

# Vitamina D preoperatoria y riesgo de hipocalcemia posttiroidectomía. Revisión sistemática y metaanálisis.

**Autores:**

**Jeimmy Katherine Lopera R<sup>1</sup>, Álvaro Sanabria<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Residente de Cirugía General Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

<https://orcid.org/0000-0002-1577-5277>

<sup>2</sup> MD, MSc, PhD, FACS. Cirujano Oncólogo de cabeza y Cuello. Epidemiología Clínica. Economía de la Salud. Profesor Titular. Departamento de Cirugía. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

<https://orcid.org/0000-0002-5563-8840>

**Correspondencia: Dr. A. Sanabria**, Departamento de Cirugía. Universidad de Antioquia. Carrera 51d # 62-29, Medellín, Colombia (e-mail: [alvarosanabria@gmail.com](mailto:alvarosanabria@gmail.com))

## Resumen

### Fondo

El objetivo fue determinar si el nivel de vitamina D preoperatoria es un factor de riesgo para desarrollar hipocalcemia en pacientes que van a ser llevados a tiroidectomía total.

### Métodos:

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos Pubmed, Science Direct, Scielo, EMBASE, LILACS, utilizando distintas combinaciones de términos MESH y conectores para obtener el mayor número posible de artículos (*vitamin D, 25 hidroxicholecalciferol, hipocalcemia, total thyroidectomy, hipoparathyroidism*). Se escogieron estudios en cualquier idioma, que incluyeran la medición de los niveles de vitamina D preoperatoria como factor de riesgo para desarrollar hipocalcemia, en pacientes que fueron llevados a tiroidectomía total, independientemente del diagnóstico, fecha de publicación, número de pacientes incluidos, tipo de revista de la publicación o tipo de estudio e idioma. Se hizo una revisión de la bibliografía expuesta en estos estudios para detectar artículos que no fueron encontrados previamente y así ampliar la cantidad de estudios a analizar. Se realizó la revisión de los artículos con base en las recomendaciones del Manual de colaboración Cochrane y se evaluaron los artículos que cumplían los criterios para ser incluidos.

### Resultados:

Se incluyeron 22 estudios desde el año 2007 al 2020. El número total de pacientes incluidos fue de 3831 (1878 en el grupo de vitamina D normal y 1953 en el de vitamina D deficiente). 1153 pacientes presentaron hipocalcemia bioquímica y 420 hipocalcemia clínica.

Todos los estudios excepto Mallikarjuna et al.,<sup>18</sup> reportaron datos para evaluar la hipocalcemia bioquímica (1870 pacientes en el grupo de vitamina D normal y 1911 en el de vitamina D baja). 454 pacientes con niveles de Vitamina D normal y 737 con niveles de Vitamina D baja, presentaron hipocalcemia bioquímica, respectivamente. La RD cruda fue de 20% (IC 95% 5%-35%) y I<sup>2</sup>: 97%.

La hipocalcemia clínica fue evaluada en 11 estudios<sup>2,6-8,10-12,16-18,20,23</sup> (994 pacientes en el grupo de vitamina D normal y 842 en el de vitamina D baja). 153 pacientes con niveles de Vitamina D normal y 216

con niveles de Vitamina D baja, presentaron hipocalcemia clínica, respectivamente. La RD cruda fue de 14% (IC 95% 1%-27%) y I<sup>2</sup>: 97%.

En el análisis por subgrupos según la definición de deficiencia de vitamina D, se demuestra un efecto modificador en la hipocalcemia bioquímica según el nivel utilizado para definir la deficiencia de Vitamina D, siendo mayor cuando se utiliza un límite < 15 ng/ml (RD 41% (-11% a 94%); I<sup>2</sup>=99% en comparación con la definición <20 ng/ml (RD 13% (3%-22%); I<sup>2</sup>=76% y la definición de <30 ng/ml RD 18% (0%-36%); I<sup>2</sup>= 90%, igual situación se demostró en la hipocalcemia clínica.

El análisis propuesto para la causa de la tiroidectomía (benigna o maligna) no fue posible dado el número bajo de estudios y la ausencia de estudios que evaluaran poblaciones específicas con cada tipo de patología. Tampoco fue posible realizar una meta-regresión. No se encontró sesgo de publicación.

Los estudios mostraron heterogeneidad en cuanto a los criterios de inclusión. También se logró identificar heterogeneidad estadística en los estudios.

### **Conclusión:**

Este metaanálisis encontró un aumento de la frecuencia de hipocalcemia bioquímica y clínica en pacientes con déficit de vitamina D, pero dichos análisis no permitieron hacer ajustes por variables que se consideran clínica y metodológicamente relevantes, lo que impide aislar el efecto independiente del déficit de vitamina D en el desarrollo de hipocalcemia posoperatoria.

El efecto “umbral” ha sido descrito previamente en la literatura para otras condiciones,<sup>33</sup> pero esta es la primera vez que un estudio logra demostrar su existencia en el caso de un factor de riesgo para hipocalcemia postoperatoria

## Summary

### Background

The objective was to determine whether preoperative vitamin D level is a risk factor for developing hypocalcemia in patients who are to undergo total thyroidectomy.

### Methods:

A search was performed in the main databases Pubmed, Science Direct, Scielo, EMBASE, LILACS, using different combinations of MESH terms and connectors to obtain as many articles as possible (vitamin D, 25 hydroxycholecalciferol, hypocalcemia, total thyroidectomy, hypoparathyroidism). We chose studies in any language that included the measurement of preoperative vitamin D levels as a risk factor for developing hypocalcemia in patients who underwent total thyroidectomy, regardless of diagnosis, date of publication, number of patients included, type of journal of publication or type of study and language. A review of the bibliography presented in these studies was made to detect articles that were not previously found and thus expand the number of studies to be analyzed. The articles were reviewed based on the recommendations of the Cochrane Collaboration Manual and the articles that met the criteria for inclusion were evaluated.

### Results:

Twenty-two studies from 2007 to 2020 were included. The total number of patients included was 3831 (1878 in the vitamin D normal group and 1953 in the vitamin D deficient group). 1153 patients had biochemical hypocalcemia and 420 clinical hypocalcemia.

All studies except Mallikarjuna et al, 18 reported data to assess biochemical hypocalcemia (1870 patients in the normal vitamin D group and 1911 in the low vitamin D group). 454 patients with normal vitamin D levels and 737 with low vitamin D levels had biochemical hypocalcemia, respectively. The crude RD was 20% (95% CI 5%-35%) and I<sup>2</sup>: 97%.

Clinical hypocalcemia was evaluated in 11 studies 2,6-8,10-12,16-18,20,23 (994 patients in the normal Vitamin D group and 842 in the low Vitamin D group). 153 patients with normal vitamin D levels and 216 with low vitamin D levels had clinical hypocalcemia, respectively. The crude RD was 14% (95% CI 1%-27%) and I<sup>2</sup>: 97%.

In the analysis by subgroups according to the definition of vitamin D deficiency, a modifying effect on biochemical hypocalcemia is demonstrated according to the level used to define Vitamin D deficiency, being higher when using a cut-off < 15 ng/ml (RD 41% (-11% to 94%); I<sup>2</sup>=99% compared to the definition <20 ng/ml (RD 13% (3%-22%); I<sup>2</sup>=76% and the definition of <30 ng/ml RD 18% (0%-36%); I<sup>2</sup>= 90%, the same situation was demonstrated in clinical hypocalcemia.

The proposed analysis for the cause of thyroidectomy (benign or malignant) was not possible given the low number of studies and the absence of studies evaluating specific populations with each type of pathology. It was also not possible to perform a meta-regression. No publication bias was found.

The studies showed heterogeneity in terms of inclusion criteria. We were also able to identify statistical heterogeneity in the studies.

### Conclusion:

This meta-analysis found an increased frequency of biochemical and clinical hypocalcemia in patients with vitamin D deficiency, but such analyses did not allow adjustment for variables that are considered clinically and methodologically relevant, which precludes isolating the independent effect of vitamin D deficiency on the development of postoperative hypocalcemia.

The "threshold" effect has been previously described in the literature for other conditions, 33 but this is the first time that a study has been able to demonstrate its existence as a risk factor for postoperative hypocalcemia.

## Introducción

La tiroidectomía total es el procedimiento quirúrgico endocrinológico más frecuentemente realizado en todo el mundo y se asocia con morbilidades específicas como hematoma, disfonía y obstrucción de la vía aérea debido a la lesión del nervio laríngeo recurrente e hipocalcemia.

