

T E S I S   D O C T O R A L

# **PREDICCIÓN DEL COMPORTAMIENTO BIOLÓGICO DE LOS NIVELES DE CALCIO TRAS TIROIDECTOMÍA MEDIANTE MODELOS MATEMÁTICOS**

**GABRIEL TRINIDAD RUIZ**  
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS

Como Director/es de la Tesis doctoral titulada:

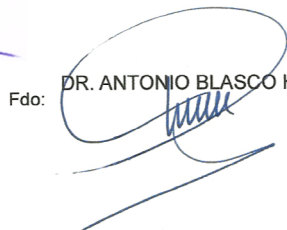
PREDICCIÓN DEL COMPORTAMIENTO BIOLÓGICO DE LOS NIVELES  
DE CALCIO TRAS TIROIDECTOMÍA MEDIANTE MODELOS  
MATEMÁTICOS

## **INFORMO/INFORMAMOS**

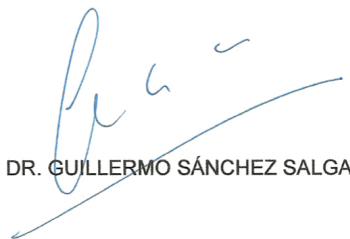
que la elaboración de la Tesis ha concluido y que la misma cumple con los  
criterios de calidad necesarios para que el doctorando pueda optar al Título  
de Doctor



Fdo: PROF. DR. JOSÉ LUIS BRAVO TRINIDAD



Fdo: DR. ANTONIO BLASCO HUELVA



Fdo: PROF. DR. GUILLERMO SÁNCHEZ SALGADO

# ÍNDICE

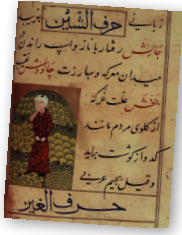
## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>1-63</b>
¿Puede ser descrito el ser humano con una expresión matemática...?.	1-4
Objetivos generales y pretensiones del estudio	5
Antecedentes históricos de la Cirugía Tiroidea	6-9
Anatomía quirúrgica del tiroides y técnica de Tiroidectomía Total	10-31
Fisiología de las glándulas tiroides y paratiroides	32-47
Indicaciones de la tiroidectomía total. Consideraciones previas a la cirugía	48-57
Modelos Matemáticos en Medicina	58-61
<b>OBJETIVOS E HIPÓTESIS PREVIAS</b>	<b>62-63</b>
HIPÓTESIS PREVIAS	62
OBJETIVOS	63
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>64-92</b>
PACIENTES ESTUDIADOS	64-66
DISEÑO DEL ESTUDIO	67-71
INSTRUMENTAL ANALÍTICO	72
FASES DE LA INVESTIGACIÓN	73-76
DESCRIPCIÓN DE LA ECUACIÓN DIFERENCIAL	77-85
ESTIMACIÓN DE LAS CONSTANTES Y CÁLCULO DEL VALOR ESPERADO	86-88
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	89-92
<b>RESULTADOS</b>	<b>93-170</b>
DATOS DEMOGRÁFICOS	94-96
DATOS DIAGNÓSTICOS	97-100
DATOS DE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA	101-117
COMPLICACIONES	118-123

# ÍNDICE

## ÍNDICE

<b>RESULTADOS</b>	<b>93-170</b>
<b>HIPOCALCEMIA POSTQUIRÚRGICA</b>	124-170
<b>DESCRIPCIÓN DE LA VARIABLE Y COMPARACIÓN CON LAS ANTERIORES</b>	<b>125-136</b>
<i>HIPOCALCEMIA EN RELACIÓN CON LOS DATOS DEMOGRÁFICOS</i>	125-126
<i>HIPOCALCEMIA EN RELACIÓN CON LOS DATOS DIAGNÓSTICOS</i>	127
<i>HIPOCALCEMIA EN RELACIÓN CON LOS DATOS TÉCNICOS</i>	128-132
<i>HIPOCALCEMIA EN RELACIÓN CON VARIABLES DE EVOLUCIÓN POSTOPERATORIA</i>	133-136
<b>MODELOS DE PREDICCIÓN</b>	<b>137-148</b>
<i>NÚMERO DE PARATIROIDES IDENTIFICADAS</i>	138-140
<i>NIVELES INICIALES DE CALCIO</i>	141-145
<i>NIVELES DE PARATOHORMONA</i>	145-148
<b>ANÁLISIS DEL MODELO PROPUESTO</b>	<b>149-170</b>
<i>VALIDEZ DE LA PREDICCIÓN DE CASO</i>	150-154
<i>VALIDEZ DEL AJUSTE A LA CURVA</i>	155-159
<i>IMPLICACIONES CLÍNICAS</i>	160-163
<i>APLICACIÓN CLÍNICA</i>	164-170
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>171-204</b>
<b>ASPECTOS METODOLÓGICOS</b>	172-177
<b>ASPECTOS DEMOGRÁFICOS, DIAGNÓSTICOS Y TÉCNICOS</b>	178-184
<b>ASPECTOS PREDICTIVOS DEL COMPORTAMIENTO BIOLÓGICO</b>	185-199
<b>CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DEL ESTUDIO</b>	200-201
<b>LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS</b>	202-204
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>205-209</b>
<b>CONCLUSIONES SECUNDARIAS</b>	206
<b>CONCLUSIONES PRINCIPALES</b>	207-209
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>210-227</b>



# INTRODUCCIÓN

---

## ***¿Puede ser descrito el ser humano con una expresión matemática...?***

Nueve meses son suficientes para dar cumplimiento a la primera etapa de la ontogenia humana y ofrecer al futuro el fenómeno que aún hoy se denomina en numerosas ocasiones milagro, y que pasó en algún momento de la ciencia a considerarse el producto razonable, previsible y por tanto esperado de un proceso natural perfectamente conocido y descrito con términos lingüísticos certeros (o científicos). Sin embargo, ese tiempo resulta a veces excesivamente corto para encontrar un nombre apropiado a la criatura que se está gestando, ajena a las consideraciones que llevan a sus progenitores a una discusión anclada en la tradición, la subjetividad y el calendario (puntos, por cierto, distantes entre sí como para generar tiranteces). Y es que el nombre que nos imponen será nuestra seña de identidad más visible (o mejor dicho, audible) en el futuro, y, quizás por ese motivo, merece una atención especial de nuestros padres en esa demora entretenida de la Naturaleza, la elección de una palabra que designe, no sólo lo que somos, sino también lo que seremos en el devenir de nuestro desarrollo.

Después ya todo es más fácil, una vez que tenemos nombre la descripción de nuestra identidad se construirá con una montaña más de palabras que aludirán a nuestro físico, nuestro intelecto, nuestra personalidad, y, por desgracia e imperfección, a nuestra homeostasis (o más bien a sus achaques o reformas).

Las palabras son nuestro mal menor en el azaroso devenir de la vida, el fruto, a veces maduro y a veces no, del propósito impreciso que es decir, o incluso del intento forzado de callar. Pero todas ellas son válidas.

Pueden atribuirnos gracia e infamia al mismo tiempo, y desprendernos de los afectos más íntimos o los secretos más inconfesables para luego lanzarlos como dardos emponzoñando las dudas superadas con el veneno de miedos ignotos o nuevos. Pueden dar vida y muerte..., y luego de la muerte conceder vida o muerte de nuevo. Pueden mostrar de nosotros lo que no daríamos, incluso lo que no podríamos enseñar porque ni siquiera sabemos de nosotros mismos.

Podemos usarlas tanto como queramos para dibujar pensamientos, porque su precisión es concedida de forma tácita e inconsciente, pero... ¿son por ello la realidad...? También podemos hacer que la confianza se pierda con ellas, que el amor se agote o empiece, que la verdad se distorsione..., que todo se disuelva en su intrascendencia impostora y el tiempo flote en ellas sin detener su olvido, ni regresar su sentido. Pero... ¿son por ello mentira...?

No... son sólo palabras...

...Sin embargo, palabras son las que nos dirán que seremos altos, fieles, tímidos, fuertes, hábiles, elocuentes, melindrosos, taciturnos, amables, agradecidos, rubios, hirsutos, limpios, toscos o, a veces, displicentes. Seremos tantas palabras que no podrán acompañarnos siempre, y por eso quizás sea tan necesario tener un nombre que las aglutine para que, cuando alguien se refiera a nosotros, pueda decir simplemente, "...sí, así es Pedro..." (o Margarita, o Raquel, o incluso, Arturo).

Sin embargo, cuando se trata de los números la cosa cambia. El gesto se distorsiona en una mueca de desagradable inquina. Como si las matemáticas fueran el enemigo del hombre en su lucha por describirse a sí mismo de una manera artística y vaga, o como si fuera temible el resultado de afinar demasiado y perder el romántico

misterio que encierra la naturaleza humana y hace de su descripción un arte (la literatura, la pintura, la escultura), y de su análisis una ¿ciencia? (la Medicina).

En efecto, la Medicina es un arte y una ciencia al mismo tiempo, y estas dos características, sin ser incompatibles, sí que están contrapuestas en una lucha que conduce a los que vivimos y estudiamos de ella a la necesidad de conocer ambas vertientes de nuestro saber (y aprender).

Sin embargo en ocasiones parece que, del mismo modo que el arte, la Medicina sólo puede entenderse en el idioma de las letras y no en el de las matemáticas, ya que éstas podrían trivializar o simplificar en exceso los procesos del ser humano por querer definirlos demasiado.

Sabemos sin duda hablar de ciencia química, física, ingeniería o arquitectura en términos matemáticos, de tal forma que, cuando éstos han hecho ya su trabajo de precisión, son las letras las que nos dicen si algo tiene buen sabor, irradia calor, funciona o resulta agradable a la vista. Pero ningún físico, químico, arquitecto o ingeniero expondría su conocimiento en esta última forma porque sería rechazado por impreciso y falta de rigor.

También sabemos que el cuerpo humano es un sistema que encierra millones de procesos químicos, físicos, mantiene un equilibrio complejo de su arquitectura en continua evolución y soporta distintos subsistemas interconectados, tanto en función como en estructura, que se corresponden con las más escrupulosas obras de ingeniería y arquitectura que el mismo hombre ha sido capaz de crear empleando el lenguaje matemático.

Además, conocemos la intensa aportación de las matemáticas al arte, de tal forma que ni siquiera la literatura está exenta de una impregnación armónica fácilmente asimilable a funciones matemáticas. Y de igual forma los pintores, escultores y demás artistas nos “engañan” disfrazados de románticos adalides de una etérea fábrica de sensaciones, cuando son realmente científicos concienzudos que consciente o

inconscientemente visten la realidad desnuda de sus números con letras, colores y formas.

Entonces, ¿seríamos capaces de diseñarnos a nosotros mismos igual que diseñamos nuestras máquinas y nuestros edificios? ¿Existe una expresión matemática que nos describa?

Sin duda alguna que sí. Siempre debemos recordar lo que la historia de la Ciencia nos ha enseñado: si algo no tiene explicación, es por que no hemos buscado lo suficiente, en el lugar correcto, o no somos suficientemente inteligentes para entenderla, y no precisamente porque no exista. Todo lo que puede sentirse puede describirse, aunque su simplificación sea la única manera de hacerlo, y, del mismo modo, todo lo que funciona puede disecarse en términos matemáticos para luego predecirse. La cuestión realmente interesante sería determinar si ese funcionamiento se debe a una expresión lo suficientemente sencilla como para que merezca la pena ser pronunciada, es decir, si la predicción del fenómeno justifica la complejidad de su descripción, y si la complejidad de su descripción permite la predicción en términos económicos o científicos.

Con toda seguridad no habrá un equivalente al nombre en la lengua matemática para nosotros, y por tanto esta cuestión de complejidad deberá plantearse por separado en cada uno de los aspectos del ser humano que queramos definir en términos matemáticos.

---

## **Objetivos generales y pretensiones del estudio**

El texto de este trabajo pretende ser identificable (al menos por partes) por todos los profesionales que tienen relación con la patología tiroidea y su tratamiento médico y quirúrgico, de tal forma que no sólo otorrinolaringólogos puedan interesarse por sus páginas, sino también, especialistas en otras áreas, como Medicina Interna, Anatomía Patológica, Análisis Clínicos, Endocrinología y Cirugía General.

Del mismo modo, y teniendo en cuenta las características del estudio, debe ser posible su lectura por parte de profesionales ajenos por completo a la Medicina, evidentemente teniendo en cuenta las limitaciones que una tesis elaborada por un médico puede tener, tanto para justificar los elementos matemáticos que en ella se incluyen, a un nivel suficientemente riguroso desde el punto de vista de un especialista en la materia, como para orientar la descripción de los aspectos anatómo-fisiológicos, clínicos y quirúrgicos imprescindibles en ella de una forma suficientemente clara como para ser entendida, al menos superficialmente, por un matemático.

En este sentido trataremos de organizar la estructura de este estudio de forma que cada apartado implique al anterior, y a su vez, quede explicado en él lo necesario para entender el siguiente.

Por tanto, y tomando como objetivo general dar respuesta a la pregunta formulada al principio, en el caso de la hipocalcemia postquirúrgica, trataremos de demostrar que esta aproximación descriptiva del comportamiento biológico es posible, y además lo suficientemente sencilla como para resultar rentable tanto desde el punto de vista científico como desde el económico.



## Antecedentes históricos de la Cirugía Tiroidea

Conocida por los clásicos como *glandulae laryngi appositae*<sup>1</sup>, la glándula tiroidea ha sido motivo de interés para médicos y artistas (como se puede apreciar en los documentos gráficos desde la Antigua Roma hasta la actualidad), tanto por sus implicaciones fundamentales en la regulación de la práctica totalidad de los sistemas y aparatos del cuerpo humano, como por su relevante posición anatómica, que la hace bien visible cuando crece, y bien relacionada cuando es precisa su extirpación.

Su descripción anatómica<sup>2</sup> fue realizada por Leonardo da

Vinci en 1500 y Andreas Vesalius en 1543, y el

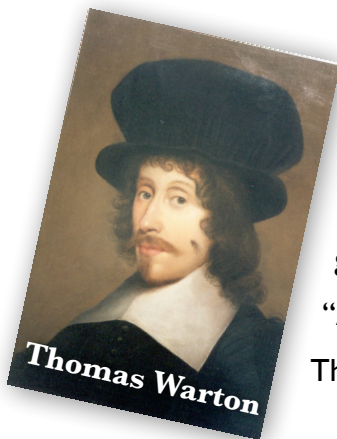
término **tiroides**, del griego *thyra ídos* (con forma

de escudo), atribuido a Bartholemeus Eustacius en

Roma, fue empleado en la primera denominación de la

glándula como **glandular thyroideis**<sup>3</sup> en la clásica obra

“Adenographia: sive, glandularum, totius corporis descriptio” de Thomas Wharton en 1656.



En 1786, Caleb Hillier Parry<sup>4</sup>, casi 50 años antes de la descripción más conocida de Graves (1835), identificó por primera vez el crecimiento tiroideo (bocio) asociado a exoftalmos, describiéndolo como un reservorio vascular que impedía la congestión excesiva del cerebro. Esta concepción estuvo vigente hasta el final del siglo XIX, y suponía de hecho un avance conceptual en este campo, ya que antes (Vercellone) la glándula había sido descrita como un “saco de gusanos” que ponían huevos en la vía digestiva e incluso migraban ellos mismos al esófago de forma ocasional.

En 1915 Kendall (el mismo autor que descubriría años más tarde el efecto de la cortisona sobre los síntomas de la artritis reumatoide), aisló por primera vez la tiroxina<sup>5</sup>, cuyo efecto probado en el tratamiento del hipotiroidismo congénito y el mixedema fue resultado del **primer uso clínico de una hormona** (término propuesto por Sir William Bate Hardy y popularizado por Starling en 1905<sup>6</sup>).



Los informes de cirugía sobre la glándula tiroidea se remontan al siglo VI AC (Albucasis, cirujano de Bagdad), cuando incluso se describió el efecto que provoca sobre la voz la lesión de los nervios recurrentes. Estos primeros intentos se practicaron sobre casos muy severos con disnea o caquexia, y lógicamente se asociaban con una alta mortalidad por asfixia, hemorragias e infecciones<sup>1</sup>.



Sin embargo estos desafortunados primeros pasos en la cirugía tiroidea se mezclan con otros informes de

intervenciones sobre patologías diversas del cuello, y no fue hasta los siglos XII y XIII cuando se publicaron las primeras descripciones de técnicas específicas para la glándula tiroidea (Roger Frugardi. "Practica Chirurgiae", 1170), aún con resultados mortales en un gran número de casos.



A lo largo de los siglos XIII al XIX se encontraron tantas complicaciones y se constató una mortalidad tan elevada, que incluso llegó a prohibirse esta cirugía en 1850<sup>7</sup>. Sin embargo, con el advenimiento de los avances en antisepsia, anestesia y técnicas quirúrgicas alcanzados en la segunda mitad del siglo XIX, y en cierta forma condicionada por la ineficacia del tratamiento médico (leche de animales tiroidectomizados, inyección de agua hirviendo, yodo extraído de algas...), la cirugía volvió a practicarse en condiciones distintas, que

consiguieron reducir la mortalidad del 40% (en 1849) al 8% reportado por Billroth, e incluso al 1% encontrado por Kocher en 1909. Sin embargo, a medida que los supervivientes eran más numerosos, comenzaron a verse como un problema las complicaciones que ahora entendemos en esta cirugía (mixedema, tetania, parálisis recurrente), de tal forma que la técnica fue avanzando para reducir la incidencia de estas complicaciones hacia una disección extracapsular más cuidadosa, la ligadura proximal de la arteria tiroidea inferior y el respeto por las estructuras adyacentes.

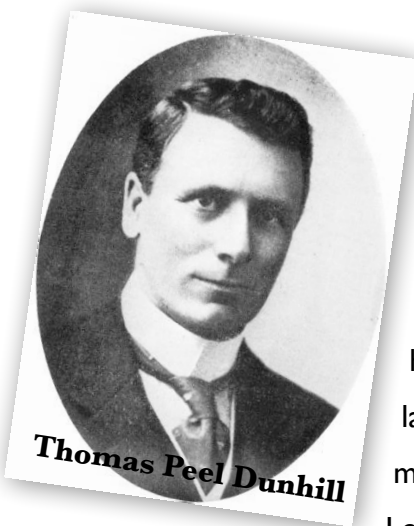
De esta forma se llegó al siglo XX con dos trabajos cuya relevancia alcanza la actualidad. Por un lado Hartley publica su estudio sobre el tratamiento de la

tirotoxicosis, indicando la tiroidectomía total<sup>9</sup>, y por otro

Thomas Peel Dunhill, un farmacéutico australiano de vocación tardía presenta en 1910 (7 años después de acabar la carrera de Medicina) sus excelentes resultados con 312 tiroidectomías, muchas de ellas sobre pacientes con complicaciones cardíacas previas inducidas por el hipertiroidismo<sup>10</sup>. Muchos cirujanos de la época no creyeron las tasas de mortalidad del 1,7% reportadas, pero unos años más tarde fue reclutado por el hospital de San Bartolomé en Londres (donde la mortalidad de esta cirugía era entonces del

33%)<sup>11</sup>.

Las técnicas descritas más tarde por Dunhill (en 1920), incluyendo la tiroidectomía subtotal (que logró reducir la incidencia de tetania) y la esternotomía para la extirpación del bocio intratorácico, son aún practicadas con pocas modificaciones en la actualidad.

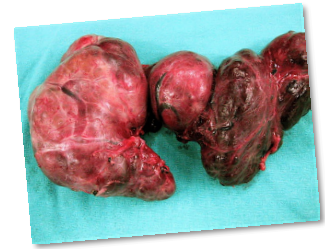
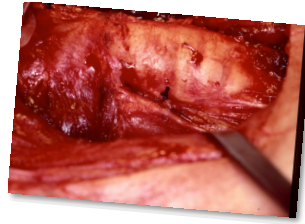
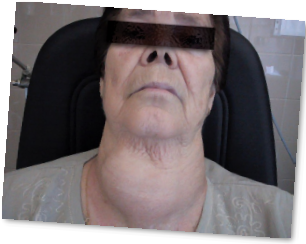


En 1925 Collip<sup>12</sup> identificó por primera vez la PTH como una hormona capaz de regular los niveles de calcio y prevenir la tetania, y en 1962 Copp<sup>13</sup> informó de la existencia de una hormona segregada por la glándula tiroides que disminuía el nivel de calcio, a la que se dio el nombre de Calcitonina.

El descubrimiento de estas dos hormonas confirmó el vínculo existente entre el metabolismo del calcio y las glándulas tiroides, tanto en lo que se refiere a la estrecha relación con las paratiroides (demostrada en 1898 tras más de medio siglo de creencia en la tetania producida por deprivación tiroidea), como en su función reguladora a través de la calcitonina.

Tras estos avances, la mejora del tratamiento farmacológico y de las técnicas diagnósticas acompañó la evolución previa de la cirugía y la llevó hasta el momento actual, donde las complicaciones postoperatorias (hipocalcemia, la más frecuente y parálisis recurrencial, la más temida) son el principal problema a evitar.

---



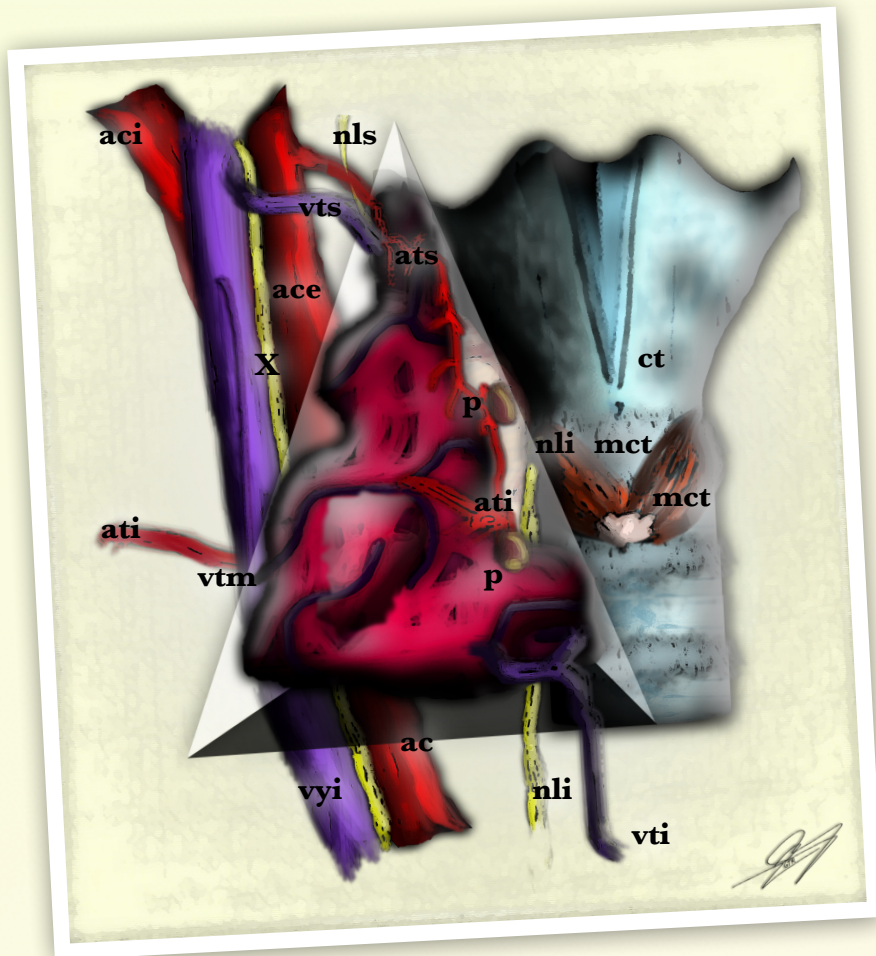
## **Anatomía quirúrgica del tiroides y técnica de Tiroidectomía Total**

La glándula tiroides es una estructura impar y simétrica, situada en la región anterior media del cuello, habitualmente entre el nivel de C<sub>5</sub> y T<sub>1</sub> y constituida por dos lóbulos de aproximadamente 50-60 mm de diámetro mayor unidos por una región ístmica de unos 12-15 mm. Su peso es de unos 25-30 g en condiciones normales, y tiene una forma de “H” en el plano coronal, situándose su concavidad superior en relación íntima con el borde inferior del cartílago tiroides y su concavidad inferior al nivel del quinto anillo traqueal. En el plano axial tiene forma de “C” de concavidad posterior en contacto íntimo con el eje traqueoesofágico en su límite posterior y con el paquete neurovascular en sus bordes laterales.

Embriológicamente deriva de la faringe primitiva<sup>14</sup>. Hacia el 17º día de gestación se inicia su desarrollo a nivel del agujero ciego en la base de la lengua, y su descenso caudal en relación con la pared anterior de la faringe en forma de divertículo bilobulado (**conducto tirogloso**) hasta alcanzar su posición anatómica habitual hacia la 3ª semana. El conducto tirogloso desaparece normalmente antes de la 10ª semana, y su persistencia es la causa de los quistes y fístulas que llevan su nombre.

**I. Límites anatómicos<sup>14,15</sup>.-**

A nivel **posterior y medial** el tiroides limita con el esófago y la tráquea. A nivel **anterior y lateral**, con los músculos infrahioideos, y a nivel **posterior y lateral** con el paquete neurovascular del cuello.



**Figura 1.- Relaciones anatómo-quirúrgicas del lóbulo tiroideo.**

Véase la estructura piramidal de base triangular del lóbulo tiroideo, así como las estructuras que están en relación y deben ser tenidas en cuenta durante el acto quirúrgico. Se ha despegado discretamente el lóbulo de su inserción lateral para dejar ver la entrada del recurrente y las paratiroides.

**ct** (cartílago tiroides); **mct** (membrana cricotiroidea); **mct** (músculo cricotiroideo); **vvi** (yugular interna); **acc** (carótida común); **ace** (carótida externa); **aci** (carótida interna); **x** (vago); **ats** (arteria tiroidea superior); **ati** (arteria tiroidea inferior); **vts** (vena tiroidea superior); **vtm** (vena tiroidea media); **vti** (vena tiroidea inferior); **nls** (nervio laríngeo superior); **nli** (nervio laríngeo inferior/recurrente); **p** (paratiroides)

□ **Istmo.-** el istmo tiroideo se relaciona anteriormente con la musculatura infrahioidea, posteriormente con los dos primeros anillos traqueales, y en su borde superior se continúa con una proyección craneal llamada **lóbulo piramidal** en un 40% de los casos.

□ **Lóbulos.-** los lóbulos tiroideos se encuentran laterales al istmo, el derecho suele ser algo más grande que el izquierdo y se pueden definir como unas estructuras piramidales de base triangular (con 3 caras y 3 bordes) situada a nivel del 6° anillo traqueal, y vértice sobre el borde posterior del cartílago tiroideos.

📍 Su cara interna es cóncava y rodea la laringe, la tráquea y el esófago.

📍 Su cara externa es convexa y está rodeada por los planos musculares.

📍 Su cara posterior es cóncava y está en contacto con el paquete neurovascular del cuello.

Como se puede ver en la Figura 1, esta estructura piramidal es de gran interés anatoquirúrgico, ya que en la liberación de cada borde del lóbulo tiroideo deberemos identificar una estructura distinta, y en cada caso respetarla o actuar sobre ella.

📍 El borde anterior acompaña a las ramas de la arteria tiroidea superior y al nervio laríngeo externo.

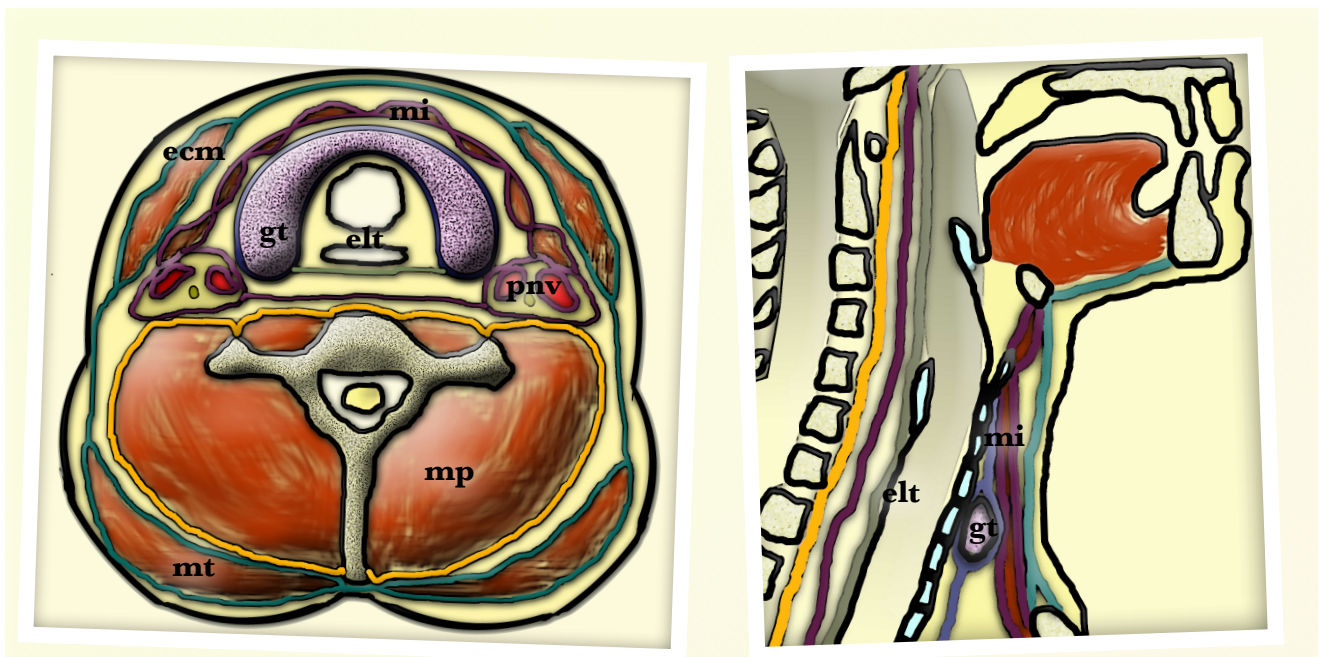
📍 El borde póstero-externo está en relación con la vena yugular interna.

📍 El borde póstero - interno se sitúa entre la carótida común y el conducto laringotraqueal, en íntima relación con el nervio recurrente y la arteria tiroidea inferior.

## II. Medios de sujeción.-

La relación del tiroides con las fascias del cuello fue definida ya en 1937 por Yglesius y Coller<sup>15</sup> en su trabajo sobre las vías de extensión de las infecciones en el tórax y el cuello.

Como se puede ver en la Figura 2, bajo la *fascia cervical superficial* que envuelve el esternocleidomastoideo y el trapecio, la *fascia cervical media* se divide a nivel del cartílago tiroides para envolver los músculos infrahioideos, la glándula tiroides y el paquete neurovascular (carótida, yugular, X par), y la *fascia cervical profunda* envuelve la musculatura pre y paravertebral y los escalenos.



**Figura 2.- Fascias cervicales (corte axial y sagital)**

- Fascia cervical superficial
- Fascia cervical media
- Fascia cervical profunda
- Cápsula tiroidea

- mi.-** músculos infrahioideos
- ecm.-** músculo esternocleidomastoideo
- gt.-** glándula tiroides
- elt.-** eje laringo-traqueal

- pnv.-** paquete neurovascular
- mp.-** músculos pre y para vertebrales
- mt.-** músculo trapecio



Por tanto la cápsula tiroidea se forma por desdoblamiento de la fascia media, y emite prolongaciones para los distintos nódulos, manteniendo sujeta a la glándula mediante dos ligamentos suspensorios.-

- **El ligamento de Gruber.-** desde la cara anterior e inferior del cartílago tiroideo hasta la cara posterior del istmo tiroideo.
- **El ligamento de Berry.-** desde las caras mediales y posteriores de los lóbulos tiroideos hasta el cricoides, los primeros anillos traqueales y las astas tiroideas inferiores.

Estos elementos de sujeción son también de gran importancia anatómicoquirúrgica, ya que durante la tiroidectomía deberemos disecar cuidadosamente el ligamento lateral (de Berry) para identificar el nervio recurrente, que a veces lo atraviesa y en otras ocasiones transcurre por delante o por detrás de él, seguir el trayecto del nervio hasta su entrada en la unión cricotiroidea, y posteriormente seccionar el ligamento medial (de Gruber) para liberar la glándula de su unión traqueal.

## **II.Irrigación<sup>14,16</sup>.-**

**La irrigación arterial** de la glándula tiroidea está a cargo de ramas de la carótida externa (**arteria tiroidea superior**) y de la subclavia (**arteria tiroidea inferior**).

La **arteria tiroidea superior** parte de la carótida externa próxima a su bifurcación, de tal forma que constituye la primera rama tras la división de la carótida común, y en ocasiones parte incluso de ella misma. Tras dar varias ramas para la laringe y los músculos del cuello se divide en tres justo antes de llegar al polo superior del lóbulo tiroideo anastomosándose la rama anterior con su homónima contralateral, y la posterior con la arteria tiroidea inferior.

La **arteria tiroidea inferior** es inconstante y forma parte de un tronco vascular (tronco tirocervical) que parte de la arteria subclavia, y se dirige craneal y medialmente

cruzando por detrás de la arteria carótida y por delante de la vertebral relacionándose íntimamente con el simpático cervical<sup>14</sup>, que en ocasiones forma a su nivel el asa de Drovnik, por donde atraviesa la arteria. A partir de este punto la arteria continúa por la cara posterior e interna del lóbulo hasta el eje laringotraqueal, dando ramas para la porción inferior de la glándula y anastomosándose con el territorio de la tiroidea superior en la región posterior. La importancia de esta arteria es fundamental, ya que en la pequeña superficie de la cara interna del lóbulo irriga la porción inferior de la glándula y las paratiroides, y se relaciona íntimamente con la región distal del trayecto cervical del nervio recurrente.

**El drenaje venoso** de la glándula está a cargo de vasos que desembocan en la yugular interna (**venas tiroidea superior y media**), y en el tronco braquiocefálico (**vena tiroidea inferior**).

La **vena tiroidea superior** acompaña a su arteria homónima y al nervio laríngeo superior en el pedículo superior de la glándula, cruza por delante de la carótida al nivel aproximado de su bifurcación, y desemboca en la yugular interna.

La **vena tiroidea media** parte de la zona media del lóbulo y acompaña a la arteria tiroidea inferior durante un corto trayecto antes de dirigirse en sentido lateral y superior hacia la vena yugular interna. No está presente en el 50% de los casos y tiene una gran relevancia quirúrgica como referencia para identificar la arteria tiroidea inferior y el nervio recurrente, así como por resultar su lesión muy molesta por la localización del sangrado subsiguiente.

La **vena tiroidea inferior** no tiene relación anatómica con su homónima arterial. Se sitúa en la línea media de la glándula y se dirige en sentido inferior hasta desembocar en el tronco braquiocefálico. La importancia de esta vena radica especialmente en su correcta ligadura durante la intervención, ya que un sangrado de este vaso puede resultar difícil de controlar por retraerse hacia el mediastino superior.

**El drenaje linfático** de la glándula tiroides se realiza hacia las cadenas yugulares, recurrentes y pretraqueales.

### **III.Relaciones anatómicas de interés quirúrgico.-**

De entre las importantes relaciones anatómicas anteriormente descritas (y representadas en la Figura 3) que la glándula tiroides mantiene sus estructuras vecinas, son de especial interés quirúrgico, y por tanto merecedoras de una mención especial, las encontradas en el borde postero-interno de sus lóbulos. El pedículo superior de la glándula se encuentra en vecindad con el nervio laríngeo superior, y el ligamento de Berry oculta los dos elementos fundamentales en cualquier cirugía tiroidea: las glándulas paratiroides y el nervio laríngeo inferior o recurrente.

El tiroides está inervado por ramas simpáticas provenientes de los ganglios cervicales medio e inferior, y parasimpáticas del nervio vago. Sin embargo tiene mucha mayor importancia quirúrgica el conocimiento de otras ramas nerviosas que están en íntima relación con el tiroides, pero que no tienen implicación funcional con él, sino con la laringe.

**El nervio laríngeo superior**<sup>16</sup> es una rama del X par craneal que, desde su inicio, se dirige caudal y medial para dividirse en dos ramas al nivel aproximado del hueso hioides. La **rama superior o medial** penetra en la laringe a través de la membrana tirohioidea y recoge la sensibilidad del piso superior de la laringe, la zona inferior de la faringe y la base de la lengua. La **rama inferior o lateral** prosigue su camino en sentido cráneo-caudal por la cara posterior y lateral de la laringe hasta llegar al músculo cricotiroideo, al que aporta inervación motora, dando ramas sensitivas para los pisos inferior y medio de la laringe en su porción anterior.

**El nervio laríngeo inferior o recurrente**<sup>17</sup> también parte del vago, pero en este caso lo hace en el mediastino. Debido al distinto desarrollo embriológico de los arcos aórticos su trayecto es diferente en cada lado. En el lado izquierdo el nervio rodea el sexto arco primitivo (que se convierte posteriormente en la aorta) pasando por su cara anterior para dirigirse en sentido craneal y medial hasta alcanzar la conjunción entre tráquea y esófago, y penetrar en la laringe al nivel de la unión cricotiroides. En el



lado derecho la desaparición de los arcos primitivos quinto y sexto hace que el nervio quede rodeando el cuarto arco, que se convertirá en la arteria subclavia, y sigue una dirección similar al lado izquierdo. En el 1%

de los casos el origen de la subclavia es anómalo, y el nervio parte directamente de su origen hacia la laringe, eventualidad de gran relevancia quirúrgica al perderse la referencia anatómica de posición del laríngeo inferior. Sin embargo la referencia más importante en la localización del recurrente es la arteria tiroidea inferior, cuyas ramas (75% de los casos), tronco (14% de los casos, sobre todo en el lado derecho), o bifurcación (11% de los casos) pueden quedar por delante (47% de los casos, sobre todo en el lado izquierdo), por detrás (28% de los casos, sobre todo en el lado derecho), o entrelazadas con las del nervio (11% de los casos).

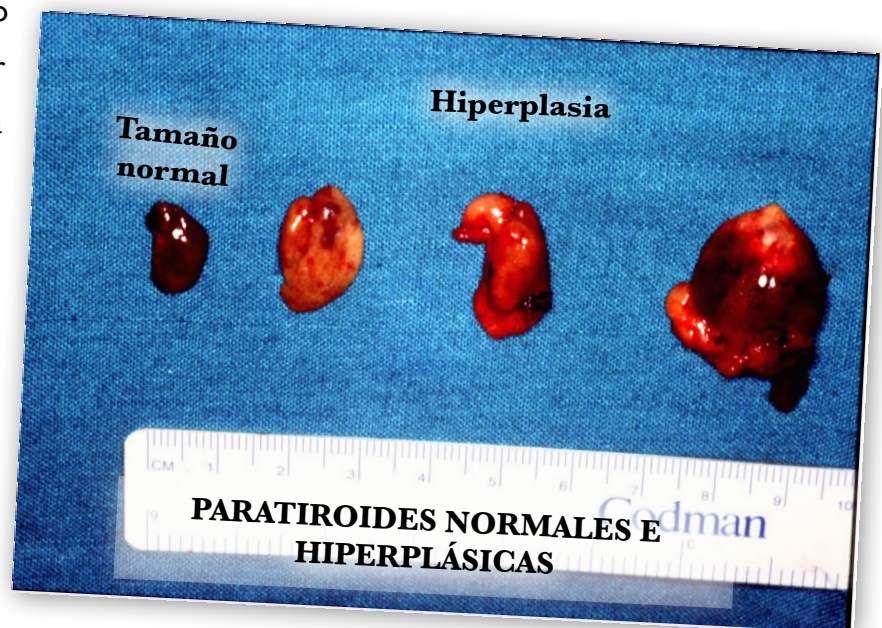
El laríngeo inferior da ramas sensitivas para la parte posterior de la laringe y ramas motoras para todos los músculos intrínsecos de la laringe excepto el

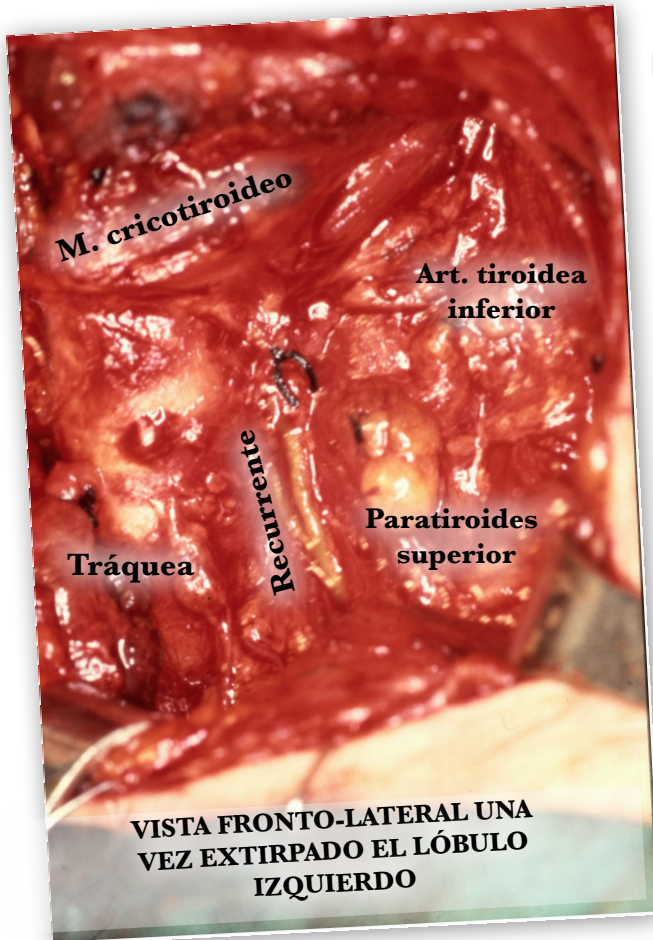
cricotiroideo. En numerosas ocasiones se bifurca antes de su entrada en la laringe, siendo siempre la rama más anterior la que inerva la musculatura laríngea<sup>14</sup>.

La lesión de los nervios laríngeos durante la cirugía será tratada en el capítulo de complicaciones de la tiroidectomía total.

La relación entre la glándula tiroides y el metabolismo del calcio es doble, como ya se ha indicado. Sin embargo la función reguladora más importante de las que se atribuyeron al tiroides no pertenece a la propia glándula, sino a estructuras vecinas cuya lesión, al ser frecuente durante la tiroidectomía, alimentó la creencia que hasta finales del siglo XIX existía de que la deprivación tiroidea era la responsable de la tetania producida en realidad por el hipoparatiroidismo yatrógeno.

**Las glándulas paratiroides** también derivan embriológicamente del endodermo de la pared faríngea, pero, al contrario que el tiroides, se localizan en sus zonas laterales. Su tamaño aproximado es de 3-10mm<sup>18</sup>. Las superiores derivan de la cuarta bolsa branquial, descendiendo por la pared posterior del tiroides hasta (habitualmente) la unión cricotiroidea<sup>18</sup>. En ocasiones este descenso termina en el interior de la glándula tiroides, lo que complica la identificación durante la cirugía. Las paratiroides inferiores derivan de la tercera bolsa y acompañan al timo (originado también en ella) en su descenso pero quedándose en la mayor parte de los casos en la proximidad del polo inferior del tiroides. Sin embargo este origen común hace que en otras ocasiones la paratiroides inferior prolongue su descenso hasta el mediastino anterior<sup>18</sup>.



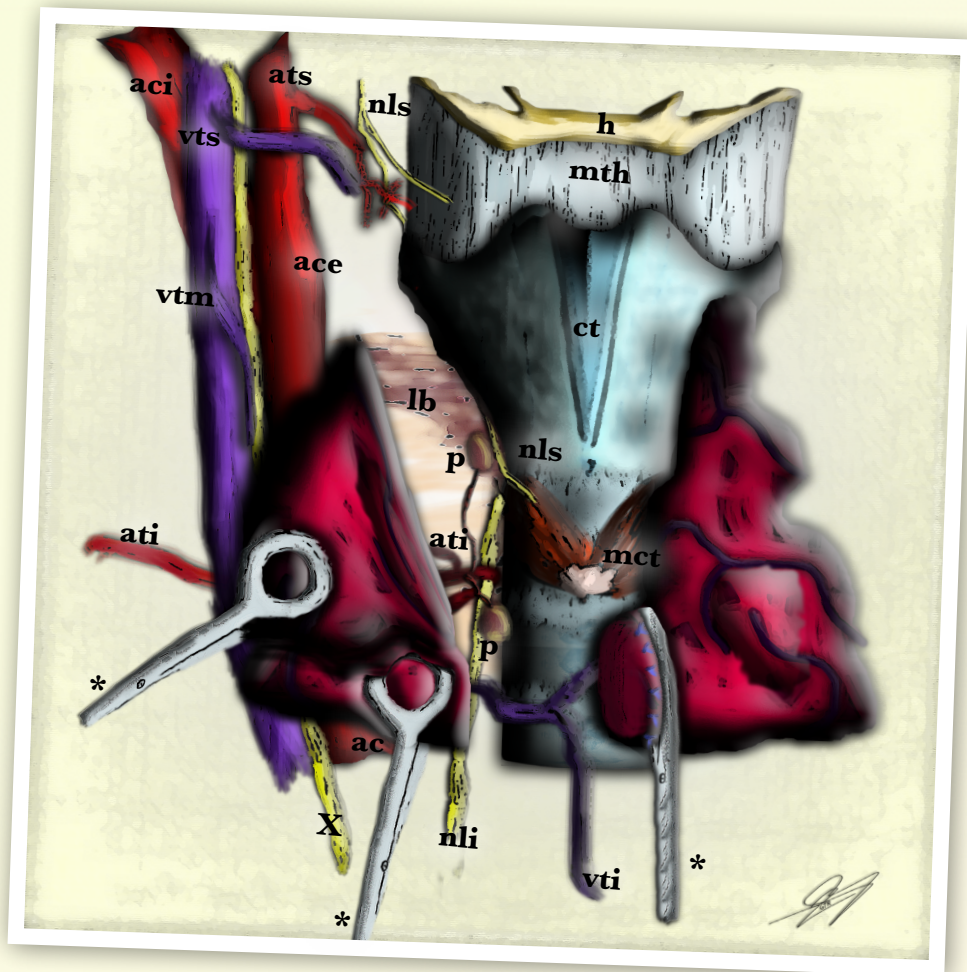


Las **paratiroides superiores**<sup>19</sup> se sitúan por encima de la arteria tiroidea inferior; en el 77% de los casos en la unión cricotiroidea, en el 22% de los casos en el dorso del polo superior del tiroides y en el 1% restante a nivel posterior en los espacios retrofaríngeos o retroesofágicos. Localizaciones menos frecuentes son la intratiroidea o la relación retro o subarterial.

Las **paratiroides inferiores**<sup>19</sup> suelen aparecer en la superficie del polo inferior del tiroides en el 42% de los casos o en su proximidad (15%), por debajo de la arteria tiroidea inferior o entre sus ramas a nivel medial (20%). El 39% de los casos

aparecen en la lengüeta tímica e incluso en el mediastino anterior en el 2%.

En el 84% de los casos se encuentran 4 paratiroides, en el 3% existen menos de cuatro, y en el 13% existen 5 ó más<sup>19</sup>. Su vascularización está a cargo de la arteria tiroidea inferior en la mayor parte de los casos (86%), y en el resto se nutren por ramas de las superiores o por anastómosis entre ambas<sup>20</sup>.



**Figura 3.- Relaciones del tiroides con la inervación laríngea y las glándulas paratiroides.**

Se ha separado la glándula por su istmo exponiendo la relación póstero-medial y el ligamento de Berry, Se han seccionado la arteria y la vena tiroidea superior a nivel proximal para apreciar la composición del pedículo superior.

**h** (hueso hioides); **mth** (membrana tirohioidea); **lb** (ligamento de Berry). Resto de referencias como en la Figura 1.

Se aprecian 3 piezas de instrumental quirúrgico marcadas con un “\*”

En la Figura 3 se pueden observar las relaciones de la glándula tiroides con la inervación laríngea y las glándulas paratiroides. Todas estas referencias anatómicas son de preciso conocimiento antes de abordar la cirugía sobre la glándula tiroides.

#### **IV.Técnica de la tiroidectomía total.-**

El primer paso antes de la cirugía es la colocación del paciente, que debe estar en decúbito supino con la cabeza en hiperextensión. La intervención se realiza bajo anestesia general e intubación orotraqueal, para la que es preciso informar al anestesiólogo de la posible desviación, obstrucción o malacia traqueal que puede existir en algunos casos de crecimiento asimétrico o compresivo de la glándula. La técnica habitual consta de los siguientes pasos:



**1.Incisión arciforme a 3cm del yugulum esternal.-** La incisión debe ser lo suficientemente amplia para una correcta exposición del tiroides, y por tanto ajustada al tamaño en cada caso. Más importante que su localización o su longitud es su simetría, ya que el resultado estético dependerá fundamentalmente de ésta.

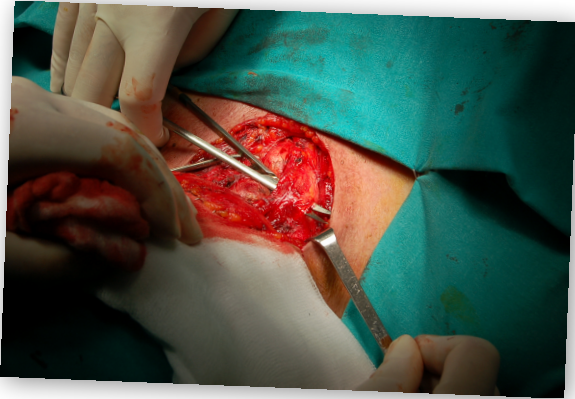


**2.Levantamiento del colgajo cutáneo-subcutáneo bajo el plano del platisma.-** La incisión se profundiza hasta cortar el platisma, que se eleva con el colgajo hasta el nivel aproximado del cartílago tiroides y se despega hacia abajo hasta el borde superior del manubrio esternal, para exponer la musculatura prelaríngea y la mitad medial de los esternocleidomastoideos.



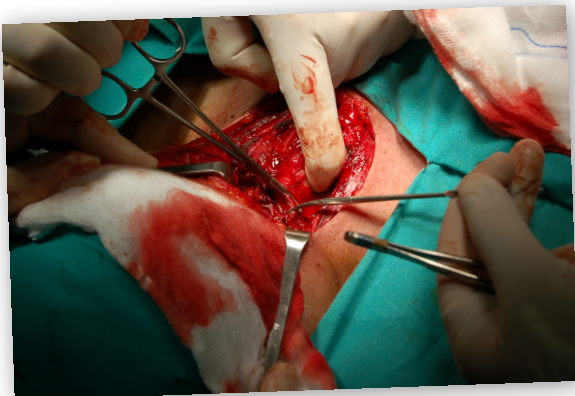


**3. Disección de los canales carotídeos.-** A continuación se despega la fascia cervical superficial de la media (ver Figura 2), para separar el esternocleidomastoideo de los músculos infrahioideos que cubren la glándula, y llegar en profundidad hasta el paquete neurovascular del cuello.



**4. Apertura y separación o sección de músculos prelaríngeos.-** Una vez localizado el paquete debe decidirse, en función del grado de exposición alcanzado, si se separarán o se seccionarán los músculos infrahioideos, que, en cualquier caso, deben separarse de la glándula continuando la disección entre la fascia cervical media y la cápsula tiroidea.

**5. Disección, ligadura y sección del pedículo superior.-** Tanto si se separan como si se ligan los músculos prelaríngeos, su separación de la cápsula debe ser suficiente para permitir la movilización de la glándula en sentido caudal para localizar su pedículo superior, que se disecciona, se secciona y se liga procurando no dañar el nervio laríngeo superior, para lo cual la ligadura debe realizarse lo más próxima posible al polo superior.



**6. Disección del ligamento de Berry.-** Una vez liberada la glándula de su fijación superior y de parte de su vascularización, debe continuarse la disección en sentido



caudal-craneal, ya que, de otra forma se podría lesionar el nervio recurrente a su entrada en la laringe, sobre todo si se trata de un laríngeo inferior no recurrente. Traccionando de la glándula en sentido medial se consigue la exposición de su cara posterior e interna, donde habrá que buscar la vena tiroidea media, la arteria tiroidea inferior, las glándulas paratiroides y el nervio recurrente. Por tanto este paso es el más importante de la intervención. Las referencias anatómicas más importantes además son las dos estructuras inconstantes (v. tiroidea media y a. tiroidea inferior), sobre todo la arteria, que marcará el cruce del nervio en el borde posterointerno del lóbulo y la separación entre las localizaciones más frecuentes de las paratiroides.



**7. Identificación y disección de los nervios recurrentes.-** Antes de hacer nada más deben identificarse los nervios recurrentes para evitar su lesión o ligadura inadvertida.



**8. Identificación, ligadura y sección de las arterias tiroideas inferiores, y de las venas tiroideas medias (si existen).-** Una vez localizado el trayecto del recurrente debe procederse a la ligadura y sección de los vasos que quedan unidos al lóbulo, y que suelen tener una íntima relación con el nervio. La ligadura de la arteria debe hacerse lo más distal posible (es decir, próxima a la glándula), ya que eso aumenta las posibilidades de no interrumpir la irrigación de las paratiroides.

9. **Búsqueda de glándulas paratiroides.**- Fundamental para no extirparlas con la pieza, ya que a veces quedan incluidas entre las fibras del ligamento de Berry o en la



cápsula. Habitualmente las paratiroides se encuentran fuera de la glándula, e incluso es más frecuente que, si no se ven durante la cirugía, sea porque están localizadas en el mediastino, intratímicas, o en el espacio retroesofágico. Es decir, lo más probable si no se han visto es que se hayan respetado, pero a pesar de ello es preciso tratar de identificarlas para asegurar su supervivencia. Si no es posible respetarlas en su

posición anatómica, o si su irrigación se ha comprometido, deben extirparse (caso de identificarse) para posteriormente trasplantarlas en el músculo esternocleidomastoideo.

