








Hipocalcemia posterior a tiroidectomía total: Análisis de dosis para suplemento rutinario profiláctico

Hypocalcemia after total thyroidectomy: Dose analysis for routine prophylactic supplementation

Carlos Andrés Gómez¹ , Daniela Casallas-Cristancho² , Javier Antonio Amaya-Nieto³ , Thomas Rojas-Zambrano⁴ , Pilar Carola Pinillos-Navarro⁵ , Sergio Fabián Zuñiga-Pavia⁶ , Giancarlo Buitrago-Gutiérrez⁷ 

- 1 Médico, residente de Cirugía general, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia.
- 2 Médica, Hospital Universitario Nacional de Colombia, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia.
- 3 Médico, magister en Epidemiología Clínica, Hospital Universitario Nacional de Colombia, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia.
- 4 Estudiante de medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia.
- 5 Médica, especialista en cirugía General, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia.
- 6 Médico, especialista en Cirugía general y Cirugía de cabeza y cuello, Hospital Universitario Nacional de Colombia; profesor asociado, Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia.
- 7 Médico, PhD, magister en Epidemiología clínica y Economía, doctorado en Economía, Hospital Universitario Nacional de Colombia; profesor asociado, Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia.

Resumen

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

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

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

Fecha de recibido: 29/08/2021 - Fecha de aceptación: 14/11/2021 - Publicación en línea: 03/02/2022

Autor de Correspondencia: Carlos Andrés Gómez, Carrera 12A # 1C-59, Bogotá, D.C., Colombia.

Teléfono: 3176704514. Correo electrónico: caragomezgut@unal.edu.co

Citar como: Gómez CA, Casallas-Cristancho D, Amaya-Nieto JA, Rojas-Zambrano T, Pinillos-Navarro PC, Zuñiga-Pavia SF, Buitrago-Gutiérrez G. Hipocalcemia posterior a tiroidectomía total: Análisis de dosis para suplemento rutinario profiláctico. Rev Colomb Cir. 2022;37:226-36. <https://doi.org/10.30944/20117582.1221>

Este es un artículo de acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons - BY-NC-ND <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>

Conclusiones. Podemos establecer que dosis altas de carbonato de calcio no se asocian con menos hipocalcemia bioquímica, lo cual está a favor de usar dosis intermedias (3600 mg/día). De forma similar, la dosis de calcitriol de 1,5 mcg/día disminuye el riesgo de este desenlace. La identificación de variables que aumentan o disminuyen el riesgo de hipocalcemia posterior a tiroidectomía, como bocio o el nivel de calcio en las primeras 24 horas para este estudio, pueden determinar ajustes individuales en la dosis rutinaria profiláctica de calcio/calcitriol.

Palabras clave: tiroidectomía; hipocalcemia; hipercalcemia; carbonato de calcio; calcitriol; complicaciones posoperatorias.

Abstract

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

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

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

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

Keywords: thyroidectomy; hypocalcemia; hypercalcemia; calcium carbonate; calcitriol; postoperative complications.

Introducción

La hipocalcemia es la complicación más frecuente de la tiroidectomía total¹⁻³. Su incidencia es difícil de establecer debido a la heterogeneidad en su definición y modo de estudio, lo cual implica inherentemente un subregistro^{2,4-6}; una aproximación a esta incidencia está dada por una revisión sistemática que reporta una tasa media de hipocalcemia transitoria de 27 % (rango 19-38 %) y una tasa media de hipoparatiroidismo permanente del 1 % (rango 0-3 %), que en algunos reportes alcanza hasta 50 % y 6 % respectivamente⁷. En una institución colombiana de cuarto nivel de complejidad se calculó una incidencia de hipoparatiroidismo posterior a tiroidectomía para manejo de cán-

cer cercana al 20 %, con reducción al 8 % a los siete meses^{8,9}.

La clasificación y definición de hipoparatiroidismo, que es la causa más frecuente de hipocalcemia posterior a tiroidectomía, también es variable. Lo más aceptado es clasificarlo en temprano y tardío. El primero es definido como hipocalcemia (calcio sérico corregido menor a 8 mg/dl o calcio iónico menor a 1,15 mmol/l) con fosforo elevado y/o PTH (por su siglas en inglés *parathyroid hormone*) reducido (< 15 pg/ml), mientras que el segundo es el requerimiento de calcio y/o calcitriol 6 meses posterior a la tiroidectomía (la medición de PTH en este caso, sin suplencia de calcitriol, es usualmente baja o indetectable)^{5,6,10-12}.

