vitamina D + calcio, calcio vs no intervención y vitamina D vs no intervención respectivamente. Pese a que al concluir este estudio sugieren que la dosis mínima debe ser de 3g/día de calcio por dos semanas y aquellos pacientes con riesgo de hipocalcemia se debe adicionar calcitriol 1mcg/día, aclaran que no se pudo hacer un análisis de costos, tiempo (postquirúrgico o también prequirúrgico), dosis y ruta de suplementación. (27)

JUSTIFICACIÓN

Se ha visto un incremento dramático en el número de tiroidectomías totales realizadas alrededor del mundo en los últimos 10 años. Hoy en día es considerado el Gold estándar de manejo para el carcinoma tiroideo y enfermedad benignas bilaterales debido a sospecha de cáncer, síntomas de compresión local o hiperfuncionantes. Con un estimado de 586.202 nuevos casos para el año 2020 según GLOBOCAN, el carcinoma de tiroides es el cáncer con el más rápido incremento en frecuencia y se considera que si se mantiene esta tendencia, puede ser el cuarto cáncer más común para el año 2030 (28,29,30,31).

Incluso en el más paciente más indicado y la técnica quirúrgica más cuidadosa, el porcentaje de la complicación más frecuente que es la hipocalcemia, es alta y representa un alto impacto para la salud del paciente y los costos generados al sistema de salud(22,29,30).

Tradicionalmente se ha intentado predecir la incidencia y severidad de esta complicación para así implementar las medidas para evitarla o minimizar su impacto sin embargo esto no ha sido posible y hoy en día pese a los múltiples estudios y protocolos, no está establecido y aceptado una serie de laboratorios que puedan predecir en todos los contextos y pacientes la presentación del hipoparatiroidismo postquirúrgico. Partiendo de esta premisa, surge la estrategia de dar profilaxis con calcio y calcitriol a los pacientes llevados a tiroidectomía lo cual ha demostrado disminuir la incidencia de hipocalcemia sintomática y bioquímica, reingresos, estancias hospitalarias, uso de calcio parenteral y morbilidad, mejorando la calidad de vida y reduciendo los costos. Pese a esta ventaja de la suplencia rutinaria del calcio y calcitriol, no está estandarizada la dosis o combinación. Por otro lado, la tiroidectomía puede ser una preocupación financiera debido al perfil demográfico de nuestra población (18,19,22).

El objetivo de este estudio es determinar la costo efectividad y el comportamiento de distintos esquemas de suplencia profiláctica de calcio/calcitriol en pacientes llevados a tiroidectomía total con respecto a estos desenlaces en el Hospital Universitario Nacional de Colombia (HUN) dado su alto volumen de pacientes operados.

OBJETIVOS

4.1 General

- Determinar la incidencia de hipocalcemia (sintomática/bioquímica) en pacientes llevados a tiroidectomía total en el Hospital Universitario Nacional de Colombia entre el 01 enero 2017 hasta 31 diciembre de 2020.
- Definir la asociación entre la dosis profiláctica de calcio/calcitriol y la incidencia de hipocalcemia bioquímica y sintomática, hipercalcemia, bioquímica.

4.2 Específicos:

- Describir la tasa de hipocalcemia sintomática y bioquímica en pacientes de tiroidectomía total en el Hospital Universitario Nacional de Colombia.
- Determinar la asociación entre la dosis profiláctica de calcio/calcitriol y la incidencia de hipocalcemia sintomática y bioquímica en pacientes de tiroidectomía total en el Hospital Universitario Nacional de Colombia
- Determinar la asociación entre la dosis profiláctica de calcio/calcitriol y la incidencia de hipertiroidismo en pacientes de tiroidectomía total en el Hospital Universitario Nacional de Colombia
- Describir la tasa de hipocalcemia sintomática, bioquímica, reingreso, hipoparatiroidismo y estancia hospitalaria en el subgrupo de género femenino y de >50 años.
- Determinar la capacidad predictiva de la medición de calcio sérico total en las primeras 24 horas postoperatorias para hipocalcemia transitoria.

MÉTODOS.

5.1 Tipo de estudio:

Estudio de cohorte histórico de pacientes llevados a tiroidectomía total en un Hospital universitario de 4° nivel de complejidad en la ciudad de Bogotá.

5.2 Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años operados por primera vez de tiroides en nuestra institución.
- Procedimiento mínimo realizado de tiroidectomía total entre 11 de febrero de 2017 y 31 diciembre 2020.

5.3 Criterios de exclusión

- Se excluyeron los pacientes sin seguimiento
- Pacientes sin información clara de dosis profiláctica
- Para el análisis de asociación entre las dosis de calcio/calcitriol y desenlaces anotados, se excluyeron los pacientes cuyo resultado en las primeras 24 horas fuera menor a 8mg/d para calcio sérico corregido o 1.15mmol/l para calcio iónico ya que en estos casos el aporte de calcio es terapéutico y no profiláctico.

5.4 Procedimientos y recolección de información

Se recolectará la información en una base de datos en la herramienta Redcap, a través de un instrumento donde se incluyeron las diferentes variables según el momento de la atención al paciente, desde la consulta prequirúrgica, procedimiento quirúrgico, hospitalización inicial (momento en el que se estableció el esquema de profilaxis), reporte de patología, reingresos y controles posoperatorios tanto por el servicio de cirugía de cabeza y cuello como el de endocrinología. Los controles posoperatorios se realizaron en el primer mes.