10. **Separación del plano traqueo-esofágico, ligadura y sección de las venas**



**tiroideas inferiores.**- Una vez identificado el nervio recurrente hasta su entrada en la laringe, y ligados los vasos del lóbulo, se procede a la sección del ligamento de Gruber para separar la glándula de la tráquea. Si se trata de una hemitiroidectomía la intervención concluye con la sección de la glándula por su istmo y ligadura hemostática posterior. Si se trata de una tiroidectomía total se repiten todos

estos pasos en el lado contrario y se une la extirpación por la pared anterior de la tráquea para extraer la pieza en su totalidad.

**II. Hemostasia, drenajes y cierre-reconstrucción por planos.-** Si se



seccionaron los músculos prelaríngeos deben reconstruirse, y, en todo caso, se deja un drenaje aspirativo (no necesario según algunos autores<sup>21,22</sup>) y se procede al cierre por planos. El cierre cutáneo puede realizarse mediante sutura intradérmica o con puntos sueltos de monofilamento para lograr mejores resultados estéticos.

Tras la extirpación se procede a revisar la pieza quirúrgica por si ha quedado en ella alguna paratiroides de forma inadvertida, y se procesa para su estudio anatomopatológico.



## **VI. Técnicas alternativas.-**

Existen dos variantes técnicas de la tiroidectomía.

La primera es la **hemitiroidectomía**, que ha sido descrita con anterioridad en este mismo capítulo. Como veremos más adelante sus indicaciones pueden solaparse en el tratamiento de patologías benignas, pero sobre todo se centran en alteraciones unilaterales y, sobre todo, únicas en un lóbulo.

La segunda es la **tiroidectomía subtotal**. Con esta técnica se busca el doble objetivo de dejar tejido tiroideo funcional que teóricamente evite el tratamiento sustitutivo en patologías benignas, y proteger presuntamente el trayecto del nervio recurrente, las paratiroides y la arteria tiroidea inferior<sup>23</sup>.

Existen dos formas de tiroidectomía subtotal según si la localización del muñón residual es la porción superior del lóbulo, o la región posterior (para evitar el recurrente y las paratiroides). En cualquier caso esta técnica se está abandonando en la actualidad porque presenta claras desventajas sobre la extirpación total, de tal forma que la hipotética eliminación del tratamiento sustitutivo no la justifica, sobre todo teniendo en cuenta que en este momento no se acepta la realización de esta técnica con objeto de evitar el nervio y las paratiroides<sup>23</sup>.

Desventajas de la tiroidectomía subtotal<sup>24,25</sup>.

1. Dificulta el control postoperatorio al existir niveles de tiroglobulina producidos por el remanente (y que no existen en la tiroidectomía total).
2. Aumenta las posibilidades de reintervención en caso de resultados anatomopatológicos no congruentes con los estudios previos (relativamente frecuente en el caso de la patología tiroidea).
3. Dificulta la reintervención al producirse cambios cicatriciales en la región del muñón.
4. Aumenta las posibilidades de lesión recurrencial y paratiroidea en caso de reintervención (por la mayor dificultad técnica).

Otras variantes técnicas se describen como adaptación a distintas localizaciones de la lesión a extirpar, como por ejemplo la extensión intratorácica o la situación lingual, por defecto embriológico que causa la ausencia del descenso de la glándula a su posición definitiva.

En cuanto a la extensión intratorácica del bocio, es preciso destacar (aunque se tratará con más detalle más adelante) que la técnica cervical suele ser suficiente para su extracción, siendo precisa la esternotomía (o, preferiblemente, manubriotomía<sup>14</sup>) en una minoría de casos.

## **VII. Complicaciones de la tiroidectomía**

Las tasas de mortalidad han variado poco desde los tiempos de Halsted<sup>8</sup> y Dunhill<sup>10</sup>. Las series más largas respecto a complicaciones y mortalidad de esta cirugía corresponden a Gould<sup>26</sup>, Colcock<sup>27</sup> y Keminger<sup>28</sup>, informando de una mortalidad entre el 0 y el 0,19% y una morbilidad del 13-20%, atribuida a las siguientes complicaciones:

- A. Hipotiroidismo.- obviamente la extirpación de la glándula tiroides conlleva la desaparición de su función secretora, por lo que tras la cirugía ésta debe ser sustituida farmacológicamente. En todos los casos de tiroidectomía total, casi todos los de subtotal, y también algunos de hemitiroidectomía esta sustitución será necesaria, en el último caso no sólo para mantener la función hormonal, sino también para mantener bajos los niveles de TSH y así prevenir futuras alteraciones tiroideas<sup>29</sup>.
  
- B. Tormenta tiroidea.- la liberación masiva de hormona tiroidea durante la cirugía era una complicación muy temida antes de la aparición de los tratamientos antitiroideos y de la preparación prequirúrgica. Habitualmente se producía en pacientes con enfermedad de Graves-Basedow pero también puede verse con los adenomas tóxicos y el bocio multinodular. Actualmente es más una complicación de procesos sistémicos como las infecciones o la cetoacidosis, y cuando se da en el contexto de una cirugía tiroidea se manifiesta en forma de hipertermia, taquicardia, irritabilidad, temblor e incluso coma que se instauran en las primeras horas del postoperatorio o incluso durante la cirugía<sup>30</sup>. Su tratamiento es contrarrestar las acciones de las hormonas tiroideas con betabloqueantes, antitiroideos, yoduro potásico y lugol, e instaurar medidas de soporte para el estado hipermetabólico (sueroterapia, glucosa, oxígeno, sedación y reducción de la temperatura). Su aparición actualmente es rara en la práctica clínica de nuestro medio.

C. Complicaciones de la herida.- su incidencia está alrededor del 1% según las series<sup>31</sup>, las más frecuentes son el seroma, el hematoma y la infección de la herida. El adecuado control de la hemostasia, el cierre por planos evitando los espacios muertos y la antisepsia son fundamentales para evitar estas complicaciones. Otros eventos menos frecuentes son la cicatriz antiestética o hipertrófica y el queloide, que deben evitarse practicando incisiones limpias y simétricas, y escogiendo correctamente los medios de sutura (preferiblemente monofilamentos de 4/0, clips o suturas intradérmicas)<sup>14</sup>.

D. Lesión de la inervación laríngea.- la lesión de la rama externa del nervio laríngeo superior se produce en hasta el 5% de las tiroidectomías<sup>32</sup>, pero la escasez de su sintomatología hace que pase desapercibida. En este caso la contracción del haz oblicuo del cricotiroideo desplaza la región anterior del cartílago cricoides hacia el lado sano, lo que produce la desviación de la comisura posterior hacia el lado enfermo<sup>33</sup>. En caso de lesión bilateral se produce una laringe oblicua en la fonación, con escape de aire, pérdida de extensión vocal y fatiga<sup>34</sup>.

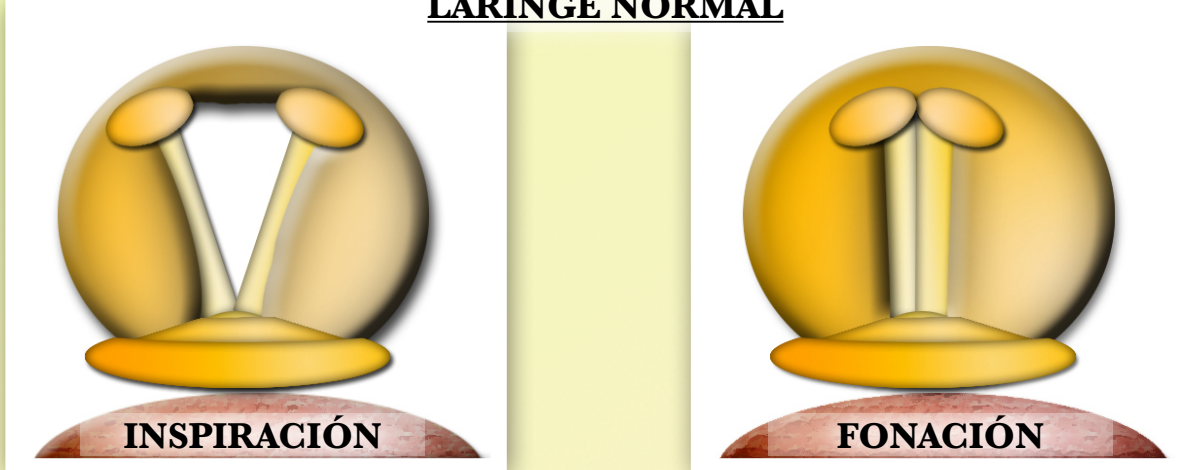
La lesión del nervio recurrente se manifiesta en forma de disfonía por escasa intensidad, disminución del tono, bitonalidad y escape aéreo. La cuerda queda en posición paramediana o, a veces, mediana, por la preponderancia del músculo cricotiroideo. Además se produce un acortamiento de la cuerda y una posición anómala del aritenoides, que queda adelantado y girado en sentido anterior<sup>33</sup>.

La lesión de ambos nervios produce una parálisis en posición intermedia o lateral con gran alteración vocal y deglutoria.

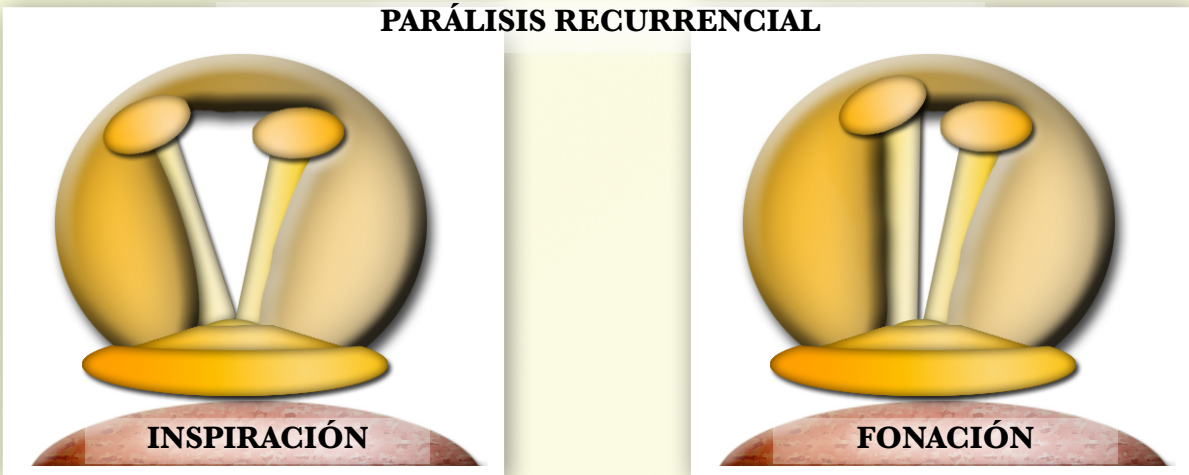
En la Figura 4 se representan las distintas posibilidades de lesión de la inervación laríngea durante la tiroidectomía.



**LARINGE NORMAL**



**PARÁLISIS RECURRENCIAL**



**PARÁLISIS DEL LARÍNGEO SUPERIOR**



**Figura 4.- Ejemplos de parálisis laríngeas posibles tras tiroidectomía**

La parálisis combinada (recurrente + laríngeo superior) produciría una situación similar a la recurrental pero con la cuerda en posición intermedia o lateral, inmóvil, con pérdida de aire y aspiración.

E. Hipocalcemia.- actualmente es la complicación más frecuente<sup>32</sup> y la que determina una mayor penalización en la estancia media de una técnica que, por otra parte, podría incluso practicarse en régimen de cirugía mayor ambulatoria si no fuera por esta eventualidad<sup>35,36</sup>.

Su incidencia<sup>37-40</sup> es del 20-40% según las series, y es permanente en aproximadamente el 5% de los casos.

Esta hipocalcemia se debe a un hipoparatiroidismo yatrógeno, que, como se ha descrito anteriormente, se produce por dos mecanismos durante la cirugía: por un lado la extirpación inadvertida de glándulas paratiroides, y por otro el compromiso de su vascularización al ligar la arteria tiroidea inferior para extirpar el tiroides.

La clínica del paciente con hipocalcemia postquirúrgica suele iniciarse con una situación de irritabilidad y parestesias peribucales y sobre todo en las puntas de los dedos<sup>41</sup>. Si realizamos una exploración física del paciente podremos observar los signos de tetania latente (Chvostek y Trousseau), y en el ECG apreciaremos un alargamiento de los intervalos QT y ST<sup>41-43</sup>. Además la disminución de la contractilidad miocárdica puede llevar a una situación de bradicardia, hipotensión, angina o insuficiencia cardíaca congestiva<sup>44</sup>.

Si el cuadro sigue progresando podremos observar, además de las alteraciones cardíacas, los efectos de la contracción del músculo liso en forma de laringospasmo, broncoespasmo y disfagia, y al final alucinaciones, convulsiones y tetania, que producirá la muerte por imposibilidad respiratoria<sup>41</sup>.

Su tratamiento se basa en el suplemento de calcio y vitamina D<sup>41</sup>.

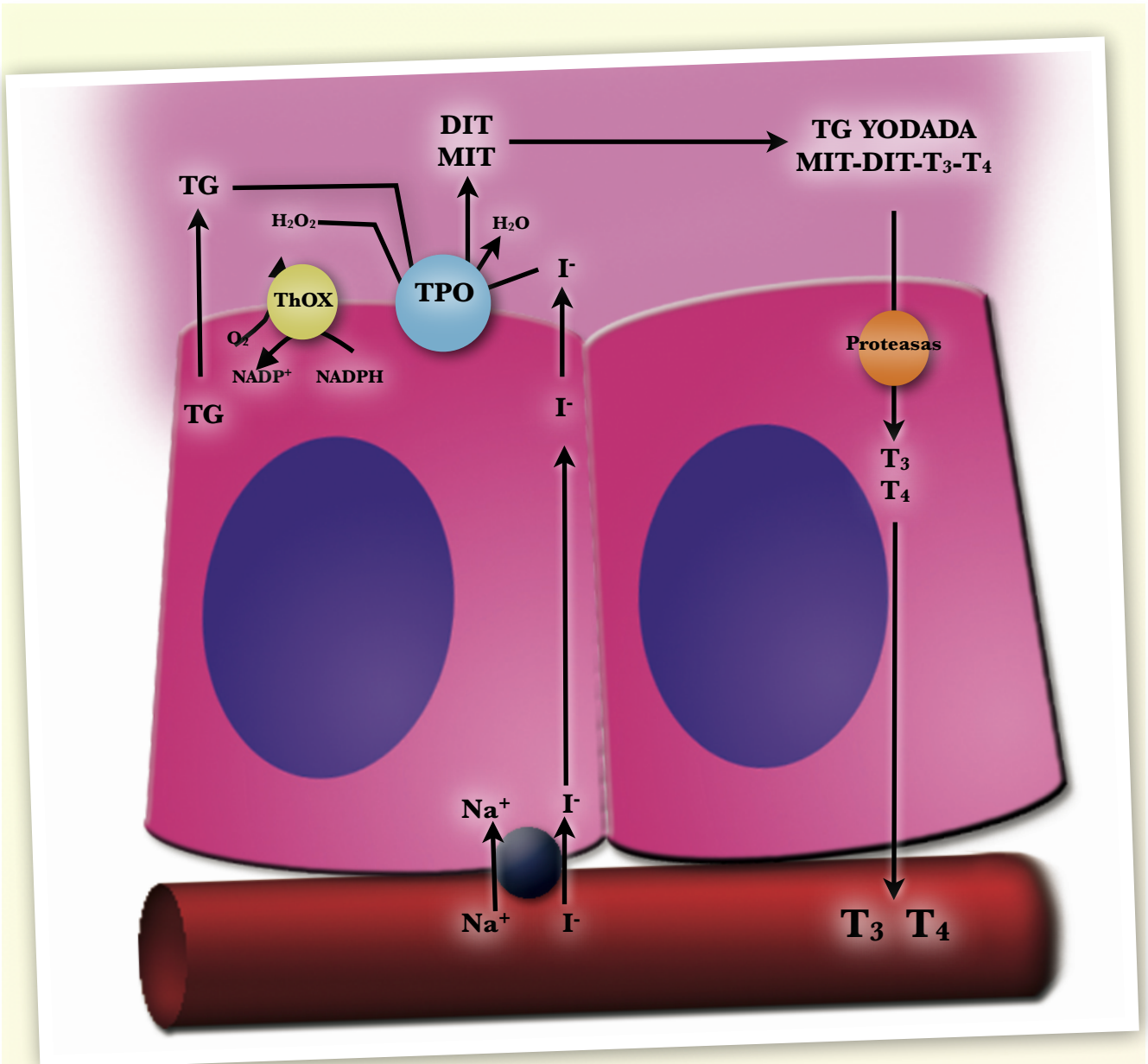
Más adelante se tratará con más detalle esta complicación puesto que supone el objeto de este estudio, por lo que no la describiremos aquí en mayor profundidad.



## ***Fisiología de las glándulas tiroideas y paratiroides***

Evidentemente, la creación de un modelo que explique el comportamiento del calcio en el postoperatorio de la tiroidectomía, en una situación de hipoparatiroidismo inducido por la intervención, ha de basarse en el conocimiento, al menos esquemático (puesto que se considerará el sistema en su totalidad, y no como la suma de sus partes por separado) del metabolismo del calcio/fósforo. En este apartado trataremos de identificar los mecanismos de regulación de este metabolismo, que servirán de fundamento al entendimiento, tanto del problema estudiado (hipocalcemia), como de su predicción a partir del modelo propuesto.

De forma paralela, y, aunque no es objetivo de este trabajo la descripción precisa del funcionamiento de las glándulas tiroideas y paratiroides, sí que parece conveniente el conocimiento básico de su fisiología, sus funciones y su regulación antes de abordar el planteamiento de una actitud quirúrgica que, si bien actualmente viene recomendada e indicada por un endocrinólogo, debe ser valorada en términos de rentabilidad terapéutica por el otorrinolaringólogo, que por tanto precisa conocer, no solo la técnica para su extracción, sino también las razones que llevan a ella, y las alteraciones que producirá consecuentemente.



**Figura 5.- Esquema de la síntesis y liberación de hormonas tiroideas. Se muestra la síntesis en el lado izquierdo de la Figura, y la liberación en el lado derecho.**

El transporte de la tiroglobulina (TG) y las hormonas tiroideas (T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub>) a través de las membranas se produce por exocitosis y pinocitosis respectivamente.

**TG** (tiroglobulina); **ThOX** (generador de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>); **TPO** (tiropoxidasa); **DIT** (diyodotirosina); **MIT** (monoyodotirosina).

## **I. FISIOLÓGÍA DE LA GLÁNDULA TIROIDES.-**

### **A. Síntesis y liberación.-**

Para la **formación de las hormonas tiroideas** (como se puede ver esquemáticamente en la Figura 5), son elementos fundamentales el yodo y la tiroglobulina, una proteína derivada del cromosoma 8 en los humanos<sup>45</sup>.

La tiroglobulina es formada en la superficie del retículo endoplasmático e introducida posteriormente en la luz del mismo donde interactúa con chalonas para iniciar su conformación tridimensional. A partir de allí se deriva al aparato de Golgi donde sufre distintas modificaciones y se incluye en vesículas de transporte hacia la membrana apical de la célula folicular<sup>46</sup>.

El yodo circulante por la sangre es captado por la membrana basal de la célula mediante transporte activo a través de una bomba de  $I^-$  que incluye también  $Na^+$ , y concentrado entre 20 y 50 veces en el citoplasma<sup>47-49</sup>, dependiendo de la disponibilidad de yodo y de la actividad de la glándula<sup>49</sup>. De hecho, el tiroides es capaz de captar el 20% del yodo presente en la sangre en cada paso<sup>50</sup>.

Para que la unión entre estos dos elementos sea efectiva, es necesaria la colaboración de una enzima llamada Tiroperoxidasa<sup>46</sup>, que oxida el yodo empleando  $H_2O_2$  y lo une a los residuos de tirosina de la tiroglobulina, dando como resultado la reducción de moléculas de NADPH y la producción de  $H_2O$  como producto de la reacción<sup>51-54</sup>. A partir de aquí los residuos de tirosina yodada sufren un proceso de acoplamiento (catalizado por la tiroperoxidasa<sup>46</sup>) para dar las hormonas tiroideas (2 diyodotirosina =  $T_4$ ; 1 monoyodotirosina + 1 diyodotirosina =  $T_3$ ).

En cualquier caso este proceso de yodación sólo afecta a algunos residuos de tirosina, de tal forma que, en estado maduro, la tiroglobulina yodada contiene entre el 0,5 y el 1% de yodo, constituyéndose en su interior aproximadamente 5 DIT, 5 MIT, 2,5  $T_4$  y 0,7  $T_3$ <sup>54</sup>.

Tanto la tiroglobulina secretada por la célula folicular como la yodada se concentran en el folículo mediante un proceso activo de extracción de H<sub>2</sub>O, constituyendo un material coloide que se recambia a un ritmo del 1% cada día<sup>55</sup>, dependiendo de la actividad de la glándula (a mayor actividad más recambio y menos almacenaje).

La **liberación de las hormonas tiroideas** comienza con la inclusión de moléculas de tiroglobulina en la célula mediante pinocitosis. A partir de aquí la proteína puede ser incluida en lisosomas<sup>56-60</sup> donde se rompen los enlaces peptídicos mediante proteasas dando lugar a T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub>, o liberadas directamente a la sangre a través de la membrana basolateral<sup>61-62,64</sup>.

La mayor parte de la hormona secretada (90%) es T<sub>4</sub>, pero ésta puede sufrir la desyodación de uno de sus restos de tirosina para convertirse en T<sub>3</sub> una vez en el torrente sanguíneo<sup>63</sup>, por lo que a los órganos diana llega aproximadamente un 70% de T<sub>4</sub> y un 30% de T<sub>3</sub>.

Ambas tienen una gran afinidad por proteínas plasmáticas (sobre todo por la **globulina fijadora de tiroxina**, a la que se une el 80%), por lo que su liberación es lenta a los órganos diana. Sin embargo la T<sub>3</sub> tiene una afinidad mucho menor que la T<sub>4</sub>, por lo que, a pesar de ser sintetizada en mucha menor cantidad, llega con mucha mayor facilidad a las células diana.

Los efectos de estas hormonas son, por tanto, lentos, observándose los primeros cambios metabólicos inducidos por la T<sub>4</sub> en unas 48h, y los de la T<sub>3</sub> en unas 12h. La acción es máxima a los 10-12 días para la primera y 2-3 días para la segunda, y su vida media es de unos 15 días, aunque se siguen apreciando efectos 6-8 semanas después<sup>63</sup>.

## **B. Efectos.-**

**Efectos metabólicos:** aumentan la glucólisis, la gluconeogénesis, la absorción glucídica intestinal y la secreción de insulina. También aumenta la lipogénesis y la lipólisis, aumentando el gasto energético, la temperatura corporal y el nivel de ácidos grasos en la sangre, aunque, al incrementar la utilización de lípidos por las células, reduce los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos. Además aumentan la síntesis de enzimas, por lo que pueden llevar a un déficit vitamínico si se encuentran en exceso<sup>63</sup>.

Su efecto metabólico lleva a un incremento del metabolismo basal y del consumo de oxígeno<sup>65</sup>. Consecuentemente su tendencia hipermetabólica tiene un efecto de disminución del peso corporal, aunque, al aumentar también el apetito, este efecto puede compensarse<sup>63</sup>.

**A nivel cardiovascular** produce vasodilatación cutánea (para perder el exceso de calor) y casi generalizada, por lo que aumenta el gasto cardíaco y la presión sanguínea sistólica (disminuyendo la diastólica por la vasodilatación)<sup>63</sup>.

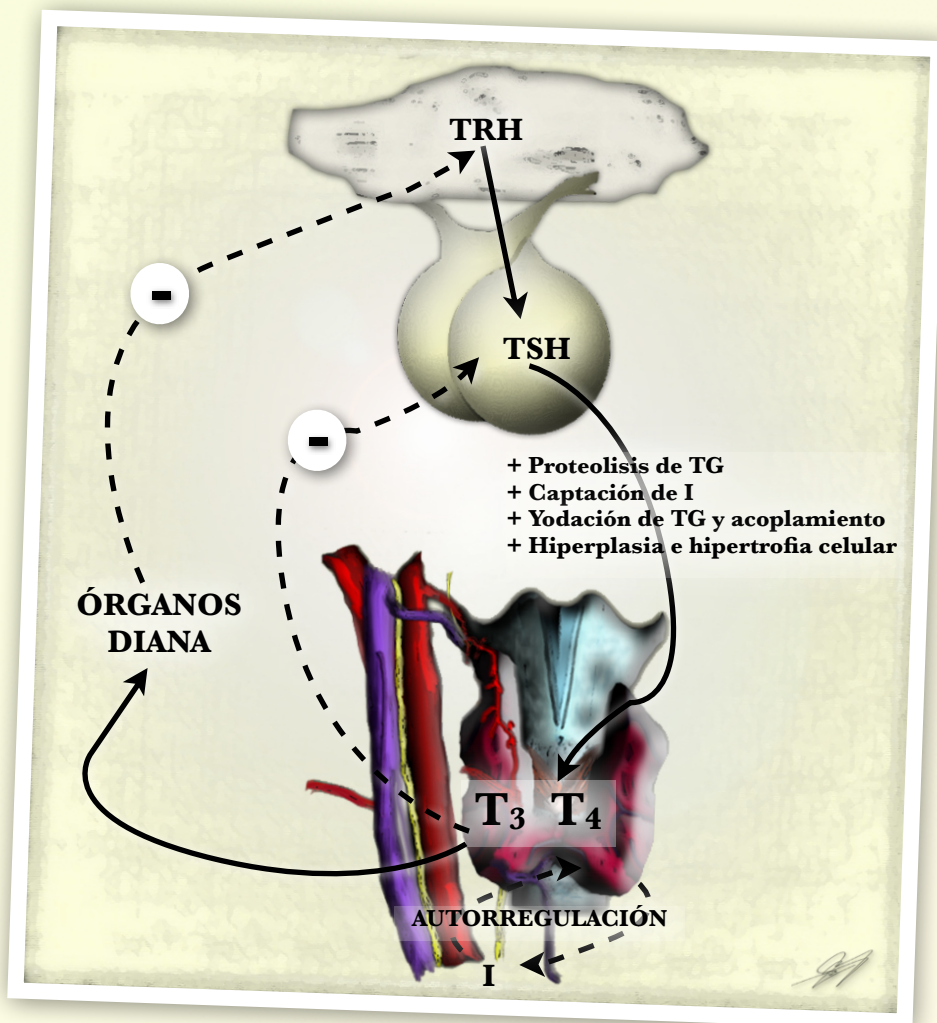
Directamente sobre el miocardio inducen un aumento de la contractilidad y de la frecuencia cardíaca, por un lado por la activación de genes codificadores de miosina y de ATPasas Calcio dependientes, y por otro por el aumento de la sensibilidad a las catecolaminas<sup>66</sup>.

**Sobre el aparato digestivo** produce un aumento de la secreción exocrina y del tránsito intestinal<sup>63</sup>.

**Sobre el sistema neuromuscular**, por un lado produce hiperactividad neuronal y muscular, pero si se encuentra en exceso acaba produciendo debilidad y cansancio continuos<sup>67</sup>. Además ejercen funciones cruciales en el desarrollo del sistema nervioso, entre otras la activación del gen de la mielina<sup>68,69</sup>.

**Sobre el resto de hormonas**, por un lado aumenta su secreción, pero por otro aumenta también su utilización y su catabolismo. En el caso de la función sexual, tanto la hiperfunción como la hipofunción tiroidea la imposibilitan u obstaculizan<sup>67</sup>.

### C. Regulación.-



**Figura 6.- Esquema de la regulación de la secreción de hormonas tiroideas.**

Las líneas continuas se refieren a procesos activadores y las discontinuas a procesos inhibidores.

**TG** (tiroglobulina); **I** (yodo); **TRH** (hormona liberadora de tirotropina); **TSH** (hormona estimulante del tiroides).



Como se puede ver en la Figura 6, el eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo se regula mediante retroalimentación negativa, de tal forma que la hormona liberadora de tirotropina (TRH) secretada por el hipotálamo induce la liberación de hormona estimulante del tiroides (TSH) mediante un receptor que emplea fosfolípido C como segundo mensajero<sup>63</sup>.

La TSH se une en la célula folicular a receptores vinculados a una acción adenilato-ciclasa, que liberan AMP cíclico (AMPC)<sup>70</sup>, segundo mensajero que realiza la activación de todas las funciones estimuladas por la TSH.

Cuando disminuye la cantidad de yodo, la célula folicular aumenta su sensibilidad a la TSH, y por tanto la glándula tiende a crecer por la excesiva producción de coloide (tiroglobulina que no puede yodarse por la escasez de este elemento) y por la hiperplasia inducida por la hormona. Este es el mecanismo del bocio coloide endémico<sup>67</sup>.

Cuando la cantidad de yodo disponible aumenta bruscamente, la glándula pone en marcha el mecanismo de autorregulación representado en la Figura 6, y que tiene el nombre de fenómeno de Wolff-Chaikoff<sup>71</sup>, por el que, de forma transitoria, la síntesis de hormonas se detiene hasta que puede adaptarse correctamente la captación de yodo a la nueva situación. Este es el fundamento de la utilización del lugol en el preoperatorio de los bocios hiperfuncionantes<sup>18</sup>.

Las hormonas tiroideas tienen un efecto de inhibición de la secreción de TSH disminuyendo la fabricación de subunidades alfa y beta de la hormona mediante la reducción de la expresión de sus genes codificadores<sup>72-74</sup>. Además, cuando el nivel de hormonas tiroideas se eleva se produce una insensibilización de la hipófisis anterior al efecto de la TRH por la reducción de receptores para la misma, y el estado de hipermetabolismo inducido disminuye asimismo la propia síntesis de TRH<sup>63</sup>.

El factor (externo al eje) estimulante de la secreción de TRH mejor conocido es el descenso de la temperatura<sup>75,76</sup>, y el factor (externo al eje) inhibidor es la somatostatina<sup>77,78</sup>.

En cuanto a los factores que interfieren con la síntesis<sup>53</sup> y regulación<sup>79</sup> de las hormonas tiroideas, cabe destacar el propiltiouracilo y el metimazol, que inhiben la yodación y el acoplamiento, el perclorato, que inhibe el transporte de yoduro, el ácido hipoyodoso que inhibe la desyodación de la T<sub>4</sub>, el litio y la citocalasina, que inhiben la reabsorción de coloide, la dinitrotirosina, que inhibe la desyodación de DIT y MIT, y el yoduro (I<sup>-</sup>), que inhibe la reabsorción de coloide y la proteólisis. La dopamina tiene un efecto inhibidor del eje, y la adrenalina un efecto activador.

**II. FISIOLÓGÍA DE LAS GLÁNDULAS PARATIROIDES. METABOLISMO DEL CALCIO/FÓSFORO.-**



**Figura 7.- Esquema de las acciones de la PTH y la vitamina D sobre el metabolismo del calcio (desarrollado en el texto).**

Las líneas continuas muestran transformaciones de la vitamina, las punteadas muestran efectos inhibidores, las líneas discontinuas muestran efectos activadores, y las flechas en azul representan efectos directos de las hormonas en órganos diana.

**II.a.- El calcio** es un ion de gran importancia en el organismo por sus acciones sobre los sistemas neuromuscular y cardiovascular (entre otras), que merece una regulación tan estrecha dadas las graves implicaciones que sus alteraciones pueden provocar.

La mayor parte del calcio se encuentra en el interior de la matriz ósea (99%), donde integra el mineral que aporta rigidez y resistencia al hueso. El 1% restante se encuentra sobre todo en el espacio extracelular y, en menor medida, en el interior de las células<sup>80</sup>.

Además del reservorio óseo, el calcio es absorbido de la dieta sobre todo a nivel de yeyuno y duodeno.

En los líquidos extracelulares el calcio circula unido a proteínas plasmáticas (45%), sobre todo albúmina, el 10% unido a amortiguadores iónicos (citratos, fosfatos...), y el resto constituye el calcio iónico, que es el capaz de realizar sus distintas acciones. Por esta razón es preciso corregir el nivel de calcio total obtenido en las analíticas rutinarias por el de las proteínas plasmáticas (o mejor, con la albúmina)<sup>81</sup>. Más adelante se explicarán las limitaciones y las peculiaridades de esta estimación.

Además de la integración en la matriz ósea, el calcio puede salir del torrente sanguíneo a través de la orina, sufriendo filtración glomerular y, según la influencia hormonal (PTH y vitamina D), reabsorción tubular proximal o distal.

Por tanto, la entrada de calcio en la sangre se realiza a partir de.-

- Absorción intestinal
- Resorción ósea
- Reabsorción tubular renal (proximal o distal)

Por otro lado, la salida de calcio de la sangre se produce por.-

- Excreción intestinal (falta de absorción)
- Captación ósea
- Captación celular para procesos metabólicos
- Excreción renal

Además de su función como integrante del hueso, podemos destacar los siguientes efectos<sup>80</sup>.-

- 📍 **Sobre el sistema neuromuscular y glandular** el calcio asume funciones de vital importancia activando la unión de las proteínas contráctiles y permitiendo la relajación muscular, contribuyendo a la excitabilidad celular, y actuando en la liberación de hormonas, enzimas y distintas sustancias por exocitosis, mecanismo para el que es precisa la presencia del ion.
- 📍 **Sobre el sistema cardiovascular** actúa en el acoplamiento entre excitación y conducción en el músculo cardíaco, y además tiene efectos en la contracción y dilatación vascular.
- 📍 **Otros efectos** del calcio son la acción sobre la coagulación sanguínea y la función sobre la adherencia celular y la integridad de las mucosas.

Como se puede ver esquemáticamente en la Figura 7, la vitamina D y la Paratohormona (PTH) son los principales elementos reguladores del metabolismo del calcio. Haremos mención testimonial al final de este capítulo de una tercera hormona, la calcitonina, secretada por el propio tiroides, y que tiene efectos no demasiado relevantes en el ser humano, en general opuestos a los de la PTH.

**II.b.- La vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol)** se sintetiza a partir de esteroides precursores mediante una transformación mediada por la radiación ultravioleta, y que por tanto ocurre en la piel<sup>82,83</sup>, o se ingiere en la dieta formando parte de diversos alimentos. Sin embargo este compuesto es inactivo, y debe sufrir dos transformaciones antes de poder ejercer sus efectos metabólicos<sup>84</sup>.

La primera transformación ocurre en el hígado, donde se hidroxila en la posición 25, dando como producto el 25-hidroxi-colecalfiferol, y la segunda en el riñón, dando el producto final activo: ***1-25-dihidroxi-colecalfiferol***.

Aunque el aporte de colecalfiferol en la dieta y la exposición solar varían significativamente, los niveles de este producto activo se mantienen constantes, no solo por la implicación, como luego veremos, de la PTH y el nivel de calcio en su regulación, sino también por la inhibición que el 25-dihidroxi-colecalfiferol ejerce directamente sobre la enzima hidroxilasa que lo produce, de tal forma que sus niveles se mantienen también constantes<sup>84</sup>. Por tanto este producto supone un mecanismo de regulación lento del metabolismo del calcio, como se puede apreciar en los estados carenciales de la vitamina.

Como se puede ver en la Figura 7, el metabolito activo de la vitamina D<sub>3</sub> ejerce distintas funciones:

- 🔊 **Sobre el intestino.-** induce la formación de varias proteínas que captan el calcio ingerido en la dieta y lo transportan al interior de la célula intestinal<sup>85</sup>. Este efecto no se refleja de forma inmediata en los niveles plasmáticos de calcio, pero se mantiene durante varias semanas a pesar de la supresión de la vitamina. De forma paralela la absorción de fosfatos aumenta en el intestino<sup>84,86</sup>.
- 🔊 **Sobre el riñón.-** la forma final de la vitamina (y no sus precursores)<sup>87</sup> tiene efectos renales que conllevan el aumento de la reabsorción proximal de calcio y fósforo, compensando, en el caso de este último elemento, el efecto fosfatúrico de la PTH<sup>86</sup>.
- 🔊 **Sobre el hueso.-** favorece el recambio óseo<sup>86,88,89</sup> induciendo el reclutamiento y la diferenciación de células precursoras de osteoclastos<sup>90</sup>. También los osteoblastos tienen receptores para la vitamina D<sub>3</sub>, produciendo distintas proteínas que intervienen en la resorción ósea<sup>91</sup>.
- 🔊 **Sobre la prevención de enfermedades neoplásicas.-** se ha descrito el efecto de la vitamina sobre la prevención de enfermedades autoinmunes y neoplásicas, actuando como un mediador de la respuesta inflamatoria<sup>86,91,92</sup>.

**II.c.- La Paratohormona (PTH)** es un polipéptido de 84 aminoácidos descrito por primera vez en 1970 en vacas<sup>93</sup>, cuya función radica principalmente en los 34 primeros del extremo N-terminal<sup>94</sup>, pero cuya acción principal era conocida desde mucho antes<sup>12</sup>.

Secretada por las glándulas paratiroides, la hormona está presente en la sangre en distintas formas dependiendo del nivel de calcio, de tal modo que la variante activa es predominante en situación de hipocalcemia, mientras que en situaciones de hipercalcemia la forma secretada mayoritariamente es el fragmento C-terminal o tradicionalmente considerado no activo<sup>94</sup>.

Una vez en la sangre la PTH intacta sufre un metabolismo hepático que la convierte en fragmentos N-terminales que son rápidamente degradados<sup>95</sup>, y C-terminales que pueden reaparecer en la sangre<sup>96</sup>. De hecho la fuente más importante de estos fragmentos es precisamente el hígado, y no las glándulas paratiroides<sup>94</sup>. Además de la proteólisis hepática, tanto la hormona intacta como los fragmentos C-terminales sufren excreción renal<sup>97</sup>. Por tanto este producto supone un verdadero mecanismo rápido de control del nivel de calcio, manteniéndose niveles de PTH circulantes tras la abolición de la función paratiroidea durante menos de 15 minutos.

👤 **Sobre el intestino.-** la PTH induce un aumento de la absorción de calcio y fosfatos mediante la activación de la 1- $\alpha$ -hidroxilasa renal, que promueve la activación de la vitamina D<sub>3</sub>, responsable última de estos efectos<sup>98</sup>, como se ha comentado anteriormente. Sin embargo algunos estudios atribuyen un posible efecto de la PTH directamente sobre las células intestinales<sup>94</sup>, que, en cualquier caso, expresan receptores para la hormona<sup>99</sup>.



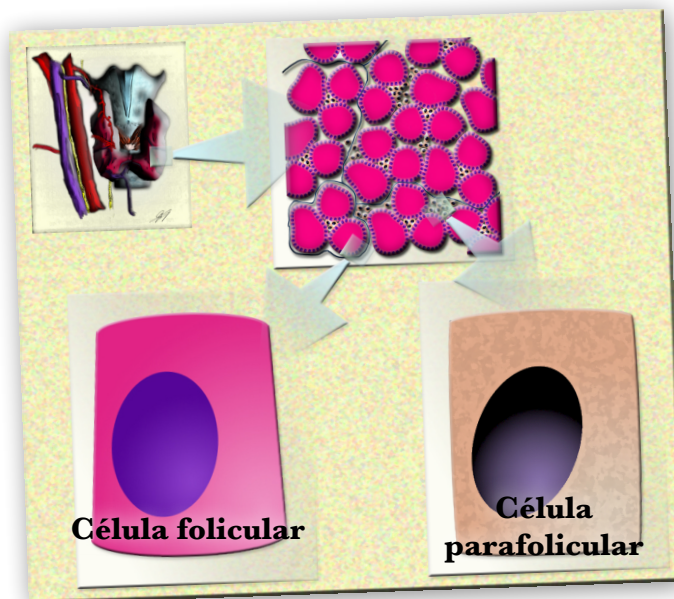
📍 **Sobre el riñón.**- la forma intacta de la hormona y los fragmentos N-terminales<sup>94</sup> tienen efectos renales que conllevan el aumento de la reabsorción distal de calcio<sup>100</sup> y de la excreción de fósforo<sup>101</sup>, oponiéndose, en el caso de este último elemento, el efecto antifosfatúrico de la vitamina D<sub>3</sub>. Además, el aumento de la activación de la propia vitamina por la PTH potencia la acción hipercalcemiantes de la hormona.

📍 **Sobre el hueso**<sup>94,102,103</sup>.- acelera la resorción ósea actuando sobre los osteoclastos a través de la activación de la secreción de proteínas estimulantes de la proliferación y diferenciación de sus precursores, a cargo de los osteoblastos, que poseen receptores para la hormona. Los osteoclastos también tienen receptores para la PTH, pero aparentemente las acciones óseas dependen mayoritariamente de los presentes en los osteoblastos<sup>94</sup>.

Recientemente el estudio de receptores específicos para los fragmentos C-terminales de la hormona ha aumentado el interés suscitado por éstos, anteriormente considerados inactivos, y ha llevado la investigación a un punto en el que podemos hablar de un efecto en cierto modo antagónico de estos restos respecto a la hormona intacta o sus extremos N-terminales. De esta forma los fragmentos C-terminales, cuya liberación es estimulada por la hipercalcemia (al contrario que la hormona intacta o los N-terminales), actuarían inhibiendo la resorción ósea y regulando el balance óseo en situaciones de hiper y normocalcemia<sup>94</sup>.

Una tercera hormona relacionada con el metabolismo del calcio fue descrita por Copp<sup>13</sup> en 1962, con efectos contrarios a la PTH y que se descubrió al inducir hipercalcemia en perros y apreciar una respuesta hipocalcémica transitoria precoz, más rápida incluso que la producida tras la paratiroidectomía total. Sin embargo hasta un año más tarde no se atribuyó la secreción de la nueva hormona al propio tiroides<sup>104</sup> (y no a las paratiroides, como pensó Copp).

**II.d.- La calcitonina** es un polipéptido de 32 aminoácidos sintetizado por las células parafoliculares del tiroides (células C), caracterizadas por un citoplasma amplio no teñido<sup>105</sup>, y derivadas embriológicamente de ectodermo de la cresta neural<sup>105</sup>.



Su secreción está directamente controlada por los niveles séricos de calcio, de tal forma que cuando éstos son altos la liberación de calcitonina se aumenta, y cuando son bajos se reduce.

Sus efectos en el humano son menos importantes que los de la vitamina D y la PTH, puesto que no se aprecian alteraciones en el metabolismo del calcio en pacientes tiroidectomizados y con niveles de

calcitonina indetectables<sup>80</sup>, pero, en general, se oponen (aunque no de forma global) a los de la paratohormona en el hueso, inhibiendo la resorción por acción directa sobre los osteoclastos, que tienen receptores para ella<sup>106</sup>. Sin embargo no inhiben la captación de calcio hacia el hueso inducida por la PTH. En el riñón, la calcitonina favorece la excreción de calcio, fosfato y sodio<sup>106</sup>.



## ***Indicaciones de la tiroidectomía total. Consideraciones previas a la cirugía.***

Una vez conocidos los aspectos básicos de la fisiología y la anatomía tiroideas, así como los elementos prácticos para la realización de la cirugía sobre la glándula y las implicaciones posteriores de este tipo de intervenciones, debemos conocer las situaciones concretas que nos llevan a su realización, y las consideraciones que debemos plantearnos antes de llegar al quirófano.

En general hay varias situaciones que nos llevan a la realización de una tiroidectomía.-

- 1. Hipertiroidismos resistentes al tratamiento médico.**
- 2. Tumores del tiroides (benignos o malignos).**
- 3. Crecimientos compresivos.**

En determinadas circunstancias se pueden practicar tiroidectomías por motivos preferentemente estéticos o con fines diagnósticos, pero estas indicaciones son raras en nuestro medio, por lo que nos centraremos en las tres situaciones mencionadas anteriormente.

## I. INDICACIONES EN LA TIROTOXICOSIS (tiroidectomía total)

- Ineficacia del tratamiento con antitiroideos.
- Intolerancia o contraindicación del tratamiento con antitiroideos.
- Ineficacia o contraindicación del tratamiento con I<sup>131</sup>.
- Bocios de gran tamaño (compresión).
- Necesidad de corrección rápida.
- Sospecha de tumor maligno (Tabla I).

## II. INDICACIONES EN LOS TUMORES BENIGNOS

- **Nódulos hiperfuncionantes**<sup>107</sup> (hemitiroidectomía)
  - Aumento de tamaño sintomático o recurrente.
  - Hipertiroidismo enmarcado en alguna de las indicaciones anteriores.
  
- **Nódulos no hiperfuncionantes**<sup>107</sup>
  - PAAF no diagnóstica en dos ocasiones seguidas (hemitiroidectomía).
  - PAAF diagnóstica para carcinoma papilar (tiroidectomía total).
  - PAAF sospechosa de carcinoma papilar.
  - PAAF con resultado citológico indeterminado (neoplasia de células de Hürthle o neoplasia folicular)

- **Bocio multinodular** (tiroidectomía total)

- Sospecha de tumor maligno (Tabla I).
- Nódulos con características enmarcadas en las indicaciones anteriores.
- Crecimiento compresivo o rápido.

En el caso del bocio multinodular pueden practicarse tiroidectomías parciales (hemitiroidectomía con o sin istmectomía) si los nódulos se circunscriben a un solo lóbulo o al istmo, dejando el lóbulo sano para evitar en lo posible la necesidad de una sustitución hormonal. El uso de la tiroidectomía subtotal es objeto de controversia, como se indicó anteriormente, ya que, además de las desventajas descritas en el apartado de las técnicas quirúrgicas, en este caso la proporción de recurrencias es muy elevada empleando esta intervención<sup>107</sup>.

**TABLA I. INDICADORES DE MALIGNIDAD**

- Crecimiento rápido
- Parálisis de una cuerda vocal
- Dolor
- Fijación a estructuras contiguas
- Adenopatías
- Edad extrema
- Varón con nódulo solitario
- Antecedentes de radiación
- Antecedentes familiares

### III. INDICACIONES EN LOS TUMORES MALIGNOS

Como se ha visto, los pacientes con sospecha de malignidad tienen indicación quirúrgica<sup>108</sup>. Sin embargo la situación es muy distinta en cuanto a pronóstico y expectativas del tratamiento según la extirpe y la extensión del tumor a tratar.

□ **El carcinoma papilar de tiroides** constituye el 65-80% de los tumores malignos del tiroides y el 90% de los tumores malignos del tiroides en niños. En un 6% se encuentran antecedentes de radiación. Su incidencia es mayor en mujeres de 40-60 años. Tiene tendencia a la multifocalidad, y presenta adenopatías al diagnóstico en el 50% de los casos<sup>109</sup>.

**Macroscópicamente** es una tumoración a veces multifocal, no encapsulada, de tamaño muy variable y color blanco grisáceo. Tiende con facilidad a la invasión linfática intra y extratiroidea, así como del parénquima circundante. Suele presentar áreas de calcificación y cambios quísticos<sup>110</sup>.

**Microscópicamente** deriva de las extirpe folicular, pero sus células tienen un núcleo vesicular (claro), hipocromático y sin nucleolos, a veces hendido. Tiende a crecer en papilas, a veces presenta cuerpos de Psammoma, y no presenta cápsula<sup>110</sup>.

**Su comportamiento biológico** les hace tener un crecimiento lento pero continuo. Tienden a invadir linfáticos intra y extratiroideos y por tanto a dar adenopatías frecuentes, y menos frecuentemente metástasis. El pronóstico es bueno (90% supervivencia a los 20 años)<sup>109</sup>.

**Su tratamiento quirúrgico** en nuestro servicio es la tiroidectomía total, aunque en tumores de menos de 1cm y en microcarcinomas encontrados en piezas extirpadas por otro motivo puede bastar con la exéresis parcial dado el buen pronóstico de esta lesión<sup>111</sup>. Si existen adenopatías es preciso realizar un vaciamiento cervical funcional central y de las áreas II a la V. Si no, no se realiza vaciamiento. El vaciamiento radical o profiláctico no mejora el pronóstico<sup>111-112</sup>.

□ **El carcinoma folicular de tiroides** constituye el 5-15% de los tumores malignos del tiroides. Más frecuente en mujeres de 60-70 años. Se presenta en dos formas de distinto pronóstico: mínimamente invasivo y extensamente invasivo. En general aparece como un nódulo frío único, sin adenopatías, de tal forma que las metástasis a distancia pueden ser la manifestación inicial<sup>109</sup>.

**Macroscópicamente** aparece bien como un nódulo gris-pardo o rosado, encapsulado y de aproximadamente 1cm (mínimamente invasivo), o sin cápsula, invadiendo tejidos adyacentes (invasivo). Tiende a infiltrar el parénquima circundante. Suele presentar áreas de fibrosis central y calcificaciones<sup>110</sup>.

**Microscópicamente** también deriva de la extirpe folicular, con células más o menos diferenciadas con crecimiento folicular más o menos definido. La arquitectura tisular suele ser hiper celular (o microfolicular), puede haber una cápsula mal definida, en todos los casos incompleta, y áreas de fibrosis y calcificación<sup>110</sup>.

**Su comportamiento biológico** tiende a un crecimiento lento pero continuo, con invasión de vasos y tejidos peritiroideos, por lo que son frecuentes las metástasis y menos las adenopatías. Su pronóstico varía según el tamaño, la diseminación, la extensión y la diferenciación<sup>109</sup>.

**Su tratamiento quirúrgico** es idéntico al del carcinoma papilar.

□ **El carcinoma medular de tiroides** supone el 5-10% de los tumores malignos del tiroides. Más frecuente en pacientes de edad avanzada. Sus características principales son: la capacidad de secretar calcitonina (ya que derivan de la extirpe parafolicular), la presencia en su interior de un estroma amiloideo, y la posibilidad, en el 20-25% de los casos de asociación a neoplasias endocrinas múltiples (MEN IIa y MEN IIb)<sup>113</sup>. Suele presentarse como una masa firme, indolora y de crecimiento lento acompañada de adenopatías<sup>110</sup>. A veces se manifiestan en el contexto de la neoplasia endocrina múltiple, detectándose además de la secreción de calcitonina, VIP (que produce diarreas), ACTH, MSH, prostaglandinas, etc<sup>113</sup>.

**Macroscópicamente** se caracterizan por ser tumoraciones multifocales (sobre todo en las formas familiares) o únicas (esporádicos), no encapsuladas, de tamaño muy variable y color gris pálido a tostado. Suelen presentar áreas de calcificación puntiforme<sup>110</sup>.

**Microscópicamente** se observan células poligonales o fusiformes en nidos o bandas, con áreas de necrosis, hemorragia y calcificación posibles. No se encuentra cápsula, y aparece un estroma amiloide característico<sup>110</sup>.

**Su comportamiento biológico** tiende a un crecimiento lento pero continuo, con invasión de vasos linfáticos y sanguíneos, por lo que son posibles tanto las adenopatías como las metástasis a distancia (aunque éstas lo son en menor medida)<sup>110</sup>. Son datos de mal pronóstico la edad avanzada, la presencia de diarreas y el estadio avanzado<sup>113</sup>. En cuanto a los tipos, el esporádico representa el 80% de los casos (suele ser unicéntrico y aparecer en pacientes de edad avanzada), la forma familiar no asociada a MEN es el tipo hereditario de mejor pronóstico y la asociada a MEN IIb es la de peor pronóstico<sup>113</sup>.

**Su tratamiento quirúrgico** es la tiroidectomía total (precedida de la actuación, de existir, sobre los tumores suprarrenales), y, debido a la imposibilidad del tratamiento con I<sup>131</sup> de rescate y a la frecuente extensión loco-regional, el vaciamiento cervical profiláctico está más indicado en estos casos<sup>114</sup>.



□ **El carcinoma anaplásico de tiroides** supone <5% de los tumores malignos del tiroides. Es más frecuente en mujeres de 60-65 años. Suele presentarse como una masa de crecimiento rápido y dolorosa, acompañada de disfagia, disfonía y disnea<sup>114</sup>.

**Macroscópicamente** se caracteriza por ser una masa irregular, no encapsulada, con áreas de necrosis y hemorragia<sup>110</sup>.

**Microscópicamente** presenta células fusiformes, gigantes o pequeñas con abundantes atipias, mitosis, alteraciones nucleares y multinucleación<sup>110</sup>.

**Su comportamiento biológico** tiende al crecimiento rápido, infiltrante y destructivo. Son frecuentes las metástasis ganglionares y hematógenas, y el pronóstico es fatal en 6 meses (supervivencia máxima de 2,5 años)<sup>113</sup>.

**Su tratamiento quirúrgico** es posible con poca frecuencia, y se fundamenta en la tiroidectomía total y el vaciamiento cervical funcional bilateral si no hay afectación de órganos vecinos, ya que la cirugía más radical no consigue mejorar el pronóstico<sup>113-114</sup>.

El tratamiento quirúrgico de otros tumores del tiroides (linfomas, sarcomas, metástasis...) es dependiente sobre todo de la extensión, y en cualquier caso se fundamenta también en la extirpación total de la glándula en los casos en los que ello es posible y aconsejable por el pronóstico de la neoplasia<sup>114</sup>.

## IV. CONSIDERACIONES PREQUIRÚRGICAS

(Estos datos se corresponden con el protocolo del Servicio de ORL del Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz)

### Estudios diagnósticos previos

- 🔊 Anamnesis, exploración ORL (con especial atención a la palpación cervical y la laringoscopia).
- 🔊 Estudio preoperatorio completo (hemograma, bioquímica, coagulación, radiografía simple de torax en dos proyecciones y EKG).
- 🔊 Calcio y albúmina previos. PTH previa (si disponible).
- 🔊 Estudio hormonal (TSH, T<sub>4</sub>).
- 🔊 Detección de CEA (antígeno carcinoembrionario), metabolitos de catecolaminas y calcitonina (en caso de sospecha de medular).
- 🔊 Ecografía cervical, gammagrafía tiroidea, TC (en caso de extensión extratiroidea).
- 🔊 PAAF.- en el caso de la patología tiroidea esta técnica tiene una sensibilidad de entre el 65 y el 98%<sup>108,115</sup> y una especificidad del 72-100%<sup>108,115</sup> según las series. La proporción de falsos positivos y negativos es de aproximadamente el 5%<sup>115</sup>. Es decir, la utilidad diagnóstica de la técnica varía de forma no despreciable según los autores, y debe valorarse en relación con los resultados obtenidos en la experiencia de cada centro.