La presentación clínica de la hipocalcemia es variable y está determinada principalmente por la severidad de la condición y su velocidad de instauración. En ocasiones puede ser asintomática. Los signos y síntomas, en términos generales, se deben a la hiperexcitabilidad neuromuscular e inestabilidad eléctrica por reducción en el umbral de despolarización ². Las presentaciones agudas se caracterizan en principio por parestesias en región perioral, manos y pies, calambres, espasmos musculares e hiperreflexia; asociado se puede presentar irritabilidad, depresión, ansiedad y síntomas psicóticos. En los casos severos (5,8 % de los pacientes), por falla en conducción o contractilidad miocárdica, se puede presentar síncope, *angina pectoris*, arritmias ventriculares, elevación de troponinas, hipotensión refractaria o descompensación de insuficiencia cardíaca ⁹; en estos casos también puede haber laringoespasma, broncoespasmo o convulsiones ². Los clásicos signos de Chvostek y Trousseau tienen un rendimiento diagnóstico bajo; el primero está ausente en el 30 % de los pacientes con hipocalcemia y está presente en 10-15 % de las personas sanas, mientras que el segundo se encuentra en el 94 % de los pacientes con hipocalcemia y solamente en el 1 % de las personas sanas ^{5,12}.

Es relevante mencionar que los síntomas se presentan con grados variables de calcio sérico y, este a su vez se ve afectado por situaciones que pueden contribuir y perpetuar su bajo nivel, como el estado ácido-base, los niveles bajos de magnesio y la hiperactividad simpática ^{5,13-15}.

Múltiples factores se han asociado a hipoparatiroidismo con hipocalcemia postquirúrgica; entre estos la edad, el género, los niveles prequirúrgicos de vitamina D y PTH bajos, la experiencia del cirujano, el tiempo quirúrgico, el tamaño/peso y la extensión retroesternal glandular, radioterapia cervical previa, las condiciones mal absorbidas, enfermedades autoinmunes e inflamatorias (como enfermedad de Graves-Basedow, tiroiditis linfocítica crónica o de Hashimoto), patología maligna, tipo de cirugía (mayor riesgo con disección extensa o reintervención), uso prequirúrgico de beta bloqueadores, menos de 2 paratiroides identi-

ficadas en cirugía o su identificación en el estudio histológico ^{2,3,11,12,16,17}.

Se ha realizado un esfuerzo para predecir y estimar el riesgo de hipocalcemia e hipoparatiroidismo postquirúrgico conjugando estos factores clínicos y bioquímicos prequirúrgicos y del transoperatorio con distintos parámetros de laboratorio en el postoperatorio temprano, para generar estrategias que prevengan su aparición y minimicen su impacto ^{2,11}. Sin embargo, en la práctica se suelen utilizar los laboratorios del postoperatorio temprano, como PTH y calcio (tanto total como iónico), en distintos tiempos y protocolos, a partir de los cuales se clasifican los pacientes según el riesgo de hipocalcemia y consecuentemente, se instaura una vigilancia, suplencia o egreso temprano, según corresponda. Esta conducta se fundamenta en estudios que describen el rendimiento predictivo de los niveles séricos de PTH para la hipocalcemia ¹¹.

Otra variable utilizada para predecir y estratificar el riesgo de hipocalcemia es la medición seriada de niveles de calcio sérico. El nadir de hipocalcemia es a las 24-72 horas después de cirugía, aunque puede ocurrir hasta 15 días después, y se ve alterado por esquemas profilácticos de calcio/calcitriol, estado ácido-base, estado nutricional, niveles de magnesio, albumina y citrato, hemodilución, deficiencia de vitamina D prequirúrgica, liberación de calcitonina por manipulación tiroidea o síndrome de hueso hambriento ^{1,5,11,18-21}. De esta manera, se considera que la variación del calcio sérico en las primeras horas de cirugía predice la evolución posterior de la siguiente forma: la presencia de una tendencia neutral o positiva predice normocalcemia con valor predictivo positivo del 86-100 % y la tendencia negativa se asocia con desarrollo posterior de hipocalcemia ¹⁸.

Considerando las dos opciones mencionadas, la medición de PTH es más sensible y costo-efectiva para predecir hipocalcemia en el contexto clínico que la medición seriada de calcio. Sin embargo, la determinación conjunta de estos laboratorios en las primeras 24 horas predice el desarrollo de hipocalcemia con más precisión que cada parámetro de manera aislada ¹⁸.

Teniendo en cuenta la incidencia y la morbilidad asociada a esta complicación, se han realizado esfuerzos para predecir su aparición y severidad conjugando algunos de estos factores perioperatorios, para generar estrategias que la prevengan y minimicen su impacto. Tradicionalmente se ha usado la medición seriada de niveles de calcio sérico, sin embargo, el nadir de hipocalcemia es a las 24-72 horas después de cirugía, aunque puede ocurrir hasta 15 días después (momento para el cual generalmente los pacientes están en ámbito ambulatorio), y se ve alterado por esquemas profilácticos de calcio/calcitriol, estado ácido-base, estado nutricional, niveles de magnesio, albumina y citrato, hemodilución, deficiencia de vitamina D prequirúrgica, liberación de calcitonina por manipulación tiroidea o síndrome de hueso hambriento^{1,5,11,18-21}. Por otro lado, aunque la PTH es más sensible, está menos disponible, es más costosa y aun no se ha establecido el mejor momento para su toma.