VARIABLES PARA MEDIR:

VARIABLES DEMOGRÁFICAS

Variable	Descripción	Naturaleza	Valores
Edad	Edad del paciente en el momento de la cirugía, determinada a partir de la fecha de nacimiento declarada en la historia clínica.	Numérica, Continua Categoría, ordinal	Edad promedio con desviación estándar. Grupos: < 50 años > 50 años
Genero	Genero del paciente llevado a cirugía.	Categoría, nominal	Masculino Femenino

VARIABLES CLÍNICAS.

Variable	Descripción	Naturaleza	Valores
Comorbilidades	Enfermedades crónicas de base ya diagnosticadas en el momento del ingreso o como antecedentes)	Categoría nominal	<ul style="list-style-type: none">- infarto de miocardio- insuficiencia cardíaca- enfermedad vascular periférica- enfermedad cerebrovascular- demencia- enfermedad pulmonar crónica- enfermedad del tejido conectivo- úlcera péptica- enfermedad hepática leve- diabetes sin afectación orgánica- hemiplejia- enfermedad renal moderada o severa- diabetes con afectación orgánica- cualquier tumor sin metástasis- leucemia- linfoma- hepatopatía moderada o grave- tumor sólido metastásico- VIH- ninguna- otra
Clasificación Bethesda	Citología del nódulo en estudio según reporte de patología	Categoría nominal	I II III IV V

			VI SIN INFORMACIÓN
Tipo de procedimiento	Realización o no de algún tipo de vaciamiento ganglionar además de la tiroidectomía total.	Categoría, ordinal	<ul style="list-style-type: none"> - tiroidectomía total - tiroidectomía total + vaciamiento central - tiroidectomía total + vaciamiento central + vaciamiento radical modificado lateral derecho - tiroidectomía total + vaciamiento central + vaciamiento radical modificado lateral izquierdo - tiroidectomía total + vaciamiento central + vaciamiento radical modificado lateral bilateral - procedimientos adicionales
Reingreso por hipocalcemia sintomática.	El sujeto requirió reingreso hospitalario por síntomas sugestivos de hipocalcemia en el primer mes posterior a la cirugía.	Categoría, ordinal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
Calcio sérico total en primeras 24 horas	Resultado de laboratorio de calcio sérico total tomado en las primeras 24 horas de la tiroidectomía.	Cuantitativa continua	Resultado de laboratorio de calcio sérico total.
Dosis profiláctica de calcio y calcitriol iniciadas en el postoperatorio mediato.	Dosis de calcio y calcitriol indicadas al egreso 24 horas después de la cirugía y hasta el primer control postquirúrgico.	Categoría, ordinal.	Dosis de carbonato de calcio (mg al día)/ calcitriol (mcg al día): <ul style="list-style-type: none"> - 1200/0.25 - 1200/0.5 - 1200/0.75 - 1200/1 - 1200/1.5 - 1200/2 - 1800/0.25 - 1800/0.5 - 1800/0.75 - 1800/1 - 1800/1.5 - 1800/2 - 3600/0.25 - 3600/0.5 - 3600/0.75 - 3600/1 - 3600/1.5 - 3600/2

			<ul style="list-style-type: none"> - 4800/0.25 - 4800/0.5 - 4800/0.75 - 4800/1 - 4800/1.5 - 4800/2 - otra: ¿cual?
--	--	--	--

Variables de desenlace

Variable	Descripción	Naturaleza	Valores
Hipoparatiroidismo temporal	PTH <15 pg./ml y calcio corregido <8mg/dl (2mmol/l) o calcio iónico <1.1 mmol/l, con o sin síntomas secundarios que se recupera antes de 12 meses. Según valores de laboratorio en el primer mes postquirúrgico.	Categórica, nominal	1. Si 2. No
Hipocalcemia sintomática post tiroidectomía.	presencia en cualquier momento posterior a la cirugía de manifestaciones clínicas de la hipocalcemia reportadas en la hospitalización inicial o en el control postquirúrgico.	cualitativa nominal dicotómica	1. Si 2. No
Hipocalcemia bioquímica post tiroidectomía.	niveles de calcio iónico menores a 1.15 mmol/l o calcio colorimétrico corregido por albúmina menor a 8.6 mg/dl durante el primer mes posterior a cirugía.	Categórica, ordinal	1. Si 2. No
Hipocalcemia grave	aquella que se presenta con síntomas de espasmo carpo pedal, tetania, convulsiones, alargamiento del	Categórica, ordinal	1. Si 2. No

	intervalo QT o una hipocalcemia que se presenta de forma aguda con niveles de calcio corregido menores o iguales a 7,5 mg/dl.		
paratiroides en espécimen quirúrgico	Numero de glándulas paratiroides encontradas en el espécimen quirúrgico según el reporte de patología.	Numérica continua	1. una 2. dos 3. tres 4. cuatro
Otros hallazgos asociados en reporte de patología	Hallazgos Asociados relevantes en el reporte de patología	Categórica ordinal.	bocio adenomatoso tiroiditis de hashimoto tiroiditis linfocítica crónica adenoma folicular adenoma oncocítico adenoma paratiroideo hiperplasia difusa (graves) hiperplasia de celulas c bocio coloide bocio multinodular nodule hiperplasico nodule coloide nodule adenomatoide tumor trabecular hialinizante ninguno otro
Tipo histológico	Reporte patológico de histología maligna o benigna	Categórica ordinal.	BENIGNA bocio adenomatoso tiroiditis de hashimoto tiroiditis linfocítica crónica adenoma hiperplasia difusa (graves) hiperplasia de celulas c bocio coloide bocio multinodular nodule hiperplasico nodule coloide nodule adenomatoide tumor trabecular hialinizante ninguno otro MALIGNA: papilar folicular tumor folicular de potencial maligno incierto celulas de hurthle

			medular pobremente diferenciado anaplásico metastásico niftp linfoma escamocelular otro
--	--	--	--

