



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Evaluación de la viabilidad de las glándulas paratiroides mediante angiografía con verde de indocianina para la predicción de hipocalcemia tras tiroidectomía total

D^a. Silvia Gálvez Pastor
2020



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Programa de Doctorado

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

Doctorando

Silvia Gálvez Pastor

Directores

D. José Manuel Rodríguez González

D. José Luis Vázquez Rojas

Tutor

D^a. Ángeles Ortiz Escandell

Agradecimientos

A mis directores de tesis. Al Doctor José Luis Vázquez Rojas por su apoyo para la consecución de este proyecto y por su interés y preocupación durante mi formación como especialista y mi futuro profesional. Al Doctor José Manuel Rodríguez González por haber depositado en mí su confianza para realizar este trabajo, su incansable y altruista dedicación y esfuerzo y por ser un ejemplo como médico, cirujano y persona.

A mis compañeros y amigos del Servicio de Cirugía General del Hospital General Universitario Santa Lucía, en especial a las doctoras Nuria Torregrosa, Elena Romera e Inmaculada Navarro por su inestimable ayuda y por su amistad. A las unidades de Cirugía Endocrina del Hospital General Universitario Santa Lucía y del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca por su colaboración y ayuda.

A mis amigas por estar siempre ahí, dispuestas a sacarme una sonrisa siempre que lo he necesitado.

A mi abuelo Ismael, por estar siempre conmigo desde donde esté.

A mis padres, por el esfuerzo que ha supuesto para ellos mi formación, por su apoyo constante e incondicional y por estar siempre a mi lado.

A mi hermana, por ser un apoyo tan grande para mí a pesar de ser tan diferentes.

A mis hijos, Adriana y Lauren, por el tiempo que les he robado. Sois el regalo más grande que esta vida me ha podido hacer.

A Pedro, la persona más imprescindible en mi vida, sin la que nada tendría sentido. Su trabajo, paciencia y apoyo día a día han sido parte fundamental en este proyecto. A él en especial le dedico esta tesis doctoral.

A Pedro, mis hijos, mis padres y mi hermana.

A mis familiares y amigas.

Índice

1. Introducción	21
1.1. Recuerdo anatómico	25
1.2. La tiroidectomía total	27
1.3. Hipocalcemia postoperatoria	30
a) Definición	30
b) Incidencia	32
c) Relevancia clínica.....	32
d) Fisiopatología.....	34
e) Factores predictores.....	36
f) Tratamiento	37
1.4. Nuevo método de valoración de la viabilidad de las glándulas paratiroides: la angiografía con verde de indocianina.....	40
a) La angiografía con verde de indocianina	40
b) Experiencias iniciales en la cirugía de la glándula tiroides.....	43
2. Justificación del estudio	47
3. Hipótesis y objetivos	51
3.1. Hipótesis	53
a) Hipótesis principal	53
b) Hipótesis secundarias	53
3.2. Objetivos	55
a) Objetivo principal.....	55
b) Objetivos secundarios	55
4. Material y métodos.....	57
4.1. Diseño del estudio	59
4.2. Población de estudio	59
a) Criterios de inclusión	59
b) Criterios de exclusión	59
4.3. Protocolo de estudio.....	60
a) Selección de pacientes.....	61

b) Evaluación preoperatoria.....	62
c) Intervención quirúrgica	62
d) Postoperatorio precoz	64
e) Seguimiento	65
f) Evaluación de la viabilidad	66
g) Laboratorio	67
4.4. Recogida de datos.....	68
4.5. Variables	69
a) Variables principales	69
b) Variables secundarias	71
4.6. Análisis estadístico.....	74
4.7. Aspectos éticos	77
5. Resultados.....	79
5.1. Población de estudio	81
a) Número de glándulas paratiroides identificadas por paciente	81
b) Características basales de la población de estudio	82
5.2. Viabilidad de las glándulas paratiroides según la angiografía con verde de indocianina.....	83
a) Categorización según el número de glándulas paratiroides bien vascularizadas o devascularizadas	83
b) Categorización según la evaluación conjunta del estado de viabilidad de las cuatro glándulas paratiroides	84
5.3. Hipocalcemia postoperatoria	85
5.4. Viabilidad de las glándulas paratiroides e hipocalcemia postoperatoria	87
5.5. Función paratiroidea postoperatoria	92
5.6. Viabilidad de las glándulas paratiroides y función paratiroidea postoperatoria	94
5.7. Reproducibilidad de la valoración de la viabilidad de las glándulas paratiroides con verde de indocianina	101
a) Reproducibilidad intraobservador	101
b) Reproducibilidad interobservador	101
5.8. Pacientes en los que no se identificaron las cuatro glándulas paratiroides	103

5.9. Comparación de la valoración de la viabilidad de las glándulas paratiroides según su aspecto visual y según la angiografía con verde de indocianina	106
5.10.Otros resultados.....	108
a) Estancia hospitalaria	108
b) Duración de la intervención	108
c) Duración de la angiografía con verde de indocianina	108
6. Discusión.....	109
Limitaciones.....	132
7. Conclusiones.....	133
8. Bibliografía	137
9. Anexo.....	161
Anexo I – Cuaderno de recogida de datos	163
Anexo II – Material suplementario.....	168
Anexo III – Difusión de los resultados	170

Índice de Figuras

Figura 1. Regulación de la calcemia.....	34
Figura 2. Principios de las imágenes obtenidas con fluorescencia con verde de indocianina.....	42
Figura 3. Esquema de los objetivos del estudio.	56
Figura 4. Fases del estudio.	60
Figura 5. Formación de la población de estudio.	62
Figura 6. Cámara laparoscópica PINPOINT®.	63
Figura 7. Angiografía con verde de indocianina.	64
Figura 8. Protocolo de tratamiento de la hipocalcemia postoperatoria.....	65
Figura 9. Graduación de la viabilidad de las glándulas paratiroides.	67
Figura 10. Distribución de los pacientes según la puntuación obtenida en la escala de viabilidad global.....	85
Figura 11. Distribución de pacientes con y sin hipocalcemia postoperatoria en función de la puntuación obtenida en la escala de viabilidad global.	89
Figura 12. Escala de viabilidad global en pacientes con y sin hipocalcemia postoperatoria.	89
Figura 13. Curva ROC de la escala de viabilidad global para la predicción de hipocalcemia.	90
Figura 14. Media de la concentración de PTH y del descenso relativo de la concentración de PTH en la población del estudio en cada uno de los tiempos de determinación de PTH tras la intervención.	93
Figura 15. Incidencia de concentración mínima de PTH postoperatoria < 15 pg/ml según el número de glándulas bien vascularizadas en la angiografía con verde de indocianina.....	94
Figura 16. Incidencia de concentración mínima de PTH postoperatoria < 15 pg/ml según el número de glándulas devascularizadas en la angiografía con verde de indocianina.....	95

Figura 17. Correlación entre la escala de viabilidad global y la concentración mínima de PTH postoperatoria (A) y descenso relativo de la concentración de PTH postoperatoria (B).	96
Figura 18. Concentración mínima de PTH postoperatoria (A) y descenso relativo máximo de la concentración de PTH postoperatoria (B) en función de la escala de viabilidad global.....	98
Figura 19. Concentración de PTH (A) y descenso relativo de la concentración de PTH (B) en función de la escala de viabilidad global en cada uno de los tiempos de determinación de PTH.....	100
Figura 20. Comparación entre la valoración de la viabilidad según el aspecto visual y según la angiografía con verde de indocianina.....	107

Índice de Tablas

Tabla 1. Determinaciones analíticas de PTH protocolizadas en el estudio.	68
Tabla 2. Escala cualitativa de magnitud de correlación entre dos variables cuantitativas según Evans.	75
Tabla 3. Escala cualitativa de concordancia según Landis y Koch.	76
Tabla 4. Número de glándulas paratiroides identificadas por paciente.	81
Tabla 5. Localización de las glándulas paratiroides no identificadas.	81
Tabla 6. Características basales de la población de estudio.	82
Tabla 7. Valoración de la viabilidad de las glándulas paratiroides según la angiografía con verde de indocianina.	83
Tabla 8. Número de pacientes en función del número de glándulas paratiroides bien vascularizadas o devascularizadas según la angiografía intraoperatoria con verde de indocianina.	84
Tabla 9. Características basales en pacientes con y sin hipocalcemia.	86
Tabla 10. Aspecto de las glándulas paratiroides según la angiografía con verde de indocianina en pacientes con hipocalcemia postoperatoria.	87
Tabla 11. Incidencia de hipocalcemia postoperatoria según el número de glándulas paratiroides bien vascularizadas en la angiografía intraoperatoria con verde de indocianina.	88
Tabla 12. Incidencia de hipocalcemia postoperatoria según el número de glándulas paratiroides devascularizadas en la angiografía intraoperatoria con verde de indocianina.	88
Tabla 13. Parámetros de validación de la escala de viabilidad global para la discriminación entre pacientes con y sin hipocalcemia postoperatoria.	91
Tabla 14. Capacidad predictiva de hipocalcemia postoperatoria en función del número mínimo de glándulas paratiroides bien vascularizadas o devascularizadas.	91
Tabla 15. Media de la concentración de PTH y del descenso relativo de la concentración de PTH en la población del estudio en cada uno de los tiempos de determinación de PTH tras la intervención.	92

Tabla 16. Incidencia de concentración mínima de PTH postoperatoria < 15 pg/ml según el número de glándulas bien vascularizadas en la angiografía con verde de indocianina.....	94
Tabla 17. Incidencia de concentración mínima de PTH postoperatoria < 15 pg/ml según el número de glándulas devascularizadas en la angiografía con verde de indocianina.....	95
Tabla 18. Correlación entre la escala de viabilidad global y la concentración de PTH o descenso relativo de la concentración de PTH en cada uno de los tiempos de determinación de PTH tras la intervención.	97
Tabla 19. Comparación de la concentración de PTH en función de la puntuación en la escala de viabilidad global en cada uno de los tiempos de determinación de PTH.....	99
Tabla 20. Comparación del descenso relativo de PTH en función de la puntuación en la escala de viabilidad global en cada uno de los tiempos de determinación de PTH.....	99
Tabla 21. Concordancia intraobservador en la valoración de la viabilidad de las glándulas paratiroides según la angiografía con verde de indocianina.	101
Tabla 22. Concordancia interobservador en la valoración de la viabilidad de las glándulas paratiroides según la angiografía con verde de indocianina.	102
Tabla 23. Concordancia entre los tres observadores por categorías en la valoración de la viabilidad de las glándulas paratiroides según la angiografía con verde de indocianina.....	102
Tabla 24. Valoración de la viabilidad de las glándulas paratiroides según la angiografía con verde de indocianina en los pacientes en los que no se identificaron las cuatro glándulas paratiroides.	103
Tabla 25. Incidencia de hipocalcemia postoperatoria en los pacientes en los que no se identificaron las cuatro glándulas paratiroides.	104
Tabla 26. Concentración mínima de PTH y descenso relativo máximo de la concentración de PTH postoperatoria en los pacientes en los que no se identificaron las cuatro glándulas paratiroides.	105
Tabla 27. Valoración visual por el cirujano principal de la viabilidad de las glándulas paratiroides.	106

Tabla 28. Incidencia de concentración de PTH < 15 pg/ml en cada una de las determinaciones de PTH postoperatorias según el número de glándulas bien vascularizadas en la angiografía con verde de indocianina.	168
Tabla 29. Incidencia de concentración de PTH < 15 pg/ml en cada una de las determinaciones de PTH postoperatorias según el número de glándulas devascularizadas en la angiografía con verde de indocianina.	168
Tabla 30. Capacidad predictiva de hipocalcemia de la concentración de PTH y del descenso relativo de la concentración de PTH.....	169

Abreviaturas

ABC	Área bajo la curva
ROC	Característica Operativa del Receptor
E	Especificidad
IC	Intervalo de confianza
PTH	Hormona paratiroidea
S	Sensibilidad
TSH	Tirotropina
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

1. Introducción

La tiroidectomía total es el tratamiento de elección de múltiples patologías benignas y malignas que afectan a la glándula tiroides. Sin embargo, a pesar de ser un procedimiento relativamente seguro en manos experimentadas, la hipocalcemia postoperatoria representa su principal complicación (1) y contribuye significativamente a incrementar la morbilidad y los costes económicos asociados al procedimiento (2). Al tratarse de una intervención tan frecuente, con una tasa estimada en Estados Unidos de 60 tiroidectomías por cada 100.000 habitantes (3), cobra especial importancia la posibilidad de poder predecir de forma fiable y precoz esta complicación.

La hipocalcemia tras la tiroidectomía total se relaciona principalmente con la lesión de las glándulas paratiroides durante la intervención (4). Si bien suele tratarse de una hipocalcemia leve y transitoria, en algunos casos puede incluso conllevar situaciones de riesgo vital (5). Además, ocasionalmente, puede producirse un déficit permanente de hormona paratiroidea (PTH) que supone la necesidad de una suplementación crónica con calcio y vitamina D, múltiples revisiones médicas y riesgo de complicaciones a largo plazo (6).

La mejor estrategia para evitar la hipocalcemia tras una tiroidectomía total es adoptar medidas de preservación de las glándulas paratiroides, así como de su vascularización (7). Sin embargo, las glándulas paratiroides son estructuras de pequeño tamaño, difíciles de identificar y con una elevada variabilidad interindividual en su localización e irrigación (8). Por ello, no es infrecuente que durante la tiroidectomía varias glándulas paratiroides o su vascularización sufran lesiones que comprometan su viabilidad; o incluso que sean extirpadas

accidentalmente (9). Una posibilidad en esta situación es el autotrasplante (10), aunque los resultados de esta técnica han sido contradictorios (11,12).

Hasta la fecha, los métodos disponibles para valorar la viabilidad de las glándulas paratiroides (valoración visual, técnicas de imagen, etc.) adolecen de diversas desventajas y no han conseguido demostrar una adecuada capacidad para predecir el desarrollo de hipocalcemia postoperatoria (13–15).

Desde hace años, el empleo del contraste angiográfico con verde de indocianina permite valorar la irrigación de órganos y tejidos y se ha utilizado en diferentes tipos de técnicas diagnósticas e intervenciones quirúrgicas (16). Su empleo en la cirugía de tiroides es relativamente reciente y se han comunicado resultados que avalan su utilidad en este contexto (17,18). Sin embargo, los datos son todavía escasos y se requiere más investigación en este campo.

Tras esta breve introducción se expondrá una revisión bibliográfica sobre la hipocalcemia tras la tiroidectomía total, abordando la fisiopatología de esta complicación, así como los factores predictores descritos. Previamente se hará un breve recordatorio sobre la anatomía del tiroides y glándulas paratiroides (profundizando en la irrigación de éstas últimas) y la técnica quirúrgica de la tiroidectomía total. Para finalizar esta introducción, se aportará información sobre el contraste angiográfico verde de indocianina y los primeros resultados de su empleo en la cirugía tiroidea.

1.1. Recuerdo anatómico

El tiroides es una glándula endocrina situada caudal a la laringe que reposa sobre la tráquea (19). Su peso normal se sitúa en torno a 20-30 g. Se trata de una glándula muy vascularizada con una consistencia blanda (20). El tiroides está enteramente recubierto por una cápsula y se encuentra anclado a la fascia pretraqueal a través del ligamento posterior suspensorio o ligamento de Berry. La glándula tiroides está irrigada por las arterias tiroideas superiores e inferiores y tiene relación anatómica directa con dos nervios laríngeos: la rama externa del nervio laríngeo superior, a nivel del polo superior y en relación con la arteria tiroidea superior; y el nervio laríngeo recurrente, a nivel del polo inferior y en relación con la arteria tiroidea inferior. La variabilidad en la localización de éste último (21) hace necesario una extrema meticulosidad en su correcta identificación dado que su lesión produce parálisis en abducción de la cuerda vocal del mismo lado y la consecuente disfonía y riesgo de broncoaspiración. La glándula tiroides es la responsable de la producción de las hormonas tiroideas y calcitonina (22).

Respecto a las glándulas paratiroides, existen siempre, como mínimo, cuatro. Son glándulas muy pequeñas, midiendo aproximadamente 6 mm en su eje craneocaudal y 3-4 mm en su eje transversal (23). Las glándulas paratiroides superiores derivan del IV arco branquial y tienen una localización anatómica relativamente constante. En un 80% se localizan en la vecindad del hilio tiroideo inferior, a la altura del borde inferior del cartílago cricoides y próximas a la entrada del nervio recurrente en la laringe. En el resto de los casos se sitúan

normalmente caudal al pedículo vascular superior, aunque existen localizaciones atípicas que suponen un verdadero reto para su identificación (intercricotiroidea, paraesofágica, intratiroidea, ventana aortopulmonar, etc.) (24). Las paratiroides inferiores migran junto con el timo a partir del III arco branquial y tienen una localización final mucho más variable. Un 50% de las paratiroides inferiores se encuentran más o menos en contacto con el polo inferior del tiroides. Las ectopias mayores de las paratiroides inferiores incluyen los paratimos, las glándulas intratiroideas y las posiciones tímicas bajas, que pueden alcanzar el pericardio (24). Las glándulas paratiroides son las responsables de producir la PTH que regula la homeostasis del calcio.

Conocer la irrigación de las glándulas paratiroides es fundamental para evitar la hipocalcemia postoperatoria (25). Delattre et al., en un estudio sobre cadáveres, hallaron que en un 38% de los casos, los vasos que irrigan las paratiroides están en riesgo de lesión durante la tiroidectomía y que hasta en un 5% de los casos el riesgo implicaba a las cuatro glándulas paratiroides (26). En este estudio describen que, en la mayoría de los casos, la irrigación de tanto las glándulas paratiroides superiores como inferiores depende de la arteria tiroidea inferior y que las glándulas paratiroides superiores tienen mayor riesgo de devascularización porque las ramas que las irrigan son más cortas. El aporte vascular de las glándulas paratiroides superiores dependía en un 77% de los casos de la arteria tiroidea inferior, en un 15% de la tiroidea superior y en un 8% de anastomosis de ambas arterias que discurren posteriores al tiroides; mientras que el de las glándulas paratiroides inferiores dependía de la arteria tiroidea inferior en un 90% de los casos y de la arteria tiroidea superior en un 5%. En un

5% de los casos se describió la ausencia de la arteria tiroidea inferior, produciéndose la irrigación de las glándulas paratiroides inferiores por una rama de la arteria tiroidea superior con recorrido anterior a la glándula tiroidea y, por tanto, con alto riesgo de lesión en caso de tiroidectomía. Estos hallazgos resaltan la importancia de considerar la irrigación de las glándulas paratiroides como una red interconectada de vasos, en íntima relación con el tiroides, y frecuentemente con ramas cortas conectando o atravesando el parénquima tiroideo (15). Por ello, el riesgo de devascularización de las glándulas paratiroides no es bajo, incluso aun cuando se observen largos pedículos vasculares.

1.2. La tiroidectomía total

Existen multitud de variaciones de la tiroidectomía total. A continuación, se describirá brevemente la técnica más extendida (27). La tiroidectomía total se realiza mediante una cervicotomía anterior (incisión de Kocher). El paciente se sitúa en decúbito supino con hiperextensión cervical. Debe tenerse cuidado con la extensión cervical dado que en un grado excesivo puede provocar molestias en el postoperatorio o incluso lesiones cervicales. La incisión cervical se realiza unos 3 o 4 cm por encima del hueco supraesternal, coincidiendo con un pliegue cutáneo. Se realiza de borde interno a borde interno de los músculos esternocleidomastoideos. Su tamaño es variable (de 4 a 6 cm) y varía en función de las características de cada caso. Con el bisturí se abre la piel, el tejido celular subcutáneo y el *plastisma colli* hasta la fascia cervical superficial. Se disecan los

colgajos superior e inferior hasta por encima del cartílago tiroides y hasta el hueco supraesternal, respectivamente.

Para abordar la glándula tiroides, se abre en la línea media de la fascia cervical superficial y se separan los músculos cervicales para disecar la cápsula tiroidea anterior y lateral. Se tracciona el polo superior y se diseca el espacio cricotiroideo, en cuyo extremo superior se evitará la rama externa del nervio laríngeo superior, y se liga el pedículo vascular superior. A continuación, se identifica la glándula paratiroides superior. Seguidamente, se luxa el hemitiroides y se liga, si existe, la vena tiroidea media. Se prosigue con la disección del polo inferior identificando y preservando la glándula paratiroides inferior y el nervio recurrente, y se localiza la arteria tiroidea inferior que se liga lo más próximo a su entrada en la glándula. Finalmente, se diseca cuidadosamente la glándula de la tráquea hasta el istmo y se procede del mismo modo con el lóbulo contralateral.

Antes del cierre, es conveniente instaurar una presión positiva para detectar hemorragias. La colocación sistemática de drenajes no es obligatoria y cada vez se realiza menos. Se sutura la línea media, dejando un hueco de 2 a 3 cm por el que se pueda evacuar una posible hemorragia. Seguidamente, se corrige la extensión cervical para facilitar el cierre cutáneo y se aproxima el plano subcutáneo y el músculo platisma con suturas reabsorbibles. Finalmente se sutura la piel.

Durante la tiroidectomía es muy importante preservar las glándulas paratiroides. Se dice que “más que buscarlas, hay que encontrarlas”. La posición

de las glándulas paratiroides superiores es mucho más constante que la de las inferiores. Una vez identificadas, se disecan cuidadosamente, intentado no lesionar su vascularización. Pata et al. demostraron como el uso de gafas con lupas de magnificación reducía significativamente el riesgo de paratiroidectomía inadvertida y de hipocalcemia postoperatoria, por lo que su uso puede ser aconsejable (28).

Tras la tiroidectomía se debe revisar la pieza quirúrgica para identificar glándulas paratiroides que hayan sido extirpadas inadvertidamente. Cuando se identifica alguna glándula paratiroides extirpada accidentalmente o en la que su vascularización ha sido seriamente comprometida se puede realizar el autotrasplante de ésta en el músculo esternocleidomastoideo.

Entre los principales factores que determinan el riesgo de complicaciones se encuentran la experiencia del equipo quirúrgico (29) y la patología que indica la tiroidectomía total, siendo muy bajo dicho riesgo en el caso del bocio multinodular (30). Además de la hipocalcemia postoperatoria, que se desarrollará en el siguiente apartado, las principales complicaciones de la tiroidectomía son: 1) Lesión del nervio recurrente: su prevalencia oscila entre el 0,5 y el 3% de las tiroidectomías y es más frecuente en la cirugía del bocio intratorácico y reintervenciones; 2) Hemorragia: se da en un 0,5 a 1,5% de las cervicotomías y puede ser una complicación que amenace la vida del paciente al provocar edema laríngeo y compresión traqueal; y 3) Infección de la herida: es excepcional y su incidencia inferior al 2%.

1.3. Hipocalcemia postoperatoria

a) Definición

Entendemos por hipocalcemia postoperatoria la disminución de calcio sérico tras la tiroidectomía. En la literatura existen grandes diferencias en las definiciones empleadas. Muchos estudios basan su definición en la necesidad de calcio o vitamina D en el postoperatorio (31–33), si bien se considera mucho más correcto utilizar una definición basada en los niveles séricos de calcio (34). Sin embargo, igualmente existen importantes variaciones tanto en el punto de corte como en el momento de la determinación de los niveles de calcio.

Respecto al punto de corte, la mayoría de los autores establecen el valor de 8 mg/dl o 2 mmol/L de calcio total sérico para hacer la definición bioquímica de hipocalcemia postoperatoria (4,35–37). Aunque la concentración de calcio iónico (fracción libre fisiológicamente activa) se correlaciona mejor con los síntomas y es un indicador más sensible (38), esta determinación es más costosa y más sensible a variaciones del pH *in vitro* y a una incorrecta manipulación o procesamiento de la muestra (39). Por ello, en la mayoría de los estudios se utiliza la concentración de calcio total sérico, siendo más correcto cuando es corregido por albúmina según la fórmula: calcio total corregido (mg/dl) = calcio total medido (mg/dl) + 0,8 x [4,0 – albúmina (g/dl)] (5). Por encima del punto de corte propuesto de 8 mg/dl, es excepcional el desarrollo de síntomas de hipocalcemia (6).

Respecto al momento de la determinación, el momento más empleado es el de 24 horas tras la intervención (36), si bien la hipocalcemia puede aparecer hasta pasadas 72 horas (40).

Íntimamente relacionado con la hipocalcemia postoperatoria se encuentra el concepto de hipoparatiroidismo. Como más adelante se expondrá, el descenso de la concentración sanguínea de PTH asociado a la tiroidectomía total es uno de los principales mecanismos responsables de la hipocalcemia postoperatoria. Se entiende por hipoparatiroidismo el descenso de la concentración de PTH tras la tiroidectomía por debajo de los valores normales (que dependen del método de medición empleado en el laboratorio).

Aunque en muchos estudios se ha empleado la necesidad de terapia sustitutiva con calcio y/o vitamina D para definir el hipoparatiroidismo, lo más correcto es utilizar la concentración de PTH. Existen diferentes definiciones (12,32,33,40), pero las más empleadas son la de hipoparatiroidismo transitorio (cuando la normalización de los niveles de PTH se produce antes de los 6 meses tras la intervención) o permanente (cuando pasados 6 meses tras la intervención, los niveles de PTH permanecen disminuidos).

Los niveles de PTH durante los primeros meses tras la intervención se relacionan con la posibilidad de recuperación de la función tiroidea. En un registro de pacientes sometidos a tiroidectomía total, el 75% de los pacientes con hipoparatiroidismo transitorio recuperaron la función paratiroidea al año de la intervención, siendo esto más probable si la concentración de PTH era baja (4-14 pg/ml) que si la hormona era indetectable (36).

b) Incidencia

La incidencia estimada de hipocalcemia tras tiroidectomía total varía entre el 19 y el 38%, mientras que la de hipoparatiroidismo permanente se encuentra entre el 0% y el 3% (1). Sin embargo, estos datos posiblemente estén infraestimados por varios motivos como la falta de una definición clara, conflictos de intereses, variabilidad de los valores de normalidad entre laboratorios, tiempos de determinación en el postoperatorio, diferentes tipos de procedimientos y tratamientos, seguimientos incompletos, etc. (6). En una revisión de 19 publicaciones, uno de cada cuatro estudios no aportaba una definición apropiada de hipocalcemia e hipoparatiroidismo (34). En otro estudio se demuestra como aplicando diferentes definiciones de las empleadas en la literatura, la tasa de hipocalcemia podía variar en una cohorte del 0% al 46% (41).

c) Relevancia clínica

La hipocalcemia causa aumento de la excitabilidad neuromuscular e inestabilidad eléctrica cardíaca debido a la reducción del umbral de despolarización nervioso y cardíaco (42). Los síntomas más comunes y precoces de la hipocalcemia son las parestesias, entumecimiento u hormigueo en la región perioral o en la punta de los dedos. Los calambres musculares son también frecuentes. Estos síntomas se resuelven rápidamente con un tratamiento precoz adecuado. Cuando la hipocalcemia es severa y no recibe tratamiento puede conllevar situaciones de riesgo vital con síntomas neuropsiquiátricos (confusión, depresión, mareo, irritabilidad e incluso convulsiones), musculares (signo de

Chvostek y de Trousseau, laringoespasma, etc.) y cardiovasculares (prolongación del intervalo QT con aumento de riesgo de arritmias malignas e insuficiencia cardíaca).

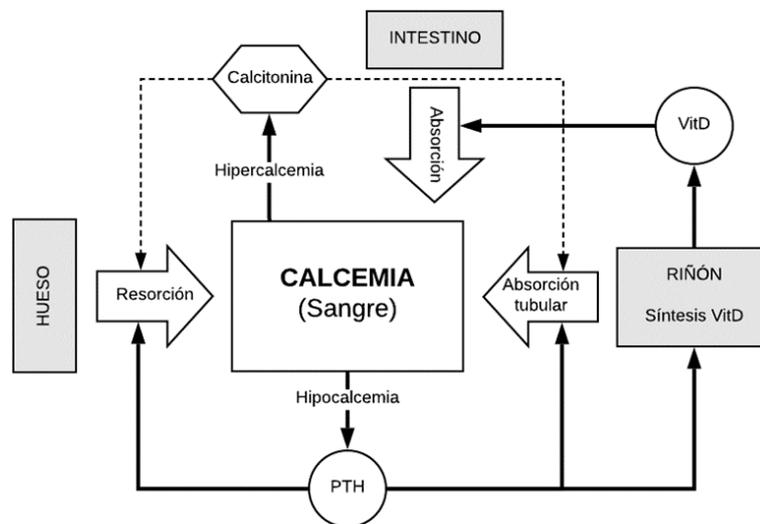
Además de las manifestaciones clínicas comentadas, la hipocalcemia postoperatoria conlleva un aumento de la estancia hospitalaria y la necesidad de tratamiento y seguimiento más estrecho tras el alta, que se prolonga tanto tiempo como tarde en recuperarse la función paratiroidea (2). En un estudio reciente en el que se incluyeron 15.156 pacientes sometidos a tiroidectomía total se observó una tasa de reingreso a los 30 días del 4,3%, siendo el motivo en más de la mitad de los casos la hipocalcemia (43).