La hipocalcemia sintomática postoperatoria es una condición frecuente, se considera la complicación más común después de la tiroidectomía total y en la mayoría de los casos se atribuye al hipoparatiroidismo postoperatorio temprano.<sup>1</sup> Generalmente es leve y transitoria (hasta en un 50% de los casos) y rara vez es permanente (5%),<sup>2</sup> pero puede ser potencialmente mortal, prolonga la estancia hospitalaria, conlleva a un mayor uso de los recursos, desmejora la calidad de vida y aumenta los costos de hospitalización. La viabilidad de las cuatro glándulas paratiroides puede verse afectada cuando hay una resección inadvertida de estas, así como por la interrupción de la irrigación o la formación de hematomas en el posquirúrgico. Los factores de riesgo conocidos para el hipoparatiroidismo transitorio o permanente después de la tiroidectomía total son la edad avanzada, el sexo femenino, el hipertiroidismo, y los niveles preoperatorios bajos de 25 hidroxicolecalciferol (vitamina D).

La vitamina D es una vitamina liposoluble que juega un papel importante en la homeostasis del calcio, incluida la facilitación de su absorción desde el tracto gastrointestinal. La deficiencia de vitamina D es común en muchos países, debido a una combinación de deficiencia dietética y falta de exposición a la luz solar natural. Esta deficiencia puede conducir a un hiperparatiroidismo compensatorio, con el aumento de los niveles de PTH que remedia la absorción insuficiente de calcio gastrointestinal al mejorar su reabsorción renal. De acuerdo con lo anterior, se ha planteado la hipótesis de que los pacientes con deficiencia de vitamina D tienen un mayor riesgo de desarrollar hipocalcemia después de la cirugía de tiroides. Basados en la evidencia empírica, hoy en día se administran suplementos de calcitriol (vitamina D en forma activa) y sales de calcio en el posquirúrgico de manera rutinaria con el fin de reducir el riesgo de hipocalcemia sintomática.<sup>3</sup> Más recientemente se ha sugerido la profilaxis preoperatoria con calcitriol como otra medida preventiva.

Sabiendo que los niveles bajos de Vitamina D en el preoperatorio son un factor de riesgo para desarrollar hipocalcemia, parece razonable inferir que sí se tiene un factor de riesgo identificable, se lograría definir que pacientes requieren verdaderamente el uso de suplementos, así como aquellos que van a requerir un monitoreo más cercano y un uso de recursos adicionales. No obstante, la información disponible es heterogénea en los resultados, tiene debilidades metodológicas y justifica la necesidad de realizar esta revisión sistemática de la literatura.<sup>4</sup>

La presente investigación buscó determinar si el nivel de vitamina D preoperatoria es un factor de riesgo para desarrollar hipocalcemia en pacientes que van a ser llevados a tiroidectomía total.

## Materiales y métodos

Se realizó una revisión sistemática de la literatura para evaluar si los niveles preoperatorios de vitamina D son un factor de riesgo para el desarrollo de hipocalcemia después de la tiroidectomía total.

Este proyecto es clasificado como sin riesgo, según la resolución 8430 del Ministerio de Salud, definida como “estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”. Como no hay participación directa de pacientes, no requiere de consentimiento informado.

**Criterios de inclusión:** Todos los estudios que incluyan la medición preoperatoria de vitamina D en pacientes que van a ser llevados a tiroidectomía total, independientemente del diagnóstico y la frecuencia de hipocalcemia transitoria o definitiva. No se hicieron restricciones respecto a fecha de publicación, idioma, número de pacientes incluidos en el estudio o tipo de publicación.

**Población:** Pacientes adultos (mayores de 18 años), que fueron llevados a tiroidectomía total independientemente del diagnóstico (benigno o maligno); en quienes se midieron los niveles de vitamina D preoperatoria como indicador de riesgo para desarrollar hipocalcemia posttiroidectomía.

**Tipo de intervención:** Medición de los niveles de vitamina D en el período preoperatorio.

**Tipo de desenlace:** Hipocalcemia posquirúrgica bioquímica o clínica de acuerdo con la medida específica del estudio (calcio sérico, PTH sérica, síntomas)

#### **Estrategia de búsqueda:**

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos Pubmed, Science Direct, Scielo, EMBASE, LILACS, utilizando distintas combinaciones de términos MESH y conectores para obtener el mayor número posible de artículos (*vitamin D, 25 hidroxicholecalciferol, hypocalcemia, total thyroidectomy, hipoparathyroidism*). Se escogieron estudios en cualquier idioma, que incluyeran la medición de los niveles de vitamina D preoperatoria como factor de riesgo para desarrollar hipocalcemia, en pacientes que fueron llevados a tiroidectomía total, independientemente del diagnóstico, fecha de publicación, número de pacientes incluidos, tipo de revista de la publicación o tipo de estudio e idioma. Se hizo una revisión de la bibliografía expuesta en estos estudios para detectar artículos que no fueron encontrados previamente y así ampliar la cantidad de estudios a analizar. Se realizó la revisión de los artículos con base en las recomendaciones del Manual de colaboración Cochrane y se evaluaron los artículos que cumplían los criterios para ser incluidos.

#### **Evaluación de la calidad metodológica:**

Para la evaluación de la calidad metodológica de los artículos utilizamos el instrumento ROBINS-I (Risk Of Bias in Non-randomized Studies - of Interventions) para evitar que los factores de riesgo queden repartidos inequitativamente entre los grupos de intervención y de control (sesgo de selección), y que dichos factores se relacionen directamente con el desenlace (factores de confusión), de esta manera clasificamos cada estudio y cada desenlace según el riesgo de sesgo global, definiéndolo bajo, moderado, serio o crítico.

#### **Extracción de los datos:**

Se construyó un formulario predefinido de Google para recopilar los datos. Todos los datos fueron realizados por los dos investigadores (KL, AS) de acuerdo con el manual Cochrane para revisiones sistemáticas de estudios prospectivos y retrospectivos. Los datos registrados incluyeron las características metodológicas de los estudios (número de pacientes, tiempo del estudio, seguimiento, forma de medición de la intervención), las características demográficas y clínicas de los pacientes (edad, sexo, tipo de enfermedad, tipo de cirugía, tiempo de seguimiento, frecuencia de los desenlaces).

#### **Análisis**

Se utilizó el paquete estadístico RevMan 5.3 de la Colaboración Cochrane. Para los desenlaces dicotómicos, los resultados se expresaron como diferencias de riesgos (RD) con intervalos de confianza del 95% usando un modelo de efectos aleatorios. En caso de variables continuas, se utilizó la diferencia estandarizada de promedios con intervalos de confianza del 95%. Se realizó un análisis de subgrupos de acuerdo con la patología que llevó a la tiroidectomía y la definición de deficiencia de vitamina D. La heterogeneidad estadística fue medida con la prueba Chi cuadrado y la estadística I<sup>2</sup>. Para esto se realizó un análisis de subgrupos de acuerdo con la clasificación de la calidad metodológica y las causas de heterogeneidad estadística se exploraron de manera cualitativa. El sesgo de publicación se evaluó con la gráfica del embudo.

## Resultados:

La búsqueda bibliográfica identificó 318 artículos en las bases de datos seleccionadas. Se revisaron en profundidad 123 estudios y finalmente se incluyeron 22 estudios desde el año 2007 al 2020. <sup>1,2,5-24</sup> (Figura 1) La mayoría de los estudios fueron realizados en Asia <sup>1,2,15,16,18,20,23,24</sup> y medio oriente. <sup>5,6,8,10,11,13</sup> La mediana de tiempo de reclutamiento fue de 24 meses. Todos fueron publicados en idioma inglés. 19 estudios se realizaron en hospitales universitarios y 17 estudios fueron prospectivos. <sup>1,2,5,8-13,15,16,18-20,22-24</sup> Tres estudios incluyeron predominantemente pacientes con patología maligna <sup>2,16,23</sup> y cinco estudios incluyeron patología predominantemente benigna (bocio, tiroiditis, hipertiroidismo). <sup>9-11,18,20</sup> 17 estudios reportaron que midieron el 25(OH)D como metabolito de la Vitamina D. <sup>1,2,6-8,10-12,14-17,19,21-24</sup> Cuatro estudios definieron el nivel de vitamina D normal >15 ng/mL <sup>10,11,13,24</sup>, diez estudios >20 ng/ml <sup>1,2,7,14-17,19,20,23</sup> y los demás se definió como normal los niveles >30 ng/ml. En 8 estudios se realizó vaciamiento central en conjunto con la tiroidectomía <sup>1,2,7,15-17,19,23</sup>. Todos los estudios evaluaron la hipocalcemia bioquímica con valores de calcio sérico. Doce estudios evaluaron la hipocalcemia clínicamente. <sup>2,6-8,10-12,16-18,20,23</sup> El tiempo para determinar la hipocalcemia para la mayoría de los estudios fue entre las primeras 24-48 horas.

El número total de pacientes incluidos fue de 3831 (1878 en el grupo de vitamina D normal y 1953 en el de vitamina D deficiente). El estudio con más pacientes incluyó 517. <sup>21</sup> La edad promedio de los pacientes incluidos fue de 47 años y el 90.9% de los pacientes eran mujeres.

La distribución de las covariables entre los grupos con y sin deficiencia de vitamina D se muestran en la figura 2. Se identificó desbalance en el número de pacientes con cáncer, enfermedad benigna, necesidad de autotransplante y disección central.