Análisis de información

Se llevó a cabo un estudio de cohorte histórica de pacientes llevados a tiroidectomía total en un hospital universitario de cuarto nivel de complejidad, en Bogotá, D.C., Colombia. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, operados por primera vez en la institución entre el 11 de febrero de 2017 y el 31 de diciembre de 2020, y cuyo procedimiento fue no menor a una tiroidectomía total. Se excluyeron los pacientes que no tuvieron control postquirúrgico. La información fue recolectada en una base de datos en la herramienta REDCap licenciada al Hospital Universitario Nacional de Colombia. Se utilizó un instrumento donde se incluyeron las diferentes variables según el momento de la atención al paciente: consulta prequirúrgica, cirugía, hospitalización inicial (momento en el que se estableció el esquema de profilaxis), reingresos, reporte de patología y controles postoperatorios. Las variables que se registraron fueron las mencionadas. Se categorizaron los resultados de calcio total <8 mg/dl como hipocalcemia, 8 a 10,2 como normocalcemia y >10,2 como hipercalcemia. De igual manera, se clasificaron las dosis de carbonato de calcio en 600mg-2400 mg/día, 3600 g/día y >4200 mg/día y las de calcitriol en <1 mcg/día, 1 mcg/día, 1,5 mcg/ día y > 2 mcg/día. Una vez recolectada la información a través del instrumento, se organizó, agrupó, codificó e interpretó las variables objeto de estudio tabulando la información en tablas de frecuencias. El análisis descriptivo fue realizado utilizando frecuencias absolutas y relativas, medidas de tendencia central y de dispersión, según la distribución y la naturaleza de las variables elegidas. Se procedió a un análisis bivariado entre las dosis de calcio/calcitriol según las categorías establecidas y los desenlaces evaluados (hipercalcemia, hipocalcemia sintomática y/o bioquímica en el control postquirúrgico), y se elaboraron tablas de contingencia, lo que permitió realizar el cálculo mediante Ji cuadrado o prueba exacta de Fisher. Se desarrolló un análisis multivariado utilizando regresiones logísticas, ajustando por aquellas variables con relevancia para el análisis. Finalmente se realizó un modelo de regresión lineal multivariado que incluyera todas las variables que fueran significativas en el análisis bivariado o que tuvieran relevancia clínica. Para la significancia estadística se utilizó el límite de 0,05. El análisis estadístico fue realizado utilizando R en su versión 4.1.1.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

En la resolución 8430 de 1993 se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. En el artículo 11 de esta resolución se clasifican los riesgos de las investigaciones, según la cual este estudio clasificaría como investigación sin riesgo.

Este documento será sometido a revisión y aprobación por el comité de investigaciones y ética del Hospital Universitario Nacional de Colombia.

Los datos se obtendrían de la historia clínica de los pacientes y serán registrados en la base de datos de RedCap®

La población que se incluirá en el estudio no presenta ninguna condición de vulnerabilidad, ni tampoco se realiza ningún tipo de discriminación de ninguna índole para que los pacientes sean incluidos o excluidos en el estudio.

La confidencialidad y seguridad de la información fue garantizada usando herramienta de RedCap y no se compartirá información relacionada con la identificación de los pacientes.

INVESTIGADORES

- Sergio Fabián Zúñiga Pavía: Médico. Especialista en Cirugía General. Especialista en Cirugía Oncológica. Especialista en Cirugía de Cabeza y Cuello. Hospital Universitario Nacional de Colombia. Profesor Asociado del Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia.
- Carlos Andrés Gómez Gutiérrez. Médico. Residente de IV año de especialidad en Cirugía general. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia.
- Pilar Pinillos: Médico. Especialista en cirugía general Universidad Nacional de Colombia
- Giancarlo Buitrago-Gutiérrez: Médico, PhD, magister en Epidemiología clínica y Economía, doctorado en Economía, Hospital Universitario Nacional de Colombia; profesor asociado, Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia.

CRONOGRAMA

Actividades	2020								
	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Recolección de datos.									
Preparación de protocolo									
Prueba piloto de instrumento									

Actividades	2021								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Recolección de datos.									
Preparación de protocolo									
Sometimiento a Comité de Ética									
Análisis estadístico (Informe parcial para trabajo final de especialidad)									
Documento final de análisis parcial.									

Actividades	2021			2022	
	10	11	12	1	2
Recolección de datos.					
Preparación de protocolo					
Sometimiento a Comité de Ética					
Análisis estadístico (Informe parcial para trabajo final de especialidad)					
Documento final de análisis parcial.					
Presentación del documento.					