Más recientemente se ha usado la combinación de estos dos parámetros sin embargo sigue siendo una medida inespecífica, controvertida, costosa, poco disponible y no efectiva, más aún en países con recursos limitados como el colombiano. Como alternativa se ha optado por administrar profilácticamente calcio/calcitriol como estrategia para prevenir y minimizar la morbilidad secundaria a la hipocalcemia en los pacientes que han sido llevados a tiroidectomía total. Múltiples estudios han demostrado que esta estrategia reduce la incidencia de hipocalcemia bioquímica o sintomática, la estancia hospitalaria, la severidad de los síntomas y el requerimiento de uso de calcio parenteral, sin afectar la recuperación de la función paratiroidea ni la incidencia de hipoparatiroidismo permanente^{11,22-24}. Lo que no han aclarado estos estudios es el comportamiento diferencial de distintos esquemas de dosificación de la profilaxis, ni las variables en las cuales se debería basar el clínico para tomar esta decisión.

El objetivo de este estudio fue evaluar la asociación entre distintos esquemas de dosificación de calcio y calcitriol con desenlaces derivados de la hipocalcemia postquirúrgica como complicación (hipocalcemia sintomática/ bioquímica, hipercalcemia bioquímica).

Métodos

Se llevó a cabo un estudio de cohorte histórica de pacientes llevados a tiroidectomía total en un hospital universitario de cuarto nivel de complejidad, en Bogotá, D.C., Colombia. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, operados por primera vez en la institución entre el 11 de febrero de 2017 y el 31 de diciembre de 2020, y cuyo procedimiento fue no menor a una tiroidectomía total. Se excluyeron los pacientes que no tuvieron control postquirúrgico.

La información fue recolectada en una base de datos en la herramienta REDCap licenciada al Hospital Universitario Nacional de Colombia. Se utilizó un instrumento donde se incluyeron las diferentes variables según el momento de la atención al paciente: consulta prequirúrgica, cirugía, hospitalización inicial (momento en el que se estableció el esquema de profilaxis), reingresos, reporte de patología y controles postoperatorios. Las variables que se registraron fueron: edad, género, comorbilidades, dosis calcio/calcitriol, reporte de calcio por colorimetría en las primeras 24 horas de cirugía, calcio total y síntomas de hipocalcemia en el primer control postoperatorio (entre la segunda y cuarta semana después de la cirugía), enfermedad de Graves, tiroiditis linfocítica crónica o de Hashimoto, bocio (adenomatoso, coloide o multinodular), extensión de la cirugía, tiroidectomía por patología maligna y reporte de glándulas paratiroides en el informe de patología.

Se categorizaron los resultados de calcio total <8 mg/dl como hipocalcemia, 8 a 10,2 como normocalcemia y >10,2 como hipercalcemia. De igual manera, se clasificaron las dosis de carbonato de calcio en 600mg-2400 mg/día, 3600 mg/día y >4200 mg/día y las de calcitriol en <1 mcg/día, 1 mcg/día, 1,5 mcg/día y > 2 mcg/día.

Una vez recolectada la información a través del instrumento, se organizó, agrupó, codificó e interpretó las variables objeto de estudio tabulando la información en tablas de frecuencias. El análisis descriptivo fue realizado utilizando frecuencias absolutas y relativas, medidas de tendencia central y de dispersión, según la distribución y la naturaleza de las variables elegidas. Se procedió a un análisis bivariado entre las dosis

de calcio/calcitriol según las categorías establecidas y los desenlaces evaluados (hipercalcemia, hipocalcemia sintomática y/o bioquímica en el control postquirúrgico), y se elaboraron tablas de contingencia, lo que permitió realizar el cálculo mediante Ji cuadrado o prueba exacta de Fisher.

Se desarrolló un análisis multivariado utilizando regresiones logísticas, ajustando por aquellas variables con relevancia para el análisis. Finalmente se realizó un modelo de regresión lineal multivariado que incluyera todas las variables que fueran significativas en el análisis bivariado o que tuvieran relevancia clínica. Para la significancia estadística se utilizó el límite de 0,05. El análisis estadístico fue realizado utilizando R en su versión 4.1.1.

Resultados

El estudio incluyó 967 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión (Tabla 1). El 87 % (n=842) fueron mujeres y el 97 % (n=939) tuvo un índice de comorbilidad de Charlson de 0-1. El 79,8 % (n=772) fueron sometidos a una tiroidectomía total con algún tipo de vaciamiento ganglionar. En el 79,3 % (n=767) se evidenció malignidad en el estudio histológico, en 60,3 % (n=583) algún tipo de bocio, en 17,2 % (n=166) tiroiditis de Hashimoto y en 0,1% (n=1) enfermedad de Graves. En el 53,4 % (n=516) de los pacientes no se evidenciaron glándulas paratiroides.