**□ Consentimiento.-** con especial interés deben explicarse al paciente las expectativas del ORL y el endocrinólogo respecto al tratamiento, ya que en algunos casos no coincidirán con las del propio paciente, y sobre todo habrá que describir también las complicaciones (hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, parálisis recurrencial, etc) de la técnica a emplear y su frecuencia aproximada, así como las alternativas posibles en cada caso, asegurando la correcta comprensión de las implicaciones tanto de la aceptación de la cirugía como de su rechazo.

**□ Preparación antes de la cirugía**

- 🔊 En caso de estado eutiroideo muchas veces no es necesaria una preparación especial (añadida a la común de cualquier intervención).
- 🔊 En caso de hipotiroidismo deberá ajustarse el tratamiento hormonal para que las cifras de T<sub>4</sub> sean normales antes de la cirugía.
- 🔊 En caso de hipertiroidismo el tratamiento con antitiroideos debe aproximar al paciente al estado eutiroideo, y se complementa con la administración de lugol durante los 10-15 días previos a la cirugía, con lo que la vascularización y el tamaño de la glándula disminuyen, facilitando la intervención. En ocasiones serán necesarios fármacos para el tratamiento de las alteraciones en órganos diana, como los β-bloqueantes.
- 🔊 En el caso del carcinoma medular deberemos tratar primero el tumor suprarrenal si existe, y antes de ello realizar un bloqueo adrenérgico (primero α y luego β).

**☐ Controles en el postoperatorio inmediato**

- Constantes por turnos (tensión arterial, temperatura, frecuencia cardíaca).
- Funcionamiento de los drenajes (caso de haberlos insertado).
- Calcio y albúmina cada 12 horas el primer día y cada 24 horas hasta el cuarto día en caso de normocalcemia o hasta conseguirla con el tratamiento complementario.
- PTH preoperatoria y postoperatoria (una hora tras la intervención), si disponible.



## ***Modelos Matemáticos en Medicina***

La historia es prolífica en médicos-matemáticos o matemáticos-médicos, y basta mencionar nombres como Daniel Bernoulli, Abu Nasr Muhammad Al-Farabi, William Gilbert o Miguel Servet para confirmar que las dos disciplinas estuvieron en una época unidas, en personalidades que hacían del término “humanista” un concepto muy distinto a la definición artístico-filosófica que a veces hoy se propugna en forma de disipada potenciación de la idealización típica del propio humanismo del siglo XIV y difuminado del contraste de hipótesis que fue la base de la investigación científica tal como la conocemos actualmente, y no solo precursora de las reformas teológicas, las disquisiciones semánticas y la reedición del sofismo retórico.

Las matemáticas son, y siempre serán, el verdadero idioma de nuestro arte como científicos y la forma en la que se escribe el fundamento que sustenta nuestro conocimiento, la tecnología que nos ayuda, y las armas de predicción, prevención, distribución y tratamiento de que disponemos.

En definitiva, todo lo que se mueve lo hace con arreglo a una ley que justifica su desorden, y si hubiera algo en el universo que permaneciera inmóvil, lo haría según distintas expresiones matemáticas que igualarían sus productos a cero.

También en el ser humano, por compleja que sea su funcionalidad y difícil su análisis, la representación matemática es posible y recomendable, puesto que nos permite su medición más exacta y nos facilita por la vía del razonamiento inverso el camino de su descripción.

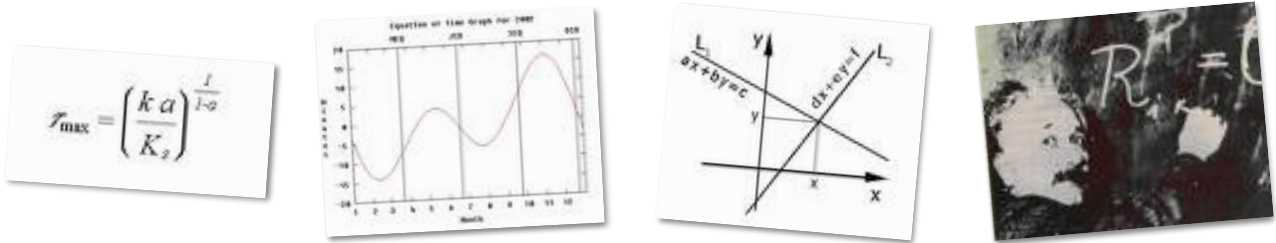
En efecto, los modelos matemáticos cada día gozan de mayor predicamento en la comunidad científica, y no solo se aplican a especialidades como la Economía o la Ingeniería, sino que en Medicina comienzan a verse como la solución a muchos problemas que, hasta el momento, el conocimiento puramente fisiológico o bioquímico no había logrado resolver.

El modelo matemático nos permite representar el problema de una manera objetiva definiendo los distintos procesos del sistema para después comprobar con las mediciones observadas la validez del modelo<sup>116</sup>. Además de la evidente precisión de este sistema, presenta las ventajas de su bajo coste y su capacidad de generalización, con lo que se facilita la reproducibilidad de los resultados sin sufrir la interferencia de la imprecisión analítica distinta en cada centro.

En la formulación de cualquier modelo matemático hay varias fases, que comprenden la definición del problema identificando los parámetros y variables de interés; la descripción de las variables, órganos o estructuras, flujos de entrada y de salida; la selección del tipo de representación matemática que se va a utilizar, las posibles fuentes de error y limitaciones intrínsecas a la observación del evento medido, y finalmente la expresión de las ecuaciones matemáticas que describen el modelo<sup>116</sup>. Si los resultados del modelo son congruentes se procede a su validación, y si no se realizan ajustes hasta conseguir que lo sean. Una vez obtenidos unos resultados concordantes con los conocimientos que existen sobre el sistema descrito se realiza la validación del modelo, repitiendo el proceso de su desarrollo hasta que se alcance la mejor aproximación<sup>116</sup>.

Hasta el momento los modelos matemáticos se han centrado en varios campos dentro de la Medicina.-

- La oncología y el crecimiento de poblaciones celulares<sup>117-123</sup>
- Epidemiología<sup>124-126</sup>
- El comportamiento celular, tisular y hormonal<sup>127-132</sup>



## Interés Clínico del Proyecto

Existen dos puntos de interés en la elaboración de este modelo. Por un lado el puramente asistencial, es decir la posibilidad de detectar un problema antes de que se produzca para poder prevenirlo u obviarlo en su caso (reduciendo la estancia del paciente), y el investigador, es decir, además de mejorar la asistencia al paciente buscamos conocer de qué forma se comporta este proceso biológico y representarlo en forma de expresión matemática reproducible.

Por tanto, en este estudio pretendemos determinar la viabilidad de explicar el comportamiento de las variaciones de los niveles de calcio tras la tiroidectomía en términos matemáticos, de tal forma que su expresión sea lo suficientemente sencilla como para emplearla en la práctica clínica, y lo suficientemente exacta como para poder emplearla en la predicción de la aparición de hipocalcemia postquirúrgica.

En nuestro hospital se realizan unas 60 tiroidectomías cada año, de las cuales aproximadamente el 50% son totales y el 50% parciales. La aplicación de este modelo de predicción permitiría el alta de los pacientes sometidos a tiroidectomía parcial en 24 horas, y de las totales en 48h (tras la retirada de drenajes), por lo que se ahorrarían 3 días de estancia por cada paciente normocalcémico (27 de las 30 técnicas parciales y 20 de las 30 totales según las cifras de hipocalcemia indicadas).

En términos económicos, teniendo en cuenta que una estancia (sin contar vendajes, drenajes, material de curas, bioquímicas ni otros gastos) en una planta de ORL cuesta 750 €, se ahorrarían 2250 € por cada paciente, y una media de 105750 € al año aplicando este sistema de predicción.

Además de ello el objetivo de definir un proceso fisiológico (o fisiopatológico) en términos matemáticos está justificado en cualquier caso en términos de beneficio/coste, ya que su desarrollo y aplicación no aumentan el costo del manejo de estos pacientes, y abren o continúan un camino que, como se mencionó en el apartado anterior, nos permite afrontar retos en el campo del conocimiento del funcionamiento humano que, de otro modo, podrían suponer un esfuerzo (económico y tecnológico) mucho mayor o incluso limitante.



$$\frac{\partial f}{\partial c}(c, p) < 0$$

$$\frac{\partial f}{\partial p}(c, p) > 0$$

$$\begin{cases} c'(t) = f(c(t), p(t)), \\ p'(t) = g(c(t)) \end{cases}$$

$$\begin{aligned} c(0) &= c_0 \\ c(1) &= k(a - b) + c_0 \\ c(2) &= k(a^2 - b^2) + c_0 \\ c(3) &= k(a^3 - b^3) + c_0 \end{aligned}$$

# OBJETIVOS E HIPÓTESIS PREVIAS

## HIPÓTESIS PREVIAS

Como en cualquier proyecto de investigación, la realización de este estudio está fundamentada en dos hipótesis esenciales, basadas en la experiencia y el análisis de los pacientes atendidos en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Infanta Cristina (Servicio Extremeño de Salud). La elaboración de este modelo matemático se realiza tomando como premisas que:

- La calcemia en los primeros días del postoperatorio se ajusta a una expresión matemática sencilla.
- La resolución de esa expresión permitiría predecir el comportamiento de la calcemia.

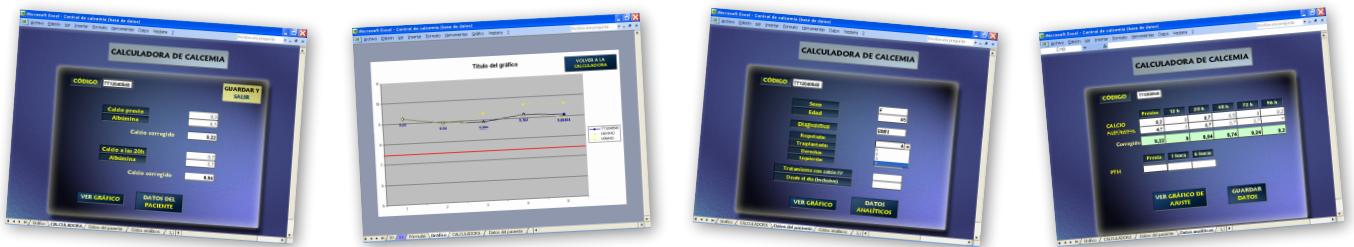
La confirmación o desestimación de estas hipótesis será tratada y valorada en las siguientes páginas de acuerdo al protocolo de estudio descrito a continuación, a los resultados obtenidos con dicho diseño, y a la validación correspondiente mediante la confrontación con los datos observados y con el método de predicción más preciso hasta la actualidad en este campo.

## OBJETIVOS E HIPÓTESIS PREVIAS

### OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Este trabajo tiene como objetivo principal la descripción matemática del comportamiento biológico correspondiente a los niveles de calcio en los primeros días postoperatorios tras la tiroidectomía total. Como objetivos concretos serán:

- Estudiar el comportamiento del nivel de calcio en un grupo de pacientes sometidos a tiroidectomía.
- Elaboración del modelo matemático que explica el comportamiento.
- Elección de una ecuación ajustada al comportamiento observado y resolución de la misma tomando datos iniciales del comportamiento.
- Validación del modelo mediante la predicción del comportamiento a través de la resolución de esta ecuación.
- Confrontación de este modelo con el sistema de predicción más aceptado en este campo (determinación de PTH rápida pre y postoperatoria), y con los basados en la pendiente de los niveles de calcio entre la situación preoperatoria y la postquirúrgica.
- Valoración de las circunstancias que concurren en la situación de hipocalcemia de riesgo.
- Estudio de los factores de riesgo y de su mecanismo de acción.
- Estudio de distintos aspectos relacionados con la tiroidectomía total, en lo que se refiere a complicaciones, parámetros analíticos y evolución a largo plazo.



# MATERIAL Y MÉTODOS

## PACIENTES ESTUDIADOS

El presente estudio se inicia en enero de 2003 y concluye en enero de 2012. Los datos recogidos de los pacientes sometidos a tiroidectomía total (no incluidos en alguna de las causas de exclusión descritas a continuación) en nuestro servicio durante este periodo fueron incluidos en el estudio, construyéndose dos grupos. El primero, que tiene un tamaño de **104 pacientes**, se empleó para desarrollar el modelo entre enero de 2003 y enero de 2007. El segundo, recogido entre diciembre de 2008 y enero de 2012, se empleó para comprobar la eficacia del mismo en la práctica clínica sin modificaciones. Este último grupo tiene un tamaño de **88 pacientes**.

**Población diana.-** pacientes sometidos a tiroidectomía total.

**Definición de caso.-** se definió como hipocalcemia significativa aquella que fue susceptible de tratamiento por alguna de estas dos razones.-

- Calcio corregido < 7,3 mg/dl, aunque no exista clínica.
- Calcio corregido = 7,3-8 mg/dl con síntomas de hipocalcemia (en general parestesias peribucales y distales, que son los primeros en aparecer) y/o signos de tetania latente (Chvostek y Trousseau).

Se consideró hipocalcemia permanente cuando el paciente precisaba suplementos de calcio 6 meses después de la cirugía.

#### **Causas de exclusión.-**

Incumplimiento de los puntos clave del protocolo del estudio (ver más adelante)

Trastorno previo del metabolismo del calcio.

No se excluyeron del estudio las hemitiroidectomías practicadas sobre una hemitiroidecomía previa, puesto que su comportamiento clínico debe ser previsiblemente el mismo que el de una tiroidectomía total.

Tampoco se fue causa de exclusión el tratamiento con suplementos de calcio en pacientes que no cumplieran la definición de caso, ya que este estudio pretendía enmarcarse en la realidad de la práctica clínica, donde la disparidad de criterios está siempre presente, y además puede ser útil para la comparación posterior de los tratamientos empleados.

Se consideraron “puntos clave” del protocolo.-

📍 La determinación de calcio previa a la cirugía

📍 La determinación de calcio a la mañana siguiente a la cirugía

📍 La determinación de calcio en los días segundo y tercero posteriores a la cirugía.

📍 La recogida de la hora de extracción en las determinaciones indicadas anteriormente.

📍 La realización de la extracción en las horas marcadas por el protocolo.

📍 La recogida de datos fundamentales para el estudio (epidemiológicos, y técnicos)

El incumplimiento de estos puntos es incompatible con la predicción del modelo empleado, por lo que los pacientes en los que se produjo quedaron excluidos del estudio.

No se consideraron “puntos clave” del protocolo, y por tanto su incumplimiento no fue causa de exclusión del paciente.-

- 🔊 La determinación de calcio a las 12 horas de la cirugía.
- 🔊 La determinación de calcio en el cuarto día tras la cirugía.
- 🔊 La determinación de PTH en alguno (o todos) de los tres momentos previstos en el protocolo.
- 🔊 El fallo en el registro de datos no fundamentales para el estudio (como la ubicación concreta de una paratiroides), puesto que en ocasiones algunos elementos quirúrgicos no son precisables en la práctica clínica.

Se consideró que estos puntos eran importantes para alcanzar algunos objetivos secundarios del estudio, pero no interferían en el principal, por lo que no fueron causa de exclusión.

Cinco pacientes fueron excluidos del primer grupo por la primera causa, y dos lo fueron por la segunda (ambos por trastornos previos del metabolismo del calcio-fósforo).

No se encontraron pacientes con alteraciones que pudieran suponer interferencia analítica ni con el calcio, ni con la albúmina de forma suficientemente importante como para implicar su exclusión, ni tampoco se encontraron diferencias entre los 7 pacientes excluidos y los incluidos que pudieran suponer un sesgo.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

**Tipo de estudio.-** prospectivo, observacional.

**Selección de pacientes.-** según un muestreo consecutivo. Todos los pacientes sometidos a tiroidectomía total en el periodo del estudio fueron incluidos en el protocolo (Figura 8) y en el estudio siempre que no cumplieran alguna de las causas de exclusión.

**Datos recogidos.-** se definieron las siguientes variables

### ***Preoperatorio***

- Datos demográficos.- edad y sexo
- Indicación de cirugía (diagnóstico)
- Nivel de calcio y PTH (a partir de 2004) previos a la cirugía

### ***Cirugía***

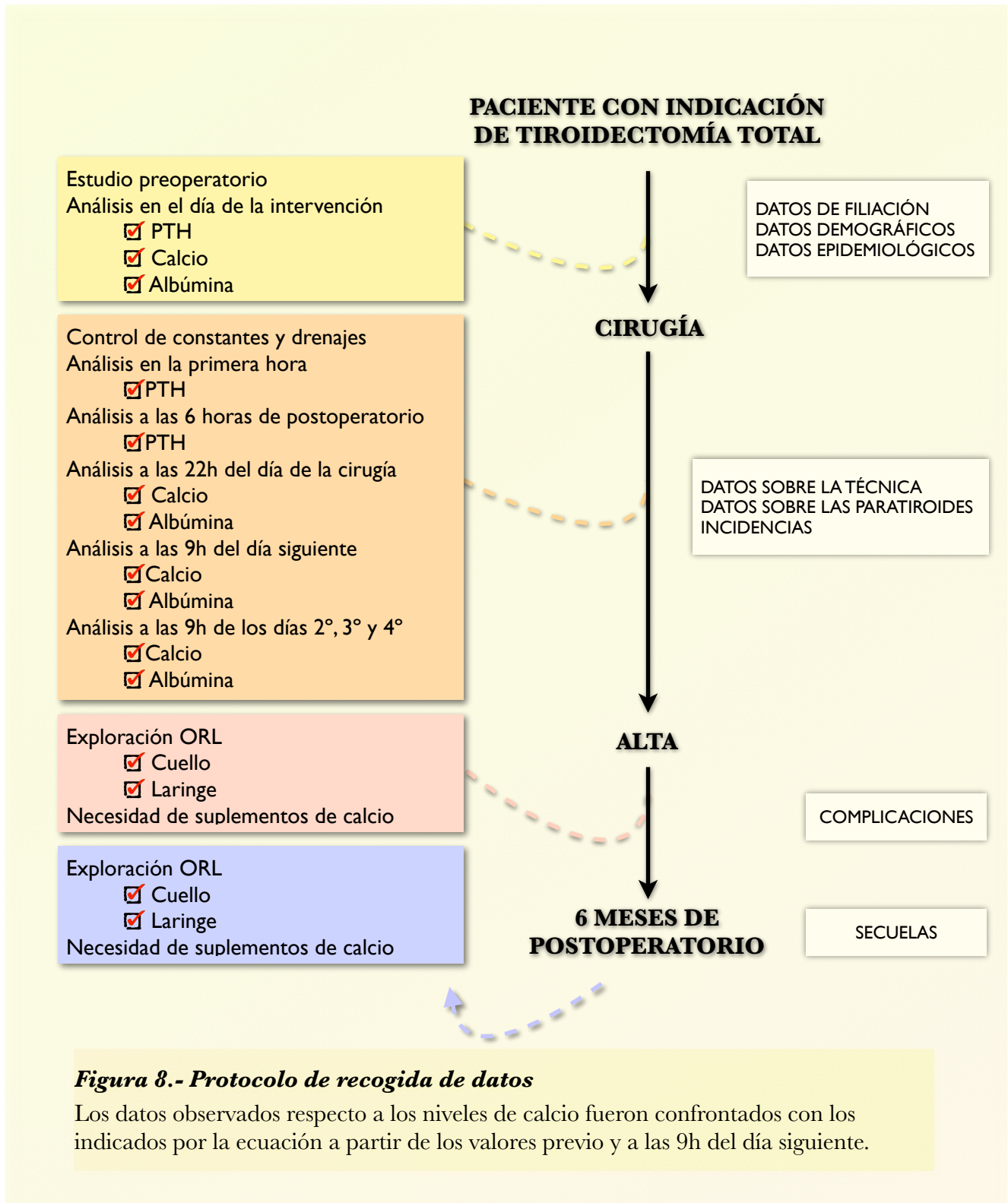
- Paratiroides respetadas (número y localización)
- Paratiroides trasplantadas (número y localización)
- Hora de inicio y terminación de la cirugía
- Facultativo que realiza la intervención
- Duración de la intervención
- Sección o separación de músculos prelaríngeos

***Postoperatorio***

- Nivel de calcio y albúmina a las 22h de la noche en el día de la cirugía
- Nivel de calcio y albúmina a las 9h de la mañana en los 4 días siguientes a la cirugía
- Desarrollo de hipocalcemia significativa (clínica y/o analítica)
- Predicción de hipocalcemia por la ecuación
- Administración de tratamiento con calcio IV
- Niveles de calcio estimados por la ecuación

***Complicaciones y secuelas***

- Complicaciones recogidas (disfonía, parálisis recurrencial)
- Evolución de las complicaciones (disfonía, parálisis/paresia recurrencial e hipocalcemia)



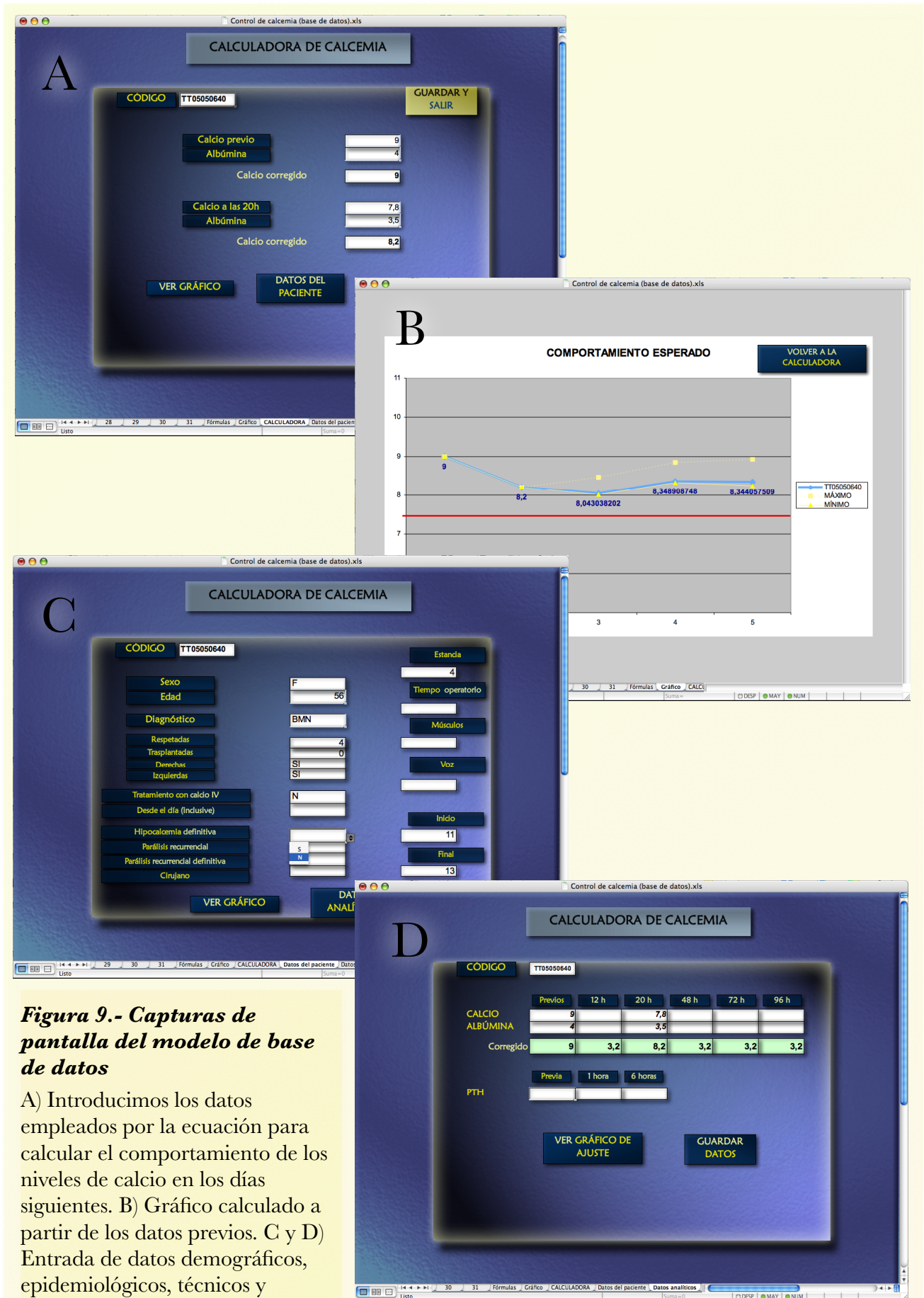


### **Análisis de datos.-**

Para realizar la recogida de datos y permitir el cálculo automático, se diseñó un modelo de base de datos basada en el programa **Excel**<sup>®</sup> de Microsoft, del que se pueden ver capturas en la Figura 9.

En esta base de datos pueden introducirse los datos del paciente y contiene la herramienta para precisar el comportamiento del calcio del mismo a partir de los valores previos proporcionados en la primera pantalla (Fig 9).

El estudio estadístico se realizó mediante el traslado de esta base de datos al soporte **SPSS**<sup>®</sup>. Los tests específicos que se emplearon serán detallados en el capítulo de los resultados para cada una de las estimaciones y comparaciones.



**Figura 9.- Capturas de pantalla del modelo de base de datos**

A) Introducimos los datos empleados por la ecuación para calcular el comportamiento de los niveles de calcio en los días siguientes. B) Gráfico calculado a partir de los datos previos. C y D) Entrada de datos demográficos, epidemiológicos, técnicos y analíticos.

## **INSTRUMENTAL ANALÍTICO**

Se empleó para obtener los niveles de calcio y albúmina necesarios un sistema SYNCHRON Clinical System LX20®, que se somete a calibración cada 24h.

La determinación de **calcio total**<sup>133</sup> se realiza mediante el método de **electrodo ión-selectivo indirecto (I-ISE)**. Este método determina la concentración de calcio poniendo en contacto la muestra en solución tamponada con el electrodo, con lo que los iones se unen al mismo provocando un cambio en la diferencia de potencial entre este electrodo y otro de referencia. Este cambio se utiliza para medir la concentración mediante la ecuación de Nernst, que determina el potencial entre una pareja de electrodos respecto a un potencial de referencia (en este caso se emplea el sodio como referencia).

La determinación de **albúmina plasmática**<sup>134</sup> se realiza mediante el sistema de **endpoint bicromático digital**. En esta reacción, la albúmina se pone en contacto un reactivo de Bromcresol Púrpura (BMC), con el que forma un complejo que cambia las propiedades de absorción lumínica del reactivo. La variación en la absorción de las radiaciones de 600 nm de longitud de onda es directamente proporcional a la concentración de albúmina en la muestra.

El margen de error del sistema de medición de calcio se estima en  $\pm 0,2\text{mg/dl}$ .

El margen de error en la medición de la albúmina se sitúa en torno a  $\pm 0,15\text{mg/dl}$ , pero puede variar según el tiempo que transcurra entre la extracción y la determinación<sup>135</sup>.

## **FASES DE LA INVESTIGACIÓN**

La construcción y validación del modelo se llevó a cabo en varias fases que se esquematizan en la Figura 10.

### ***I. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA***

Como se ha descrito anteriormente, la hipocalcemia postquirúrgica es uno de los factores de mayor interés en el devenir inmediato de las tiroidectomías totales, de tal forma que su predicción puede suponer un ahorro importante en estancias y una mejor atención a estos pacientes. Además el conocimiento in vivo del comportamiento del hipoparatiroidismo súbito puede aportar datos de interés en el conocimiento de la fisiología de la hormona paratiroidea.

### ***II. DESCRIPCIÓN DE LOS ELEMENTOS DEL SISTEMA***

Se describieron los elementos que intervienen en el metabolismo del calcio, tanto en lo que se refiere a las hormonas y factores no hormonales que influyen en sus niveles, como en lo que se refiere a los posibles efectos de un cese brusco de PTH. Se valoraron los mecanismos de regulación de cada elemento, y se determinó el peso de cada uno en el sistema, de tal forma que pudiera llegarse a una expresión lo más simplificada posible.

### **III. ELABORACIÓN DEL MODELO**

Elaboramos el modelo teórico a partir de los elementos del sistema previamente descritos, y realizamos las simplificaciones precisas para permitir la aplicación del mismo al problema estudiado.

### **IV. AJUSTE DE LAS ECUACIONES DEL MODELO**

Empleando los datos obtenidos de un conjunto previo de pacientes se estimaron los parámetros del modelo.

### **V. COMPROBACIÓN DEL MODELO CON LOS DATOS CONOCIDOS**

Resolviendo la ecuación con valores obtenidos de un segundo grupo de pacientes se comprobó si los resultados eran posibles y ajustados a los observados.

### **VI. DETERMINACIÓN DE LAS FUENTES DE ERROR AJENAS AL MODELO**

Se trata de valorar el margen de error no atribuible al modelo, con el que partimos antes de iniciar la validación del mismo. En este sentido, es preciso contar con el propio error analítico indicado anteriormente, y que obliga a que el margen de precisión inicial se fije en al menos  $\pm 0,2\text{mg/dl}$ .

Además la corrección del nivel de calcio con la albúmina no se asimila con el nivel de calcio iónico, por lo que supone una fuente importante de error. Sin embargo, y como luego se expondrá en el apartado de limitaciones del estudio, preferimos emplear este método por ser el disponible en nuestro medio, el de menor coste y mayor accesibilidad en cualquier centro hospitalario, y por ser objetivo del estudio no añadir ninguna determinación a las comunes en el postoperatorio de una tiroidectomía.

### VII. VALIDACIÓN DEL MODELO

Se contrastó el modelo con 104 pacientes en el medio hospitalario y se compararon los resultados de predicción con los obtenidos por un sistema basado en la determinación de la PTH.

Se empleó la detección de PTH intacta (PTH<sub>i</sub>) mediante **electroquimioluminiscencia**, método que se basa en anticuerpos monoclonales marcados que reaccionan con los aminoácidos 26-32 y 55-64<sup>136</sup>. El error intrínseco de esta determinación es del 4,1% para un rango entre 35 y 180 ng/l<sup>136</sup>.

Se crearon tres modelos de predicción para contrastarlos mediante técnicas de regresión (lineal, logística y con modelos de transformación) que se detallarán más adelante:

- Predicción a partir de las pendientes previas de calcio.**- se empleó el descenso del nivel de calcio observado entre la situación previa, la noche de la intervención y la mañana siguiente.
- Predicción a partir de los niveles de PTH.**- empleando el nivel a la hora de la intervención, y el descenso entre la situación previa y la posterior a la cirugía.
- Predicción a partir de los niveles estimados por la ecuación.**- en cada uno de los tres puntos temporales estudiados.

En cada caso se buscó la curva más ajustada, la fortaleza del ajuste y la precisión de la estimación.

### VIII. APLICACIÓN CLÍNICA

Se aplicó el modelo en 88 tiroidectomías totales, comparando sus resultados predictivos con los de la estimación de caso realizada mediante PTH.

## Fases de la investigación

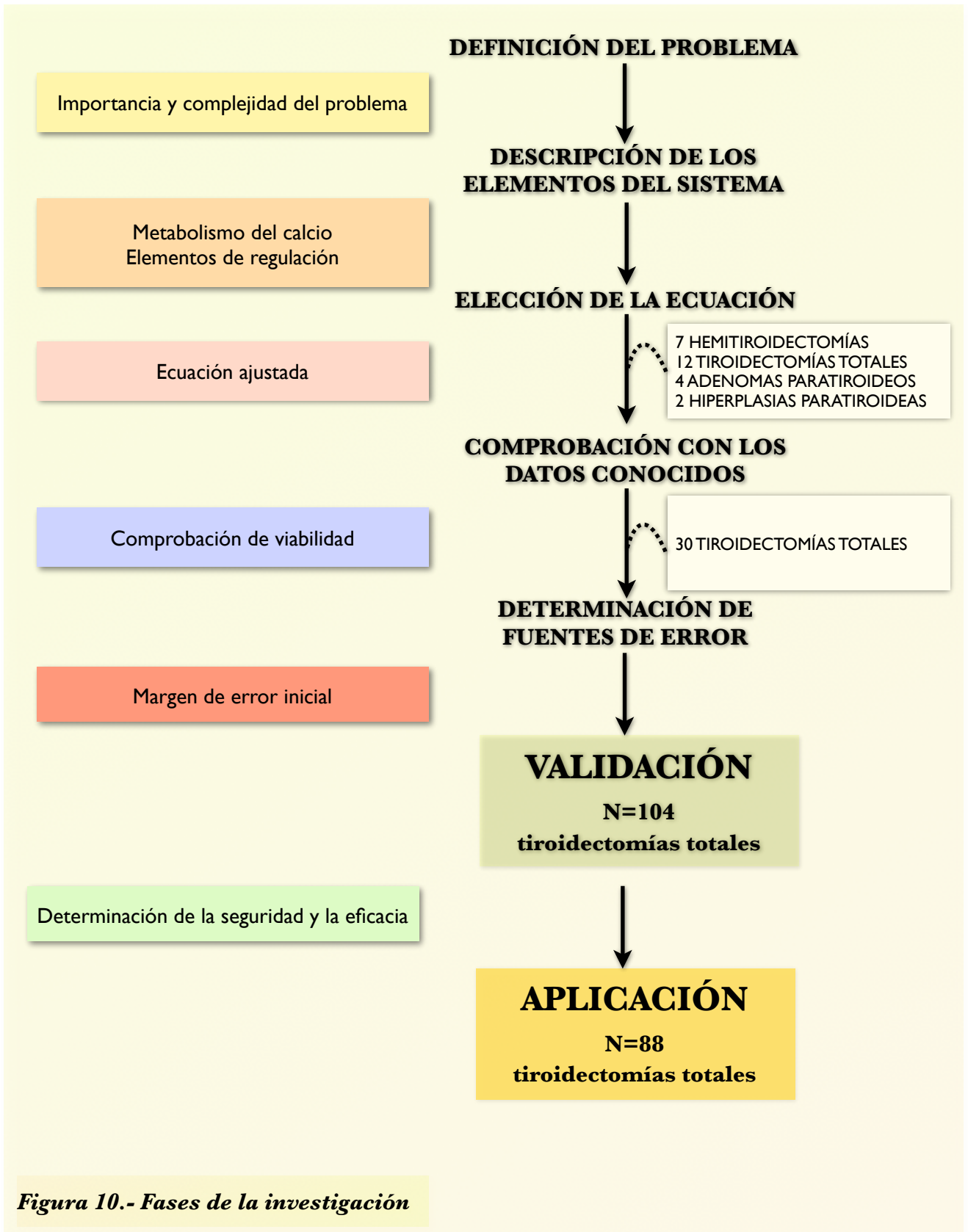


Figura 10.- Fases de la investigación

## DESCRIPCIÓN DE LA ECUACIÓN DIFERENCIAL

En este apartado describiremos el modelo utilizado para estimar la evolución del nivel de calcio en el postoperatorio. La descripción del modelo tiene un valor exclusivamente teórico ya que no comprobaremos que las hipótesis que estamos asumiendo se verifican, pues no es posible hacerlo únicamente con los datos clínicos disponibles. Validaremos el modelo en un modo práctico; comprobaremos que los valores que devuelve nos dan una predicción correcta de la evolución del paciente. En el desarrollo del modelo se asumieron simplificaciones que suponen la limitación de los casos a los que puede aplicarse (como se explicó en el apartado de causas de exclusión)

### I. NIVEL DE CALCIO EN LA SANGRE

El objetivo de este apartado es obtener un modelo matemático que permita determinar la concentración de calcio en sangre en cada instante  $t$ , a la que denotaremos como  $c(t)$ . En un periodo breve de tiempo, la variación de  $c(t)$  será igual a la velocidad de entrada de calcio al torrente sanguíneo (absorción en el intestino, resorción ósea y reabsorción tubular), menos la velocidad de salida (eliminación renal o captación ósea). Si denotamos la velocidad de entrada como  $e(t)$  y la velocidad de salida como  $s(t)$ , tenemos que  $c(t)$  verifica la ecuación:

$$(I) \quad c'(t) = e(t) - s(t)$$

es decir, si determinamos las funciones  $e(t)$  y  $s(t)$ , podríamos obtener el calcio en cada instante de tiempo integrando  $e(t) - s(t)$ .



De forma práctica, la velocidad en el cambio plasmático de los niveles de calcio se ve influenciado por los dos términos de tal forma que.-

El nivel de PTH aumenta la velocidad entrada de calcio al potenciar la resorción ósea, la reabsorción tubular y la absorción intestinal (este último efecto directa e indirectamente a través de la activación de la vitamina D).

El nivel de calcio aumenta su propia salida del sistema a través de su excreción renal, y además reduce su entrada a través de la reducción de la absorción intestinal.

A efectos de operatividad y sencillez, vamos a despreciar el efecto de otros factores sobre el calcio en el periodo de tiempo que pretendemos estimar, ya que éstos deben ser comunes a todos los pacientes, y sólo deben variar en ellos los niveles de PTH (y consecuentemente de vitamina D activa como se explicó en el apartado de fisiología de las glándulas tiroideas y paratiroides). De hecho, la alteración de estos otros factores supuso la exclusión del estudio.

Por tanto, denotemos  $p(t)$  la función paratiroidea. En este caso tenemos que tanto la velocidad de activación como la de inhibición son proporcionales a los niveles de calcio y hormona PTH. De esta forma, la función (1) se puede reescribir como:

(2)

$$c'(t) = f(c(t), p(t))$$

donde  $f$  es una función a priori desconocida que tendremos que estimar para determinar nuestro modelo.

En matemáticas la expresión anterior se denomina ecuación diferencial, pues determina una relación entre el valor de una función,  $c(t)$ , y la derivada de la misma,  $c'(t)$ .

### II. FUNCIÓN PARATIROIDEA

La ecuación (2) no puede resolverse a no ser que conozcamos la función  $p(t)$ . Para ello, incorporaremos una nueva ecuación a nuestro modelo que permita determinarla.

Vamos a suponer que no existen retrasos en la creación, difusión y efecto de la hormona PTH. Aunque esta suposición no es realista, consideramos que su vida media y el tiempo que tardan en realizar sus efectos son suficientemente pequeños (minutos) en relación a los periodos de tiempo que estamos estudiando (días), como se explicó en el apartado de Fisiología de las Glándulas Tiroides y Paratiroides. La velocidad de creación de la hormona PTH depende del nivel de calcio. Con lo que la ecuación diferencial que rige dicho comportamiento queda:

(3)

$$p'(t) = g(c(t))$$

donde  $g$  es una función a priori desconocida que tendremos que estimar para determinar nuestro modelo.

### III. MODELO COMPLETO

Por lo tanto el modelo completo sería el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales:

$$(4) \quad \begin{cases} c'(t) = f(c(t), p(t)), \\ p'(t) = g(c(t)) \end{cases}$$

Asumiremos que el sistema del calcio es similar en todos los pacientes, y que la única diferencia está en las condiciones iniciales postoperatorias. Es decir, supondremos que el organismo de todos los pacientes se recupera según un modelo similar y la diferencia esencial radica en el estado de la función paratiroidea justo después de la intervención. Por tanto, el primer paso en la modelización será determinar las funciones  $f$  y  $g$ . Por otra parte, aplicando el Teorema de Existencia y Unicidad, si conocemos el valor de  $c(t)$  y  $p(t)$  en el instante inicial, existe una única solución de la ecuación. Así pues, una vez determinadas las funciones  $f$  y  $g$ , estimaremos los valores iniciales de  $c(t)$  y  $p(t)$ .

Para determinar las funciones  $f$  y  $g$ , necesitaríamos muchos datos de los que no disponemos. Por tanto es preciso realizar simplificaciones. Si denotamos como  $c_0$  y  $p_0$  los niveles de calcio y función paratiroidea previos a la intervención, Las funciones  $f$  y  $g$ , pueden escribirse como:

$$f(c(t), p(t)) = \alpha_0 + \alpha_1 (c(t) - c_0) + \alpha_2 (p(t) - p_0) + \dots$$

$$g(c(t)) = \beta_0 + \beta_1 (c(t) - c_0) + \dots,$$

donde los puntos suspensivos denotan términos de grado dos o superior.

Tomaremos como cero todos los términos de grado mayor o igual a dos. Esta reducción dará una aproximación válida mientras nos movamos en términos cercanos a los valores  $c_0$  y  $p_0$ . Consideraremos que un paciente antes de la intervención está en una situación estable. Esto se traduce en  $\alpha_0 = 0$  y  $\beta_0 = 0$ . Después de todas estas simplificaciones, nuestro modelo queda:

$$(5) \quad \begin{cases} c'(t) = \alpha_1 (c(t) - c_0) - \alpha_2 (p(t) - p_0), \\ p'(t) = \beta_1 (c(t) - c_0) \end{cases}$$

donde  $c_0$  y  $p_0$  son valores distintos para cada paciente,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  y  $\beta_1$ , son valores que determinan la evolución del nivel de calcio en cada paciente y que consideraremos constantes para los distintos grupos de pacientes que hemos considerado según el comportamiento en las primeras horas.

## RESOLUCIÓN DE LA ECUACIÓN DIFERENCIAL

La expresión (5) es una ecuación diferencial lineal, que puede resolverse conocidos los valores  $c(0)$  y  $p(0)$  y las constantes de nuestro modelo ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ , y  $\beta_1$ ), y asumimos que  $c(0)$  es igual a  $c_0$ , y  $p(0)$  es igual a  $p_0$ . Por el comportamiento observado, supondremos que la matriz Jacobiana del sistema tiene autovalores reales, por lo que la solución particular para  $c(t)$  es de la forma:

$$c(t) = k(a^t - b^t) + c_0$$

donde:

- $a$  y  $b$  son constantes que dependen de  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  y  $\beta_1$ .
- $c_0$  es el valor del calcio en el instante inicial, es decir, el nivel previo del paciente.
- $k$  es un valor que depende de la condición inicial postoperatoria de la función paratiroidea y de las constantes del modelo.

En primer lugar, como estamos interesados únicamente en obtener la evolución del calcio, en lugar de calcular  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  y  $\beta_1$ , estimaremos los valores de  $a$  y  $b$  a partir de las mediciones del nivel de calcio previo a la cirugía, en la noche de la intervención, y en las mañanas del día 1º, 2º y 3º tras la cirugía. Tampoco obtendremos el nivel de función paratiroidea en el instante inicial postoperatorio, sino que obtendremos  $k$  a partir de la medición del calcio a las 20h después de la intervención.

Para estimar los valores de  $a$ ,  $b$  y  $k$ , vamos a expresarlos en términos de los valores de  $c(t)$  en los tiempos correspondientes a las mediciones del calcio. Para simplificar los cálculos, asumiremos que el primer intervalo de 20 horas es aproximadamente un día. Si medimos el tiempo en días y suponemos que  $t = 0$  en el momento de la intervención, tenemos que:

$$c(0) = c_0$$

$$c(1) = k(a - b) + c_0$$

$$c(2) = k(a^2 - b^2) + c_0$$

$$c(3) = k(a^3 - b^3) + c_0$$

Definiremos unos valores auxiliares para facilitar el cálculo, que se derivan de la expresión anterior:

$$M_1 = k(a-b) = c(1)-c(0)$$

$$M_2 = a+b = \frac{c(2)-c(0)}{M_1}$$

$$M_3 = a^2+ab+b^2 = \frac{c(3)-c(0)}{M_1}$$

Nótese que  $M_2$  y  $M_3$  sólo dependen de las constantes  $a$  y  $b$ , por tanto serán valores constantes en nuestro modelo que determinaremos a partir de las medias de los valores observados en los primeros pacientes del estudio y del nivel de calcio en la noche de la intervención (cuando está disponible). Los valores  $c_0$  y  $k$  se calculan para cada paciente y son los que nos determinarán la predicción de hipocalcemia.

De estas expresiones (una vez estimadas) podremos despejar **a**, **b** y **k**, como se indica en la Figura 11.

$$\checkmark a = \frac{M_2 + \sqrt{-3(M_2)^2 + 4 M_3}}{2}$$

$$\checkmark b = M_2 - a$$

$$\checkmark k = \frac{M_1}{a - b}$$

$$\checkmark M_1 = c_1 - c_0$$

$$\checkmark M_2 = \frac{c_2 - c_0}{M_1}$$

$$\checkmark M_3 = \frac{c_3 - c_0}{M_1}$$

**Figura 11.- Resolución de la ecuación**

$c_0$ ,  $c_1$ ,  $c_2$ , y  $c_3$  son los valores observados de calcio corregido previamente a la cirugía (0), a las 20h (1), a las 44h (2) y a las 68h (3), aunque por simplicidad se consideran las primeras 20 horas como un día entero. Posteriormente se hará un análisis más detallado en el que se considerarán fracciones de días.

$t$  expresa el tiempo en días tras la intervención.

Para que la ecuación tenga utilidad como predicción del comportamiento debemos prescindir de  $c_2$ , y  $c_3$ , y por tanto estimar los valores de  $M_2$  y  $M_3$ , que serán constantes, y resolver la ecuación partiendo de  $c_0$  y  $c_1$ .



## ESTIMACIÓN DE LAS CONSTANTES Y CÁLCULO DEL VALOR ESPERADO

A través de la observación de los primeros pacientes en la fase de comprobación de viabilidad, tratamos de dar el siguiente paso en la resolución del modelo estimando los valores auxiliares en ocho fases.-

1. Cálculo de los valores auxiliares  $M_2$  y  $M_3$  a partir de los niveles de calcio observados.
2. Cálculo de los valores  $a$  y  $b$  a partir de los valores auxiliares obtenidos.
3. Determinación de grupos de pacientes con valores similares de  $M_2$  y  $M_3$ , y determinación de estos valores en los pacientes con y sin hipocalcemia.
4. Valoración de características comunes dentro de estos grupos detectables en las primeras horas del postoperatorio.
5. Determinación del valor medio de  $M_1$  para cada grupo (hipo o normocalcemia) y a partir de él, los de  $M_2$  y  $M_3$  para cada característica de agrupamiento.
6. Aplicación de estos valores (ahora constantes por grupos) al cálculo de  $a$  y  $b$ .
7. Ajuste del modelo para la potenciación de la sensibilidad.
8. Aplicación del modelo a los pacientes de la muestra.

Encontramos que existían tres factores de agrupación que permitían una diferenciación entre los pacientes de la muestra:

- (a) La evolución a hipocalcemia en los tres primeros días del postoperatorio.
- (b) La pendiente entre el valor de calcio previo y el tomado a las 22:00h.
- (c) La pendiente entre el valor de calcio previo y el tomado a las 9:00h del día siguiente.

Sólo los dos últimos puntos pueden ser valorados con fines predictivos, ya que el primero es precisamente uno de los objetos de esa predicción. Por tanto empleamos los valores medios de  $M_1$  (es decir, (c)), y los de la pendiente indicada en (b) en cada uno de los dos grupos (normo e hipocalcemia), y también de forma individual comparando estos dos puntos con la evolución posterior de la curva (es decir, (a)).

De esta forma encontramos que el valor  $M_2$  (que depende de los valores de los dos primeros días) se podía dividir en dos grupos según los valores apareados de (b), y que el de  $M_3$  se podía agrupar atendiendo tanto a (b) como a (c).

En la Tabla II se describen las condiciones de la conversión en constantes de los valores auxiliares  $M_2$  y  $M_3$  a partir de las dos primeras pendientes observadas en la muestra de viabilidad.

Nótese que se trata de una simplificación del modelo para que su cálculo sea rentable en términos de facilidad y precisión, por lo que se ha escogido en cada caso el **valor más aproximado al promedio de los sujetos que cumplen cada condición, y que a su vez produce un resultado válido de la ecuación.**

TABLA II. ESTIMACIÓN DE LOS VALORES AUXILIARES (a la izquierda el valor; a la derecha una condición en cada columna)				
VALOR A CONVERTIR	$(b) > 0,1$		$(b) < 0,1$	
$M_2$	0,9		1,2	
VALOR A CONVERTIR	$(c) > (-1)$		$(c) < (-1)$	
	$M_2 = 0,9$	$M_2 = 1,2$	$M_2 = 1,2$	$M_2 = 0,9$
$M_3$	0,7	1,1	1,2	0,7

Estos valores se trasladaron a la herramienta de cálculo diseñada en el soporte de Microsoft® Excel para validar la estimación del modelo (una vez convertidas estas variables en constantes) a partir de la comparación que se valorará en el capítulo de resultados.

## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Las principales limitaciones de un estudio de estas características dependen de forma fundamental de los errores previos a la aplicación del modelo de predicción, de tal forma que, como se planteó anteriormente, las fuentes de error sistemático representadas por la variabilidad individual, la variabilidad analítica y la variabilidad según la estimación, deben ser medidas de la forma más precisa posible.

### **I. LIMITACIONES POR EL MEDIO DEL ESTUDIO**

Se trataba de introducir un modelo de estimación preciso pero que, al mismo tiempo, no interfiriera con el desarrollo habitual de un postoperatorio normal para no añadir coste ni morbilidad al proceso. En este sentido el sistema empleado se basa exclusivamente en los datos recogidos de forma rutinaria para cualquier paciente intervenido de una tiroidectomía total, y por tanto no buscan la precisión experimental, sino la rentabilidad clínica.

El desarrollo de cualquier sistema de predicción en un medio exclusivamente clínico, es decir, sin control alguno sobre las distintas fuentes de error, tiene el valor de ser aplicable de forma directa, puesto que deriva de la práctica clínica, pero al mismo tiempo está limitado en distintos puntos de su implementación, sobre todo en lo que se refiere a la recogida de datos, el cumplimiento estricto de los protocolos, el control de los errores y sobre todo el procesamiento de las muestras.

Para minimizar los efectos derivados de la limitación por el medio del estudio se consideró como excluyente el incumplimiento de los puntos considerados de especial importancia o “claves” para la consecución de los objetivos principales del estudio, y se valoró de forma independiente el grupo de los excluidos para evitar a su vez sesgos de selección, como se indicó en el apartado de los pacientes estudiados.

**II. LIMITACIONES POR EL EVENTO ESTUDIADO**

Los niveles de calcio se encuentran de forma fisiológica en un rango estrecho de aproximadamente 2mg/dl, pero en ese intervalo mediciones distintas en distintos momentos realizadas en un mismo individuo pueden variar de forma significativa, como se puede ver en la Tabla III, en la que se muestran cuatro pacientes aleatoriamente escogidos para ejemplificar la variabilidad individual.

<b>TABLA III. VARIABILIDAD INDIVIDUAL</b> (muestras tomadas tres momentos distintos antes de la intervención)			
<b>CÓDIGO DEL PACIENTE</b>	<b>Calcio I</b>	<b>Calcio II</b>	<b>Calcio III</b>
<b>TT26100640</b>	8,88	8,56	8,8
<b>TT28030621</b>	9,4	9	9,8
<b>TT19100640</b>	9,86	8,94	9,26
<b>TT18010520</b>	8,76	9,06	9,2

Esta gran variabilidad depende de distintos factores, como por ejemplo la técnica analítica empleada, el tiempo transcurrido desde la extracción hasta la determinación y la propia del error muestral, y debe tenerse en cuenta para procesar las muestras de la misma forma, extraerlas en las mismas condiciones, y analizar el error del modelo partiendo de un error sistemático previo importante.

### **III. LIMITACIONES POR LA TÉCNICA DE OBSERVACIÓN**

Como se ha expuesto anteriormente, la técnica analítica cuenta con un error intrínseco que se sitúa en el 1,3%<sup>133</sup> para la determinación de calcio total, y el 2,4%<sup>134</sup> para la de la albúmina.

Hay numerosos autores que recomiendan el uso del calcio iónico<sup>137-141</sup> para la valoración del estado de hipo o hipercalcemia. Sin embargo esta determinación presenta varias desventajas:

- 1. No está disponible en todos los centros hospitalarios.**
- 2. Supone un mayor coste económico que la valoración del calcio total.**
- 3. Se trata de un método más lento que el habitual** (por lo que resulta más difícil de valorar en una situación inestable como el de la hipocalcemia postquirúrgica, en el que los valores tienen una gran variación a lo largo de horas).

Además esta determinación no está tampoco exenta de error analítico, e incluso se ve también afectada por el nivel de albúmina, de tal forma que se debe contar con una variación de 0,1-0,2mg/dl de calcio iónico por cada 1g/dl de albúmina, lo que significa aproximadamente la tercera parte del rango de normalidad<sup>142,143</sup>.

Estas desventajas obligan a desestimar, en muchos centros, la utilización del calcio iónico en favor del calcio total.

Respecto a la necesidad de corregir estos niveles con los de albúmina, también existe controversia, puesto que algunos autores<sup>138,140</sup>, encuentran que la pérdida de linealidad en la relación para valores extremos de albúmina puede confundir, más que ayudar al diagnóstico de los pacientes con alteraciones de los niveles de calcio, y, de hecho, Besarab<sup>144</sup>, apunta en su estudio una posible causa para esta desproporción al determinar que la proporción de calcio unido a albúmina es mayor en condiciones de hipoalbuminemia, con lo que en estos casos la corrección podría llevar a un error en la estimación de la hipocalcemia.

Sin embargo los trabajos de Iqbal<sup>145</sup> en pacientes con alteraciones bruscas de la calcemia, y sobre todo de Payne<sup>146</sup> con 1693 pacientes y Thode<sup>147</sup> con 1213, tienen un grupo suficientemente importante de pacientes como para aconsejar esta corrección, responsable, según los autores, de una reducción del 11-33% del error en la estimación del estado de normocalcemia respecto al empleo del calcio total sin corregir, una vez restado el error analítico sistemático (6,7% según Thode<sup>147</sup>).