RECURSOS

Investigadores	Costo unitario	Hrs/semanas	No. semanas	Total
Carlos Andrés Gómez.	\$ 40.000	2	44	\$ 3.520.000
Asesoría epidemiológica	\$ 40.000	2	44	\$ 3.520.000
Software y equipos				\$ 4.000.000
Papelería en general				\$ 200.000
Publicaciones				\$ 9.000.000
Total				\$ 20.240.000

Resultados

El estudio incluyó 967 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión (Tabla 1). El 87 % (n=842) fueron mujeres y el 97 % (n=939) tuvo un índice de comorbilidad de Charlson de 0-1. El 79,8 % (n=772) fueron sometidos a una tiroidectomía total con algún tipo de vaciamiento ganglionar. En el 79,3 % (n=767) se evidenció malignidad en el estudio histológico, en 60,3 % (n=583) algún tipo de bocio, en 17,2 % (n=166) tiroiditis de Hashimoto y en 0,1% (n=1) enfermedad de Graves. En el 53,4 % (n=516) de los pacientes no se evidenciaron glándulas paratiroides. Treinta y un (3,2 %) pacientes cursaron con hipocalcemia severa durante el postoperatorio mediato (calcio corregido <7,5, convulsión, espasmo carpo pedal o tetania). En el primer control postquirúrgico, el 10,0 % (n=97) de los pacientes presentaron síntomas de hipocalcemia.

En el análisis multivariado, la dosis de carbonato de calcio >3600 mg/día y el calcio sérico en control ambulatorio posterior a cirugía se asociaron a la presencia de síntomas (Tabla 2). En la regresión logística multivariada realizada para el desenlace de hipocalcemia bioquímica, una dosis <1 mcg/día de calcitriol aumenta el riesgo, mientras que la dosis de 1.5 mcg/día disminuye el riesgo. También se encontró que, por cada unidad adicional de calcio en la medición de las primeras 24 horas, el riesgo de hipocalcemia bioquímica en el control posterior al egreso disminuye en un 42 % (OR:0,58; IC95% 0,38-0,89). De igual forma, la presencia de bocio aumenta el riesgo de hipocalcemia bioquímica (Tabla 3). Ninguna de las variables evaluadas se asoció a hipercalcemia bioquímica en el análisis multivariado (Tabla 4).

Tabla 1 Características de la cohorte según la dosis de calcio al día en pacientes llevados a procedimiento no menor a tiroidectomía total. Hospital Universitario Nacional de Colombia. Bogotá, D.C, Colombia.

	Total de pacientes	Dosis calcio <3600mg/día	Dosis calcio 3600mg/ día	Dosis calcio >3600mg/ día	P-valor
	N=967	N=135	N=676	N=156	
Variable					
Edad					0,031
Media (SD)		47,51(15,51)	46,73(13,71)	47,45(13,61)	
Mediana (p25 ; p75)		49(34;58)	46(37;57)	47(36;58)	
Mujeres; N (%)	842(87,07)	106(12,5)	593(70,43)	143(16,98)	0,004
Hombres; N (%)	125(12,93)	29(23,20)	83(66,40)	13(10,40)	
Índice de comorbilidad de charlson					0,465
0-1 punto	939(97,10)	131(13,95)	657(69,96)	151(16,08)	
2 puntos	20(2,06)	1(5)	14(70)	5(25)	
>3 puntos	8(0,82)	3(37,5)	5(62,50)	0	
Tipo de procedimiento					0,00
TT	195(20,17)	24(12,31)	150(76,92)	21(10,77)	
TT + VC	662(68,46)	84(12,69)	460(69,49)	118(17,82)	
TT + VC + VRMD	48(4,96)	6(12,5)	34(70,83)	8(16,67)	
TT + VC + VRMI	37(3,83)	9(24,32)	22(59,46)	6(16,22)	
TT + VC + VRMB	25(2,59)	12(48,00)	10(40,00)	3(12,00)	
Tipo de histología					0,24
Maligno	767(79,32)	114(14,86)	528(68,84)	125(16,30)	
Benigno	200(20,68)	21(10,5)	148(74,00)	31(15,50)	
#glándulas paratiroides en reporte de patología					0,072
0	516(53,36)	69(13,37)	353(68,41)	94(18,22)	
1	301(31,12)	39(12,96)	213(70,76)	49(16,28)	
2	114(11,78)	22(19,30)	85(74,56)	7(6,14)	
3	27(2,79)	4(14,81)	18(66,67)	5(18,52)	
4	4(0,41)	0	4(100)	0	
>4	5(0,51)	1(20)	3(60)	1(20)	
Dosis calcitriol (mcg/día)					0,00
<1	190(19,71)	40(21,05)	140(73,68)	10(5,26)	
1	439(45,54)	72(16,40)	318(72,44)	49(11,16)	
1,5	273(28,32)	17(6,23)	209(76,56)	47(17,22)	