## Relación entre vitamina D e hipocalcemia

1153 pacientes presentaron hipocalcemia bioquímica y 420 hipocalcemia clínica.

### Hipocalcemia bioquímica

Todos los estudios excepto Mallikarjuna et al., <sup>18</sup> reportaron datos para evaluar la hipocalcemia bioquímica (1870 pacientes en el grupo de vitamina D normal y 1911 en el de vitamina D baja). 454 pacientes con niveles de Vitamina D normal y 737 con niveles de Vitamina D baja, presentaron hipocalcemia bioquímica, respectivamente. La RD cruda fue de 20% (IC 95% 5%-35%) y  $I^2$ : 97%. **Figura 3.**

### Hipocalcemia clínica

La hipocalcemia clínica fue evaluada en 11 estudios <sup>2,6-8,10-12,16-18,20,23</sup> (994 pacientes en el grupo de vitamina D normal y 842 en el de vitamina D baja). 153 pacientes con niveles de Vitamina D normal y 216 con niveles de Vitamina D baja, presentaron hipocalcemia clínica, respectivamente. La RD cruda fue de 14% (IC 95% 1%-27%) y  $I^2$ : 97%. **Figura 4**

No se encontró sesgo de publicación. **Figura 5.**

## Análisis de subgrupos

### Definición de deficiencia de vitamina D.

En este análisis se demuestra un efecto modificador en la hipocalcemia bioquímica según el nivel utilizado para definir la deficiencia de Vitamina D, siendo mayor cuando se utiliza un límite < 15 ng/ml (RD 41% (-11% a 94%);  $I^2=99%$  en comparación con la definición <20 ng/ml (RD 13% (3%-22%);  $I^2=76%$  y la definición de <30 ng/ml RD 18% (0%-36%);  $I^2= 90%$ , **Figura 3**

En relación con la hipocalcemia clínica, aunque el gradiente de hipocalcemia clínica en relación al límite de la definición de hipocalcemia fue similar, solo el subgrupo de <30 ng/ml, mostro una diferencia estadísticamente significativa (RD 12% (4%-20%,  $I^2=17%$ ). **Figura 4**

El análisis propuesto para la causa de la tiroidectomía (benigna o maligna) no fue posible dado el número bajo de estudios y la ausencia de estudios que evaluaran poblaciones específicas con cada tipo de patología. Tampoco fue posible realizar una meta-regresión.

## **Evaluación de la heterogeneidad.**

### **Causas de heterogeneidad clínica**

Los estudios mostraron heterogeneidad en cuanto a los criterios de inclusión. Algunos estudios solo incluyeron pacientes con cáncer mientras que otros solo incluyeron enfermedad benigna, específicamente hiperparatiroidismo. Si bien la mayoría de los estudios reportó la medición del nivel de vitamina D con el metabolito de 25-hidroxicolecalciferol, otros utilizaron diferentes metabolitos o no lo reportaron.<sup>5,9,13,18,20</sup> También se presentó alta variabilidad en el momento en que se midieron los niveles de vitamina D. En relación con el procedimiento quirúrgico, todos los pacientes fueron sometidos a tiroidectomía total pero un grupo de estudios incluyó pacientes a quienes se les realizó vaciamiento ganglionar central. En relación con la medición del desenlace, la mayoría determinó la hipocalcemia bioquímica y un grupo menor reportó la hipocalcemia sintomática. La medición de la hipocalcemia bioquímica fue medida por la mayoría de los estudios con los niveles de calcio sérico, aunque algunos incluyeron la medición de calcio iónico o PTH sérica. Los que midieron calcio sérico, en su mayoría utilizaron un valor de 8 mg/dL como umbral, pero otros tuvieron umbrales diferentes. Una situación similar ocurrió con la medición de PTH.

### **Causas de heterogeneidad estadística**

#### **Definición de deficiencia de vitamina D.**

Para la evaluación del desenlace de hipocalcemia bioquímica, en el subgrupo <15 ng/ml no se demostró diferencia estadísticamente significativa y parte de la heterogeneidad en este grupo se debió al estudio de Erbil et al.<sup>10</sup> En el subgrupo de <20 ng/ml, el estudio de Lang et al.,<sup>15</sup> explicó un gran porcentaje de la heterogeneidad. En el subgrupo de <30 ng/ml, el estudio de Alkhatib et al.,<sup>6</sup> explicó parte de la heterogeneidad. Para la evaluación de la hipocalcemia clínica, solo el subgrupo <15 ng/ml tuvo alta heterogeneidad.

#### **Diseño del estudio**

La evaluación de la hipocalcemia bioquímica y clínica según el diseño (prospectivo o retrospectivo) no demostró diferencias significativas entre grupos. **Figura 6 y 7**

#### **Otras causas de heterogeneidad**

Aunque se identificaron diferencias en relación con la realización de vaciamiento central, el uso rutinario de soporte de calcio postoperatorio y de autotrasplante de paratiroides, no fue posible realizar análisis comparativos debido a la heterogeneidad de las poblaciones de los estudios.

## **Discusión**

La función central de la hormona paratiroidea (PTH) es regular los niveles de calcio ionizado mediante efectos en tres órganos principales: hueso, riñón y mucosa intestinal. En un individuo normal, la PTH estimula la resorción ósea y la liberación de calcio en la circulación. En el riñón, la PTH promueve la reabsorción de calcio y la excreción de fosfato inorgánico (Pi) en la orina. Además, la PTH estimula la hidroxilación de la (25 hidroxicolecalciferol) vitamina D, lo que lleva a la formación de la forma activa de vitamina D (calcitriol). La vitamina D aumenta la absorción intestinal de calcio en la dieta y la reabsorción renal de calcio filtrado. En los huesos, la vitamina D aumenta la resorción ósea con un aumento resultante en la liberación de calcio y Pi en la circulación.

La hipocalcemia posoperatoria es una complicación común que suele ocurrir después de una tiroidectomía total o una reoperación por enfermedades de la tiroides o paratiroides y es causado accidentalmente por la resección o desvascularización de las glándulas paratiroides. El cuadro clínico generalmente se presenta con parestesias, calambres o tetania, pero el trastorno también puede manifestarse de manera aguda con convulsiones, broncoespasmo, laringoespasmo o trastornos del ritmo cardíaco.<sup>25</sup> La mayoría son eventos

transitorios con una frecuencia que oscila entre 3 y 30%.<sup>7</sup> En la mayoría de los casos, la disfunción paratiroidea después de la tiroidectomía se resuelve en unas pocas semanas o un mes después de la cirugía.<sup>26</sup> La recuperación de la función de la glándula paratiroidea se considera cuando los niveles de PTH son superiores a 10 pg / ml y los pacientes no requieren suplementos diarios de calcitriol y calcio para evitar los síntomas de hipocalcemia.<sup>27</sup> Los valores postoperatorios de calcio inferiores a 8 mg / dl se consideran "hipocalcemia bioquímica", mientras que los pacientes que presentan parestesia en las extremidades y alrededor de la boca, con signos positivos de Chvostek y Trousseau, se consideran "hipocalcemia sintomática".

Dentro de los factores de riesgo que se describen para la inadecuada secreción de PTH y subsecuente hipocalcemia posquirúrgica están:

- El bajo nivel preoperatorio de calcio sérico. Los estudios han demostrado que los pacientes que recibieron vitamina D y calcio después de la operación sufrieron menos hipocalcemia.
- El desarrollo, y la gravedad de la hipocalcemia parece ser notablemente más alta en aquellos pacientes con niveles preoperatorios de vitamina D más bajos de lo normal.
- El nivel de PTH también se ha sugerido como un marcador confiable de hipoparatiroidismo postoperatorio permanente. Además, un bajo nivel de PTH intraoperatoria en cualquier momento después de la resección de la glándula tiroidea al minuto diez después de cierre de la piel se relaciona con hipocalcemia transitoria.
- Estudios adicionales, han encontrado que las mujeres tienen tasas significativamente más altas de hipocalcemia, mientras que otros estudios mostraron que el género no tiene un efecto significativo sobre la incidencia de hipocalcemia.<sup>28,29</sup> Existen datos contradictorios sobre el efecto de la edad en el desarrollo de hipocalcemia postoperatoria.
- La incidencia de hipocalcemia es mayor cuando la tiroidectomía se combina con la disección de los ganglios linfáticos paratraqueales, mientras que el tamaño del nódulo tiroideo no influyó en la prevalencia de hipocalcemia según algunos estudios.<sup>29</sup>
- La lesión de las glándulas paratiroides y / o el daño de su suministro de sangre durante la tiroidectomía, la paratiroidectomía incidental y el autotrasplante fallido son factores de riesgo independientes de hipocalcemia.<sup>28</sup>
- La técnica quirúrgica y el alcance de la tiroidectomía están relacionados con la lesión paratiroidea, edema, infarto, isquemia o paratiroidectomía incidental.<sup>28,30</sup>
- La tasa de hipocalcemia después de una reoperación es más alta que la tasa después de la primera cirugía.<sup>30,31</sup>
- La presencia de glándula paratiroides en la muestra histopatológica (es decir, extirpación involuntaria de la glándula paratiroides) y la experiencia del cirujano.<sup>29,31</sup>
- La enfermedad de Graves está relacionada con la hipocalcemia transitoria y la presencia de hipertiroidismo es un factor de riesgo independiente bien establecido para el desarrollo de hipocalcemia postoperatoria.<sup>32</sup>