En nuestro estudio decidimos aplicar la corrección del calcio total con la albúmina sumando el 80% de la diferencia de la albúmina (en g/dl) respecto a 4g/dl al nivel de calcio total obtenido (en mg/dl).

En el capítulo de Discusión abordaremos de nuevo este tema y valoraremos las repercusiones que esta corrección puede tener en los resultados obtenidos.

#### **IV. LIMITACIONES POR LA TÉCNICA DE ESTIMACIÓN**

La técnica de estimación está en sí misma limitada previamente por los puntos anteriores, ya que el medio de la práctica clínica exclusivamente asistencial, la variabilidad individual y el error analítico suponen un obstáculo para el desarrollo de un modelo de estimación preciso, y por tanto limitan su eficacia una vez validado.

Los errores introducidos por el modelo matemático aplicado serán expuestos en el capítulo de resultados, y comparados con los errores sistemáticos en la medición del proceso estudiado también en la Discusión.



# RESULTADOS

En este capítulo desarrollaremos el análisis de los datos obtenidos y expresaremos la significación estadística de las comparaciones realizadas, refiriéndonos por el momento al primer grupo de los estudiados (2003-2007; n=104 pacientes).

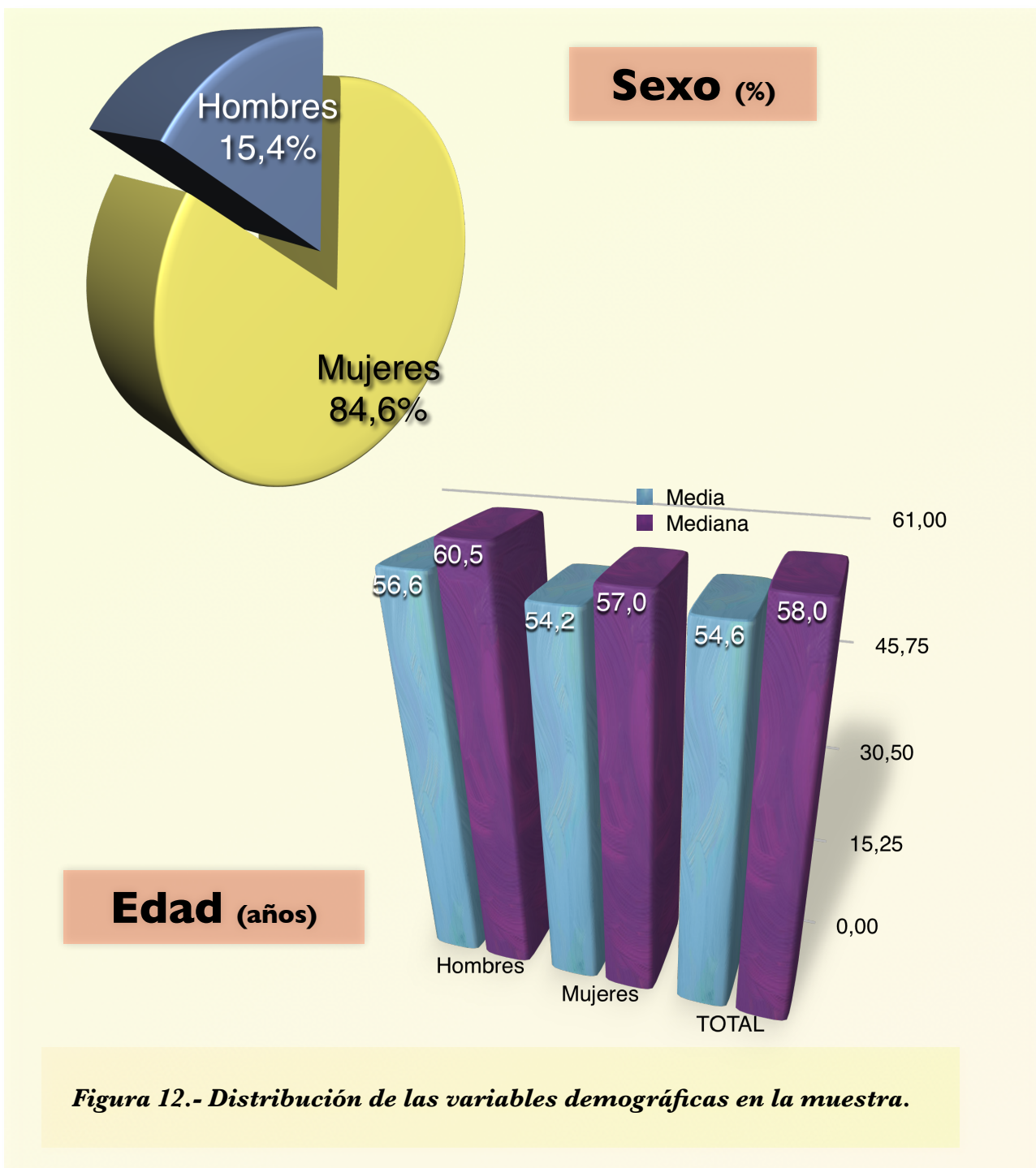
En favor de la adecuada comprensión de este trabajo se detallarán en cada caso los parámetros empleados en la realización del análisis descriptivo, así como los test utilizados con finalidad inferencial, cuestión que se ha obviado en el capítulo de Material y Métodos con objeto de no repetir datos a lo largo de esta exposición. Para todas las variables cuantitativas se comprobó el ajuste a la normal mediante el **test de Kolmogorov**, y, en los casos en los que esta característica no se cumplía, se emplearon test no paramétricos. Del mismo modo se comprobaron las características de aplicación en el caso del resto de test estadísticos empleados, de tal forma que, si bien no se detalla de forma exhaustiva en el texto para no entorpecer su lectura, éstos fueron empleados sólo si sus condiciones previas se cumplían.

Todos los apartados de este capítulo estarán apoyados por gráficos que se ordenarán en el índice principal de la tesis.



## DATOS DEMOGRÁFICOS

Desde **enero de 2003 a diciembre de 2006** se incluyeron en el protocolo del estudio **104 pacientes** (88 mujeres y 16 hombres), con una edad media de **54,76 años** (mediana de 58 años). En la Figura 12 se representan gráficamente estos resultados.

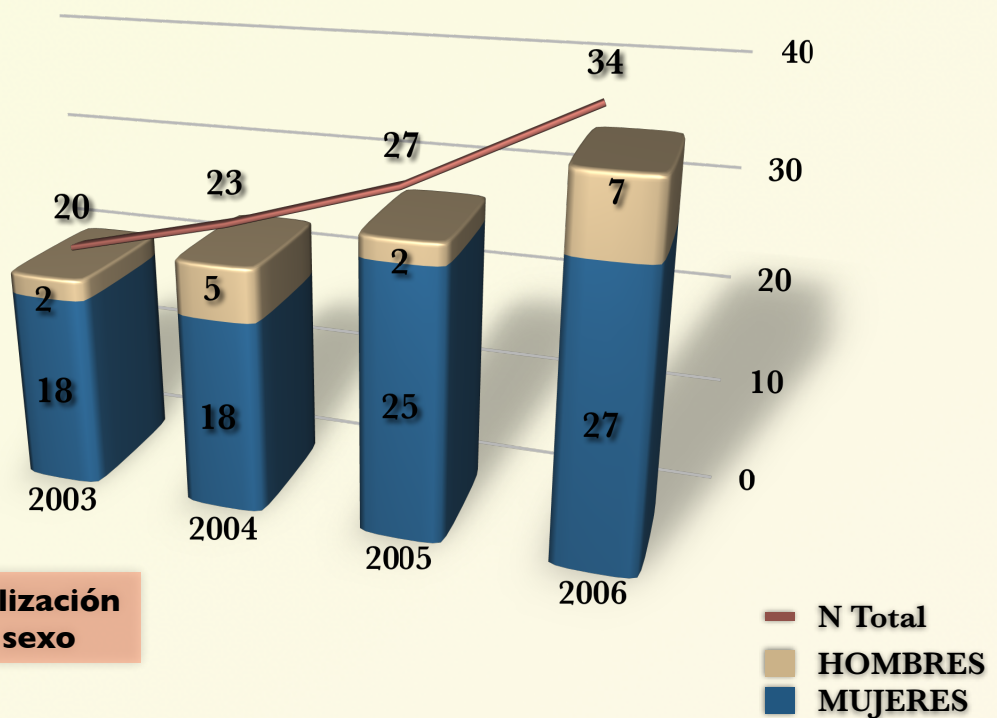
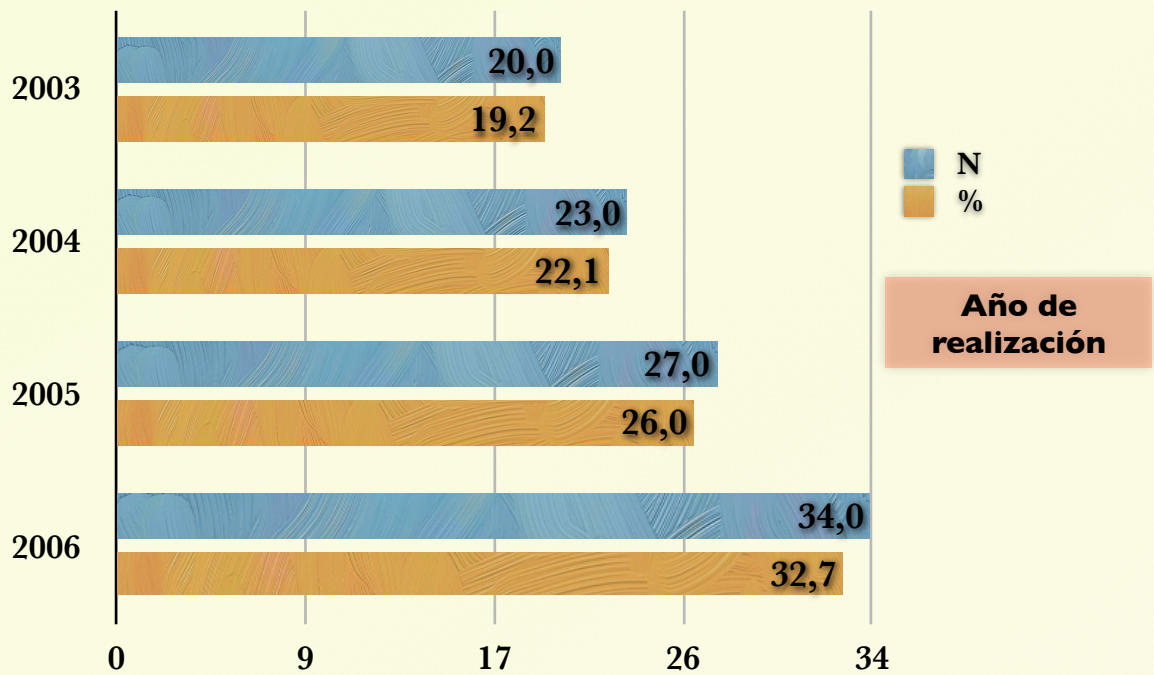


Los datos de dispersión y el **test de Kolmogorov** informaron de la distribución normal de la variable edad, por lo que se realizó el test de **T-student** para valorar un intervalo de confianza para una probabilidad de significación del 95% que fue estimado en **51,68 - 57,53 años**.

Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas que indicaran influencia entre estas dos variables ( $p > 0,5$  para el test de **T-student de muestras independientes**).

Respecto a la evolución a lo largo de los años del período del estudio, como se puede ver en la Figura 13, la tendencia ha sido ascendente en el número de intervenciones practicadas, que ha pasado de 20 en el año 2003 a 34 en el 2006, lo que supone un aumento de las intervenciones sobre la glándula tiroides en nuestro servicio de unas 60 al año (entre totales y parciales) a aproximadamente 70 en los últimos dos años.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la variable sexo en relación al año de realización de la intervención ( $p = 0,355$  para el test de **CHI cuadrado**), ni tampoco en lo que se refiere a la edad media de los pacientes incluidos en cada año ( $p > 0,5$  para el test de **ANOVA de una vía**).

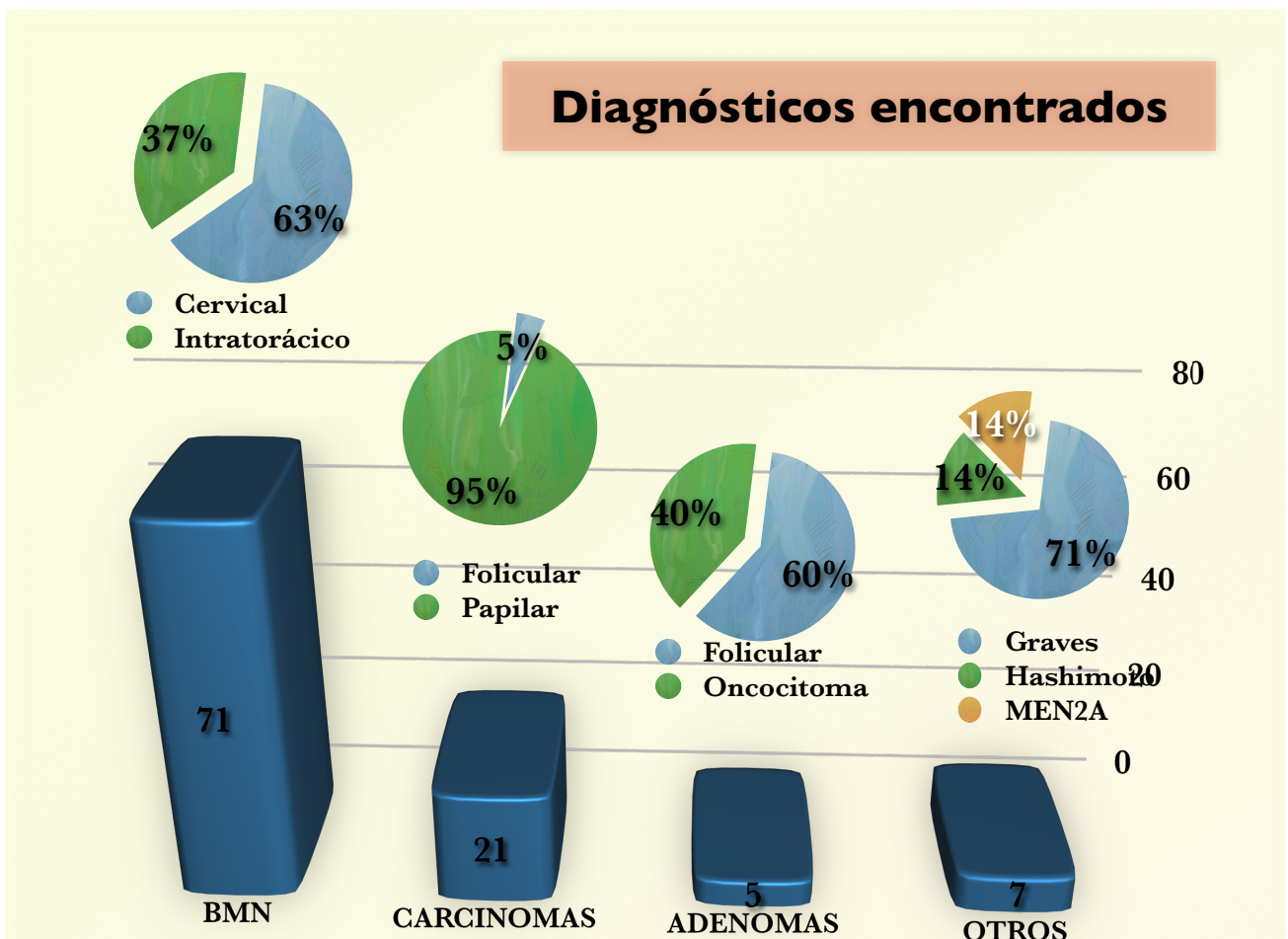


*Figura 13.- Distribución de los pacientes a lo largo de los años del estudio. Comparación de la variable sexo respecto al año de realización de la intervención*

## DATOS DIAGNÓSTICOS

Como se puede ver en la Figura 14, el diagnóstico más frecuentemente encontrado fue el **Bocio Multinodular (BMN)**, que supuso el **68,3%** de los casos entre sus formas puramente cervicales y las parcial o totalmente intratorácicas.

Entre la patología tumoral el diagnóstico más importante fue el **Carcinoma papilar**, que apareció en un **19,2%** de todos los casos, y el **95,2%** de los tumores encontrados.



**Figura 14.- Diagnósticos encontrados.**

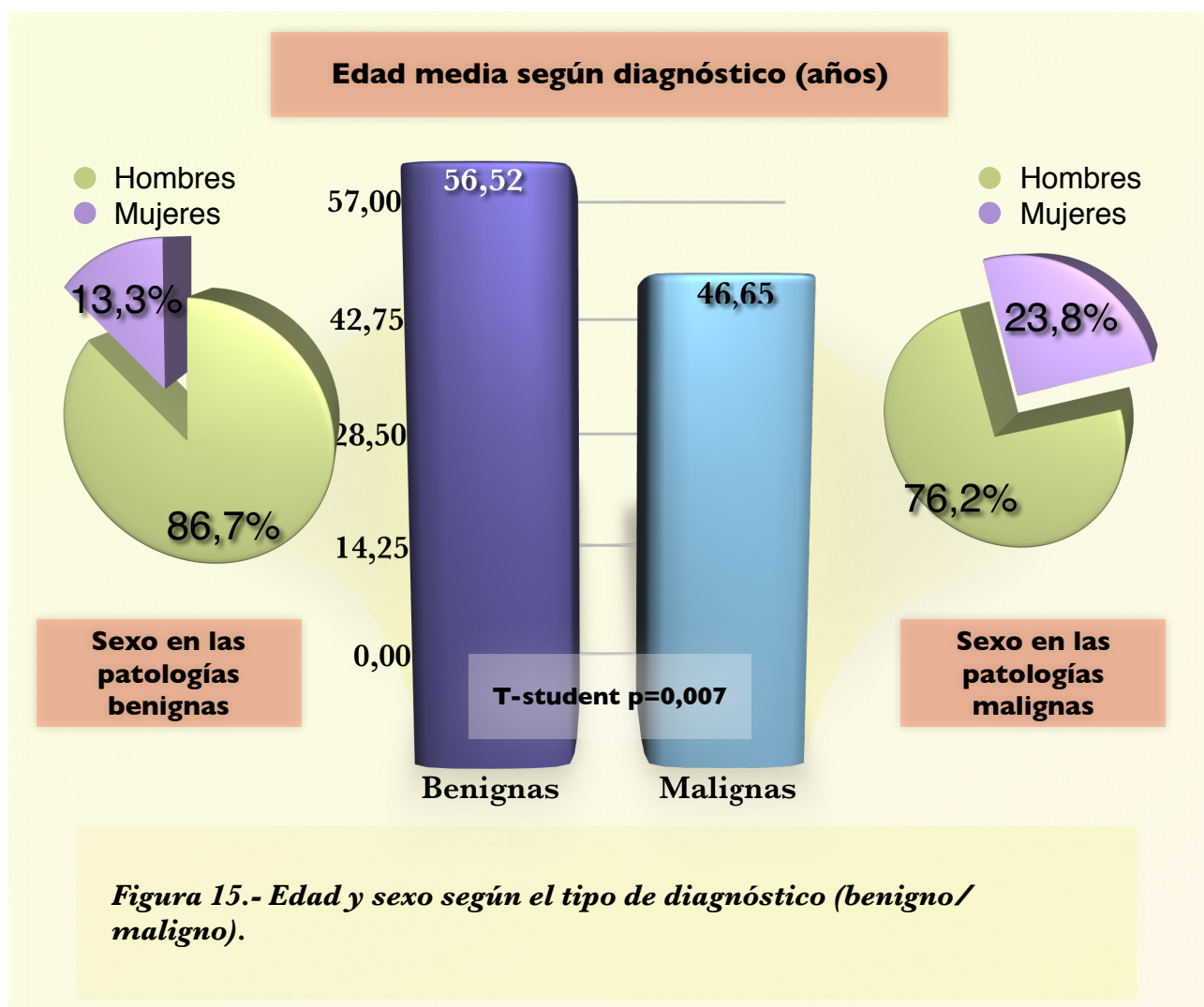
El gráfico de barras expresa número de casos y los circulares proporciones de cada categoría.

**BMN** (bocio multinodular); **Graves** (enfermedad de Graves-Basedow); **Hashimoto** (tiroiditis de Hashimoto); **MEN2A** (tiroidectomía profiláctica por neoplasia endocrina múltiple familiar de tipo MEN2A).

Las **patologías benignas** supusieron por tanto un **79,8%** de los casos, mientras que las **malignas** fueron diagnosticadas en un **20,2%** de los casos.

Aunque el 31,3% de los pacientes varones fueron intervenidos por neoplasias malignas, frente a sólo un 17,2% de las mujeres, estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas para el test de **CHI-cuadrado** ( $p > 0,193$ ).

Donde sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas fue en la comparación de la media de edad para las dos categorías diagnósticas. Como se puede ver en la Figura 15, este parámetro fue 10 años mayor en los pacientes con patologías benignas que en los que sufrían procesos neoplásicos malignos. Estas diferencias son estadísticamente significativas ( $p = 0,007$ ) para los test de **T-student para muestras independientes** y **U de Mann-Whitney**.



Un punto de interés importante en el conjunto de datos diagnósticos es la definición de un tipo especial de pacientes que tienen características anatómicas distintas al resto, y que podrían por ello tener una influencia distinta sobre el resto de variables que los pacientes habituales. El bocio con proyección intratorácica es una entidad de características fisiopatológicas, histológicas y pronósticas supuestamente idénticas a su equivalente exclusivamente cervical, pero que por su especial localización, presenta una dificultad operatoria añadida que podría alterar esta suposición.

Para evaluar este extremo comparamos la influencia de esta peculiaridad sobre las demás variables estudiadas, e iremos detallando los resultados obtenidos en cada uno de los apartados de este capítulo. En lo que se refiere a las características demográficas y como se puede ver en la Figura 16, en el período del estudio se han intervenido **25 pacientes con bocio multinodular intratorácico**, lo que supone un **24%** del total de pacientes intervenidos, un **30,1%** de los pacientes con patologías benignas, y un **35,2%** de los diagnosticados de bocio multinodular. Esta proporción ha ido como se puede ver en aumento en los últimos años.

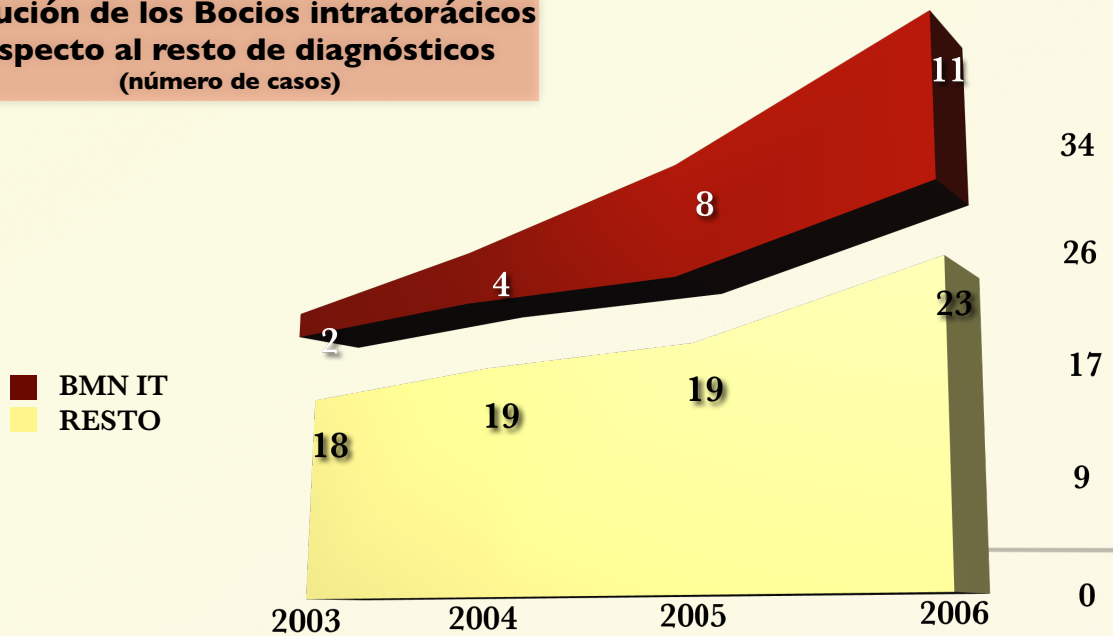
La edad media de los pacientes con BMN intratorácico fue de **60,2 años** discretamente superior a los **55,48 años** de los no intratorácicos, pero de forma no estadísticamente significativa ( $p=0,194$  para el test de **T-student para muestras independientes**).

La distribución por sexos mostró diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,05$  para el test de **CHI-cuadrado**), con una tendencia al aumento de la proporción de hombres entre los tratados de BMN intratorácico, con unos valores del **24%** de hombres frente al **8,6%** entre el resto de patologías benignas.

**Comparación de la distribución por sexos de los bocios intratorácicos con el resto de patologías benignas**



**Evolución de los Bocios intratorácicos respecto al resto de diagnósticos (número de casos)**



**Figura 16.- Distribución de los bocios intratorácicos por años y sexos en comparación con el resto de patologías.**

**BNM IT** (bocio multinodular intratorácico); **RESTO** (resto de patologías tanto benignas como malignas).

## **DATOS DE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA**

La técnica de la tiroidectomía fue descrita en el apartado de Anatomía y Técnicas Quirúrgicas. Como se puede ver en la Figura 13, su realización ha tenido una tendencia ascendente en los últimos años en nuestro servicio, entre otras cosas gracias a una mayor captación de pacientes con bocios intratorácicos que tradicionalmente eran intervenidos por el servicio de Cirugía General, y actualmente son remitidos al servicio de ORL, que realiza estas intervenciones contando, cuando es necesario, con la colaboración de Cirugía Torácica. Esta tendencia queda claramente reflejada en la Figura 16, donde se aprecia el paso de **2 diagnósticos de este tipo en el año 2003 a los 11 intervenidos en 2006.**

En este apartado desarrollaremos los detalles técnicos de la intervención, atendiendo al tipo de cirugía practicada (técnicas asociadas, tratamiento sobre las cadenas ganglionares), la duración de la intervención, las características del equipo quirúrgico, el manejo de los nervios laríngeos y los músculos prelaríngeos, y sobre todo la identificación y salvaguarda de las glándulas paratiroides.



### **I. TÉCNICAS ASOCIADAS**

Sólo 2 pacientes precisaron un abordaje cervical-torácico combinado, uno por la presencia de un nódulo aislado no accesible por cervicotomía, y otro por imposibilidad de extirpación de la prolongación intratorácica inferior al cayado aórtico. Es decir, el **92%** de los pacientes con bocio intratorácico fueron intervenidos por una vía exclusivamente cervical y sólo al **8%** de los mismos se les practicó esternotomía.

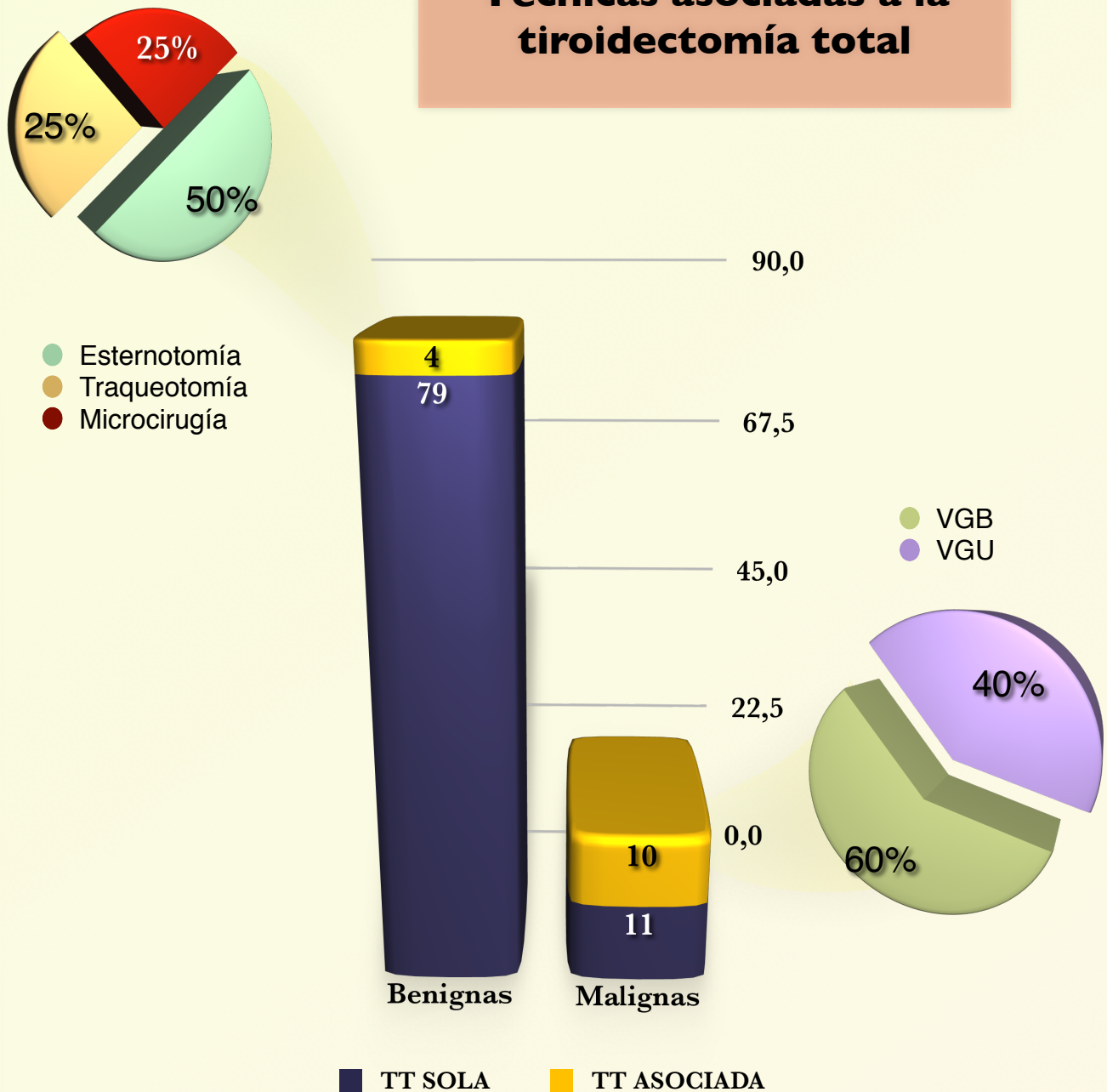
La vía tiroidectomía total fue la única técnica practicada en el paciente en el **86,5%** de los casos, mientras que en el **13,5%** restante ésta se acompañó de alguna otra intervención, concretamente un caso de traqueotomía (en el que la tiroidectomía fue indicación secundaria por bocio de gran tamaño, compresivo, en una paciente con necesidad de ventilación mecánica prolongada), un caso de microcirugía laríngea por patología benigna, y 10 casos de vaciamiento ganglionar cervical.

No fue necesaria la realización de vaciamentos radicales ni otras técnicas de cirugía ampliada.

Los casos de vaciamiento ganglionar cervical fueron indicados por la presencia de enfermedad regional en **10 pacientes** con cáncer de tiroides. **4 pacientes** necesitaron vaciamiento funcional supraomohioideo unilateral y recurrencial y paratraqueal bilateral, y a **6 pacientes** se les realizó un vaciamiento funcional, recurrencial y paratraqueal bilateral.

En la Figura 17 se resumen gráficamente los detalles de las técnicas añadidas a la tiroidectomía total.

### Técnicas asociadas a la tiroidectomía total



**Figura 17.- Técnicas asociadas a la tiroidectomía total.**

**TT SOLA** (cervicotomía con tiroidectomía total exclusivamente); **TT ASOCIADA** (cervicotomía para tiroidectomía total asociada a otra técnica quirúrgica); **VGB** (vaciamiento ganglionar funcional cervical bilateral supraomohioideo); **VGU** (vaciamiento ganglionar cervical unilateral supraomohioideo).

## **II. DURACIÓN DE LA INTERVENCIÓN**

La duración media de la intervención fue de **158 minutos**, con una mediana de 150 minutos y una moda de 120. Aplicando técnicas de ajuste a la distribución Normal (test de Kolmogorov) encontramos que esta variable no se ajusta a dicha curva, por lo que empleamos test no paramétricos.

Este dato es congruente con la Figura 18, en la que se puede ver que la hora de inicio más frecuente (**62,5%**) fue las 9 de la mañana, la de finalización las 12 (**40,4%**).

Si excluimos los pacientes con vaciamiento ganglionar y a los dos a los que se practicaron intervenciones no relacionadas con la patología tiroidea vemos como el tiempo operatorio fue menor en los procesos malignos respecto a los benignos y en los bocios exclusivamente cervicales respecto a los intratorácicos, pero estas diferencias sólo fueron estadísticamente significativas comparando la duración de la cirugía por patologías malignas con la practicada por bocio intratorácico ( $p=0,025$  para el test de **U de Mann-Whitney**).

Respecto al vaciamiento ganglionar, como se puede ver en el gráfico, existe una clara diferencia entre los casos en los que se realizó y los que no, aunque, debido al escaso número de pacientes en el primer grupo, ésta no es estadísticamente significativa.

Sí que se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos en cuanto a la duración de la cirugía (**154,37 minutos** las mujeres frente a **180,63 minutos** los hombres), con una  $p=0,036$  para el test de **U de Mann-Whitney**. Esta diferencia persiste además si eliminamos el factor de confusión introducido por la mayor proporción de BMN intratorácicos entre los hombres (150,81 frente a 181), pero muy posiblemente se debe al escaso número de pacientes varones en esta comparación.

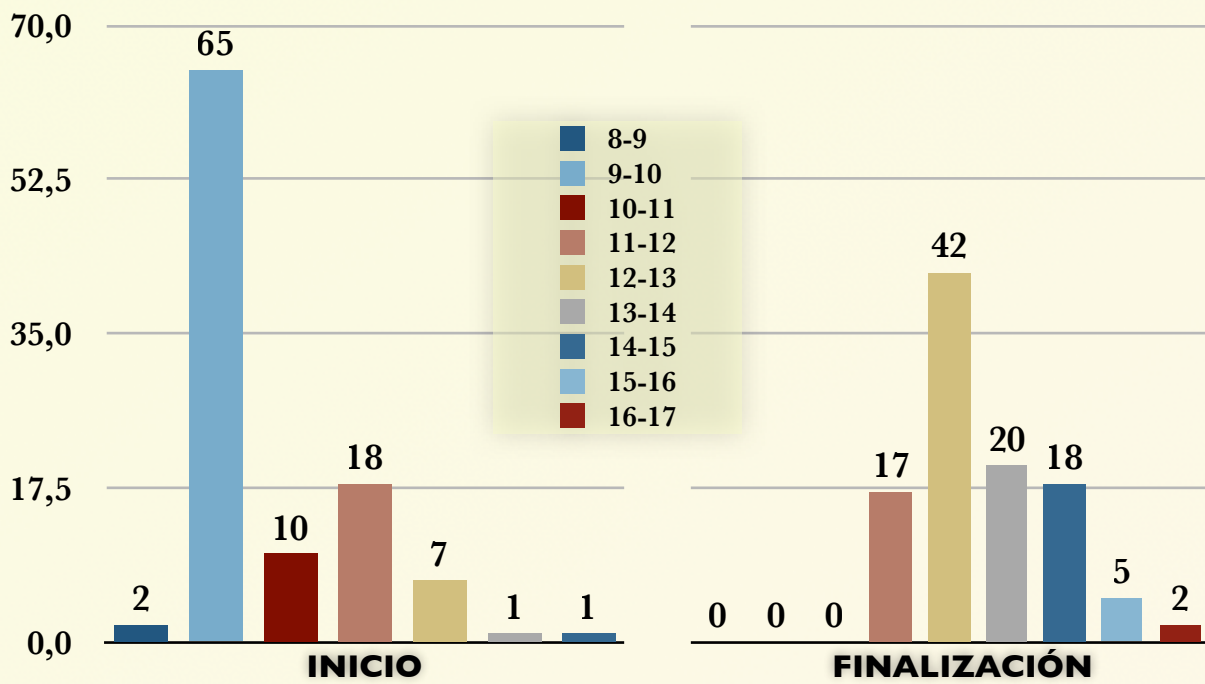
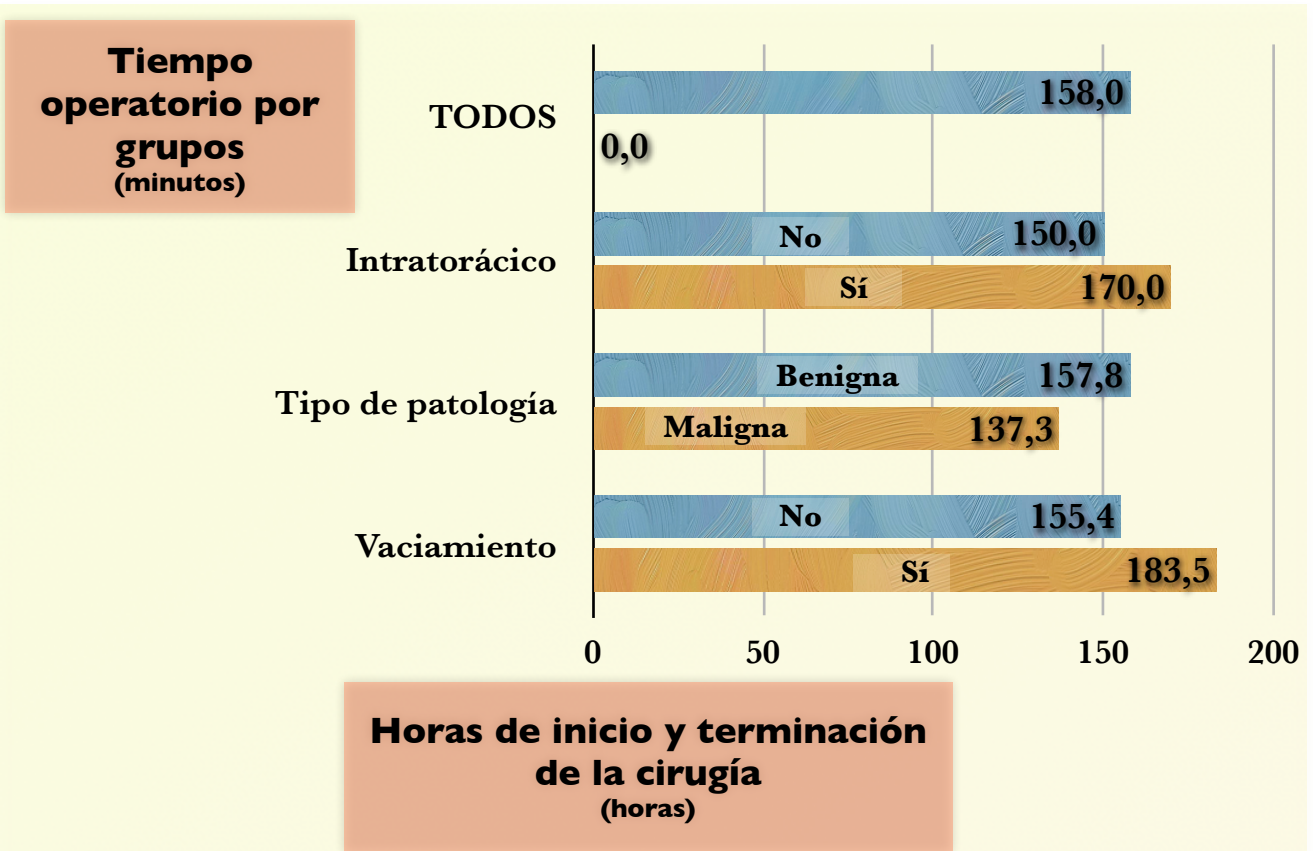


Figura 18.- Horas de comienzo y final, y tiempo operatorio por grupos.

### III. EQUIPO QUIRÚRGICO

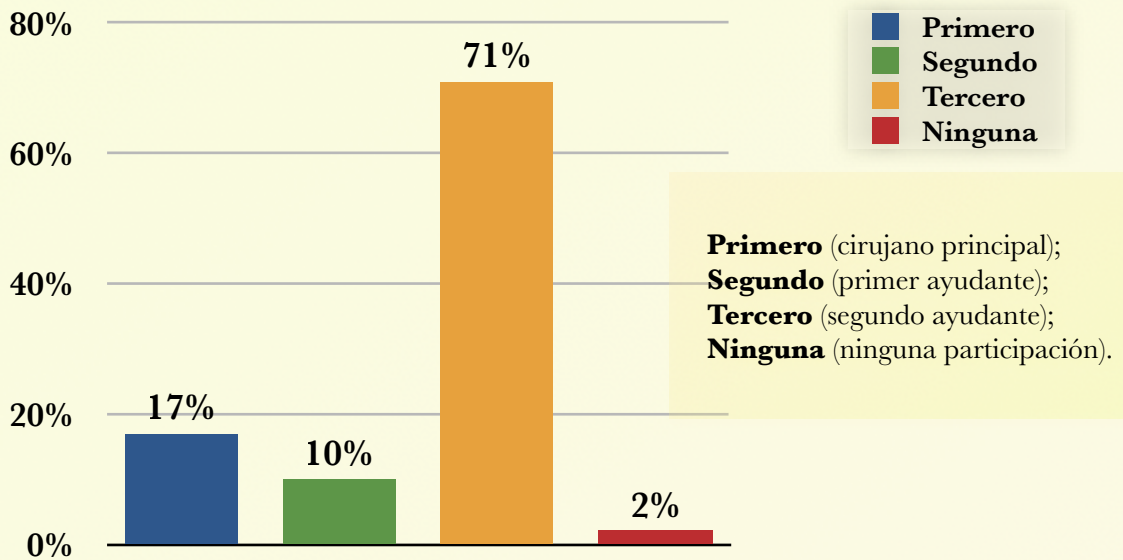
Al desarrollarse este estudio en el contexto de un hospital universitario con unidad docente de Otorrinolaringología, un punto de interés es valorar el volumen de pacientes intervenidos por personal en formación, para comparar posteriormente la influencia (caso de tener) que esta participación implica sobre la evolución de los pacientes.

Como se puede ver en la Figura 19, el **17%** de los pacientes fueron intervenidos por médicos residentes como primer cirujano, mientras que en el **83%** restantes, éstos actuaron de primer ayudante (10%), de segundo ayudante (71%), o no tuvieron ninguna participación (2%).

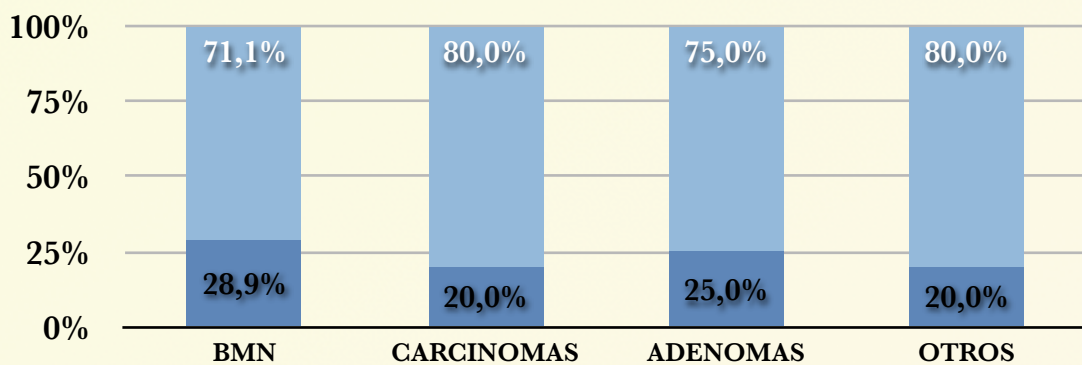
Es habitual en la práctica de la tiroidectomía total, que el cirujano que actúa como principal realiza la vía de abordaje y la extirpación de un hemitiroides, y el que interviene como primer ayudante practica la extirpación del otro hemitiroides. Por tanto consideraremos para las siguientes comparaciones el grupo formado por el **27% (grupo MIR)** de los pacientes en los que un residente realizó la extirpación de algún hemitiroides, y el **73% (grupo ADJUNTO)** restante, donde la participación del residente fue sólo ayudar sin intervenir en la extirpación de la glándula.

En la Figura 19 y la Tabla IV se recogen los resultados de estas comparaciones, cuyas diferencias resultaron estadísticamente no significativas para los test de **CHI-cuadrado** (para la comparación de proporciones) y de **T-student** (para la comparación de medias), como se puede apreciar.

**Participación del residente en la cirugía (%)**



**Participación del residente en la cirugía por diagnósticos (%)**



**Grupo MIR** (cirujano principal o primer ayudante);  
**Grupo ADJUNTO** (segundo ayudante o sin participación).

GRUPO ADJUNTO  
 GRUPO MIR

*Figura 19.- Participación del residente en la cirugía.*

**TABLA IV. COMPARACIÓN ENTRE EL PERSONAL RESIDENTE Y ADJUNTO**

(la significación estadística se refiere a los test indicados en el texto)

VARIABLES	GRUPO MIR		GRUPO ADJUNTO		p
	F	M	F	M	
SEXO (%)	77,8	22,2	86,3	13,7	0,302
EDAD (años)	54,67		54,72		0,988
TIEMPO OPERATORIO (min)	158,89		159,04		0,988
MALIGNIDAD (%)	SÍ	NO	SÍ	NO	0,43
	14,8	85,2	21,9	78,1	
VACIAMIENTO (%)	SÍ	NO	SÍ	NO	0,822
	11,1	88,9	9,6	90,4	
INTRATORÁCICO (%)	SÍ	NO	SÍ	NO	0,363
	18,5	81,5	27,4	72,6	

#### IV. MANEJO DE LA MUSCULATURA PRELARÍNGEA

Como se explicó en el apartado de Anatomía y Técnicas Quirúrgicas, los músculos infrahioideos deben ser apartados para acceder a la glándula tiroidea. Sin embargo este acceso puede ser suficiente con una separación de la musculatura, o precisar la sección de la misma (con posterior reconstrucción una vez extirpado el tiroides), ya sea unilateral o bilateral. La importancia de este hecho es valorar el efecto que puede tener este detalle técnico sobre otras variables estudiadas en el trabajo, especialmente la aparición de disfonía postoperatoria.

Se comparó cada uno de las actitudes técnicas con las distintas variables que podrían influir la decisión por alguna de ellas, y posteriormente se valorará la implicación de esta variable sobre las complicaciones postquirúrgicas.

Como se puede ver en la Figura 20, en el **24,7%** de los pacientes se realizó una **separación** de la musculatura, mientras que en el **75,3%** restante fue necesaria la **sección** de la misma de forma unilateral (13,5%) o bilateral (61,8%).

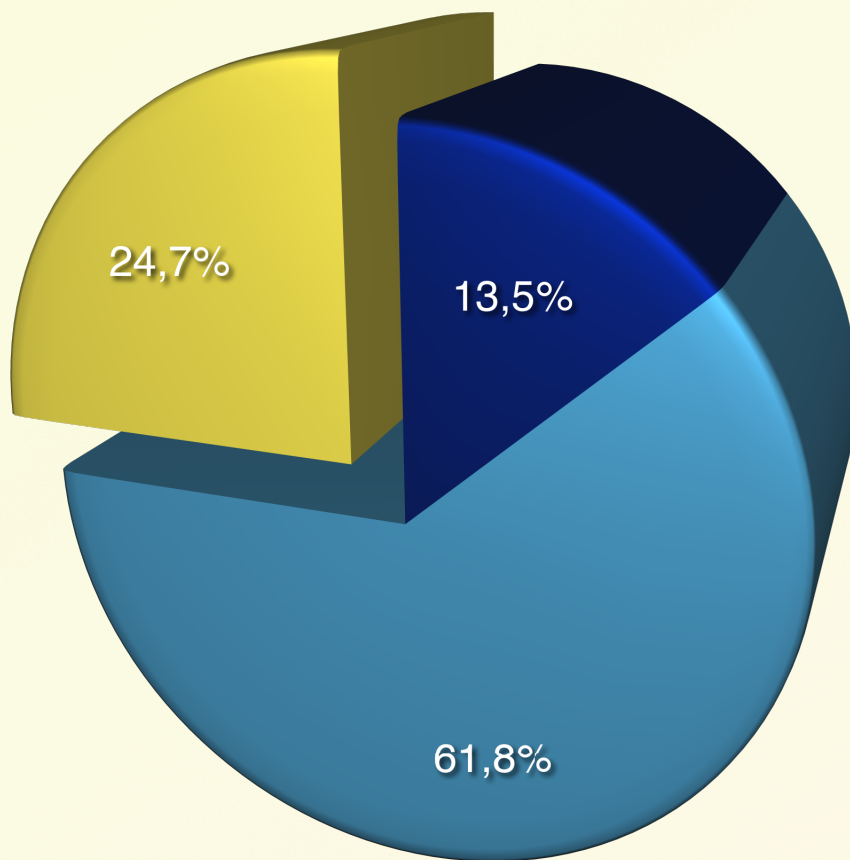
En la comparación realizada con las distintas variables estudiadas hasta el momento, encontramos que sólo existe una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,05$  para el test **CHI-cuadrado**), para la condición de **Intratorácico**, en lo que se refiere a variables cualitativas. Por lo que respecta a las cuantitativas, aunque se encuentra una diferencia de casi 19 minutos en el tiempo operatorio, sólo resultó estadísticamente significativa la diferencia encontrada para la edad ( $p = 0,024$  para el test **T-student**), con una separación entre el grupo del corte (55,93 años) y de la separación (47,5 años), de **1,2 a 15,6 años como intervalo de confianza** para una probabilidad de significación del 95%.

En la Tabla V se representan estas comparaciones y los datos de significación estadística para los test de **CHI-cuadrado** (comparación de proporciones) y **T-student** (comparación de medias).



**Manejo de la musculatura prelaríngea (%)**

● Corte unilateral      ● Corte bilateral      ● Separación



*Figura 20.- Manejo de la musculatura prelaríngea.*

**TABLA V. COMPARACIÓN ENTRE EL CORTE Y LA SEPARACIÓN DE MÚSCULOS INFRAHIOIDEOS**

(la significación estadística se refiere a los test indicados en el texto)

VARIABLES	SEPARACIÓN		CORTE		P
	F	M	F	M	
SEXO (%)	95,5	4,5	83,6	16,4	0,157
EDAD (años)	47,5		55,93		<b>0,024</b>
TIEMPO OPERATORIO (min)	142,5		160,97		0,088
MALIGNIDAD (%)	SÍ	NO	SÍ	NO	0,119
	31,8	68,2	16,4	83,6	
VACIAMIENTO (%)	SÍ	NO	SÍ	NO	0,855
	9,1	90,9	10,4	89,6	
INTRATORÁCICO (%)	SÍ	NO	SÍ	NO	<b>0,05</b>
	9,1	90,9	70,1	29,9	
EQUIPO QUIRÚRGICO (%)	GRUPO MIR	GRUPO ADJUNTO	GRUPO MIR	GRUPO ADJUNTO	0,461
	31,8	68,2	23,9	76,1	

### V. MANEJO DE LAS GLÁNDULAS PARATIROIDES

Uno de los detalles técnicos de mayor relevancia en la realización de la tiroidectomía es precisamente el respeto, tanto de estas estructuras, como de su vascularización, puesto que, como se explicó con anterioridad, el desarrollo de la hipocalcemia postoperatoria depende del hipoparatiroidismo inducido, bien por la extirpación de glándulas paratiroides, o bien por el daño de sus vasos nutricios.

En tanto en cuanto este apartado es de importancia fundamental en el desarrollo de los objetivos principales de este estudio, abordaremos su análisis en dos partes, de tal forma que sólo entraremos aquí a valorar los posibles elementos que afectan su variabilidad y que, por tanto, pueden suponer factores de confusión en la valoración que realizaremos en el apartado de la hipocalcemia, tratando de determinar si esta variable influye (y de qué forma) en el desarrollo de la misma.

De media se identificaron **2,61 paratiroides**, observándose en esta muestra una mediana y una moda de **2**. Sin embargo, sólo se dejaron en su localización anatómica una media de **2,17**, mientras que se trasplantaron una media de **0,45**. La implantación de las paratiroides extirpadas aunque identificadas se realizó en el músculo esternocleidomastoideo, una vez practicado en su vientre más superficial y medial un receptáculo, y fragmentada la glándula para aumentar su superficie útil para la absorción de nutrientes en el lecho del implante.

En la Figura 21 se puede apreciar la distribución de las tres opciones en cada una de las cuatro paratiroides.