Treinta y un (3,2 %) pacientes cursaron con hipocalcemia severa durante el postoperatorio mediato (calcio corregido <7,5, convulsión, espasmo carpo pedal o tetania).

En el primer control postquirúrgico, el 10,0 % (n=97) de los pacientes presentaron síntomas de hipocalcemia. No se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el calcio posquirúrgico de los grupos con distintas dosificaciones de suplencia de calcio. En el análisis multivariado, la dosis de carbonato de calcio >3600 mg/día y el calcio sérico en control posterior a cirugía se asociaron a la presencia de síntomas (Tabla 2). Además, en la regresión realizada para el desenlace de hipocalcemia bioquímica, una dosis <1

mcg/día de calcitriol aumenta el riesgo mientras que la dosis de 1.5 mcg/día disminuye el riesgo. También se encontró que, por cada unidad adicional de calcio en la medición de las primeras 24 horas, el riesgo de hipocalcemia bioquímica en el control posterior al egreso disminuye en un 42 % (OR:0,58; IC_{95%} 0,38-0,89). De igual forma, la presencia de bocio aumenta el riesgo de hipocalcemia bioquímica (Tabla 3). Ninguna de las variables evaluadas se asoció a hipercalcemia bioquímica en el análisis multivariado (Tabla 4).

Discusión

La hipocalcemia es la complicación más frecuente de la tiroidectomía total. Tras el procedimiento, se han adoptado distintos protocolos para prevenir, detectar y manejar esta complicación; algunos expertos miden PTH y/o niveles seriados de calcio e instauran la suplencia, según se requiera. Otros expertos, de manera rutinaria, suplen profilácticamente con calcio y calcitriol a todos los pacientes después de cirugía, lo cual ha demostrado ser más expedito y costo-efectivo, disminuyendo la hipocalcemia sintomática/bioquímica y la morbilidad asociada, sin alterar la función paratiroidea^{12,16,25}. Aunque estas ventajas son claras, no se ha establecido el desempeño diferencial entre distintos esquemas de dosificación de calcio y calcitriol, ni las variables que deberían condicionar la toma de esta decisión².

La *American Thyroid Association* publicó en el 2018 las pautas para la prevención, diagnóstico y manejo del hipoparatiroidismo posterior a tiroidectomía, que confirman las ventajas de la suplencia profiláctica de calcio/calcitriol y sugieren el uso de carbonato de calcio en dosis de 500-625 mg a 1000-1250 mg dos o tres veces al día, asociado a calcitriol 0,5-1 mcg al día, aunque hacen la salvedad de que aún se requieren estudios para la validación de las dosis sugeridas².

Las dosis altas de calcio disminuyen la hipocalcemia postquirúrgica, pero se asocian a efectos adversos como náusea, hiporexia, constipación, hipercalcemia y, en este último escenario, disminución en la producción de PTH. Un estudio prospectivo aleatorizado investigó si el suplemento de calcio

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

Variable	Total de pacientes	Dosis calcio <3600 mg/día	Dosis calcio 3600mg/día	Dosis calcio >3600 mg/ día	P-valor
	N=967	N=135	N=676	N=156	
Edad					0,031
Media (SD)		47,51 (15,51)	46,73 (13,71)	47,45 (13,61)	
Mediana (p25;p75)		49 (34;58)	46 (37;57)	47 (36;58)	
Sexo					0,004
Mujeres; N (%)	842 (87,1)	106 (12,5)	593 (70,4)	143 (17)	
Hombres; N (%)	125 (12,9)	29 (23,2)	83 (66,4)	13 (10,4)	
Índice de comorbilidad de Charlson					0,465
0-1 punto	939 (97,1)	131 (13,9)	657 (70,0)	151 (16,1)	
2 puntos	20 (2,1)	1 (5)	14 (70)	5 (25)	
>3 puntos	8 (0,8)	3 (37,5)	5 (62,5)	0	
Tipo de procedimiento					0,00
TT	195 (20,2)	24 (12,3)	150 (76,9)	21 (10,8)	
TT + VC	662 (68,5)	84 (12,7)	460 (69,5)	118 (17,8)	
TT + VC + VRMD	48 (5,0)	6 (12,5)	34 (70,8)	8 (16,7)	
TT + VC + VRMI	37 (3,8)	9 (24,3)	22 (59,5)	6 (16,2)	
TT + VC + VRMB	25 (2,6)	12 (48,0)	10 (40,0)	3 (12,0)	
Tipo de histología					0,24
Maligno	767 (79,3)	114 (14,9)	528 (68,8)	125 (16,3)	
Benigno	200 (20,7)	21 (10,5)	148 (74,0)	31 (15,5)	
Número de glándulas paratiroides en reporte de patología					0,072
0	516 (53,4)	69 (13,4)	353 (68,4)	94 (18,2)	
1	301 (31,1)	39 (13,0)	213 (70,8)	49 (16,3)	
2	114 (11,8)	22 (19,3)	85 (74,6)	7 (6,1)	
3	27 (2,8)	4 (14,8)	18 (66,7)	5 (18,5)	
4	4 (0,4)	0	4 (100)	0	
>4	5 (0,5)	1 (20)	3 (60)	1 (20)	
Dosis calcitriol (mcg/día)					0,00
<1	190 (19,7)	40 (21,1)	140 (73,7)	10 (5,3)	
1	439 (45,5)	72 (16,4)	318 (72,4)	49 (11,2)	
1,5	273 (28,3)	17 (6,2)	209 (76,6)	47 (17,2)	
>1,5	62 (6,4)	5 (8,1)	7 (11,3)	50 (80,7)	
Enfermedades autoinmunes o inflamatorias					
Bocio coloide	297 (30,7)	53 (17,9)	202 (68,0)	42 (14,1)	0,05
Bocio adenomatoso	56 (5,8)	2 (3,6)	44 (78,6)	10 (17,9)	0,046
Bocio multinodular	230 (23,8)	29 (12,6)	160 (69,6)	41 (17,8)	0,63
Enfermedad de Graves	1 (0,1)	0	1 (100)	0	0,80
Tiroiditis de Hashimoto	166 (17,2)	21 (12,7)	120 (72,3)	25 (15,1)	0,80
Hipocalcemia grave	31 (3,2)	5 (16,1)	11 (35,5)	15 (48,4)	0,166
Síntomas de hipocalcemia en control posoperatorio					0,00
Si	97 (10,0)	15 (15,5)	52 (53,6)	30 (30,9)	
No	870 (90,0)	120 (13,8)	624 (71,7)	126 (14,5)	
Calcio postquirúrgico					0,548
Media (SD)		9,06 (1,08)	9,33 (1,17)	9,49 (1,51)	
Mediana (p25;p75)		9,2 (8,7;9,7)	9,36 (8,75;9,90)	9,37 (8,7;9,9)	