La vitamina D es una vitamina liposoluble juega un papel importante en la homeostasis del calcio. Su deficiencia es común en muchos países, debido a una combinación de deficiencia dietética y falta de exposición a la luz solar natural, lo que puede conducir a un hiperparatiroidismo compensatorio. Esto aumenta los niveles de PTH que compensan la absorción insuficiente de calcio gastrointestinal al mejorar su reabsorción renal. Según lo anterior, se ha planteado la hipótesis de que los pacientes con deficiencia de vitamina D y que son llevados a tiroidectomía tienen un mayor riesgo de desarrollar hipocalcemia sintomática debido al trauma temporal de las paratiroides y la consecuente pérdida de este papel compensatorio de la PTH en el mantenimiento de la eucalcemia.<sup>12</sup> La deficiencia e insuficiencia de vitamina D es un problema de salud pública. Se estima que aproximadamente el 30% y el 60% de los adultos en todo el mundo tienen deficiencia o insuficiencia de vitamina D. Sin embargo, definir un valor absoluto para deficiencia o insuficiencia es difícil. De acuerdo con la declaración de la American Thyroid Association (ATA), la insuficiencia de vitamina D se define como un nivel sérico de 25 OHD <30 ng/mL, mientras que otras sociedades lo definen como <25 ng/ml. Su deficiencia esta mediada por déficit dietario, baja exposición a la luz solar, trastornos hepáticos o renales que interfieran en su conversión a la forma activa, así como ingesta de algunos medicamentos. Dicho lo anterior el nivel de vitamina D definido como suficiente va a tener



variaciones incluso entre países condicionado por el clima, y las dietas, así que es comprensible lo heterogéneo entre los diferentes estudios.

Sabiendo que los niveles bajos de 25 hidroxicolecalciferol (vitamina D) en el preoperatorio son un factor de riesgo para desarrollar hipocalcemia sintomática, parece razonable inferir que sí se tiene un factor de riesgo identificable, se lograría definir a qué pacientes es seguro darles alta temprana, que pacientes requieren verdaderamente el uso de suplementos, así como aquellos que van a requerir un monitoreo más cercano y un uso de recursos adicionales. Estudios recientes han intentado establecer pautas para la estratificación de este riesgo.

Varios estudios originales y revisiones sistemáticas previas han demostrado el papel de la deficiencia de vitamina D como factor de riesgo para desarrollar hipocalcemia postoperatoria. El metaanálisis más reciente <sup>4</sup> incluyó 39 estudios y mostro un RR de 1.92 para el déficit de vitamina D. No obstante, una revisión meticulosa de este estudio permito observar varias debilidades metodológicas que hacen sus resultados susceptibles a sesgo.

El presente metaanálisis incluyó 22 estudios con criterios de inclusión y exclusión específicos. Los resultados confirmaron que, de forma global, el déficit de vitamina D es un factor de riesgo responsable de un aumento de la hipocalcemia bioquímica de 20% y de la hipocalcemia clínica de 14%. No obstante, este estudio también pudo identificar algunos factores que no han sido tenidos en cuenta en análisis previos en relación con la interacción de variables bioquímicas y clínicas que afectan este porcentaje de riesgo. En el análisis de subgrupos, se demostró que existe amplia heterogeneidad clínica. Algunos estudios incluyeron predominantemente pacientes con cáncer, donde la extensión de la cirugía es mayor y puede acompañarse de vaciamiento central, ambos previamente identificados como factores de riesgo para hipocalcemia y otros incluyeron únicamente pacientes con Enfermedad de Graves, que también ha sido asociada con hipocalcemia postoperatoria. En algunos estudios se expone una política de aporte rutinario de calcio y calcitriol en el postoperatorio, lo que puede modificar la frecuencia del desenlace hipocalcemia y en otros se seguía una estrategia de búsqueda activa de las paratiroides en el pieza quirúrgica y autotransplante que también puede modificar el desenlace.

También se logró identificar heterogeneidad estadística en los estudios y esta heterogeneidad puede medirse en dos niveles: uno relacionado con la definición de las variables de exposición y desenlace (niveles de vitamina D, niveles de PTH, niveles de calcio ) y otro relacionado con el efecto modificador de ciertas variables clínicas que interviene en la relación causal entre déficit de vitamina D e hipocalcemia postoperatoria (hipertiroidismo, necesidad de vaciamiento ganglionar central, autotransplante de paratiroides, etc.).

Nuestros resultados demostraron una frecuencia variable de hipocalcemia bioquímica y clínica de acuerdo con los niveles escogidos para definir el déficit de vitamina D. El efecto "umbral" ha sido descrito previamente en la literatura para otras condiciones, <sup>33</sup>pero esta es la primera vez que un estudio logra demostrar su existencia en el caso de un factor de riesgo para hipocalcemia postoperatoria. En caso de déficit severo (<15 ng/dL), es claro que el riesgo de presentar hipocalcemia postoperatoria es mucho mayor que en los casos menos severos (<30 ng/dL) y que los estudios son heterogéneos en este aspecto. Así que es difícil aislar la magnitud del efecto del déficit de vitamina D sobre la hipocalcemia postoperatoria y esto explicaría la heterogeneidad de los resultados entre estudios. No obstante, este hallazgo también da luces sobre cómo utilizar la información del factor de riesgo en la toma de decisiones. Si la prevalencia de déficit de vitamina D severa es muy alto en la población candidata a tiroidectomía total, el uso rutinario de aporte preoperatorio de vitamina D se justificaría y una política de aporte de calcio postoperatorio más agresiva sería necesaria, situación que no se justificaría si la mayoría de la población tiene déficit leve o no lo tiene. Otro factor importante que se logró identificar se relaciona con el diseño de los estudios. Aunque el análisis comparativo entre diseños retrospectivos y prospectivos no mostró diferencias estadísticamente significativas, es importante anotar que los métodos de selección de pacientes suelen ser basados en el desenlace (direccionalidad hacia atrás) y no en el factor de riesgo (direccionalidad hacia adelante). Se conoce que la solidez de las asociaciones en estudios con direccionalidad hacia atrás como los diseños de casos y controles es mucho más baja que aquellos que tiene direccionalidad hacia adelante como los diseños de cohorte. En este metaanálisis la mayoría de los estudios definidos como prospectivos por los autores, correspondían a métodos de selección con direccionalidad hacia atrás.

Aunque los estudios primarios no aportaron datos específicos acerca de otros factores como el uso rutinario de calcio y calcitriol postoperatorio, la política de preservación y autotransplante y el uso de vaciamiento central que permitiera hacer ajustes en los análisis, la revisión de los estudios permitió diseñar un modelo que permite entender las interacciones de diferentes variables a la hora de evaluar el efecto del déficit de vitamina D como factor de riesgo para hipocalcemia. **(Figura 8)** El establecimiento del umbral para definir déficit de vitamina D afecta el desenlace de hipocalcemia bioquímica y clínica. A mayores déficits de vitamina D, el mecanismo de elevación compensatoria de la PTH que tienen estos pacientes puede modificar también la definición del desenlace. Si estos pacientes tienen un aumento de PTH preoperatoria, la definición clásica basada en niveles de PTH  $<15$  pg/ml puede verse alterada, con una subestimación de la hipocalcemia bioquímica. Un efecto similar puede ocurrir cuando se escoge la medición de calcio sérico. De otro lado, la inclusión de pacientes con ciertas condiciones clínicas como el hipertiroidismo o el cáncer, pueden ser factores de confusión para la determinación de hipocalcemia postoperatoria. En casos de hipertiroidismo, es claro el riesgo elevado de hipocalcemia que suele explicarse por la vascularización excesiva de la glándula que hace más difícil identificar y preservar in situ las glándulas paratiroides. En casos de cáncer, la necesidad de acompañar la intervención de un vaciamiento central también puede modificar la frecuencia de hipocalcemia y generar interacciones con los niveles preoperatorios de vitamina D. Finalmente, las intervenciones de los grupos tratantes pueden tener efecto en el desenlace. Si los cirujanos tienen una estrategia de preservación in situ, de búsqueda activa de las glándulas paratiroides en la pieza quirúrgica y de autotransplante o un abordaje preventivo con el uso postoperatorio rutinario de calcio y calcitriol, estas intervenciones pueden tener un efecto independiente o potenciador al déficit de vitamina D. En general, estos factores no se han tenido en cuenta en los estudios que exploran la relación entre vitamina D e hipocalcemia y ellos pueden ser responsables de la heterogeneidad del resultado, pero además impiden determinar con certeza si el déficit de vitamina D es un factor causal o simplemente es un evento espurio en la cadena causal.