En caso de hipoparatiroidismo permanente el tratamiento y las revisiones médicas serán necesarias de forma indefinida, a pesar de lo cual no quedan exentos de síntomas y de mayor riesgo de complicaciones. En una entrevista a 374 pacientes con hipoparatiroidismo permanente (en más de un 80% de los casos tras tiroidectomía), un 75% de ellos experimentaba más de 10 síntomas a pesar de un apropiado tratamiento, cerca de un 80% habían visitado urgencias o habían requerido estancia hospitalaria y hasta un 85% referían alguna limitación para realizar las tareas del hogar (44). Además, los pacientes con hipoparatiroidismo permanente presentan más riesgo de desarrollar insuficiencia renal, calcificaciones en ganglios de la base, alteraciones neuropsiquiátricas e infecciones (45,46) y, a pesar de un tratamiento adecuado, siguen presentando una menor calidad de vida (47).

d) Fisiopatología

Para poder entender la fisiopatología de la hipocalcemia tras la tiroidectomía total es necesario comprender el metabolismo del calcio (Figura 1).

Figura 1. Regulación de la calcemia.



Las líneas sólidas indican “estimulación” y las líneas punteadas “inhibición”. Hormona paratiroidea (PTH), vitamina D (VitD).

La concentración de calcio en sangre viene regulada por varios sistemas hormonales (48). La secreción de PTH se estimula ante descensos de la calcemia. Esta hormona estimula el paso de calcio desde el hueso a la sangre en dos fases: una fase rápida inicial a través de la liberación del calcio del interior de osteoblastos y osteocitos y otra fase más tardía a través de la activación de osteoclastos (resorción ósea). En el riñón, la PTH favorece la reabsorción de calcio y facilita la conversión de 25-hidroxivitamina D en 1,25-dihidroxivitamina D. En la piel, por exposición a la luz ultravioleta, se sintetiza la vitamina D; que también se ingiere en la dieta. En el hígado se hidroxila para convertirse en 25-

hidroxivitamina D, y después en el riñón, en 1,25-dihidroxivitamina D. Esta última es la forma activa y actúa estimulando la absorción de calcio, y en menor cantidad de fósforo, a nivel del intestino. También inhibe la secreción de PTH por las glándulas paratiroides y favorece el recambio óseo. Por último, la calcitonina, producida por las células parafoliculares del tiroides tiene una acción protectora frente a la hipercalcemia. Cuando aumenta la concentración de calcio sérico (o por el aumento de ciertas hormonas gastrointestinales como la gastrina o el glucagón) se aumenta su secreción. Su acción es inhibir la resorción ósea y la reabsorción tubular renal de calcio y fósforo.

Actualmente se acepta que la principal causa de la hipocalcemia postoperatoria es la insuficiencia paratiroidea debida a una reducción de la funcionalidad del parénquima paratiroideo (49,50). El normal funcionamiento de las glándulas paratiroides requiere un rico aporte sanguíneo y por ello hasta el 30% de la composición de una glándula paratiroides es tejido vascular (51). La menor secreción de PTH inhibe la resorción de calcio óseo y reduce la síntesis de 1,25-dihidroxivitamina D en el riñón, con la consecuente menor absorción de calcio intestinal (5). Esta hipótesis se basa en la observación por múltiples estudios de que una caída precoz de la concentración de PTH se asocia a hipocalcemia postoperatoria (35,52,53). La reducción de la funcionalidad del parénquima paratiroideo se debe al daño intraoperatorio de las glándulas paratiroides por diferentes mecanismos como el trauma mecánico o térmico, la devascularización, la obstrucción del flujo venoso o la extirpación inadvertida (49). A menor cantidad de glándulas paratiroides dejadas in situ debido a una

paratiroidectomía accidental, mayor incidencia de hipocalcemia e hipoparatiroidismo postoperatorio (36,37,54–56). Otros factores que pueden contribuir al desarrollo de la hipocalcemia postoperatoria incluyen la hemodilución, la excreción urinaria de calcio facilitada por el estrés quirúrgico y la liberación de calcitonina por la manipulación de la glándula tiroides (57).

e) Factores predictores

Existen multitud de predictores descritos de hipocalcemia postoperatoria tras tiroidectomía total (1). Pueden dividirse en parámetros relacionados con el paciente, con la cirugía y parámetros bioquímicos.

Respecto a los factores relacionados con el paciente, la edad más joven y el sexo femenino han sido descritos como predictores de hipocalcemia tras tiroidectomía total (31,58,59).

Respecto a los factores relacionados con la cirugía, el riesgo de hipocalcemia postoperatoria está principalmente relacionado con la extensión de la cirugía y la necesidad de vaciamiento ganglionar (32,36,37,60), el mayor tiempo de la cirugía (61), la necesidad de reoperación por sangrado o infección (32,33), la menor experiencia del equipo quirúrgico (33) y un menor número de glándulas paratiroides dejadas *in situ* (12,33,36,50,52,55,62). La no identificación sistemática de las glándulas paratiroides durante la cirugía podría ser un factor que favoreciese su lesión o escisión accidental. Existe controversia sobre esto y algunos autores sugieren que la identificación sistemática no tiene influencia

sobre el riesgo de hipocalcemia (63), mientras que otros consideran que aumenta el riesgo de la misma (64,65).

Finalmente, entre los parámetros bioquímicos encontramos, en primer lugar, aquellos cuyos niveles preoperatorios se asocian de algún modo con el riesgo de hipocalcemia postoperatoria, como por ejemplo el calcio (66,67), la vitamina D (68–70), la fosfatasa alcalina y otros marcadores de recambio óseo (59,66). Sin embargo, los parámetros que mejor capacidad predictiva han mostrado y que más interés han despertado son aquellos cuya determinación se realiza en el postoperatorio o incluso durante la misma cirugía. Concretamente, los niveles de PTH así como su descenso relativo respecto al valor basal, tanto si son determinados intraoperatoriamente como en el postoperatorio precoz, han demostrado una buena capacidad predictiva (35,62,63,71–74).

Muchos de los predictores descritos de hipocalcemia transitoria lo son también de hipoparatiroidismo permanente (4,31,33,75), lo cual hace pensar en la existencia de un mecanismo fisiopatológico común de ambas alteraciones. Concretamente, el número de glándulas paratiroides dejadas *in situ* es uno de los principales predictores de hipoparatiroidismo permanente (56).

f) Tratamiento

Algunas de las determinaciones preoperatorias pueden ser útiles para evitar el desarrollo de esta complicación. Así, en pacientes con hipocalcemia preoperatoria, la suplementación oral con calcio, iniciada antes de la intervención, reduce el riesgo de hipocalcemia postoperatoria (67). Dado el papel

de la vitamina D en la absorción intestinal de calcio, se aconseja el tratamiento de la deficiencia de vitamina D antes de la intervención (40), si bien no todos los estudios han demostrado que los niveles de vitamina D preoperatorios predigan el desarrollo de hipocalcemia postoperatoria (76–78).

Una vez instaurada la hipocalcemia, el tratamiento básico consiste en la reposición de calcio mediante la administración de suplementos vía oral (40). Ante niveles de calcio ligeramente disminuidos, generalmente con un régimen de 400-1.200 mg de calcio elemental es suficiente. Las sales más utilizadas son el carbonato de calcio (40% calcio elemental) y el citrato de calcio (21% calcio elemental). El carbonato de calcio requiere un ambiente ácido para disolverse, por lo que en pacientes que toman inhibidores de la bomba de protones, ancianos con aclorhidria o con antecedentes de bypass gástrico es preferible el uso de citrato de calcio (79). Si los niveles de calcio están por debajo de 7-7,5 mg/dl, disminuyen a pesar del tratamiento vía oral o aparecen síntomas, debe añadirse vitamina D (generalmente calcitriol 0,25-0,5 µg una o dos veces al día) y calcio intravenoso. Es importante también comprobar que los niveles de magnesio son adecuados, pues sus niveles bajos deterioran la liberación de PTH y su actividad. Una vez estabilizado el paciente bajo tratamiento vía oral puede ser dado de alta. En función de la evolución clínica y analítica se realizará el ajuste posterior de las dosis de calcio y vitamina D, idealmente, hasta conseguir su suspensión. Es recomendable que en cada hospital existan protocolos consensuados de tratamiento y seguimiento de los pacientes con hipocalcemia postoperatoria.

Existe también la posibilidad del tratamiento empírico de la hipocalcemia, esto es, la administración sistemática de calcio con o sin vitamina D a todos los pacientes sometidos a tiroidectomía total. Numerosos estudios avalan la cost-eficacia de este enfoque (52,80–85). Con esta estrategia se asume necesariamente el tratamiento innecesario de muchos pacientes, que aunque generalmente es bien tolerado, implica la posibilidad de la infrecuente aunque peligrosa hipercalcemia secundaria a la administración de calcio y vitamina D (65,86). Actualmente, este manejo es discutido por muchos autores.

Los pacientes que requieren tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D pasados 6 meses de la intervención presentan un hipoparatiroidismo permanente. Los objetivos del tratamiento en estos pacientes son evitar los síntomas y complicaciones derivadas tanto de la situación de hipocalcemia como hipercalcemia. Ello hace necesarios los controles analíticos y ajustes de dosis rutinarios. Sin embargo, incluso los pacientes estabilizados con suplementos de calcio y vitamina D presentan un deterioro de su calidad de vida (47) y siguen en riesgo de presentar episodios de hipocalcemia o hipercalcemia ante enfermedades agudas, deshidratación, estrés, etc. Por tanto, el hipoparatiroidismo permanente se trata de una complicación quirúrgica que debe tratar de evitarse en la medida de lo posible. La mejor estrategia para lograr esto es, sin duda, la adopción durante la intervención de medidas encaminadas a preservar la integridad de las glándulas paratiroides y su vascularización (7). A pesar de ello, la tasa de paratiroidectomía inadvertida o de glándulas con viabilidad seriamente comprometida no es despreciable. En estos casos la única medida posible a adoptar es el autotrasplante. Sin embargo, los resultados de

éste son controvertidos, con estudios que apoyan su utilidad (9,11,87–91) y otros que indican que se trata de una técnica fútil que aumenta incluso el riesgo de hipocalcemia e hipoparatiroidismo permanente (6,36,50,92).

1.4. Nuevo método de valoración de la viabilidad de las glándulas paratiroides: la angiografía con verde de indocianina.

Clásicamente, la valoración de la viabilidad de las glándulas paratiroides durante la tiroidectomía se ha realizado mediante su inspección visual. Sin embargo, se trata de una valoración completamente subjetiva con una escasa capacidad para predecir el desarrollo posterior de hipocalcemia (13,14). En ocasiones, de forma complementaria a la valoración visual se realiza el “test del cuchillo” que consiste en hacer una incisión sobre la glándula paratiroides para observar si presenta sangrado como indicio de adecuada perfusión y viabilidad; sin embargo, el impacto que esta maniobra pudiera tener sobre la viabilidad de la glándula es desconocido. Otras técnicas para evaluar intraoperatoriamente la viabilidad de las glándulas, como la flujometría láser Doppler, han tenido escasa difusión (15).

a) La angiografía con verde de indocianina

La imagen con fluorescencia con verde de indocianina es una técnica que se lleva utilizando desde hace años en diferentes procedimientos médicos. El verde de indocianina (16) es un compuesto de tricarbocianina con un peso molecular de 751,4 Dalton, soluble en agua, que se puede administrar por vía intravenosa

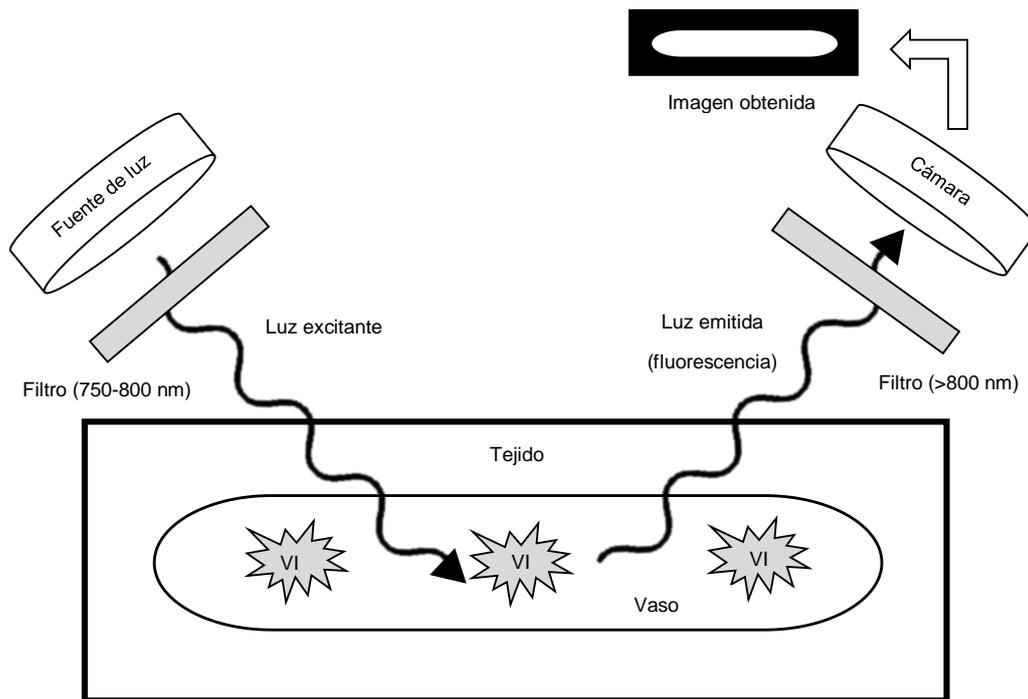
o intraarterial. Absorbe la luz en una longitud de onda de aproximadamente 800 nanómetros y emite luz (fluorescencia) a una longitud de onda ligeramente superior, sobre los 830 nanómetros. Este compuesto se une rápidamente a proteínas plasmáticas, limitándose por tanto su localización al compartimento intravascular, con mínima fuga al intersticio tisular. En voluntarios sanos no se detecta ni en orina ni en líquido cefalorraquídeo y no atraviesa la placenta. Su tiempo de vida media en sangre es de 3 – 5 minutos. Se elimina inalterado en la bilis y no sufre recirculación enterohepática.

Para las angiografías suelen administrarse dosis de 0,3 a 0,5 mg/kg y en condiciones normales el compuesto ha desaparecido completamente del plasma en 15 minutos. Entonces, puede administrarse una nueva dosis de verde de indocianina para realizar una nueva angiografía. La dosis máxima a la cual el compuesto resulta tóxico es de 5 mg/kg en un día. Contiene una pequeña cantidad de yoduro de sodio (inferior al 5%) por lo que debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de alergia al yodo o contrastes yodados. Se han descrito efectos adversos leves tras su administración como náuseas, urticaria, erupción cutánea o taquicardia. Las reacciones adversas graves son muy infrecuentes (0,05%) (93).

Los principios de la angiografía con verde de indocianina son sencillos de entender. Básicamente consiste en “iluminar” un tejido con una luz infrarroja a una determinada longitud de onda capaz de excitar el verde de indocianina (sobre los 750 a 800 nanómetros) y una cámara que reciba la luz emitida con una longitud de onda por encima de los 800 nanómetros (la fluorescencia emitida por el verde de indocianina excitado). Utilizando unos filtros tanto en la fuente de

luz como en la cámara de recepción se pueden crear imágenes con un alto nivel de contraste, en la que los vasos aparecen brillantes sobre un fondo oscuro (Figura 2).

Figura 2. Principios de las imágenes obtenidas con fluorescencia con verde de indocianina.



Las propiedades del verde de indocianina (administración intravascular, fijación a proteínas que retienen el contraste intravascularmente y eliminación hepática) determinan sus principales usos médicos, entre los que destacan la angiografía retiniana, el estudio del aclaramiento hepático, la monitorización del gasto cardiaco y la evaluación intraoperatoria de la perfusión de órganos y tejidos. Concretamente, cuando se utiliza para realizar angiografías intraoperatorias, el uso de verde de indocianina tiene múltiples ventajas, entre las que destacan: (1) se trata de imágenes con un alto nivel de contraste entre

las estructuras que emiten la fluorescencia (vasos o tejidos muy vascularizados) y las que no; (2) se trata de una técnica con una elevada sensibilidad, ya que incluso concentraciones muy pequeñas de verde de indocianina pueden ser detectadas; (3) en comparación con otras técnicas de angiografía se trata de una técnica rápida, sencilla, que no requiere grandes aparatos ni trasladar al paciente y que no utiliza radiaciones ionizantes; y (4) es una técnica segura y relativamente barata.

b) Experiencias iniciales en la cirugía de la glándula tiroides

El uso de la angiografía intraoperatoria con verde de indocianina en la cirugía de la glándula tiroides y de las glándulas paratiroides es muy reciente. En 2015, el estudio preclínico de Suh et al. (94) fue el primero en evaluar el uso de la angiografía con verde de indocianina para el estudio de las glándulas paratiroides. En este estudio, los autores compararon la intensidad de la fluorescencia emitida por las glándulas paratiroides a diferentes dosis de verde de indocianina. De forma resumida, a tres perros anestesiados se les administró verde de indocianina intravenoso a dosis desde los 12,5 hasta los 100 µg/kg, registrando la fluorescencia emitida de cada dosis. Independientemente de la dosis administrada, el tiempo hasta la máxima intensidad de fluorescencia fue similar, en torno a 50 segundos. Hasta la dosis de 25 µg/kg, la máxima intensidad mostró una correlación positiva con la dosis administrada y a los 100 segundos aproximadamente la intensidad de fluorescencia disminuía significativamente. Sin embargo, a partir de esa dosis la intensidad máxima dejaba de tener correlación con la dosis administrada, alcanzando la máxima fluorescencia

posible que se mantenía más o menos constante hasta 3-4 minutos tras la administración.

Tras este estudio, las primeras experiencias reportadas en humanos con el uso de verde de indocianina en el campo de la cirugía tiroidea se centraron en su utilidad para la localización de las glándulas paratiroides (18,95–97). Sin embargo, dada la captación concomitante por la glándula tiroides se vio su baja rentabilidad para este propósito, excepto en la localización de glándulas paratiroides ectópicas alejadas del tiroides o en el caso de reintervenciones en pacientes con extirpación previa del tiroides (95,96).

Es a raíz de estas primeras experiencias, cuando surge la hipótesis de la utilidad que podría tener la angiografía con verde de indocianina para la valoración del estado de viabilidad de las glándulas paratiroides tanto tras la tiroidectomía como tras la paratiroidectomía subtotal (98).

En los estudios sobre paratiroidectomía subtotal (97,99) se demuestra que el uso de la angiografía intraoperatoria ayuda en la evaluación de la perfusión del remanente paratiroideo y en la toma de decisiones intraoperatorias.

En 2016, el estudio de Vidal Fortuny et al. (17) representa la primera experiencia clínica reportada de la utilidad de la angiografía intraoperatoria para la evaluación de la viabilidad de las glándulas paratiroides tras una tiroidectomía total. En una serie de 36 pacientes sometidos a tiroidectomía total con diferentes patologías, los autores demuestran como la presencia de al menos una glándula paratiroides bien vascularizada según la valoración basada en la angiografía con verde de indocianina predice una función paratiroidea normal a las 24 horas de

la intervención. Otras aportaciones interesantes de este estudio fueron que apreciaron una significativa discordancia entre la valoración visual y con verde de indocianina, con un mayor número de glándulas paratiroides catalogadas como bien vascularizadas según la valoración visual. El hecho de que un total de 5 glándulas paratiroides con viabilidad en la valoración visual, pero devascularizadas según la angiografía con verde de indocianina, no mostraran sangrado activo tras la incisión de las mismas, apoya la hipótesis de la sobreestimación de la viabilidad con la valoración visual. Esta discordancia entre valoración visual y basada en la angiografía con verde de indocianina modificó el acto quirúrgico ya que dichas glándulas no perfundidas fueron autotrasplantadas. Sin embargo, el hecho de que en todos los pacientes no se identificaran (ni por tanto se evaluaran) todas las glándulas paratiroides, junto a la realización de autotrasplante en varios pacientes y la administración sistemática de suplementos de calcio, limita en cierta medida la interpretación de los resultados obtenidos.

En otro estudio similar publicado sólo unos meses después, Nisar Zaidi et al. (18) demuestran en una serie de 27 pacientes sometidos a tiroidectomía total, como aquellos pacientes con un mayor número de glándulas paratiroides devascularizadas según la angiografía con verde de indocianina presentan una menor concentración de PTH postoperatoria.

Por ello, a pesar de que estos estudios aportan resultados muy interesantes y de indudable valor, como estudios pioneros en un determinado campo, generan otras múltiples cuestiones que posteriores investigaciones deben tratar de resolver.

2. Justificación del estudio

La hipocalcemia postoperatoria representa la principal complicación de la tiroidectomía total (1). Dado que el mecanismo de la hipocalcemia tras la tiroidectomía total parece estar en relación con la lesión de las glándulas paratiroides durante la cirugía, la valoración de la viabilidad de éstas durante el acto quirúrgico podría ser útil para conocer el riesgo de hipocalcemia del paciente y poder adaptar el manejo a dicho riesgo. En pacientes con alto riesgo de hipocalcemia postoperatoria se podría instaurar el tratamiento de ésta de forma precoz, evitando el riesgo que supone la demora en su inicio; mientras que, en pacientes de muy bajo riesgo, se podrían evitar los controles analíticos y acortar la estancia hospitalaria. Además, si la valoración intraoperatoria de la viabilidad permitiese predecir el hipoparatiroidismo permanente, se podría evaluar de forma más precisa las estrategias destinadas a evitar esta complicación.

Las experiencias iniciales con la angiografía intraoperatoria con verde de indocianina para evaluar la viabilidad de las glándulas paratiroides tras tiroidectomía total arrojan resultados interesantes y prometedores sobre su posible utilidad en la predicción de hipocalcemia postoperatoria.

Para intentar dar respuesta a algunas de las cuestiones que se plantean tras estos primeros estudios, se pretende investigar la utilidad de la angiografía con verde de indocianina en la predicción de hipocalcemia tras tiroidectomía total en un grupo de pacientes homogéneos (bocio multinodular). A diferencia de los estudios previos se usará el estado de viabilidad de todo el tejido paratiroideo en lugar de un número mínimo de glándulas paratiroides bien vascularizadas o devascularizadas según la angiografía con verde de indocianina. Al mismo tiempo, dado que la hipocalcemia postoperatoria se relaciona principalmente con

la insuficiencia paratiroidea postoperatoria, se estudiará la relación del estado de viabilidad de todo el tejido paratiroideo con la función paratiroidea postoperatoria, Además, dada la naturaleza subjetiva de la valoración de las imágenes obtenidas se pretende también evaluar la reproducibilidad de esta técnica.

Se espera que los resultados de esta investigación aporten información sobre la utilidad de esta nueva técnica en la valoración de la viabilidad de las glándulas paratiroides tras tiroidectomía total para poder predecir la incidencia de hipocalcemia y/o hipoparatiroidismo postoperatorio y que el conocimiento generado pueda servir para mejorar los resultados en los pacientes que se someten a esta intervención.

3. Hipótesis y objetivos

3.1. Hipótesis

a) Hipótesis principal

- En pacientes sometidos a tiroidectomía total, el desarrollo de hipocalcemia postoperatoria parece estar relacionado con la alteración de la viabilidad de las glándulas paratiroides durante la intervención. Si la angiografía con verde de indocianina es capaz de evaluar adecuadamente el estado de viabilidad residual del conjunto de glándulas paratiroides, debería poder predecirse, apoyándose en esta técnica, el desarrollo de hipocalcemia postoperatoria.

b) Hipótesis secundarias

- Si el estado de viabilidad residual de las glándulas paratiroides basado en la angiografía con verde de indocianina predice el desarrollo de hipocalcemia postoperatoria, a través de una escala que gradúe dicho estado de viabilidad residual, debería ser posible identificar a los paciente con mayor o menor riesgo de hipocalcemia postoperatoria.
- Si el estado de viabilidad residual de las glándulas paratiroides basado en la angiografía con verde de indocianina predice el desarrollo de hipocalcemia postoperatoria y el principal mecanismo causal es la insuficiencia paratiroidea, debería existir correlación entre el estado de viabilidad residual y la función paratiroidea postoperatoria.

- La valoración de la viabilidad residual de las glándulas paratiroides mediante angiografía con verde de indocianina implica la valoración subjetiva por parte de un observador de la intensidad de la fluorescencia emitida por las glándulas. Si se considera evaluar la utilidad de esta técnica, debería demostrarse su reproducibilidad.
- Si el estado de viabilidad residual de las glándulas paratiroides basado en la angiografía con verde de indocianina predice el desarrollo de hipocalcemia postoperatoria y esto no ha sido posible demostrarse a través de la valoración visual, podría ser porque existe escaso acuerdo entre ambos métodos en la valoración de la viabilidad de las glándulas paratiroides.

3.2. Objetivos

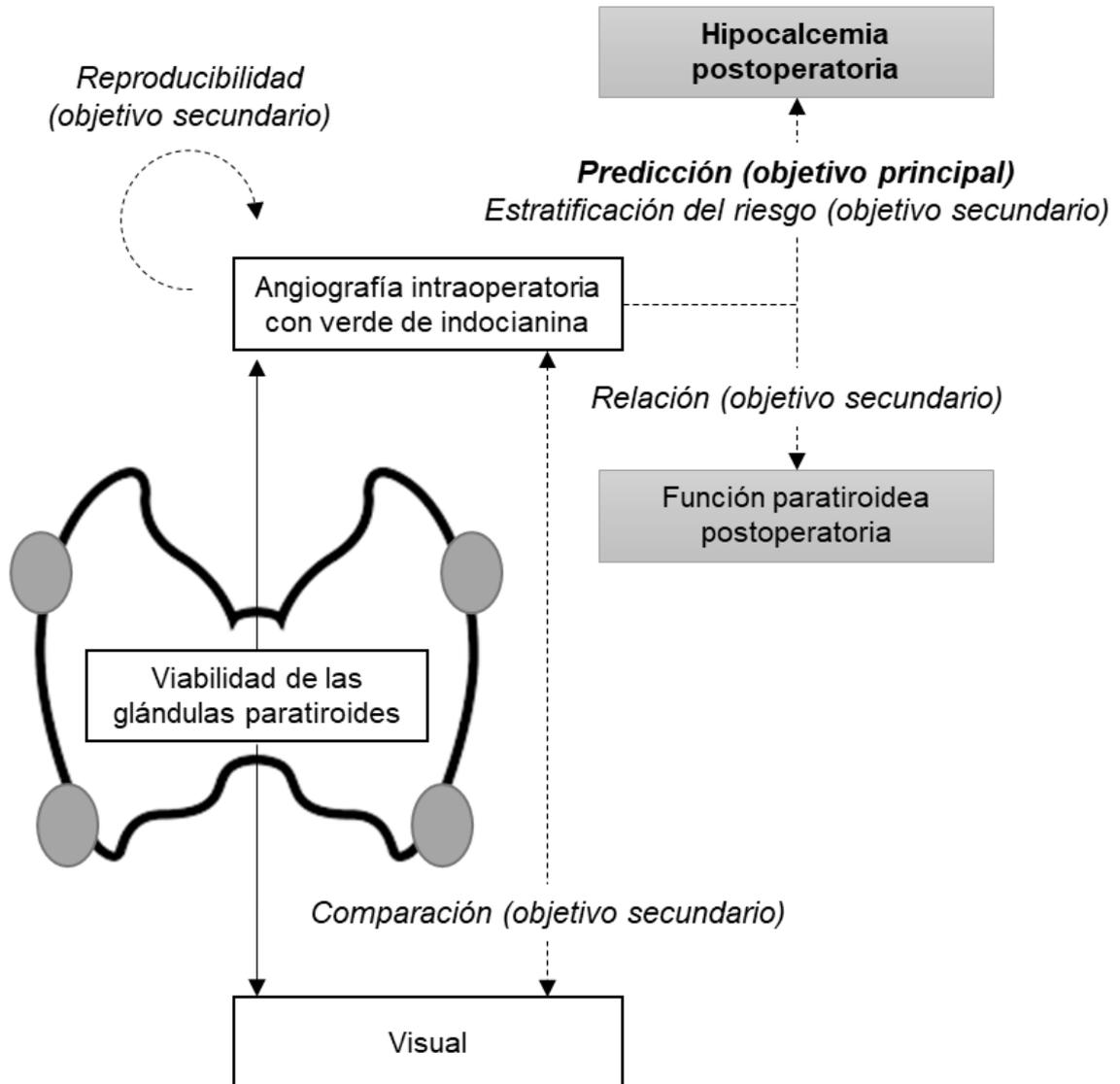
a) Objetivo principal

- Evaluar la capacidad para predecir hipocalcemia postoperatoria de una escala que gradúa el estado de viabilidad residual del conjunto de glándulas paratiroides mediante angiografía con verde de indocianina en una población homogénea de pacientes sometidos a tiroidectomía total.

b) Objetivos secundarios

- Establecer para dicha escala los puntos de corte que permitan identificar a los pacientes con mayor o menor riesgo de hipocalcemia postoperatoria.
- Evaluar la relación entre dicha escala y la función paratiroidea postoperatoria residual.
- Evaluar la reproducibilidad interobservador e intraobservador en la valoración del estado de viabilidad residual de las glándulas paratiroides mediante angiografía con verde de indocianina.
- Comparar la valoración del estado de viabilidad residual de las glándulas paratiroides según la angiografía con verde de indocianina y según la evaluación visual.

Figura 3. Esquema de los objetivos del estudio.



4. Material y métodos

4.1. Diseño del estudio

Estudio observacional prospectivo con el que se evaluó la capacidad para predecir hipocalcemia postoperatoria de una escala que gradúa el estado de viabilidad residual del conjunto de glándulas paratiroides basado en la angiografía intraoperatoria con verde de indocianina en una población homogénea de pacientes (bocio multinodular) sometidos a tiroidectomía total.

4.2. Población de estudio

a) Criterios de inclusión

- Pacientes consecutivos sometidos a tiroidectomía total por bocio multinodular.
- Edad mayor a 18 años.