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

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

	OR	IC _{95%}	Valor p
Dosis de calcio (mg/día)			
<3600	1,25	0,62-2,67	0,487
3600	-	-	-
>3600	2,65	1,24-4,59	0,009*
Dosis de calcitriol (mcg/día)			
<1	0,94	0,51-1,88	0,958
1	-	-	-
1,5	0,92	0,46-1,70	0,726
>1,5	1,71	0,65-4,32	0,283
Edad	0,98	0,96-1,00	0,121
Genero			
Femenino	1,00	0,42-1,97	0,825
Tipo de procedimiento			
TT	-	-	-
TT + VC	1,1	0,5-2,48	0,757
TT + VC + VRMD	1,16	0,26-4,19	0,946
TT + VC + VRMI	1,16	0,26-4,99	0,845
TT + VC + VRMB	0,34	0,04-3,65	0,405
Tipo de histología			
Maligno	0,58	0,26-1,19	0,135
Glándulas paratiroides en reporte de patología	1,01	0,60-1,65	0,984
Enfermedades autoinmunes o inflamatorias			
Bocio	0,70	0,40-1,20	0,198
Tiroiditis de Hashimoto	1,01	0,49-1,87	0,920
Calcio POP control	0,44	0,34-0,56	0,000*
Calcio POP temprano	0,67	0,44-1,03	0,072

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

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

Calcio POP temprano: dentro de las primeras 24 horas postoperatorias

* Significancia estadística <0,05

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

	OR	IC _{95%}	Valor p
Dosis calcio (mg/día)			
<3600	1,46	0,79-2,69	0,224
3600	-	-	-
>3600	1,62	0,81-3,24	0,165
Dosis calcitriol (mcg/día)			
<1	1,85	1,10-3,10	0,019*
1	-	-	-
1.5	0,34	0,16-0,70	0,004*
>1.5	0,24	0,05-1,13	0,073
Edad	1,01	0,99-1,03	0,107
Genero			
Femenino	0,61	0,32-1,17	0,143
Tipo de procedimiento			
TT	-	-	-
TT + VC	1,88	0,85-4,16	0,117
TT + VC + VRMD	1,77	0,49-6,33	0,380
TT + VC + VRMI	1,22	0,27-5,49	0,792
TT + VC + VRMB	3,58	0,95-13,44	0,059
Tipo de histología			
Maligno	0,84	0,40-1,76	0,657
Glándulas paratiroides en reporte de patología	1,33	0,83-2,13	0,225
Enfermedades autoinmunes o inflamatorias			
Bocio	1,83	1,07-3,14	0,026*
Tiroiditis de Hashimoto	1,29	0,67-2,45	0,436
Calcio POP temprano	0,58	0,38-0,89	0,013*