PARATIROIDES SUPERIOR DERECHA	
SITUACIÓN POSTQUIRÚRGICA	%
RESPETADA	49,5
TRASPLANTADA	9,7
NO VISTA	40,8

PARATIROIDES SUPERIOR IZQUIERDA	
SITUACIÓN POSTQUIRÚRGICA	%
RESPETADA	52,4
TRASPLANTADA	8,7
NO VISTA	38,8

PARATIROIDES INFERIOR DERECHA	
SITUACIÓN POSTQUIRÚRGICA	%
RESPETADA	58,3
TRASPLANTADA	9,7
NO VISTA	32

PARATIROIDES INFERIOR IZQUIERDA	
SITUACIÓN POSTQUIRÚRGICA	%
RESPETADA	53,4
TRASPLANTADA	16,5
NO VISTA	30,1

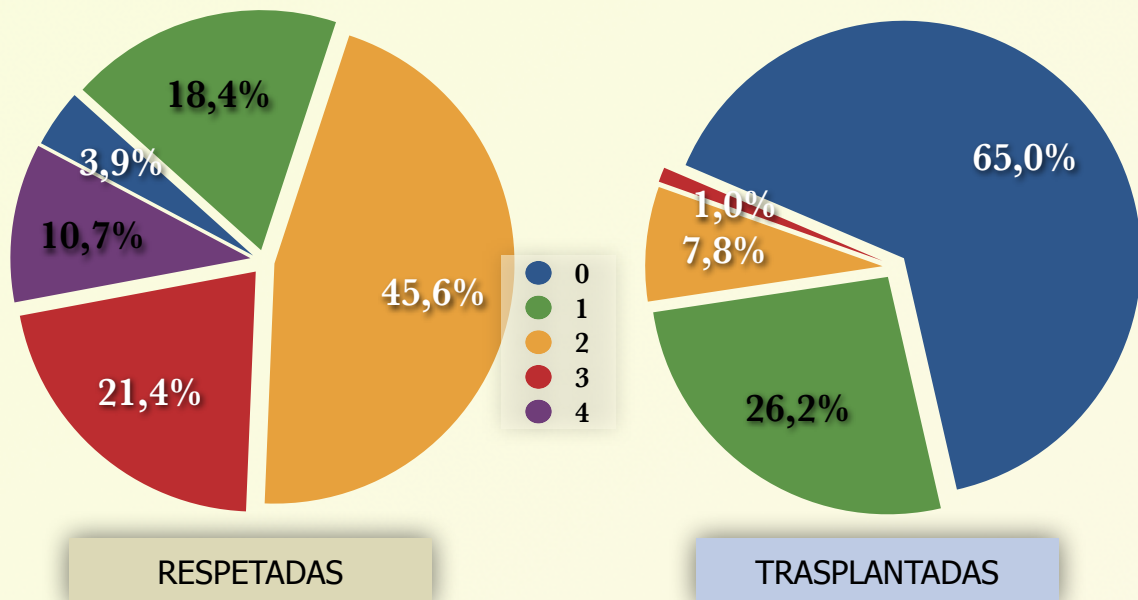
*Figura 21.- Manejo de las glándulas paratiroides por separado.*

Como se puede ver, no existen diferencias significativas en cuanto a la identificación de glándulas paratiroides.

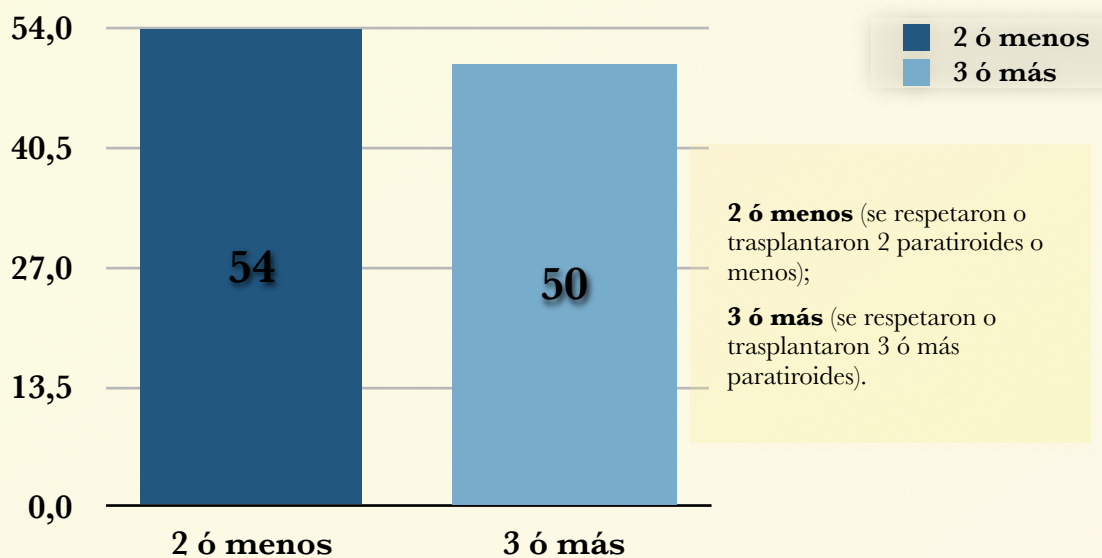
En la Figura 22 se representan las proporciones de paratiroides respetadas “in situ” y trasplantadas, de donde se desprende que en la mayor parte de las ocasiones se identifican y respetan entre 1 y 3 paratiroides (**85,4%** de los casos), y se trasplanta una o ninguna (**91,2%**).

Sin embargo, más interesante que esto es valorar si hay algún factor que influya sobre la identificación de estas estructuras. Como se puede ver en la Figura 22, dividimos la muestra en dos grupos a partir de la mediana, es decir, según se hubieran identificado 2 ó menos paratiroides o 3 ó más, consiguiendo dos conjuntos de un tamaño aproximado.

**Manejo de las glándulas paratiroides (%)**



**Glándulas paratiroides respetadas o trasplantadas (N)**



*Figura 22.- Manejo de las glándulas paratiroides en general.*

Si comparamos directamente las distintas variables con la media de paratiroides identificadas encontramos que las referidas a la dificultad de la técnica (bocios intratorácicos y tiroidectomías con necesidad de seccionar la musculatura prelaríngea) se relacionan de forma estadísticamente significativa con una menor identificación de glándulas.

En el caso de los bocios intratorácicos, cuando esta eventualidad se dio en la muestra, se identificaron una media de **2,2** paratiroides, mientras que cuando no existió prolongación intratorácica la media fue de **2,74** ( $p = 0,009$  para el test de **U de Mann-Whitney**).

Cuando fue preciso seccionar los músculos infrahioideos, la media de paratiroides identificadas fue de **2,42**, mientras que cuando fue suficiente la separación esta media ascendió a **3,32** ( $p < 0,001$  para el test de **U de Mann-Whitney**).

Si comparamos estas variables con los grupos obtenidos dividiendo la muestra según la identificación de más paratiroides o igual o menos que la mediana, encontramos los resultados representados en la Tabla VI donde se indica la significación estadística empleando los test de **CHI-cuadrado** para la comparación de proporciones y de **T-student** para la comparación de medias.

Como se puede ver, además de para la prolongación intratorácica y la necesidad de seccionar la musculatura prelaríngea, también se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la edad, con una diferencia media de **13,52 años** (8,291-18,769 de intervalo de confianza para el 95% de significación), de tal forma que la edad avanzada se mostró como un limitante de la identificación de paratiroides.

En cuanto al tiempo operatorio, observamos una diferencia de **13,82 minutos** en favor del grupo de más paratiroides, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa para el test de **T-student** ( $p = 0,119$ ).

**TABLA VI. COMPARACIÓN SEGÚN LAS PARATIROIDES IDENTIFICADAS**

(la significación estadística se refiere a los test indicados en el texto)

VARIABLES	2 Ó MENOS		3 Ó MÁS		p
	F	M	F	M	
SEXO (%)	81,1	18,9	88	12	0,336
EDAD (años)	61,17		47,64		<b>&lt; 0,001</b>
TIEMPO OPERATORIO (min)	164,72		150,9		0,119
MALIGNIDAD (%)	SÍ	NO	SÍ	NO	0,156
	14,8	85,2	26	74	
VACIAMIENTO (%)	SÍ	NO	SÍ	NO	0,898
	9,3	90,7	10	90	
INTRATORÁCICO (%)	SÍ	NO	SÍ	NO	<b>0,041</b>
	33,3	66,7	16	84	
EQUIPO QUIRÚRGICO (%)	GRUPO MIR	GRUPO ADJUNTO	GRUPO MIR	GRUPO ADJUNTO	0,475
	24,1	75,9	30,4	69,6	
MANEJO DE LOS MÚSCULOS (%)	CORTE	SEPARACIÓN	CORTE	SEPARACIÓN	<b>&lt; 0,001</b>
	93,3	6,7	56,8	43,2	



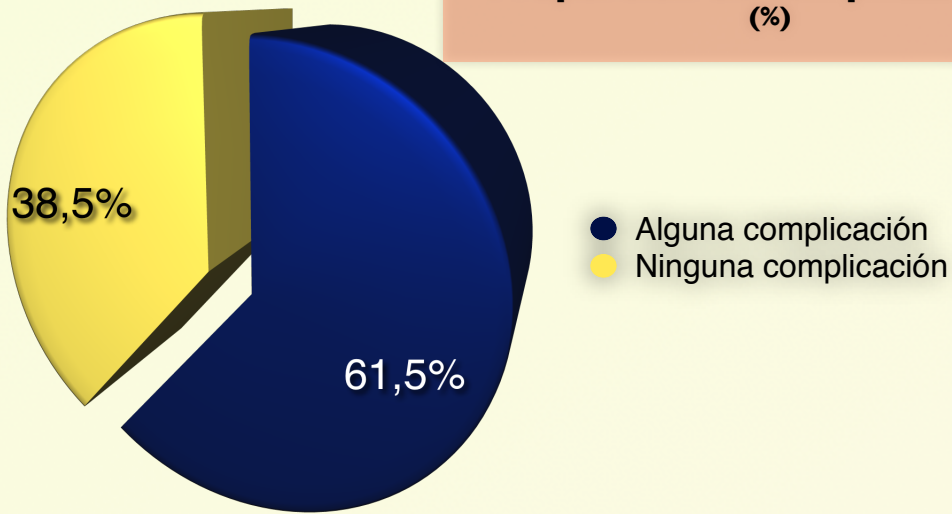
## **COMPLICACIONES**

A pesar de que la hipocalcemia es el objetivo principal de este estudio, no quedaría completo el análisis de una técnica quirúrgica como la tiroidectomía sin la valoración de sus todas sus posibles complicaciones, aunque sea de forma resumida. Especialmente interesante es esta valoración cuando, como es el caso de la disfonía y la hipocalcemia, la técnica deviene en un gran número de casos en problemas no relacionados directamente con la patología que trata, en general no suficientemente explicados al paciente con anterioridad a la cirugía.

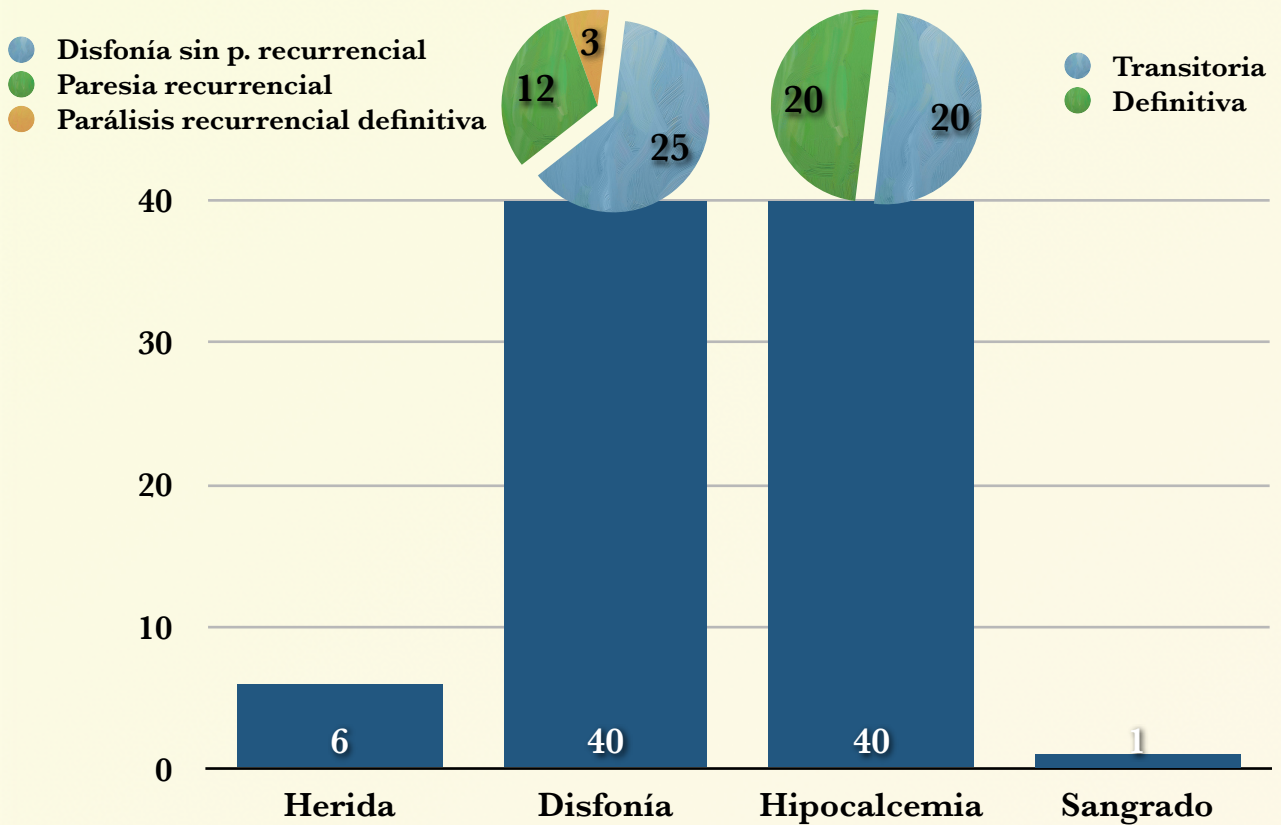
En la Figura 23 se representan las principales complicaciones encontradas en la muestra analizada.

Por ser la hipocalcemia el objeto fundamental de nuestro análisis, dedicaremos a su estudio un apartado independiente en este capítulo, y haremos en éste sólo mención al resto de complicaciones (en especial a la disfonía).

**Proporción de complicaciones (%)**



**Complicaciones encontradas (N)**



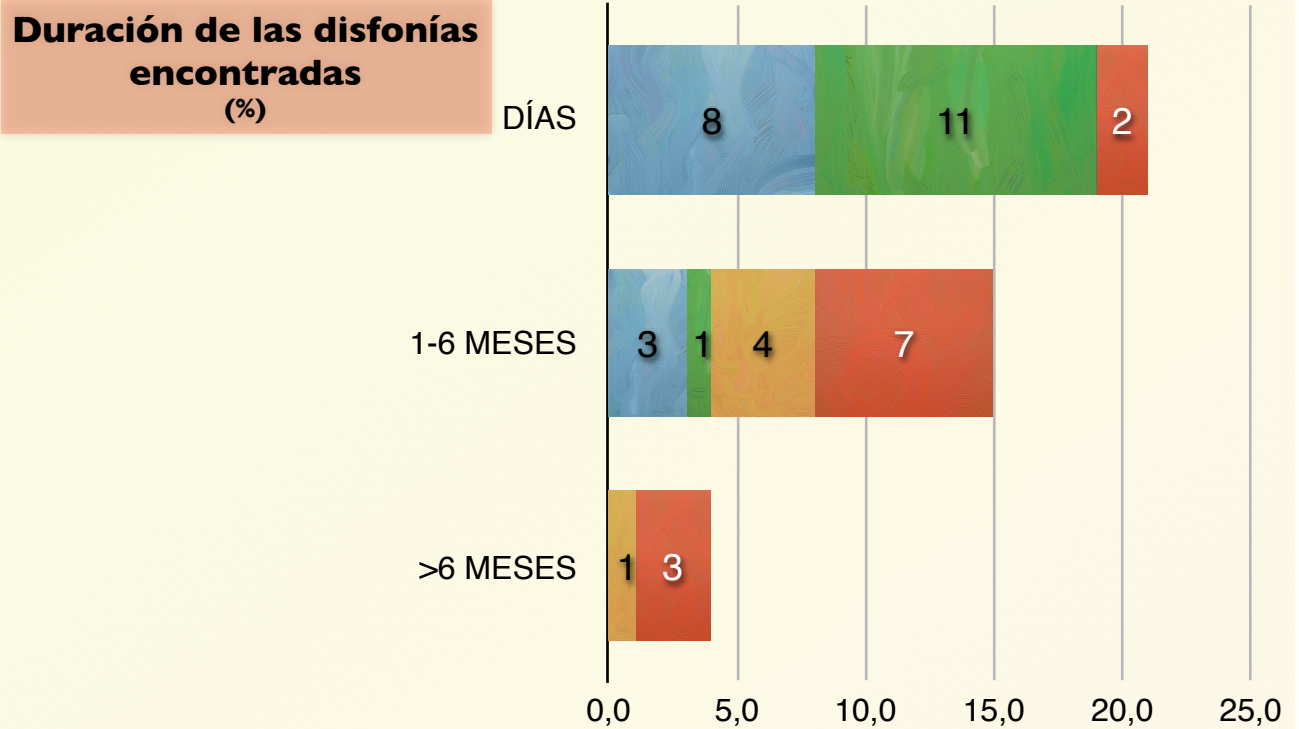
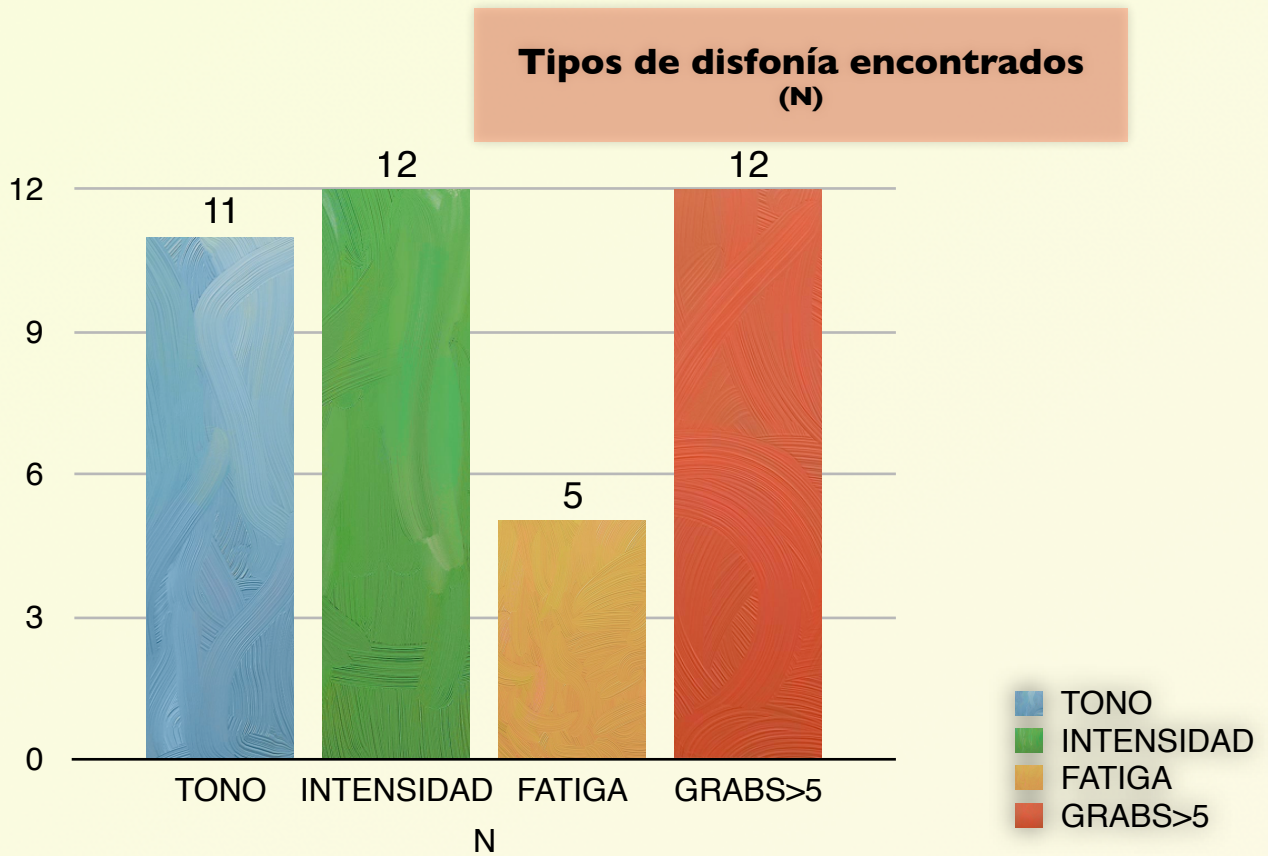
*Figura 23.- Complicaciones encontradas en la muestra.*

Llama la atención el gran número de complicaciones, por encima en algunos casos de las comunicadas en la literatura, pero es preciso matizar algunos aspectos relacionados con la forma de clasificar los datos, y que será abordada en el capítulo de Discusión.

Sin embargo, un especial interés merece la disfonía postoperatoria, ya que supone un frecuente elemento adverso en la evolución de estos pacientes, que además tiene los agravantes de no ser convenientemente dimensionado en la información preoperatoria, y de constituir en ocasiones un motivo incluso de incapacidad laboral, en pacientes sin patología laríngea previa, y muchas veces incluso sin lesión de la inervación laríngea durante la cirugía.

40 pacientes (**38,46%**) mostraron alteraciones vocales respecto a su situación previa. Como se puede ver en la Figura 24, las alteraciones del tono y la intensidad fueron las más frecuentes, aunque 5 pacientes sin disfonía en el postoperatorio inmediato refirieron fatiga vocal en las revisiones siguientes. Todos los pacientes fueron sometidos a una laringoscopia directa para comprobar la funcionalidad laríngea detectándose 15 parálisis/paresias unilaterales del recurrente. En el resto de los pacientes no se encontraron alteraciones de la movilidad de las cuerdas vocales.

En cuanto a la duración de los síntomas, como se puede ver en la Figura 24, la mayor parte de los casos se resolvieron en días (**52,5%**) y sólo 3 casos de parálisis recurrencial persistían 6 meses después de la intervención.



*Figura 24.- Tipos y duración de las disfonías encontradas en la muestra.*

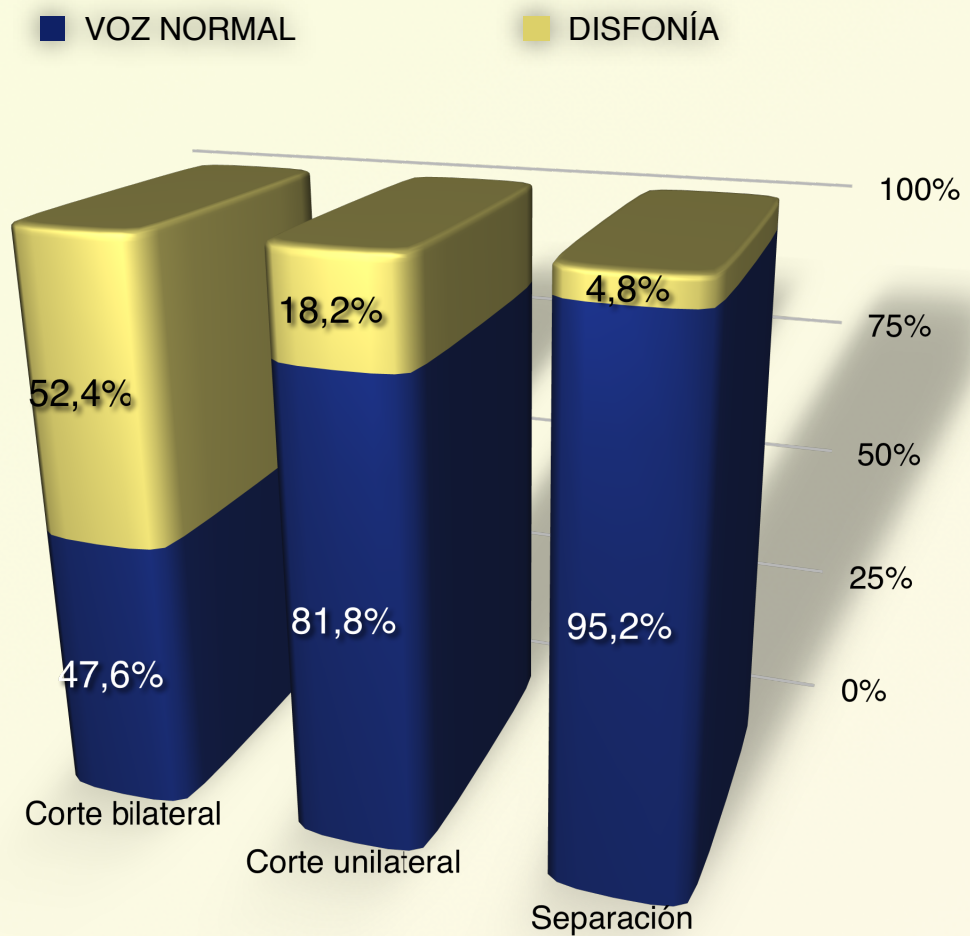
Dada la relevancia de esta complicación, y lo inesperado del hecho de que la mayor parte de estas disfonías no se deban a lesiones de la inervación laríngea, se realizó un análisis de esta variable en relación con todas las demás del estudio, y además se comparó su incidencia en un grupo de 25 pacientes escogido por muestreo estratificado entre los ingresados por patología quirúrgica con anestesia general e intubación orotraqueal en el mismo hospital. Las características escogidas para realizar la estratificación fueron la edad, el sexo y el tiempo operatorio, proviniendo estos pacientes de las especialidades de Cirugía General (19), Urología (1), Traumatología (3) y Cirugía Maxilofacial (2). No se incluyó en este grupo control ningún paciente con alteraciones vocales previas, ni cuya intervención pudiera tener relación directa con alteraciones de la voz, y se filtraron de la muestra de las tiroidectomías los pacientes con lesiones de la inervación laríngea para poder comparar la incidencia de disfonías no relacionadas con la misma.

El resultado fue que el **28,08%** de los pacientes sometidos a tiroidectomía total sin lesión de la inervación de la laringe tuvieron algún grado de disfonía postoperatoria, mientras que ningún paciente del grupo control (**0%**) la presentó.

En la comparación entre variables sólo resultaron estadísticamente significativas las diferencias encontradas para los **bocios intratorácicos** (**50%** de disfonías respecto al **20,9%** en los no intratorácicos), y para la **sección de los músculos infrahioides** (**45,3%** de disfonías frente al **4,8%** en caso de separación).

En previsión de que la segunda variable actuara como factor de confusión respecto a la primera, filtramos de forma alternativa la condición de intratorácico y la de sección muscular para aislar la influencia de cada variable por separado, obteniendo como resultado que la relación con el manejo de los músculos se mantenía (**31%** frente al **4,8%**), mientras que no se repetía la influencia de la condición de intratorácico. En la Figura 25 se puede apreciar la relación entre la actitud con los músculos prelaríngeos y la aparición de disfonía, así como la significación estadística encontrada para los tests de **Mantel-Haenszel** y **CHI-cuadrado**.

**Relación entre la sección muscular y la aparición de disfonía (%)**



La comparación de estos tres grupos mediante el test de **CHI-cuadrado** muestra diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ).

Agrupando los pacientes con sección muscular (uni o bilateral) y empleando el test de **Mantel-Haenszel**, encontramos un **ODDS** de 16,5 ( $p < 0,002$ ).

**Figura 25.- Relación entre el manejo de la musculatura prelaríngea y la aparición de disfonía.**

# ***HIPOCALCEMIA POSTQUIRÚRGICA***

Abordaremos el estudio de este incidente postoperatorio desde varios puntos de vista:

**I. Descripción general de la variable, y en relación con las variables anteriormente descritas.**

**II. Valoración y comparación de distintos modelos de predicción.**

**III. Valoración de los resultados del modelo descrito en este trabajo y comparación de los mismos con el resto de modelos planteados.**

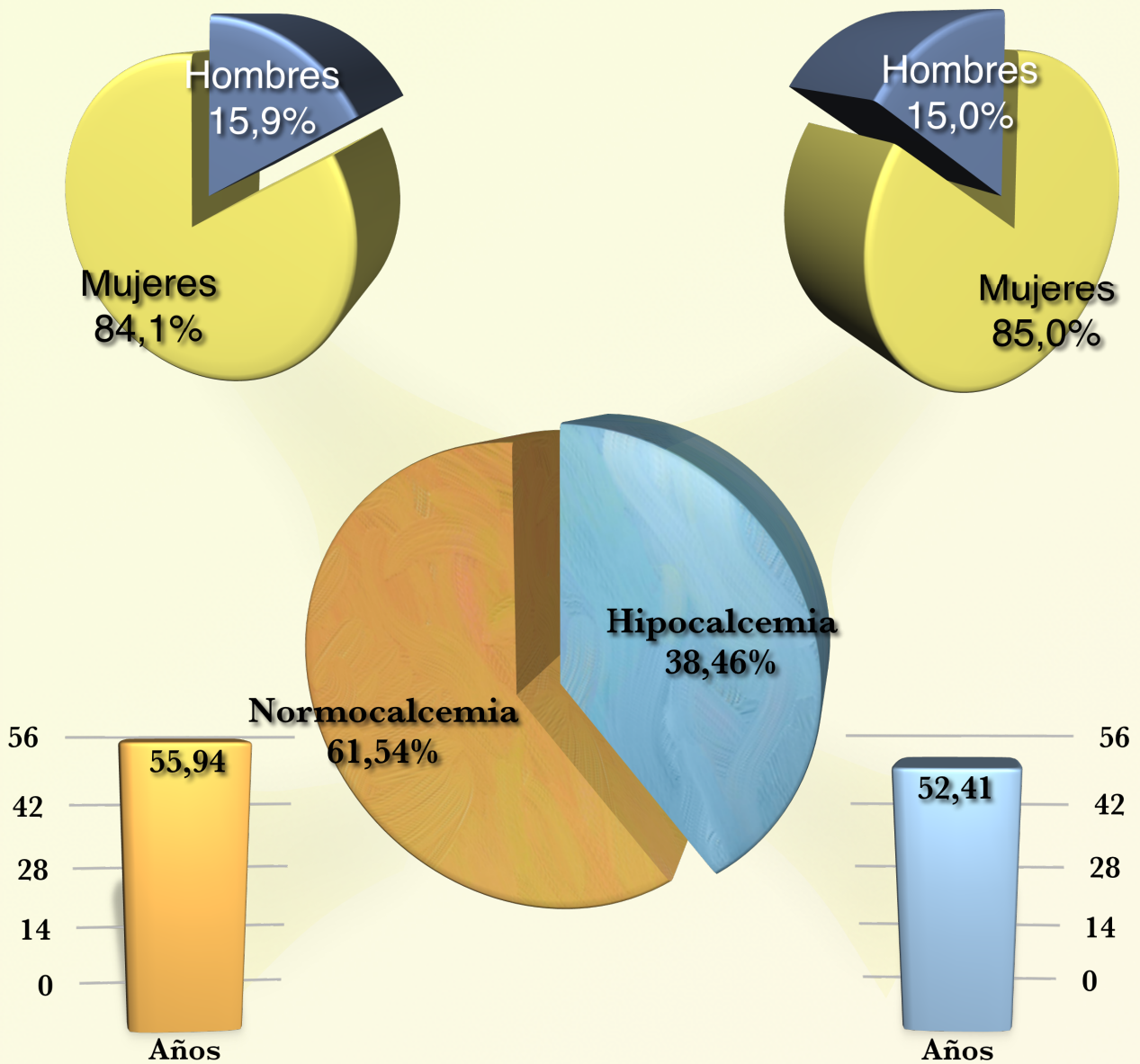
## I. DESCRIPCIÓN DE LA VARIABLE Y COMPARACIÓN CON LAS ANTERIORES

En este apartado compararemos la condición de desarrollo de una hipocalcemia con las anteriormente descritas, para conocer los posibles factores de confusión que pueden concurrir en esta eventualidad, para valorar adecuadamente los resultados de los modelos de predicción que se describirán más adelante.

### HIPOCALCEMIA EN RELACIÓN CON LOS DATOS DEMOGRÁFICOS

**40 pacientes (38,46%)** de la muestra desarrollaron hipocalcemia en los primeros cuatro días del postoperatorio. De éstos, 34 (**85%**) eran mujeres y 6 (**15%**) hombres, con una **edad media de 52,41 años**. En la Figura 26 se representan las diferencias en cuanto a datos demográficos encontradas entre el grupo de pacientes con hipocalcemia y los normocalcémicos, así como su no significación estadística para los test indicados.





La comparación entre las proporciones de ambos **sexos** no fue estadísticamente significativa ( $p=0,974$  para el test de **CHI-cuadrado**).

La comparación entre las medias de **edad** no fue estadísticamente significativa ( $p=0,272$  para el test de **T-student**).

**Figura 26.- Hipocalcemia en relación con los datos demográficos.**

## HIPOCALCEMIA EN RELACIÓN CON LOS DATOS DIAGNÓSTICOS

Tampoco se demostró que ningún dato diagnóstico pudiese influir sobre el desarrollo de hipocalcemia, ocurriendo ésta en el **36,1%** de los intervenidos por patología benigna, y en un **42,9%** de los que consultaron por patologías malignas ( $p=0,570$  para el test de **CHI-cuadrado**).

Respecto a los bocios **intratorácicos**, la incidencia de hipocalcemia en su postoperatorio fue del **50%**, mientras que la ocurrida en los casos no intratorácicos fue del **33%** ( $p=0,128$  para el test de **CHI-cuadrado**).

En la Tabla VII se comparan estas tres variables en conjunto.

TABLA VII. HIPOCALCEMIA EN RELACIÓN CON LOS DATOS DIAGNÓSTICOS (la significación estadística se refiere a los test indicados en el texto)					
VARIABLES	HIPOCALCEMIA		NO HIPOCALCEMIA		P
	SÍ	NO	SÍ	NO	
MALIGNIDAD (%)	23,1	76,9	18,5	81,5	0,57
INTRATORÁCICO (%)	33,3	66,7	20	80	0,128

## HIPOCALCEMIA EN RELACIÓN CON LOS DATOS TÉCNICOS

La **dificultad técnica**, expresada como hemos visto en las variables “manejo de los músculos prelaríngeos” e “intratorácico” (como se acaba de indicar), no demostraron relacionarse en este caso con una mayor incidencia de hipocalcemia ( $p=0,498$  y  $p=0,128$  respectivamente para el test de **CHI-cuadrado**).

Tampoco la necesidad de realizar **vaciamiento ganglionar** mostró una mayor incidencia de esta complicación ( $p=0,606$  para el test de **CHI-cuadrado**).

El **tiempo operatorio** en los casos de hipocalcemia fue de **157,05 minutos**, mientras que en los casos normocalcémicos fue de **158,69 minutos**, siendo esta diferencia no significativa para el test de **T-student** ( $p=0,858$ ).

Respecto a la intervención de médicos en formación, la aparición de hipocalcemia tuvo una frecuencia similar en los dos grupos (**40,7%** en el grupo MIR y **37%** en el grupo ADJUNTO), mostrando una diferencia que tampoco fue estadísticamente significativa ( $p=0,731$  para el test de **CHI-cuadrado**).

Sin embargo, el aspecto más interesante, dentro de las particularidades de la técnica, a la hora de valorar el desarrollo de una hipocalcemia postquirúrgica es precisamente el **manejo de las glándulas paratiroides**, puesto que de su función residual postoperatoria depende la aparición de este evento.

Como se explicó en el capítulo de Introducción, la función paratiroidea residual post-cirugía depende de dos factores fundamentales: la integridad anatómica de las glándulas, y la indemnidad de su vascularización.

Por tanto, para valorar la influencia que la identificación de las glándulas durante la cirugía tiene sobre el desarrollo de hipocalcemia, se realizó el análisis de los datos de ambas variables, encontrando que:

- Agrupando las paratiroides identificadas o trasplantadas a partir de sus medianas respectivas, **no puede afirmarse la existencia de ninguna relación entre el número de paratiroides identificadas, respetadas en su lecho o trasplantadas, y la aparición de hipocalcemia postquirúrgica.**
- Comparando el valor medio de paratiroides identificadas, respetadas o trasplantadas en cada una de las dos situaciones (hipocalcemia / normocalcemia), se encuentran diferencias estadísticamente significativas a favor de la hipocalcemia en el caso de las paratiroides identificadas y respetadas, y a favor de la normocalcemia en el caso de las trasplantadas. Es decir, **la media de paratiroides identificadas y respetadas fue mayor en el grupo de la hipocalcemia que en el de la normocalcemia, a pesar de que la media de las paratiroides trasplantadas fue mayor en el de la normocalcemia que en el de la hipocalcemia.**
- Comparando cada paratiroides de forma individual, **no se asoció la identificación de ninguna glándula por separado a una mayor o menor incidencia de hipocalcemia.**

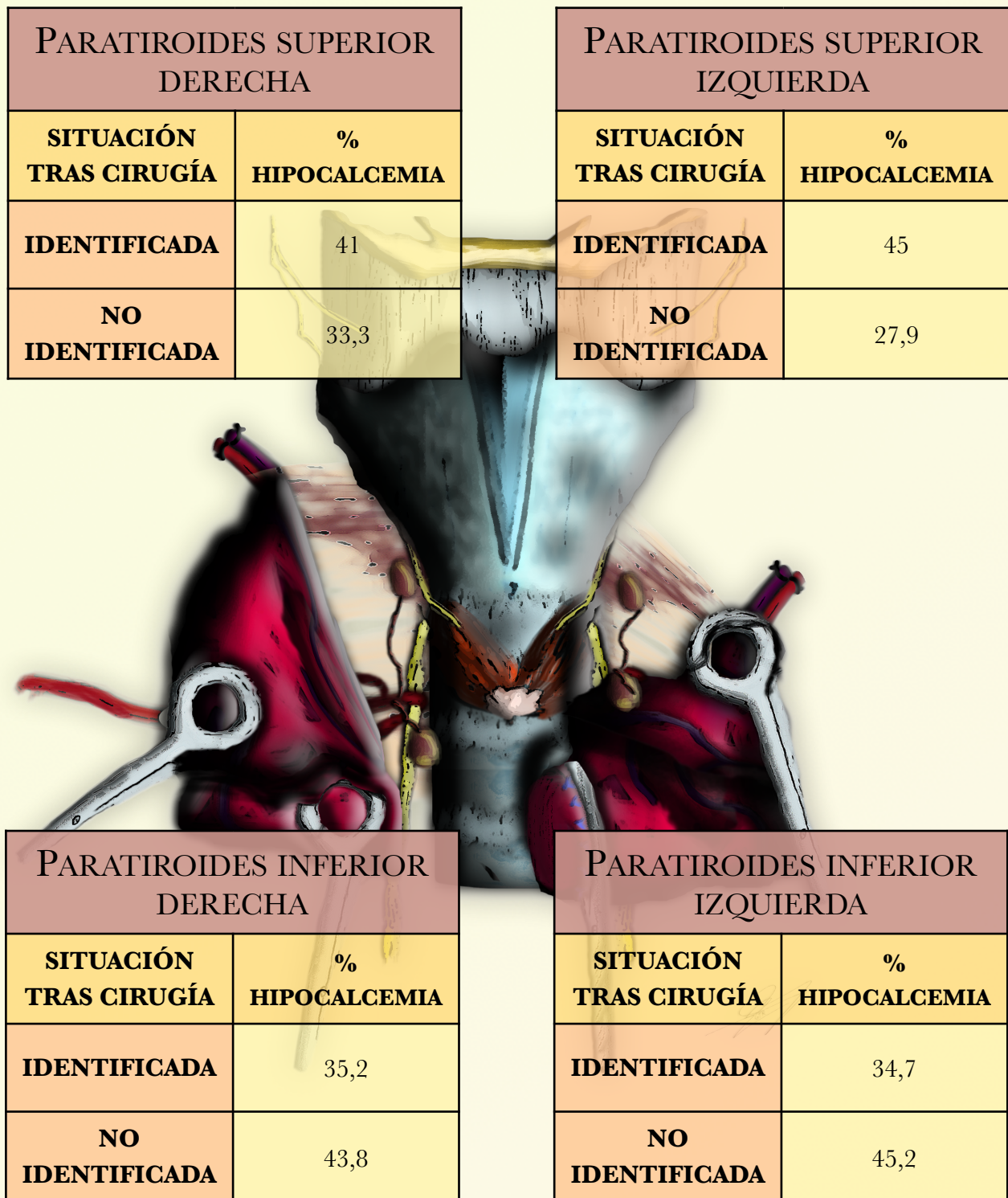
En el primer caso se realizó la comparación mediante el test de **CHI-cuadrado**, y en la Tabla VIII se detallan los resultados de la misma, así como su significación estadística.

En el caso de la comparación de medias de paratiroides identificadas, respetadas o trasplantadas, se empleó el test de **U de Mann-Whitney**, dado el mal ajuste a la normal de estas variables, y los resultados son representados también en la tabla VIII.

<p style="text-align: center;"><b>TABLA VIII. HIPOCALCEMIA EN RELACIÓN CON LA IDENTIFICACIÓN, RESPETO Y TRASPLANTE DE PARATIROIDES</b> (la significación estadística se refiere a los test indicados en el texto)</p>					
VARIABLES	HIPOCALCEMIA		NO HIPOCALCEMIA		P
	2 ó menos	3 ó más	2 ó menos	3 ó más	
IDENTIFICADAS AGRUPADO (%)	46,2	53,8	55,4	44,6	0,362
TRASPLANTADAS AGRUPADO (%)	71,8	28,2	60,9	39,1	0,262
IDENTIFICADAS EN TOTAL	2,64		2,59		<b>0,043</b>
IDENTIFICADAS Y RESPETADAS EN SU LECHO	2,21		2,14		<b>&lt;0,001</b>
IDENTIFICADAS Y TRASPLANTADAS	1,28		1,39		<b>&lt;0,001</b>

Evidentemente estas diferencias, aunque estadísticamente significativas, son clínicamente poco valorables, pero indican que probablemente el concepto de simplemente identificar las glándulas paratiroides debe cambiar por el de sobre todo respetar su vascularización, ya que dejar más o menos glándulas no parece ser suficiente para garantizar una correcta función paratiroidea postoperatoria. En el capítulo de Discusión volveremos a tratar este tema con mayor detalle.

Respecto a la valoración de cada paratiroides por separado, se realizó el análisis mediante el test de **CHI-cuadrado**, expresándose estos resultados en la Figura 27, donde, como se puede ver, tampoco se encontraron diferencias significativas entre la identificación de las glándulas de forma aislada y la aparición de hipocalcemia, aunque existe una tendencia a la asociación negativa en el caso de las superiores, y positiva en el caso de las inferiores. Las posibles causas de este hallazgo se discutirán más adelante en el capítulo correspondiente, aunque estas diferencias, caso de existir, son aparentemente poco significativas clínicamente.



PARATIROIDES SUPERIOR DERECHA	
SITUACIÓN TRAS CIRUGÍA	% HIPOCALCEMIA
IDENTIFICADA	41
NO IDENTIFICADA	33,3

PARATIROIDES SUPERIOR IZQUIERDA	
SITUACIÓN TRAS CIRUGÍA	% HIPOCALCEMIA
IDENTIFICADA	45
NO IDENTIFICADA	27,9

PARATIROIDES INFERIOR DERECHA	
SITUACIÓN TRAS CIRUGÍA	% HIPOCALCEMIA
IDENTIFICADA	35,2
NO IDENTIFICADA	43,8

PARATIROIDES INFERIOR IZQUIERDA	
SITUACIÓN TRAS CIRUGÍA	% HIPOCALCEMIA
IDENTIFICADA	34,7
NO IDENTIFICADA	45,2

*Figura 27.- Hipocalcemia en relación con cada paratiroides por separado.*

## HIPOCALCEMIA EN RELACIÓN CON VARIABLES DE EVOLUCIÓN POSTOPERATORIA

Hay tres variables que deben ser valoradas en relación con la evolución postoperatoria de los pacientes con hipocalcemia, puesto que tienen una influencia directa sobre el objetivo principal de este estudio:

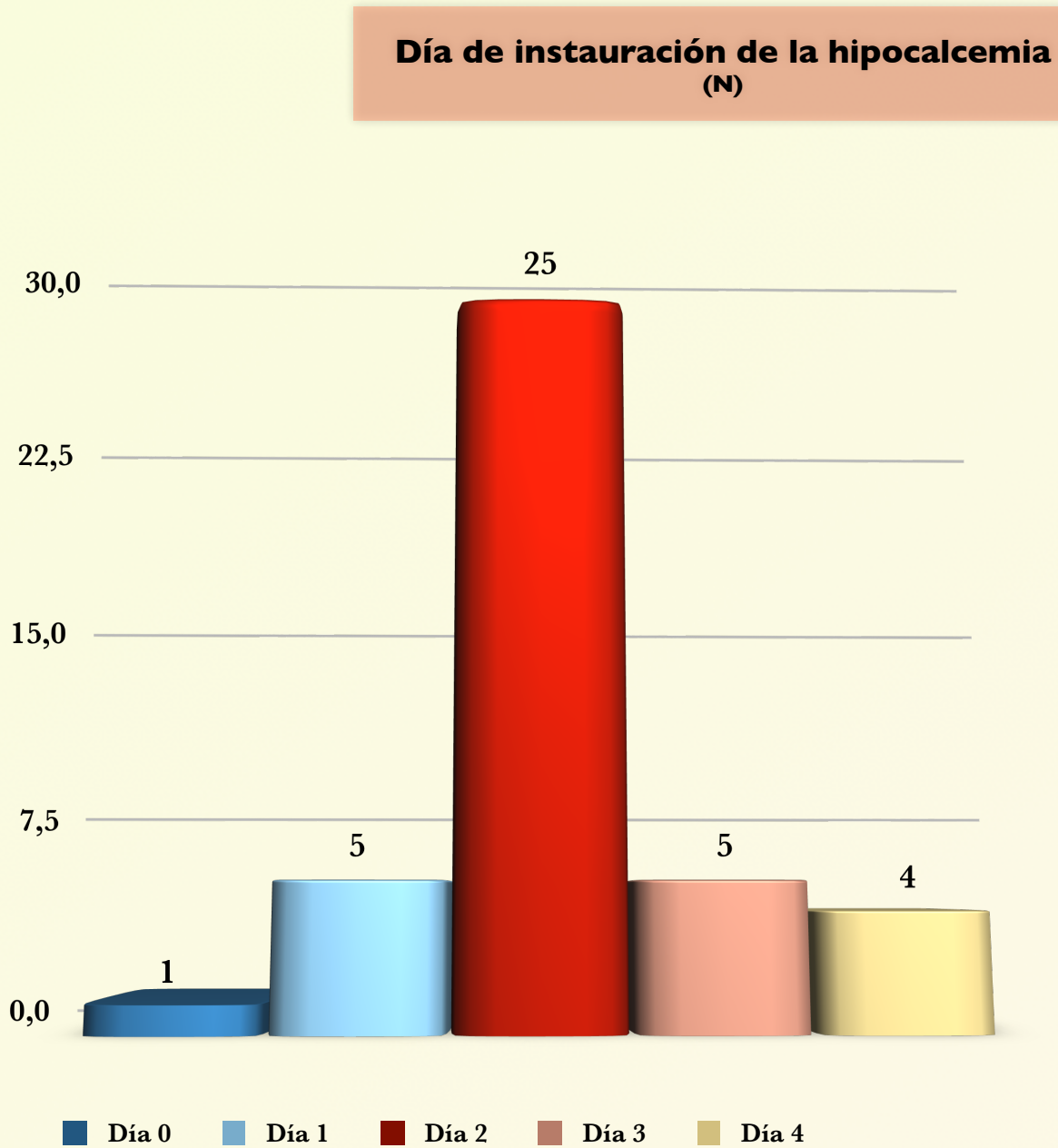
- El momento de inicio de la hipocalcemia.
- La relación entre la hipocalcemia y el tratamiento con suplementos de calcio.
- La estancia postoperatoria de los pacientes en relación con los normocalcémicos.

Respecto al **momento de inicio de la hipocalcemia**, como se puede ver en la Figura 28, en el **2,5%** de los casos ésta se descubrió en misma noche de la cirugía, en el **12,5%** de los pacientes fue en el primer día postoperatorio, en el **62,5%** de los casos se descubrió en el segundo día postoperatorio, en el **12,5%** fue en el tercero y en el **10%** ocurrió en el cuarto día tras la cirugía.

En los 5 casos en los que la hipocalcemia sobrevino en el primer día postoperatorio, ésta fue descubierta por la aparición de clínica compatible (y bioquímica definitoria de caso) a lo largo de las horas de la tarde/noche.

Por tanto, el **97,5%** de los pacientes fue incluido en la definición de caso tras cumplirse el límite de datos necesarios para realizar la estimación mediante el modelo matemático descrito en el capítulo de Material y Métodos.





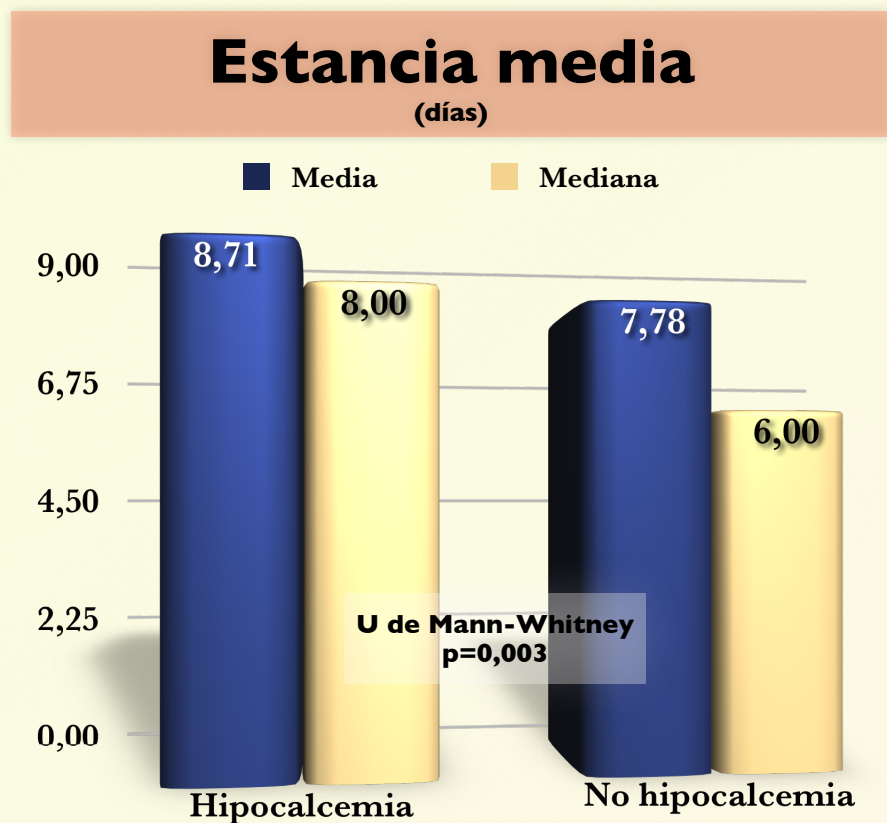
*Figura 28.- Día de instauración de la hipocalcemia.*

Respecto al **tratamiento con suplementos de calcio**, no siempre se ajustó a la definición de caso ya que, como vemos en la Tabla IX, fue administrado a 12 pacientes que no cumplían sus características, con un nivel medio de calcio corregido de 8,1 mg/dl, y sin clínica de hipocalcemia, en todos los casos por la no aplicación de la corrección con la albúmina.

<b>TABLA IX. HIPOCALCEMIA EN RELACIÓN CON LA INDICACIÓN DEL TRATAMIENTO CON SUPLEMENTOS DE CALCIO</b> (valores expresados en número de pacientes)		
<b>VARIABLES</b>	<b>HIPOCALCEMIA</b>	<b>NO HIPOCALCEMIA</b>
<b>TRATAMIENTO CON SUPLEMENTOS DE CALCIO</b>	40	12
<b>NO TRATAMIENTO CON SUPLEMENTOS DE CALCIO</b>	0	52

Este tratamiento inadecuado, además de retrasar el alta hospitalaria, puede tener otras implicaciones sobre el paciente ya que en esta serie hemos podido observar varios casos de hipercalcemia analítica entre estos pacientes (ninguno llegó a tener clínica).

Por último, respecto a la **estancia media de los pacientes**, como se puede apreciar en la Figura 29, existe una diferencia clínicamente significativa entre el grupo de pacientes con hipocalcemia (mediana de 8 días) y el de los pacientes que no la desarrollaron (mediana de 6 días). Esta diferencia fue estadísticamente significativa para el test de **U de Mann-Whitney** ( $p=0,003$ ).



**Figura 29.- Comparación de estancia media entre los pacientes con y sin hipocalcemia postquirúrgica.**

Empleamos en este caso la mediana como mejor parámetro definitorio de diferencias por la dispersión de la variable, y el mal ajuste a la distribución normal, que obliga al empleo de test no paramétricos (U de Mann-Whitney).

## **II. MODELOS DE PREDICCIÓN**

En este apartado se describen varios modelos teóricos de predicción de hipocalcemia empleando tres parámetros que tradicionalmente se han utilizado con este fin:

- La identificación de las glándulas paratiroides durante la cirugía.
- Los valores de calcio en los primeras horas del postoperatorio.
- Los valores de PTH previos a la intervención y posteriores a la misma.

En cada caso se buscaron los métodos estadísticos más adecuados para la predicción de la variable hipocalcemia a partir de estos tres factores en la muestra, y se encontraron los resultados expuestos a continuación.

En el capítulo de Discusión se abordarán de nuevo estos métodos, y se compararán sus ventajas e inconvenientes con los propios del modelo que presentamos.

## PREDICCIÓN DE LA HIPOCALCEMIA A PARTIR DEL NÚMERO DE PARATIROIDES IDENTIFICADAS

□ **Justificación.-** como se ha comentado anteriormente, la hipocalcemia postquirúrgica se produce por un hipoparatiroidismo yatrógeno, inducido al extirpar inadvertidamente las glándulas paratiroides o al dañar su vascularización. Es por tanto razonable pensar que la identificación y preservación de estas estructuras se relacionará con una mejor función paratiroidea postoperatoria, y por tanto con una menor incidencia de hipocalcemia. Para valorar si esta hipótesis se confirma en forma de modelo de predicción se realizaron varios análisis tratando de relacionar ambas variables.

□ **Método.-** buscamos un modelo de predicción ajustado mediante tres procedimientos:

A. Agrupación a partir de la mediana.- se emplearon los dos grupos de identificación de paratiroides y luego de forma aislada considerando paratiroides respetadas en su lecho y trasplantadas.

B. Regresión logística.- se empleó este método para valorar la aparición de hipocalcemia en relación con el número de paratiroides identificadas, respetadas en su lecho y trasplantadas, tratando estas variables como cuantitativas continuas.