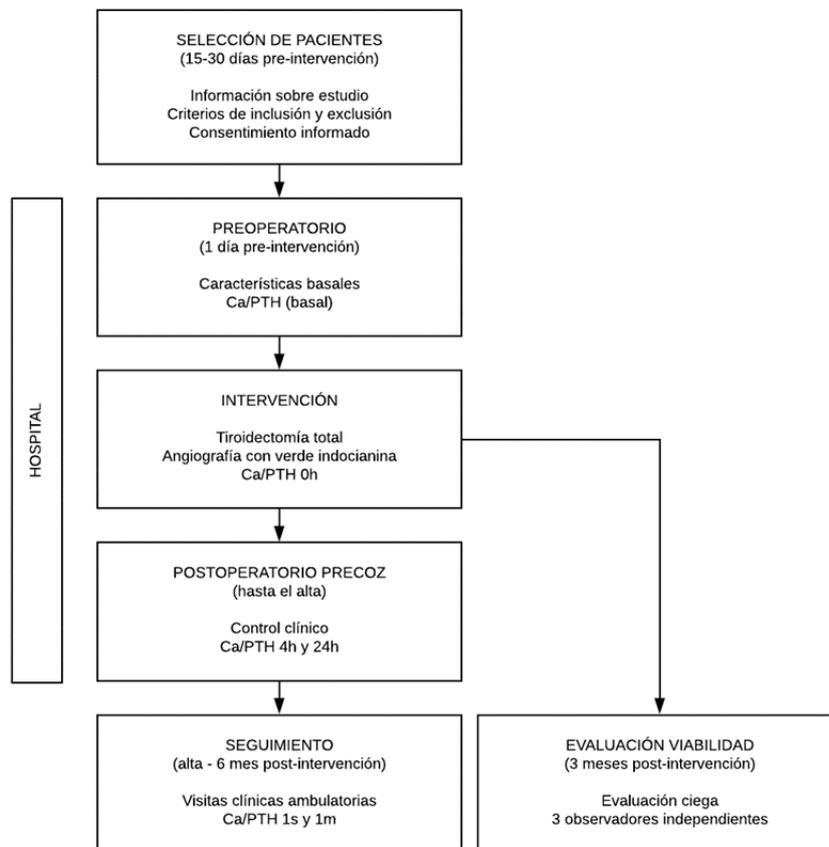
b) Criterios de exclusión

- Negativa o incapacidad para consentir participar en el estudio.
- Alergia conocida o sospechada a iodo o verde de indocianina.
- Patología conocida o sospechada de las glándulas paratiroides.
- Toma de medicación que afecte a los niveles de calcio y cuyo efecto perdure tras su suspensión 24 horas antes de la intervención quirúrgica.
- Intervención quirúrgica previa sobre tiroides o paratiroides.
- Haber recibido dosis ablativa de iodo radioactivo previamente.
- Insuficiencia renal o hepática grave.

4.3. Protocolo de estudio

El estudio se dividió en 5 fases: selección de pacientes, evaluación preoperatoria, intervención quirúrgica, postoperatorio y seguimiento (Figura 4). De forma paralela a la fase de seguimiento se realizó la evaluación ciega e independiente de las angiografías con verde de indocianina de las glándulas paratiroides. Durante todo el proceso los investigadores debían mantener informadas a las personas implicadas en el proceso asistencial normal del paciente del desarrollo y objetivos del estudio.

Figura 4. Fases del estudio.



a) Selección de pacientes

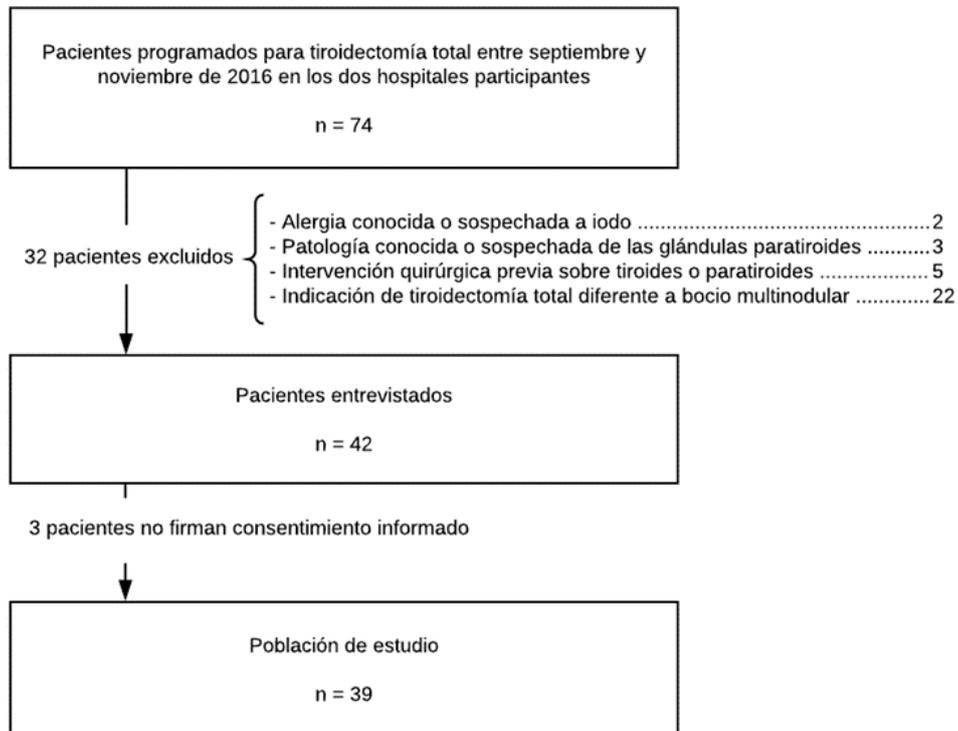
Los sujetos candidatos para participar en el estudio fueron pacientes consecutivos programados para tiroidectomía total por bocio multinodular durante el periodo de inclusión en los dos hospitales participantes: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (El Palmar, Murcia, España) y Hospital Universitario Santa Lucía (Cartagena, Murcia, España). En ambos hospitales se realiza un elevado número de intervenciones quirúrgicas sobre la glándula tiroides.

Entre 15 a 30 días antes de la cirugía se contactó telefónicamente con el paciente, informándole de la naturaleza del estudio y de que la participación en el presente estudio no supondría una variación del proceso asistencial normal, más allá de la angiografía intraoperatoria con verde de indocianina.

Si el paciente aceptaba participar era citado para una entrevista presencial con uno de los investigadores en la que se daba información detallada sobre todo lo referente al presente estudio, respondiendo a cualquier duda o pregunta que el mismo pudiese tener. Se volvía a revisar exhaustivamente que el paciente no cumplía ningún criterio de exclusión y en esa entrevista firmaba los dos Documentos de Consentimiento Informado pertinentes; uno para la administración de verde de indocianina y otro para la obtención de los datos clínicos necesarios para el estudio.

En la Figura 5 se muestra el flujo de los pacientes incluidos en el estudio de entre los pacientes programados para tiroidectomía total en los dos hospitales, así como los motivos de exclusión de los pacientes que no se incluyeron.

Figura 5. Formación de la población de estudio.



b) Evaluación preoperatoria

El día previo a la intervención, se realizaba una revisión exhaustiva de la historia clínica y el paciente era entrevistado por uno de los investigadores. Se recogían las variables de filiación, antecedentes médicos y quirúrgicos, resultados de laboratorio y de otras exploraciones complementarias.

c) Intervención quirúrgica

Los pacientes se sometían a una tiroidectomía total según la técnica clásica. Al tiempo que se realizaba la disección de la glándula tiroides, se procedía a la localización de las glándulas paratiroides, haciendo una búsqueda exhaustiva al

finalizar la tiroidectomía en caso de no haber localizado las cuatro glándulas paratiroides. Durante la intervención, un investigador estaba presente para asegurar el cumplimiento del protocolo del estudio y recoger las variables relacionadas con la intervención.

Tras la extirpación del tiroides, se realizaba la valoración visual de la viabilidad de las glándulas paratiroides por el cirujano principal y posteriormente una angiografía intraoperatoria con verde de indocianina según el siguiente protocolo:

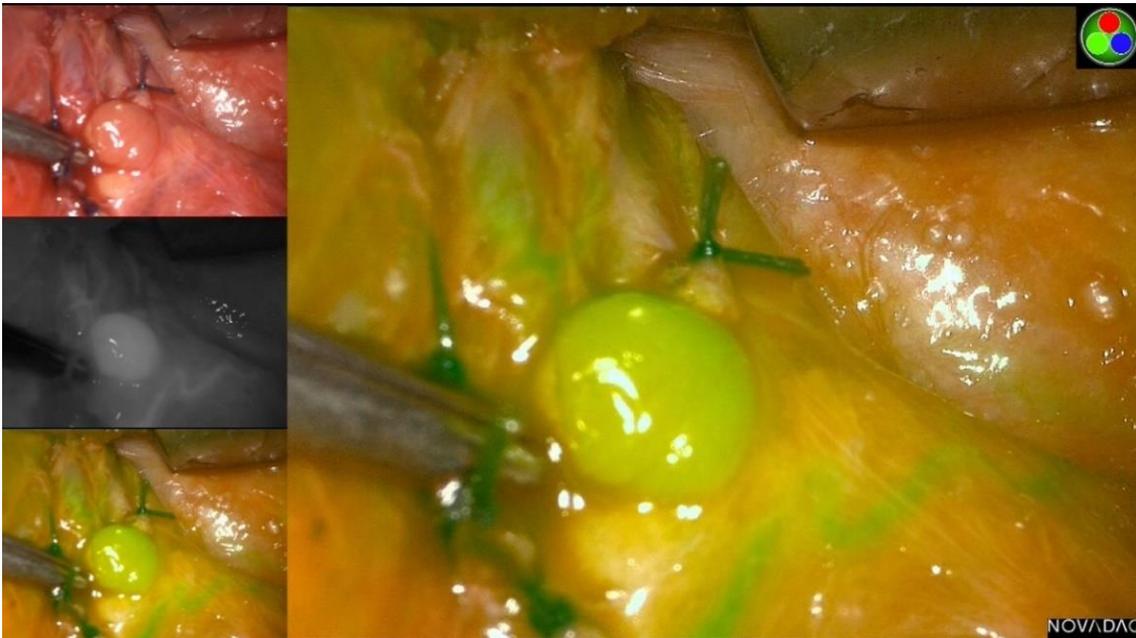
1. Administración de 2-5 mL de una dilución de 25 mg de verde de indocianina en 10 ml de agua estéril a través de un acceso venoso periférico, con purgado del catéter venoso tras cada administración para acelerar la llegada del contraste al lecho quirúrgico.
2. Tras 1-2 minutos, adquisición de imágenes mediante la cámara laparoscópica PINPOINT® (Novadaq, Ontario, Canadá) de cada glándula paratiroides previamente identificada (Figura 6).
3. En caso de ser necesario, se repetía el procedimiento pasados 15 minutos desde la administración previa.

Figura 6. Cámara laparoscópica PINPOINT®.



La imagen de la angiografía con verde de indocianina incluía a su vez tres tipos de imágenes: 1) visión normal; 2) visión normal con superposición de fluorescencia en color verde; y 3) fluorescencia en blanco y negro (Figura 7). Las imágenes angiográficas adquiridas de cada paciente eran almacenadas para su posterior análisis.

Figura 7. Angiografía con verde de indocianina.



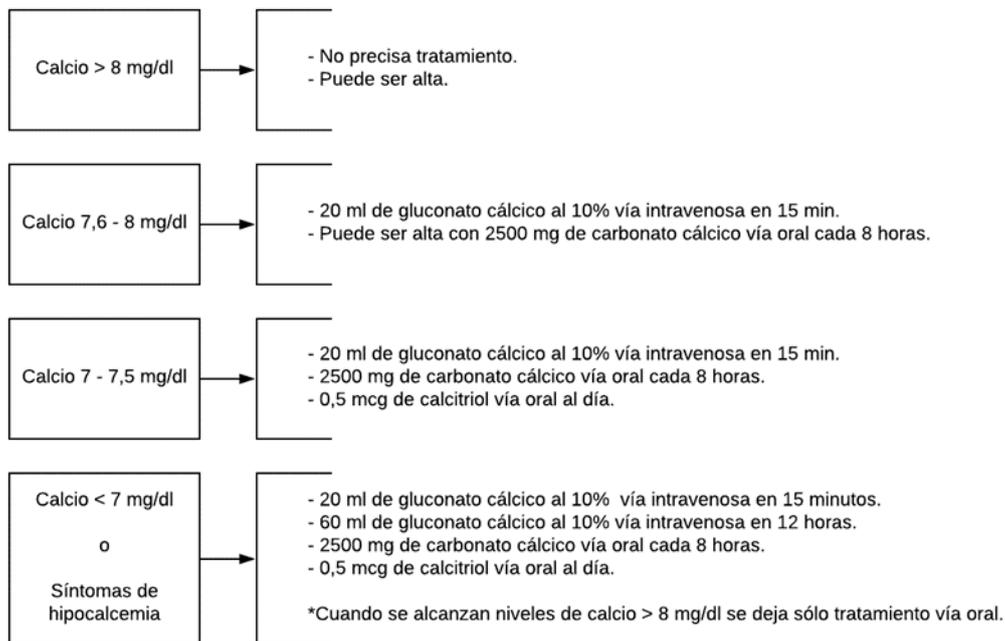
En el margen izquierdo y de arriba a abajo: imagen normal, imagen por fluorescencia en blanco y negro y superposición de la imagen normal y por fluorescencia. A la izquierda, ampliación de la superposición de la imagen normal y por fluorescencia donde se observa una glándula paratiroides en el centro de la imagen.

d) Postoperatorio precoz

Tras la intervención, los pacientes seguían los cuidados postoperatorios pertinentes de los pacientes sometidos a tiroidectomía total. El protocolo estándar de manejo de la hipocalcemia consistía en la observación clínica y la determinación de calcio sérico a las 24 horas de la intervención. En caso de

desarrollo de síntomas de hipocalcemia o concentración de calcio inferior a 8 mg/dl se administraba calcio y vitamina D en dosis que dependían de los niveles de calcio del paciente (Figura 8).

Figura 8. Protocolo de tratamiento de la hipocalcemia postoperatoria.



e) Seguimiento

Tras el alta, los pacientes siguieron el régimen de visitas ambulatorios estándar. Habitualmente, a estos pacientes se les realiza una analítica a la semana de la intervención para el ajuste de la dosis de tiroxina y control de los niveles de calcio. Al mes, se realiza una visita presencial ambulatoria con un nuevo control analítico.

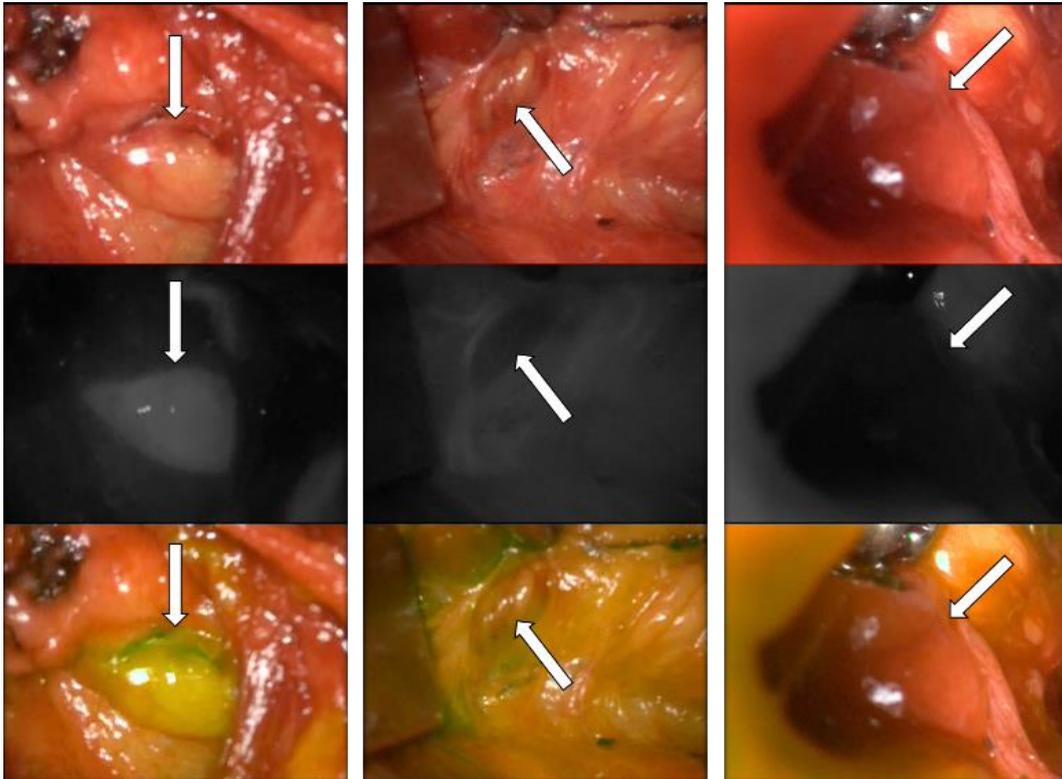
f) Evaluación de la viabilidad

La evaluación de la viabilidad de las glándulas paratiroides se realizó mediante la revisión de las imágenes de la angiografía obtenidas durante el acto quirúrgico. De este modo se aseguró una valoración ciega respecto a las características clínicas y analíticas del paciente, su evolución y del aspecto *in vivo* de las glándulas. De cada paciente intervenido se obtuvo una grabación completa de toda la angiografía intraoperatoria. Dicha grabación se trató digitalmente para extraer los fragmentos de video correspondientes a cada glándula paratiroides, incluyendo exclusivamente la visión de fluorescencia en blanco y negro. De este modo, se obtuvo un video por cada glándula paratiroides identificada al que se le asignó un número de identificación.

Tres investigadores evaluaron, de forma independiente y en dos sesiones con un mes de separación, las angiografías con verde de indocianina de todas las glándulas paratiroides. A cada glándula, se le otorgaba un valor según una escala cualitativa ordinal de tres valores (devascularizada (0), isquémica (1) o bien vascularizada (2)) en función de la intensidad de la fluorescencia emitida en las imágenes en blanco y negro (Figura 9). Previa a la valoración por los tres observadores se hizo un entrenamiento común en la valoración de la viabilidad mediante angiografías con verde de indocianina.

Durante la cirugía, el cirujano principal de cada intervención también evaluó la viabilidad según el aspecto *in vivo* de las glándulas paratiroides, previa a la angiografía con verde de indocianina. Se utilizó una escala cualitativa ordinal similar (devascularizada (0), isquémica (1) o bien vascularizada (2)).

Figura 9. Graduación de la viabilidad de las glándulas paratiroides.



De arriba a abajo, imagen normal, imagen por fluorescencia en blanco y negro y superposición de la imagen normal y por fluorescencia en verde. De izquierda a derecha, glándula bien vascularizada o "blanca" (2), glándula isquémica o "gris" (1) y glándula devascularizada o "negra" (0). Las flechas indican la glándula paratiroides.

g) Laboratorio

La determinación de los niveles de calcio se realizó mediante la técnica colorimétrica utilizando autoanalizador Hitachi 747 (Boehringer Mannheim Corp) cuyos valores de referencia son de 8,1-10,4 mg/dl (2,02-2,60 mmol/l) con un coeficiente de variación < 1%. La determinación de PTH se realizó según el método de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA) mediante el analizador Cobas® 8000 e602 (Roche) que detecta la PTH intacta utilizando el método *sandwich*. Los valores normales se sitúan entre 15 y 65 pg/ml. La

concentración de calcio se determinó antes de la intervención y a las 24 horas de ésta. La concentración de PTH se determinó antes de la intervención y en diferentes tiempos finalizada la misma (Tabla 1).

Tabla 1. Determinaciones analíticas de PTH protocolizadas en el estudio.

Determinación	Tiempo	Lugar
Basal	Día previo intervención	Planta hospitalización
Post-intervención:		
Inmediata	Al finalizar intervención	Quirófano
4 horas	A las 4 horas de la intervención	Reanimación
24 horas	A las 24 horas de la intervención	Planta hospitalización
1 semana	A la semana de la intervención	Consultas externas
1 mes	Al mes de la intervención	Consultas externas

4.4. Recogida de datos

La recogida de datos fue realizada por los investigadores participantes en un cuaderno de recogida de datos específicamente diseñado para el presente estudio (véase Anexo I – Cuaderno de recogida de datos). Finalizada la misma, se realizó un control de calidad de los datos. Se seleccionaron de forma aleatoria el 10% de los pacientes y un investigador diferente al que había recogido inicialmente los datos, los contrastó con los disponibles en la historia clínica del paciente. Finalmente, los datos se volcaron en una hoja de datos del programa SPSS® para su posterior análisis. Se realizó asimismo un control de calidad de este proceso de forma similar al previamente descrito.

4.5. Variables

a) Variables principales

Entre estas se encuentran las variables con las que se pretenden dar respuesta a los objetivos del estudio y hacen referencia a la viabilidad de las glándulas paratiroides, la hipocalcemia postoperatoria y la función paratiroidea postoperatoria.

- Escala de viabilidad global: suma de la valoración individual de la viabilidad de cada una de las cuatro glándulas paratiroides de cada paciente según una escala cualitativa ordinal de tres valores (devascularizada (0), isquémica (1) o bien vascularizada (2)). El rango de la puntuación obtenida en esta escala sería de 0 a 8 puntos.

Ecuación para el cálculo de la escala de viabilidad global

$$\text{Escala de viabilidad global} = \sum \text{Valoración individual de la viabilidad de cada glándula paratiroides}$$

Por ejemplo, en un paciente en el que se catalogase una de las glándulas paratiroides como bien vascularizadas (1 x 2), una como isquémicas (1 x 1) y dos como devascularizadas (2 x 0), la puntuación en la escala de viabilidad global sería de 3.

La valoración individual de cada glándula paratiroides que se utilizó para el cálculo de esta escala fue la que mostró mayor unanimidad entre los tres observadores en la primera sesión de valoración.

- Hipocalcemia postoperatoria: concentración de calcio total corregido por concentración de albúmina inferior a 8 mg/dl a las 24 horas de la intervención.

**Ecuación para el cálculo del calcio total
corregido por concentración de albúmina**

$$[\text{Ca}]_{\text{alb}} \text{ (mg/dl)} = [\text{Ca}] \text{ (mg/dl)} + 0,8 \times (4 - [\text{Alb}] \text{ (g/dl)})$$

- Función paratiroidea: se evaluó mediante dos parámetros:
 - Concentración de PTH ([PTH]): el límite inferior de normalidad que definió el hipoparatiroidismo postoperatorio fue 15 pg/ml.
 - Descenso relativo de la concentración de PTH postoperatoria ($\Delta\%[\text{PTH}]$).

**Ecuación para el cálculo del descenso relativo
de la concentración de PTH postoperatoria**

$$\Delta\%[\text{PTH}] \text{ (\%)} = \frac{[\text{PTH}]_0 \text{ (pg/ml)} - [\text{PTH}]_x \text{ (pg/ml)}}{[\text{PTH}]_0 \text{ (pg/ml)}}$$

Cada uno de estos parámetros se obtuvo para cada uno de los tiempos de determinación de PTH (Tabla 1).

La concentración mínima de PTH ([PTH]_{mín.}) postoperatoria representa la mínima concentración de PTH de entre todas las determinaciones postoperatorias de cada paciente. El descenso relativo máximo de PTH postoperatoria ($\Delta\%[\text{PTH}]_{\text{máx.}}$) representa el máximo descenso relativo de entre todas las determinaciones postoperatorias de cada paciente.

b) Variables secundarias

– Datos administrativos:

- Número de identificación del paciente.
- Hospital de inclusión (Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena, Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia).
- Fecha de ingreso hospitalario.
- Fecha de alta hospitalaria.
- Tiempo de estancia hospitalaria: diferencia en días entre la fecha de ingreso y de alta.

– Datos demográficos y clínicos del paciente:

- Sexo (hombre, mujer).
- Edad del paciente en el momento de la intervención en años.
- Peso corporal (kg).
- Altura (cm).
- Índice de masa corporal (IMC): peso (kg) dividido entre la altura (m) al cuadrado.
- Riesgo anestésico del paciente según la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA I, II, III, IV).

- Datos relacionados con la glándula tiroides y patología tiroidea:
 - Tamaño de la glándula tiroides según técnicas de imagen (normal, aumentado).
 - Localización de la glándula tiroides (cervical, intratorácico).
 - Estado funcional tiroideo (hipotiroidismo, normal, hipertiroidismo).
 - Tratamiento sustitutivo hormonal tiroideo (sí, no).
 - Tratamiento antitiroideo (sí, no).

- Datos de laboratorio:
 - Creatinina (mg/dl).
 - Hemoglobina (g/dl).
 - Albúmina (g/dl).
 - Potasio (mEq/l).
 - Magnesio (mEq/l).
 - Fósforo (mg/dl).
 - TSH (mU/l).
 - Tiroxina libre (mg/dl).
 - Vitamina D (ng/ml).

- Datos relacionados con la intervención:
 - Fecha de la intervención.
 - Duración de la intervención: diferencia en minutos entre el inicio y el fin de la intervención.

- Datos relacionados con las glándulas paratiroides:
 - Identificación (sí, no).
 - Aspecto visual según criterio del cirujano principal (normal, isquémica, devascularizada) (Figura 9).
 - Autotrasplante (sí, no).

- Datos relacionados con la angiografía intraoperatoria con verde de indocianina:
 - Duración de la angiografía: diferencia en minutos entre el inicio y el fin de la angiografía.

- Datos relacionados con el postoperatorio y seguimiento:
 - Síntomas de hipocalcemia (sí, no).
 - Efectos adversos del verde de indocianina (sí, no).
 - Necesidad de tratamiento (calcio y vitamina D) (sí, no).

4.6. Análisis estadístico

Se testó la distribución normal de las variables cuantitativas continuas con la prueba Kolmogorov-Smirnov. Las variables normales se expresaron como media \pm desviación estándar y las no normales como mediana [rango intercuartílico]. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencia absoluta y porcentaje. Los intervalos de confianza (IC) se calcularon al 95%.

En función del desarrollo o no de hipocalcemia postoperatoria, se compararon las características basales de los pacientes mediante la prueba de la t de student o de la U de Mann Whitney para las variables cuantitativas y prueba de la X^2 o el test exacto de Fisher para las cualitativas.

La capacidad de la escala de viabilidad global para predecir hipocalcemia (objetivo principal) se evaluó mediante el cálculo del área bajo la curva (ABC) de característica operativa del receptor (ROC). El valor del ABC varía entre 0,5 y 1, indicando un valor próximo a 0,5 una capacidad predictiva baja y un valor próximo a 1 una capacidad predictiva elevada. A partir de la curva ROC se calcularon el resto de los parámetros de validación (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo) para puntos de corte diferentes de la escala de viabilidad global, así como el punto de corte de máxima sensibilidad y especificidad (índice de Youden) (objetivo secundario). La calibración del modelo se evaluó a través de la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow (100).

Además, se analizó la capacidad predictiva de otros modelos de predicción de hipocalcemia basados en un número mínimo de glándulas paratiroides bien

vascularizadas o devascularizadas mediante el cálculo de las ABCs. Finalmente, se compararon las capacidades predictivas de dichos modelos y de la escala de viabilidad global mediante la comparación de las ABCs usando el test de Delong (101).

Los indicadores de la función paratiroidea tras la tiroidectomía total fueron la concentración de PTH y el descenso relativo de la concentración de PTH. En los análisis que evaluaron la relación de la escala de viabilidad global con la función paratiroidea residual (objetivo secundario), se utilizaron tanto el valor de dichos parámetros en cada uno de los tiempos de determinación de PTH (Tabla 1), así como el valor postoperatorio mínimo y máximo (respectivamente) de ambos parámetros. Se realizaron dos tipos de análisis:

1. La correlación entre la escala de viabilidad global y la concentración de PTH y el descenso relativo de la concentración de PTH tras la intervención se evaluó mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Spearman (ρ , ρ). El signo de este coeficiente indica el tipo de relación (positivo: directa, y negativo: indirecta); mientras que su valor, la magnitud de la relación. Dicha magnitud se gradúa según la clasificación propuesta por Evans (102).

Tabla 2. Escala cualitativa de magnitud de correlación entre dos variables cuantitativas según Evans.

Valor del coeficiente de correlación	Magnitud de la correlación
0,00 – 0,20	Muy débil
0,21 – 0,40	Débil
0,41 – 0,60	Moderada
0,61 – 0,80	Fuerte
0,81 – 1,00	Muy fuerte

2. Dividiendo la población en dos grupos en función del punto de máxima capacidad discriminativa de hipocalcemia de la escala de viabilidad global obtenido en el análisis de la curva ROC, se comparó la concentración de PTH y el descenso relativo máximo de la concentración de PTH.

Por último, la reproducibilidad de la evaluación de la viabilidad de las glándulas paratiroides mediante angiografía con verde de indocianina (objetivo secundario) se evaluó mediante el análisis de la concordancia intra- e interobservador a través del cálculo del coeficiente de Kappa ponderado (lineal). El nivel de concordancia se graduó según la clasificación de Landis y Koch (103).

Tabla 3. Escala cualitativa de concordancia según Landis y Koch.

Valor de Kappa	Grado de concordancia
0,00 – 0,20	Baja
0,21 – 0,40	Aceptable
0,41 – 0,60	Moderada
0,61 – 0,80	Buena
0,81 – 1,00	Casi perfecta

Para todos los análisis se consideró como significativo un valor de p inferior a 0,05. Se utilizó el paquete estadístico SPSS en su versión 22.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) y el programa para análisis epidemiológico de datos Epidat (Versión 4.2, julio 2016. Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia, España; Organización Panamericana de la Salud (OPS-OMS); Universidad CES, Colombia. Disponible en: <http://www.sergas.es/Saude-publica/EPIDAT>).