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

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

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

* Significancia estadística <0,05

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

	HR	IC _{95%}	Valor p
Dosis calcio (mg/día)			
<3600	0,75	0,37-1,49	0,393
3600	-	-	-
>3600	1,05	0,57-1,92	0,688
Dosis calcitriol (mcg/día)			
<1	0,59	0,31-1,10	0,091
1	-	-	-
1,5	1,38	0,87-2,21	0,126
>1,5	2,05	0,86-4,84	0,092
Edad	1,00	0,99-1,02	0,362
Genero			
Femenino	0,65	0,37-1,15	0,200
Tipo de procedimiento			
TT	-	-	-
TT + VC	0,64	0,35-1,14	0,138
TT + VC + VRMD	0,47	0,14-1,57	0,175
TT + VC + VRMI	0,97	0,33-2,85	0,270
TT + VC + VRMB	0,24	0,03-2,00	0,959
Tipo de histología			
Maligno	0,90	0,49-1,64	0,758
Glándulas paratiroides en reporte de patología	0,84	0,56-1,28	0,43
Enfermedades autoinmunes o inflamatorias			
Bocio	1,01	0,65-1,57	0,946
Tiroiditis de Hashimoto	0,90	0,51-1,58	0,786
Calcio POP temprano	1,26	0,93-1,71	0,132

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

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

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

* Significancia estadística <0,05

en baja dosis (calcio 1500 mg/día) más colecalciferol (1 IU/día) versus no tratamiento previene la hipocalcemia postquirúrgica y encontraron mayor incidencia de hipocalcemia sintomática en el grupo de intervención, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa²³.

De manera similar y paradójica, en nuestro estudio se encontró mayor presentación de síntomas con dosis mayores de suplemento (dosis >3600mg; OR 2,65; IC_{95%} 1,24-4,59; p=0,009). Por otro lado, en este estudio, estas dos variables, el bocio y dosis de calcitriol <1 mcg/día tienen una asociación estadísticamente significativa con la hipocalcemia bioquímica, mientras dosis de calcitriol de 1,5 mcg/día disminuyen el riesgo de este desenlace. Llamativamente las dosis altas de suplencia de carbonato de calcio no se tienen asociación con una disminución en la presentación de la hipocalcemia bioquímica lo cual favorece el uso de dosis intermedias de calcio para disminuir los efectos adversos a este medicamento. También encontró una mayor asociación entre los síntomas en el primer control postquirúrgico (primeras dos semanas de cirugía) con el calcio sérico tomado en las primeras 24 horas después de la cirugía (HR 0,44; IC_{95%} 0,34-0,56; p=0,00), conclusión similar a la cual han llegado algunos estudios²⁶⁻²⁸. Sin embargo, esta es una conclusión polémica, para la cual otros estudios no han encontrado asociación^{27,29,30}, más aun teniendo en cuenta que el nadir de calcio se presenta principalmente en las siguientes 48-72 horas de la cirugía.

De igual forma, se encontró una asociación entre la hipocalcemia bioquímica con valores de calcio sérico en las primeras 24 horas posteriores a la cirugía, bocio y dosis de calcitriol <1 mcg/día, mientras dosis de calcitriol de 1,5 mcg/día disminuyen el riesgo de hipocalcemia bioquímica. La hipercalcemia no ha sido un escenario frecuente en pacientes con suplemento profiláctico, y ninguna de las variables evaluadas se asoció a hipercalcemia bioquímica en el análisis multivariado, como lo demostró una revisión de la literatura realizada en 2018³⁰.

Estudios previos han demostrado que el bocio es un factor de riesgo para hipocalcemia e hipoparatiroidismo posterior a tiroidectomía, como el nuestro, que encontró una asociación significativa entre bocio e hipocalcemia bioquímica. Una revisión sistemática con metaanálisis demostró que especímenes de gran volumen son un potencial predictor de hipocalcemia transitoria, aunque otros estudios no encontraron una asociación estadísticamente significativa ³¹.

Un estudio prospectivo aleatorizado encontró que 1 mcg de calcitriol dos veces al día tuvo menor riesgo de hipocalcemia severa y parestesias postoperatoria comparado con 0,5 mcg dos veces al día ²². Nuestro análisis demostró que la dosis menor de 1 mcg/día se asoció a mayor riesgo de hipocalcemia bioquímica. De manera llamativa para este desenlace, encontramos también que una dosis de 1,5 mcg/día es un factor protector al compararla con la dosis de 1 mcg/día. Partiendo de lo anterior, sugerimos utilizar esta última dosis de manera rutinaria, a menos que alguna condición específica lo contraindique.

Algunas limitaciones pueden afectar los resultados de este estudio, debido a la heterogeneidad que puede existir en el registro de la información. Para controlar el sesgo de información que suele acompañar a los estudios retrospectivos, se hizo una revisión de historias clínicas por el autor principal, con el fin de resolver datos inconsistentes. El grupo investigador reconoce que el registro puede ser completado con algunas variables adicionales relativas al procedimiento quirúrgico, que serían de utilidad para controlar variables confusoras descritas por la literatura. En este estudio usamos la definición más aceptada de hipocalcemia, hipoparatiroidismo e hipercalcemia, sin embargo, umbrales diferentes resultarían en proporciones diferentes de pacientes y, por lo tanto, la comparabilidad con otros estudios puede verse comprometida. Finalmente, la variable de los síntomas en el control postquirúrgico puede tener un sesgo de información teniendo presente que algunos pacientes no consideran importantes los síntomas relacionados, lo cual en parte podría explicar la mayor presentación de síntomas en pacientes con altas dosis de carbonato de calcio.