>1,5	62(6,43)	5(8,06)	7(11,29)	50(80,65)	
Enfermedades autoinmunes o inflamatorias					
Bocio coloide	297(30,71)	53(17,85)	202(68,01)	42(14,14)	0,05
Bocio adenomatoso	56(5,79)	2(3,57)	44(78,57)	10(17,86)	0,046
Bocio multinodular	230(23,78)	29(12,61)	160(69,57)	41(17,83)	0,63
Enfermedad de Graves	1(0,1)	0	1(100)	0	0,80
Tiroiditis de Hashimoto	166(17,17)	21(12,65)	120(72,29)	25(15,06)	0,80
Hipocalcemia grave					
	31(3,20)	5(16,12)	11(35,48)	15(48,38)	0,166
Síntomas de hipocalcemia control POP					0,00
Si	97(10,03)	15(15,46)	52(53,61)	30(30,93)	
No	870(89,97)	120(13,79)	624(71,72)	126(14,48)	
Calcio postquirúrgico					0,548
Media (SD)		9,06(1,08)	9,33(1,17)	9,49(1,51)	
Mediana (p25 ; p75)		9,2(8,7;9,7)	9,36(8,75;9,90)	9,37(8,7;9,9)	

TT: Tiroidectomía total, VC: vaciamiento central, VRMD: vaciamiento radical modificado lateral derecho, VRMI: vaciamiento radical modificado lateral izquierdo, POP: postoperatorio. Hipocalcemia grave: calcio corregido <7.5, convulsión, espasmo carpo pedal o tetania. Síntomas de hipocalcemia en control POP: en las siguientes dos semanas de cirugía.

TABLA 2. Modelo de regresión logística multivariada para desenlace de hipocalcemia sintomática.

	OR	IC95%	Valor p
Dosis calcio (mg/día)			
<3600	1,25	0,62;2,67	0,487
3600	-	-	-
>3600	2,65	1,24;4,59	0,009*
Dosis calcitriol (mcg/día)			
<1	0,94	0,51;1,88	0,958
1	-	-	-
1,5	0,92	0,46;1,70	0,726
>1,5	1,71	0,65;4,32	0,283
Edad	0,98	0,96-1,00	0,121
Genero:			
Femenino	1,00	0,42;1,97	0,825
Tipo de procedimiento			
TT	-	-	-
TT + VC	1,1	0,5;2,48	0,757
TT + VC + VRMD	1,16	0,26;4,19	0,946
TT + VC + VRMI	1,16	0,26-4,99	0,845
TT + VC + VRMB	0,34	0,04;3,65	0,405
Tipo de histología			
Maligno	0,58	0,26;1,19	0,135
glándulas paratiroides en reporte de patología			
	1,01	0,60;1,65	0,984
Enfermedades autoinmunes o inflamatorias			
Bocio	0,70	0,40;1,20	0,198
Tiroiditis de Hashimoto	1,01	0,49;1,87	0,920
Calcio POP control	0,44	0,34;0,56	0,000*

Calcio POP temprano	0,67	0,44;1,03	0,072
----------------------------	------	-----------	-------

Calcio POP temprano: dentro de las primeras 24 horas postoperatorias,

* Significancia estadística <0,05

TT: Tiroidectomía total, VC: vaciamiento central, VRMD: vaciamiento radical modificado lateral derecho, VRMI: vaciamiento radical modificado lateral izquierdo, POP: postoperatorio. Hipocalcemia grave: calcio corregido <7.5, convulsión, espasmo carpo pedal o tetania. Síntomas de hipocalcemia en control POP: en las siguientes dos semanas de cirugía

Valores de referencia: para la dosis de calcio se utilizó 3600mg/día, para la dosis de calcitriol 1mcg/día, para el tipo de procedimiento la tiroidectomía total.

TABLA 3. Modelo de regresión logística multivariada para desenlace de hipocalcemia bioquímica

	OR	IC95%	Valor p
Dosis calcio (mg/día)			
<3600	1,46	0,79;2,69	0,224
3600	-	-	-
>3600	1,62	0,81;3,24	0,165
Dosis calcitriol (mcg/día)			
<1	1,85	1,10;3.10	0,019*
1	-	-	-
1.5	0,34	0,16;0.70	0,004*
>1.5	0,24	0,05;1,13	0,073
Edad			
	1,01	0,99;1,03	0,107
Genero:			
Femenino	0,61	0,32;1,17	0,143
Tipo de procedimiento			
TT	-	-	-
TT + VC	1,88	0,85;4.16	0,117
TT + VC + VRMD	1,77	0,49;6,33	0,380
TT + VC + VRMI	1,22	0,27;5,49	0,792
TT + VC + VRMB	3,58	0,95;13.44	0,059
Tipo de histología			
Maligno	0,84	0,40;1,76	0,657
Glándulas paratiroides en reporte de patología			
Enfermedades autoinmunes o inflamatorias			
Bocio	1,83	1,07;3,14	0,026*
Tiroiditis de Hashimoto	1,29	0,67;2,45	0,436
Calcio POP temprano			
	0,58	0,38;0,89	0,013*

Calcio POP temprano: dentro de las primeras 24 horas postoperatorias,

* Significancia estadística $<0,05$

TT: Tiroidectomía total, VC: vaciamiento central, VRMD: vaciamiento radical modificado lateral derecho, VRMI: vaciamiento radical modificado lateral izquierdo, POP: postoperatorio.

Valores de referencia: para la dosis de calcio se utilizó 3600mg/día, para la dosis de calcitriol 1mcg/día, para el tipo de procedimiento la tiroidectomía total.