En conclusión, este metaanálisis encontró un aumento de la frecuencia de hipocalcemia bioquímica y clínica en pacientes con déficit de vitamina D, pero dichos análisis no permitieron hacer ajustes por variables que se consideran clínica y metodológicamente relevantes, lo que impide aislar el efecto independiente del déficit de vitamina D en el desarrollo de hipocalcemia posoperatoria.

Figura 1: Diagrama de flujo de la búsqueda

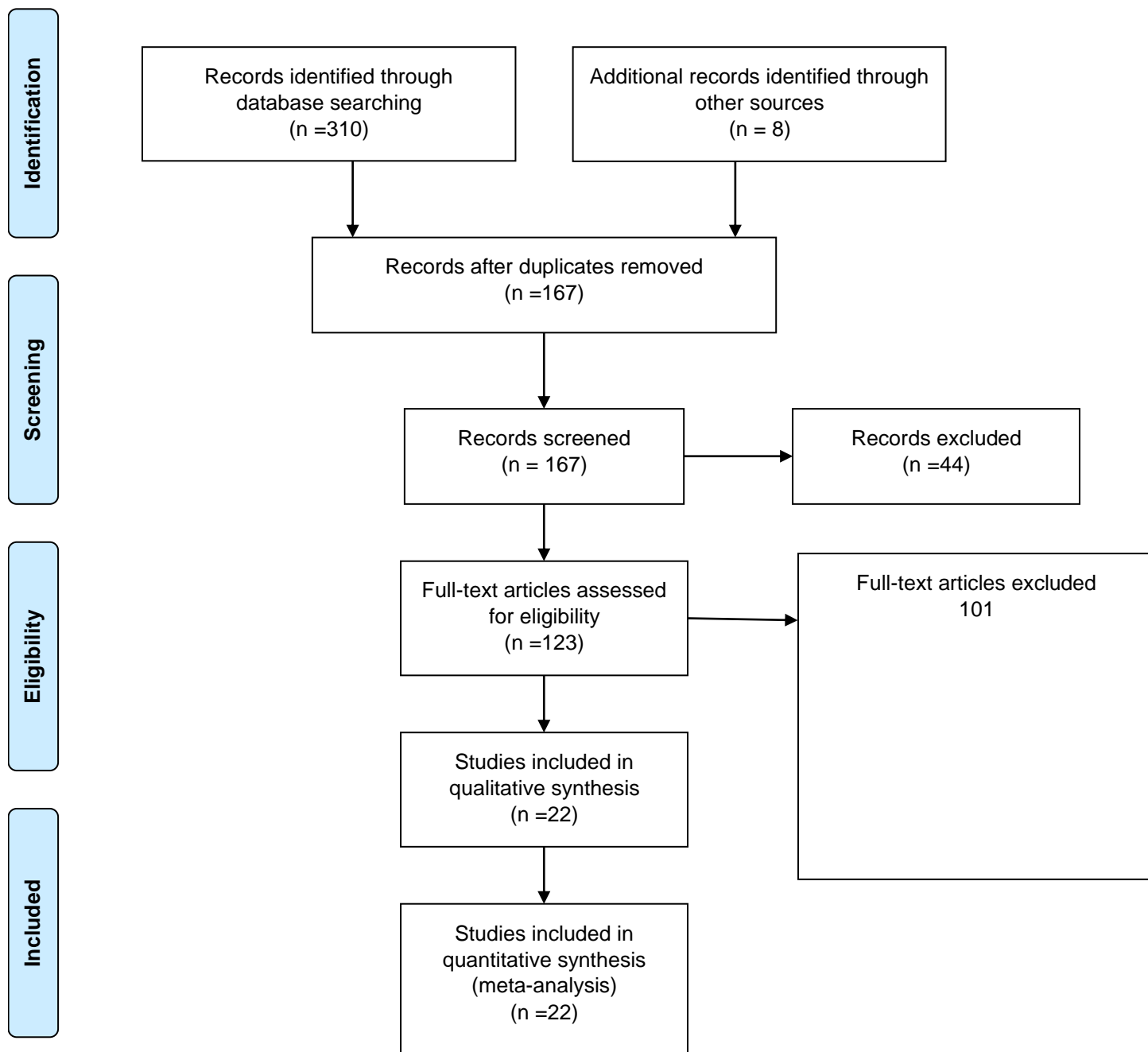
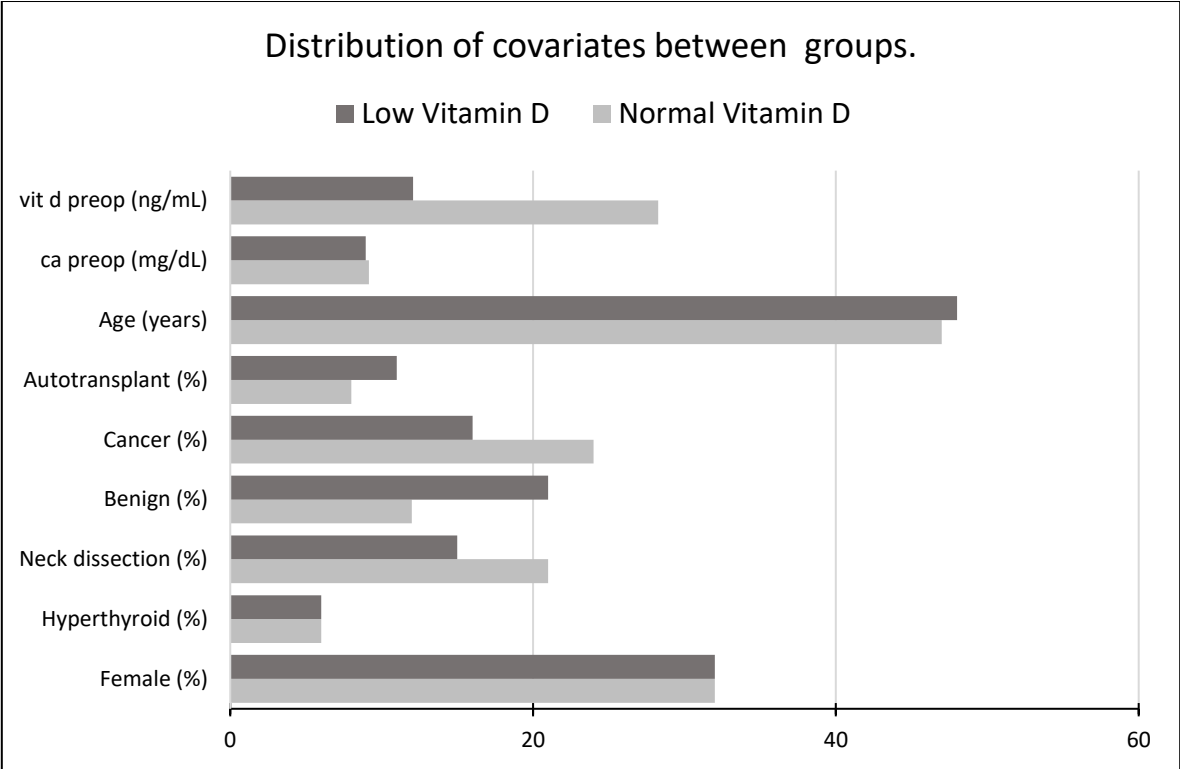
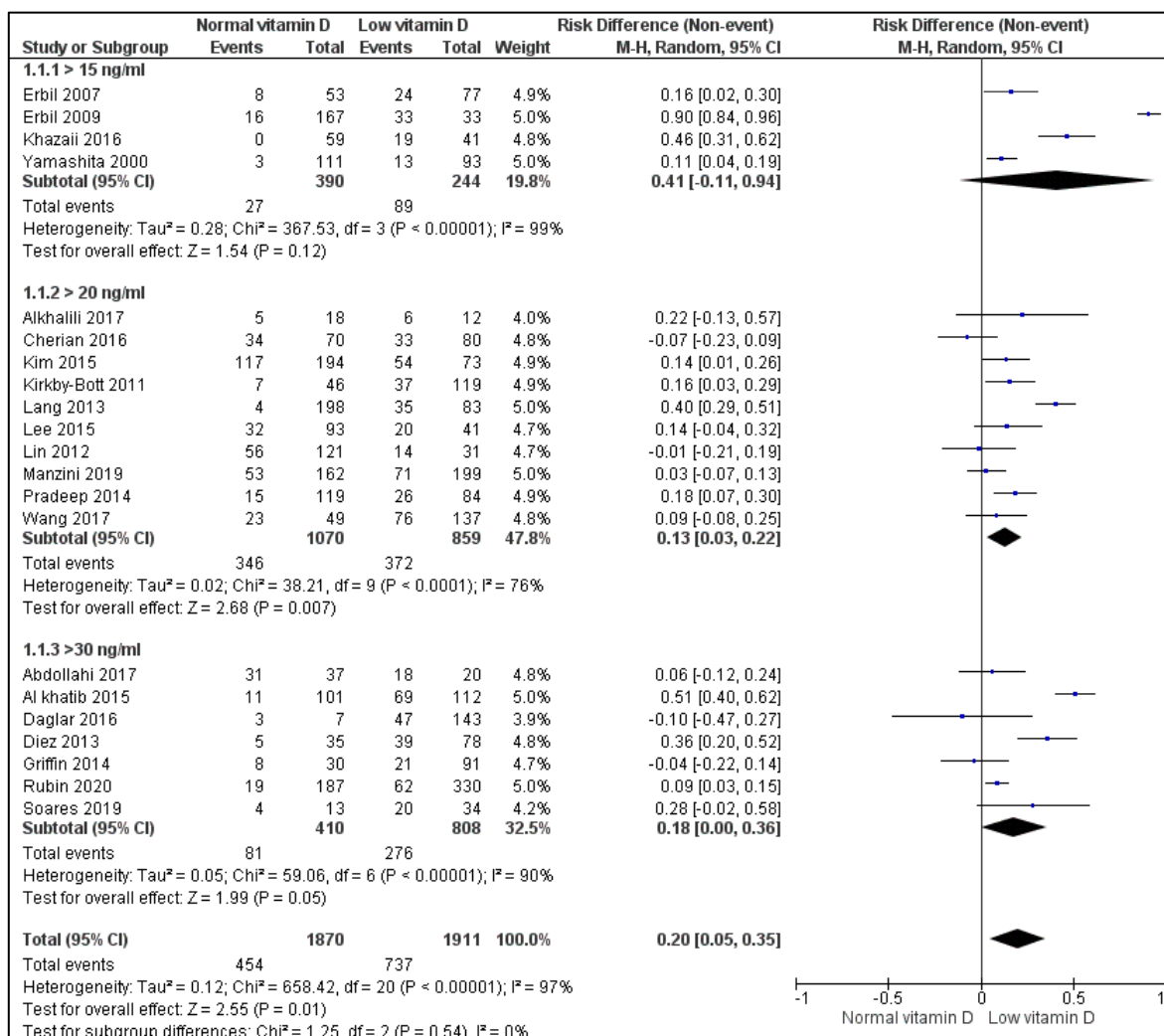