Conclusión

La suplencia rutinaria profiláctica de calcio y calcitriol es una medida costo-efectiva, expedita y sencilla para disminuir la hipocalcemia posterior a tiroidectomía total. En este estudio pudimos establecer que dosis altas de carbonato de calcio no se asocian con menos hipocalcemia bioquímica, lo cual está a favor de usar dosis intermedias (3600 mg/día). De forma similar, la dosis de calcitriol de 1,5 mcg/día disminuye el riesgo de este desenlace. Finalmente, la identificación de variables que aumentan o disminuyen el riesgo de hipocalcemia, como bocio o el nivel de calcio en las primeras 24 horas para este estudio, pueden determinar ajustes individuales en la dosis rutinaria profiláctica de calcio/calcitriol.

Cumplimiento de normas éticas

Consentimiento informado: Estudio original de cohorte retrospectivo de revisión de historias clínicas por lo que no requiere consentimiento informado. Este proyecto de investigación cumplió con las normas internacionales de ética en investigación. El diseño y la metodología fueron aprobados por el Comité de Ética Institucional del Hospital Universitario Nacional de Colombia.

Conflictos de interés: Ninguno declarado por los autores.

Fuente de financiación: No se recibió ningún tipo de financiación externa para la realización de este trabajo.

Contribución de los autores:

- Concepción y diseño del estudio: Carlos Andrés Gómez, Sergio Fabián Zuñiga-Pavia, Pilar Carola Pinillos-Navarro.
- Análisis e interpretación de datos: Daniela Casallas-Cristancho, Javier Antonio Amaya-Nieto, Carlos Andrés Gómez, Thomas Rojas-Zambrano, Giancarlo Buitrago-Gutiérrez.
- Redacción del manuscrito: Carlos Andrés Gómez, Javier Antonio Amaya-Nieto, Daniela Casallas-Cristancho, Thomas Rojas-Zambrano.
- Revisión crítica: Javier Antonio Amaya-Nieto, Pilar Carola Pinillos-Navarro, Sergio Fabián Zuñiga-Pavia, Giancarlo Buitrago-Gutiérrez.