TABLA 4. Modelo de regresión logística multivariada para desenlace de hipercalcemia bioquímica

	HR	IC95%	Valor p
Dosis calcio (mg/día)			
<3600	0,75	0,37;1,49	0,393
3600	-	-	-
>3600	1,05	0,57;1,92	0,688
Dosis calcitriol (mcg/día)			
<1	0,59	0,31;1,10	0,091
1	-	-	-
1,5	1,38	0,87;2,21	0,126
>1,5	2,05	0,86;4,84	0,092
Edad			
	1,00	0,99;1,02	0,362
Genero:			
Femenino	0,65	0,37;1,15	0,200
Tipo de procedimiento			
TT	-	-	-
TT + VC	0,64	0,35;1,14	0,138
TT + VC + VRMD	0,47	0,14;1,57	0,175
TT + VC + VRMI	0,97	0,33;2,85	0,270
TT + VC + VRMB	0,24	0,03;2,00	0,959
Tipo de histología			
Maligno	0,90	0,49;1,64	0,758
Glándulas paratiroides en reporte de patología			
	0,84	0,56;1,28	0,43
Enfermedades autoinmunes o inflamatorias			
Bocio	1,01	0,65;1,57	0,946
Tiroiditis de Hashimoto	0,90	0,51;1,58	0,786
Calcio POP temprano			
	1,26	0,93;1,71	0,132

Calcio POP temprano: dentro de las primeras 24 horas postoperatorias,

* Significancia estadística <0,05

TT: Tiroidectomía total, VC: vaciamiento central, VRMD: vaciamiento radical modificado lateral derecho, VRMI: vaciamiento radical modificado lateral izquierdo, POP: postoperatorio.

Valores de referencia: para la dosis de calcio se utilizó 3600mg/día, para la dosis de calcitriol 1mcg/día, para el tipo de procedimiento la tiroidectomía total.

Discusión

La hipocalcemia es la complicación más frecuente de la tiroidectomía total. Tras el procedimiento, se han adoptado distintos protocolos para prevenir, detectar y manejar esta complicación; algunos expertos miden PTH y/o niveles seriados de calcio e instauran la suplencia, según se requiera. Otros expertos, de manera rutinaria, suplen profilácticamente con calcio y calcitriol a todos los pacientes después de cirugía, lo cual ha demostrado ser expedito y costo-efectivo, disminuyendo la hipocalcemia sintomática/bioquímica y la morbilidad asociada, sin alterar la función paratiroidea 12,16,25. Aunque estas ventajas son claras, no se ha establecido el desempeño diferencial entre distintos esquemas de dosificación de calcio y calcitriol, ni las variables que deberían condicionar la toma de esta decisión 2.

La American Thyroid Association publicó en el 2018 las pautas para la prevención, diagnóstico y manejo del hipoparatiroidismo posterior a tiroidectomía, que confirman las ventajas de la suplencia profiláctica de calcio/calcitriol y sugieren el uso de carbonato de calcio en dosis de 500-625 mg a 1000-1250 mg dos o tres veces al día, asociado a calcitriol 0,5-1 mcg al día, aunque hacen la salvedad de que aún se requieren estudios para la validación de las dosis sugeridas 2.

Las dosis altas de calcio disminuyen la hipocalcemia postquirúrgica, pero se asocian a efectos adversos como náusea, hiporexia, constipación, hipercalcemia y, en este último escenario, disminución en la producción de PTH. Un estudio prospectivo aleatorizado investigó si el suplemento de calcio en baja dosis (calcio 1500 mg/día) más colecalciferol (1 IU/día) versus no tratamiento previene la hipocalcemia postquirúrgica y encontraron mayor incidencia de hipocalcemia sintomática en el grupo de intervención, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa 23.

De manera similar y paradójica, en nuestro estudio se encontró mayor presentación de síntomas con dosis mayores de suplemento (dosis >3600mg; OR 2,65; IC95% 1,24-4,59; p=0,009), probablemente secundario a un sesgo de información no diferencial, aumento en la dosis de suplencia por parte del paciente después de tener síntomas (una recomendación que se da a los pacientes previo al egreso para prevenir mayor hipocalcemia), o probablemente debido a la superposición de los síntomas de hipo e hipercalcemia, todo lo cual consideramos una debilidad del estudio.

También encontramos una mayor asociación entre los síntomas en el primer control postquirúrgico (primeras dos semanas de cirugía) con el calcio sérico tomado en el primer control ambulatorio después de la cirugía (HR 0,44; IC95% 0,34-0,56; p=0,00), conclusión similar a la cual han llegado algunos estudios 26-28.

Por otro lado, el bocio, ha demostrado ser un factor de riesgo para hipocalcemia como lo demuestra una revisión sistemática con metaanálisis que encontró que especímenes de gran volumen son un potencial predictor de hipocalcemia transitoria. Por el contrario, un estudio prospectivo aleatorizado encontró que 1 mcg de calcitriol dos veces al día tuvo menor riesgo de hipocalcemia severa y parestesias postoperatoria comparado con 0,5 mcg dos veces al día 22. En este estudio, estas dos variables, el bocio y dosis de calcitriol <1 mcg/día tienen una asociación estadísticamente significativa con la hipocalcemia bioquímica, mientras dosis de calcitriol de 1,5 mcg/día disminuyen el riesgo de este desenlace. Llamativamente las dosis altas de suplencia de carbonato de calcio no se tienen

asociación con una disminución en la presentación de la hipocalcemia bioquímica lo cual favorece el uso de dosis intermedias de calcio para disminuir los efectos adversos a este medicamento.