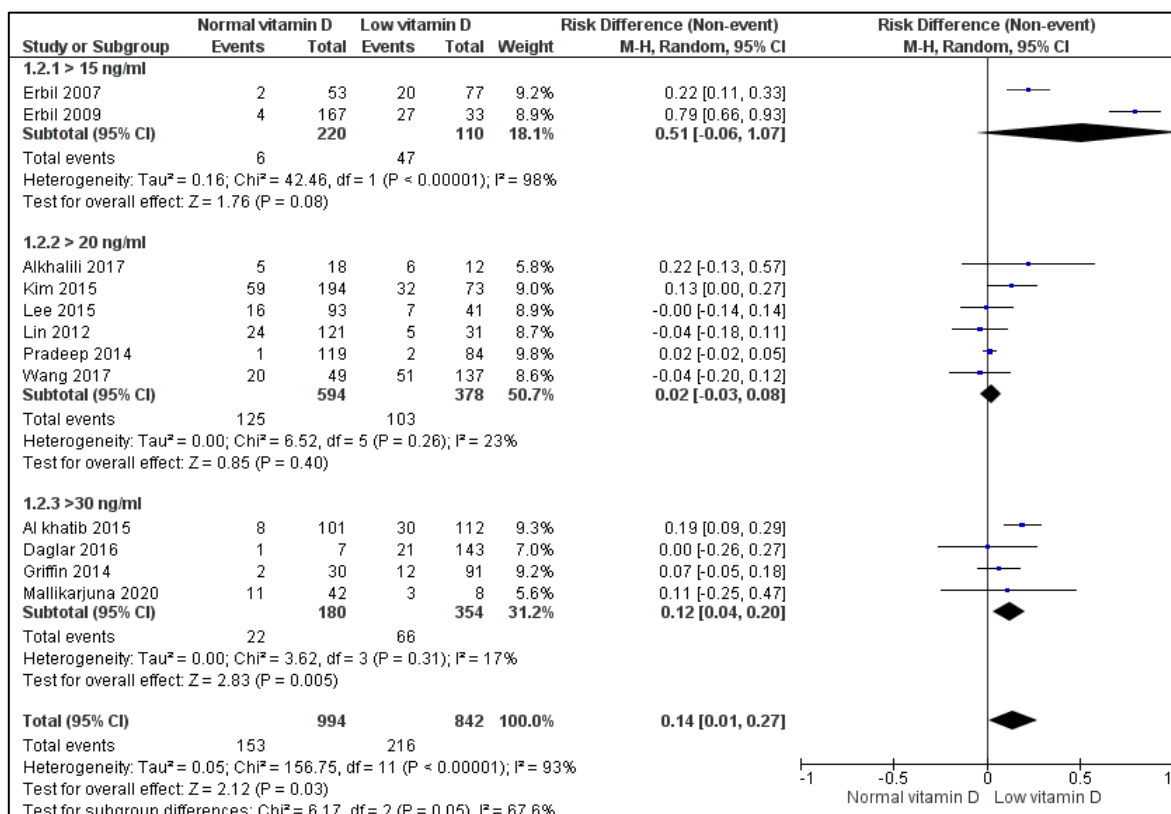
Figura 2. Distribución de covariables entre los grupos de vitamina D baja y Vitamina D normal.



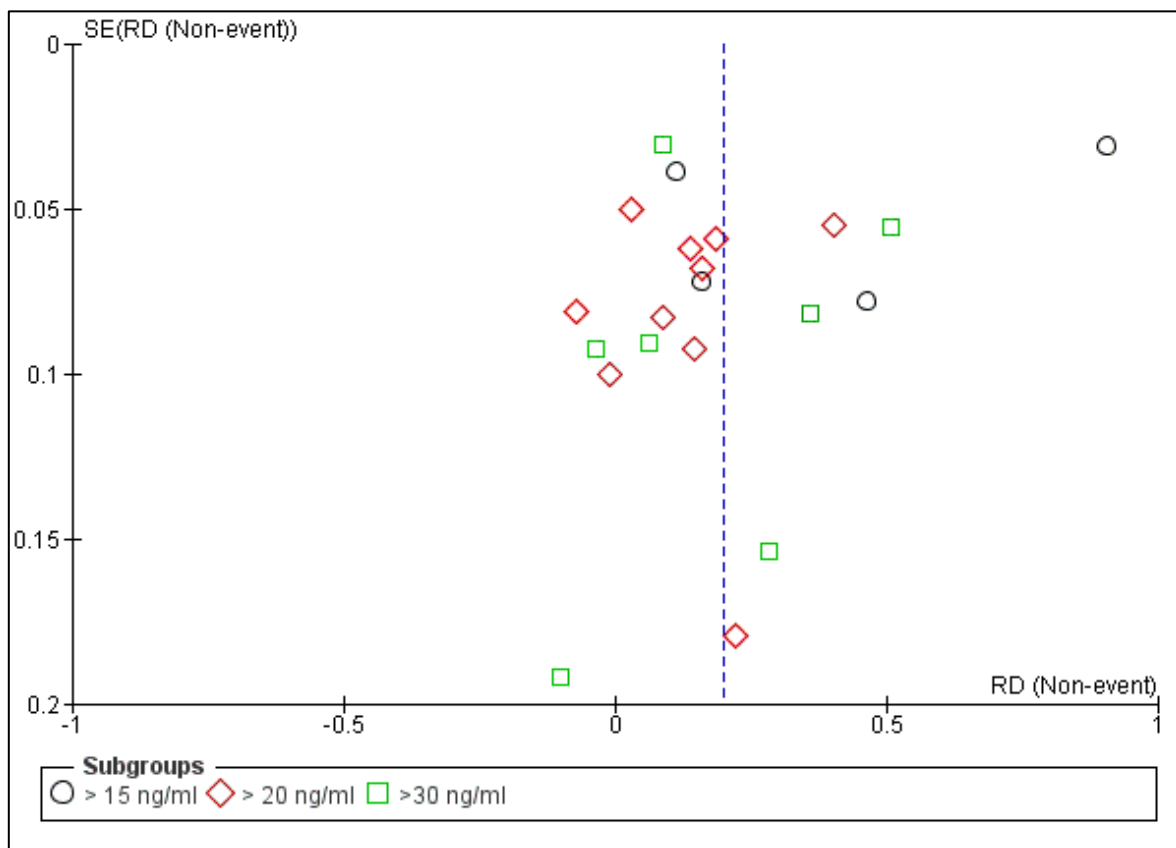
**Figura 3.** Metaanálisis que compara la incidencia de hipocalcemia bioquímica entre pacientes con y sin deficiencia de Vitamina D preoperatoria.