4.7. Aspectos éticos

El estudio se desarrolló sin modificar ni interferir en el proceso asistencial normal de cada paciente, más allá de la realización de la angiografía intraoperatoria con verde de indocianina y algunas de las determinaciones analíticas postoperatorias.

Las decisiones sobre el manejo de cada paciente quedaron a criterio del médico responsable, sin limitación de ningún tipo por la participación en el presente estudio. La posibilidad de participación en el estudio fue voluntaria y todos los pacientes otorgaron su consentimiento por escrito mediante la firma de un Documento de Consentimiento Informado tanto para la administración de verde de indocianina como para la obtención de los datos pertinentes.

La obtención, archivo y uso de la información personal de los pacientes se hizo de acuerdo con la legislación vigente en España (Ley Orgánica 15/1999 del 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal).

5. Resultados

5.1. Población de estudio

a) Número de glándulas paratiroides identificadas por paciente

De los 39 pacientes incluidos, en 32 (82%) se identificaron correctamente las cuatro glándulas paratiroides y fueron los pacientes en los que pudo calcularse la escala de viabilidad global objeto de estudio y la que se considerará como la población de estudio en adelante si no se especifica lo contrario (Tabla 4). No se realizó autotrasplante en ningún paciente. En total no fueron identificadas 8 glándulas paratiroides, siendo la inferior izquierda la que con mayor frecuencia no fue identificada (Tabla 5). Sólo en un paciente se identificó una glándula paratiroides en la pieza quirúrgica extirpada.

Tabla 4. Número de glándulas paratiroides identificadas por paciente.

	n = 39
4 glándulas paratiroides	32 (82)
3 glándulas paratiroides	6 (15)
2 glándulas paratiroides	1 (3)
1 glándula paratiroides	0 (0)

Los datos se expresan como frecuencia absoluta (porcentaje).

Tabla 5. Localización de las glándulas paratiroides no identificadas.

	n = 8
Glándula paratiroides superior derecha	0 (0)
Glándula paratiroides inferior derecha	2 (25)
Glándula paratiroides superior izquierda	1 (13)
Glándula paratiroides inferior izquierda	5 (63)

Los datos se expresan como frecuencia absoluta (porcentaje).

b) Características basales de la población de estudio

La población de estudio estuvo formada por 32 pacientes, en mayor porcentaje mujeres (88%) y con una edad media de 53 ± 16 años (Tabla 6).

Tabla 6. Características basales de la población de estudio.

	n = 32
Edad (años)	53 \pm 16
Sexo (mujer)	28 (88)
IMC (kg/m ²)	28 \pm 4
ASA \geq III	8 (25)
Glándula tiroides (función)	
Normal	14 (44)
Hipotiroidismo	3 (9)
Hipertiroidismo	15 (47)
Glándula tiroides (morfología)	
Tamaño (aumentado)	22 (69)
Localización (intratorácico)	5 (16)
Laboratorio (preoperatorio)	
Creatinina (mg/dl)	0,7 \pm 0,2
Hemoglobina (g/dl)	14,4 [12,7-15,1]
Calcio total corregido (mg/dl)	9,2 \pm 0,3
Potasio (mEq/l)	4,7 \pm 0,3
Magnesio (mEq/l)	2,0 \pm 0,1
Fosforo (mg/dl)	3,2 \pm 0,4
TSH (mU/l)	1,2 [0,3-3,0]
Tiroxina libre (mg/dl)	1,1 [1,1-1,3]
Vitamina D (ng/ml)	20 [17-29]
PTH (ng/ml)	48,9 \pm 4,4

Los datos se expresan como frecuencia absoluta (porcentaje), media \pm desviación estándar y mediana [rango intercuartílico]. Riesgo anestésico según la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA), hormona paratiroidea (PTH), índice de masa corporal (IMC), tirotropina (TSH).

5.2. Viabilidad de las glándulas paratiroides según la angiografía con verde de indocianina

Según la valoración de la viabilidad de las glándulas paratiroides basada en la angiografía con verde de indocianina, 41 (32%) glándulas paratiroides fueron catalogadas como bien vascularizadas, 55 (43%) como isquémicas y 32 (25%) como devascularizadas (Tabla 7).

Tabla 7. Valoración de la viabilidad de las glándulas paratiroides según la angiografía con verde de indocianina.

	Glándulas paratiroides				
	Total n = 128	Derechas		Izquierdas	
		Superiores n = 32	Inferiores n = 32	Superiores n = 32	Inferiores n = 32
Bien vascularizadas	41 (32)	10 (31)	13 (41)	9 (8)	9 (28)
Isquémica	55 (43)	15 (47)	13 (41)	15 (47)	12 (38)
Devascularizada	32 (25)	7 (22)	6 (19)	8 (25)	11 (34)

Los datos se expresan como frecuencia absoluta (porcentaje).

a) Categorización según el número de glándulas paratiroides bien vascularizadas o devascularizadas

Un total de 6 (19%) pacientes no presentó ninguna de las glándulas paratiroides bien vascularizadas, mientras que 26 (81%) presentaron al menos una bien vascularizada. Un total de 11 (34%) pacientes no presentó ninguna glándula paratiroides devascularizada y 21 (66%) presentaron al menos una devascularizada (Tabla 8).

Tabla 8. Número de pacientes en función del número de glándulas paratiroides bien vascularizadas o devascularizadas según la angiografía intraoperatoria con verde de indocianina.

	Glándulas paratiroides bien vascularizadas (n = 32)	Glándulas paratiroides devascularizadas (n = 32)
Ninguna	6 (19)	11 (34)
Al menos 1	26 (81)	21 (66)
Al menos 2	11 (34)	9 (28)
Al menos 3	3 (9)	3 (9)
Todas	2 (1)	0 (0)

Los datos se expresan como frecuencia absoluta (porcentaje).

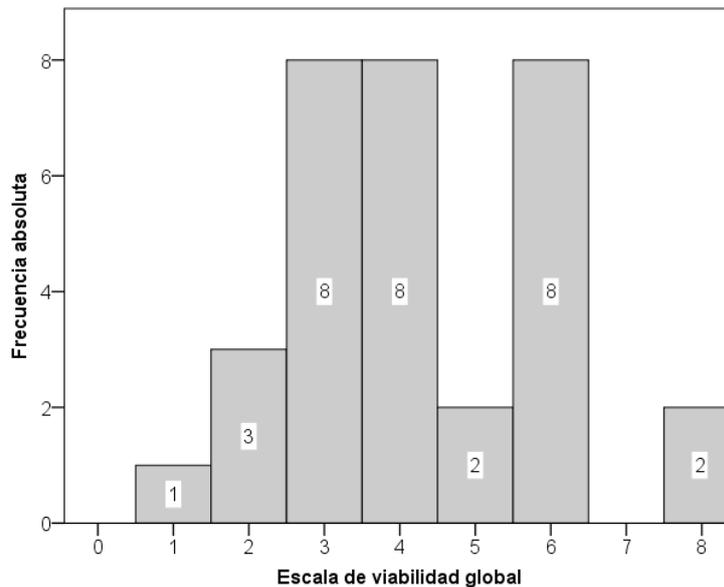
b) Categorización según la evaluación conjunta del estado de viabilidad de las cuatro glándulas paratiroides

La escala de viabilidad global se obtuvo de la suma de la viabilidad individual de cada una de las cuatro glándulas paratiroides de cada paciente.

La distribución de los pacientes según la puntuación obtenida en la escala de viabilidad global se muestra en la Figura 10. No hubo ningún paciente con una puntuación de 0 ni de 7.

La mediana de la puntuación en la escala de viabilidad global fue 4,0 [3,0 – 6,0] y la media de $4,3 \pm 1,7$.

Figura 10. Distribución de los pacientes según la puntuación obtenida en la escala de viabilidad global.



5.3. Hipocalcemia postoperatoria

Un total de 6 pacientes (19%) presentaron hipocalcemia postoperatoria y recibieron tratamiento estándar para la misma. Sólo uno de los casos presentó síntomas leves de hipocalcemia (parestesias distales) que se resolvieron a las 24 horas de iniciado el tratamiento.

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en las características basales entre los pacientes que presentaron hipocalcemia postoperatoria y los que no, incluidas las concentraciones basales de calcio sérico total, PTH y vitamina D (Tabla 9).

Tabla 9. Características basales en pacientes con y sin hipocalcemia postoperatoria.

	Hipocalcemia postoperatoria		Valor de P
	Si (n = 6)	No (n = 26)	
Edad (años)	43 ± 18	55 ± 15	0,098
Sexo (mujer)	6 (100)	22 (85)	0,566
IMC (kg/m ²)	26 ± 2	29 ± 5	0,216
ASA ≥ III	0 (0)	8 (32)	0,298
Glándula tiroides (función)			
Normal	1 (17)	13 (50)	
Hipotiroidismo	1 (17)	2 (8)	0,321
Hipertiroidismo	4 (67)	11 (42)	
Glándula tiroides (morfología)			
Tamaño (aumentado)	5 (84)	17 (65)	0,637
Localización (intratorácico)	2 (33)	3 (11)	0,228
Laboratorio (preoperatorio)			
Creatinina (mg/dl)	0,6 ± 0,1	0,7 ± 0,2	0,403
Hemoglobina (g/dl)	15 [12,6-15,3]	13,8 [12,7-15,1]	0,375
Calcio total corregido (mg/dl)	9,1 ± 0,1	9,3 ± 0,3	0,160
Potasio (mEq/l)	4,7 ± 0,2	4,7 ± 0,3	0,867
Magnesio (mEq/l)	2,0 ± 0,1	2,0 ± 0,1	0,430
Fosforo (mg/dl)	3,3 ± 0,3	3,2 ± 0,5	0,744
TSH (mU/l)	1,7 [0,2-3,2]	1,2 [0,4-2,8]	0,920
Tiroxina libre (mg/dl)	1,3 [1,0-1,5]	1,1 [1,1-1,2]	0,349
Vitamina D (ng/ml)	22 [12-28]	20 [18-32]	0,582
PTH (ng/ml)	58 ± 14	47 ± 22	0,227

Los datos se expresan como frecuencia absoluta (porcentaje), media ± desviación estándar y mediana [rango intercuartílico]. Riesgo anestésico según la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA), hormona paratiroidea (PTH), índice de masa corporal (IMC), tirotropina (TSH).

5.4. Viabilidad de las glándulas paratiroides e hipocalcemia postoperatoria

La viabilidad de las glándulas paratiroides según la angiografía con verde de indocianina en los 6 pacientes con hipocalcemia postoperatoria se muestra en la Tabla 10. En 3 pacientes no se observó ninguna glándula paratiroides bien vascularizada y 1 paciente presentó exclusivamente una glándula paratiroides isquémica, siendo el resto catalogadas como devascularizadas.

Tabla 10. Aspecto de las glándulas paratiroides según la angiografía con verde de indocianina en pacientes con hipocalcemia postoperatoria.

	Número de glándulas paratiroides		
	Bien vascularizadas	Isquémicas	Devascularizadas
Paciente 1	1	0	3
Paciente 2	1	1	2
Paciente 3	0	1	3
Paciente 4	1	2	1
Paciente 5	0	3	1
Paciente 6	0	2	2

De entre todos los pacientes estudiados, en 6 (19%) no hubo ninguna glándula paratiroides bien vascularizada, y de éstos un 50% presentó hipocalcemia postoperatoria. Esta incidencia se redujo al 11% en aquellos con al menos una glándula paratiroides bien vascularizada. Ninguno de los pacientes con al menos dos glándulas paratiroides bien vascularizadas presentó hipocalcemia postoperatoria (Tabla 11).

Tabla 11. Incidencia de hipocalcemia postoperatoria según el número de glándulas paratiroides bien vascularizadas en la angiografía intraoperatoria con verde de indocianina.

Glándulas paratiroides bien vascularizadas	Número de pacientes	Número de pacientes con hipocalcemia postoperatoria	Incidencia de hipocalcemia postoperatoria
Ninguna	6	3	50 %
Al menos 1	26	3	11 %
Al menos 2	11	0	0 %
Al menos 3	3	0	0 %
Todas	2	0	0 %

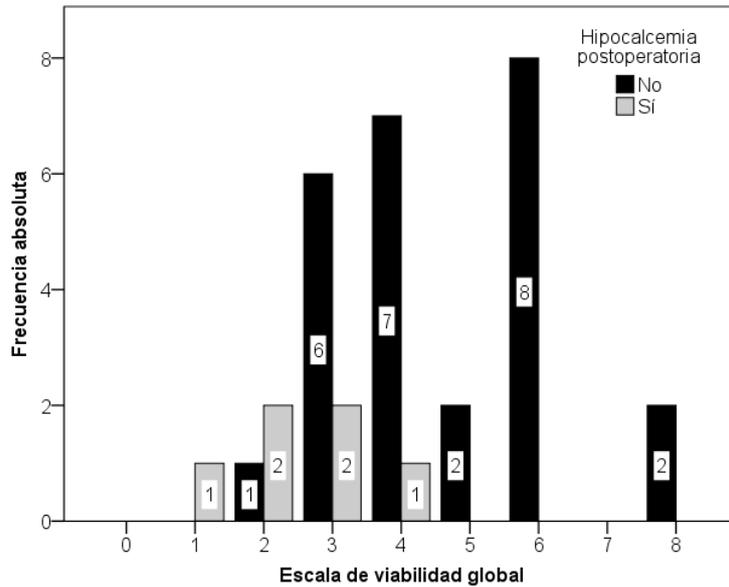
Ninguno de los pacientes en los que no se observó ninguna glándula paratiroides devascularizada desarrolló hipocalcemia postoperatoria. La incidencia de hipocalcemia postoperatoria aumentó conforme aumentaba el número mínimo de glándulas paratiroides devascularizadas (Tabla 12).

Tabla 12. Incidencia de hipocalcemia postoperatoria según el número de glándulas paratiroides devascularizadas en la angiografía intraoperatoria con verde de indocianina.

Glándulas paratiroides devascularizadas	Número de pacientes	Número de pacientes con hipocalcemia postoperatoria	Incidencia hipocalcemia postoperatoria
Ninguna	11	0	0 %
Al menos 1	21	6	28 %
Al menos 2	9	5	56 %
Al menos 3	3	2	67 %
Todas	0	-	-

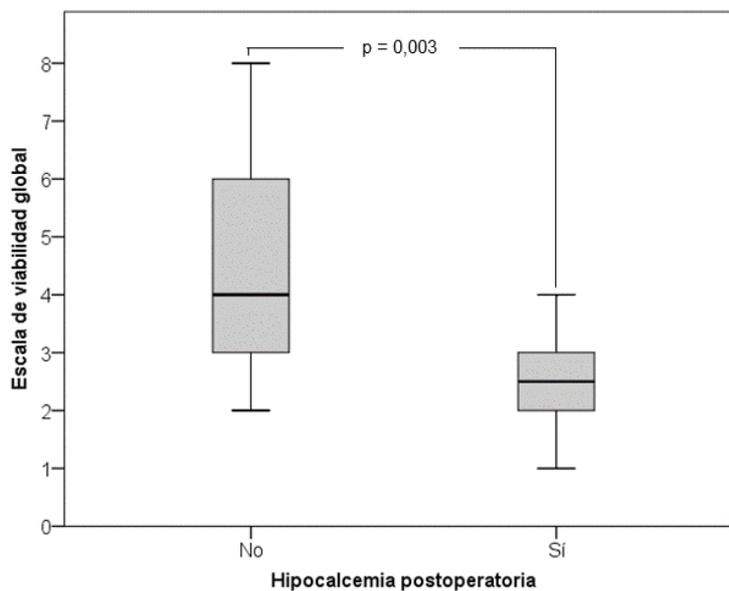
En la Figura 11 se representa la distribución de los pacientes con y sin hipocalcemia postoperatoria en función de la puntuación obtenida en la escala de viabilidad global.

Figura 11. Distribución de pacientes con y sin hipocalcemia postoperatoria en función de la puntuación obtenida en la escala de viabilidad global.



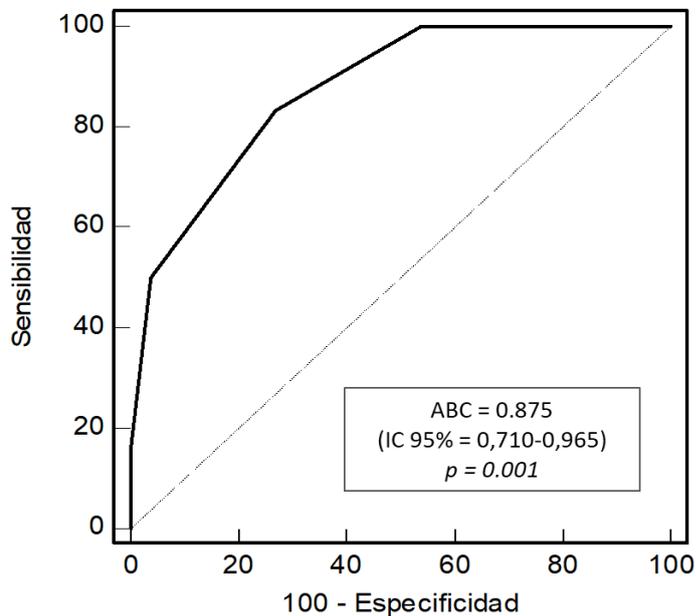
Los pacientes que presentaron hipocalcemia postoperatoria comparados con los que no, tuvieron una puntuación en la escala de viabilidad global estadísticamente inferior (2,5 [1,8 – 3,3] vs. 4,0 [3,0 – 6,0]; $p = 0,003$) (Figura 12).

Figura 12. Escala de viabilidad global en pacientes con y sin hipocalcemia postoperatoria.



El análisis de la curva ROC (Figura 13) construida para evaluar la capacidad predictiva de hipocalcemia postoperatoria de la escala de viabilidad global mostró que dicha escala tenía un buen rendimiento para este propósito, con un ABC de 0,875 (IC95%=0,710–0,965; $p=0.001$). La calibración de la escala fue adecuada según la prueba de Hosmer-Lemeshow ($p=0,985$).

Figura 13. Curva ROC de la escala de viabilidad global para la predicción de hipocalcemia postoperatoria.



El valor de la escala de viabilidad global con máxima sensibilidad y especificidad para la discriminación entre pacientes con y sin hipocalcemia postoperatoria fue 3. Una puntuación en la escala de viabilidad global ≤ 3 tuvo una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo para la predicción de hipocalcemia postoperatoria de 83%, 73%, 42% y 95%; respectivamente.

En la Tabla 13 se muestran los parámetros de validación de la escala de viabilidad global para la discriminación entre pacientes con y sin hipocalcemia postoperatoria usando diferentes puntos de corte.

Tabla 13. Parámetros de validación de la escala de viabilidad global para la discriminación entre pacientes con y sin hipocalcemia postoperatoria.

Punto de corte en la escala de viabilidad global	S (IC 95%)	E (IC 95%)	VPP (IC 95%)	VPN (IC 95%)
≤ 1	16 (0-64)	100 (87-100)	100 (3-100)	84 (66-95)
≤ 2	50 (12-88)	96 (80-100)	75 (13-100)	89 (72-98)
≤ 3	83 (36-100)	73 (52-88)	42 (15-72)	95 (75-100)
≤ 4	100 (54-100)	46 (27-67)	30 (12-54)	100 (74-100)

Los valores se expresan en %. Especificidad (E), intervalo de confianza al 95% (IC 95%), sensibilidad (S), valor predictivo negativo (VPN), valor predictivo positivo (VPP).

La capacidad predictiva de hipocalcemia postoperatoria utilizando criterios basados en un número mínimo de glándulas paratiroides bien vascularizadas o devascularizadas fue inferior a la de la escala de viabilidad global (Tabla 14).

Tabla 14. Capacidad predictiva de hipocalcemia postoperatoria en función del número mínimo de glándulas paratiroides bien vascularizadas o devascularizadas.

Glándulas paratiroides	ABC (IC 95%)	Valor de P	Valor de P*
≥ 1 bien vascularizada	0,692 (0,505-0,843)	0,082	0,086
≥ 2 bien vascularizadas	0,712 (0,525-0,857)	<0,001	0,026
≥ 1 devascularizada	0,712 (0,525-0,857)	<0,001	0,028
≥ 2 devascularizadas	0,737 (0,552-0,876)	0,035	0,060

Área bajo la curva (ABC), intervalo de confianza al 95% (IC 95%). * Valor de P para la comparación con el ABC de la escala de viabilidad global.

5.5. Función paratiroidea postoperatoria

En la población del estudio, la media de la concentración mínima de PTH postoperatoria y del descenso relativo máximo de la concentración de PTH postoperatoria fue de 24 ± 18 pg/ml y $49 \pm 30\%$, respectivamente. Un total de 11 pacientes (34%) presentaron una concentración mínima de PTH < 15 pg/ml. En 10 de ellos la concentración de PTH se normalizó en el primer mes, mientras que en 1 se produjo a los 4 meses (todos los casos fueron por tanto hipoparatiroidismos transitorios). En la Tabla 15 se muestra la concentración media de PTH y el descenso relativo medio de la concentración de PTH para cada uno de los tiempos de determinación de PTH. Respecto al valor basal, se produjo un descenso estadísticamente significativo en la concentración de PTH tras la intervención, desapareciendo esta diferencia al mes.

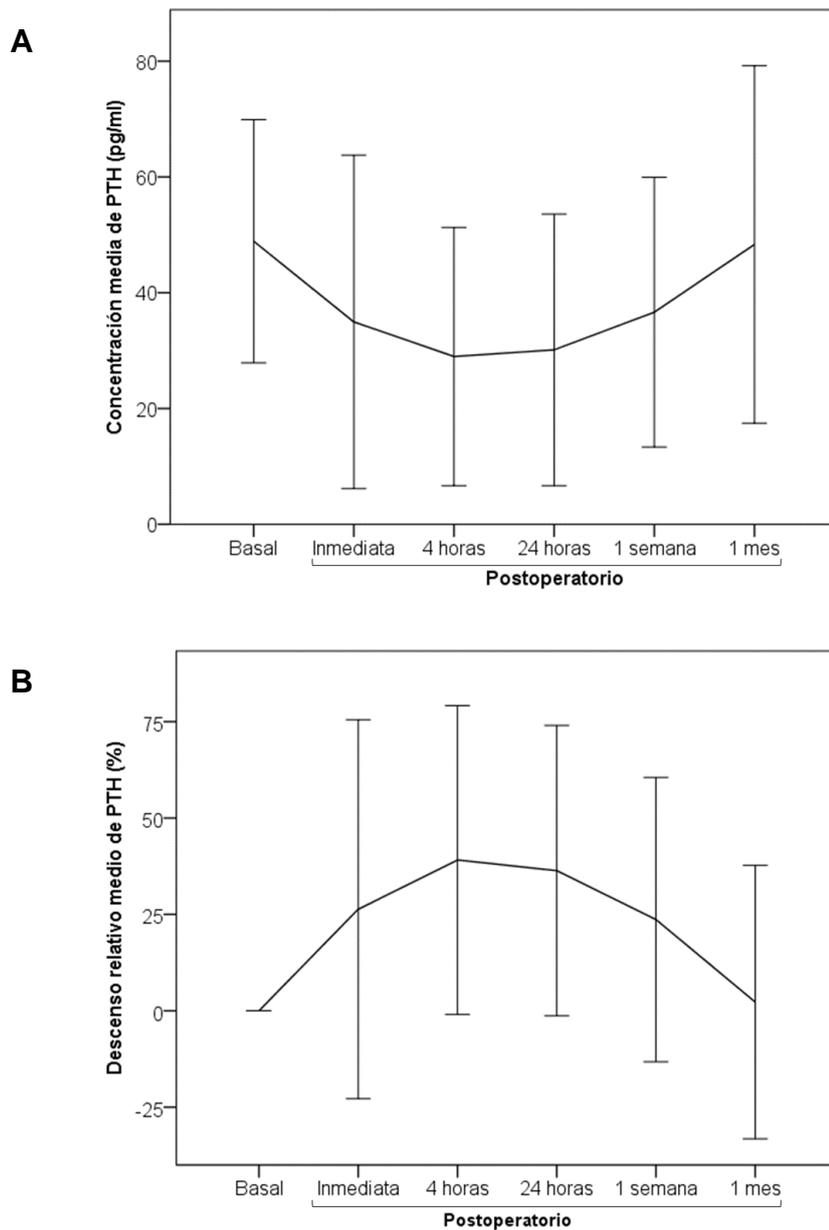
Tabla 15. Media de la concentración de PTH y del descenso relativo de la concentración de PTH en la población del estudio en cada uno de los tiempos de determinación de PTH tras la intervención.

Tiempo de determinación	[PTH] (pg/ml)	Valor de P*	$\Delta\%$ [PTH] (%)
Basal	48 ± 21		-
Postoperatorio			
- Inmediato	35 ± 29	0,007	26 ± 49
- 4 horas	29 ± 22	$<0,001$	39 ± 40
- 24 horas	30 ± 23	$<0,001$	36 ± 37
- 1 semanas	37 ± 23	0,001	24 ± 37
- 1 mes	48 ± 31	0,743	2 ± 35

Los datos se expresan como media \pm desviación estándar. [PTH]= concentración de hormona paratiroidea (PTH). $\Delta\%$ [PTH] = descenso relativo de la concentración de PTH. * Valor de P para la comparación respecto al valor basal de PTH (prueba t-student para muestras emparejadas).

En la Figura 14 puede observarse gráficamente como la mínima concentración media de PTH y el máximo descenso relativo medio de la concentración de PTH se produjo a las 4 horas de la intervención.

Figura 14. Media de la concentración de PTH y del descenso relativo de la concentración de PTH en la población del estudio en cada uno de los tiempos de determinación de PTH tras la intervención.



Se representa el valor medio \pm desviación estándar (barras verticales).

5.6. Viabilidad de las glándulas paratiroides y función paratiroidea postoperatoria

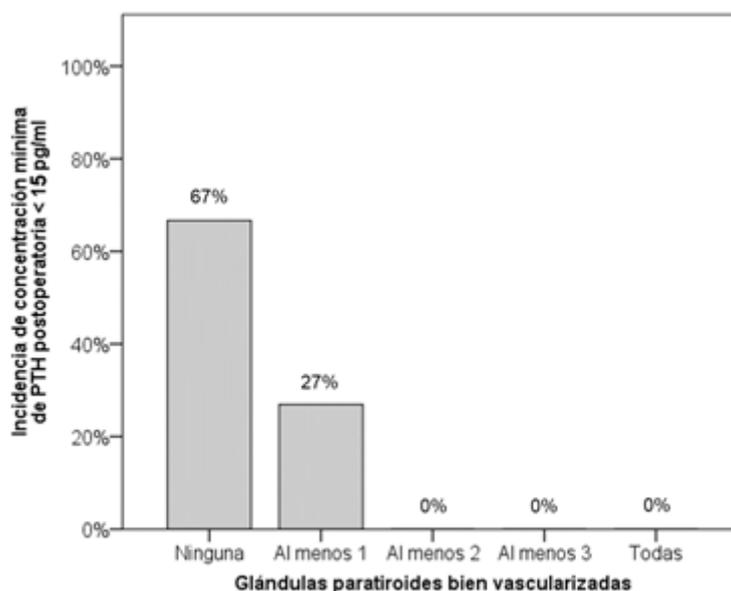
La incidencia de concentración mínima de PTH postoperatoria < 15 pg/ml entre los pacientes con al menos una o dos glándula paratiroides bien vascularizada fue del 27% y del 0%, respectivamente (Tabla 16 y Figura 15).

Tabla 16. Incidencia de concentración mínima de PTH postoperatoria < 15 pg/ml según el número de glándulas bien vascularizadas en la angiografía con verde de indocianina.

Glándulas paratiroides bien vascularizadas	Número de pacientes	Número de pacientes con $[PTH]_{\text{mín.}} < 15 \text{ pg/ml}$	Incidencia de $[PTH]_{\text{mín.}} < 15 \text{ pg/ml}$
Ninguna	6	4	67 %
Al menos 1	26	7	27 %
Al menos 2	11	0	0 %
Al menos 3	3	0	0 %
Todas	2	0	0 %

$[PTH]_{\text{mín.}}$ = concentración mínima de hormona paratiroidea (PTH) postoperatoria.

Figura 15. Incidencia de concentración mínima de PTH postoperatoria < 15 pg/ml según el número de glándulas bien vascularizadas en la angiografía con verde de indocianina.



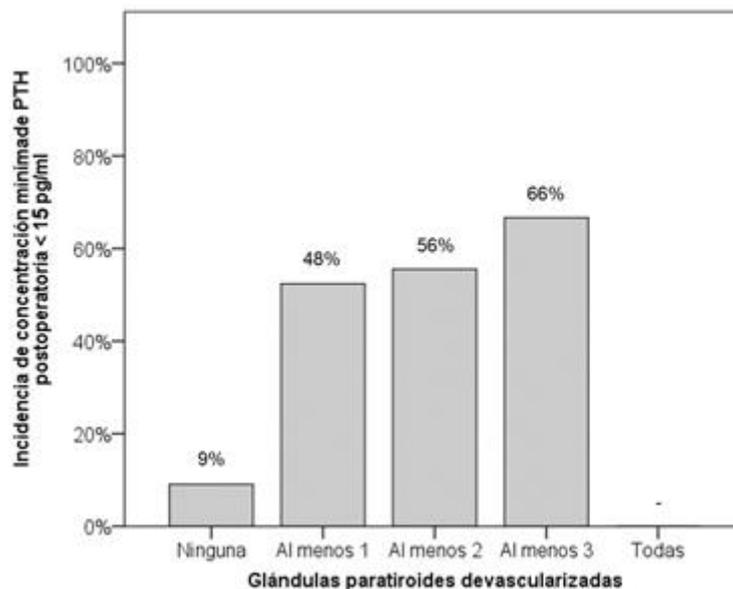
Sólo 1 paciente de los 11 en los que no se observó ninguna glándula paratiroides devascularizada presentó una concentración mínima de PTH postoperatoria < 15 pg/ml. La incidencia de una concentración mínima de PTH postoperatoria < 15 pg/ml aumentó conforme se incrementaba el número de glándulas paratiroides devascularizadas (Tabla 17 y Figura 16).