Finalmente, ninguna de las variables evaluadas se asoció a hipercalcemia bioquímica en el análisis multivariado, similar a una revisión de la literatura realizada en 2018 30, lo cual nos invita a estudiar su incidencia, las consecuencias clínicas de esta situación y efectos a largo plazo, ya que un número considerable de pacientes puede tener hipercalcemia por dosis elevadas de suplencia, sin tener síntomas asociados y sin tener claro su impacto.

Algunas limitaciones pueden afectar los resultados de este estudio, debido a la heterogeneidad que puede existir en el registro de la información. Para controlar el sesgo de información que suele acompañar a los estudios retrospectivos, se hizo una revisión de historias clínicas por el autor principal, con el fin de resolver datos inconsistentes. El grupo investigador reconoce que el registro puede ser completado con algunas variables adicionales relativas al procedimiento quirúrgico, que serían de utilidad para controlar variables confusoras descritas por la literatura. En este estudio usamos la definición más aceptada de hipocalcemia, hipoparatiroidismo e hipercalcemia, sin embargo, umbrales diferentes resultarían en proporciones diferentes de pacientes y, por lo tanto, la comparabilidad con otros estadios puede verse comprometida.

Conclusión

Es claro que la suplencia rutinaria profiláctica de calcio y calcitriol es una medida costo-efectiva, expedita y sencilla para disminuir la hipocalcemia posterior a tiroidectomía total. Podemos establecer que dosis altas de carbonato de calcio no se asocian menos a hipocalcemia bioquímica, lo cual está a favor de usar dosis intermedias (i.e. 3600mg/día). De forma similar, la dosis de calcitriol de 1.5mcg/día disminuye el riesgo de este desenlace y finalmente que la identificación de variables que aumentan o disminuyen el riesgo de esta complicación (bocio o el calcio en las primeras 24 horas para este estudio) pueden determinar ajustes individuales en la dosis rutinaria profiláctica de calcio/calcitriol.

BIBLIOGRAFIA.

1. Christou N, Mathonnet M. Complications after total thyroidectomy. *J Visc Surg*. 2013 Sep 1;150(4):249–56. <https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2013.04.003>
2. Orloff LA, Wiseman SM, Bernet VJ, Fahey Iii TJ, Shaha AR, Shindo ML, et al. American Thyroid Association Statement on Postoperative Hypoparathyroidism: Diagnosis, Prevention, and Management in Adults. *THYROID* [Internet]. 2018 [cited 2021 Aug 31];28(7). Available from: www.liebertpub.com
<https://doi.org/10.1089/thy.2017.0309>
3. Păduraru DN, Ion D, Carsote M, Andronic O, Bolocan A. Post-thyroidectomy Hypocalcemia-Risk Factors and Management. *Chirurgia*. 2019; 114(5):564-570. doi: 10.21614/chirurgia.114.5.564.
4. Reeve T, Thompson NW. Complications of Thyroid Surgery: How to Avoid Them, How to Manage Them, and Observations on Their Possible Effect on the Whole Patient. *World J Surg*. 2000;24:971–5. <https://doi.org/10.1007/s002680010160>
5. Lorente-Poch L, Sancho JJ, Luis Muñoz-Nova J, Sánchez-Velázquez P, Sitges-Serra A. Defining the syndromes of parathyroid failure after total thyroidectomy. *Gland Surg*. 2015 Feb;4(1):82-90. doi: 10.3978/j.issn.2227-684X.2014.12.04.
6. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Jul;81 Suppl 1:1-122. doi: 10.1111/cen.12515
7. 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;101(4):307–20. <https://doi.org/10.1002/bjs.9384>
8. Mejía, M. G., Vega, M. P., & Hakim, J. H. (2019). Prevalencia de hipocalcemia posttiroidectomía en cirugía de cáncer de tiroides. *Revista Colombiana De Endocrinología, Diabetes & Metabolismo*, 6(2), 80–85.
<https://doi.org/10.53853/encr.6.2.481>
9. Sanabria, Álvaro; Gómez, X.; Domínguez, L. C.; Vega, V.; Osorio, C. Tiroidectomía

Total Basada En La Evidencia, análisis De Impacto Presupuestario. Rev Colomb Cir 2012, 27, 30-39. <https://doi.org/10.30944/issn.2011-7582>