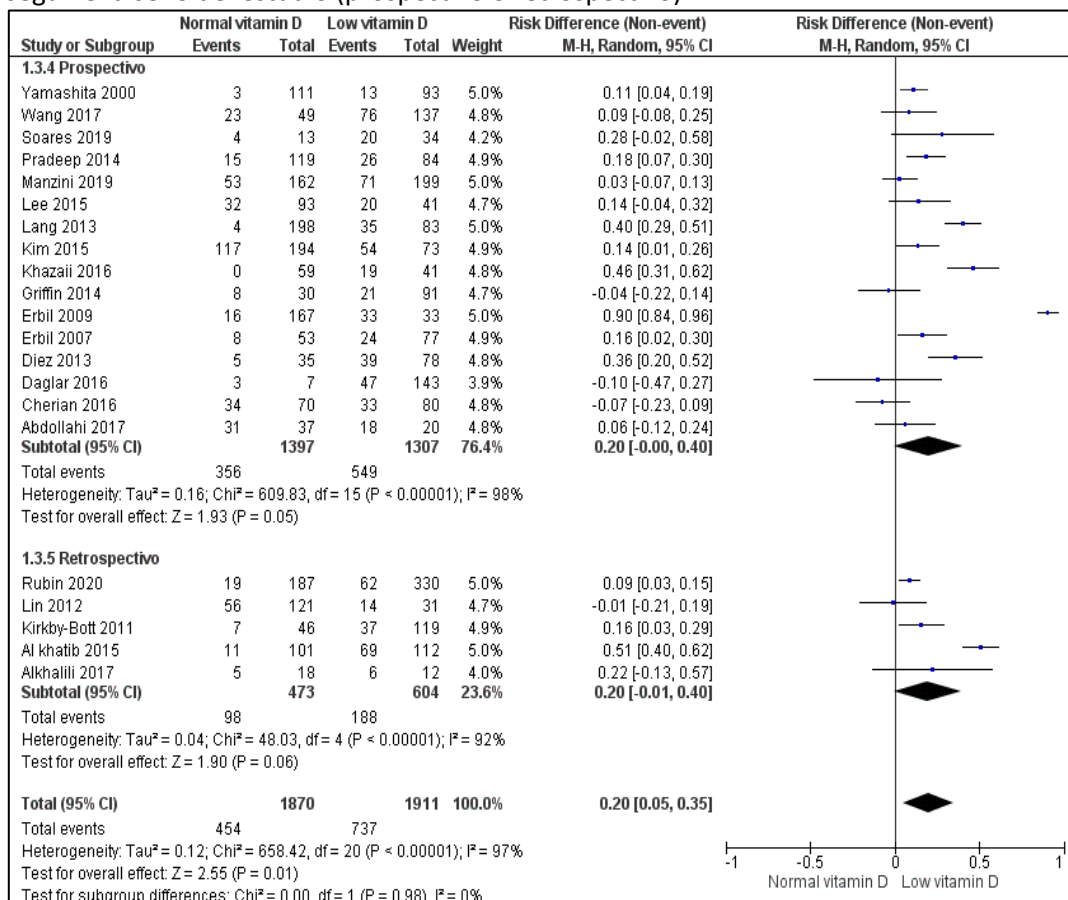
**Figura 4.** Metaanálisis que compara la incidencia de hipocalcemia clínica entre pacientes con niveles de vitamina D (>15 ng/mL, >20 ng/ml y >30 ng/ml).



**Figura 5.** Gráfico del embudo para evaluar sesgo de publicación con el desenlace de hipocalcemia bioquímica.

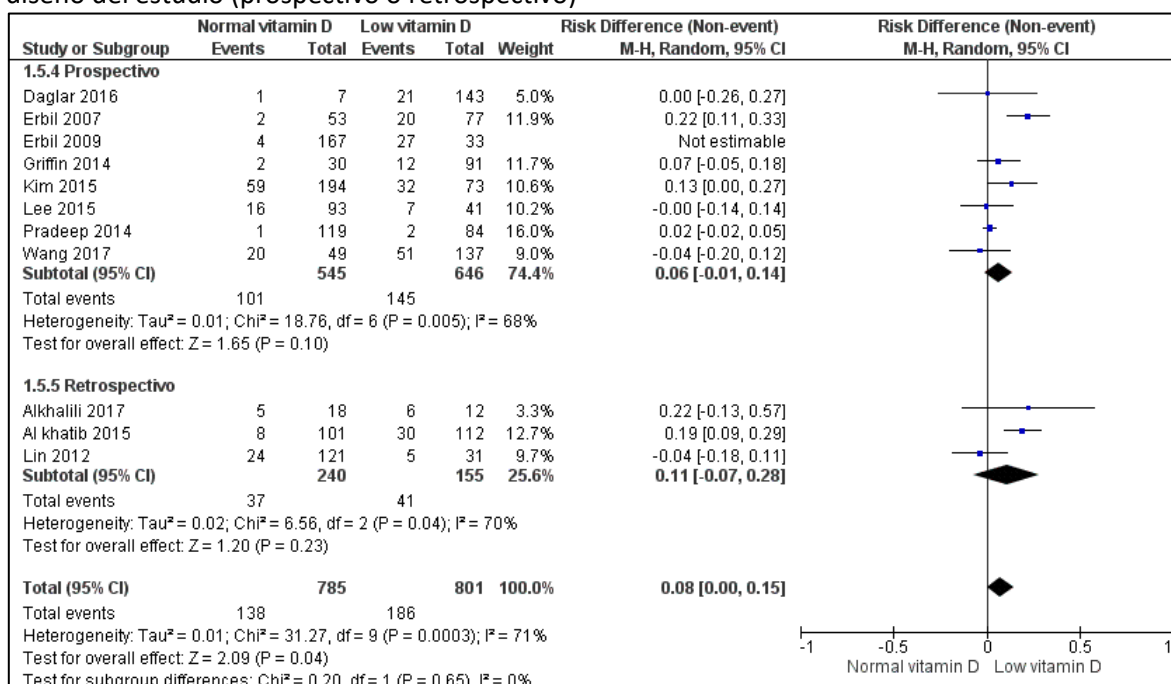


**Figura 6.** Metaanálisis que compara la incidencia de hipocalcemia bioquímica entre pacientes según el diseño del estudio (prospectivo o retrospectivo)

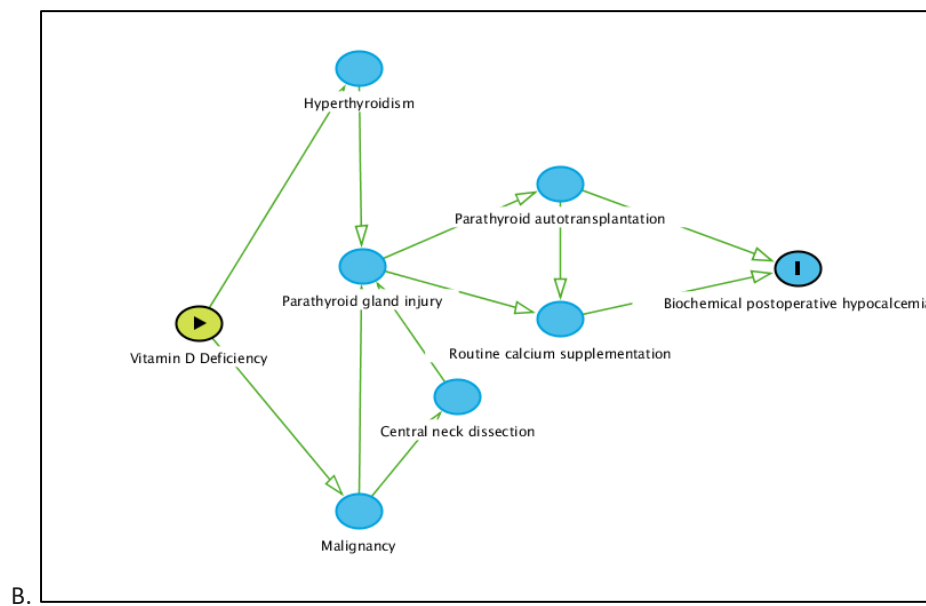
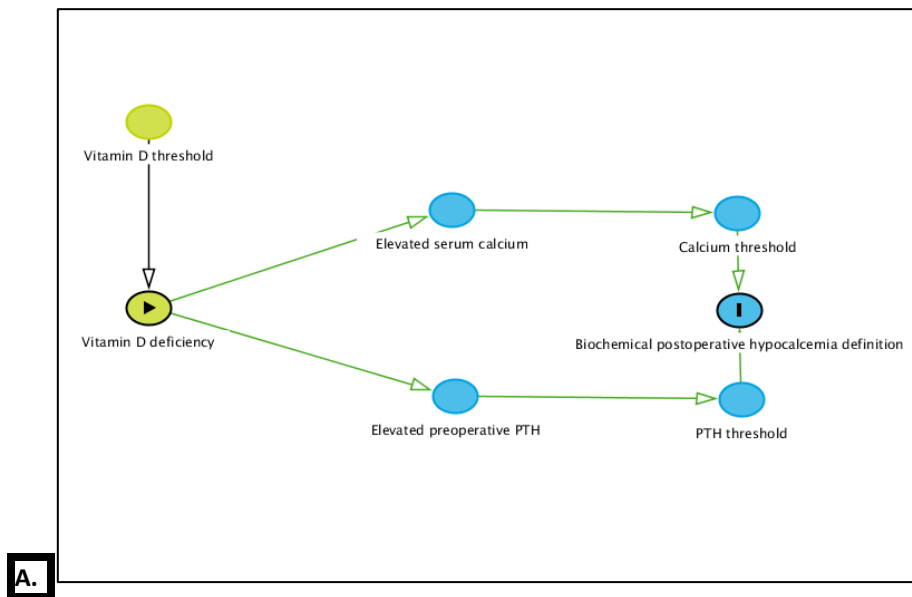