Tabla 17. Incidencia de concentración mínima de PTH postoperatoria < 15 pg/ml según el número de glándulas devascularizadas en la angiografía con verde de indocianina.

Glándulas paratiroides devascularizadas	Número de pacientes	Número de pacientes con $[PTH]_{\text{mín.}} < 15 \text{ pg/ml}$	Incidencia de $[PTH]_{\text{mín.}} < 15 \text{ pg/ml}$
Ninguna	11	1	9 %
Al menos 1	21	10	48 %
Al menos 2	9	5	56 %
Al menos 3	3	2	66 %
Todas	0	-	-

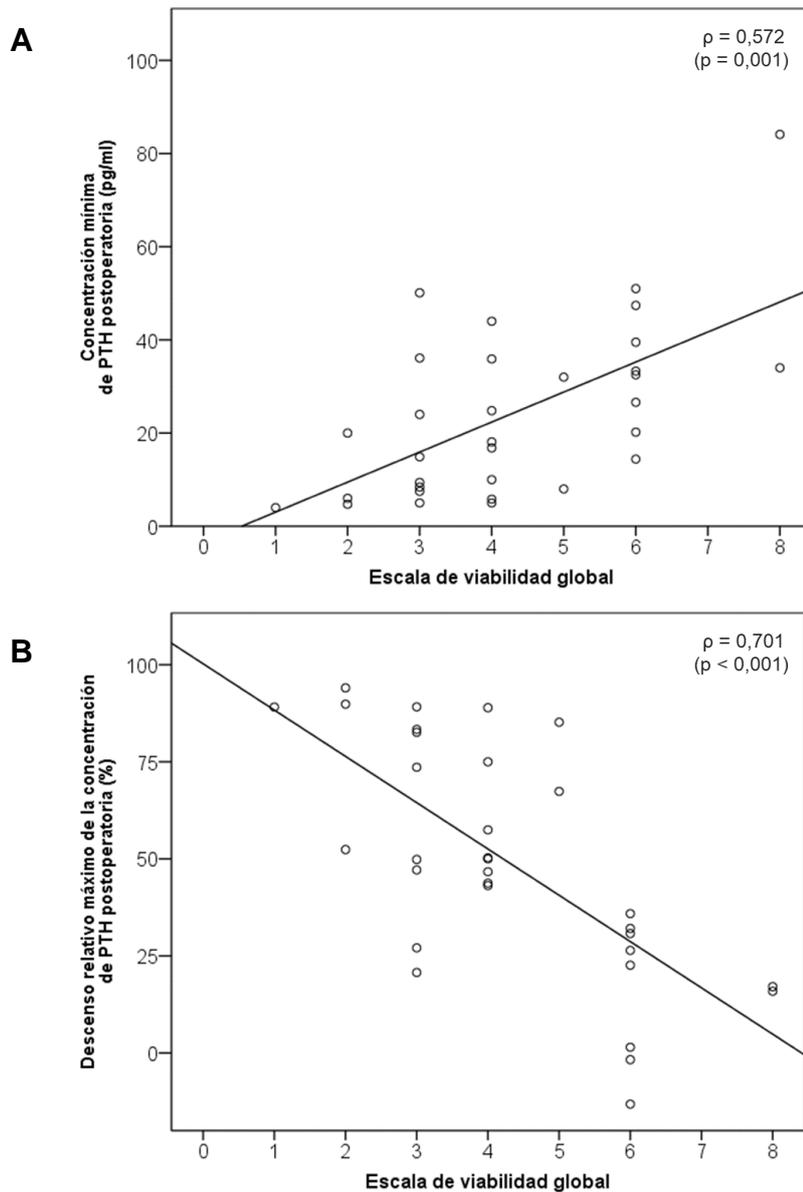
$[PTH]_{\text{mín.}}$ = concentración mínima de hormona paratiroidea (PTH) postoperatoria.

Figura 16. Incidencia de concentración mínima de PTH postoperatoria < 15 pg/ml según el número de glándulas devascularizadas en la angiografía con verde de indocianina.



La escala de viabilidad global mostró una correlación directa moderada con la concentración mínima de PTH postoperatoria ($\rho=0,572$; $p=0,001$) (Figura 17A) y una correlación indirecta fuerte con el descenso relativo máximo de la concentración de PTH postoperatoria ($\rho= -0,701$; $p<0,001$) (Figura 17B).

Figura 17. Correlación entre la escala de viabilidad global y la concentración mínima de PTH postoperatoria (A) y descenso relativo de la concentración de PTH postoperatoria (B).



ρ = coeficiente de correlación de Spearman.

Al analizar la correlación de la escala de viabilidad global y la concentración de PTH o el descenso relativo de la concentración de PTH en cada uno de los tiempos de la determinación de PTH, se observó como el valor más alto del coeficiente de correlación se obtuvo en ambos casos a las 4 horas de la intervención y que la correlación fue siempre de mayor magnitud para el descenso relativo de la concentración de PTH que para la concentración de PTH (Tabla 18).

Tabla 18. Correlación entre la escala de viabilidad global y la concentración de PTH o descenso relativo de la concentración de PTH en cada uno de los tiempos de determinación de PTH tras la intervención.

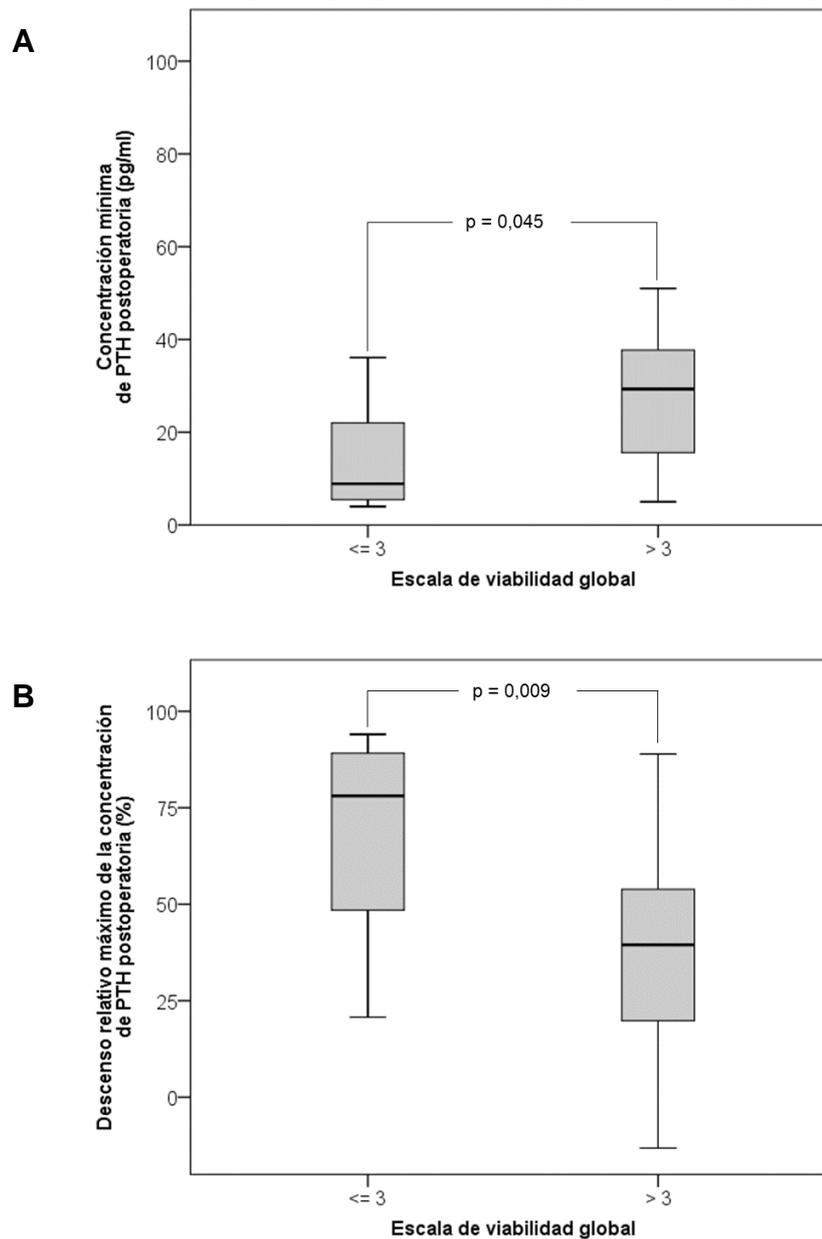
Tiempo de determinación	[PTH] (pg/ml)		$\Delta\%$ [PTH] (%)	
	ρ	Valor de P	ρ	Valor de P
- Inmediato	0,536	0,002	- 0,601	<0,001
- 4 horas	0,630	<0,001	- 0,718	<0,001
- 24 horas	0,531	0,002	- 0,647	<0,001
- 1 semanas	0,420	0,017	- 0,486	0,006
- 1 mes	0,361	0,042	- 0,554	0,005

Coeficiente de correlación de Spearman (ρ). [PTH] = concentración de hormona paratiroidea (PTH). $\Delta\%$ [PTH] = descenso relativo de la concentración de PTH.

Al dividir la población en función del punto de máxima capacidad discriminativa de la escala de viabilidad global, se observó que la incidencia de una concentración mínima de PTH postoperatoria < 15 pg/ml fue mayor de forma estadísticamente significativa en los pacientes con una puntuación en la escala de viabilidad global ≤ 3 que en los pacientes con una puntuación > 3 (64% vs. 20%; $p = 0,034$).

Del mismo modo, los pacientes con una puntuación ≤ 3 presentaron una concentración mínima de PTH postoperatoria menor (16 ± 15 pg/ml vs. 29 ± 19 pg/ml; $p=0,045$) y un descenso relativo máximo de la concentración de PTH postoperatoria mayor (67 ± 26 % vs. 39 ± 28 %; $p=0,009$) (Figura 18).

Figura 18. Concentración mínima de PTH postoperatoria (A) y descenso relativo máximo de la concentración de PTH postoperatoria (B) en función de la escala de viabilidad global.



Al comparar entre ambos grupos los valores de ambos parámetros en cada tiempo de determinación de PTH, se apreciaron diferencias desde la primera determinación postoperatoria (Tabla 19 y Tabla 20).

Tabla 19. Comparación de la concentración de PTH en función de la puntuación en la escala de viabilidad global en cada uno de los tiempos de determinación de PTH.

Concentración de PTH (pg/ml)		Escala de viabilidad global		Valor de P
		≤ 3 (n = 12)	> 3 (n = 20)	
Tiempo de determinación	Basal	49 ± 16	49 ± 23	0,965
	Postoperatorio			
	- Inmediato	21 ± 23	43 ± 29	0,046
	- 4 horas	17 ± 15	36 ± 23	0,012
	- 24 horas	20 ± 18	35 ± 24	0,090
	- 1 semanas	27 ± 15	42 ± 26	0,100
	- 1 mes	38 ± 19	57 ± 36	0,130

Los datos se expresan como media ± desviación estándar. Hormona paratiroidea (PTH).

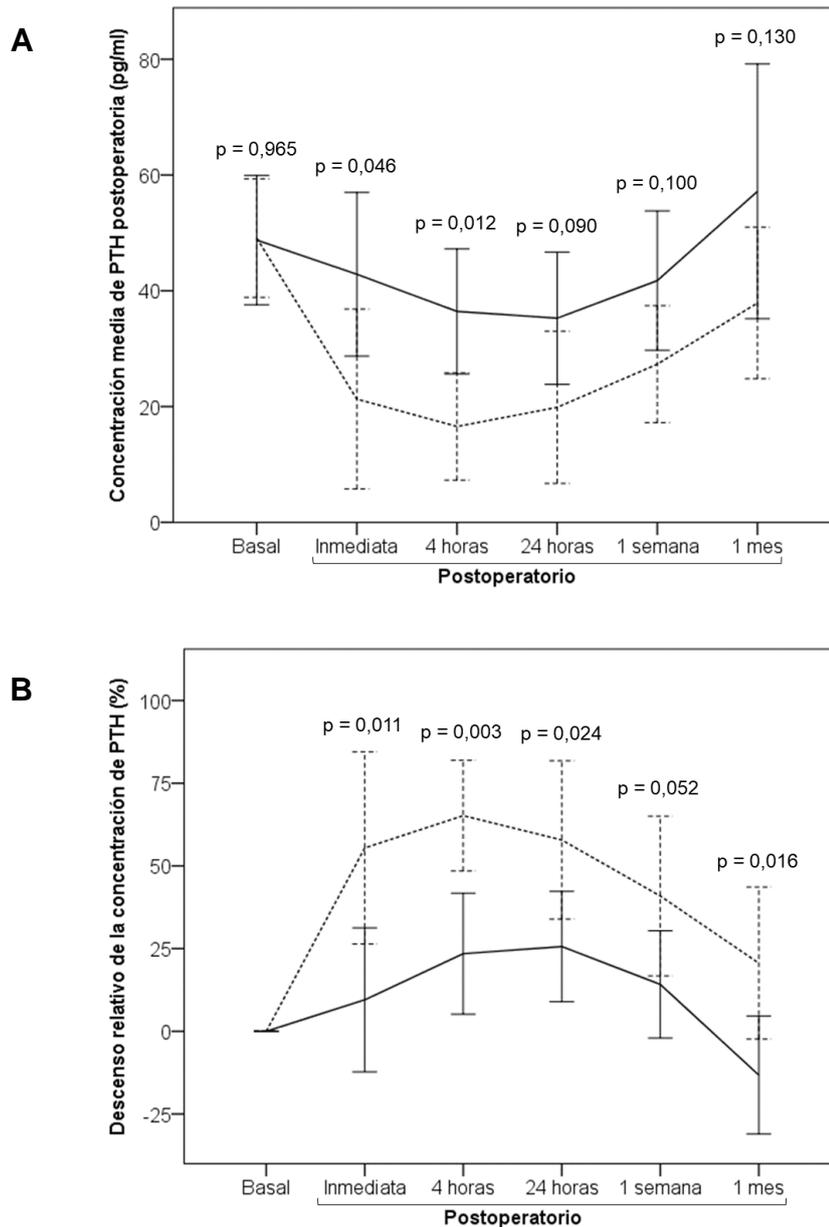
Tabla 20. Comparación del descenso relativo de PTH en función de la puntuación en la escala de viabilidad global en cada uno de los tiempos de determinación de PTH.

Descenso relativo de PTH (%)		Escala de viabilidad global		Valor de P
		≤ 3 (n = 12)	> 3 (n = 20)	
Tiempo de determinación	Basal	-	-	-
	Postoperatorio			
	- Inmediato	55 ± 43	9 ± 45	0,011
	- 4 horas	65 ± 25	23 ± 39	0,003
	- 24 horas	58 ± 33	26 ± 36	0,024
	- 1 semanas	40 ± 36	14 ± 37	0,052
	- 1 mes	21 ± 34	-13 ± 29	0,016

Los datos se expresan como media ± desviación estándar. Hormona paratiroidea (PTH).

Para ambos parámetros de función paratiroidea postoperatoria, la separación más significativa entre los grupos se produjo a las 4 horas de la intervención (Figura 19).

Figura 19. Concentración de PTH (A) y descenso relativo de la concentración de PTH (B) en función de la escala de viabilidad global en cada uno de los tiempos de determinación de PTH.



Se representa el valor medio y el intervalo de confianza al 95 para cada uno de los parámetros en los distintos tiempos de determinación en pacientes con puntuación ≤ 3 (líneas puntuadas) y > 3 (líneas sólidas) en la escala de viabilidad global.

5.7. Reproducibilidad de la valoración de la viabilidad de las glándulas paratiroides con verde de indocianina

a) Reproducibilidad intraobservador

La concordancia intraobservador en la valoración de la viabilidad de las glándulas paratiroides según la angiografía con verde de indocianina fue buena para los observadores 1 y 3 y casi perfecta para el observador 2 (Tabla 21).

Tabla 21. Concordancia intraobservador en la valoración de la viabilidad de las glándulas paratiroides según la angiografía con verde de indocianina.

	K ponderado	IC 95%
Observador 1	0,78	0,71-0,85
Observador 2	0,85	0,79-0,90
Observador 3	0,75	0,69-0,81

Intervalo de confianza al 95% (IC 95%).

b) Reproducibilidad interobservador

La concordancia interobservador fue globalmente moderada-buena (Tabla 22). Las parejas de observadores 1-3 y 2-3 obtuvieron una concordancia moderada en la primera sesión (0,58 y 0,57, respectivamente), la cual mejoró en la segunda sesión, pasando a ser una concordancia buena (0,63 y 0,64, respectivamente). La pareja de observadores 1-2 obtuvo en ambas sesiones una concordancia buena. En un total de 66 de las 128 glándulas analizadas (52%) hubo una concordancia completa entre los tres observadores.

Tabla 22. Concordancia interobservador en la valoración de la viabilidad de las glándulas paratiroides según la angiografía con verde de indocianina.

	K ponderado	IC 95%
Observadores 1 y 2 (1)	0,73	0,66-0,80
Observadores 1 y 3 (1)	0,58	0,51-0,66
Observadores 2 y 3 (1)	0,57	0,50-0,65
Observadores 1 y 2 (2)	0,71	0,63-0,78
Observadores 1 y 3 (2)	0,63	0,55-0,71
Observadores 2 y 3 (2)	0,64	0,57-0,71

Concordancia entre pareja de observadores en la primera (1) y segunda (2) sesión. Intervalo de confianza al 95% (IC 95%).

El análisis de la concordancia por categorías mostró que la menor concordancia se obtuvo en ambas sesiones en la categoría de glándulas “isquémicas / grises”, siendo mejor en las otras dos categorías (Tabla 23).

Tabla 23. Concordancia entre los tres observadores por categorías en la valoración de la viabilidad de las glándulas paratiroides según la angiografía con verde de indocianina.

Categoría	K	IC 95%
Primera sesión		
Bien vascularizadas / blancas	0,73	0,63-0,83
Isquémicas / grises	0,31	0,19-0,42
Devascularizadas / negras	0,52	0,39-0,65
Segunda sesión		
Bien vascularizadas / blancas	0,67	0,55-0,78
Isquémicas / grises	0,44	0,32-0,56
Devascularizadas / negras	0,65	0,53-0,77

Intervalo de confianza al 95% (IC 95%).

5.8. Pacientes en los que no se identificaron las cuatro glándulas paratiroides

En un total de 7 pacientes no se identificaron las cuatro glándulas paratiroides (6 mujeres y 1 varón, 50 ± 11 años). Todos los pacientes presentaron una concentración de calcio y PTH normal en la analítica preoperatoria.

En 6 de estos pacientes se identificaron tres glándulas paratiroides y en el restante sólo dos glándulas paratiroides.

La viabilidad en base a la angiografía con verde de indocianina de las glándulas paratiroides identificadas, así como la escala de viabilidad global obtenida se muestra en la Tabla 24.

Tabla 24. Valoración de la viabilidad de las glándulas paratiroides según la angiografía con verde de indocianina en los pacientes en los que no se identificaron las cuatro glándulas paratiroides.

	Número de glándulas paratiroides identificadas	Viabilidad de las glándulas paratiroides según la angiografía con verde de indocianina				EVG*
		Superior derecha	Inferior derecha	Superior izquierda	Inferior izquierda	
Paciente 1	3	2	1	2	-	5
Paciente 2	3	1	-	1	2	5
Paciente 3	3	2	0	0	-	2
Paciente 4	2	1	-	-	2	3
Paciente 5	3	1	1	2	-	4
Paciente 6	3	0	1	0	-	1
Paciente 7	3	2	2	1	-	5

* La escala de viabilidad global (EVG) se calcula sumando las puntuaciones de viabilidad obtenidas para las glándulas paratiroides identificadas. La puntuación de las glándulas paratiroides no identificadas es "0".

De estos 7 pacientes, sólo uno presentó hipocalcemia postoperatoria (Tabla 25). El nivel de calcio a las 24 horas de la intervención de este paciente fue 7,6 mg/dl, no presentó síntomas de hipocalcemia y ésta se trató según el protocolo establecido. En este paciente se identificaron tres glándulas paratiroides, siendo catalogada una como isquémica y las otras dos como devascularizadas; obteniendo por tanto una puntuación de 1 en la escala de viabilidad global.

Los 6 pacientes que no presentaron hipocalcemia postoperatoria tuvieron al menos una glándula paratiroides bien vascularizada. Además del paciente con hipocalcemia, hubo otro paciente con al menos dos glándulas paratiroides devascularizadas, pero éste no presentó hipocalcemia postoperatoria. Ninguno de los 4 pacientes con una puntuación > 3 en la escala de viabilidad global presentó hipocalcemia postoperatoria.

Tabla 25. Incidencia de hipocalcemia postoperatoria en los pacientes en los que no se identificaron las cuatro glándulas paratiroides.

	Número de glándulas paratiroides identificadas	EVG*	Hipocalcemia postoperatoria
Paciente 1	3	5	No
Paciente 2	3	5	No
Paciente 3	3	2	No
Paciente 4	2	3	No
Paciente 5	3	4	No
Paciente 6	3	1	Sí
Paciente 7	3	5	No

* La escala de viabilidad global (EVG) se calcula sumando las puntuaciones de viabilidad obtenidas para las glándulas paratiroides identificadas. La puntuación de las glándulas paratiroides no identificadas es "0".

Respecto a la función paratiroidea postoperatoria, el paciente que obtuvo la menor puntuación en la escala de viabilidad global presentó tanto una concentración mínima de PTH postoperatoria < 15 pg/ml como un descenso relativo máximo de la concentración de PTH postoperatoria $\geq 65\%$. Ningún otro paciente presentó una concentración mínima de PTH postoperatoria < 15 pg/ml, pero sí hubo otro paciente con un descenso relativo máximo de la concentración de PTH postoperatoria $\geq 65\%$. Este paciente fue el que tuvo la siguiente puntuación más baja en la escala de viabilidad global (2 puntos) y el que también tuvo al menos dos glándulas paratiroides devascularizadas (Tabla 26).

Tabla 26. Concentración mínima de PTH y descenso relativo máximo de la concentración de PTH postoperatoria en los pacientes en los que no se identificaron las cuatro glándulas paratiroides.

	Número de glándulas paratiroides identificadas	EVG*	[PTH] _{min} (pg/ml)	$\Delta\%$ [PTH] _{máx.} (%)
Paciente 1	3	5	19	50
Paciente 2	3	5	59	12
Paciente 3	3	2	26	66
Paciente 4	2	3	49	60
Paciente 5	3	4	33	57
Paciente 6	3	1	4	94
Paciente 7	3	5	21	22

* La escala de viabilidad global (EVG) se calcula sumando las puntuaciones de viabilidad obtenidas para las glándulas identificadas. La puntuación de las glándulas paratiroides no identificadas es "0". [PTH]_{min} = concentración mínima de hormona paratiroidea (PTH) postoperatoria. $\Delta\%$ [PTH]_{máx.} = descenso relativo máximo de la concentración de PTH postoperatoria.

5.9. Comparación de la valoración de la viabilidad de las glándulas paratiroides según su aspecto visual y según la angiografía con verde de indocianina

Según la valoración visual de la viabilidad de las glándulas paratiroides por el cirujano principal, 87 (68%) glándulas paratiroides tenían un aspecto normal (bien vascularizadas), 36 (28%) un aspecto isquémico y 5 (4%) un aspecto devascularizado (Tabla 27).

Comparado con la valoración basada en la angiografía con verde de indocianina (Tabla 7), más del doble de las glándulas paratiroides fueron catalogadas como bien vascularizadas en la valoración visual (87 vs. 41), mientras que el número de glándulas paratiroides consideradas como devascularizadas fue seis veces menor (5 vs. 32).

Tabla 27. Valoración visual por el cirujano principal de la viabilidad de las glándulas paratiroides.

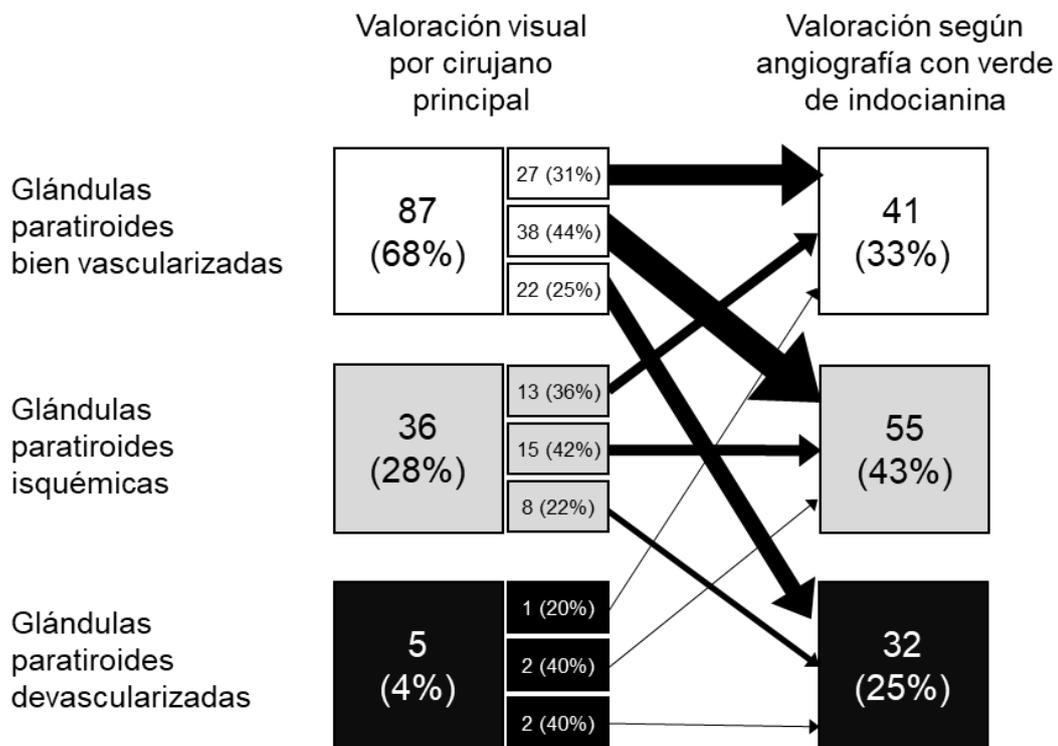
	Glándulas paratiroides				
	Total (n = 128)	Derechas		Izquierdas	
		Superior (n = 32)	Inferior (n = 32)	Superior (n = 32)	Inferior (n = 32)
Bien vascularizadas	87 (68)	24 (75)	18 (56)	17 (53)	28 (88)
Isquémica	36 (28)	6 (19)	11 (34)	15 (47)	4 (13)
Devascularizada	5 (4)	2 (6)	3 (9)	0 (0)	0 (0)

Los datos se expresan como frecuencia absoluta (porcentaje).

Se observó una escasa concordancia entre la valoración visual y según la angiografía con verde de indocianina (Figura 20). Del total de 128 glándulas paratiroides analizadas, solo en 44 (34%) la valoración otorgada por las dos

modalidades (visual y según angiografía con verde de indocianina) fue la misma. Atendiendo a la máxima discordancia, 22 de las glándulas paratiroides consideradas bien vascularizadas según la valoración visual no mostraron viabilidad según la angiografía con verde de indocianina, y sólo una glándula paratiroides considerada devascularizada según la valoración visual, mostró una viabilidad normal según la angiografía con verde de indocianina.

Figura 20. Comparación entre la valoración de la viabilidad según el aspecto visual y según la angiografía con verde de indocianina.



En los cuadros grandes, se indican el número y porcentaje de glándulas paratiroides en cada categoría de viabilidad en función de la valoración visual y con verde de indocianina. Las flechas indican el flujo de la valoración de las glándulas paratiroides según la valoración con verde de indocianina, tomando como referencia la valoración visual; su grosor es proporcional al número de glándulas paratiroides.

5.10. Otros resultados

a) Estancia hospitalaria

En 25 de los 39 pacientes (78%) la estancia hospitalaria fue de 1 día. La mediana de la estancia fue de 1 [1-1] día y la media de $1,63 \pm 1,4$ días. La estancia hospitalaria fue estadísticamente superior en los pacientes que presentaron hipocalcemia postoperatoria frente a los que no ($3,5 [1,8 - 4,8]$ días vs. $1 [1 - 1]$ días; $p = 0,02$).

b) Duración de la intervención

La mediana de la duración de la intervención fue de 65 [55-89] minutos y la media de 74 ± 23 minutos. Comparando pacientes con y sin hipocalcemia postoperatoria, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la duración de la intervención ($78 [63-96]$ minutos vs. $62 [55-85]$ minutos; $p = 0,225$).

c) Duración de la angiografía con verde de indocianina

La mediana de la duración de la angiografía con verde de indocianina fue de 8 [5-11] minutos y la media de 9 ± 5 minutos. Comparando pacientes con y sin hipocalcemia postoperatoria, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la duración de la angiografía con verde de indocianina ($5 [4 - 7]$ minutos vs. $9 [5 - 11]$ minutos; $p = 0,63$).