C. Curva ROC.- este método se emplea para valorar el punto de compromiso entre sensibilidad y especificidad adecuado a las características de la variable a estudiar.

□ **Resultados.**- como ya se indicó anteriormente, y puede verse en la Tabla VIII y la Figura 27, no existe relación estadísticamente significativa entre el número de paratiroides identificadas agrupadas a partir de la mediana y la aparición de hipocalcemia postquirúrgica.

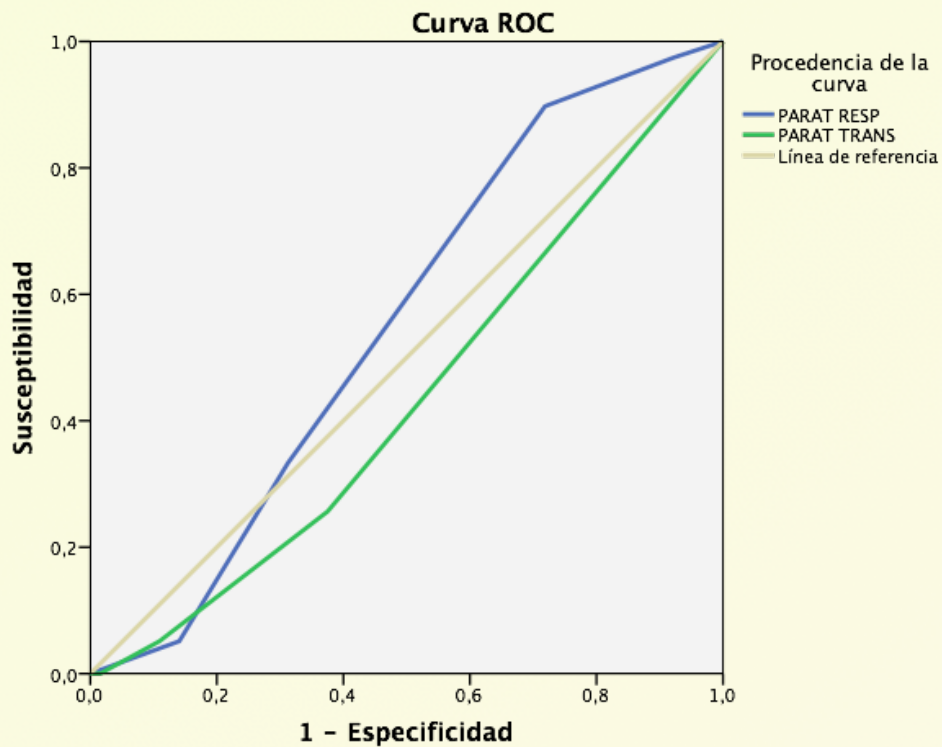
Empleando el método de la **regresión logística**, no se encuentra ningún modelo predictivo que consiga coeficientes estadísticamente significativos ( $p=0,719$  para las identificadas y  $p=0,968$  para las trasplantadas).

Empleando el método de la **regresión logística binaria**, introducimos las variables “paratiroides respetadas”; “paratiroides trasplantadas”; “pendiente de calcio en las primeras horas”, y “pendiente de PTH”, encontrando que sólo las dos últimas variables tienen valor predictivo en el modelo, sin que se demuestre que ninguna de las categorías de las dos primeras tengan relación con el resultado final del mismo.

Empleando las **curvas ROC** se obtiene un área bajo la curva cercana a 0,5 en las tres variables que pueden estudiarse (0,577 para las paratiroides identificadas, 0,435 para las trasplantadas, y 0,554 para las respetadas en su lecho). Que el área bajo la curva tenga valores próximos a 0,5 indica que la estimación con este método no es mejor que no usar ninguno.

En la figura 30 se muestran la curva ROC y los valores de significación obtenidos en la regresión logística binaria empleando las categorías referidas a las paratiroides, la disminución inicial de calcio, y la pendiente de la PTH.

□ **Conclusión.**- no puede establecerse ningún modelo válido de predicción basado exclusivamente en los datos recogidos durante la intervención acerca de la identificación de glándulas paratiroides.



REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA CON LAS VARIABLES: PARATIROIDES RESPETADAS; PARATIROIDES TRASPLANTADAS; PENDIENTE DE CALCIO, Y PENDIENTE DE PTH			
VARIABLES	(CATEGORÍA) PUNTUACIÓN	GRADOS DE LIBERTAD	SIGNIFICACIÓN
PARATIROIDES RESPETADAS	<i>(total) 7,542</i>	<b>4</b>	<i>0,110</i>
	<i>(1) 0,058</i>	<b>1</b>	<i>0,809</i>
	<i>(2) 1,920</i>	<b>1</b>	<i>0,166</i>
	<i>(3) 0,55</i>	<b>1</b>	<i>0,815</i>
	<i>(4) 4,021</i>	<b>1</b>	<i>0,054</i>
PARATIROIDES TRASPLANTADAS	<i>(total) 1,745</i>	<b>3</b>	<i>0,627</i>
	<i>(1) 0,228</i>	<b>1</b>	<i>0,633</i>
	<i>(2) 0,015</i>	<b>1</b>	<i>0,903</i>
	<i>(3) 1,161</i>	<b>1</b>	<i>0,281</i>
PENDIENTE DE CALCIO	<b>24,881</b>	<b>1</b>	<b>10<sup>-7</sup></b>
PENDIENTE DE PTH	<b>11,628</b>	<b>1</b>	<b>0,001</b>

Figura 30.- Curva ROC y regresión logística binaria con las variables definidas en el texto

## PREDICCIÓN DE LA HIPOCALCEMIA A PARTIR DE LOS NIVELES INICIALES DE CALCIO

□ **Justificación.**- distintos trabajos que se comentarán en el capítulo de Discusión comenzaron a establecer métodos de predicción a partir de modelos de regresión lineal establecidos a partir de las primeras pendientes de calcio en el postoperatorio.

Evidentemente, si defendemos que el comportamiento del calcio en el postoperatorio se ajusta a una expresión matemática, debe encontrarse alguna relación entre estos niveles previos de calcio y los posteriores al aplicar modelos de regresión. Para valorar la fortaleza de esta relación y si es suficiente para establecer una predicción útil, se realizaron los siguientes análisis.

□ **Método.**- realizamos esta valoración en varios pasos:

🔊 Fortaleza de la relación.- aplicamos el test de **correlación de Pearson** para medir la correlación de cada punto de la curva con la pendiente entre el calcio previo y la noche, la pendiente entre la noche y la mañana siguiente, y sobre todo la obtenida entre el calcio previo y el de la mañana siguiente a la intervención.

🔊 Búsqueda de un modelo de regresión lineal ajustado.- empleamos métodos de **Regresión Múltiple** para buscar un modelo explicativo de los valores observados en  $c_2$ ,  $c_4$  y  $c_4$  a partir de las pendientes anteriormente descritas.

🔊 Mejora del método con modelos transformados.- utilizamos los **Métodos de Transformación** para intentar mejorar el ajuste del modelo a la curva de los valores observados.



📍 Curvas ROC.- empleamos este sistema para valorar la sensibilidad y especificidad de los modelos encontrados.

☐ **Resultados.-** en la Tabla X se muestran los valores de **correlación de Pearson** entre las distintas pendientes y los niveles de calcio de los días posteriores, así como su significación estadística.

**TABLA X. CORRELACIÓN ENTRE LAS PENDIENTES INICIALES DE CALCIO Y LOS VALORES DE LOS DÍAS SIGUIENTES**

(la significación estadística se refiere a los test indicados en el texto)

RELACIONES	HIPOCALCEMIA	2º DÍA	3º DÍA	4º DÍA
<b>PREVIO - NOCHE</b>	-0,476	0,153	0,089	0,03
	<b>&lt;0,001</b>	0,154	0,411	0,802
<b>NOCHE - MAÑANA</b>	-0,489	0,458	0,19	0,129
	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,078	0,285
<b>PREVIO - MAÑANA</b>	-0,731	0,406	0,206	0,123
	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,038</b>	0,262

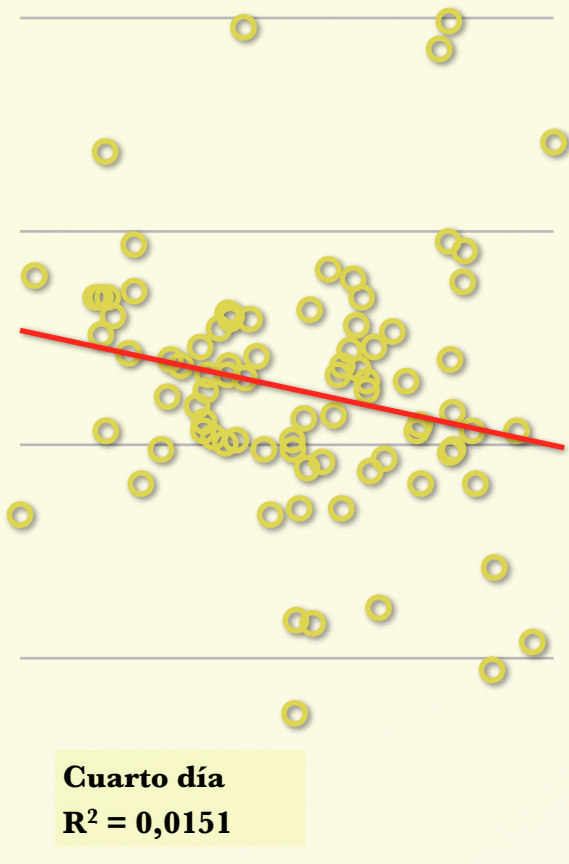
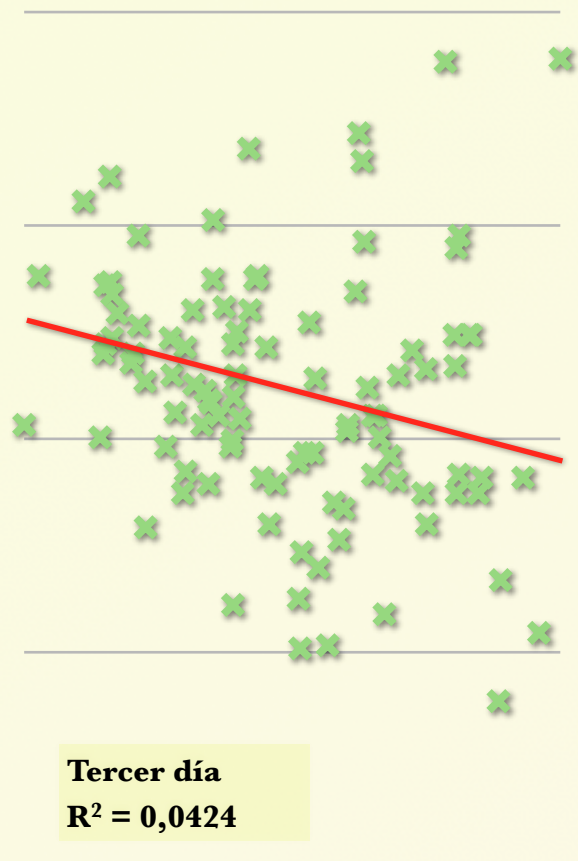
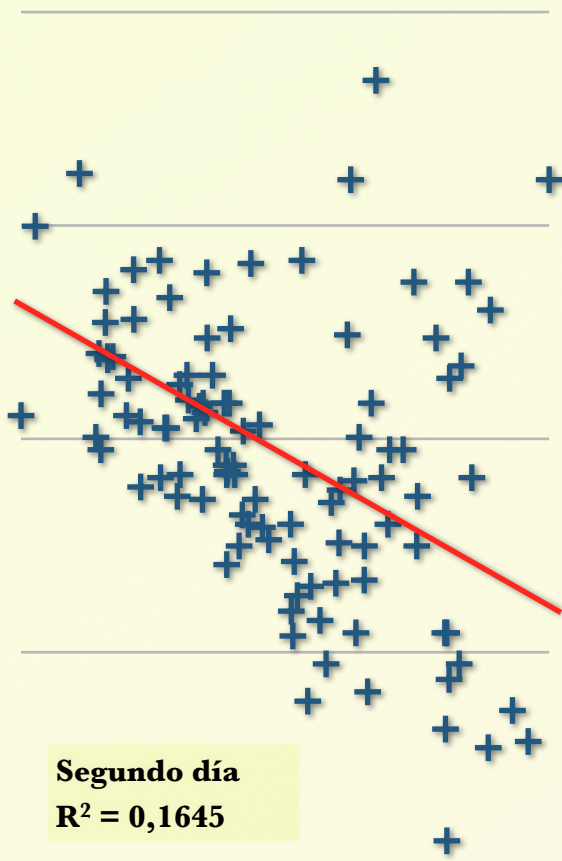
Empleando los métodos de **Regresión lineal**, se encontró un modelo lineal que correspondía a la expresión:

$$0,04624*(\text{PENDIENTE PREVIO-MAÑANA})+8,826$$

Esta expresión demostró explicar el **16,5%** de la curva de calcio en el segundo día, el **4,24%** de la del tercer día, y el **1,5%** de la del cuarto, y no se pudo mejorar mediante los **Modelos de Transformación (regresión múltiple)**.

En la Figura 31 se representan las gráficas de regresión lineal empleando la pendiente entre el valor previo de calcio y el de la mañana siguiente a la intervención para predecir el comportamiento en los días siguientes.

Empleando las **curvas ROC**, sin embargo, se demostró un área bajo la curva de **0,948** ( $p < 10^{-6}$ ), con un punto de corte en 8,8949, para el que la **sensibilidad es del 95%** y **la especificidad del 84,4% para la detección de HIPOCALCEMIA**.



*Figura 31.- Gráficos de Regresión Lineal empleando la pendiente entre el valor previo de calcio y el de la mañana siguiente a la intervención para predecir el nivel en c(2), c(3) y c(4).*

**Cruz azul** (c(2)); **Aspa verde** (c(3)); **Círculo amarillo** (c(4)).

Bajo cada curva se expresa el valor de  $R^2$  (ajuste del modelo a la curva)

□ **Conclusión.**- empleando simplemente los niveles de calcio en las primeras horas del postoperatorio puede obtenerse un modelo que permite detectar la hipocalcemia con una especificidad y una sensibilidad aceptables. Sin embargo este método no puede emplearse para determinar un modelo de predicción del comportamiento de los niveles de calcio, puesto que el ajuste a la curva es muy pobre.

## PREDICCIÓN DE LA HIPOCALCEMIA A PARTIR DE LOS NIVELES DE PARATHORMONA

□ **Justificación.-** si hemos aceptado que la hipocalcemia se produce por un hipoparatiroidismo yatrógeno, cabría esperar que la función paratiroidea residual, y por extensión su manifestación analítica (los niveles de PTH), sirvieran para predecir la aparición de esta complicación.

Ya son muchos los autores que han empleado este método, y, para valorar su precisión tanto en la predicción de hipocalcemia como en la estimación del comportamiento de los niveles de calcio en el postoperatorio, se realizaron los siguientes análisis.

□ **Método.-**realizamos esta valoración en varios pasos:

🔊 Fortaleza de la relación.- aplicamos el test de **correlación de Pearson** para medir la correlación de cada punto de la curva con la pendiente entre el nivel de PTH previo a la intervención y el obtenido a la hora de la misma.

🔊 Búsqueda de un modelo de regresión lineal ajustado.- empleamos métodos de **Regresión Múltiple** para buscar un modelo explicativo de los valores observados en  $c_2$ ,  $c_3$  y  $c_4$  a partir de las pendientes anteriormente descritas.

🔊 Mejora del método con modelos transformados.- utilizamos los **Métodos de Transformación** para intentar mejorar el ajuste del modelo a la curva de los valores observados.

🔊 Curvas ROC.- empleamos este sistema para valorar la sensibilidad y especificidad de los modelos encontrados.

□ **Resultados.-** en la Tabla XI se muestran los valores de **correlación de Pearson** entre la pendiente de PTH y el valor de PTH en la primera hora, y los niveles de calcio de los días posteriores, así como su significación estadística.

**TABLA XI. CORRELACIÓN ENTRE LA PENDIENTE DE PTH, EL NIVEL DE PTH A LA HORA, Y LOS VALORES DE LOS DÍAS SIGUIENTES**

(la significación estadística se refiere a los test indicados en el texto)

RELACIONES	HIPOCALCEMIA	2º DÍA	3º DÍA	4º DÍA
<b>PENDIENTE DE PTH</b>	-0,507	0,498	0,313	0,302
	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,002</b>	0,099	0,112
<b>PTH A LA HORA</b>	-0.567	0,479	0,334	0,329
	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,002</b>	0,062	0,066

Empleando el método de **Regresión Lineal** no pudo encontrarse un modelo que explicara la relación de forma satisfactoria.

Empleando los **Modelos de Transformación (regresión múltiple)** tampoco se mejoró la capacidad explicativa de la pendiente de PTH sobre los niveles de calcio en el postoperatorio.

Sin embargo, utilizando las **curvas ROC**, se encontró un área bajo la curva de 0,820 para la pendiente de PTH ( $p < 0,001$ ), lo que consigue una **sensibilidad del 58,6% y una especificidad del 89,5% para la detección de NORMOCALCEMIA**, con un punto de corte de compromiso de -55,4339%, y un punto mínimo de especificidad máxima de -33,84% (especificidad del 100% y sensibilidad del 27,6%).

En el caso del nivel de PTH a la hora de la intervención, el área bajo la curva es de 0,851 ( $p < 0,001$ ), con una **sensibilidad del 73,3% y una especificidad del 91,7% para la detección de NORMOCALCEMIA**, con un punto de corte de compromiso de 12 pg/ml, y un punto mínimo de especificidad máxima de 22,85 (especificidad del 100% y sensibilidad del 44,8%).

□ **Conclusión.-** empleando los niveles de PTH previos a la cirugía y en la primera hora tras la misma, puede determinarse con una sensibilidad y una especificidad aceptables (sobre todo para el nivel de PTH a la hora) cuándo un paciente no desarrollará hipocalcemia de riesgo. Sin embargo este método no puede emplearse para determinar un modelo de predicción del comportamiento de los niveles de calcio, puesto que el ajuste a la curva es muy pobre.

Este método permite una gran especificidad en la determinación de normocalcemia, aunque con una sensibilidad se ve comprometida seriamente.

### III. ANÁLISIS DEL MODELO PROPUESTO

En este apartado valoraremos la validez del modelo matemático propuesto en este estudio, analizando sus resultados en cuatro escenarios.

- Predicción de la hipocalcemia postoperatoria (predicción de caso)
- Predicción del comportamiento biológico (ajuste a la curva)
- Utilidad clínica teórica con su aplicación (implicaciones clínicas)
- Aplicación clínica definitiva

En cada caso compararemos los parámetros obtenidos mediante el modelo con los conseguidos por los métodos anteriormente descritos, y en el capítulo de Discusión se abordarán de forma paralela las ventajas e inconvenientes de cada uno de ellos respecto al método original que presentamos.



## ANÁLISIS DEL MODELO MATEMÁTICO PROPUESTO I.

### VALIDEZ DE LA PREDICCIÓN DE CASO

□ **Introducción.-** en este apartado valoraremos la validez del modelo para predecir la aparición de hipocalcemia, así como si es también útil para indicar en qué momento el nivel de calcio descenderá más allá del umbral definitorio de caso.

□ **Método.-** realizamos esta valoración en varios pasos:

🔊 Fortaleza de la relación.- aplicamos el test de **correlación de Pearson** para medir la correlación de cada punto de la curva observado a lo largo de los cuatro primeros días con su correspondiente valor proporcionado por la ecuación.

🔊 Predicción del día de inicio de la hipocalcemia.- para valorar una predicción acerca del tiempo que tarda en ocurrir un evento se emplea el método de la **Regresión de Cox**, que es el que empleamos con el resto de modelos para valorar si pueden determinar el día de inicio de la hipocalcemia de riesgo. Sin embargo en el caso del modelo propuesto esto no es necesario, puesto que la predicción se basa simplemente en el valor estimado, por lo que cuando éste bajó de **7,45 mg/dl** (para ajustar un margen de seguridad superior que aumentase la sensibilidad sobre 7,2mg/dl) se consideró que el modelo marcaba hipocalcemia en el momento en el que se produjera esta estimación.

🔊 Cálculo de las medidas de validez intrínsecas y dependientes de la prevalencia.- se trata de conocer la sensibilidad, la especificidad, y los valores predictivos de los resultados positivo y negativo de la predicción empleando este método.

🔊 Comparación con los métodos anteriores

□ **Resultados.**- En el caso de los coeficientes de **correlación de Pearson** podemos apreciar el efecto que se describió al formular las características del modelo, y que hace que la correlación (aún siendo fuerte en todos los casos, y estadísticamente significativa) sea mayor cuanto más cercano sea el punto estimado al origen.

El coeficiente para la relación entre el valor estimado y el observado en el segundo día ( $c_2-c(2)$ ) es de **0,907**, para la relación entre los valores estimado y observado el tercer día ( $c_3-c(3)$ ) es de **0,771**, y para la relación entre los valores del cuarto día ( $c_4-c(4)$ ) es de **0,712**. Todos estos parámetros fueron significativos con una  $p < 0,001$ .

En ningún caso se pudo establecer una relación útil entre ninguno de los modelos anteriores y el día de inicio de la hipocalcemia empleando el método de la **Regresión de Cox**.

Sin embargo **el modelo pudo determinar con exactitud el día en el que se produjo la hipocalcemia en el 94,7% de los casos** en los que fue capaz de detectar la hipocalcemia. Los dos casos en los que no se determinó correctamente el día, se produjeron errores en de 0,22mg/dl y 0,27mg/dl respectivamente, aunque la predicción de caso fue efectiva.

En la Tabla XII se representan los datos obtenidos en referencia a las medidas de validez, en comparación con los modelos anteriores, y teniendo en cuenta que:

- **Sensibilidad** = probabilidad de que un caso dé positivo con la estimación (se obtiene al dividir los “verdaderos positivos” entre el total de “casos”, es decir, los verdaderos positivos más los falsos negativos).
- **Especificidad** = probabilidad de que un paciente que no cumpla la definición de caso resulte negativo con la estimación (se obtiene dividiendo los “verdaderos negativos” entre el total de “no casos”, es decir, los verdaderos negativos más los falsos positivos).
- **Valor predictivo del resultado positivo (VPP)** = probabilidad de que un positivo cumpla la definición de caso (se obtiene al dividir los “verdaderos positivos” entre el “total de positivos”, es decir, los verdaderos positivos más los falsos positivos)
- **Valor predictivo del resultado negativo (VPN)** = probabilidad de que un negativo no cumpla la definición de caso (se obtiene dividiendo los “verdaderos negativos” entre el “total de negativos”, es decir, los verdaderos negativos más los falsos negativos).
- **Razón de verosimilitud del resultado positivo (RPP)** = razón de probabilidad de que un resultado positivo provenga de un caso entre la probabilidad de que provenga de un “no caso” (se obtiene dividiendo la sensibilidad entre 1-especificidad).
- **Razón de verosimilitud del resultado negativo (RPN)** = razón de probabilidad de que un resultado negativo provenga de un caso entre la probabilidad de que provenga de un “no caso” (se obtiene dividiendo 1-sensibilidad entre la especificidad).
- **Odds preprueba** = razón de probabilidad de que un paciente sometido a tiroidectomía desarrolle hipocalcemia (en este caso) entre la probabilidad de que no lo haga. En esta muestra el odds preprueba es de **0,62:1**
- **Odds postprueba** = razón de probabilidad de que un paciente sometido a tiroidectomía desarrolle hipocalcemia (en este caso) entre la probabilidad de que no la tenga, una vez conocido el resultado del método de predicción (se obtiene al multiplicar el odds preprueba por la razón de verosimilitud del resultado positivo).

**TABLA XII. COMPARACIÓN DE LAS MEDIDAS DE VALIDEZ DE LOS DISTINTOS MODELOS**  
(parámetros descritos en el texto)

<b>PARÁMETROS</b>	<b>MODELO DE REGRESIÓN CON LAS PENDIENTES DE CALCIO</b>	<b>MODELO CON LA PENDIENTE DE PTH</b>	<b>MODELO CON EL VALOR DE PHT A LA HORA</b>	<b>ECUACIÓN DIFERENCIAL</b>
<b>SENSIBILIDAD</b>	<i>0,95</i>	<i>0,895</i>	<i>0,917</i>	<b>0,974</b>
<b>ESPECIFICIDAD</b>	<i>0,844</i>	<i>0,586</i>	<i>0,733</i>	<b>0,984</b>
<b>VPP</b>	<i>0,7917</i>	<i>0,5862</i>	<i>0,7333</i>	<b>0,974</b>
<b>VPN</b>	<i>0,964</i>	<i>0,894</i>	<i>0,916</i>	<b>0,984</b>
<b>RPP</b>	<i>6,089</i>	<i>2,16</i>	<i>3,43</i>	<b>60,875</b>
<b>RPN</b>	<i>0,059</i>	<i>0,18</i>	<i>0,11</i>	<b>0,026</b>
<b>ODDS PREPRUEBA</b>	<i>0,62:1</i>	<i>0,62:1</i>	<i>0,62:1</i>	<i>0,62:1</i>
<b>ODDS POSTPRUEBA</b>	<i>3,77:1</i>	<i>1,34:1</i>	<i>2,12:1</i>	<b>37,74:1</b>

Nótese que hemos obviado el modelo a partir del número de paratiroides identificadas puesto que, como explicamos anteriormente, no tiene valor predictivo de hipocalcemia.

**Conclusión.-** El modelo presentado mejora los expuestos anteriormente en todos los parámetros de validez predictiva, y además consigue determinar en un alto porcentaje de casos no sólo si aparecerá o no hipocalcemia, sino también el momento en el que ocurrirá.

## ANÁLISIS DEL MODELO MATEMÁTICO PROPUESTO II.

### VALIDEZ DEL AJUSTE A LA CURVA

□ **Introducción.-** en este apartado valoraremos la validez del modelo para predecir, no ya la aparición o no de hipocalcemia, sino cada uno de los puntos de la curva del nivel de calcio en los primeros cuatro días de postoperatorio.

Este análisis pretende demostrar que la ecuación es una aproximación válida a este comportamiento, y que por tanto puede emplearse como base para la construcción de un modelo de estimación preciso, una vez superadas las importantes fuentes de error que limitan esta predicción.

□ **Método.-** realizamos esta valoración en varios pasos:

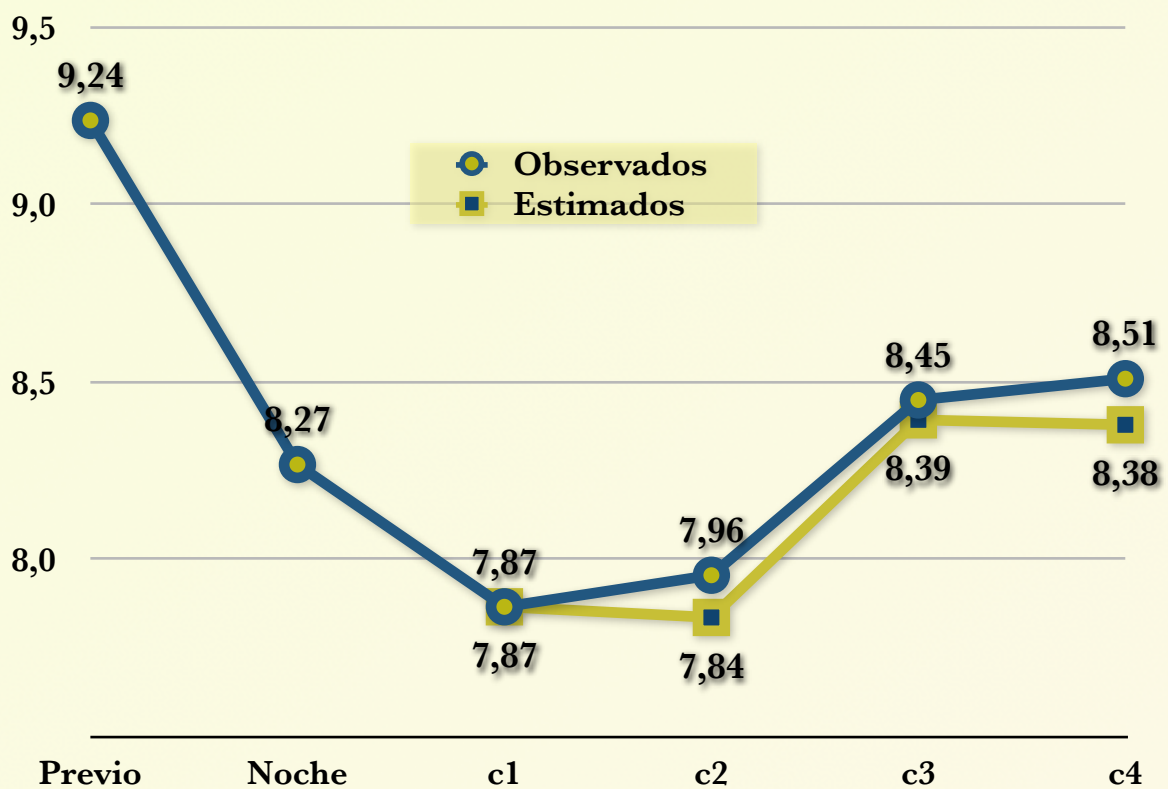
🔊 Fortaleza de la relación.- aplicamos el test de **correlación de Pearson** y el **test de Student** para medir la correlación y la diferencia de cada punto de la curva observado a lo largo de los cuatro primeros días con su correspondiente valor proporcionado por la ecuación.

🔊 Búsqueda de un modelo de regresión lineal ajustado.- empleamos métodos de **Regresión Múltiple** para buscar un modelo explicativo de los valores observados en  $c_2$ ,  $c_3$  y  $c_4$  a partir de los valores de la ecuación ( $c(2)$ ,  $c(3)$  y  $c(4)$ ).

🔊 Mejora del método con modelos transformados.- utilizamos los **Métodos de Transformación** para intentar mejorar el ajuste del modelo a la curva de los valores observados.

□ **Resultados.-** En el apartado anterior se comentaron los coeficientes de **correlación de Pearson**, por lo que no hablaremos de ellos de nuevo.

En la Figura 32 se representan los valores medios de las curvas observadas y estimadas, así como el error medio cometido en la estimación mediante la ecuación diferencial y la estimación de su intervalo de confianza con el **test de T-student**.



El error medio para  $c_2$  fue del 1,36% (IC 99% 0,39-2,33  $p=0,007$ ).

El error medio para  $c_3$  fue del 0,27% (IC 99% -1,15-1,69  $p=0,706$ ).

El error medio para  $c_4$  fue del 1,36% (IC 99% -0,36-3,09  $p=0,118$ ).

**Figura 32.- Valores medios observados y estimados por la ecuación.**

Para expresar estas diferencias en términos analíticos realizamos la comparación de las medias mediante el test de **T-Student para datos apareados**, obteniendo las diferencias expresadas en la Tabla XIII:

<p><b>TABLA XIII. DIFERENCIAS MEDIAS ENTRE LAS VARIABLES DE ESTIMACIÓN Y LAS OBSERVADAS</b> (la significación estadística se refiere a los test indicados en el texto)</p>			
<b>Punto de la curva</b>	<b>MEDIA (mg/dl)</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P</b>
<b>c<sub>2</sub>-c(2)</b>	<b>0,118</b>	<b>0,04 - 0,197</b>	<b>0,003</b>
<b>c<sub>3</sub>-c(3)</b>	<b>0,044</b>	<b>-0,071 - 0,16</b>	0,447
<b>c<sub>4</sub>-c(4)</b>	<b>0,135</b>	<b>0,009 - 0,278</b>	0,066

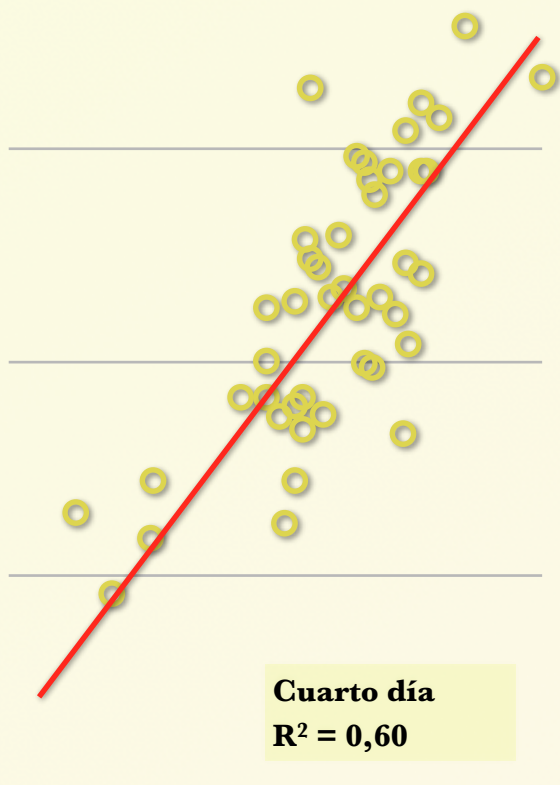
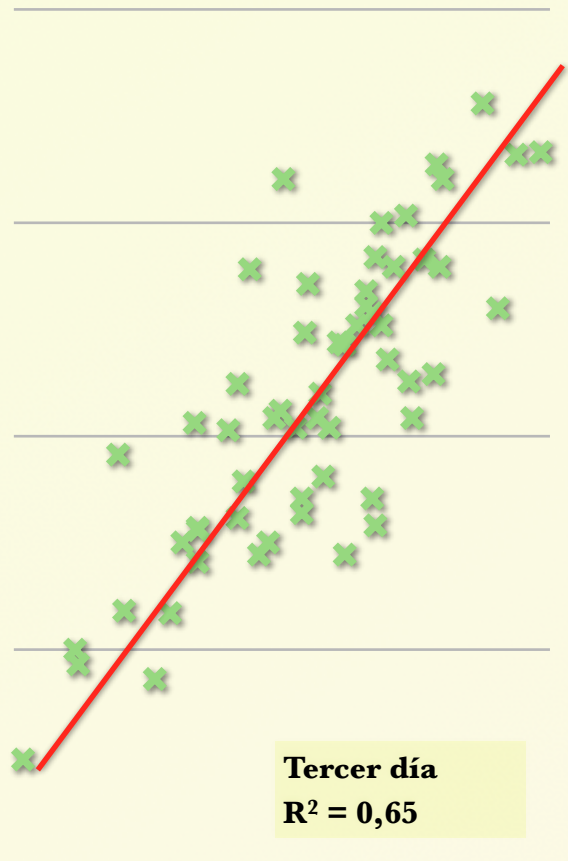
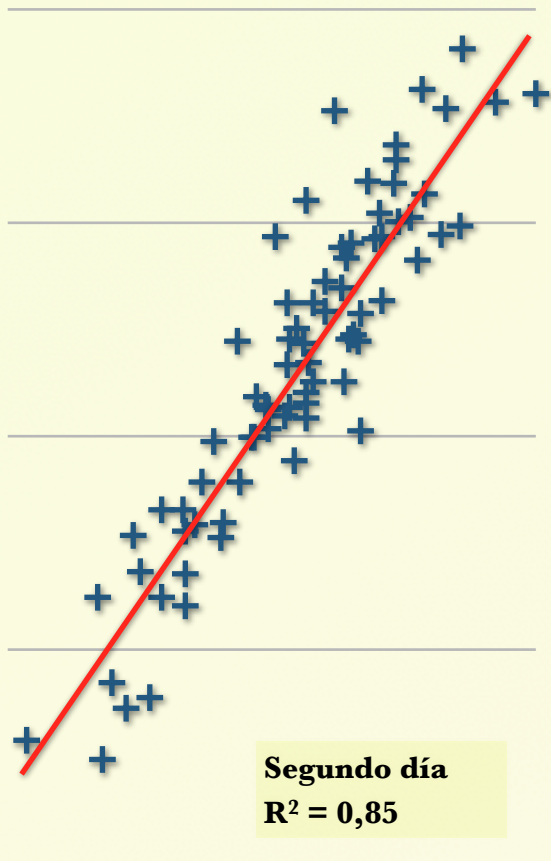
Evidentemente estas diferencias, aunque estadísticamente significativas en el caso de  $c_2$ , son poco valorables clínicamente, y además fueron buscadas al modelizar para potenciar la validez predictiva de hipocalcemia en lo que se refiere a la sensibilidad.

Una vez conocida la fortaleza de la asociación de las parejas de variables, y determinado el error medio, es interesante comprobar la validez del modelo mediante **métodos de Regresión**, para averiguar además si existe algún modo de mejorarlo.

En la Figura 33 puede verse el ajuste de cada par de variables según el modelo lineal, así como los valores de  $R^2$ .

Nótese la gran diferencia entre el ajuste de este modelo y el de las pendientes de calcio representado en la Figura 31.





**Figura 33.- Gráficos de Regresión Lineal empleando los valores estimados por la ecuación para predecir el nivel en c(2), c(3) y c(4).**

**Cruz azul (c(2)); Aspa verde (c(3)); Círculo amarillo (c(4)).**

Bajo cada curva se expresa el valor de  $R^2$  (ajuste del modelo a la curva)

Con estas herramientas encontramos una asociación de las variables estimadas con las observadas que se correspondía con coeficientes cercanos a 1, es decir, la ecuación más aproximada empleando métodos de regresión lineal para predecir las variables observadas a partir de las estimadas consiste en multiplicar éstas por 1 (1,024 para c(2); 0,97 para c(3)) y sumarles valores cercanos a 0 (-0,007 para c(2); 0,33 para c(3)). En el caso de c(4) los coeficientes fueron 0,831 y 1,5, lo que indica una propuesta de mejoría del modelo.

Tanto para c(4) como para el resto de los valores (a pesar de que para c(3) y c(2) la asociación parece lineal y consistente en multiplicar por 1 y sumar 0, es decir, el método no mejora el modelo), se emplearon **Métodos de Transformación y de Regresión Polinómica** para valorar la posibilidad de mejora del modelo encontrando para c(3) un  $R^2$  de 66,2 con una curva **recíproca doble**, y para c(4) un  $R^2$  de 64 con un **modelo cuadrático**. Ninguno de los demás mejora significativamente el modelo sin transformar.

Al aplicar estas transformaciones sobre las variables estimadas se observa una **pérdida de la capacidad predictiva de hipocalcemia**, explicada por el hecho de que estos modelos atenúan la variabilidad de las variables, lo que hace que los casos de hipocalcemia pasen desapercibidos.

□ **Conclusión.-** A pesar de las importantes fuentes de error con las que cuenta este modelo, las características de validez predictiva son mejores que las de los disponibles hasta la fecha, con las ventajas de, además, poder determinar exactamente el momento en el que aparecerá la hipocalcemia y de suponer un sistema teórico de estimación de comportamiento, y no solo de predicción dicotómica.

Además ningún modelo de transformación logra mejorar ambas características conjuntamente, por lo que su aplicación más adecuada parece ser la puramente lineal.

## ANÁLISIS DEL MODELO MATEMÁTICO PROPUESTO III.

### IMPLICACIONES CLÍNICAS

□ **Introducción.**- la validez predictiva de cualquier modelo tiene interés teórico, puesto que implica un mejor conocimiento del comportamiento estudiado, pero también práctico, ya que la estimación previa de un fenómeno adverso con suficiente precisión tiene una utilidad clínica evidente, tanto en lo referido al diagnóstico y tratamiento precoces cuando va a producirse, como en cuanto a la valoración de normalidad y acortamiento de la evolución cuando no va a presentarse.

Por tanto en este apartado analizaremos qué repercusión puede tener el modelo a nivel puramente clínico, facilitando un alta precoz en los pacientes que no vayan a sufrir hipocalcemia de riesgo, y mejorando (y acortando indirectamente) la evolución de los que la desarrollen al permitir la administración de suplementos antes incluso de aparezca, y por tanto la estabilización del tratamiento y de los niveles de calcio de una forma más rápida y fisiológica.

□ **Método.**- realizamos una comparación entre el gasto por estancias de los pacientes intervenidos en un año sin aplicar ningún método de predicción, con los teóricos derivados de aplicar el modelo.

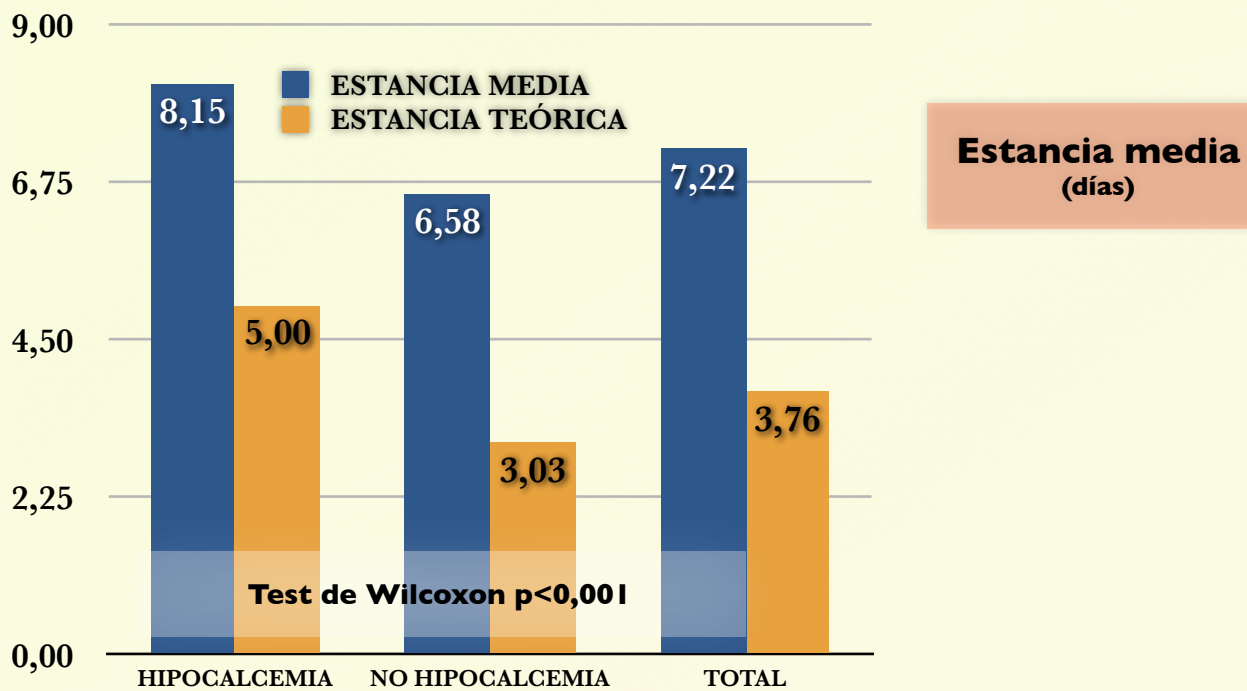
Tomamos como referencia el coste medio por estancia de una planta de ORL, que se sitúa aproximadamente en **750 euros**, y comparamos los datos de ambos grupos considerando una estancia media razonable para un paciente intervenido de tiroidectomía total sin hipocalcemia de **3 días** (aunque realmente podrían ser menos), y de **5 días** en caso de desarrollar hipocalcemia (contando con el tiempo que tarda el calcio oral en estabilizar los niveles lo suficiente para poder dar el alta al paciente).

□ **Resultados.-** una vez eliminados los posibles factores de confusión, como la realización de técnicas adicionales a la tiroidectomía, y filtrados los valores extremos por exceso (pacientes que, por motivos no relacionados con la hipocalcemia, causaron una estancia de más de dos desviaciones típicas por encima de la media), obtenemos los datos representados en la Tabla XIV.

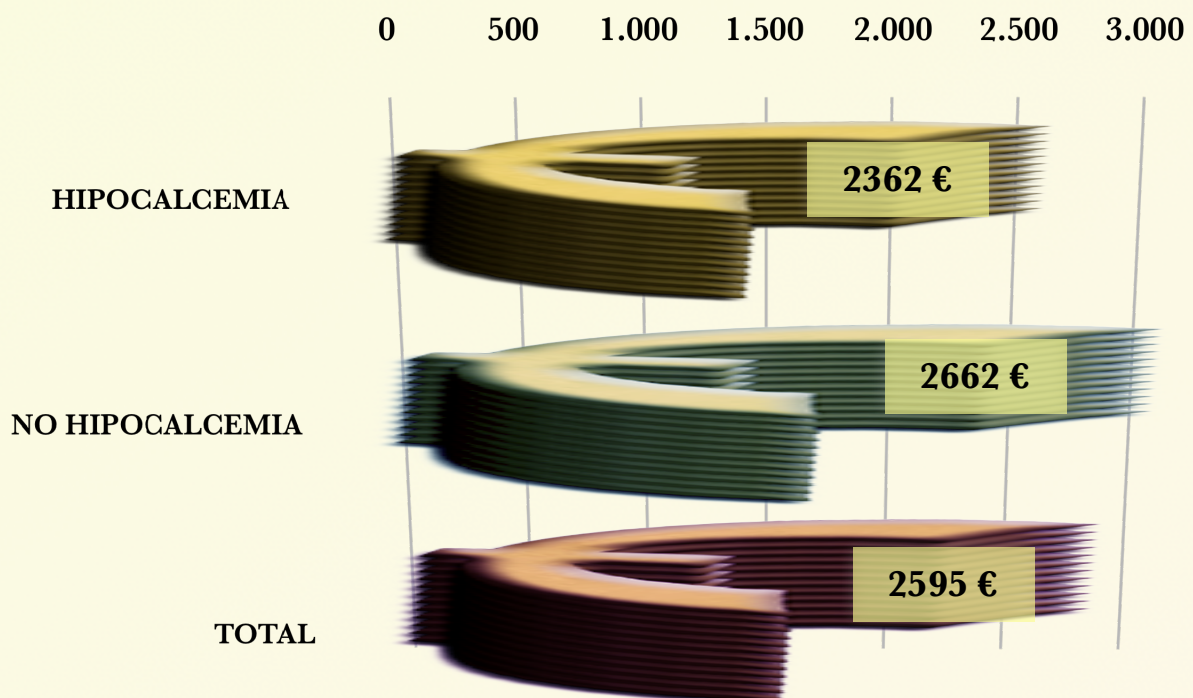
TABLA XIV. ESTANCIAS MEDIAS Y TOTALES OBSERVADAS Y TEÓRICAS APLICANDO EL MODELO			
PARÁMETRO	ESTANCIAS OBSERVADAS (días)	ESTANCIAS TEÓRICAS (días)	AHORRO (euros)
ESTANCIAS TOTALES	568	316	189000
ESTANCIAS POR AÑO	142	79	47205
ESTANCIA MEDIA	7,22	3,76	2595

Si empleamos el **test de Wilcoxon (rangos signados)** obtenemos que estas diferencias son estadísticamente significativas con una  $p < 0,001$ , aplicando el modelo tanto en general (Tabla XIV), como diferenciando los grupos de pacientes con o sin hipocalcemia, como se puede ver en la Figura 34.

## Hipocalcemia postquirúrgica



### Ahorro teórico por paciente (euros)



*Figura 34.- Estancias y ahorros teóricos medios por paciente con la aplicación del modelo de predicción.*

□ **Conclusión.-** con los datos obtenidos vemos que el modelo no sólo tiene un interés teórico o de experimentación, sino que además implica aplicaciones prácticas de gran interés tanto clínico como económico, al permitir un ahorro teórico de **2595 euros por paciente** intervenido de tiroidectomía total.

Teniendo en cuenta que este ahorro se consigue, además, sin aumentar el gasto en pruebas diagnósticas ni la morbilidad para el paciente, puesto que se fundamenta en las analíticas rutinarias que se efectúan en cualquier postoperatorio de esta intervención, añade además la ventaja de la mayor relación coste/beneficio sobre el resto de los modelos presentados.

## ANÁLISIS DEL MODELO MATEMÁTICO PROPUESTO IV.

### APLICACIÓN CLÍNICA

□ **Introducción.-** una vez determinada la utilidad y la seguridad del modelo, debemos situar su aplicación en el escenario clínico real.

□ **Método.-** Sobre el grupo de 88 pacientes estudiados entre 2008 y 2012, al igual que para el análisis de la predicción de caso, realizamos la valoración en cuatro pasos:

🔊 Fortaleza de la relación.- aplicamos el test de **correlación de Pearson** y el **test de Student para muestras apareadas** para medir la correlación de cada punto de la curva observado a lo largo de los cuatro primeros días con su correspondiente valor proporcionado por la ecuación.

🔊 Predicción del día de inicio de la hipocalcemia.- para valorar una predicción acerca del tiempo que tarda en ocurrir un evento se emplea el método de la **Regresión de Cox**, que es el que empleamos con el resto de modelos para valorar si pueden determinar el día de inicio de la hipocalcemia de riesgo. Sin embargo en el caso del modelo propuesto esto no es necesario, puesto que la predicción se basa simplemente en el valor estimado, por lo que cuando éste bajó de **7,45 mg/dl** (para ajustar un margen de seguridad superior que aumentase la sensibilidad sobre 7,2mg/dl) se consideró que el modelo marcaba hipocalcemia en el momento en el que se produjera esta estimación.

🔊 Cálculo de las medidas de validez intrínsecas y dependientes de la prevalencia.- se trata de conocer la sensibilidad, la especificidad, y los valores predictivos de los resultados positivo y negativo de la predicción empleando este método.

🔊 Comparación con los métodos basados en la PTH

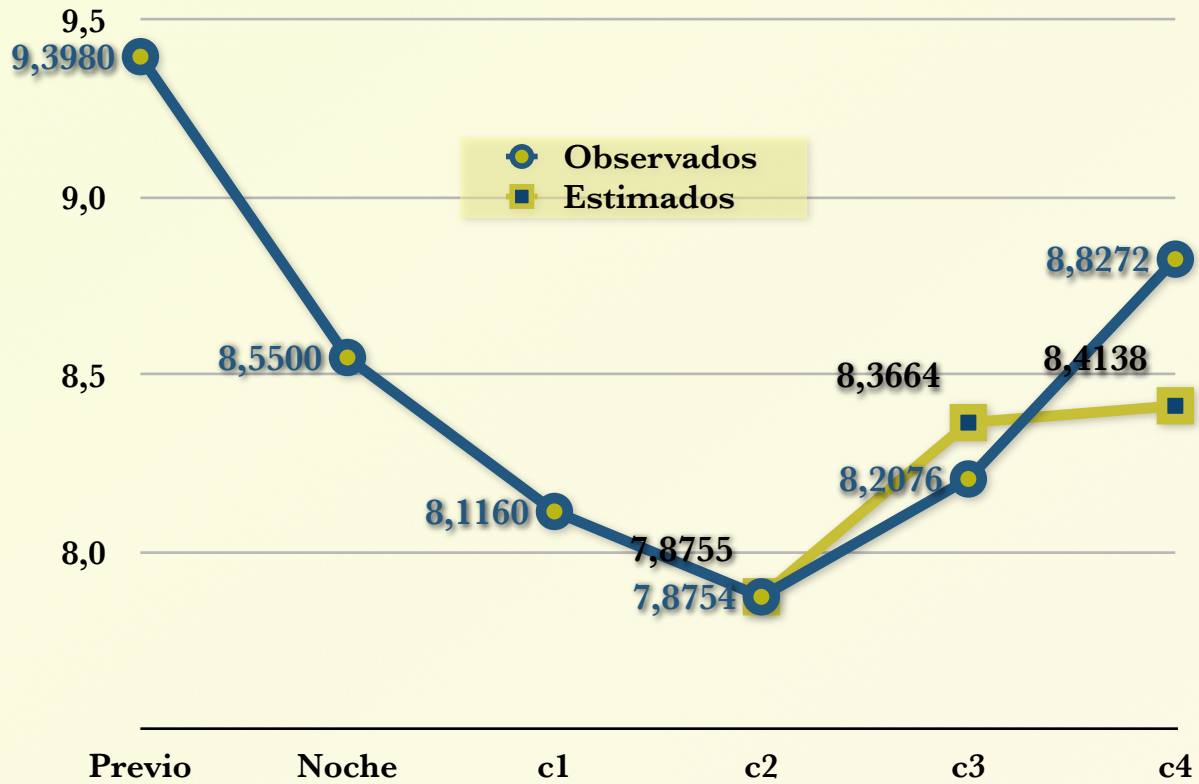
□ **Resultados.**- En el caso de los coeficientes de **correlación de Pearson** podemos apreciar el efecto que se describió al formular las características del modelo, y que hace que la correlación (aún siendo fuerte en todos los casos, y estadísticamente significativa) sea mayor cuanto más cercano sea el punto estimado al origen.

El coeficiente para la relación entre el valor estimado y el observado en el segundo día ( $c_2-c(2)$ ) es de **0,900**, para la relación entre los valores estimado y observado el tercer día ( $c_3-c(3)$ ) es de **0,691**, y para la relación entre los valores del cuarto día ( $c_4-c(4)$ ) es de **0,493**. Todos estos parámetros fueron significativos con una  $p = 10^{-6}$  en el primer caso;  $2 \times 10^{-6}$ , y  $2 \times 10^{-3}$  en el tercero.

Respecto al test de Student para muestras apareadas, como se puede ver en la figura 35, se mantiene una diferencia no significativa en las dos primeras estimaciones, mientras que, en esta muestra, el valor del cuarto día se separa de forma estadísticamente significativa de la estimación entre 0,58 y 1,11 mg/dl (IC 99%).

En ningún caso se pudo establecer una relación útil entre ninguno de los modelos anteriores y el día de inicio de la hipocalcemia empleando el método de la **Regresión de Cox**. Sin embargo **el modelo pudo determinar con exactitud el día en el que se produjo la hipocalcemia en el 82,35% de las ocasiones**. Los casos en los que no se logró la predicción del día fueron dos pacientes que llegaron al nivel de hipocalcemia definido el tercer día y uno el cuarto. En los dos primeros la predicción de caso fue correcta, en el último se produjo un falso negativo.





El error medio para c<sub>2</sub> fue de -0,00013 (IC 99% -0,12-0,12 p=0,998).  
 El error medio para c<sub>3</sub> fue del -0,15874 (IC 99% -0,41-0,1 p=0,105).  
 El error medio para c<sub>4</sub> fue del 0,41342 (IC 99% 0,581-1,11p=0,001).