Referencias

- Christou N, Mathonnet M. Complications after total thyroidectomy. *J Visc Surg*. 2013;150:249–56. <https://doi.org/10.1016/j.jvisurg.2013.04.003>
- Orloff LA, Wiseman SM, Bernet VJ, Fahey TJ, Shaha AR, Shindo ML, et al. American Thyroid Association statement on postoperative hypoparathyroidism: Diagnosis, prevention, and management in adults. *Thyroid*. 2018;28:830-41. <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0309>
- Păduraru DN, Ion D, Carsote M, Andronic O, Bolocan A. Post-thyroidectomy hypocalcemia-risk factors and management. *Chirurgia*. 2019;114:564-70. <https://doi.org/10.21614/chirurgia.114.5.564>
- Reeve T, Thompson NW. Complications of thyroid surgery: How to avoid them, how to manage them, and observations on their possible effect on the whole patient. *World J Surg*. 2000;24:971–5. <https://doi.org/10.1007/s002680010160>
- Lorente-Poch L, Sancho JJ, Muñoz-Nova JL, Sánchez-Velázquez P, Sitges-Serra A. Defining the syndromes of parathyroid failure after total thyroidectomy. *Gland Surg*. 2015;4:82–90. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2227-684X.2014.12.04>
- Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard-Ba G, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Jul;81 Suppl 1:1-122. <https://doi.org/10.1111/cen.12515>
- Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg*. 2014;101:307–20. <https://doi.org/10.1002/bjs.9384>
- Mejía MG, Vega MP, Hakim JH. Prevalencia de hipocalcemia posttiroidectomía en cirugía de cáncer de tiroides. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo*. 2019;6:80-5. <https://doi.org/10.53853/encr.6.2.481>
- Sanabria Á, Gómez X, Domínguez LC, Vega V, Osorio C. Tiroidectomía total basada en la evidencia, análisis de impacto presupuestario. *Rev Colomb Cir*. 2012;27:30-9.
- Patel KN, Yip L, Lubitz CC, Grubbs EG, Miller BS, Shen W, et al. Executive summary of the American Association of Endocrine Surgeons guidelines for the definitive surgical management of thyroid disease in adults. *Ann Surg*. 2020;271:399–410. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003735>
- Xing T, Hu Y, Wang B, Zhu J. Role of oral calcium supplementation alone or with vitamin D in preventing post-thyroidectomy hypocalcaemia: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e14455. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014455>
- Qin Y, Sun W, Wang Z, Dong W, He L, Zhang T, Zhang H. A meta-analysis of risk factors for transient and permanent hypocalcemia after total thyroidectomy. *Front Oncol*. 2021;10:614089. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.614089>
- Pepe J, Colangelo L, Biamonte F, Sonato C, Danese VC, Cecchetti V, et al. Diagnosis and management of hypocalcemia. *Endocrine*. 2020;69:485-95. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02324-2>
- Goltzman D. Approach to hypercalcemia. En: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–2019. Fecha de consulta: 31 de agosto de 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279129/>
- Lukinović J, Bilić M. Overview of thyroid surgery complications. *Acta Clin Croat*. 2020;59(Suppl 1):81-6. <https://doi.org/10.20471/acc.2020.59.s1.10>
- Cho JN, Park WS, Min SY. Predictors and risk factors of hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Int J Surg*. 2016;34:47-52. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.08.019>
- Al-Dhahri SF, Mubasher M, Al-Muhawas F, Alessa M, Terkawi RS, Terkawi AS. Early prediction of oral calcium and vitamin d requirements in post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;151:407-14. <https://doi.org/10.1177/0194599814536848>
- Huguet I, Muñoz M, Cortés M, Romero M, Varsavsky M, Gómez J. Protocolo de diagnóstico y manejo de hipocalcemia en postoperatorio de tiroides. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2020;12:71-6. <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2020000200006>
- Nemade SV, Rokade VV, Pathak NA, Tiwari SS, Sonkhedkar SJ. Comparison between perioperative treatment with calcium and with calcium and vitamin D in prevention of post thyroidectomy hypocalcemia. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;66(Suppl 1):214–9. <https://doi.org/10.1007/s12070-011-0430-4>
- Castro A, Oleaga A, Parente-Arias P, Paja M, Gil-Carcedo E, Álvarez-Escolá C. Resumen ejecutivo del documento de consenso SEORL CCC-SEEN sobre hipoparatiroidismo posttiroidectomía. *Endocrinol Diabetes y Nutr*. 2019;66:459–63. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2019.03.015>
- Calvi LM, Bushinsky DA. When is it appropriate to order an ionized calcium? *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:1257–60. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007121327>
- Tartaglia F, Giuliani A, Sgueglia M, Biancari F, Juvonen T, Campana FP. Randomized study on oral administration of calcitriol to prevent symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy. *Am J Surg*. 2005;190:424–9. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2005.04.017>
- Lee JW, Kim JK, Kwon H, Lim W, Moon BI, Paik NS. Routine low-dose calcium supplementation after thyroidectomy does not reduce the rate of symptomatic hypocalcemia: a prospective randomized trial. *Ann Surg Treat Res*. 2019;96:177-84. <https://doi.org/10.4174/astr.2019.96.4.177>
- Sitges-Serra A, Ruiz S, Girvent M, Manjón H, Dueñas JP, Sancho JJ. Outcome of protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Br J Surg*. 2010;97:1687-95. <https://doi.org/10.1002/bjs.7219>

25. Sanabria Á, Domínguez LC, Vega V, Osorio C, Duarte D. Cost-effectiveness analysis regarding postoperative administration of vitamin-D and calcium after thyroidectomy to prevent hypocalcaemia. *Rev. salud pública.* 2011;13:804-13.
<https://doi.org/10.1590/s0124-00642011000500009>
26. Pisanu A, Saba A, Coghe F, Uccheddu A. Early prediction of hypocalcemia following total thyroidectomy using combined intact parathyroid hormone and serum calcium measurement. *Langenbecks Arch Surg.* 2013;398:423-30.
<https://doi.org/10.1007/s00423-012-1017-6>
27. Dedivitis RA, Aires FT, Cernea CR. Hypoparathyroidism after thyroidectomy: prevention, assessment and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;25:142-6.
<https://doi.org/10.1097/MOO.0000000000000346>
28. Lazard DS, Godiris-Petit G, Wagner I, Sarfati E, Chabolle F. Early detection of hypocalcemia after total/comple-
tion thyroidectomy: Routinely usable algorithm based on serum calcium level. *World J Surg.* 2012;36:2590-7.
<https://doi.org/10.1007/s00268-012-1727-5>
29. Bove A, Di Renzo RM, Palone G, D'Addetta V, Percario R, Panaccio P, Bongarzone G. Early biomarkers of hypocalcemia following total thyroidectomy. *Int J Surg.* 2014;12:S202-S204.
<https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2014.05.008>
30. Grzegory A, Pomorski L. Perioperative calcium and vitamin D supplementation in patients undergoing thyroidectomy – literature review. *Polish Przegl Chir.* 2018;90:46-50.
<https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.0975>
31. Del Rio P, Rossini M, Montana CM, *et al.* Postoperative hypocalcemia: analysis of factors influencing early hypocalcemia development following thyroid surgery. *BMC Surg.* 2019;18(Suppl 1):25.
<https://doi.org/10.1186/s12893-019-0483-y>