6. Discusión

La angiografía con verde de indocianina es una técnica con diferentes aplicaciones, entre las que destaca la posibilidad de evaluar la perfusión y viabilidad de órganos y tejidos. En la cirugía tiroidea, donde su uso es relativamente reciente, permite evaluar la viabilidad de las glándulas paratiroides. Ello ha abierto la posibilidad de volver a testar hipótesis que previamente fueron estudiadas utilizando “nuevas” herramientas. Concretamente, la relación entre viabilidad residual de las glándulas paratiroides tras la extirpación de la glándula tiroidea y el desarrollo de hipocalcemia postoperatoria no ha sido demostrada de forma convincente, lo mismo que ocurre para la relación entre viabilidad de las glándulas paratiroides y descenso postoperatorio de la concentración de PTH. Los primeros trabajos que utilizaron la angiografía con verde de indocianina para evaluar la viabilidad de la angiografía con verde de indocianina tras tiroidectomía total (17,18) sugieren la existencia de una relación entre viabilidad e hipocalcemia y de viabilidad y función paratiroidea. La presente investigación se planteó de forma similar a estos trabajos, pero utilizando la viabilidad residual de todo el tejido paratiroideo graduado mediante una simple escala numérica resultado de la suma de la viabilidad individual de cada glándula paratiroides. Los resultados obtenidos demuestran como con esta escala es posible predecir el desarrollo de hipocalcemia postoperatoria. Dicha escala además se relaciona con la función paratiroidea postoperatoria.

En la serie de 32 pacientes incluidos en este estudio, la incidencia de hipocalcemia a las 24 horas de la tiroidectomía total fue del 19%. Este valor se encuentra en el límite inferior de la incidencia estimada de hipocalcemia tras

tiroidectomía total, que varía según la bibliografía entre el 19% y el 38% (1). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en la incidencia de hipocalcemia en este trabajo influyen varios factores. Por un lado, la búsqueda necesaria de las glándulas paratiroides para evaluar su viabilidad puede aumentar el riesgo de esta complicación (104), mientras que el hecho de que las intervenciones se realizasen en hospitales con alto volumen de cirugías tiroideas, así como la inclusión exclusiva de pacientes con bocio multinodular frente a otras patologías (32,36,37,60), disminuye el riesgo de hipocalcemia. En el informe de 2017 de la British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons (BAETS) la tasa estimada de hipocalcemia postoperatoria tras primera intervención de tiroidectomía total en pacientes con bocio multinodular fue 21,2% (IC al 95%: 19,7 – 22,8%) (105), valor muy próximo al del presente estudio.

La valoración conjunta de todo el tejido paratiroideo mediante la escala de viabilidad global es una de las principales diferencias respecto a los estudios publicados sobre la utilidad del verde de indocianina en este mismo contexto (17,18). El desarrollo y evaluación de esta escala en el presente estudio hacía necesarias dos características de los pacientes incluidos que establecen importantes diferencias con dichos estudios: la necesidad de identificación obligatoria de las cuatro glándulas paratiroides y que no se hubiese realizado autotrasplante de ninguna de ellas. Sin embargo, a pesar de estas diferencias, encontramos resultados complementarios.

El estudio de Vidal Fortuny et al. (17), incluyó a 36 pacientes sometidos a tiroidectomía total por diferentes patologías y evaluó la viabilidad de las glándulas paratiroides usando la angiografía con verde de indocianina. Se usó una escala

similar a la descrita en el presente trabajo para graduar la viabilidad individual de cada glándula paratiroides y se determinaron las concentraciones de calcio y PTH a las 24 horas de la intervención, y nuevamente la concentración de PTH a los 10 días. Al no realizar una búsqueda sistemática de todas las glándulas paratiroides, sólo se identificaron las cuatro glándulas en 6 (17%) pacientes. Además, en 9 casos se realizó autotrasplante si había claros indicios de ausencia de viabilidad. De los 30 (86%) pacientes con al menos una glándula paratiroides bien vascularizada según la angiografía con verde de indocianina sólo 1 (3%) de ellos desarrolló hipocalcemia y ninguno hipoparatiroidismo; mientras que de los 6 (17%) pacientes en los que no se observó ninguna glándula paratiroides bien vascularizada, ninguno desarrolló hipocalcemia y 2 (33%) hipoparatiroidismo. En nuestro estudio, el porcentaje de pacientes con al menos una o ninguna glándula paratiroides bien vascularizada fue muy similar (81% y 19%, respectivamente); sin embargo, en estos mismos grupos la incidencia de hipocalcemia (11% y 50%, respectivamente) e hipoparatiroidismo (27% y 67%, respectivamente) fue mayor. La diferencia en la incidencia de hipocalcemia con el presente trabajo se puede justificar por la administración sistemática tras la intervención de calcio y vitamina D en el estudio de Vidal Fortuny et al.; mientras que la mayor incidencia de hipoparatiroidismo postoperatorio encontrada en nuestra población podría explicarse por la mayor frecuencia de monitorización de la PTH (5 determinaciones a lo largo del primer mes, 3 de ellas en las primeras 24 horas, frente a 1 sola determinación a las 24 horas de la intervención). A pesar de ello, solamente considerando la determinación de PTH a las 24 horas de la intervención en nuestra población, la incidencia de hipoparatiroidismo

postoperatorio sigue siendo superior (disminuye del 27% al 19% en pacientes con al menos una glándula paratiroides bien vascularizada y se mantiene en un 67% en pacientes con ninguna glándula paratiroides bien vascularizada (véase Tabla 28 en el Anexo II – Material suplementario)). Otras causas que pudieran justificar estas diferencias, como el impacto que pudiera tener la realización de autotrasplante en 9 casos en el estudio de Vidal Fortuny et al. o la manipulación por la búsqueda exhaustiva de las glándulas paratiroides en el presente trabajo no son susceptibles de ser analizadas.

El estudio de Nisar Zaidi et al. (18), publicado sólo unos meses después del previamente comentado, obtiene unos resultados similares, aunque realizando otro tipo de análisis. En esta ocasión se trata de 27 pacientes sometidos a tiroidectomía total (13 por bocio multinodular, 10 por cáncer diferenciado de tiroides y 4 por enfermedad de Graves-Basedow) en los que se evalúa la viabilidad de las glándulas paratiroides mediante la angiografía con verde de indocianina. No se especifica si se realizó autotrasplante, ni si se administró o no sistemáticamente calcio y/o vitamina D en el postoperatorio. La escala utilizada para valorar la viabilidad de las glándulas paratiroides fue diferente a la usada en nuestro trabajo y tenía 4 valores (0: ausencia de fluorescencia; +1: fluorescencia en < 30% del volumen de la glándula; +2: fluorescencia en el 30-70% del volumen de la glándula; y +3: fluorescencia en > 70% de la glándula). Identifican un total de 85 glándulas paratiroides, de las cuales un 16% no presenta fluorescencia (negras o devascularizadas) y el resto, que sí presentaban fluorescencia, fueron catalogadas en un 8% como +1, en un 30% como +2 y en un 45% como +3. En nuestro trabajo, que recordemos usa una

escala diferente, el porcentaje de glándulas devascularizadas, isquémicas y bien vascularizadas fue del 25%, 43% y 32%, respectivamente. Los principales resultados del estudio fueron que los pacientes con dos o más glándulas paratiroides con fluorescencia en < 30% de su volumen (grados 0 y +1) presentaron una concentración de PTH postoperatoria estadísticamente inferior a aquellos que tuvieron menos de dos glándulas con dichas características ($9,0 \pm 0,4$ pg/ml vs $19,5 \pm 0,3$; $p = 0,05$); sin hallar diferencias entre estos dos grupos en los niveles de calcio postoperatorio. Nuestros resultados muestran como la incidencia de hipoparatiroidismo postoperatorio aumenta conforme se incrementa el número mínimo de glándulas paratiroides devascularizadas; siendo del 9%, 48%, 56% y 66% entre los pacientes con ninguna, al menos una, al menos dos y al menos tres glándulas paratiroides devascularizadas, respectivamente.

Una duda que se planteó ante estos dos estudios, y que se tuvo en cuenta en el diseño metodológico de nuestra investigación, fue si los pacientes podrían haber sido incorrectamente clasificados en los grupos propuestos en función del número de glándulas paratiroides bien vascularizadas o mal vascularizadas, pues se desconoce la viabilidad de las glándulas no identificadas. En cualquier caso, ambos estudios apoyan una de las hipótesis de nuestro trabajo: que la viabilidad de las glándulas paratiroides evaluadas mediante angiografía con verde de indocianina se relaciona con la función paratiroidea postoperatoria.

Con fecha posterior a la finalización de nuestra investigación, se han publicado varios trabajos que evalúan la utilidad de la angiografía con verde de

indocianina para valorar la viabilidad de las glándulas paratiroides y predecir el desarrollo de hipocalcemia o hipoparatiroidismo postoperatorio.

En 2017, el estudio publicado por Lang et al. (106) analizó una hipótesis similar a la de este trabajo. En dicho estudio se evaluó si la viabilidad de las glándulas paratiroides basada en la angiografía con verde de indocianina predice hipocalcemia postoperatoria tras tiroidectomía total. A diferencia de nuestro trabajo y los previos comentados, la graduación de la viabilidad se realizó midiendo la intensidad de la fluorescencia emitida por cada glándula mediante un software especial. Se obtuvo así la máxima intensidad de fluorescencia (valor más alto de intensidad de fluorescencia de entre las cuatro glándulas paratiroides de cada paciente) y la intensidad de fluorescencia media (suma de la fluorescencia de cada glándula paratiroides dividido entre 4). A las glándulas extirpadas accidentalmente o autotrasplantadas se les dio un valor de 0 de fluorescencia. Las concentraciones de calcio y PTH se determinaron inmediatamente tras la intervención (0 horas) y a las 24 horas, definiéndose hipocalcemia postoperatoria como una concentración de calcio < 8 mg/dl. Todos los procedimientos fueron realizados por un mismo cirujano, que debía intentar identificar el mayor número posible de glándulas paratiroides. Las glándulas paratiroides con lesión del pedículo vascular o extirpadas accidentalmente fueron autotrasplantadas y todas las glándulas paratiroides identificadas fueron confirmadas como tal con biopsia. Los suplementos de calcio y vitamina D en el postoperatorio se administraban sólo en caso de hipocalcemia bioquímica o síntomas de ésta. De los 94 pacientes incluidos, en 70 (75%) se identificaron las cuatro glándulas paratiroides. Se realizaron 5 autotrasplantes y hubo un total de

9 (13%) hipocalcemias postoperatorias. Los principales resultados fueron que tanto la máxima intensidad de fluorescencia como la intensidad de fluorescencia media fueron capaces de predecir el desarrollo de hipocalcemia postoperatoria. La intensidad máxima de fluorescencia obtuvo la mejor capacidad predictiva, con un ABC de 0,98 (0,95-1,00). Para el punto de corte de máxima intensidad de fluorescencia de $\leq 150\%$, la sensibilidad y especificidad para la predicción de hipocalcemia fue del 100% y 96,7%, respectivamente. El ABC de la intensidad de fluorescencia media fue de 0,81 (0,62-0,99), con una sensibilidad del 56% y una especificidad del 92% para el punto de corte de intensidad de fluorescencia media $\leq 85\%$. Este resultado es concordante con el obtenido en nuestro trabajo, dado que tanto la intensidad de fluorescencia media como la escala de viabilidad global evalúan la viabilidad de todo el tejido paratiroideo y predicen el desarrollo de hipocalcemia con una ABC bastante similar (0,81 y 0,85, respectivamente). El motivo por el que la máxima intensidad de fluorescencia es mejor predictora de hipocalcemia postoperatoria que la intensidad de fluorescencia media es algo para lo que ni los propios autores tienen una justificación convincente. Plantean la hipótesis de que tener una glándula paratiroides en perfectas condiciones de perfusión y viabilidad quizás sea suficiente para evitar la hipocalcemia postoperatoria, lo cual justifica su capacidad predictiva, pero no su superioridad sobre la intensidad de fluorescencia media. Con todo ello, y aunque metodológicamente diferentes, las conclusiones de ambas investigaciones son similares: la viabilidad de las glándulas paratiroides evaluadas mediante angiografía con verde de indocianina predice el desarrollo de hipocalcemia postoperatoria.

Otro aspecto interesante de los resultados del estudio de Lang et al. es el análisis de la correlación entre la máxima intensidad de fluorescencia y la intensidad de fluorescencia media con la función paratiroidea postoperatoria (concentración de PTH a las 0 y 24 horas y descenso relativo de la concentración de PTH). Aunque los autores refieren que existe correlación de la máxima intensidad de fluorescencia con todos estos parámetros de función paratiroidea postoperatoria, realmente sólo hallan una correlación moderada ($r = 0,598$) con la PTH a las 24 horas, dado que, aunque los coeficientes de correlación son significativos ($p < 0,05$), tanto para la concentración de PTH a las 0 horas como para el descenso relativo de la concentración de PTH, la magnitud de la asociación es muy débil ($r = 0,081$) o débil ($r = -0,239$), respectivamente. Es llamativo que no hallen correlación entre la intensidad de fluorescencia media y dichos parámetros de función paratiroidea postoperatoria a pesar de ser todos unos buenos predictores de hipocalcemia postoperatoria. La escala de viabilidad global evaluada en nuestro trabajo, y que sería el parámetro más similar a la intensidad de fluorescencia media, sí presenta correlación con la concentración mínima de PTH postoperatoria y el descenso relativo de PTH, lo cual tiene más sentido desde un punto de vista fisiopatológico.

El estudio de Jin et al. (107) publicado en 2018, incluyó a 26 pacientes sometidos a tiroidectomía total por diferentes patologías. Se evaluó la viabilidad de las glándulas paratiroides identificadas usando una escala similar a la de nuestro trabajo. Las glándulas paratiroides devascularizadas según la angiografía con verde de indocianina fueron autotrasplantadas y no se administraron suplementos de calcio y vitamina D de forma sistemática en el

postoperatorio. Al igual que en el estudio de Vidal Fortuny et al. (17), ninguno de los pacientes (0%) con al menos una glándula paratiroides bien vascularizada presentó hipoparatiroidismo postoperatorio; mientras que la incidencia de hipoparatiroidismo postoperatorio en pacientes con ninguna glándula paratiroides bien vascularizada fue del 50%. En nuestro trabajo la incidencia de hipoparatiroidismo a partir de las 24 horas en estos dos grupos de pacientes (véase Tabla 28 fue en el Anexo II - Material suplementario) fue del 19% y 67%, respectivamente. Nuevamente, las diferencias en el diseño del estudio (sobre todo en lo referente al número de glándulas paratiroides identificadas por paciente que determina la formación de los grupos comentados) limitan la comparación de resultados, aunque las conclusiones generales siguen siendo similares.

Finalmente, el estudio recientemente publicado de Rudin et al. (108) analiza también la capacidad predictiva de la viabilidad de las glándulas paratiroides evaluada mediante angiografía con verde de indocianina en pacientes sometidos a tiroidectomía total. A diferencia de los previos se trata de un estudio retrospectivo. No se realizó búsqueda sistemática de las cuatro glándulas paratiroides y aquellas glándulas con ausencia de viabilidad según la angiografía con verde de indocianina fueron autotrasplantadas. Se determinaba la concentración de PTH a las 24 horas de la intervención y la concentración de calcio sólo si había síntomas de hipocalcemia. Inmediatamente tras la intervención, se administraban suplementos de calcio y vitamina D. Usando una escala de graduación de la viabilidad en base a la angiografía con verde de indocianina similar a la de nuestro trabajo, no hallan diferencias en la incidencia

de hipoparatiroidismo postoperatorio al dividir la población en base al criterio de al menos una glándula paratiroides bien vascularizada, y sí al usar el criterio de al menos dos glándulas paratiroides bien vascularizadas. La capacidad predictiva de hipoparatiroidismo postoperatorio (evaluado mediante cálculo del ABC) fue superior para el criterio de al menos dos glándulas paratiroides bien vascularizadas, que para el criterio de al menos una glándula paratiroides bien vascularizada. En nuestro trabajo, la capacidad predictiva de hipocalcemia postoperatoria también fue superior usando el criterio de dos glándulas frente al de una glándula paratiroides bien vascularizada (Tabla 14).

Resumiendo, a pesar de las diferencias metodológicas entre estudios, que posiblemente justifiquen las diferencias en algunos de los resultados, nuestro trabajo y los estudios comentados avalan la utilidad de la evaluación de la viabilidad mediante la angiografía intraoperatoria con verde de indocianina para predecir el desarrollo de hipocalcemia o hipoparatiroidismo postoperatorio. Por tanto, una de las utilidades prácticas que esta técnica puede tener es la identificación de pacientes de bajo riesgo de estos eventos para así poder ofrecer un manejo más adecuado a dicho riesgo. En 2018, Vidal Fortuny et al. (109) realizaron un ensayo para evaluar si a los pacientes con al menos una glándula paratiroides bien vascularizada en la angiografía con verde de indocianina podía omitirse de forma segura la medición seriada de calcio y PTH, junto a la administración sistemática de calcio y vitamina D, tras la tiroidectomía total. Para comprobar esta hipótesis randomizaron con una ratio 1:1 a 146 pacientes con al menos una glándula paratiroides bien vascularizada en la angiografía con verde de indocianina a un grupo de intervención (no medición de calcio ni PTH, ni

administración sistemática de calcio y vitamina D tras la tiroidectomía) y otro control (medición de calcio y PTH a las 24 horas de la intervención y administración sistemática de calcio y vitamina D tras la tiroidectomía). De los 73 pacientes del grupo de intervención, 2 (3%) pacientes presentaron síntomas leves de hipocalcemia, uno de ellos con niveles de calcio y PTH normales y otro con niveles de calcio en el límite inferior de la normalidad (8 mg/dl) y PTH normal. No hubo hipocalcemia o hipoparatiroidismo en los controles analíticos en el grupo control, ni tampoco síntomas de hipocalcemia o necesidad de aumentar los suplementos de calcio y vitamina D. De los 50 pacientes excluidos por no tener al menos una glándula paratiroides bien vascularizada, 11 pacientes (22%) desarrollaron hipoparatiroidismo postoperatorio y, de entre éstos, 2 pacientes desarrollaron hipocalcemia sintomática a pesar de los suplementos de calcio y vitamina D administrados de forma sistemática tras la intervención. Por tanto, la conclusión que se puede extraer de este estudio pionero (que lógicamente necesita ser refutado por experiencias de otros centros) es que la información aportada por la angiografía con verde de indocianina puede modificar el manejo postoperatorio de un paciente tras una tiroidectomía total. Con respecto a nuestra investigación, no son comparables las incidencias de hipocalcemia en pacientes con al menos una glándula paratiroides bien vascularizada dado que en el trabajo de Vidal Fortuny et al. se trata de hipocalcemias sintomáticas (3%), y en nuestro trabajo, de hipocalcemias bioquímicas (11%, sin poder valorar el desarrollo o no de síntomas dado que todos recibían tras el diagnóstico de hipocalcemia bioquímica suplementos de calcio y vitamina D). Además, diferencias entre trabajos, como la no realización de búsqueda exhaustiva de

glándulas paratiroides y la realización de autotrasplante de las glándulas paratiroides extirpadas accidentalmente en el estudio que estamos comentando, limitan las comparaciones de los resultados obtenidos. Usando la escala de viabilidad global para un propósito similar, el punto de corte que establece un valor predictivo negativo del 100% para el desarrollo de hipocalcemia bioquímica postoperatoria sería ≥ 5 ; curiosamente, no es posible obtener esta puntuación si al menos no tienes una glándula paratiroides bien vascularizada de las 4, lo cual de algún modo hace confluir los resultados de ambas investigaciones.

Al evaluar la utilidad que puede tener una técnica es muy importante analizar su reproducibilidad. El presente trabajo ha sido el único que ha analizado la reproducibilidad entre observadores en la valoración de la viabilidad individual de cada glándula paratiroides basada en la angiografía con verde de indocianina. Los resultados obtenidos indican una reproducibilidad casi perfecta intraobservador y una reproducibilidad moderada-buena interobservador, con una menor concordancia en la categoría intermedia (isquémica) como cabía esperar. El hecho de que no se trate de una técnica con una reproducibilidad perfecta se debe a que la valoración de la intensidad de la fluorescencia por el observador no deja de ser algo subjetivo. Aun así, es esperable que, con el uso más rutinario de la técnica, la reproducibilidad mejore aún más. Un aspecto importante de la graduación de la intensidad de la fluorescencia por el observador es que, por las propiedades inherentes de nuestra visión, ésta se ve influenciada por la intensidad de la fluorescencia de los tejidos circundantes, lo que añade si cabe más subjetividad a la valoración. En un estudio reciente (110) se compara la graduación visual de la fluorescencia de las glándulas paratiroides

frente a la graduación basada en la intensidad de fluorescencia relativa de las glándulas paratiroides respecto a la de los tejidos circundantes, ambas intensidades medidas mediante análisis digital de las imágenes. Respecto al tejido circundante, el valor 0 de la intensidad de fluorescencia relativa indica un color similar de la glándula paratiroides; un valor negativo, un color más oscuro de la glándula; y un valor positivo, un color más brillante de la glándula. Las glándulas paratiroides catalogadas visualmente como “más oscuras que el tejido circundante” o “de igual color que el tejido circundante” obtuvieron un valor similar de intensidad de fluorescencia relativa ($0,8 \pm 1,4$ y $0,7 \pm 0,3$, respectivamente), mientras que las glándulas paratiroides catalogadas visualmente como “más brillantes que el tejido circundante” obtuvieron un valor superior de intensidad fluorescencia relativa ($6,0 \pm 8,9$). A pesar de ello, hubo cierta discordancia entre ambos parámetros. Muchas glándulas paratiroides catalogadas visualmente como “de igual color que el tejido circundante” obtuvieron valores de intensidad de fluorescencia relativa superior al de las glándulas catalogadas como “más brillantes que el tejido circundante”. Por tanto, es muy importante tener presente la subjetividad que también tiene la valoración visual de la intensidad de la fluorescencia al establecer indicaciones basadas en la misma. Por ello, quizás, el basar los algoritmo de toma de decisiones exclusivamente en el viabilidad de una sola glándula paratiroides en la angiografía con verde de indocianina sea menos prudente, sobre todo, si el observador no está muy entrenado en la técnica y a falta de una mayor estandarización en la graduación de la fluorescencia.

Nuestro trabajo también ha analizado la concordancia en la graduación de la viabilidad de las glándulas paratiroides entre la valoración visual del cirujano principal y la valoración basada en la angiografía con verde de indocianina. Los resultados indican una escasa concordancia entre ambas valoraciones. Al igual que en otros estudios (17,107), la valoración visual, comparada con la valoración basada en la angiografía con verde de indocianina, catalogó un número mayor de glándulas paratiroides como bien vascularizadas, mientras que el número de glándulas paratiroides catalogadas como devascularizadas fue menor. En el estudio de Vidal Fortuny et al. (17) comprobaron como las glándulas paratiroides catalogadas como devascularizadas con la angiografía con verde de indocianina y viables según la valoración visual, no sangraban al realizarles una incisión. Lang et al. (106) también hallaron una escasa concordancia entre la valoración visual y con verde de indocianina, al comprobar que la intensidad de fluorescencia media fue similar entre las glándulas de aspecto normal y descoloridas. Este mismo autor ya reportó previamente una incidencia del 12,5% de hipoparatiroidismo postoperatorio en pacientes con las cuatro glándulas paratiroides identificadas y catalogadas como bien vascularizadas según su aspecto visual (13). En nuestro trabajo, cuando todas las glándulas paratiroides fueron catalogadas como bien vascularizadas según la angiografía con verde de indocianina, la incidencia de hipocalcemia e hipoparatiroidismo postoperatorio fue del 0%. Nuestros resultados, junto al de estos estudios, indican que la valoración visual sobreestima la viabilidad de las glándulas paratiroides y que es la valoración con verde de indocianina la que quizás más se aproxime a la viabilidad real de la glándula. Sin embargo, nuestros resultados frente al de otros

estudios (17,18,107,108) reportan una mayor discordancia entre ambas modalidades de graduación, ya que en sólo un 34% de las glándulas paratiroides ambas modalidades coincidieron en la valoración. Este hallazgo puede justificarse porque nuestro trabajo es el único en el que la valoración de la viabilidad en base a las angiografías se realizó de forma completamente ciega respecto al aspecto visual de la glándula, ya que esta valoración se realizó fuera del quirófano y valorando exclusivamente las imágenes con fluorescencia en blanco y negro.

En nuestro estudio, al igual que en todos los estudios similares (17,18,106–108,110–112) se ha observado que la angiografía con verde de indocianina es una técnica simple y segura. No hubo ninguna reacción adversa imputable a la administración de verde de indocianina. Si bien el precio del sistema de la cámara laparoscópica necesaria para realizar la angiografía es de aproximadamente 40-45.000€, este equipamiento puede ser utilizado en otro tipo de intervenciones (49,113), aumentando el rendimiento de la inversión inicial. Respecto al coste del contraste angiográfico, el precio de un vial de 25 mg de verde de indocianina es de aproximadamente 60€ y con él se pueden realizar varias angiografías, por lo que se puede considerar un gasto asumible.

Posiblemente, la necesidad obvia de la identificación previa de las glándulas paratiroides constituye una de las mayores limitaciones que presenta esta técnica. Esto tiene su importancia dado que se ha demostrado que incluso cirujanos experimentados pueden identificar erróneamente otras estructuras anatómicas (grasa, tejido tiroideo, ganglios linfáticos, etc.) como tejido paratiroideo (114). Sin embargo, la identificación de las glándulas paratiroides

es si cabe más importante por otros motivos. Todavía hoy existe controversia sobre si es necesario o no identificar las glándulas paratiroides durante la tiroidectomía, ya que algunos trabajos indican que la identificación de las glándulas paratiroides es un factor de riesgo de hipocalcemia e hipoparatiroidismo (62,64,65,115–117), mientras que otros indican lo contrario (4,31,32,36,118). En este punto podemos hacer una pequeña reflexión. Si consideramos la identificación de las glándulas paratiroides como un indicador de un elevado conocimiento de la anatomía y una disección meticulosa de la glándula tiroides (donde cobraría sentido la frase “las glándulas paratiroides más que buscarlas, hay que encontrarlas”) es lógico pensar que, a mayor número de glándulas paratiroides identificadas, menor riesgo de lesión o extirpación inadvertida, y posiblemente de hipocalcemia postoperatoria e hipoparatiroidismo permanente. Sin embargo, la búsqueda sistemática de las glándulas paratiroides, por el simple hecho de contabilizarlas, causará mayor tasa de complicaciones al aumentar el riesgo de lesión de las propias glándulas y su vascularización en el proceso exhaustivo de su localización. No tiene sentido por tanto identificar las glándulas paratiroides si no es para valorar su viabilidad y realizar el autotrasplante de aquellas en las que ésta esté seriamente comprometida. Como ya se ha comentado previamente, la evaluación visual de la viabilidad ha demostrado poca precisión y una escasa correlación con la viabilidad según la angiografía con verde de indocianina. De hecho, en el estudio retrospectivo de Rudin et al. (108), al comparar las tiroidectomías realizadas con angiografía con verde de indocianina frente a las que se realizaron sin apoyo de esta técnica, se reportó un aumento de hasta 3 veces del número de glándulas

autotrasplantadas (lo cual es lógico si recordamos que la viabilidad, según la valoración visual, tiende a estar sobreestimada). Además, en este mismo estudio, hasta un 7% de las glándulas paratiroides que iban a ser autotrasplantadas según la valoración visual, no lo fueron tras demostrar una adecuada perfusión en la angiografía con verde de indocianina. Por tanto, se plantea la posibilidad de que una parte de los resultados negativos de la técnica del autotrasplante (61,119,120) se deban a la mala selección de las glándulas paratiroides que se seleccionan para autotrasplantar. Sin embargo, antes de adentrarse en el autotrasplante de las glándulas paratiroides que muestren una menor viabilidad según la angiografía con verde de indocianina (como se sugiere en el estudio de Lang et al. (106)), todavía queda por dilucidar cuál es el pronóstico final de esas glándulas, pues debemos tener presente que la angiografía nos da una información puntual sobre un proceso dinámico. Los resultados de nuestra investigación aportan información interesante desde el punto de vista fisiopatológico, ya que establecen una correlación entre el nivel de vascularización al finalizar la tiroidectomía y la función paratiroidea a corto plazo. Sin embargo, no es posible establecer una correlación con la función paratiroidea a largo plazo, dada la ausencia de hipoparatiroidismos permanentes por el pequeño tamaño muestral. Quizás, futuros estudios puedan establecer cuándo una glándula paratiroides sea irremediablemente inviable usando la angiografía con verde de indocianina. Será entonces el momento de analizar la rentabilidad de la única opción posible para esa glándula: el autotrasplante.