10. Patel KN, Yip L, Lubitz CC, Grubbs EG, Miller BS, Shen W, et al. Executive Summary of the American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for the Definitive Surgical Management of Thyroid Disease in Adults. *Ann Surg.* 2020 Mar 1;271(3):399–410. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003735>
11. Xing T, Hu Y, Wang B, Zhu J. Role of oral calcium supplementation alone or with vitamin D in preventing post-thyroidectomy hypocalcaemia A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* . 2019 Feb;98(8):e14455. doi: 10.1097/MD.00000000000014455
12. Qin Y, Sun W, Wang Z, Dong W, He L, Zhang T, et al. A Meta-Analysis of Risk Factors for Transient and Permanent Hypocalcemia After Total Thyroidectomy. *Front Oncol* . 2021 Feb 24;10:614089. doi: 10.3389/fonc.2020.614089. eCollection 2020.
13. Pepe J, Colangelo • Luciano, Biamonte F, Sonato C, Danese VC, Cecchetti V, et al. Diagnosis and management of hypocalcemia. *Endocrine.* 2020 sep;69(3):485-495. doi: 10.1007/s12020-020-02324-2.
14. Goltzman D. Approach to Hypercalcemia. *Endotext* [Internet]. 2019 Oct 29 [cited 2021 Aug 31]; disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279129/>
15. Lukinović J, Bilić M. OveRview Of ThyROid SuRgeRy COMpliCATiOnS. *Acta Clin Croat.* 2020 Jun; 59(Suppl 1): 81–86. doi: 10.20471/acc.2020.59.s1.10
16. Cho, J. N., Park, W. S., & Min, S. Y. (2016). Predictors and risk factors of hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *International journal of surgery (London, England)*, 34, 47–52. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2016.08.019>
17. Al-Dhahri SF, Mubasher M, Al-Muhawas F, Alessa M, Terkawi RS, Terkawi AS. Early Prediction of Oral Calcium and Vitamin D Requirements in Post-thyroidectomy Hypocalcaemia. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014 Sep;151(3):407-14. doi: 10.1177/0194599814536848.

18. Huguet I. Postoperative thyroid hypocalcemia diagnosis and management protocol. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2020; 12 (2): 71-76. DOI: 10.4321/S1889-836X2020000200006
19. Vijay Nemade S, Vasant Rokade V, Aniruddha Pathak N, Sushil Tiwari S, Jayant Sonkhedkar S. Comparison Between Perioperative Treatment with Calcium and with Calcium and Vitamin D in Prevention of Post Thyroidectomy Hypocalcemia. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014 Jan; 66(Suppl 1): 214–219. doi: 10.1007/s12070-011-0430-4
20. Castro A, Oleaga A, Parente Arias P, Paja M, Gil Carcedo E, Álvarez Escolá C. Resumen ejecutivo del documento de consenso SEORL CCC-SEEN sobre hipoparatiroidismo posttiroidectomía. *Endocrinol Diabetes y Nutr.* 2019 Aug 1;66(7):459–63.
21. Calvi LM, Bushinsky DA. When Is It Appropriate to Order an Ionized Calcium? *J Am Soc Nephrol.* 2008 Jul;19(7):1257-60. doi: 10.1681/ASN.2007121327. Epub 2008 Jan 23.
22. Lawaetz M, Serup J, Lawaetz B, Bjoern L, Blemings A, Eklof B, et al. Comparison of endovenous ablation techniques, foam sclerotherapy and surgical stripping for great saphenous varicose veins. Extended 5-year follow-up of a RCT. *Int Angiol.* 2017;36(3):281–8.
23. Tartaglia F, Giuliani A, Sgueglia M, Biancari F, Juvonen T, Campana FP. Clinical surgery Randomized study on oral administration of calcitriol to prevent symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy. *Am J Surg.* 2005 Sep;190(3):424-9. doi: 10.1016/j.amjsurg.2005.04.017.
24. Lee JW, Kim J-K, Kwon H, Lim W, Moon B-I, Paik NS. Annals of Surgical Treatment and Research 177 Annals of Surgical Treatment and Research. *Ann Surg Treat Res: Vols. 86 to 101; 2014 to 2021* <https://doi.org/10.4174/astr.2019.96.4.177>
25. Sitges-Serra A, Ruiz S, Girvent M, Manjón H, Manjón M, Dueñas JP, et al. Outcome of protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Br J Surg.* 2010 Nov;97(11):1687-95. doi: 10.1002/bjs.7219.

26. Sanabria Álvaro, Domínguez Luis C., Vega Valentín, Osorio Camilo, Duarte Daniel. Cost-effectiveness analysis regarding postoperative administration of vitamin-D and calcium after thyroidectomy to prevent hypocalcaemia. *Rev. salud pública*. 2011; 13(5): 804-813. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-00642011000500009&lng=es.
27. Pisanu A, Saba A, Coghe F, Uccheddu A. Early prediction of hypocalcemia following total thyroidectomy using combined intact parathyroid hormone and serum calcium measurement. *Langenbecks Arch Surg*. 2013 Mar;398(3):423-30. doi: 10.1007/s00423-012-1017-6
28. RA D, FT A, CR C. Hypoparathyroidism after thyroidectomy: prevention, assessment and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Apr 1;25(2):142–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28267706/>
29. Lazard DS, Godiris-Petit G, Wagner I, Sarfati E, Chabolle F. Early detection of hypocalcemia after total/completion thyroidectomy: Routinely usable algorithm based on serum calcium level. *World J Surg*. 2012 Nov;36(11):2590–7. doi: 10.1007/s00268-012-1727-5.
30. Bove A, Di Renzo RM, Palone G, D’Addetta V, Percario R, Panaccio P, et al. Early biomarkers of hypocalcemia following total thyroidectomy. *Int J Surg*. 2014 Aug 1;12:S202–4. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2014.05.008>
31. Grzegory A, Pomorski L. Perioperative calcium and vitamin D supplementation in patients undergoing thyroidectomy – literature review. *Polish J Surg*. 2018;90(4):34–8. doi: 10.5604/01.3001.0012.0975.
32. Del Rio, P., Rossini, M., Montana, C.M. et al. Postoperative hypocalcemia: analysis of factors influencing early hypocalcemia development following thyroid surgery. *BMC Surg* 18, 25 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12893-019-0483-y>