**Figura 7.** Metaanálisis que compara la incidencia de hipocalcemia clínica entre pacientes según el diseño del estudio (prospectivo o retrospectivo)



**Figura 8.** Diagrama de influencia de los factores involucradas en la relación causal del déficit de vitamina D y el desarrollo de hipocalcemia postiroidectomía. A. Factores relacionados con la medición de las variables B. Factores relacionados con las intervenciones



## Referencias

1. Cherian AJ, Ponraj S, Gowri SM, et al. The role of vitamin D in post-thyroidectomy hypocalcemia: Still an enigma. *Surgery*. 2016;159(2):532-538. doi:10.1016/j.surg.2015.08.014
2. Kim WW, Chung SH, Ban EJ, et al. Is Preoperative Vitamin D Deficiency a Risk Factor for Postoperative Symptomatic Hypocalcemia in Thyroid Cancer Patients Undergoing Total Thyroidectomy Plus Central Compartment Neck Dissection? *Thyroid*. 2015;25(8):911-918. doi:10.1089/thy.2014.0522
3. Sanabria A, Rojas A, Arevalo J. Meta-analysis of routine calcium/vitamin D3 supplementation versus serum calcium level-based strategy to prevent postoperative hypocalcaemia after thyroidectomy. *Br J Surg*. 2019;106(9):1126-1137. doi:10.1002/bjs.11216
4. Vaitis KD, Anagnostis P, Veneti S, Papavramidis TS, Goulis DG. Preoperative Vitamin D Deficiency is a Risk Factor for Postthyroidectomy Hypoparathyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(4):1209-1224. doi:10.1210/clinem/dgab039
5. Abdollahi A, Nakhjavani M, Alibakhshi A, Mohammadifard M. Is there any relationship between serum level of vitamin D and postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy? 2017; 1:207-211. Available at: <http://www.biomedpharmajournal.org>. Accessed Department of Pathology, Imam Hospital Complex, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran., 10.
6. 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*. 2015;152(3):424-431. doi:10.1177/0194599814561209
7. Alkhalili E, Ehrhart MD, Ayoubieh H, Burge MR. DOES PRE-OPERATIVE VITAMIN D DEFICIENCY PREDICT POSTOPERATIVE HYPOCALCEMIA AFTER THYROIDECTOMY? *Endocr Pract*. 2017;23(1):5-9. doi:10.4158/ep161411.or

8. Dağlar G, Kiliç M, Çelik C, et al. IS THERE A RELATIONSHIP BETWEEN VITAMIN D STATUS AND HYPOCALCEMIA AFTER TOTAL THYROIDECTOMY? *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2016;12(3):291-296. doi:10.4183/aeb.2016.291
9. Diez M, Vera C, Ratia T, et al. [Effect of vitamin D deficiency on hypocalcaemia after total thyroidectomy due to benign goitre]. *Cir Esp*. 2013;91(4):250-256. doi:10.1016/j.ciresp.2012.09.006
10. Erbil Y, Barbaros U, Temel B, et al. The impact of age, vitamin D(3) level, and incidental parathyroidectomy on postoperative hypocalcemia after total or near total thyroidectomy. *Am J Surg*. 2009;197(4):439-446. doi:10.1016/j.amjsurg.2008.01.032
11. Erbil Y, Bozboru A, Ozbey N, 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;142(12):1182-1187. doi:10.1001/archsurg.142.12.1182
12. Griffin TP, Murphy MS, Sheahan P. Vitamin D and risk of postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;140(4):346-351. doi:10.1001/jamaoto.2014.25
13. Khazaii A, Ramazani M. Post-thyroidectomy Hypocalcemia and Pre-operative Vitamin D Levels. *Acad J Surg*. 2016;3(3-4):4.
14. 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;35(2):324-330. doi:10.1007/s00268-010-0872-y
15. Lang BH, Wong KP, Cheung CY, Fong YK, Chan DK, Hung GK. Does preoperative 25-hydroxyvitamin D status significantly affect the calcium kinetics after total thyroidectomy? *World J Surg*. 2013;37(7):1592-1598. doi:10.1007/s00268-013-2015-8
16. Lee GH, Ku YH, Kim HI, Lee M-C, Kim MJ. Vitamin D level is not a predictor of hypocalcemia after total thyroidectomy. *Langenbeck's archives of surgery*. 2015;400(5):617-622. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&AN=26050997>

17. Lin Y, Ross HL, Raeburn CD, et al. Vitamin D deficiency does not increase the rate of postoperative hypocalcemia after thyroidectomy. *Am J Surg*. 2012;204(6):888-893; discussion 893-884. doi:10.1016/j.amjsurg.2012.10.001
18. Mallikarjuna N, Arun K, Ramya M, Santhosh C. Correlation of pre-operative vitamin D3 levels with post-operative hypocalcemia in patients undergoing total thyroidectomy. *International Surgery Journal*. 2020;7(1):4.
19. Manzini G, Malhofer F, Weber T. Can preoperative vitamin D deficiency predict postoperative hypoparathyroidism following thyroid surgery? 2019;404(1):55-61. doi:10.1007/s00423-019-01748-3
20. Pradeep PV, Ramalingam K. Postoperative PTH measurement is not a reliable predictor for hypocalcemia after total thyroidectomy in vitamin D deficiency: prospective study of 203 cases. *World J Surg*. 2014;38(3):564-567. doi:10.1007/s00268-013-2350-9
21. Rubin SJ, Park JH, Pearce EN, Holick MF, McAneny D, Noordzij JP. Vitamin D Status as a Predictor of Postoperative Hypocalcemia after Thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020:194599820917907. doi:10.1177/0194599820917907
22. Soares CSP, Tagliarini JV, Mazeto G. Preoperative vitamin D level as a post-total thyroidectomy hypocalcemia predictor: a prospective study. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2019. doi:10.1016/s0003-4266(17)30920-4  
10.1016/j.bjorl.2019.07.001
23. Wang X, Zhu J, Liu F, Gong Y, Li Z. Preoperative vitamin D deficiency and postoperative hypocalcemia in thyroid cancer patients undergoing total thyroidectomy plus central compartment neck dissection. *Oncotarget*. 2017. doi:10.18632/oncotarget.17690
24. Yamashita H, Noguchi S, Murakami T, et al. Calcium and its regulating hormones in patients with graves disease: sex differences and relation to postoperative tetany. *Eur J Surg*. 2000;166(12):924-928. doi:10.1080/110241500447065

25. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT, Jr., et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res*. 2011;26(10):2317-2337. doi:10.1002/jbmr.483
26. Youngwirth L, Benavidez J, Sippel R, Chen H. Parathyroid hormone deficiency after total thyroidectomy: incidence and time. *J Surg Res*. 2010;163(1):69-71. doi:10.1016/j.jss.2010.03.059
27. Ritter K, Elfenbein D, Schneider DF, Chen H, Sippel RS. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: incidence and resolution. *J Surg Res*. 2015;197(2):348-353. doi:10.1016/j.jss.2015.04.059
28. Abboud B, Sargi Z, Akkam M, Sleilaty F. Risk factors for postthyroidectomy hypocalcemia. *J Am Coll Surg*. 2002;195(4):456-461. doi:10.1016/s1072-7515(02)01310-8
29. Filho JG, Kowalski LP. Postoperative complications of thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma. *Am J Otolaryngol*. 2004;25(4):225-230. doi:10.1016/j.amjoto.2004.02.001
30. Sosa JA, Mehta PJ, Wang TS, Boudourakis L, Roman SA. A population-based study of outcomes from thyroidectomy in aging Americans: at what cost? *J Am Coll Surg*. 2008;206(6):1097-1105. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2007.11.023
31. Bhattacharyya N, Fried MP. Assessment of the morbidity and complications of total thyroidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128(4):389-392. doi:10.1001/archotol.128.4.389
32. Sippel RS, Ozgul O, Hartig GK, Mack EA, Chen H. Risks and consequences of incidental parathyroidectomy during thyroid resection. *ANZ J Surg*. 2007;77(1-2):33-36. doi:10.1111/j.1445-2197.2006.03972.x
33. Ulm K. A statistical method for assessing a threshold in epidemiological studies. *Stat Med*. 1991;10(3):341-349. doi:10.1002/sim.4780100306