Es quizás en este punto donde conviene recordar que la angiografía con verde de indocianina podría ser también útil en la identificación de las glándulas

paratiroides. Varios trabajos avalan su utilidad para localizar las glándulas paratiroides en la paratiroidectomía para el tratamiento del hiperparatiroidismo (95–97,121,122) y también en el campo de la cirugía robótica por vía transaxilar (112,123,124). En la tiroidectomía, la emisión de fluorescencia concomitante por la glándula tiroides limita en cierta medida la utilidad del verde de indocianina para la localización de las glándulas paratiroides. A pesar de ello, en un estudio reciente se reporta que los cirujanos consideraron útil la angiografía con verde de indocianina para identificar las glándulas paratiroides en 17 de 30 pacientes intervenidos: en 2 casos porque consideraron que sin esta técnica no hubieran identificado las glándulas paratiroides y en los restantes porque sirvió para reafirmar la valoración visual del cirujano (110). Además, dado que se ha observado que las glándulas paratiroides (a diferencia de la glándula tiroides) presentan capacidad de emitir fluorescencia sin necesidad de un contraste (autofluorescencia), también se pueden localizar las glándulas paratiroides usando la misma cámara que se utiliza en la angiografía con verde de indocianina (125–129). Incluso, algunos autores, reportan una mayor tasa de identificación usando la autofluorescencia en comparación con la angiografía con verde de indocianina (130). Además, la angiografía con verde de indocianina también puede ser una técnica útil en la tiroidectomía al permitir la visualización de toda la red vascular que nutre la glándula tiroides antes de su extirpación. Ello aumenta la posibilidad de preservación de las arcadas vasculares que nutren las glándulas paratiroides y, por tanto, de su viabilidad. Los grupos con más experiencia en el uso del verde indocianina en la cirugía tiroidea y paratiroidea reportan que el uso sistemático de la angiografía con verde de indocianina lleva

a un mejor conocimiento de la anatomía (111). Ello conlleva una disección más cuidadosa, prestando más atención si cabe a la vascularización, e incluso llegando a modificar la técnica quirúrgica, pues en ocasiones es necesario dejar tejido tiroideo para evitar lesionar un vaso que nutre a una glándula paratiroides. Por tanto, vemos como la angiografía con verde de indocianina, o simplemente el uso de imágenes basadas en la fluorescencia, no es una técnica que se limite sólo a la valoración de la viabilidad de las glándulas paratiroides, sino que tiene otras posibles aplicaciones que pueden aumentar la rentabilidad de su empleo y mejorar los resultados en la cirugía del tiroides y glándulas paratiroides, que al final serán los que determinen la aceptación o no de esta técnica entre los cirujanos.

Finalmente, no es la viabilidad de las glándulas paratiroides la única herramienta disponible para predecir la hipocalcemia postoperatoria. Numerosos estudios demuestran la excelente capacidad predictiva de los niveles perioperatorios de PTH, tanto de sus valores absolutos como de su descenso relativo (52,55,137–144,62,83,131–136). Escapa del objetivo de esta discusión establecer cuál es el mejor momento para determinar la concentración de PTH, y si es mejor el uso de su valor absoluto o su descenso relativo. Sin embargo, atendiendo a los resultados de la presente investigación se puede hacer una observación en este sentido. La escala de viabilidad global mostró más correlación con el descenso relativo que con la concentración absoluta de PTH y, al dividir la población en base al punto de corte de máxima capacidad discriminativa de esta escala, la máxima separación en las concentraciones de PTH y descenso relativo de PTH se produjo a las 4 horas de la intervención. Si

asumimos por tanto que es la hipoperfusión de las glándulas paratiroides la principal causa de la hipocalcemia postoperatoria, y que el descenso de PTH es el mediador, estos datos podrían indicar en qué momento y qué parámetro es el más predictivo. Sin embargo, aunque se demostrase que el descenso relativo de la concentración de PTH a las 4 horas sea el parámetro con mayor capacidad predictiva, ello no significa que sea el que se deba utilizar. Por ejemplo, la concentración inmediata de PTH al finalizar la intervención también tiene una excelente capacidad predictiva y no requiere la determinación preoperatoria de PTH ni esperar 4 horas tras la intervención para su determinación. En el estudio de Lang et al. (106), la capacidad predictiva de hipocalcemia postoperatoria de la intensidad máxima de fluorescencia fue superior (estadísticamente) a la de la PTH (tanto a su concentración absoluta inmediata y a las 24 horas, como a su descenso relativo). Sin embargo, en nuestro trabajo, las ABCs de todos los parámetros basados en la PTH fueron superiores al ABC de la escala de viabilidad global para el mismo propósito (véase Tabla 30 en el Anexo II - Material suplementario). Por tanto, aventurarse a establecer qué método es mejor para el propósito que nos atañe carece de sentido, más aún teniendo en cuenta la gran diferencia que existe entre el número de trabajos y la cantidad de pacientes incluidos que evalúan uno y otro método.

Una de las críticas que se puede plantear a la angiografía con verde de indocianina frente a la PTH es la falta de estandarización tanto en la técnica, como en la graduación de la intensidad de la fluorescencia. Sin embargo, algo parecido le ocurre a la PTH, dado el elevado número de métodos y aparatos de medición, cada uno con unos valores de referencia diferentes, lo que dificulta en

cierto modo el establecer puntos de corte sobre los que fundamentar algoritmos de manejo (145). Por otro lado, la angiografía con verde de indocianina tiene unas ventajas sobre la determinación de PTH, que como ya se han comentado serían la información que puede aportar sobre la localización de las glándulas paratiroides, sobre su irrigación y sobre la viabilidad individual de cada glándula, todo ello, durante el mismo acto quirúrgico, lo que posibilita la toma de decisiones en el acto quirúrgico y posiblemente simplificando la logística del proceso asistencial.

En conclusión, los resultados de nuestra investigación indican la capacidad de la viabilidad de las glándulas paratiroides, evaluada mediante la angiografía intraoperatoria con verde de indocianina, para predecir el desarrollo de hipocalcemia. Además, dicha viabilidad se relaciona con la función paratiroidea a corto plazo, sin haber sido posible comprobar la relación con la viabilidad a largo plazo por el tamaño muestral reducido. La predicción de la función paratiroidea a largo plazo a través de la evaluación intraoperatoria de la viabilidad será la que permita seleccionar las glándulas paratiroides no viables para evaluar la rentabilidad del autotrasplante. Por tanto, si bien es cierto que ya se dispone de un método eficaz e inocuo para predecir la hipocalcemia postoperatoria (la PTH), podría ser que la angiografía con verde de indocianina, si además demuestra tener otras aplicaciones útiles como son la localización de las glándulas paratiroides, la definición precisa de la red vascular o la identificación de glándulas no viables candidatas a autotrasplante, sea una técnica que permita mejorar los resultados de la tiroidectomía total.

Limitaciones

La principal limitación de nuestro trabajo es sin duda el pequeño tamaño muestral. Se incluyeron además exclusivamente pacientes con bocio multinodular, por lo que, aunque se presupone que los resultados serán extrapolables a pacientes con otras patologías que requieran tiroidectomía total, esto debe ser comprobado. La experiencia del equipo quirúrgico de ambos hospitales con la técnica de la angiografía intraoperatoria es relativamente baja, a pesar de lo cual, los resultados avalan su utilidad. La búsqueda sistemática de las glándulas paratiroides puede haber aumentado la incidencia de hipocalcemia e hipoparatiroidismo postoperatorio, sin embargo, ello no debe tener a priori un impacto sobre los resultados hallados, ya que la valoración de la viabilidad se hizo tras la identificación de las glándulas. No se realizó, a diferencia de otros estudios (17), ninguna maniobra para comprobar la vascularización de las glándulas en caso de discordancia entre la valoración visual y con verde de indocianina. Tampoco se comprobó si las estructuras analizadas eran realmente glándulas paratiroides mediante la biopsia de las mismas, aunque la tasa de identificación incorrecta se sitúa por debajo del 5% (106,114) y por ello es poco probable que los posibles errores modifiquen significativamente los resultados.

7. Conclusiones

Tras la exposición y análisis de los resultados obtenidos, las principales conclusiones que se obtienen de esta Tesis Doctoral son:

1. La escala de viabilidad global, que evalúa el estado de viabilidad residual de las glándulas paratiroides tras tiroidectomía total mediante el uso de la angiografía con verde de indocianina, es capaz de predecir el desarrollo de hipocalcemia postoperatoria.
2. A través de diferentes puntos de corte de la escala de viabilidad global es posible discriminar entre los pacientes con mayor o menor riesgo de hipocalcemia postoperatoria.
3. La escala de viabilidad global muestra correlación con la función paratiroidea postoperatoria a corto plazo.
4. La evaluación de la viabilidad de las glándulas paratiroides en base a la angiografía con verde de indocianina es una técnica con una reproducibilidad casi perfecta intraobservador y moderada-alta interobservador.
5. Existe una escasa concordancia en la graduación de la viabilidad de las glándulas paratiroides según la valoración visual por el cirujano y según la angiografía con verde de indocianina. La viabilidad según la valoración visual tiende a ser superior que la se obtiene según la angiografía con verde de indocianina.

8. Bibliografía

1. Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg*. 2014 Mar;101(4):307–20.
2. Bergamaschi R, Becouarn G, Ronceray J, Arnaud J-P. Morbidity of thyroid surgery. *Am J Surg*. 1998 Jul 1;176(1):71–5.
3. Francis DO, Randolph G, Davies L. Nationwide Variation in Rates of Thyroidectomy Among US Medicare Beneficiaries. *JAMA Otolaryngol Neck Surg*. 2017 Nov 1;143(11):1122.
4. Pattou F, Combemale F, Fabre S, Carnaille B, Decoux M, Wemeau JL, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome. *World J Surg*. 1998 Jul;22(7):718–24.
5. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 2008 Jul 24;359(4):391–403.
6. Lorente-Poch L, Sancho JJ, Muñoz-Nova JL, Sánchez-Velázquez P, Sitges-Serra A. Defining the syndromes of parathyroid failure after total thyroidectomy. *Gland Surg*. 2015 Feb;4(1):82–90.
7. Park I, Rhu J, Woo J-W, Choi J-H, Kim J-HJS, Kim J-HJS. Preserving Parathyroid Gland Vasculature to Reduce Post-thyroidectomy Hypocalcemia. *World J Surg*. 2016 Jun 30;40(6):1382–9.
8. Lee NJ, Blakey JD, Bhuta S, Calcaterra TC. Unintentional Parathyroidectomy During Thyroidectomy. *Laryngoscope*. 1999 Aug;109(8):1238–40.

9. Gourgiotis S, Moustafellos P, Dimopoulos N, Papaxoinis G, Baratsis S, Hadjiyannakis E. Inadvertent parathyroidectomy during thyroid surgery: the incidence of a complication of thyroidectomy. *Langenbeck's Arch Surg.* 2006 Oct 27;391(6):557–60.
10. Lo CY, Lam KY. Routine parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. *Surgery.* 2001 Mar;129(3):318–23.
11. Olson JA, DeBenedetti MK, Baumann DS, Wells SA. Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. Results of long-term follow-up. *Ann Surg.* 1996 May;223(5):472–8; discussion 478-80.
12. Promberger R, Ott J, Kober F, Mikola B, Karik M, Freissmuth M, et al. Intra- and postoperative parathyroid hormone-kinetics do not advocate for autotransplantation of discolored parathyroid glands during thyroidectomy. *Thyroid.* 2010 Dec;20(12):1371–5.
13. Lang BH-H, Chan DTY, Chow FC-L, Wong KP, Chang RYK. The Association of Discolored Parathyroid Glands and Hypoparathyroidism Following Total Thyroidectomy. *World J Surg.* 2016 Jul 23;40(7):1611–7.
14. Ji YB, Song CM, Sung ES, Jeong JH, Lee CB, Tae K. Postoperative Hypoparathyroidism and the Viability of the Parathyroid Glands During Thyroidectomy. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2017 Sep 1;10(3):265–71.
15. Johansson K, Ander S, Lennquist S, Smeds S. Human parathyroid blood supply determined by laser-Doppler flowmetry. *World J Surg.* 18(3):417–20; discussion 420-1.

16. Alander JT, Kaartinen I, Laakso A, Pätilä T, Spillmann T, Tuchin V V, et al. A review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery. *Int J Biomed Imaging*. 2012;2012:940585.
17. Vidal Fortuny J, Belfontali V, Sadowski SM, Karenovics W, Guigard S, Triponez F. Parathyroid gland angiography with indocyanine green fluorescence to predict parathyroid function after thyroid surgery. *Br J Surg*. 2016 Apr;103(5):537–43.
18. Zaidi N, Bucak E, Yazici P, Soundararajan S, Okoh A, Yigitbas H, et al. The feasibility of indocyanine green fluorescence imaging for identifying and assessing the perfusion of parathyroid glands during total thyroidectomy. *J Surg Oncol*. 2016 Jun;113(7):775–8.
19. Policeni BA, Smoker WRK, Reede DL. Anatomy and Embryology of the Thyroid and Parathyroid Glands. *Semin Ultrasound, CT MRI*. 2012 Apr 1;33(2):104–14.
20. Ozgur Z, Celik S, Govsa F, Ozgur T. Anatomical and surgical aspects of the lobes of the thyroid glands. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2011 Sep 5;268(9):1357–63.
21. Chiang F-Y, Lu I-C, Chen H-C, Chen H-Y, Tsai C-J, Hsiao P-J, et al. Anatomical Variations of Recurrent Laryngeal Nerve During Thyroid Surgery: How to Identify and Handle the Variations With Intraoperative Neuromonitoring. *Kaohsiung J Med Sci*. 2010 Nov;26(11):575–83.
22. Kester MHA, Martinez R, Mena DE, Obregon MJ, Marinkovic D, Howatson

- A, et al. Iodothyronine Levels in the Human Developing Brain: Major Regulatory Roles of Iodothyronine Deiodinases in Different Areas. 2004;
23. Fancy T, Gallagher D, Hornig JD. Surgical Anatomy of the Thyroid and Parathyroid Glands. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010 Apr 1;43(2):221–7.
24. Akerström G, Malmaeus J, Bergström R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery*. 1984 Jan;95(1):14–21.
25. Wang C. The anatomic basis of parathyroid surgery. *Ann Surg*. 1976 Mar;183(3):271–5.
26. Delattre JF, Flament JB, Palot JP, Pluot M. [Variations in the parathyroid glands. Number, situation and arterial vascularization. Anatomical study and surgical application]. *J Chir (Paris)*. 1982 Nov;119(11):633–41.
27. Parrilla Paricio P, Landa García JI. *Cirugía AEC : manual de la Asociación Española de Cirujanos*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010.
28. Pata G, Casella C, Mittempergher F, Cirillo L, Salerni B. Loupe magnification reduces postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy. *Am Surg*. 2010 Dec;76(12):1345–50.
29. Stavrakis AI, Ituarte PHG, Ko CY, Yeh MW. Surgeon volume as a predictor of outcomes in inpatient and outpatient endocrine surgery. *Surgery*. 2007 Dec;142(6):887–99; discussion 887-99.
30. Zambudio AR, Rodríguez 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.
31. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Brauckhoff M, Dralle H. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients. *Surgery.* 2003 Feb;133(2):180–5.
32. Bergenfelz A, Jansson S, Kristoffersson A, Mårtensson H, Reihner E, Wallin G, et al. Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients. *Langenbeck's Arch Surg.* 2008 Sep 17;393(5):667–73.
33. Hallgrímsson P, Nordenström E, Almquist M, Bergenfelz AOJ. Risk Factors for Medically Treated Hypocalcemia after Surgery for Graves' Disease: A Swedish Multicenter Study of 1,157 Patients. *World J Surg.* 2012 Aug 4;36(8):1933–42.
34. Wu J, Harrison B. Hypocalcemia after Thyroidectomy: The Need for Improved Definitions. Vol. 2, *World Journal of Endocrine Surgery.*
35. Barczyński M, Konturek A, Hubalewska-Dydejczyk A, Gołkowski F, Nowak W. Ten-Year Follow-Up of a Randomized Clinical Trial of Total Thyroidectomy Versus Dunhill Operation Versus Bilateral Subtotal Thyroidectomy for Multinodular Non-toxic Goiter. *World J Surg.* 2018 Feb 23;42(2):384–92.
36. Sitges-Serra A, Ruiz S, Girvent M, Manjón H, Dueñas JP, Sancho JJ.

- Outcome of protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Br J Surg.* 2010 Nov;97(11):1687–95.
37. Pereira JA, Jimeno J, Miquel J, Iglesias M, Munné A, Sancho JJ, et al. Nodal yield, morbidity, and recurrence after central neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *Surgery.* 2005 Dec;138(6):1095–101.
38. Tee MC, Holmes DT, Wiseman SM. Ionized vs serum calcium in the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism: which is superior? *Am J Surg.* 2013 May;205(5):591–6.
39. Boink AB, Buckley BM, Christiansen TF, Covington AK, Maas AH, Müller-Plathe O, et al. Recommendation on sampling, transport, and storage for the determination of the concentration of ionized calcium in whole blood, plasma, and serum. IFC Scientific Division, Working Group on Ion-Selective Electrodes (WGSE). *J Int Fed Clin Chem.* 1992 Sep;4(4):147–52.
40. 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 Jul 31;28(7):830–41.
41. Mehanna HM, Jain A, Randeve H, Watkinson J, Shaha A. Postoperative hypocalcemia-The difference a definition makes. *Head Neck.* 2009 Mar;32(3):NA-NA.
42. Bushinsky DA, Monk RD. Electrolyte quintet: Calcium. *Lancet (London,*

- England). 1998 Jul 25;352(9124):306–11.
43. Rios-Diaz AJ, Zheng R, Thibault DP, Crispo JAG, Willis AIAW, Willis AIAW. Understanding nationwide readmissions after thyroid surgery. *Surgery*. 2019 Feb;165(2):423–30.
44. Hadker N, Egan J, Sanders J, Lagast H, Clarke B. Understanding the Burden of Illness Associated with Hypoparathyroidism Reported Among Patients in the Paradox Study. *Endocr Pract*. 2014 Jul;20(7):671–9.
45. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: a Danish nationwide controlled historic follow-up study. *J Bone Miner Res*. 2013 Nov;28(11):2277–85.
46. Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, Lauter KB, Vrla MC, Becker CB, et al. Long-Term Follow-Up of Patients with Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Dec;97(12):4507–14.
47. Vokes T. Quality of life in hypoparathyroidism. *Bone*. 2019 Mar;120:542–7.
48. Mundy GR, Guise TA. Hormonal control of calcium homeostasis. *Clin Chem*. 1999 Aug;45(8 Pt 2):1347–52.
49. Lavazza M, Liu X, Wu C, Anuwong A, Kim HY, Liu R, et al. Indocyanine green-enhanced fluorescence for assessing parathyroid perfusion during thyroidectomy. *Gland Surg*. 2016 Oct;5(5):512–21.
50. Asari R, Passler C, Kaczirek K, Scheuba C, Niederle B.

- Hypoparathyroidism After Total Thyroidectomy. *Arch Surg.* 2008 Feb 1;143(2):132.
51. Nawrot I, Woźniewicz B, Tołoczko T, Sawicki A, Górski A, Chudziński W, et al. Allograft transplantation of cultured parathyroid progenitor cells without immunosuppression: Clinical results. *Transplantation.* 2007 Mar 27;83(6):734–40.
52. Grodski S, Serpell J. Evidence for the Role of Perioperative PTH Measurement after Total Thyroidectomy as a Predictor of Hypocalcemia. *World J Surg.* 2008 Jul 14;32(7):1367–73.
53. Payne RJ, Hier MP, Tamilia M, Young J, MacNamara E, Black MJ. Postoperative parathyroid hormone level as a predictor of post-thyroidectomy hypocalcemia. *J Otolaryngol.* 2003 Dec;32(6):362–7.
54. Glinoeur 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.
55. McLeod IK, Arciero C, Noordzij JP, Stojadinovic A, Peoples G, Melder PC, et al. The Use of Rapid Parathyroid Hormone Assay in Predicting Postoperative Hypocalcemia After Total or Completion Thyroidectomy. *Thyroid.* 2006 Mar;16(3):259–65.
56. Lorente-Poch L, Sancho JJ, Ruiz S, Sitges-Serra A. Importance of in situ preservation of parathyroid glands during total thyroidectomy. *Br J Surg.* 2015 Mar;102(4):359–67.

57. Watson CG, Steed DL, Robinson AG, Deftos LJ. The role of calcitonin and parathyroid hormone in the pathogenesis of post-thyroidectomy hypocalcemia. *Metabolism*. 1981 Jun;30(6):588–9.
58. Pesce CE, Shiue Z, Tsai H-L, Umbricht CB, Tufano RP, Dackiw APB, et al. Postoperative Hypocalcemia After Thyroidectomy for Graves' Disease. *Thyroid*. 2010 Nov;20(11):1279–83.
59. Erbil Y, Bozbora A, Ozbey N, Issever H, Aral F, Ozarmagan S, et al. Predictive Value of Age and Serum Parathormone and Vitamin D3 Levels for Postoperative Hypocalcemia After Total Thyroidectomy for Nontoxic Multinodular Goiter. *Arch Surg*. 2007 Dec 1;142(12):1182.
60. Abboud B, Sargi Z, Akkam M, Sleilaty F. Risk factors for postthyroidectomy hypocalcemia. *J Am Coll Surg*. 2002 Oct;195(4):456–61.
61. Falch C, Hornig J, Senne M, Braun M, Konigsrainer A, Kirschniak A, et al. Factors predicting hypocalcemia after total thyroidectomy – A retrospective cohort analysis. *Int J Surg*. 2018 Jul 16;55:46–50.
62. Lang BH-H, Yih PC-L, Ng KK. A Prospective Evaluation of Quick Intraoperative Parathyroid Hormone Assay at the Time of Skin Closure in Predicting Clinically Relevant Hypocalcemia after Thyroidectomy. *World J Surg*. 2012 Jun 8;36(6):1300–6.
63. Vanderlei FAB, Vieira JGH, Hojaij FC, Cervantes O, Kunii IS, Ohe MN, et al. Parathyroid hormone: an early predictor of symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2012

- Apr;56(3):168–72.
64. Sheahan P, Mehanna R, Basheeth N, Murphy MS. Is systematic identification of all four parathyroid glands necessary during total thyroidectomy?: A prospective study. *Laryngoscope*. 2013 Sep;123(9):2324–8.
 65. Pfliederer AG, Ahmad N, Draper MR, Vrotsou K, Smith WK. The timing of calcium measurements in helping to predict temporary and permanent hypocalcaemia in patients having completion and total thyroidectomies. *Ann R Coll Surg Engl*. 2009 Mar;91(2):140–6.
 66. Erbil Y, Barbaros U, Temel B, Turkoglu U, İşsever H, Bozbora A, et al. The impact of age, vitamin D3 level, and incidental parathyroidectomy on postoperative hypocalcemia after total or near total thyroidectomy. *Am J Surg*. 2009 Apr;197(4):439–46.
 67. Seo ST, Chang JW, Jin J, Lim YC, Rha K-S, Koo BS. Transient and permanent hypocalcemia after total thyroidectomy: Early predictive factors and long-term follow-up results. *Surgery*. 2015 Dec;158(6):1492–9.
 68. Wilhelm SM, McHenry CR. Total Thyroidectomy Is Superior to Subtotal Thyroidectomy for Management of Graves' Disease in the United States. *World J Surg*. 2010 Jun 23;34(6):1261–4.
 69. Kirkby-Bott J, Markogiannakis H, Skandarajah A, Cowan M, Fleming B, Palazzo F. Preoperative Vitamin D Deficiency Predicts Postoperative Hypocalcemia After Total Thyroidectomy. *World J Surg*. 2011 Feb

- 14;35(2):324–30.
70. Al-Khatib T, Althubaiti AM, Althubaiti A, Mosli HH, Alwasiah RO, Badawood LM. Severe Vitamin D deficiency: A significant predictor of early hypocalcemia after total thyroidectomy. *Otolaryngol - Head Neck Surg* (United States). 2015 Mar 4;152(3):1–8.
71. Walsh SR, Kumar B, Coveney EC. Serum calcium slope predicts hypocalcaemia following thyroid surgery. *Int J Surg*. 2007 Feb;5(1):41–4.
72. Cavicchi O, Piccin O, Caliceti U, De Cataldis A, Pasquali R, Ceroni AR. Transient hypoparathyroidism following thyroidectomy: A prospective study and multivariate analysis of 604 consecutive patients. *Otolaryngol Neck Surg*. 2007 Oct 17;137(4):654–8.
73. Chapman DB, French CC, Leng X, Browne JD, Waltonen JD, Sullivan CA. Parathyroid hormone early percent change: an individualized approach to predict postthyroidectomy hypocalcemia. *Am J Otolaryngol*. 2012 Mar;33(2):216–20.
74. Lecerf P, Orry D, Perrodeau E, Lhommet C, Charretier C, Mor C, et al. Parathyroid hormone decline 4 hours after total thyroidectomy accurately predicts hypocalcemia. *Surgery*. 2012 Nov;152(5):863–8.
75. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Lippert H, Gastinger I, et al. Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications in benign goiter surgery: prospective multicenter study in Germany. *World J Surg*. 2000 Nov;24(11):1335–41.

76. Press D, Politz D, Lopez J, Norman J. The effect of vitamin D levels on postoperative calcium requirements, symptomatic hypocalcemia, and parathormone levels following parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2011 Dec;150(6):1061–8.
77. Lin Y, Ross HL, Raeburn CD, DeWitt PE, Albuja-Cruz M, Jones EL, et al. Vitamin D deficiency does not increase the rate of postoperative hypocalcemia after thyroidectomy. *Am J Surg*. 2012 Dec;204(6):888–94.
78. Lang BH-H, Wong KP, Cheung CY, Fong YK, Chan DK-K, Hung GK-Y. Does Preoperative 25-Hydroxyvitamin D Status Significantly Affect the Calcium Kinetics after Total Thyroidectomy? *World J Surg*. 2013 Jul 27;37(7):1592–8.
79. Hansen KE, Jones AN, Lindstrom MJ, Davis LA, Ziegler TE, Penniston KL, et al. Do proton pump inhibitors decrease calcium absorption? *J Bone Miner Res*. 2010 Dec;25(12):2786–95.
80. Xing T, Hu Y, Wang B, Zhu J. Role of oral calcium supplementation alone or with vitamin D in preventing post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Feb;98(8):e14455.
81. Jaan S, Sehgal A, Wani R, Wani M, Wani K, Laway B. Usefulness of pre- and post-operative calcium and Vitamin D supplementation in prevention of hypocalcemia after total thyroidectomy: A randomized controlled trial. *Indian J Endocrinol Metab*. 2017;21(1):51–5.
82. Arer IM, Kus M, Akkapulu N, Aytac HO, Yabanoglu H, Caliskan K, et al.

- Prophylactic oral calcium supplementation therapy to prevent early post thyroidectomy hypocalcemia and evaluation of postoperative parathyroid hormone levels to detect hypocalcemia: A prospective randomized study. *Int J Surg.* 2017 Feb;38:9–14.
83. Rutledge J, Siegel E, Belcher R, Bodenner D, Stack BCJ. Barriers to same-day discharge of patients undergoing total and completion thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014 May;150(5):770–4.
84. Terris DJ, Snyder S, Carneiro-Pla D, Inabnet WB, Kandil E, Orloff L, et al. American Thyroid Association Statement on Outpatient Thyroidectomy. *Thyroid.* 2013 Oct 25;23(10):1193–202.
85. Roh J-L, Park J-Y, Park C-I. Prevention of postoperative hypocalcemia with routine oral calcium and vitamin D supplements in patients with differentiated papillary thyroid carcinoma undergoing total thyroidectomy plus central neck dissection. *Cancer.* 2009 Jan 15;115(2):251–8.
86. Kato Y, Sato K, Sata A, Omori K, Nakajima K, Tokinaga K, et al. Hypercalcemia induced by excessive intake of calcium supplement, presenting similar findings of primary hyperparathyroidism. *Endocr J.* 2004 Dec;51(6):557–62.
87. Ondik MP, McGinn J, Ruggiero F, Goldenberg D. Unintentional parathyroidectomy and hypoparathyroidism in secondary central compartment surgery for thyroid cancer. *Head Neck.* 2009 Apr;32(4):NA-NA.

88. Sakorafas GH, Stafyla V, Bramis C, Kotsifopoulos N, Kolettis T, Kassaras G. Incidental Parathyroidectomy during Thyroid Surgery: An Underappreciated Complication of Thyroidectomy. *World J Surg.* 2005 Dec 26;29(12):1539–43.
89. Almquist M, Hallgrimsson P, Nordenström E, Bergenfelz A. Prediction of Permanent Hypoparathyroidism after Total Thyroidectomy. *World J Surg.* 2014 Oct 4;38(10):2613–20.
90. Cooper MS, Gittoes NJL. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ.* 2008 Jun 7;336(7656):1298–302.
91. Lo CY, Tam SC. Parathyroid Autotransplantation During Thyroidectomy. *Arch Surg.* 2001 Dec 1;136(12):1381.
92. Roh J-L, Park J-Y, Park C II. Total Thyroidectomy Plus Neck Dissection in Differentiated Papillary Thyroid Carcinoma Patients. *Ann Surg.* 2007 Apr;245(4):604–10.
93. Hope-Ross M, Yannuzzi LA, Gragoudas ES, Guyer DR, Slakter JS, Sorenson JA, et al. Adverse reactions due to indocyanine green. *Ophthalmology.* 1994 Mar;101(3):529–33.
94. Suh YJ, Choi JY, Chai YJ, Kwon H, Woo J-W, Kim S, et al. Indocyanine green as a near-infrared fluorescent agent for identifying parathyroid glands during thyroid surgery in dogs. *Surg Endosc.* 2015 Sep 27;29(9):2811–7.
95. Chakedis JM, Maser C, Brumund KT, Bouvet M. Indocyanine green

- fluorescence-guided redo parathyroidectomy. *BMJ Case Rep.* 2015 Sep 2;2015:bcr2015211778.
96. Sound S, Okoh A, Yigitbas H, Yazici P, Berber E. Utility of Indocyanine Green Fluorescence Imaging for Intraoperative Localization in Reoperative Parathyroid Surgery. *Surg Innov.* 2015 Oct 27;155335061561345.
97. Zaidi N, Bucak E, Okoh A, Yazici P, Yigitbas H, Berber E. The utility of indocyanine green near infrared fluorescent imaging in the identification of parathyroid glands during surgery for primary hyperparathyroidism. *J Surg Oncol.* 2016 Jun;113(7):771–4.
98. Vidal Fortuny J, Karenovics W, Triponez F, Sadowski SM. Intra-Operative Indocyanine Green Angiography of the Parathyroid Gland. *World J Surg.* 2016 Oct 4;40(10):2378–81.
99. Vidal Fortuny J, Sadowski SM, Belfontali V, Karenovics W, Guigard S, Triponez F. Indocyanine Green Angiography in Subtotal Parathyroidectomy: Technique for the Function of the Parathyroid Remnant. *J Am Coll Surg.* 2016 Nov;223(5):e43–9.
100. Lemeshow S, Hosmer DW. A review of goodness of fit statistics for use in the development of logistic regression models. *Am J Epidemiol.* 1982 Jan;115(1):92–106.
101. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics.* 1988 Sep;44(3):837–45.