*Figura 35.- Valores medios observados y estimados por la ecuación.*

Como se puede apreciar en la tabla XV, las medidas de validez obtenidas con la aplicación del modelo siguen siendo superiores al resto de modelos.

**TABLA XV. COMPARACIÓN DE LAS MEDIDAS DE VALIDEZ DE LOS DISTINTOS MODELOS**  
(parámetros descritos en el texto)

<b>PARÁMETROS</b>	<b>MODELO CON LA PENDIENTE DE PTH</b>	<b>MODELO CON EL VALOR DE PHT A LA HORA</b>	<b>ECUACIÓN DIFERENCIAL</b>
<b>SENSIBILIDAD</b>	<i>0,7000</i>	<i>0,8333</i>	<b>1</b>
<b>ESPECIFICIDAD</b>	<i>0,7778</i>	<i>0,6667</i>	<b>0,8889</b>
<b>VPP</b>	<i>0,8400</i>	<i>0,8064</i>	<b>0,9375</b>
<b>VPN</b>	<i>0,6086</i>	<i>0,7048</i>	<b>1</b>
<b>RPP</b>	<i>2,59</i>	<i>2,502</i>	<b>9,01</b>
<b>RPN</b>	<i>0,317</i>	<i>0,39</i>	<b>0</b>
<b>ODDS PREPRUEBA</b>	<i>0,6:1</i>	<i>0,6:1</i>	<i>0,6:1</i>
<b>ODDS POSTPRUEBA</b>	<i>1,554:1</i>	<i>1,501:1</i>	<b>3,24:1</b>

Combinando los dos grupos (104 previos y 88 de aplicación sin modificaciones), no hubo ningún paciente con hipocalcemia que no fuera detectado por uno de los tres modelos.

Sin embargo, si aplicamos en el grupo combinado una clasificación predictiva basada en un **análisis discriminante** empleando las variables de descenso de PTH y la media de los valores c(2) y c(3), así como estos dos valores por separado, obtenemos dos grupos de predicción en los que la expresión:

$$15,015*(\text{PENDIENTE DE PTH})+28,173*(\text{MEDIA DE LOS VALORES C(2) Y C(3)}) - 120,610$$

Clasifica correctamente el 96,8% de las normocalcemias, y la expresión:

$$17,830*(\text{PENDIENTE DE PTH})+24,250*(\text{MEDIA DE LOS VALORES C(2) Y C(3)}) - 93,316$$

Clasifica correctamente el 81,5% de las hipocalcemias.

Es decir, el 92,1% de los casos quedan correctamente clasificados.

Usando solamente c(2) o c(3) no mejoró el modelo, en cuyo desarrollo se excluyó siempre el valor de PTH en la primera hora.

Mientras tanto, empleando exclusivamente el modelo generado por la ecuación diferencial, se puede clasificar correctamente al 92,8% de los casos, aunque la capacidad predictiva de normocalcemia es menor (92,8% frente al 96,8% obtenida del análisis discriminante).

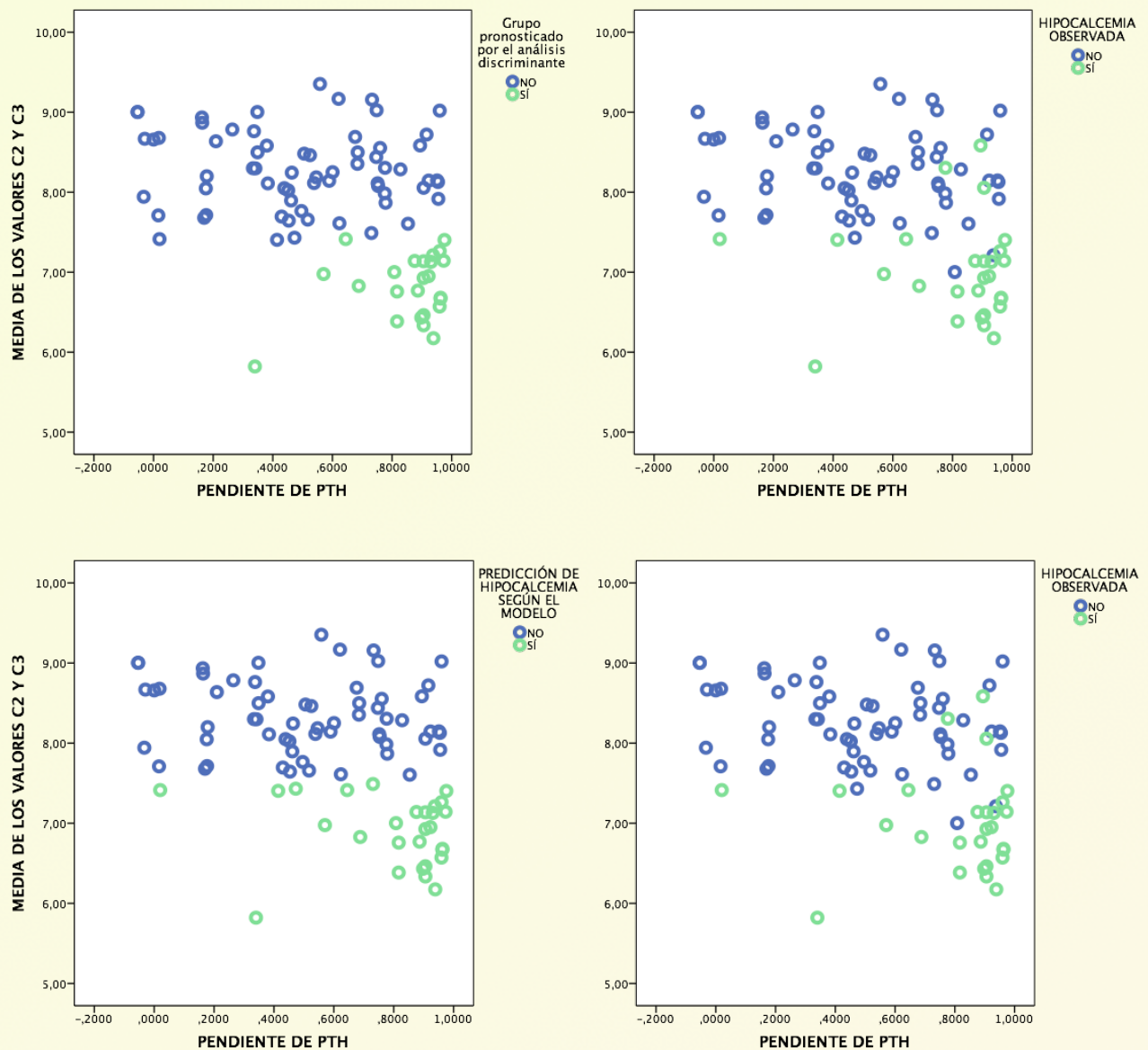
Como se puede ver en la figura 36, algunos casos de hipocalcemia tuvieron descensos de calcio moderados, pero de PTH muy acusados, lo que produjo que la predicción por el modelo fuera incorrecta pero no así la realizada por la pendiente de PTH. De igual forma, algunos pacientes tuvieron descensos discretos de PTH, sufrieron hipocalcemia y fueron correctamente clasificados por la ecuación.

Sin embargo, hubo algunos pacientes que, a pesar de sufrir descensos significativos de PTH y ser clasificados por la ecuación como probables hipocalcemias, finalmente no desarrollaron la complicación. En estos casos la intervención de factores no valorados en este estudio se hace relevante.

**□ Conclusión.-** El modelo presentado mejora los expuestos anteriormente en todos los parámetros de validez predictiva, y además consigue determinar en un alto porcentaje de casos no sólo si aparecerá o no hipocalcemia, sino también el momento en el que ocurrirá.

Dado que la sensibilidad en la predicción de hipocalcemia (especificidad si lo que pretendemos predecir es normocalcemia) es máxima cuando el modelo se emplea junto con los sistemas propuestos basados en las cifras de PTH, puede tener sentido desde el punto de vista clínico aplicar, en los centros en los que sea posible todos los métodos de forma asociada.

## Hipocalcemia postquirúrgica



### RESULTADOS DE LA CLASIFICACIÓN

	NORMOCALCEMIA	HIPOCALCEMIA
ANÁLISIS DISCRIMINANTE	96,8%	81,5%
ECUACIÓN DIFERENCIAL SOLA	92,8%	92,7%

**Figura 36.- Clasificación de los casos según el análisis discriminante empleando el valor medio de c(2) y c(3) y la pendiente de PTH, o empleando únicamente la ecuación diferencial.**

Tabla XVII. Medidas de validez comparadas empleando el descenso de calcio en las primeras horas

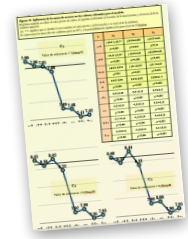
AUTOR PRINCIPAL	N	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
HUSEIN <sup>20</sup>	70	-	97 %
NAHAS <sup>20</sup>	133	65,2 %	94,5 %
BENTREM <sup>20</sup>	120	-	94,4 %
WONG <sup>20</sup>	30	66,7 %	94,4 %
TOTAL DE PACIENTES	355	66,74 %	94,58 %

Tabla XVIII. Medidas de validez comparadas empleando el descenso de calcio en las primeras horas

AUTOR	N	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
HUSEIN <sup>20</sup>	70	97 %	100 %
NAHAS <sup>20</sup>	133	65,2 %	94,5 %
BENTREM <sup>20</sup>	120	94,4 %	94,4 %
WONG <sup>20</sup>	30	66,7 %	94,4 %
TOTAL DE PACIENTES	355	81,8 %	94,5 %

Tabla XV. Error total y error analítico

PARAMETRO	ERROR ANALÍTICO MÁXIMO	ERROR TOTAL MÁXIMO (IC 99%)	ERROR ATRIBUIBLE AL MODELO
C <sub>1</sub>	±6,217	±6,217	-
C <sub>2</sub>	±6,193	±6,193	-
C <sub>3</sub>	±6,187	±6,187	±6,187



# DISCUSIÓN

En este capítulo realizaremos un análisis crítico de los aspectos tratados a lo largo de este estudio relacionándolo con la bibliografía disponible en el ámbito de los objetivos del mismo.

Para facilitar su lectura organizaremos este análisis en cinco puntos de interés que agruparán distintos aspectos relacionados con los resultados del trabajo, y que se abordarán por el orden en el que aparecen en el texto:

## I. ASPECTOS METODOLÓGICOS

## II. ASPECTOS DEMOGRÁFICOS, DIAGNÓSTICOS Y TÉCNICOS

## III. ASPECTOS PREDICTIVOS DEL COMPORTAMIENTO BIOLÓGICO

## IV. CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DEL ESTUDIO

## V. LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS

## I. ASPECTOS METODOLÓGICOS

A la hora de valorar los resultados de cualquier modelo de predicción es fundamental analizar dos puntos equidistantes de la estimación, y que tienen una interrelación elemental, ya que del primero depende la validez del segundo, y a su vez el segundo justifica o censura el diseño del primero:

- La metodología de validación.
- El resultado de la predicción.

El método de análisis representa el punto clave que determina el error previo a la aplicación del modelo de predicción, e implica elementos evitables y no evitables que son, a la postre, los que definirán el resultado de la predicción. A su vez, el resultado de la aplicación del modelo servirá para juzgar la aceptabilidad del error cometido de forma sistemática en términos, sobre todo, de aleatoriedad (paradójica), ya que debe distribuirse de forma homogénea sin saturar ni evitar ninguna variable (que se convertiría en factor de confusión), y de dimensión, ya que debe afectar lo menos posible a la calidad de la predicción.

Más adelante abordaremos la discusión de los resultados obtenidos con este modelo de predicción, pero, antes de ello, debemos conocer el punto previo del que partimos para llegar a ellos, o lo que es lo mismo, el **Error Introducido en la Modelización**.

En el capítulo de Material y Método dedicamos varias páginas al estudio de la primera parte de este error, concretamente la correspondiente a las limitaciones analíticas empleadas, no solo para la construcción del modelo, sino también para su aplicación a partir de los datos previos. No repetiremos esta discusión, pero es preciso recordar nuevamente que su resultado fue el uso de la corrección del calcio total con la albúmina, y la estimación de un error inicial de  **$\pm 0,013$  por cada 1 mg/dl de calcio** en su determinación, más  **$\pm 0,015$  añadido por cada 1 mg/dl de albúmina**<sup>133-147</sup>.

También hablamos de la variabilidad individual en los niveles de calcio, y determinamos que este hecho supone un error impredecible cuya medición escapa a los objetivos de este estudio, pero que podría tener un efecto muy importante sobre el modelo.

La parte fundamental del error introducido es, sin embargo, la dependiente de la propia ecuación, ya que éste es el único factor que podemos tratar de reducir con los medios empleados en este trabajo.

Evidentemente no es posible valorar de forma independiente este error, ya que la parte analítica está de forma indirecta implícita en su dimensión, pero podemos al menos medir su importancia si comparamos el error total con el propio de la detección analítica, como se hace en la Tabla XVI.



**TABLA XVI. ERROR TOTAL Y ERROR ANALÍTICO**  
(mg/dl)

<b>PARÁMETRO</b>	<b>ERROR ANALÍTICO MÁXIMO</b>	<b>ERROR TOTAL MÁXIMO (IC 99%)</b>	<b>ERROR ATRIBUIBLE AL MODELO</b>
<b>C<sub>2</sub></b>	<b>±0,222</b>	<b>+0,217</b>	<b>-</b>
<b>C<sub>3</sub></b>	<b>±0,236</b>	<b>+0,193</b>	<b>-</b>
<b>C<sub>4</sub></b>	<b>±0,238</b>	<b>+0,425</b>	<b>+0,187</b>

Como se puede ver, el efecto del modelo en la estimación parece tener poco efecto en el error final medio, y sólo en el cuarto día muestra la introducción de una variación equivalente a la propia de la determinación analítica.

Este dato demuestra que el error cometido no es sistemático sino aleatorio, y por tanto apoya la validez del modelo.

Es evidente que el problema de la predicción útil no se resuelve por tener un error medio atribuible bajo, ya que es el error superpuesto lo que puede llevar al modelo, que depende de las determinaciones analíticas previas, a fracasar en su objetivo de estimación.

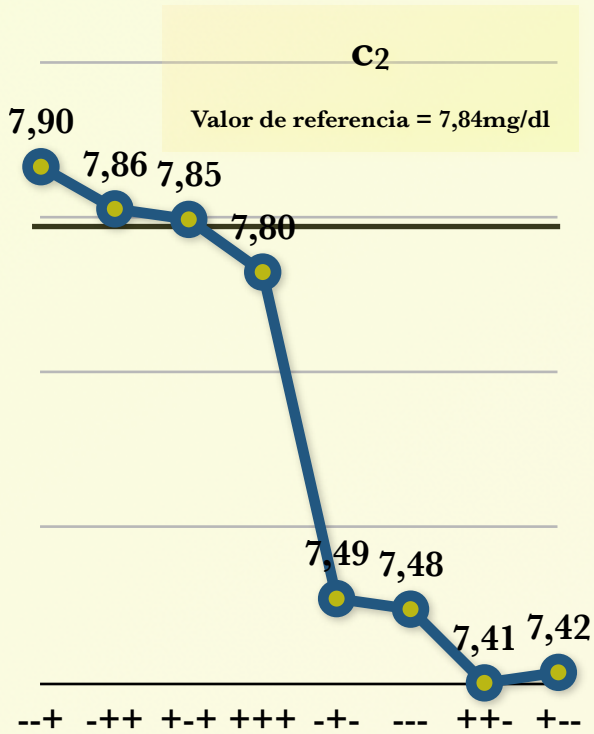
Para determinar hasta qué punto la suma de errores previos puede introducir cambios en la estimación de las variables estimadas, forzamos los límites del modelo, y realizamos una nueva comparación mediante el test de ***T-Student para muestras apareadas*** entre las estimaciones realizadas con los valores obtenidos en la serie, y los supuestos al añadir el máximo del error analítico en cada uno de los niveles iniciales de calcio (previo, noche de la intervención, día siguiente), en las ocho combinaciones posibles. En la Figura 37 se pueden observar las variaciones encontradas, así como la significación estadística para el test anteriormente indicado.

**Figura 37: Influencia de la suma de errores en los valores obtenidos por el modelo.**

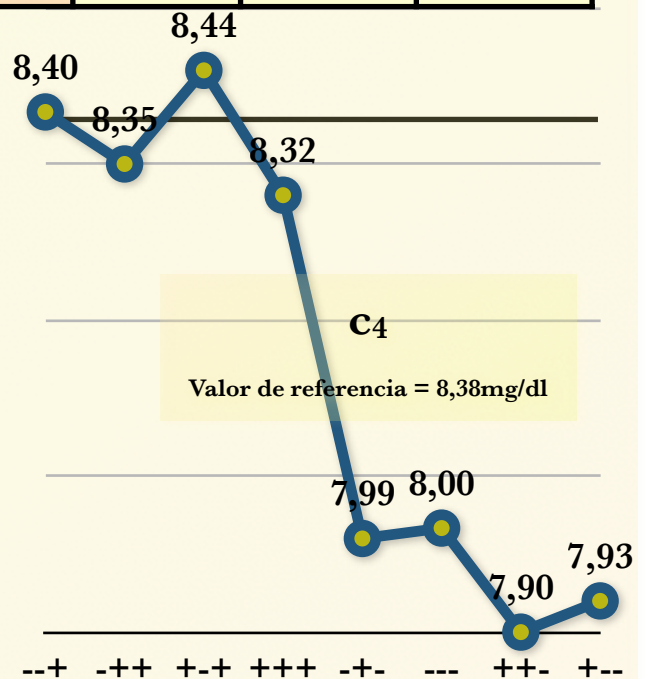
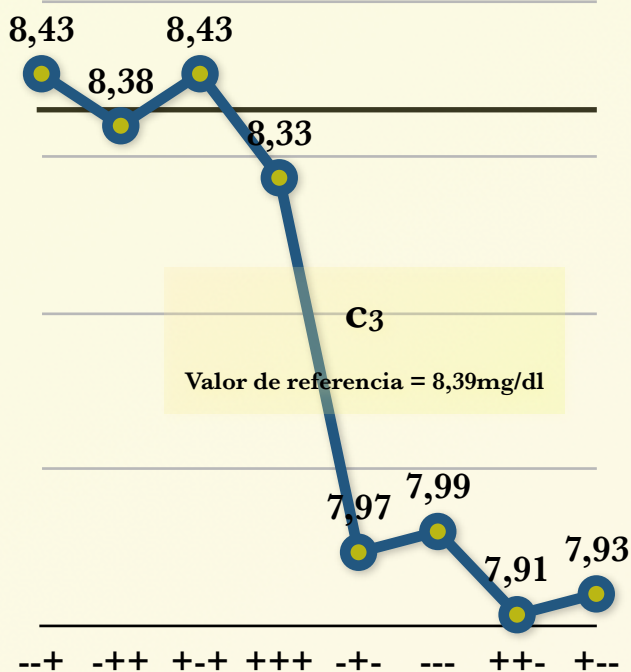
El primer símbolo se refiere al valor previo de calcio, el segundo al obtenido en la noche de la intervención, y el tercero al de la mañana siguiente.

(ej.: +- significa que se añadió el error máximo al valor previo y al de la noche, y se restó al de la mañana).

Se representan los intervalos de confianza para un 99%, y la probabilidad de significación para el test de T-Student.



t	C2	C3	C4
--+	(-)0,07-(-)0,27 p<0,001	(-)0,08-0,003 p=0,016	(-)0,07-0,03 p=0,24
-+++	(-)0,03-(-)0,007 p<0,001	(-)0,02-0,04 p=0,386	(-)0,006-0,06 p=0,032
+--+	(-)0,04-0,015 p=236	(-)0,1-0,012 p=0,041	(-)0,12-0,01 p=0,029
++++	0,027-0,05 p<0,001	0,022-0,09 p<0,001	0,009-0,11 p=0,003
-+-	0,35-0,38 p<0,001	0,37-0,45 p<0,001	0,36-0,47 p<0,001
---	0,34-0,37 p<0,001	0,36-0,44 p<0,001	0,35-0,46 p<0,001
++-	0,41-0,45 p<0,001	0,43-0,53 p<0,001	0,40-0,54 p<0,001
+--	0,40-0,44 p<0,001	0,40-0,51 p<0,001	0,37-0,52 p<0,001



Como se puede ver, existen pocas variaciones al sumar o restar errores en los dos puntos iniciales empleados para la estimación, pero sí que se aprecian diferencias relativamente importantes según se sume o se reste al tercer punto (el de la mañana siguiente a la intervención). Si se añade el máximo del error analítico la estimación sufre poca modificación, pero si se resta aparece un gran salto en negativo en la predicción.

Esta particularidad actúa a modo de sistema de seguridad, ya que el modelo previene la infraestimación de hipocalcemia con la suma de errores iniciales (la curva no varía), y se desplaza sólo ante valores negativos. Es decir, se potencia la sensibilidad para errores negativos, que presuntamente implican un riesgo de hipocalcemia, y al mismo tiempo se tampona la reactividad con errores positivos, que podrían inducir a una sobreestimación del nivel mínimo real.

En resumen, las importantes fuentes de variabilidad parecen compensarse unas a otras en la estimación final, confirmando la aleatoriedad del error cometido. El modelo no potencia estos errores, sino que incluso actúa amortiguando los que podrían resultar peligrosos (sobreestimación del nivel mínimo real).

Sin embargo, será un objetivo prioritario en la implementación de este modelo la eliminación de (al menos) parte de este error inicial, que es a la postre responsable de los falsos positivos y negativos.

## **II.ASPECTOS DEMOGRÁFICOS, DIAGNÓSTICOS Y TÉCNICOS**

No es objeto de esta tesis el estudio epidemiológico o quirúrgico de la patología tiroidea, y por tanto no centraremos esta discusión en aspectos no relacionados con la predicción de la hipocalcemia postquirúrgica.

Sin embargo, es interesante destacar tres peculiaridades encontradas en la muestra que merecen una atención especial:

- Las características de los bocios intratorácicos**
- La gran incidencia de disfonía postoperatoria no relacionada con lesión de la inervación recurrential**
- La falta de relación entre la identificación de paratiroides y la hipocalcemia**

## CARACTERÍSTICAS DEL BOCIO INTRATORÁCICO

Respecto al primer punto, el **bocio intratorácico** fue descrito por **Haller** en 1749<sup>148</sup>, y, en la actualidad, se considera que su incidencia en el global de la patología tiroidea supone entre el 3% y el 30% de los crecimientos tiroideos<sup>149-150</sup>. Es precisamente la dificultad de su definición lo que hace que su diagnóstico sea tan variable, y presenta características potencialmente capaces de influenciar aspectos tanto técnicos como de evolución postoperatoria (y de ahí que tengan que valorarse en el contexto del estudio de la hipocalcemia).

Distintos estudios han valorado el abordaje quirúrgico más adecuado para la extirpación de estas lesiones, coincidiendo la mayor parte de ellos en que una aproximación cervical exclusiva es eficaz en la gran mayoría de los casos<sup>150-151</sup>.

En nuestra serie hemos observado una incidencia del 24% de bocios intratorácicos, coincidiendo este dato con lo mencionado anteriormente en la literatura, y la extirpación se realizó por vía exclusivamente cervical en el 92% de los casos, también en la línea de lo propuesto por la bibliografía.

Lo más interesante en este tipo de pacientes es la valoración de las complicaciones, que en nuestra serie fueron mayores en comparación con los bocios no intratorácicos (hipocalcemia 50% frente al 33%, y disfonía 50% frente al 20,9%). Algunos autores, como **Sand**<sup>152</sup> indican un mayor uso de la esternotomía para evitar estas complicaciones, pero esta presunta disminución podría significar más bien el cambio de una morbilidad por otra, cuando además, existen maniobras que pueden mejorar el manejo cervical de la masa mediastínica sin exceso de trauma para el recurrente o las paratiroides<sup>149,153</sup>.

Dado que la hipocalcemia no se ha mostrado relacionada con la identificación de glándulas paratiroides en nuestra serie, la mayor incidencia de esta complicación en este grupo de pacientes parece tener también más que ver con el daño de la

vascularización. Asimismo, la aparición de disfonía postoperatoria tampoco se relacionó con una mayor tasa de parálisis recurrencial, y sí con una dificultad técnica superior, que implicó la sección de músculos prelaríngeos en un número de casos más elevado.

En conclusión el comportamiento de las complicaciones en el bocio intratorácico confirman la presunción de que algunos aspectos técnicos del abordaje cervical deben ser revisados, puesto que parecen influenciar más los resultados incluso que las complicaciones clásicas consideradas en estas patologías.

## DISFONÍA POSTOPERATORIA NO ASOCIADA A LESIÓN DE LA INERVACIÓN LARÍNGEA

Respecto a la *disfonía postoperatoria*, cabe señalar que el interés por la mecánica laríngea en las intervenciones sobre la glándula tiroidea es antiguo<sup>2</sup>, ya que desde el inicio de las técnicas de tiroidectomía la parálisis recurrente ha sido la principal preocupación (junto con la hipocalcemia postquirúrgica) de los cirujanos implicados en esta técnica, de tal forma que son muchos los estudios que han procurado detallar la incidencia, el mecanismo, el pronóstico y la prevención de la lesión de la inervación laríngea<sup>154-160</sup>.

Respecto a la función de la musculatura extrínseca de la laringe, ha sido bien estudiada su relación con el control del tono y la intensidad de la voz por diversos autores<sup>161-166</sup>, incluso relacionándose su disfunción con determinados tipos de disfonía<sup>167-169</sup>. Sin embargo la lesión de estas estructuras es con frecuencia infravalorada durante la cirugía de cuello, pudiéndose incrementar con ello (como se desprende de los datos de este estudio) la incidencia de trastornos vocales tras la intervención.

Varios autores han informado hasta la fecha de alteraciones vocales no asociadas a lesión recurrente tras la cirugía tiroidea<sup>170-173</sup>, y, a pesar de las aparentes diferencias entre los distintos estudios (17-87% de disfonías), es preciso destacar la gran disparidad en cuanto a los medios empleados en la determinación y definición de la disfonía postoperatoria, sin duda responsable de estas diferencias. En nuestro caso encontramos un 38,46% de alteraciones vocales sintomáticas, lo que nos sitúa en el centro del intervalo encontrado en la bibliografía.

Todos estos estudios comparten un importante sesgo al no contar con el factor de confusión que puede suponer la intubación orotraqueal, como se ha definido en algunos trabajos<sup>174</sup>. En nuestro grupo control, sin embargo, escogido de forma aleatoria



entre pacientes intervenidos con intubación orotraqueal pero sin afectación del cuello o los nervios laríngeos, no encontramos ninguna alteración sintomática de la voz en el postoperatorio. Por tanto, encontramos que este trabajo aporta una nueva evidencia sobre las alteraciones vocales post-tiroidectomía, constituyendo la serie más larga hasta el momento empleada en el estudio prospectivo de las mismas, la única con un grupo de controles, y la única que estudia la influencia de las variantes técnicas (sección/separación de infrahioideos) sobre la disfonía postoperatoria.

## RELACIÓN ENTRE HIPOCALCEMIA E IDENTIFICACIÓN DE GLÁNDULAS PARATIROIDES

Como se ha descrito en varias ocasiones a lo largo de este texto, la hipocalcemia postoperatoria se produce por la extirpación inadvertida de glándulas paratiroides, o por el daño de su vascularización<sup>175,176</sup>.

En esta serie encontramos que la identificación de las cuatro glándulas paratiroides fue posible en poco más del 10% de los pacientes (10,7%), y, sin embargo, son también pocos los informes anatomopatológicos que indican la presencia de estas estructuras en la pieza remitida. Esta apreciación coincide con los resultados de **Lin**<sup>177</sup>, que encontró en su serie de 220 tiroidectomías una incidencia del 9% de extirpación inadvertida de glándulas paratiroides, sin encontrar además ningún caso de hipocalcemia cuando esto ocurrió.

Teniendo en cuenta que hasta el 39% de las glándulas paratiroides inferiores se encuentran en el mediastino<sup>19</sup>, y que los datos sobre la ausencia de identificación de estas estructuras y la no presencia posterior en la pieza quirúrgica, indica que lo más probable cuando no vemos una paratiroides es que la hayamos respetado.

Además esta identificación no garantiza su correcta función postoperatoria, como demuestran los datos obtenidos en este estudio (Tabla VIII), e incluso parece relacionarse más bien con lo contrario, siendo el trasplante de la glándula (en nuestra serie) el único factor que se asocia a una mejor evolución postoperatoria (si bien de forma muy débil), ya en el postoperatorio inmediato, mejorando incluso las expectativas de **Lo**<sup>178</sup>, **Gauger**<sup>179</sup> y **Trupka**<sup>180</sup>, que encontraron una recuperación a largo plazo de los niveles de calcio mejor, pero no en el postoperatorio inmediato.



Otros autores, como **Abboud**<sup>181</sup> o **Pisanu**<sup>182</sup>, no han encontrado asociación entre las glándulas paratiroides y la aparición de hipocalcemia, indicando incluso el primero, una relación negativa entre el autotrasplante y la evolución de los niveles de calcio.

Sin duda esta aparente falta de concordancia entre los distintos trabajos se debe, en gran medida, a la falta de un criterio uniforme sobre el elemento fundamental de este problema, que es el respeto por la vascularización eferente y aferente de la glándula, cuya lesión, como demostró de forma accidental **Rosol**<sup>183</sup> al detectar el infarto de adenomas paratiroideos en perros, puede por sí sola ser la principal responsable del hipoparatiroidismo postoperatorio, y sin duda se muestra como, al menos, un factor cuya importancia real se desestima con frecuencia en la realización de la tiroidectomía, prestando más atención a la identificación de glándulas que, como se demuestra en este estudio, no sirven de nada por sí solas hasta el punto de aconsejar, si no se puede respetar la vascularización, el autotrasplante antes que la colocación en su lecho.

### III. ASPECTOS PREDICTIVOS DEL COMPORTAMIENTO BIOLÓGICO

El desarrollo de una hipocalcemia en los primeros días del postoperatorio de una tiroidectomía es la principal causa de demora en el alta hospitalaria para los pacientes sometidos a esta intervención, puesto que sus características permitirían una estancia mucho más reducida si no existiera el riesgo de esta complicación, cuya incidencia varía entre el 15 y el 40 % de los casos<sup>184</sup>. De estos, hasta el 4% son permanentes<sup>185</sup>, según la bibliografía.

En nuestra serie encontramos una incidencia de hipocalcemia del 38,4%, y, lo que llama realmente la atención, una proporción de hipocalcemia permanente del 50%. Es decir, el 19,2% de los pacientes intervenidos precisaban suplementos de calcio seis meses después de la cirugía.

La razón de esta enorme diferencia está sin duda en los protocolos de manejo clínico de estos pacientes, y en las características epidemiológicas de las patologías por las que se intervienen. En nuestro medio, como hemos visto en el capítulo de Resultados, la mayor parte de los pacientes son mujeres de edad media/avanzada, con necesidades ya aumentadas de calcio antes de la intervención, y que, independientemente de su situación postoperatoria, no dejan de tomar los suplementos porque aunque no tuvieran hipoparatiroidismo se beneficiarían de sus efectos.

Esta actitud, apuntada por algunos autores como **Bove**<sup>186</sup>, hace que no pueda discriminarse el número real de pacientes que precisarían suplementos para mantener sus niveles de calcio en límites normales.

Indudablemente el problema del hipoparatoridismo postquirúrgico no es tanto la hipocalcemia permanente (ya que, de cualquier forma la mayoría de estos pacientes iban a recibir suplementos de calcio por problemas óseos relacionados con la edad y los factores hormonales), sino la producida en los primeros días del postoperatorio, ya que ésta puede suponer un riesgo importante incluso para la vida del paciente, y en cualquier caso implica una mayor estancia hospitalaria al no existir, como hemos observado, ningún dato técnico o diagnóstico capaz de predecir de forma eficaz su aparición<sup>177-182,184</sup>.

Por otro lado, y hasta la fecha, no existen modelos teóricos o experimentales que puedan predecir, no sólo la aparición de hipocalcemia, sino también el momento en el que se producirá, y el valor de calcio que se alcanzará en los días siguientes a la intervención. Sin embargo, la creación de este tipo de modelos puede resultar de gran utilidad para comprender mejor el comportamiento de los sistemas biológicos, y, de hecho, algunos autores como **Komarova**<sup>187</sup> e **Imanishi**<sup>188</sup>, han trabajado con ecuaciones y métodos experimentales (respectivamente) para encontrar una explicación teórica al comportamiento de la PTH en cuanto a su regulación respecto al calcio (el segundo), y también en relación con el recambio óseo (la primera).

Por tanto, mientras el mundo de la ciencia médica regresa a sus orígenes y se reencuentra con el lenguaje matemático que, cada vez más, se muestra una herramienta útil para explicar lo que la experimentación sola no puede alcanzar o los criterios éticos no permiten experimentar, debemos centrar esta discusión en la descripción de los distintos modelos predictivos dicotómicos que se han desarrollado en la literatura sobre la hipocalcemia post-tiroidectomía total.

En este sentido valoraremos la revisión en términos de Medicina Basada en la Evidencia (MBE), y consideraremos la discusión como un escenario<sup>189</sup> en el que deseamos conocer ***si existe algún método predictivo de hipocalcemia postquirúrgica que nos permita acortar, de forma segura, la estancia postoperatoria de los pacientes intervenidos de Tiroidectomía Total.***

Una vez formulada esta pregunta, de tipo diagnóstico y económico, planteamos una estrategia de búsqueda por escalones representada en la Tabla XVII.

<p><b>TABLA XVII. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</b>                      (MeSH.- thyroid, thyroidectomy, hypocalcemia, PTH, calcium levels, postoperative hypocalcemia, hypocalcemia predictive, hypoparathyroidism and thyroidctomy)</p>		
<b>BASES DE DATOS</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>RELEVANCIA</b>
<b>TRIP DATABASE</b>	<b>19</b>	<b>3 estudios relacionados</b>
<b>Centre for Reviews and Dissemination (CRD)</b>	<b>3</b>	<b>2 estudios relacionados</b>
<b>Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>The Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>Health Technology Assessment Database (HTA)</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)</b>	<b>16</b>	<b>Ningún estudio relacionado</b>
<b>PubMed Clinical Queries</b>	<b>15</b>	<b>10 cohortes prospectivos</b>
<b>PubMed</b>	<b>716</b>	<b>22 cohortes prospectivos</b>
<b>TOTAL DE PACIENTES</b>	<b>2885 en estudios relacionados</b>	

Debido a la falta de revisiones sistemáticas, CATs (Clinical Appraised Topics), guías clínicas u otras publicaciones secundarias sobre el tema, nos vemos obligados a realizar un análisis crítico de la bibliografía original, encontrando un total de **434 pacientes estudiados con el método de la predicción a partir de los niveles previos de calcio, y 2451 estudiados mediante la determinación de PTH postoperatoria.**

Analizaremos por separado estos dos métodos, así como las ventajas e inconvenientes de cada uno de ellos.

## VALORES DE CALCIO EN LAS PRIMERAS HORAS TRAS LA TIROIDECTOMÍA

### Antecedentes.-

Los estudios que emplean este método se apoyan en la pendiente de descenso de los valores de calcio, bien desde el valor previo hasta el de las 6-12-20h, o bien entre los valores iniciales postquirúrgicos. Varios estudios han demostrado que este descenso inicial puede indicar el desarrollo de una hipocalcemia de riesgo antes de que aparezcan los síntomas<sup>190-194</sup>.

Sabemos que los niveles de calcio no disminuyen inmediatamente después del descenso de la PTH (que sí es brusco), y que por tanto la hipocalcemia postquirúrgica se instaura habitualmente en las primeras 24-48h<sup>195</sup>. Sin embargo **Bentrem**<sup>194</sup> encontró valores significativos de hipocalcemia de riesgo en un 40% de los casos ya en las primeras 8 horas, y en un 94% a las 22 horas de la cirugía.

En nuestra observación no encontramos ningún paciente que cumpliera la definición de caso establecida en este estudio antes de las 20 horas del postoperatorio, y, de cualquier forma, los valores mínimos de calcio se alcanzaron entre las 24 y las 48 horas. No obstante, tratando de comprobar si el valor de las 6 horas era predictivo de normo o hipocalcemia, encontramos que la diferencia media respecto al previo a la cirugía era de 0,51 mg/dl, mientras que la diferencia entre el nivel previo y el obtenido a las 12 horas era de 1,12 mg/dl. Estas diferencias, estadísticamente significativas para el **test de Wilcoxon** ( $p=0,022$ ), suponen que, desde la intervención quirúrgica hasta el nivel de las 20 horas postoperatorias, la calcemia disminuye un 35% en las primeras 6 horas, un 88% en las primeras 12 horas (53% entre las 6 y las 12h), y sólo un 12% entre las 12 y las 20 horas, continuando a partir de ese punto un descenso más sostenido hasta las 48 horas que es cuando suele alcanzarse el punto más bajo.



### □ Análisis de la bibliografía.-

Precisamente este período de descenso más rápido es el empleado por **Husein**<sup>191</sup> para predecir el desarrollo de hipocalcemia postoperatoria.

Otros autores, como **Nahas**<sup>196</sup> y **Bahadir**<sup>197</sup>, también emplean los niveles de calcio en las primeras 6 y 12 horas, u 8 y 14 horas, pero en el estudio realizado por **Bentrem**<sup>198</sup> en 120 tiroidectomías consecutivas, se demuestra una sensibilidad del método empleando el nivel a las 16 horas de la intervención del 94,5%, mientras que empleando los niveles previos la predicción sólo alcanzaba el 40%.

En nuestro estudio observamos un retardo variable en el descenso del calcio descrito con anterioridad, de tal forma que algunos pacientes con valores a las 12 horas normales desarrollaron hipocalcemia, cayendo sus niveles hasta 2,6 mg/dl (en un caso) entre las 12 y las 20 horas. Por tanto el empleo de este método debería apoyarse de una observación mínima de 20 horas, que, en cualquier caso, parece razonable en una cirugía cervical que puede presentar, además de la hipocalcemia, otras complicaciones importantes.

Estos estudios tienen dos problemas fundamentales:

☹ La falta de claridad en la exposición del protocolo de predicción empleado, ya que se basan en distintos escalones que dan valores predictivos distintos. De hecho **Bahadir**<sup>197</sup> no menciona estos parámetros en sus resultados.

☹ La tendencia a penalizar la sensibilidad, de tal forma que incluso **Husein**<sup>191</sup> y **Bentrem**<sup>198</sup> ni siquiera la mencionan.

En la Tabla XVIII se representan las medidas de validez comunicadas por los autores que emplean los niveles de calcio para predecir la hipocalcemia.

**TABLA XVIII. MEDIDAS DE VALIDEZ COMUNICADAS EMPLEANDO EL DESCENSO DE CALCIO EN LAS PRIMERAS HORAS**

<b>AUTOR PRINCIPAL</b>	<b>N</b>	<b>SENSIBILIDAD</b>	<b>ESPECIFICIDAD</b>
<b>HUSEIN<sup>191</sup></b>	<b>70</b>	<b>-</b>	<b>0,97</b>
<b>NAHAS<sup>196</sup></b>	<b>135</b>	<b>0,692</b>	<b>0,945</b>
<b>BENTREM<sup>198</sup></b>	<b>120</b>	<b>-</b>	<b>0,945</b>
<b>WONG<sup>199</sup></b>	<b>30</b>	<b>0,667</b>	<b>0,944</b>
<b>TOTAL DE PACIENTES</b>	<b>355</b>	<b>0,6874</b>	<b>0,9498</b>

Lógicamente, cuando se emplean estos métodos es preciso tener en cuenta la corrección del calcio con la albúmina, o incluso analizar el calcio iónico, puesto que, de lo contrario puede errarse la interpretación de la situación de normo o hipocalcemia, como se puede apreciar en la tabla IX, y han descrito otros autores como **Bentrem<sup>198</sup>**.

Como se puede ver, los resultados de estos estudios son algo inferiores a los obtenidos mediante regresión múltiple con los datos de esta serie, que fueron (como se explicó en el capítulo de Resultados) de un 84,4% de especificidad y un 95% de sensibilidad. Obviamente están también lejos de los obtenidos con el modelo matemático propuesto.

### Ventajas.-

- Son métodos sencillos y accesibles en cualquier medio.
- No añaden costes al postoperatorio normal de una tiroidectomía.

### Inconvenientes.-

- Necesidad de corrección de los niveles de calcio (y variabilidad de la misma).
- Necesidad de esperar 20 horas para establecer una predicción segura.
- Variabilidad individual de los niveles de calcio.

## VALORES DE PTH EN LAS PRIMERAS HORAS TRAS LA TIROIDECTOMÍA

### Antecedentes.-

La valoración de los niveles de PTH intraoperatoria ha adquirido gran popularidad en el ámbito de la cirugía endocrinológica, sobre todo tras demostrarse su utilidad en la valoración del éxito o fracaso de la extirpación de adenomas/hiperplasias de paratiroides.

De su uso en este tipo de cirugía sabemos que los niveles de la hormona descienden radicalmente cuando se extirpan las glándulas paratiroides, ya en los primeros minutos tras la exéresis<sup>200,201</sup>, y es precisamente esa característica la que puede emplearse en la predicción de hipocalcemia tras tiroidectomía.

Potencialmente esta técnica tiene grandes ventajas, ya que precisamente esa inmediatez en el descenso tras la intervención, puede ser útil para obtener una predicción precoz del desarrollo de hipocalcemia. De hecho, en el caso de la cirugía del hiperparatiroidismo podemos conocer la eficacia de la extirpación antes de que el paciente salga del quirófano.

Sin embargo, de la experiencia en esta misma cirugía (la del hiperparatiroidismo), también hemos aprendido la enorme variabilidad de los niveles de esta hormona, que puede tener niveles más de 10 veces mayores que el límite superior de su rango (10-60 pg/ml) en pacientes que pueden tener el mismo nivel de calcio y de patología asociada con valores de PTH sólo discretamente elevados.

Es decir, el nivel de la hormona no parece correlacionarse con el de calcio de forma general, aunque pueda encontrarse un punto de ajuste individual, como ha hecho *Imanishi*<sup>188</sup> en ratas.

### □ Análisis de la bibliografía.-

El uso de la PTH intraoperatoria o en el postoperatorio inmediato para predecir hipocalcemia tras una tiroidectomía total ha sido estudiado por muchos autores. No se puede extraer de los estudios publicados un protocolo estricto que sea generalizable a cualquier medio, ya que el propio rango de normalidad de la hormona es distinto según el laboratorio, y por tanto cada centro que desee emplear este método debería construir sus propios criterios.

En general se emplean dos sistemas para realizar la predicción: el nivel de PTH tras la intervención (en un rango que varía entre una hora y un día), y el descenso entre el estado previo y el posterior a la intervención.

Los estudios disponibles en la literatura son muy variables respecto al punto de corte entre sensibilidad y especificidad, y, por lo general, potencian la primera los que pretenden demostrar capacidad predictiva, y la segunda los que tratan de buscar una aplicación práctica en términos económicos.

En nuestra experiencia el ajuste de este sistema depende en gran medida del instrumental analítico empleado.

En la Tabla XIX se representan los parámetros de validez comunicados en los trabajos analizados.

**TABLA XIX. MEDIDAS DE VALIDEZ COMUNICADAS  
EMPLEANDO EL DESCENSO DE CALCIO EN LAS  
PRIMERAS HORAS**

<b>AUTOR PRINCIPAL</b>	<b>N</b>	<b>SENSIBILIDAD</b>	<b>ESPECIFICIDAD</b>
<b>RICHARDS<sup>202</sup></b>	<b>30</b>	<b>0,8</b>	<b>1</b>
<b>VESCAN<sup>203</sup></b>	<b>201</b>	<b>0,77</b>	<b>0,99</b>
<b>SCURRY<sup>204</sup></b>	<b>78</b>	<b>Área bajo la curva 0,809</b>	
<b>CHIA<sup>205</sup></b>	<b>103</b>	<b>1</b>	<b>0,905</b>
<b>MORIYAMA<sup>206</sup></b>	<b>111</b>	<b>0,78</b>	<b>0,94</b>
<b>KHAFIF<sup>207</sup></b>	<b>32</b>	<b>1</b>	<b>0,857</b>
<b>HIGGINS<sup>208</sup></b>	<b>104</b>	<b>0,64</b>	<b>0,75</b>
<b>BOZEC<sup>209</sup></b>	<b>62</b>	<b>1</b>	<b>0,717</b>
<b>WONG<sup>199</sup></b>	<b>30</b> <b>Sólo PTH</b>	<b>0,917</b>	<b>0,833</b>
	<b>30</b> <b>PTH+calcio</b>	<b>1</b>	<b>0,778</b>
<b>QUIROS<sup>210</sup></b>	<b>72</b>	<b>0,785</b>	<b>1</b>
<b>PAYNE<sup>211</sup></b>	<b>70</b>	<b>1</b>	<b>0,68</b>
<b>WARREN<sup>212</sup></b>	<b>27</b>	<b>0,666</b>	<b>0,966</b>
<b>DEL RÍO<sup>213</sup></b>	<b>1006</b>	<b>0,485</b>	<b>-</b>
<b>LOMBARDI<sup>214</sup></b>	<b>523</b>	<b>0,786</b>	<b>-</b>
<b>GHAHERI<sup>215</sup></b>	<b>80</b>	<b>0,71</b>	<b>0,82</b>
<b>TOTAL DE PACIENTES</b>	<b>2451</b>	<b>0,8814</b>	<b>0,676</b>

Los métodos que estos autores emplean para construir la predicción varían en cuanto al umbral considerado para determinar la positividad o negatividad del test, de acuerdo con lo que comentamos anteriormente sobre el ajuste del método a cada laboratorio.

No se encuentran diferencias significativas entre los autores que emplean el descenso de la PTH<sup>204,207,208,212</sup> y los que por el contrario utilizan su nivel postoperatorio<sup>199,202-205,209-213,215</sup>. De hecho algunos, como **Scurry**<sup>204</sup> y **Warren**<sup>212</sup>, emplean ambas mediciones para establecer el pronóstico.

En lo que sí se encuentran diferencias es en el momento en el que se determina la hormona, observándose una desviación desde los diez minutos de la extirpación (coincidiendo con el cierre cutáneo), que es el caso más frecuente<sup>199,204,206,210,212,214,215</sup>, hasta incluso las 24 horas<sup>213</sup>. En la Tabla XX se representan las horas empleadas para realizar la medición predictiva.

El problema principal de muchos de estos estudios es el pequeño tamaño de la serie estudiada, y consecuentemente, el número de pacientes con hipocalcemia es bajo. Sin embargo, llama la atención que en las dos series de mayor importancia<sup>213,214</sup> la sensibilidad baje tanto. De hecho, **Lombardi** publicó en 2004<sup>216</sup> un estudio en el que comunicaba los resultados preliminares de su estudio<sup>214</sup>, con 53 pacientes en los que encontró una sensibilidad del 94% y una especificidad del 100%. Sin embargo, y como se puede ver en la Tabla XIX, con 523 pacientes en 2006 estos datos se redujeron al 78,6% de sensibilidad, concluyendo en su estudio que no consideraba este método como un predictor preciso de la hipocalcemia postquirúrgica.

Por otro lado, la serie más larga hasta la fecha, publicada por **Del Rio**<sup>213</sup> con 1006 pacientes, encuentra una sensibilidad del 48,5%, valor muy inferior al del resto de autores que posiblemente tenga que ver con el método analítico empleado, pero que indudablemente aporta (junto con la serie de **Lombardi**<sup>214</sup>) muchas dudas acerca de este método por otro lado prometedor.

**TABLA XX. MÉTODO EMPLEADO USANDO LA PTH DE LAS PRIMERAS HORAS**

<b>AUTOR PRINCIPAL</b>	<b>PENDIENTE</b>	<b>NIVEL POSTOPERATORIO</b>	<b>TIEMPO</b>
<b>RICHARDS<sup>202</sup></b>	<b>NO</b>	<b>SÍ</b>	<b>6 horas</b>
<b>VESCAN<sup>203</sup></b>	<b>NO</b>	<b>SÍ</b>	<b>1 hora</b>
<b>SCURRY<sup>204</sup></b>	<b>SÍ</b>	<b>SÍ</b>	<b>10 min</b>
<b>CHIA<sup>205</sup></b>	<b>NO</b>	<b>SÍ</b>	<b>8 horas</b>
<b>MORIYAMA<sup>206</sup></b>	<b>SÍ</b>	<b>NO</b>	<b>10 min</b>
<b>KHAFIF<sup>207</sup></b>	<b>SÍ</b>	<b>NO</b>	<b>30 min</b>
<b>HIGGINS<sup>208</sup></b>	<b>SÍ</b>	<b>NO</b>	<b>20 min</b>
<b>BOZEC<sup>209</sup></b>	<b>NO</b>	<b>SÍ</b>	<b>1 hora</b>
<b>WONG<sup>199</sup></b>	<b>NO</b>	<b>SÍ</b>	<b>10 min</b>
<b>QUIROS<sup>210</sup></b>	<b>NO</b>	<b>SÍ</b>	<b>10 min</b>
<b>PAYNE<sup>211</sup></b>	<b>NO</b>	<b>SÍ</b>	<b>1-6 horas</b>
<b>WARREN<sup>212</sup></b>	<b>SÍ</b>	<b>SÍ</b>	<b>10 min-1 hora</b>
<b>DEL RÍO<sup>213</sup></b>	<b>NO</b>	<b>SÍ</b>	<b>24 horas</b>
<b>LOMBARDI<sup>214</sup></b>	<b>SÍ</b>	<b>SÍ</b>	<b>4 horas</b>
<b>GHAHERI<sup>215</sup></b>	<b>NO</b>	<b>SÍ</b>	<b>10 min</b>



En resumen, los distintos autores obtienen unas medidas de validez (sensibilidad de 88,14% y especificidad de 67,6%) muy parecidas a las obtenidas en nuestra serie empleando la PTH como elemento predictivo (sensibilidad de 91,7% y especificidad de 73,3%), pero lejos de las obtenidas por el modelo matemático propuesto.

### Ventajas.-

- Rapidez y precisión.
- Eliminan la necesidad de extracciones diarias.

### Inconvenientes.-

- Añaden costes al postoperatorio normal de una tiroidectomía.
- No están accesibles en todos los centros.
- Eficacia cuestionada en series de gran tamaño.

En la NHS Economic Evaluation Database (Centre for Reviews and Dissemination) pueden encontrarse dos evaluaciones económicas sobre los trabajos de **Payne**<sup>217,218</sup>, con el uso de la PTH perioperatoria para predecir la hipocalcemia y permitir el alta precoz. En estos estudios se describe un ahorro de 766 dólares canadienses por paciente (499 euros) empleando estos métodos, teniendo en cuenta un coste por paciente de 4124 CAD (dólares canadienses) en el grupo control, y de 3358 CAD en el grupo estudio, con lo que se demuestra la utilidad de estos sistemas.

Sin embargo, en estos estudios no se mencionan los métodos basados en los niveles de calcio, y en cualquier caso, salvando las evidentes diferencias entre sistemas sanitarios, con el modelo que proponemos se estima un ahorro de 2595 euros por paciente, cifra que, de forma teórica, debe considerarse superior a la reportada por **Payne**<sup>217</sup>.

## IV. CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DEL ESTUDIO

En general los modelos propuestos hasta la fecha presentan distintos problemas relacionados con su propia esencia metodológica, y fundamentalmente uno común que resulta de la dificultad de encontrar el punto de corte exacto que consiga una sensibilidad y especificidad máximas.

En estudios de pequeño tamaño es fácil obtener un punto de compromiso aceptable, y, de hecho, en nuestra experiencia, los primeros 60 casos arrojaron un 100% de especificidad y de sensibilidad. Sin embargo, como hemos visto en esta Discusión, al aumentar el tamaño de las series la situación se complica con los modelos propuestos<sup>213,214</sup>. En nuestro estudio observamos una sensibilidad del 97,4% y una especificidad del 98,4%, cuya suma es, con diferencia, mayor que la encontrada en los estudios revisados, pero, más allá de su eficacia, hemos de valorar otra característica de nuestro modelo que lo distingue de los propuestos:

*La primera peculiaridad de nuestro modelo radica precisamente en su capacidad de “aprendizaje”, ya que puede adaptarse a las observaciones que se vayan encontrando al aumentar el tamaño de la serie al no depender de un punto de corte estricto.*

También hemos visto que la totalidad de los modelos propuestos se basan en una predicción dicotómica de hipocalcemia/no hipocalcemia. Por el contrario nuestro método da un paso más en la predicción pretendiendo la estimación de toda la curva del calcio en los cuatro primeros días del postoperatorio.

Por tanto, debemos considerar como específica esta característica de nuestro modelo:

***La segunda peculiaridad del método es la modelización del comportamiento biológico del nivel de calcio en los días siguientes a la intervención, estimación que no se ha realizado hasta la fecha por ningún otro trabajo.***

Por otro lado, al definir el comportamiento del agente activo en el proceso que estudiamos (hipocalcemia), evitamos las interferencias que pueden actuar como factor de confusión si empleamos los elementos que influyen en sus niveles. Estas interferencias no medibles serían las responsables de los casos de fracaso con la PTH, y aportarían variabilidad a la observación.

Valorando todos estos factores como un sistema único, con sus entradas y salidas, su rendimiento y sus pérdidas, podemos considerar que éste, como cualquier otro sistema de la Naturaleza, tiende al equilibrio, y es este equilibrio lo que empleamos para realizar el modelo.

***La tercera peculiaridad del modelo es su sencilla aplicación a programas de cálculo, de forma que las estimaciones y la resolución de la ecuación se realizan de forma automática, representándose los resultados de gráficamente (Figura 9), y pudiendo valorar, no sólo si el paciente tendrá hipocalcemia, sino también con qué nivel de calcio, y en qué momento aparecerá.***

## V. LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS

Como cualquier estudio de investigación clínica, este trabajo supone el inicio de un nuevo camino en el ámbito del conocimiento del comportamiento del metabolismo del calcio, y de la aplicación en la clínica otorrinolaringológica de los modelos matemáticos basados en ecuaciones diferenciales.