102. Evans JD. Straightforward statistics for the behavioral sciences. Pacific Grove: Brooks/Cole Pub. Co; 1996. 600 p.
103. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977 Mar;33(1):159–74.
104. Chang YK, Lang BHH. To identify or not to identify parathyroid glands during total thyroidectomy. *Gland Surg*. 2017 Dec;6(S1):S20–9.
105. Chadwick D, Bch BM, Kinsman R, Walton P, Frcp M. The British Association of Endocrine and Thyroid Surgeon. Fifth National Audit Report 2017.
106. Lang BH-H, Wong CKH, Hung HT, Wong KP, Mak KL, Au KB. Indocyanine green fluorescence angiography for quantitative evaluation of in situ parathyroid gland perfusion and function after total thyroidectomy. *Surgery*. 2017 Jan;161(1):87–95.
107. Jin H, Dong Q, He Z, Fan J, Liao K, Cui M. Application of a Fluorescence Imaging System with Indocyanine Green to Protect the Parathyroid Gland Intraoperatively and to Predict Postoperative Parathyroidism. *Adv Ther*. 2018 Dec 15;35(12):2167–75.
108. Rudin A V., McKenzie TJ, Thompson GB, Farley DR, Lyden ML, Triponez F. Evaluation of Parathyroid Glands with Indocyanine Green Fluorescence Angiography After Thyroidectomy. *World J Surg*. 2019 Jun 18;43(6):1538–43.
109. Vidal Fortuny J, Sadowski SM, Belfontali V, Guigard S, Poncet A, Ris F, et

- al. Randomized clinical trial of intraoperative parathyroid gland angiography with indocyanine green fluorescence predicting parathyroid function after thyroid surgery. *Br J Surg*. 2018 Mar;105(4):350–7.
110. van den Bos J, van Kooten L, Engelen SME, Lubbers T, Stassen LPS, Bouvy ND. Feasibility of indocyanine green fluorescence imaging for intraoperative identification of parathyroid glands during thyroid surgery. *Head Neck*. 2018 Dec 11;41(2):hed.25451.
111. Sadowski SM, Vidal Fortuny J, Triponez F. A reappraisal of vascular anatomy of the parathyroid gland based on fluorescence techniques. *Gland Surg*. 2017 Dec;6(S1):S30–7.
112. Yu HW, Chung JW, Yi JW, Song R-Y, Lee J-H, Kwon H, et al. Intraoperative localization of the parathyroid glands with indocyanine green and Firefly(R) technology during BABA robotic thyroidectomy. *Surg Endosc*. 2017 Jul 18;31(7):3020–7.
113. Kahramangil B, Berber E. The use of near-infrared fluorescence imaging in endocrine surgical procedures. *J Surg Oncol*. 2017 Jun;115(7):848–55.
114. Lo C, Lam KY. Parathyroid Autotransplantation During Thyroidectomy. *Arch Surg*. 1999 Mar 1;134(3):258.
115. Praženica P, O’Keeffe L, Holý R. Dissection and identification of parathyroid glands during thyroidectomy: Association with hypocalcemia. *Head Neck*. 2015 Mar;37(3):393–9.
116. Lang BH-H, Chan DTY, Chow FC-L. Visualizing fewer parathyroid glands

- may be associated with lower hypoparathyroidism following total thyroidectomy. *Langenbeck's Arch Surg.* 2016 Mar 19;401(2):231–8.
117. Lindblom P, Wester Dahl J, Bergenfelz A. Low parathyroid hormone levels after thyroid surgery: a feasible predictor of hypocalcemia. *Surgery.* 2002 May;131(5):515–20.
118. Puziello A, Rosato L, Innaro N, Orlando G, Avenia N, Perigli G, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and risk factors. A longitudinal multicenter study comprising 2,631 patients. *Endocrine.* 2014 Nov 22;47(2):537–42.
119. Lorente-Poch L, Sancho J, Muñoz JL, Gallego-Otaegui L, Martínez-Ruiz C, Sitges-Serra A. Failure of fragmented parathyroid gland autotransplantation to prevent permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Langenbeck's Arch Surg.* 2017 Mar 7;402(2):281–7.
120. Tartaglia F, Blasi S, Giuliani A, Merola R, Livadoti G, Krizzuk D, et al. Parathyroid autotransplantation during total thyroidectomy. Results of a retrospective study. *Int J Surg.* 2016 Apr;28:S79–83.
121. DeLong JC, Ward EP, Lwin TM, Brumund KT, Kelly KJ, Horgan S, et al. Indocyanine green fluorescence-guided parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2017 Nov 10;
122. Cui L, Gao Y, Yu H, Li M, Wang B, Zhou T, et al. Intraoperative Parathyroid Localization with Near-Infrared Fluorescence Imaging Using Indocyanine Green during Total Parathyroidectomy for Secondary

- Hyperparathyroidism. *Sci Rep.* 2017 Dec 15;7(1):8193.
123. Kim WW, Choi JA, Lee J, Jung JH, Park HY. Fluorescence imaging–guided robotic thyroidectomy and central lymph node dissection. *J Surg Res.* 2018 Nov;231:297–303.
124. Mohsin K, Alzahrani H, Ali DB, Kang S-W, Kandil E. Robotic transaxillary parathyroidectomy. *Gland Surg.* 2017 Aug;6(4):410–1.
125. De Leeuw F, Breuskin I, Abbaci M, Casiraghi O, Mirghani H, Ben Lakhdar A, et al. Intraoperative Near-infrared Imaging for Parathyroid Gland Identification by Auto-fluorescence: A Feasibility Study. *World J Surg.* 2016 Sep 24;40(9):2131–8.
126. McWade MA, Sanders ME, Broome JT, Solórzano CC, Mahadevan-Jansen A. Establishing the clinical utility of autofluorescence spectroscopy for parathyroid detection. *Surgery.* 2016 Jan;159(1):193–203.
127. Ladurner R, Sommerey S, Arabi N Al, Hallfeldt KKJ, Stepp H, Gallwas JKS. Intraoperative near-infrared autofluorescence imaging of parathyroid glands. *Surg Endosc.* 2017 Aug 14;31(8):3140–5.
128. Ladurner R, Al Arabi N, Guendogar U, Hallfeldt K, Stepp H, Gallwas J. Near-infrared autofluorescence imaging to detect parathyroid glands in thyroid surgery. *Ann R Coll Surg Engl.* 2018 Jan;100(1):33–6.
129. Kim SW, Lee HS, Lee KD. Intraoperative real-time localization of parathyroid gland with near infrared fluorescence imaging. *Gland Surg.* 2017 Oct;6(5):516–24.

130. Kahramangil B, Berber E. Comparison of indocyanine green fluorescence and parathyroid autofluorescence imaging in the identification of parathyroid glands during thyroidectomy. *Gland Surg.* 2017 Dec;6(6):644–8.
131. Roh J-L, Park C II. Intraoperative parathyroid hormone assay for management of patients undergoing total thyroidectomy. *Head Neck.* 2006 Nov;28(11):990–7.
132. Scurry WCJ, Beus KS, Hollenbeak CS, Stack BCJ. Perioperative parathyroid hormone assay for diagnosis and management of postthyroidectomy hypocalcemia. *Laryngoscope.* 2005 Aug 1;115(8):1362–6.
133. Alia P, Moreno P, Rigo R, Francos J-M, Navarro M-A. Postresection parathyroid hormone and parathyroid hormone decline accurately predict hypocalcemia after thyroidectomy. *Am J Clin Pathol.* 2007 Apr;127(4):592–7.
134. Youngwirth L, Benavidez J, Sippel R, Chen H. Parathyroid hormone deficiency after total thyroidectomy: incidence and time. *J Surg Res.* 2010 Sep;163(1):69–71.
135. Australian Endocrine Surgeons Guidelines AES06/01. Postoperative parathyroid hormone measurement and early discharge after total thyroidectomy: analysis of Australian data and management recommendations. *ANZ J Surg.* 2007 Apr;77(4):199–202.

136. Selberherr A, Scheuba C, Riss P, Niederle B. Postoperative hypoparathyroidism after thyroidectomy: Efficient and cost-effective diagnosis and treatment. *Surgery*. 2015 Feb;157(2):349–53.
137. Noordzij JP, Lee SL, Bernet VJ, Payne RJ, Cohen SM, McLeod IK, et al. Early prediction of hypocalcemia after thyroidectomy using parathyroid hormone: an analysis of pooled individual patient data from nine observational studies. *J Am Coll Surg*. 2007 Dec;205(6):748–54.
138. Asari R, Passler C, Kaczirek K, Scheuba C, Niederle B. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a prospective study. *Arch Surg*. 2008 Feb;143(2):132–7; discussion 138.
139. Di Fabio F, Casella C, Bugari G, Iacobello C, Salerni B. Identification of patients at low risk for thyroidectomy-related hypocalcemia by intraoperative quick PTH. *World J Surg*. 2006 Aug;30(8):1428–33.
140. Sywak MS, Palazzo FF, Yeh M, Wilkinson M, Snook K, Sidhu SB, et al. Parathyroid hormone assay predicts hypocalcaemia after total thyroidectomy. *ANZ J Surg*. 2007 Aug;77(8):667–70.
141. Barczynski M, Cichon S, Konturek A. Which criterion of intraoperative iPTH assay is the most accurate in prediction of true serum calcium levels after thyroid surgery? *Langenbeck's Arch Surg*. 2007 Nov;392(6):693–8.
142. 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.
143. Toniato A, Boschin IM, Piotto A, Pelizzo M, Sartori P. Thyroidectomy and parathyroid hormone: tracing hypocalcemia-prone patients. *Am J Surg.* 2008 Aug;196(2):285–8.
144. Islam S, Al Maqbali T, Howe D, Campbell J. Hypocalcaemia following total thyroidectomy: early post-operative parathyroid hormone assay as a risk stratification and management tool. *J Laryngol Otol.* 2014 Mar 24;128(3):274–8.
145. Galy-Bernadoy C, Lallemand B, Chambon G, Pham HT, Reynaud C, Aloviseiti C, et al. Parathyroid Hormone Assays following Total Thyroidectomy: Is There a Predictive Value? *Eur Thyroid J.* 2018 Jan;7(1):34–8.

9. Anexos

Anexo I – Cuaderno de recogida de datos

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS (Hoja 1)																																							
FASE I y II – Selección y evaluación preoperatoria																																							
NÚMERO DE IDENTIFICACIÓN		<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>																																					
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="background-color: black; color: white; padding: 2px;">DATOS ADMINISTRATIVOS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">1. Hospital de inclusión:</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> Hospital Santa Lucia</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> Hospital Virgen de la Arrixaca</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">2. Fecha de ingreso hospitalario:</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> - <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> - <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">3. Fecha de alta hospitalaria:</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> - <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> - <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/></td> </tr> </tbody> </table>	DATOS ADMINISTRATIVOS	1. Hospital de inclusión:	<input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> Hospital Santa Lucia	<input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> Hospital Virgen de la Arrixaca	2. Fecha de ingreso hospitalario:	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> - <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> - <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>	3. Fecha de alta hospitalaria:	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> - <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> - <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">12. Tratamiento sustitutivo tiroideo:</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> No</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> Si</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">13. Tratamiento antitiroideo:</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> No</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> Si</td> </tr> </tbody> </table>	12. Tratamiento sustitutivo tiroideo:	<input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> No	<input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> Si	13. Tratamiento antitiroideo:	<input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> No	<input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> Si	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="background-color: black; color: white; padding: 2px;">Anotaciones:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="height: 150px;"></td> </tr> </tbody> </table>	Anotaciones:																						
DATOS ADMINISTRATIVOS																																							
1. Hospital de inclusión:																																							
<input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> Hospital Santa Lucia																																							
<input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> Hospital Virgen de la Arrixaca																																							
2. Fecha de ingreso hospitalario:																																							
<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> - <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> - <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>																																							
3. Fecha de alta hospitalaria:																																							
<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> - <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> - <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>																																							
12. Tratamiento sustitutivo tiroideo:																																							
<input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> No																																							
<input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> Si																																							
13. Tratamiento antitiroideo:																																							
<input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> No																																							
<input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> Si																																							
Anotaciones:																																							
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="background-color: black; color: white; padding: 2px;">DATOS DEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">4. Sexo:</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> Hombre</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> Mujer</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">5. Edad (años):</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">6. Peso (kilogramos):</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">7. Altura (centímetros):</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">8. Riesgo anestésico:</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> ASA I</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> ASA II</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> ASA III</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> ASA IV</td> </tr> </tbody> </table>	DATOS DEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS	4. Sexo:	<input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> Hombre	<input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> Mujer	5. Edad (años):	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>	6. Peso (kilogramos):	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>	7. Altura (centímetros):	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>	8. Riesgo anestésico:	<input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> ASA I	<input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> ASA II	<input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> ASA III	<input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> ASA IV	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="background-color: black; color: white; padding: 2px;">ANÁLITICA PREOPERATORIA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">14. Creatinina (mg/dl):</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> , <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">15. Hemoglobina (g/dl):</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> , <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">16. Albumina (g/dl)</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> , <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">17. Calcio sérico total (mg/dl)</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> , <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">18. Potasio (mEq/L)</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> , <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">19. Magnesio (mEq/L)</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> , <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">20. Fosforo (mg/dl)</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> , <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">21. Tirotropina (TSH) (mU/L)</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> , <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">22. Tiroxina libre (T4) (ng/dl)</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> , <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">23. Hormona paratiroidea (PTH) (pg/ml)</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> , <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">24. Vitamina D (ng/ml)</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> , <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/></td> </tr> </tbody> </table>	ANÁLITICA PREOPERATORIA	14. Creatinina (mg/dl):	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> , <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>	15. Hemoglobina (g/dl):	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> , <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>	16. Albumina (g/dl)	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> , <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>	17. Calcio sérico total (mg/dl)	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> , <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>	18. Potasio (mEq/L)	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> , <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>	19. Magnesio (mEq/L)	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> , <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>	20. Fosforo (mg/dl)	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> , <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>	21. Tirotropina (TSH) (mU/L)	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> , <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>	22. Tiroxina libre (T4) (ng/dl)	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> , <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>	23. Hormona paratiroidea (PTH) (pg/ml)	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> , <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>	24. Vitamina D (ng/ml)	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> , <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>
DATOS DEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS																																							
4. Sexo:																																							
<input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> Hombre																																							
<input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> Mujer																																							
5. Edad (años):																																							
<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>																																							
6. Peso (kilogramos):																																							
<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>																																							
7. Altura (centímetros):																																							
<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>																																							
8. Riesgo anestésico:																																							
<input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> ASA I																																							
<input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> ASA II																																							
<input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> ASA III																																							
<input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> ASA IV																																							
ANÁLITICA PREOPERATORIA																																							
14. Creatinina (mg/dl):																																							
<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> , <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>																																							
15. Hemoglobina (g/dl):																																							
<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> , <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>																																							
16. Albumina (g/dl)																																							
<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> , <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>																																							
17. Calcio sérico total (mg/dl)																																							
<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> , <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>																																							
18. Potasio (mEq/L)																																							
<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> , <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>																																							
19. Magnesio (mEq/L)																																							
<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> , <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>																																							
20. Fosforo (mg/dl)																																							
<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> , <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>																																							
21. Tirotropina (TSH) (mU/L)																																							
<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> , <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>																																							
22. Tiroxina libre (T4) (ng/dl)																																							
<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> , <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>																																							
23. Hormona paratiroidea (PTH) (pg/ml)																																							
<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> , <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>																																							
24. Vitamina D (ng/ml)																																							
<input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> , <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>																																							
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="background-color: black; color: white; padding: 2px;">TIROIDES Y PATOLOGÍA TIROIDEA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">9. Tamaño de la glándula tiroides:</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> Normal</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> Aumentado</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">10. Localización de la glándula tiroides:</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> Cervical</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> Intratorácico</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">11. Estado funcional tiroideo:</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> Hipotiroideo</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> Eutiroideo</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"><input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> Hipertiroideo</td> </tr> </tbody> </table>	TIROIDES Y PATOLOGÍA TIROIDEA	9. Tamaño de la glándula tiroides:	<input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> Normal	<input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> Aumentado	10. Localización de la glándula tiroides:	<input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> Cervical	<input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> Intratorácico	11. Estado funcional tiroideo:	<input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> Hipotiroideo	<input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> Eutiroideo	<input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> Hipertiroideo																												
TIROIDES Y PATOLOGÍA TIROIDEA																																							
9. Tamaño de la glándula tiroides:																																							
<input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> Normal																																							
<input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> Aumentado																																							
10. Localización de la glándula tiroides:																																							
<input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> Cervical																																							
<input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> Intratorácico																																							
11. Estado funcional tiroideo:																																							
<input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> Hipotiroideo																																							
<input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> Eutiroideo																																							
<input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> Hipertiroideo																																							

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS (Hoja 2)

FASE III - Intervención

NÚMERO DE IDENTIFICACIÓN

DATOS ADMINISTRATIVOS

1. Fecha de intervención:
 - -

2. Hora de inicio de la intervención:
 :

3. Hora de fin de la intervención:
 :

4. Nombre cirujano principal:

5. Nombre cirujano ayudante:

ANGIOGRAFIA INTRAOPERATORIA

6. Hora de inicio:
 :

7. Hora de fin:
 :

Anotaciones:

GP SUPERIOR DERECHA

8. Identificada

<input type="checkbox"/>	No
<input type="checkbox"/>	Si

9. Localización

<input type="checkbox"/>	Normal
<input type="checkbox"/>	Ectópica

10. Eje largo x corto (mm):
 x

11. Aspecto visual:

<input type="checkbox"/>	Devascularizada
<input type="checkbox"/>	Isquémica
<input type="checkbox"/>	Normal

12. Otros:

<input type="checkbox"/>	Hematoma
<input type="checkbox"/>	Extirpación accidental
<input type="checkbox"/>	Autotrasplante

GP INFERIOR DERECHA

13. Identificada

<input type="checkbox"/>	No
<input type="checkbox"/>	Si

14. Localización

<input type="checkbox"/>	Normal
<input type="checkbox"/>	Ectópica

15. Eje largo x corto (mm):
 x

16. Aspecto visual:

<input type="checkbox"/>	Devascularizada
<input type="checkbox"/>	Isquémica
<input type="checkbox"/>	Normal

1. Otros:

<input type="checkbox"/>	Hematoma
<input type="checkbox"/>	Extirpación accidental
<input type="checkbox"/>	Autotrasplante

GP SUPERIOR IZQUIERDA

17. Identificada

<input type="checkbox"/>	No
<input type="checkbox"/>	Si

18. Localización

<input type="checkbox"/>	Normal
<input type="checkbox"/>	Ectópica

19. Eje largo x corto (mm):
 x

20. Aspecto visual:

<input type="checkbox"/>	Devascularizada
<input type="checkbox"/>	Isquémica
<input type="checkbox"/>	Normal

21. Otros:

<input type="checkbox"/>	Hematoma
<input type="checkbox"/>	Extirpación accidental
<input type="checkbox"/>	Autotrasplante

GP INFERIOR IZQUIERDA

22. Identificada

<input type="checkbox"/>	No
<input type="checkbox"/>	Si

23. Localización

<input type="checkbox"/>	Normal
<input type="checkbox"/>	Ectópica

24. Eje largo x corto (mm):
 x

25. Aspecto visual:

<input type="checkbox"/>	Devascularizada
<input type="checkbox"/>	Isquémica
<input type="checkbox"/>	Normal

2. Otros:

<input type="checkbox"/>	Hematoma
<input type="checkbox"/>	Extirpación accidental
<input type="checkbox"/>	Autotrasplante

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS (Hoja 3)

FASE IV y V – Postoperatorio y seguimiento

NÚMERO DE IDENTIFICACIÓN

POSTOPERATORIO

1. Síntomas de hipocalcemia:

No
Si

2. Tratamiento hipocalcemia:

No
Si: _____

3. Complicaciones postoperatorias:

Hematoma
Infección
Otros: _____

4. Necesidad de reintervención:

No
Si: _____

Anotaciones postoperatorio:

ANALITICA POSTOPERATORIA INMEDIATA

5. Calcio sérico total (mg/dl)

,

6. Hormona paratiroidea (PTH) (pg/ml)

,

ANALITICA POSTOPERATORIA 24 HORAS

7. Calcio sérico total (mg/dl)

,

8. Hormona paratiroidea (PTH) (pg/ml)

,

ANALITICA 1 SEMANA

9. Calcio sérico total (mg/dl)

,

10. Hormona paratiroidea (PTH) (pg/ml)

,

11. Albumina (d/dl)

,

ANALITICA 1 MES

12. Calcio sérico total (mg/dl)

,

13. Hormona paratiroidea (PTH) (pg/ml)

,

14. Albumina (d/dl)

,

Anotaciones seguimiento:

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS (Hoja 4)

Valoración viabilidad GP

Observador:

Fecha: - -

Nº	Devascularizada (negra)	Isquémica (gris)	Normal (blanca)	NS/NC	Nº	Devascularizada (negra)	Isquémica (gris)	Normal (blanca)	NS/NC	Nº	Devascularizada (negra)	Isquémica (gris)	Normal (blanca)	NS/NC
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	25	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	49	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	26	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	50	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	27	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	51	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	28	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	52	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	29	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	53	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	30	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	54	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	31	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	55	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	32	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	56	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	33	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	57	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	34	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	58	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	35	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	59	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	36	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	60	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	37	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	61	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	38	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	62	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	39	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	63	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	40	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	64	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	41	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	65	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	42	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	66	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	43	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	67	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	44	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	68	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	45	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	69	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	46	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	70	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	47	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	71	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	48	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	72	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nº	Devascularizada (negra)	Isquémica (gris)	Normal (blanca)	NS/NC	Nº	Devascularizada (negra)	Isquémica (gris)	Normal (blanca)	NS/NC	Nº	Devascularizada (negra)	Isquémica (gris)	Normal (blanca)	NS/NC
73	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	103	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	133	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
74	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	104	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	134	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
75	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	105	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	135	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
76	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	106	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	136	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
77	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	107	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	137	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
78	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	108	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	138	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
79	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	109	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	139	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
80	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	110	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	140	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
81	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	111	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	141	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
82	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	112	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	142	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
83	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	113	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	143	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
84	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	114	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	144	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
85	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	115	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	145	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
86	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	116	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	146	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
87	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	117	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	147	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
88	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	118	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	148	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
89	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	119	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	149	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
90	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	120	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	150	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
91	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	121	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	151	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
92	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	122	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	152	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
93	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	123	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	153	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
94	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	124	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	154	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
95	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	125	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	155	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
96	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	126	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	156	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
97	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	127	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	157	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
98	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	128	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	158	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
99	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	129	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	159	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
100	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	130	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	160	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
101	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	131	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	161	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
102	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	132	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	162	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Anexo II – Material suplementario

Tabla 28. Incidencia de concentración de PTH < 15 pg/ml en cada una de las determinaciones de PTH postoperatorias según el número de glándulas bien vascularizadas en la angiografía con verde de indocianina.

Glándulas paratiroides bien vascularizadas	Incidencia de [PTH] < 15 pg/ml				
	Inmediata	4 horas	24 horas	1 semana	1 mes
Ninguna (n =6)	67%	67%	67%	33%	17%*
Al menos 1 (n = 26)	23%	23%	19%	12%	0
Al menos 2 (n = 11)	0%	0%	0%	0%	0%
Al menos 3 (n = 3)	0%	0%	0%	0%	0%
Todas (n= 2)	0%	0%	0%	0%	0%

[PTH]. = concentración de hormona paratiroidea (PTH). * El único paciente con [PTH] < 15 pg/ml al mes alcanzó niveles normales a los 4 meses de la intervención.

Tabla 29. Incidencia de concentración de PTH < 15 pg/ml en cada una de las determinaciones de PTH postoperatorias según el número de glándulas devascularizadas en la angiografía con verde de indocianina.

Glándulas paratiroides devascularizadas	Incidencia de [PTH] < 15 pg/ml				
	Inmediata	4 horas	24 horas	1 semana	1 mes
Ninguna (n =11)	10%	0%	0%	0%	0%
Al menos 1 (n = 21)	19%	24%	24%	33%	0%
Al menos 2 (n = 9)	33%	33%	22%	0%	0%
Al menos 3 (n = 3)	66%	66%	66%	66%	33%*
Todas (n= 0)	-	-	-	-	-

[PTH]. = concentración de hormona paratiroidea (PTH). * El único paciente con [PTH] < 15 pg/ml al mes alcanzó niveles normales a los 4 meses de la intervención.

Tabla 30. Capacidad predictiva de hipocalcemia de la concentración de PTH y del descenso relativo de la concentración de PTH.

	ABC	Valor de P	Punto de corte	S	E	VPP	VPN
[PTH] _{0h}	0,871	< 0,001	≤ 12 pg/ml	100%	85%	60%	100%
Δ%[PTH] _{0h}	0,938	< 0,001	> 63%	100%	88%	63%	100%
[PTH] _{4h}	0,897	< 0,001	≤ 11 pg/ml	100%	85%	60%	100%
Δ%[PTH] _{4h}	0,964	< 0,001	> 75%	100%	96%	86%	100%

Área bajo la curva (ABC), especificidad (E), hormona paratiroidea (PTH), sensibilidad (S), valor predictivo negativo (VPN), valor predictivo positivo (VPP).

- [PTH]_{0h} = concentración de PTH tras finalizar la intervención (inmediata).
- Δ%[PTH]_{0h} = descenso relativo de la concentración de PTH tras finalizar la intervención (inmediata) respecto a la concentración de PTH preoperatoria.
- [PTH]_{4h} = concentración de PTH a las 4 horas de la intervención.
- Δ%[PTH]_{4h} = descenso relativo de la concentración de PTH a las 4 horas de la intervención respecto a la concentración de PTH preoperatoria.

Anexo III – Difusión de los resultados

Los principales resultados de esta investigación han sido publicados en noviembre de 2019 en forma de artículo original (Am J Surg. 2019 Nov;218(5):993-999. doi: 10.1016/j.amjsurg.2018.12.074) en la revista *The American Journal of Surgery* (Factor de impacto JCR 2018: 2,201; Segundo cuartil en la categoría de revistas de Cirugía).



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

The American Journal of Surgery

journal homepage: www.americanjournalofsurgery.com



Prediction of hypocalcemia after total thyroidectomy using indocyanine green angiography of parathyroid glands: A simple quantitative scoring system

Silvia Gálvez-Pastor^a, Nuria M. Torregrosa^a, Antonio Ríos^{b, c}, Beatriz Febrero^{b, c}, Rafael González-Coste^a, María A. García-López^a, María D. Balsalobre^a, Patricia Pastor-Pérez^d, Pablo Moreno^e, José L. Vázquez-Rojas^a, José M. Rodríguez^{b, c, *}

^a Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Universitario Santa Lucía, Cartagena, Murcia, Spain
^b Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, Spain
^c Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB), Murcia, Spain
^d Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia, Spain
^e Servicio de Cirugía General y Digestivo, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain



ARTICLE INFO

Article history:
Received 1 October 2018
Received in revised form 21 December 2018
Accepted 31 December 2018

Keywords:
Indocyanine green
Parathyroid
Thyroidectomy
Hypocalcemia
Parathyroid hormone
Multinodular goiter

ABSTRACT

Background: Hypocalcemia is one of the most common complications after total thyroidectomy. Recently, indocyanine green (ICG) angiography of the parathyroid glands (PGs) has been suggested as a reliable tool for predicting postoperative hypocalcemia. The aim of our study was to evaluate the performance of a simple quantitative score based on ICG angiography of the PGs (4-ICG score) for predicting postoperative hypocalcemia.

Methods: Thirty nine consecutive patients who underwent total thyroidectomy for multinodular goiter were included. For each patient, the 4-ICG score was calculated, adding the individual viability value of the four PGs. Discrimination and correlation analyses were performed.

Results: In 32/39 patients, the four PGs were identified. Patients with postoperative hypocalcemia (n = 6, 19%) had a lower 4-ICG score (2.5 [1.8–3.3] vs. 4.0 [3.0–6.0]; p = 0.003). The 4-ICG score showed good discrimination in terms of predicting postoperative hypocalcemia (AUC = 0.875 (0.710–0.965); p = 0.001) and a good correlation with postoperative parathyroid function.

Conclusions: The 4-ICG score predicts postoperative hypocalcemia and correlates well with postoperative parathyroid function in patients undergoing total thyroidectomy for multinodular goiter.

© 2019 Elsevier Inc. All rights reserved.

Previamente, los resultados fueron comunicados en formato poster en el séptimo simposio de la Sociedad Europea de Cirujanos Endocrinos celebrado en Oxford (Inglaterra) en abril de 2017 y en la XXI Reunión Nacional de Cirugía organizada por la Asociación Española de Cirugía celebrada en Málaga (España) en octubre de 2017.