De forma directa se desprenden de este estudio varias líneas de mejora de resultados (control de errores) del modelo presentado, y al mismo tiempo, varias líneas de investigación futura.

Como parte del control de errores podemos destacar:

- Implementación de los sistemas analíticos.-** bien buscando métodos de corrección del calcio total menos variables, o bien empleando otros sistemas de determinación de sus niveles.
- Implicación de protocolos estables de recogida de datos y de práctica clínica.-** fundamental para conseguir un tamaño de muestra mayor y un control mejor de los posibles factores de confusión, como el tratamiento inadecuado con suplementos de calcio (cuando no existe hipocalcemia).
- Inclusión en el modelo predictivo de elementos nuevos.-** como por ejemplo la diferenciación entre hipocalcemia clínica o analítica, o la determinación de eventos como el síndrome de los huesos hambrientos.

☐ **Mejora de la precisión.-** limitando los errores introducidos por el propio modelo, y analizando las diferencias entre los casos bien clasificados y los mal clasificados. En este sentido es conveniente destacar que dos pacientes con hipocalcemia que no fueron detectados por el modelo desarrollaron la complicación en el cuarto día del postoperatorio.

Esta eventualidad se ha demostrado más difícil de predecir por el modelo, y, sin embargo, fue correctamente identificada por la PTH, por lo que el camino propuesto por **Wong**<sup>199</sup> y **Payne**<sup>218</sup> con el empleo de un método combinado, puede ser una opción preponderante en centros que puedan asumir el coste generado.

Respecto a las líneas de investigación futuras, debemos recordar lo mencionado en la Introducción acerca de la utilidad de los modelos matemáticos, permitiendo la experimentación y el estudio sobre elementos no fácilmente controlables in vivo, reduciendo al mínimo los costes y evitando los impedimentos técnicos, económicos y éticos. Estos modelos pueden aplicarse a distintas partes de la especialidad, destacando:

☐ **Predicción del comportamiento biológico de enfermedades.-** ya se han estudiado modelos aplicados en Farmacología, Epidemiología y Oncología<sup>117-125</sup>. Las aplicaciones prácticas en Otorrinolaringología pueden servirse de las barreras anatómicas de la laringe y el cuello para establecer patrones de crecimiento tumoral o extensión de infecciones, de los parámetros de Fibonacci para construir modelos de proyección en los tratamientos estéticos, o ayudar a conocer mejor el funcionamiento y la patología del aparato vestibular mediante la predicción del riesgo de caídas o la modelización de la estimulación canalicular.

☐ **Fabricación de algoritmos basados en modelos estimativos.-** a partir de unos datos previos dados, ayudar a la confección de guías diagnósticas o de práctica clínica tratando los factores que intervienen en una enfermedad de forma numérica y ponderada.

En resumen, la aplicación de modelos matemáticos predictivos en Medicina debe resultar de gran ayuda para resolver problemas de difícil alcance para la experimentación de laboratorio o para la investigación observacional, contribuyendo además a reducir los costes del ensayo y permitiendo una mayor versatilidad en los márgenes de experimentación.

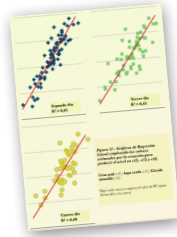
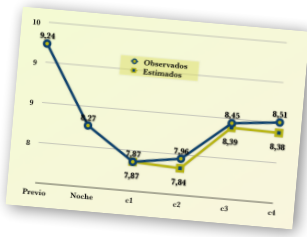
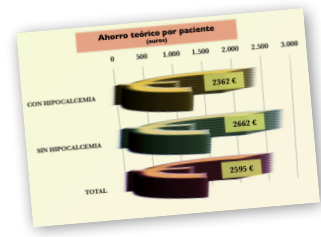


Tabla II. Correlación entre el promedio de PTH, el nivel de PTH a las 4 horas y los niveles de sodio en los primeros 4 días.

PARAMETRO	MEANIA DE LOS NIVELES DE PTH (ng/L)	MEANIA DE LOS NIVELES DE SODIO (mmol/L)	COEFICIENTE DE CORRELACION
MEANIA DE LOS NIVELES DE PTH (ng/L)	8.43	136.5	0.9123
MEANIA DE LOS NIVELES DE SODIO (mmol/L)	136.5	136.5	0.9123
MEANIA DE LOS NIVELES DE SODIO (mmol/L)	136.5	136.5	0.9123
MEANIA DE LOS NIVELES DE SODIO (mmol/L)	136.5	136.5	0.9123
MEANIA DE LOS NIVELES DE SODIO (mmol/L)	136.5	136.5	0.9123
MEANIA DE LOS NIVELES DE SODIO (mmol/L)	136.5	136.5	0.9123
MEANIA DE LOS NIVELES DE SODIO (mmol/L)	136.5	136.5	0.9123
MEANIA DE LOS NIVELES DE SODIO (mmol/L)	136.5	136.5	0.9123
MEANIA DE LOS NIVELES DE SODIO (mmol/L)	136.5	136.5	0.9123
MEANIA DE LOS NIVELES DE SODIO (mmol/L)	136.5	136.5	0.9123



# CONCLUSIONES

Con este trabajo pretendíamos dar respuesta a una serie de preguntas, formuladas como objetivos del mismo y basadas en unas hipótesis previas que hemos tratado de confirmar con el análisis de los datos obtenidos en nuestra serie.

Realizamos además una comparación simultánea de los distintos métodos predictivos propuestos hasta la fecha en la literatura, tanto con los datos de nuestra muestra, como con los comunicados en la literatura disponible sobre el tema, y analizamos los aspectos mejorables sobre la técnica, los elementos utilizables en la organización y diseño de nuevas líneas de investigación, y proponemos un modelo teórico expresado en términos matemáticos, explicativo del comportamiento biológico de los niveles de calcio en los primeros cuatro días del postoperatorio de las tiroidectomías totales.

Por último, y a la vista de los resultados obtenidos y el análisis de los avances realizados hasta la fecha en este campo, podemos extraer una serie de conclusiones primarias, es decir, relacionadas con los objetivos principales del estudio, y secundarias u obtenidas con la observación de los pacientes en la persecución de aquellos y que constituían por otro lado los objetivos secundarios del estudio.



## CONCLUSIONES SECUNDARIAS

- De los datos obtenidos en esta serie, y teniendo en cuenta que el servicio en el que se realizó este estudio atiende de forma (en la práctica) absoluta al área de Badajoz, podemos coincidir en señalar que la patología tiroidea quirúrgica es relativamente prevalente en la población general, requiriendo la extirpación de la totalidad de la glándula una media de **12 casos por cada 100000 habitantes**.

Esta afirmación se fundamenta en los datos recogidos todas las fases de la investigación, en las que se consideraron todos los pacientes sometidos a cualquier tipo de cirugía tiroidea primero, y posteriormente los intervenidos de tiroidectomía total.

- ***Esta incidencia tiene una clara predisposición por el sexo femenino (5,5:1), tratándose en su mayoría de patologías benignas, y requiriendo, salvo excepciones, un abordaje exclusivamente cervical.***

- Contrariamente a lo que podría parecer, ***se trata de una cirugía no exenta de complicaciones***, por lo general leves, y relacionadas con algunos elementos técnicos cuya implementación ***podría reducir la morbilidad y mejorar la evolución*** postoperatoria de los pacientes intervenidos de tiroidectomía total.

Ejemplos de esta mejora técnica son, sin duda, la separación de los músculos prelaríngeos (en lugar de su sección), y el respeto exhaustivo no sólo de las glándulas paratiroides, sino, sobre todo, de su vascularización pues, como se desprende de los datos de nuestra serie, ***la sola identificación no garantiza su correcto funcionamiento.***

## CONCLUSIONES PRINCIPALES

- ***No se encuentra relación entre la hipocalcemia y ningún factor epidemiológico, sólo coincidiendo las variables técnicas indicativas de dificultad (bocios intratorácicos, corte de músculos infrahioideos) en una mayor incidencia de hipocalcemia.***

Lo que apoya la hipótesis de que la vascularización de las glándulas paratiroides debe ser considerada como un punto de crucial importancia en el desempeño técnico de la tiroidectomía total.

- ***El comportamiento de los niveles de calcio en los primeros días del postoperatorio de la tiroidecomía total se ajusta a una expresión matemática sencilla, suficientemente como para encontrar una relación entre las curvas observadas y las estimadas incluso dentro del rango del error aleatorio analítico.***

Si bien esta estimación es, sin duda, mejorable con la eliminación de las fuentes de error previas a la misma, supone una explicación muy superior a la inferida de los métodos puramente estadísticos a partir de los elementos relacionados con el nivel de calcio en el postoperatorio (calcio y PTH), como puede verse en la Figura 29 y la Tabla XI.

Es decir, la concepción de el sistema en conjunto nos permite un mayor grado de capacidad explicativa del modelo que el obtenido considerando cada parte del mismo por separado.

- Esta expresión puede resolverse mediante la estimación a partir de los valores de calcio obtenidos en el preoperatorio, a las 12 y las 20 horas, de tal forma que, antes de las primeras 24h de postoperatorio podemos establecer una predicción de hipocalcemia.***

Esta predicción es además menos costosa que la basada en la determinación de PTH, más accesible en cualquier medio, y más rentable, tanto en comparación con los métodos de estimación según el nivel de la hormona como con los basados en las pendientes iniciales de calcio.

- La resolución de la ecuación puede realizarse de forma automática mediante una herramienta de cálculo simple, pudiendo exportarse los datos a un entorno gráfico que permite la experimentación teórica con el modelo.***

A partir de los datos previos, podemos construir un gráfico de comportamiento, que nos indique cuándo y de qué magnitud será la hipocalcemia.

- El método propuesto no sólo consigue una predicción dicotómica adecuada, por encima de las obtenidas con el resto de los sistemas estudiados, sino que supone un modelo teórico que explica el comportamiento biológico de los niveles de calcio en el postoperatorio de las tiroidectomías totales.***

Como hemos citado anteriormente, esto aumenta su interés, al aportar un banco de pruebas para la experimentación teórica.

- Deberán estudiarse en el futuro fórmulas para reducir el importante error aleatorio que interfiere con la modelización y con su posterior validación, así como introducir en el modelo elementos adaptativos que permitan la correcta clasificación de comportamientos anómalos.***

Estas fórmulas pueden pasar, además de por la valoración de diferencias inadvertidas entre estas excepciones y los ajustados al modelo, por la introducción de potenciadores de la capacidad predictiva (como la determinación de la PTH o la inclusión de más puntos de la curva previos al corte de las 20 horas).

- La aplicación de las ecuaciones diferenciales a la Medicina es posible (como se demuestra en este estudio), rentable (puesto que no aumenta los costes de la atención rutinaria), y supone un campo cuya exploración podría tener un gran interés en el ámbito de la investigación clínica, ya que podría ayudarnos a responder algunas preguntas de difícil acceso para los estudios experimentales u observacionales habituales.***

# BIBLIOGRAFÍA

1. Fernando A. Navarro. Problemas de género gramatical en medicina. Servicio de Traducción Médica (PSDÜ). F. Hoffmann-La Roche SA, Basilea (Suiza).
2. A E B Giddings MD FRCS. The history of thyroidectomy. *J R Soc Med* 1998; 91: (Suppl. 33)3-6.
3. Thomas Wharton. *Adenographia: sive, glandularum totius corporis descriptio*. Londini: impens. Authoris, 1656.
4. Rolleston HD. *The Endocrine Organs in Health and Disease*. Oxford: OUP, 1936; 150.
5. *Hormones Through History. Centenary Exhibition at the Royal College of Physicians, 20 June to 27 Nov 2005* ([www.rcplondon.ac.uk](http://www.rcplondon.ac.uk)).
6. Ernest Henry Starling. The Croonian Lectures. *Lancet* 1905; 2, 339-41, 423-5, 501-3, 579-83.
7. Welbourn RB. *The History of Endocrine Surgery*. New York: Praeger, 1990:19-27.
8. Halsted WS. The operative story of goitre. *Johns Hopkins Hosp Rep*. 1920; 19: 71-257.
9. Hartley F. Thyroidectomy for exophthalmic goitre. *Ann Surg*. 1905; 42: 33-48.
10. Dunhill TP. Partial thyroidectomy under local anaesthesia, with special reference to exophthalmic goitre. Joint Meeting with the Medical Section and Section of Anaesthetics. 13 February 1912. *Proc R Soc Med*. 1912;5:70-130.
11. Vellar ID. Thomas Peel Dunhill: pioneer thyroid surgeon. *Aust N Z J Surg*. 1999 May; 69(5):375-87.
12. Collip JB. Extraction of a parathyroid hormone which will prevent or control parathyroid tetany and which regulates level of blood calcium. *J Biol Chem* 1925; 63:395-438
13. Copp DH et al. Evidence for Calcitonin - a new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium. *Endocrinology*. 1962; 70:638-649
14. Suárez Nieto C, Martínez Vidal J, Gavilán Bouzas J. Anatomía Quiúrgica de la glándula tiroides. En: *Patología Quiúrgica de las Glándulas Tiroides y Paratiroides*. Suárez C, Martínez J, Gavilán J (eds), Madrid: Ed Garsi; 1987; 34-43.

15. Coller FA, Yglesius S: The relations of the spread of infection of the fascial planes of the neck and thorax, *Surgery*. 1937; 1:323.
16. Graney D, Hamaker R. Anatomy of Thyroid and Parathyroid Glands. En: Cummings, Fredrickson, Harker et al. Ed Mosby, 1999; 2446-49.
17. Lee KJ. Thyroid and Parathyroid. En: KJ Lee. *Essential Otolaryngology and Head and Neck Surgery*. 1991; 432-455.
18. Ferrer MJ, Brotons S, Carrasco M, López R. Anatomía, desarrollo, fisiología y exploración de las glándulas tiroideas y paratiroides. En: *Manual del Residente de ORL y Patología Cérvico-Facial*. 2002; 1163-1181.
19. Wang CA. Anatomic basis of parathyroid surgery. *Ann Surg*. 1976; 183: 271-273.
20. Robert KR. Hiperparathyroidism. *Clín Otorrinolarinología de North America*. 1996; 4: 671-686.
21. Lee SW, Choi EC, Lee YM, Lee JY, Kim SC, Koh YW. Is lack of placement of drains after thyroidectomy with central neck dissection safe? A prospective, randomized study. *Laryngoscope*. 2006 Sep; 116(9):1632-5.
22. Khanna J, Mohil RS, Chintamani, Bhatnagar D, Mittal MK, Sahoo M, Mehrotra M. Is the routine drainage after surgery for thyroid necessary? A prospective randomized clinical study. *BMC Surg*. 2005 May 19; 5:11.
23. Tran Ba Huy. Tiroidectomías. En: *EMC Cirugía Otorrinolaringológica y Cervicofacial*. 2002 (Versión española). E46-460.
24. Pappalardo G, Guadalaxara A, Frattaroli FM, Illomei G, Falaschi P. Total compared with subtotal thyroidectomy in benign nodular disease: personal series and review of published reports. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)*. *The European journal of surgery = Acta chirurgica*. 1998; 164(7): 501-6.
25. Friguglietti CU, Lin CS, Kulcsar MA. Total thyroidectomy for benign thyroid disease. *Laryngoscope*. 2003 Oct; 113(10): 1820-6.
26. Gould EA, Hursh E, Brecher I: Complications arising in the course of thyroidectomy. *Arch Surg* 1965; 90: 81.
27. Colcock BP, King ML: The mortality and morbidity of thyroid surgery. *Surg Gynecol Obstet* 1962; 114:131.
28. Keminger K. Mortality rate in surgery of goitre. Report on 27711 thyroid operations in the years 1949 to 1978. *Zentralbl Chir*. 1981; 106(14):913-32.

29. Surgery of the thyroid gland. En: E-book [www.thyroidmanager.com](http://www.thyroidmanager.com). Capítulo 21.
30. Grimes CM, Muniz H, Montgomery WH, Goh YS. Intraoperative thyroid storm: a case report. *AANA J*. 2004 Feb; 72(1):53-5.
31. Zambudio AR, Rodriguez J, Riquelme J, Soria T, Canteras M, Parrilla P. Prospective study of postoperative complications after total thyroidectomy for multinodular goiters by surgeons with experience in endocrine surgery. *Ann Surg*. 2004 Jul; 240(1):18-25.
32. Rosato L, Avenia N, Bernante P, De Palma M, Gulino G, Nasi PG, Pelizzo MR, Pezzullo L. Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. *World J Surg*. 2004 Mar; 28(3):271-6. Epub 2004 Feb 17.
33. Shepherd, Núñez, Rando, Minguélez, González, Esteban. Parálisis Laríngeas Puras y Asociadas. En: Manual del Residente de ORL y Patología Cérvico-Facial. 2002; 303-320.
34. Miglets A, Adam J. Vocal cord paralysis. *Arch Otolaringol* 1982; 108: 112-113.
35. Sanchez-Blanco JM, Recio-Moyano G, Guerola-Delgado A, Gomez-Rubio D, Jurado-Jimenez R, Torres-Arcos C. Thyroidectomy in the ambulatory setting. A prospective study. *Cir Esp*. 2006 Oct; 80(4):206-13.
36. Spurgeon D. Outpatient thyroidectomy is safe in selected patients. *BMJ*. 2006 Sep 23;333(7569):622.
37. Page C, Strunski V. Parathyroid risk in total thyroidectomy for bilateral, benign, multinodular goitre: report of 351 surgical cases. *J Laryngol Otol*. 2006 Oct 23;:1-5.
38. Glinoer D, Andry G, Chantrain G, Samil N. Clinical aspects of early and late hypocalcaemia after thyroid surgery. *Eur J Surg Oncol*. 2000 Sep;26(6):571-7.
39. Sturniolo G, Lo Schiavo MG, Tonante A, D'Alia C, Bonanno L. Hypocalcemia and hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a clinical biological study and surgical considerations. *Int J Surg Investig*. 2000;2(2):99-105.
40. Wong C, Price S, Scott-Coombes D. Hypocalcaemia and parathyroid hormone assay following total thyroidectomy: predicting the future. *World J Surg*. 2006 May;30(5):825-32.
41. Christopher B Beach, MD. Hypocalcemia. En: [www.emedicine.com](http://www.emedicine.com). Ag 2005.
42. Reber PM, Heath H 3rd: Hypocalcemic emergencies. *Med Clin North Am* 1995 Jan; 79(1): 93-106.
43. Tohme JF, Bilezikian JP: Hypocalcemic emergencies. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993 Jun; 22(2): 363-75.

44. Hurley K, Baggs D: Hypocalcemic cardiac failure in the Emergency Department. *J Emerg Med* 2005 Feb; 28(2): 155-9.
45. Mendive FM, Rivolta CM, Moya CM, Vassart G, Targovnik HM: Genomic organization of the human thyroglobulin gene: the complete intron-exon structure. *Eur J Endocrinol* 2001; 145:485-496.
46. Thyroid Hormone Synthesis and Secretion. En: E-book [www.thyroidmanager.com](http://www.thyroidmanager.com). Capítulo 2.
47. Pitt-Rivers R, Trotter WR: The site of accumulation of iodide in the thyroid of rats treated with thiouracil. *Lancet* 1953; 2:918.
48. Andos G, Wollman SH: Autoradiographic localization of radioiodide in the thyroid gland of the mouse. *Am J Physiol* 1967; 213:198.
49. Berson SA, Yalow RS: The iodide trapping and binding functions of the thyroid. *J Clin Invest* 1955; 34:186.
50. Pochin EE: Investigation of thyroid function and disease with radioactive iodine. *Lancet* 1950; 2:41-84.
51. Ohtaki S, Nakagawa H, Nakamura M, Yamazaki I: Reactions of purified hog thyroid peroxidase with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, tyrosine, and methylmercaptoimidazole (Goitrogen) in comparison with bovine lactoperoxidase. *J Biol Chem* 1982; 257:761.
52. Ohtaki S, Nakagawa H, Nakamura M, Yamazaki I: One- and two-electron oxidations of tyrosine, monoiodotyrosine, and diiodotyrosine catalyzed by hog thyroid peroxidase. *J Biol Chem* 1982; 257:13398.
53. Taurog A. Hormone synthesis: thyroid iodine metabolism. En: Werner and Ingbar's *The Thyroid*. Ed: Lippincott. 1991; 51-97.
54. Ohtaki S, Nakagawa H, Kimura S, Yamazaki I: Analyses of catalytic intermediates of hog thyroid peroxidase during its iodinating reaction. *J Biol Chem* 1981; 256:805.
55. Dunn JT, Dunn AD. Thyroglobulin: chemistry, biosynthesis, and proteolysis. En: *The Thyroid*, 8th edition. Eds: Braverman LE, Utiger R. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000, pp 91-104.
56. Pierce LR, Zurzolo C, Salvatore G, Edelhofer H: Coated vesicles from the thyroid gland: isolation, characterization and a search for a possible role in thyroglobulin transport. *J Endocrinol Invest* 8:303-312, 1985.
57. Bernier-Valentin, F, Kostrouch Z, Rabilloud R, et al: Coated vesicles from thyroid cells carry iodinated thyroglobulin molecules. *J Biol Chem* 1990; 265:17373-17380.



58. Bernier-Valentin F, Kostrouch Z, Rabilloud R, Rousset B: Analysis of the thyroglobulin internalization process using in vitro reconstituted thyroid follicles: evidence for a coated vesicle dependent endocytic pathway. *Endocrinology* 1991; 129:2194-2201.
59. Kostrouch Z, Munari-Silem Y, Rajas F: Thyroglobulin internalized by thyrocytes passes through early and late endosomes. *Endocrinology* 1991; 129:2202-2211.
60. Kostrouch Z, Bernier-Valentin F, Munari-Silem Y, et al: Thyroglobulin molecules internalized by thyrocytes are sorted in early endosomes and partially recycled back to the follicular lumen. *Endocrinology* 1993; 132:2645-2653.
61. Herzog V: Transcytosis in thyroid follicle cells. *J Cell Biol* 1983; 97:607-617.
62. Romagnoli P, Herzog V: Transcytosis in thyroid follicle cells: Regulation and implications for thyroglobulin transport. *Exp Cell Res* 1991; 194:202-209.
63. Hormonas tiroideas metabólicas. En: Guyton. *Tratado de Fisiología Médica*. 8ª edición. Ed: McGraw-Hill. 1995; 867-877.
64. Miquelis R, Simon C. The thyroid lysosomal system: dynamic state of the organelles in relation to iodine release. *Eur J Cell Biol*. 1981 Apr; 24(1):70-3.
65. Oppenheimer J. Thyroid hormone action at the molecular level. En: Werner and Ingbar's *The Thyroid*. Ed: Lippincott. 1991; 204-224.
66. Braverman L, Eber O, Langsteger W. *Heart and Thyroid*. Ed: Blackesll. 1994.
67. Farwell A, Braverman L. Fármacos tiroideos y antitiroideos. En: Goodman & Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Ed: McGraw-Hill. 1996; 1469-96.
68. Porterfield S, Hendrich C. The role of thyroid hormones in prenatal and neonatal neurological development: Current perspectives. *Endocr Rev* 1993; 14: 94-106.
69. Farsetti A, Mitsuhashi T, Desvergne B, Robbins J, Nikodem V. Molecular basis of thyroid hormone regulation of myelin basic protein gene expression in rodent brain. *J Biol Chem*. 1991; 266: 23226-23232.
70. Orgiazzi J. Thyroid gland TSH receptors. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1976; 34(5):359-64.
71. WOLFF J, CHAIKOFF IL, et al. The temporary nature of the inhibitory action of excess iodine on organic iodine synthesis in the normal thyroid. *Endocrinology*. 1949 Nov; 45(5):504-13.

72. Abel ED, Moura EG, Ahima RS, Campos-Barros A, Pazos-Moura CC, Boers ME, Kaulbach HC, Forrest D, Wondisford FE. Dominant inhibition of thyroid hormone action selectively in the pituitary of thyroid hormone receptor-beta null mice abolishes the regulation of thyrotropin by thyroid hormone. *Mol Endocrinol*. 2003 Sep;17(9):1767-76. Epub 2003 Jun 20.
73. Abel ED, Ahima RS, Boers ME, Elmquist JK, Wondisford FE. Critical role for thyroid hormone receptor beta2 in the regulation of paraventricular thyrotropin-releasing hormone neurons. *J Clin Invest*. 2001 Apr;107(8):1017-23.
74. Dupre SM, Guissouma H, Flamant F, Seugnet I, Scanlan TS, Baxter JD, Samarut J, Demeneix BA, Becker N. Both thyroid hormone receptor (TR)beta 1 and TR beta 2 isoforms contribute to the regulation of hypothalamic thyrotropin-releasing hormone. *Endocrinology*. 2004 May;145(5):2337-45. Epub 2004 Jan 15.
75. Bianco AC, Maia AL, da Silva WS, Christoffolete MA. Adaptive activation of thyroid hormone and energy expenditure. *Biosci Rep*. 2005 Jun-Aug;25(3-4):191-208.
76. Freake HC, Oppenheimer JH. Thermogenesis and thyroid function. *Annu Rev Nutr*. 1995;15:263-91.
77. Rudas P, Pethes G. New aspects of thyroid physiology: a review. *Acta Vet Hung*. 1990;38(1-2):77-86.
78. Fregly MJ. Activity of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis during exposure to cold. *Pharmacol Ther*. 1989;41(1-2):85-142.
79. de Visscher M. Action of the brain on the hypophysis-thyroid axis. *Probl Actuels Endocrinol Nutr*. 1966;10:111-26.
80. Marcus R. Calcio, fosfato, hormona paratiroidea, vitamina D, calcitonina y otros compuestos. En: Goodman & Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Ed: McGraw-Hill. 1996; 1615-45.
81. Iqbal SJ, Giles M, Ledger S, Nanji N, Howl T. Need for albumin adjustments of urgent total serum calcium. *Lancet*. 1988 Dec 24-31;2(8626-8627):1477-8.
82. Holick MF. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes*. 2002; 9:87-98.
83. Chel VG, Ooms ME, Popp-Snijders C, et al. Ultraviolet irradiation corrects vitamin D deficiency and suppresses secondary hyperparathyroidism in the elderly. *J Bone Miner Res*. 1998;13:1238-1242.
84. Hormona paratiroidea, calcitonina, metabolismo de calcio y fosfato, vitamina D, huesos y dientes. En: Guyton. *Tratado de Fisiología Médica*. 8ª edición. Ed: McGraw-Hill. 1995; 907-924.

85. Gross M, Kumar R. *Am J Physiol.* 1990 Aug;259(2 Pt 2):F195-209. Physiology and biochemistry of vitamin D-dependent calcium binding proteins.
86. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006 Sep;92(1):4-8.
87. Madsen S, Olgaard K. *Adv Exp Med Biol.* 1978;103:111-23. Has vitamin D a direct renal effect on the tubular reabsorption of phosphate? A study in parathyroidectomized (PTX) and non PTX man.
88. Okuizumi H, Harada A. Effect of vitamin D on bone mineral density; bone strength and fracture prevention. *Clin Calcium.* 2006 Jul;16(7):31-7.
89. Gomez Alonso C, Naves Diaz ML, Diaz-Corte C, Fernandez Martin JL, Cannata Andia JB. Vitamin D receptor gene (VDR) polymorphisms: effect on bone mass, bone loss and parathyroid hormone regulation. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13 Suppl 3:73-7.
90. Mimura H, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> transcriptionally activates the beta 3-integrin subunit gene in avian osteoclast precursors. *Endocrinology* 1994; 134: 1061-1066.
91. Spear GT, et al. Requirement of differentiative signals of both interferon- $\gamma$  and 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> for induction and secretion of interleukin-1 by HL-60 cells. *Cancer Res.* 1988; 48: 1740-1744.
92. Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer.* 2002; 94: 1867-1875.
93. Niall HD, Keutmann H, Sauer R, Hogan M, Dawson B, Aurbach G, Potts Jr J. The amino acid sequence of bovine parathyroid hormone I. *Hoppe-Seylers Zeitschrift fur Physiologische Chemie.* 1970; 351:1586-1588.
94. Timothy M. Murray, Leticia G. Rao, Paola Divieti, and F. Richard Bringhurst. Parathyroid Hormone Secretion and Action: Evidence for Discrete Receptors for the Carboxyl-Terminal Region and Related Biological Actions of Carboxyl-Terminal Ligands. *Endocrine Reviews* 2005; 26(1):78 -113.
95. Bringhurst FR, Segre GV, Lampman GW, Potts Jr JT. Metabolism of parathyroid hormone by Kupffer cells: analysis by reverse-phase high-performance liquid chromatography. *Biochemistry.* 1982; 21:4252- 4258.

96. D'Amour P, Huet PM, Segre GV, Rosenblatt M Characteristics of bovine parathyroid hormone extraction by dog liver in vivo. *Am J Physiol.* 1981; 241:E208–E214.
97. Martin K, Hruska K, Greenwalt A, Klahr S, Slatopolsky E. Selective uptake of intact parathyroid hormone by the liver: differences between hepatic and renal uptake. *J Clin Invest.* 1976; 58:781–788.
98. Broadus AE. Mineral balance and homeostasis. En: Favus MJ, Ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* 5<sup>a</sup> ed. Washington, DC: The American Society of Bone and Mineral Metabolism. 2003; 105–111.
99. Nemere I, Larsson D 2002 Does PTH have a direct effect on the intestine? *J Cell Biochem.* 2002; 86: 29–34.
100. Talmage RV, Krintz FW. Progressive changes in renal phosphate and calcium excretion in rats following parathyroidectomy or parathyroid administration. *Proc Soc Exptl Biol Med.* 1954; 87:263–267.
101. Greenwald I, Gross J 1925 The effect of the administration of a potent parathyroid extract upon the excretion of nitrogen, phosphorus, calcium and magnesium, with some remarks on the solubility of calcium phosphate in serum and on the pathogenesis of tetany. *J Biol Chem* 66:217–227.
102. Barnicot NA. The local action of the parathyroid and other tissues on bone in intracerebral grafts. *J Anat.* 1948; 82:233–248
103. Chang H-Y. Grafts of parathyroid and other tissues to bone. *Anat Record.* 1951; 111:23–48.
104. Hirsch PF, Gauthier GF, Munson PC. Thyroid hypocalcemic principle and recurrent laryngeal nerve injury as factors affecting the response to parathyroidectomy in rats. *Endocrinology.* 1963; 73: 244-252.
105. Fernández MJ. Glándulas endocrinas. En: Burkitt, Young, Heath. *Weather Histología Funcional.* Ed: Churchill Livingstone. 1994; 304-22.
106. Murad F, Brewer HB Jr, Vaughan M. Effect of thyrocalcitonin on adenosine 3', 5'-cyclic phosphate formation by rat kidney and bone. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1970; 65: 446-453.
107. Cooper D. et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, November 2009. *Thyroid.* 2009;19(11):1167-1214.
108. Gharib H, Papini E, Valcavi R. Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Thyroid Nodule Guidelines, Endocr Pract.* 2006;12(No. 1): 63-102.

109. Muro-Cacho CA, Ku NNK. TUMORS OF THE THYROID GLAND: HISTOLOGIC AND CYTOLOGIC FEATURES — PART 1. *Cancer Control*. 2000; May/June Vol.7, No.3: 276-287.
110. Cotran R, Kumar V, Robbins S. El sistema endocrino - Glándula Tiroides. En: Robbins. *Patología Estructural y Funcional*. Ed: McGraw-Hill. 1995; 1236-1256.
111. Samaan, N, Schultz, P, Hickey, R, et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinoma. A retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 75: 714-720.
112. Hay, I, Grant, C, Bergstralh, E, Thompson, G, van Heerden, J, Goellner, J. Unilateral total lobectomy. Is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma?. *Surgery*. 1998; 124: 958-966.
113. Muro-Cacho CA, Ku NNK. TUMORS OF THE THYROID GLAND: HISTOLOGIC AND CYTOLOGIC FEATURES — PART 2. *Cancer Control*. 2000; Jul/Aug Vol.7, No.4: 377-385.
114. Thyroid Cancer. En: E-book [www.thyroidmanager.com](http://www.thyroidmanager.com). Capítulo 18b.
115. Castro MR, Gharib H. Thyroid fine-needle aspiration biopsy: progress, practice, and pitfalls. *Endocr Pract*. 2003; 9: 128-136.
116. Campollo RO. Modelos matemáticos en medicina y biología. Bases teóricas y fundamentos. *Rev Invest Clin* 1994; 46(4): 307-321.
117. d'Onofrio A, Tomlinson IP. A nonlinear mathematical model of cell turnover, differentiation and tumorigenesis in the intestinal crypt. *J Theor Biol*. 2006 Sep 8; [Epub]
118. Ribba B, Saut O, Colin T, Bresch D, Grenier E, Boissel JP. A multiscale mathematical model of avascular tumor growth to investigate the therapeutic benefit of anti-invasive agents. *J Theor Biol*. 2006 Dec 21; 243(4):532-41.
119. Gonzalez MJ, Herrera FL, Miranda-Massari JM, Guzman AM, Riordan NH, Ricart. Tumor growth parameters of in-vivo human breast carcinoma: a proposed mathematical model for tumor growth kinetics. *P R Health Sci J*. 2006 Mar; 25(1): 71-3.
- Ribba B, Colin T, Schnell S. A multiscale mathematical model of cancer, and its use in analyzing irradiation therapies. *Theor Biol Med Model*. 2006 Feb 10; 3:7.
120. Garner AL, Lau YY, Jordan DW, Uhler MD, Gilgenbach RM. Implications of a simple mathematical model to cancer cell population dynamics. *Cell Prolif*. 2006 Feb; 39(1):15-28.

121. Ganguly R, Puri IK. Mathematical model for the cancer stem cell hypothesis. *Cell Prolif.* 2006 Feb;39(1): 3-14.
122. Friedman A, Reitich F. Analysis of a mathematical model for the growth of tumors. *J Math Biol.* 1999 Mar;38(3): 262-84.
123. Eshima N, Tabata M, Okada T. Why is the distribution of HTLV-I carriers geographically biased? An answer through a mathematical epidemic model. *Math Med Biol.* 2006 Nov 28; [Epub]
124. Dietz K, Raddatz G, Molineaux L. Mathematical model of the first wave of *Plasmodium falciparum* asexual parasitemia in non-immune and vaccinated individuals. *Am J Trop Med Hyg.* 2006 Aug;75(2 Suppl):46-55.
125. Kebebew E, Duh QY, Clark OH. Total thyroidectomy or thyroid lobectomy in patients with low-risk differentiated thyroid cancer: surgical decision analysis of a controversy using a mathematical model. *World J Surg.* 2000 Nov;24(11): 1295-302.
126. Mallet DG, Pettet GJ. A mathematical model of integrin-mediated haptotactic cell migration. *Bull Math Biol.* 2006 Feb; 68(2):231-53.
127. Afshari NA, Duncan SM, Tanhehco TY, Azar DT. Optimal size and location for corneal rotational autografts: a simplified mathematical model. *Arch Ophthalmol.* 2006 Mar; 124(3):410-3.
128. Yoshimoto Y. A mathematical model of the natural history of intracranial aneurysms: quantification of the benefit of prophylactic treatment. *J Neurosurg.* 2006 Feb; 104(2):195-200.
129. Pamuk S. A mathematical model for capillary formation and development in tumor angiogenesis: a review. *Chemotherapy.* 2006;52(1):35-7.
130. Stepanov II, Abramson CI. A new mathematical model for assessment of memorization dynamics. *Span J Psychol.* 2005 Nov;8(2):142-56.
131. Martin MJ, Buckland-Wright JC. Sensitivity analysis of a novel mathematical model identifies factors determining bone resorption rates. *Bone.* 2004 Oct;35(4):918-28.
132. Public Release Data Set Information. Calcium in Refrigerated Serum – NHANES 2001-2002 (Collaborative Laboratory Services, L.L.C.
133. Public Release Data Set Information. Albumin in Refrigerated Serum – NHANES 2001-2002 Collaborative Laboratory Services, L.L.C.

134. Coyne RV, Bailey TJ. Changes in serum total protein values occurring in clinical samples during shipment. *Am J Med Technol.* 1975 Dec;41(12):448-53.
135. Santini S, et al. Assessment of Parathyroid Function in Clinical Practice: Which Parathyroid Hormone Assay Is Better?. *Clinical Chemistry.* 2004;50:1247-1250.
136. Ladenson JH, Lewis JW, Boyd JC. Failure of total calcium corrected for protein, albumin, and pH to correctly assess free calcium status. *J Clin Endocrinol Metab.* 1978 Jun;46(6):986-93.
137. Maeda Y, Shiigai T. Blood ionized calcium fraction in various serum albumin levels surveyed in non-dialysis patients. *Nippon Jinzo Gakkai Shi.* 2005;47(7):821-7.
138. Pain RW, Rowland KM, Phillips PJ, Duncan BM. Current "corrected" calcium concept challenged. *Br Med J.* 1975 Dec 13;4(5997):617-9.
139. Sorva A, Elfving S, Pohja P, Tilvis RS. Assessment of calcaemic status in geriatric hospital patients: serum ionized calcium versus albumin-adjusted total calcium. *Scand J Clin Lab Invest.* 1988 Oct;48(6):489-94.
140. Slomp J, van der Voort PH, Gerritsen RT, Berk JA, Bakker AJ. Albumin-adjusted calcium is not suitable for diagnosis of hyper- and hypocalcemia in the critically ill. *Crit Care Med.* 2003 May;31(5):1389-93.
141. Butler SJ, Payne RB, Gunn IR, Burns J, Paterson CR. Correlation between serum ionised calcium and serum albumin concentrations in two hospital populations. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984 Oct 13;289(6450):948-50.
142. Freaney R, Egan T, McKenna MJ, Doolin MC, Muldowney FP. Determination of ionised calcium by ion selective electrode is not independent of albumin concentration. *Clin Chim Acta.* 1986 Jul 30;158(2):129-37.
143. Besarab A, Caro JF. Increased absolute calcium binding to albumin in hypoalbuminaemia. *J Clin Pathol.* 1981 Dec;34(12):1368-74.
144. Iqbal SJ, Giles M, Ledger S, Nanji N, Howl T. Need for albumin adjustments of urgent total serum calcium. *Lancet.* 1988 Dec 24-31;2(8626-8627):1477-8.
145. Payne RB, Carver ME, Morgan DB. Interpretation of serum total calcium: effects of adjustment for albumin concentration on frequency of abnormal values and on detection of change in the individual. *J Clin Pathol.* 1979 Jan;32(1):56-60.

146. Thode J, Juul-Jorgensen B, Bhatia HM, Kjaerulf-Nielsen M, Bartels PD, Fogh-Andersen N, Siggaard-Andersen O. Comparison of serum total calcium, albumin-corrected total calcium, and ionized calcium in 1213 patients with suspected calcium disorders. *Scand J Clin Lab Invest.* 1989 May;49(3):217-23.
147. Haller A. *Disputationes Anatomica Selectae.* Göttingen, Germany: Vendenhoeck; 1749. p. 96.
148. Monchick JM and Materazzi G. The necessity for a thoracic approach in thyroid surgery. *Arch Surg* 2000; 135: 467-472.
149. Netterville JL, Coleman SC, Smith JC, et al. Management of substernal goiter. *Laryngoscope* 1998;108:1611-1617.
150. Sanders LE, Rossia RL, Shahian DM, et al. Mediastinal goitres: the need for an aggressive approach. *Arch Surg* 1992;27:609-613.
151. Sand ME, Laws H, McElvein RB. Substernal and intrathoracic goitre: reconsideration of surgical approach. *Am Surg* 1983;49:196-202.
152. Allo MD, Thompson NW. Rationale for operative management of substernal goiters. *Surgery.* 1983;94:969-977.
153. Wisser G, Werner C. Recurrent laryngeal nerve paralysis after thyroid gland operations. *Chirurg.* 2005 Aug;76(8): 797-9; author reply 799-800.
154. Ozbas S, Kocak S, Aydintug S, Cakmak A, Demirkiran MA, Wishart GC. Comparison of the complications of subtotal, near total and total thyroidectomy in the surgical management of multinodular goitre. *Endocr J.* 2005 Apr;52(2):199-205.
155. Munks. Prevention of recurrent laryngeal nerve paralysis by demonstration of the nerve during thyroid surgery. *Laryngorhinootologie.* 2005 Apr;84(4):261-5.
156. Goncalves Filho J, Kowalski LP. Surgical complications after thyroid surgery performed in a cancer hospital. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005 Mar; 132(3):490-4.
157. Chiang FY, Wang LF, Huang YF, Lee KW, Kuo WR. Recurrent laryngeal nerve palsy after thyroidectomy with routine identification of the recurrent laryngeal nerve. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005 Mar; 132(3):490-4.
158. Chiang FY, Wang LF, Huang YF, Lee KW, Kuo WR. Recurrent laryngeal nerve palsy after thyroidectomy with routine identification of the recurrent laryngeal nerve. *Surgery.* 2005 Mar; 137(3):342-7.



159. Testini M, Nacchiero M, Portincasa P, Miniello S, Piccinni G, Di Venere B, Campanile L, Lissidini G, Bonomo GM. Risk factors of morbidity in thyroid surgery: analysis of the last 5 years of experience in a general surgery unit. *Int Surg*. 2004 Jul-Sep;89(3):125-30.
160. Zheng H, Li Z, Zhou S. Electromyographic study of human extrinsic laryngeal muscles. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. 1995;30(2):108-10.
161. Ueda N, Oyama M, Harvey JE, Ogura JH. Influence of certain extrinsic laryngeal muscles on artificial voice production. *Laryngoscope*. 1972 Mar;82(3):468-82.
162. Shipp T. Vertical laryngeal position during continuous and discrete vocal frequency change. *J Speech Hear Res*. 1975 Dec;18(4):707-18.
163. Vilkman E, Sonninen A, Hurme P, Korkko P. External laryngeal frame function in voice production revisited: a review. *J Voice*. 1996 Mar;10(1):78-92.
164. Cleveland TF. A clearer view of singing voice production: 25 years of progress. *J Voice*. 1994 Mar;8(1):18-23.
165. Hong KH, Ye M, Kim YM, Kevorkian KF, Berke GS. The role of strap muscles in phonation--in vivo canine laryngeal model. *J Voice*. 1997 Mar;11(1):23-32.
166. Kooijman PG, de Jong FI, Oudes MJ, Huinck W, van Acht H, Graamans K. Muscular tension and body posture in relation to voice handicap and voice quality in teachers with persistent voice complaints. *Folia Phoniatr Logop*. 2005 May-Jun;57(3):134-47.
167. Roy N. Functional dysphonia. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003 Jun;11(3):144-8.
168. Angsuwarangsee T, Morrison M. Extrinsic laryngeal muscular tension in patients with voice disorders. *J Voice*. 2002 Sep;16(3):333-43.
169. Debruyne F, Ostyn F, Delaere P, Wellens W. Acoustic analysis of the speaking voice after thyroidectomy. *J Voice*. 1997 Dec;11(4):479-82.
170. Sinagra DL, Montesinos MR, Tacchi VA, Moreno JC, Falco JE, Mezzadri NA, Debonis DL, Curutchet HP. Voice changes after thyroidectomy without recurrent laryngeal nerve injury. *J Am Coll Surg*. 2004 Oct;199(4):556-60.
171. Stojadinovic A, Shaha AR, Orlikoff RF, Nissan A, Kornak MF, Singh B, Boyle JO, Shah JP, Brennan MF, Kraus DH. Prospective functional voice assessment in patients undergoing thyroid surgery. *Ann Surg*. 2002 Dec;236(6):823-32.
172. McIvor NP, Flint DJ, Gillibrand J, Morton RP. Thyroid surgery and voice-related outcomes. *Aust N Z J Surg*. 2000 Mar;70(3):179-83.

173. Beckford NS, Mayo R, Wilkinson A 3rd, Tierney M. Effects of short-term endotracheal intubation on vocal function. *Laryngoscope*. 1990 Apr; 100(4):331-6.
174. Lemaire FX, Debruyne F, Delaere P, Vander Poorten V. Parathyroid function in the early postoperative period after thyroidectomy. *Acta Otorhinolaryngol Belg*. 2001; 55(2):187-98.
175. Sturniolo G, Lo Schiavo MG, Tonante A, D'Alia C, Bonanno L. Hypocalcemia and hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a clinical biological study and surgical considerations. *Int J Surg Investig*. 2000; 2(2):99-105.
176. Lin, Snehal G. Patel, Ashok R. Shaha, Bhuvanesh Singh, Jatin P. Shah. Incidence of Inadvertent Parathyroid Removal During Thyroidectomy. *Laryngoscope* 2002 Apr; 112(4): 608-611.
177. Lo CY, Lam KY. Postoperative hypocalcemia in patients who did or did not undergo parathyroid autotransplantation during thyroidectomy: a comparative study. *Surgery*. 1998 Dec; 124(6):1081-6.
178. Gauger PG, Reeve TS, Wilkinson M, Delbridge LW. Routine parathyroid autotransplantation during total thyroidectomy: the influence of technique. *Eur J Surg*. 2000 Aug; 166(8):605-9.
179. Trupka A, Siene W. Autotransplantation of at least one parathyroid gland during thyroidectomy in benign thyroid disease minimizes the risk of permanent hypoparathyroidism. *Zentralbl Chir*. 2002 May; 127(5):439-42.
180. Abboud B, Sargi Z, Akkam M, Sleilaty F. Risk factors for postthyroidectomy hypocalcemia. *J Am Coll Surg*. 2002 Oct; 195(4):456-61.
181. Pisanu A, Cois A, Piu S, Altana ML, Uccheddu A. Factors predicting outcome of hypocalcaemia following total thyroidectomy. *Chir Ital*. 2003 Jan-Feb; 55(1):35-40.
182. Rosol TJ, Chew DJ, Capen CC, Sherding RG. Acute hypocalcemia associated with infarction of parathyroid gland adenomas in two dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 1988 Jan 15; 192(2):212-4.
183. Ríos-Zambudio A, Rodríguez J, Riquelme J, Soria T, Canteras M, Parrilla P. Prospective Study of Postoperative Complications Alter Total Thyroidectomy for Multinodular Goiters by Surgeons With Experience in Endocrine Surgery. *Annals of Surgery* 2004; 240(1): 18-25.
184. Bergamaschi R, Becouarn G, Ronceray J, Arnaud JP. Morbidity of thyroid surgery. *Am J Surg*. 1998 Jul; 176(1):71-5.

185. Bove, et al. Should female patients undergoing parathyroid-sparing total thyroidectomy receive routine prophylaxis for transient hypocalcemia?. *Am Surg.* 2004 Jun;70(6):533-6.
186. Komarova. Mathematical Model of Paracrine Interactions between Osteoclasts and Osteoblasts Predicts Anabolic Action of Parathyroid Hormone on Bone. *Endocrinology* 146(8):3589 – 3595.
187. Imanishi Y, Hall C, Sablosky M, Brown EM, Arnold A. A new method for in vivo analysis of parathyroid hormone-calcium set point in mice. *J Bone Miner Res.* 2002 Sep;17(9):1656-61.
188. Martín A., de Mier M, Martínez E, Avalos E, Benito JR, del Cuvillo A, Enriquez J. Estrategia de búsqueda eficiente en Otorrinolaringología. <http://www.orlevidencia.org>.
189. Adams, Jeff; Andersen, Peter; Everts, Edwin; Cohen, James. Early Postoperative Calcium Levels As Predictors of Hypocalcemia. *Laryngoscope* 1998. Dec; 108(12): 1829-31.
190. Husein M, Hier MP, Al-Abdulhadi K, Black M. Predicting calcium status post thyroidectomy with early calcium levels. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002 Oct; 127(4): 289-93.
191. Luu Q, Andersen PE, Adams J, Wax MK, Cohen JI. The predictive value of perioperative calcium levels after thyroid/parathyroid surgery. *Head Neck.* 2002 Jan; 24(1):63-7.
192. Moore C, Lampe H, Agrawal S. Predictability of hypocalcemia using early postoperative serum calcium levels. *J Otolaryngol.* 2001 Oct;30(5):266-70.
193. Bentrem DJ, Rademaker A, Angelos P. Evaluation of serum calcium levels in predicting hypoparathyroidism after total/near-total thyroidectomy or parathyroidectomy. *Am Surg.* 2001 Mar; 67(3):249-51.
194. Szubin L, Kacker A, Kakani R, Komisar A, Blaugrund S. The management of post-thyroidectomy hypocalcemia. *Ear Nose Throat J.* 1996 Sep;75(9):612-4, 616.
195. Nahas ZS, Farrag TY, Lin FR, Belin RM, Tufano RP. A safe and cost-effective short hospital stay protocol to identify patients at low risk for the development of significant hypocalcemia after total thyroidectomy. *Laryngoscope.* 2006 Jun; 116(6):906-10.
196. Bahadır et al. Early Prediction of Normocalcemia after Thyroid Surgery. *World J. Surg.* 29, (2005): 1288–1293.

197. Bentrem, Rademaker, Angelos. Evaluation of Serum Calcium Levels in Predicting Hypoparathyroidism after Total/Near-Total Thyroidectomy or Parathyroidectomy. *The American Surgeon*; Mar 2001; 67, 3.
198. Wong C, Price S, Scott-Coombes D. Hypocalcaemia and parathyroid hormone assay following total thyroidectomy: predicting the future. *World J Surg*. 2006 May;30(5):825-32.
199. Haustein SV, Mack E, Starling JR, Chen H. The role of intraoperative parathyroid hormone testing in patients with tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Surgery*. 2005 Dec; 138(6):1066-71.
200. Lokey J, Pattou F, Mondragon-Sanchez A, Minuto M, Mullineris B, Wambergue F, Foissac-Geroux P, Noel C, de Sagazan HL, VanHille P, Proye CA. Intraoperative decay profile of intact (1-84) parathyroid hormone in surgery for renal hyperparathyroidism--a consecutive series of 80 patients. *Surgery*. 2000 Dec; 128(6):1029-34.
201. 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.
202. Vescan A, Witterick I, Freeman J. Parathyroid hormone as a predictor of hypocalcemia after thyroidectomy. *Laryngoscope*. 2005 Dec; 115(12):2105-8.
203. Scurry WC Jr, Beus KS, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. Perioperative parathyroid hormone assay for diagnosis and management of postthyroidectomy hypocalcemia. *Laryngoscope*. 2005 Aug; 115(8):1362-6.
204. Chia SH, Weisman RA, Tieu D, Kelly C, Dillmann WH, Orloff LA. Prospective study of perioperative factors predicting hypocalcemia after thyroid and parathyroid surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 Jan; 132(1):41-5.
205. Moriyama T, Yamashita H, Noguchi S, Takamatsu Y, Ogawa T, Watanabe S, Uchino S, Ohshima A, Kuroki S, Tanaka M. Intraoperative parathyroid hormone assay in patients with Graves' disease for prediction of postoperative tetany. *World J Surg*. 2005 Oct; 29(10):1282-7.
206. Khafif A, Pivoarov A, Medina JE, Avergel A, Gil Z, Fliss DM. Parathyroid hormone: a sensitive predictor of hypocalcemia following total thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 Jun; 134(6):907-10.

207. Higgins KM, Mandell DL, Govindaraj S, Genden EM, Mechanick JI, Bergman DA, Diamond EJ, Urken ML. The role of intraoperative rapid parathyroid hormone monitoring for predicting thyroidectomy-related hypocalcemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Jan; 130(1):63-7.
208. Bozec A, Guevara N, Bailleux S, Castillo L, Santini J. Early PTH assay after total thyroidectomy: predictive factor for post operative hypocalcemia?. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord).* 2006; 127(3): 141-4.
209. Quiros 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.
210. Payne RJ, Hier MP, Tamilya M, Mac Namara E, Young J, Black MJ. Same-day discharge after total thyroidectomy: the value of 6-hour serum parathyroid hormone and calcium levels. *Head Neck.* 2005 Jan; 27(1):1-7.
211. Warren FM, Andersen PE, Wax MK, Cohen JI. Intraoperative parathyroid hormone levels in thyroid and parathyroid surgery. *Laryngoscope.* 2002 Oct; 112(10):1866-70.
212. Del Rio P, Arcuri MF, Ferreri G, Sommaruga L, Sianesi M. The utility of serum PTH assessment 24 hours after total thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005 Apr; 132(4):584-6.
213. Lombardi CP, Raffaelli M, Princi P, Dobrinja C, Carrozza C, Di Stasio E, D'Amore A, Zuppi C, Bellantone R. Parathyroid hormone levels 4 hours after surgery do not accurately predict post-thyroidectomy hypocalcemia. *Surgery.* 2006 Dec; 140(6):1016-23.
214. Ghaheri BA, Liebler SL, Andersen PE, Schuff KG, Samuels MH, Klein RF, Cohen JI. Perioperative parathyroid hormone levels in thyroid surgery. *Laryngoscope.* 2006 Apr; 116(4):518-21.
215. Lombardi CP, Raffaelli M, Princi P, Santini S, Boscherini M, De Crea C, Traini E AM, Carrozza C, Zuppi C, Bellantone R. Early prediction of postthyroidectomy hypocalcemia by one single iPTH measurement. *Surgery.* 2004 Dec; 136(6): 1236-41.
216. Payne R J, Tewfik M A, Hier M P, Tamilya M, Mac Namara E, Young J, Black M J. Benefits resulting from 1- and 6-hour parathyroid hormone and calcium levels after thyroidectomy. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery.* 133(3). 2005. 386-390. NHS Economic Evaluation Database (NHS EED).

217. Payne R J, Hier M P, Cote V, Tamilia M, MacNamara E, Black M J. Postoperative parathyroid hormone levels in conjunction with corrected calcium values as a predictor of post-thyroidectomy hypocalcemia: review of outcomes 1 year after the implementation of a new protocol. *Journal of Otolaryngology*. 34(5). 2005. 323-327.