

ORIGINAL

Uso del valor de la hormona paratiroidea intacta en el primer día postoperatorio tras tiroidectomía total como predictor de hipoparatiroidismo permanente[☆]



Pablo Calvo Espino^{a,*}, José Ángel Rivera Bautista^a, Mariano Artés Caselles^a, Javier Serrano González^a, Arturo García Pavía^a, Miguel Juan García-Oria^a, Fernando Caravaca-Fontán^b, José Luis Lucena de la Poza^a y Víctor Sánchez Turrión^a

^a Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

^b Servicio de Nefrología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

Recibido el 25 de abril de 2018; aceptado el 3 de agosto de 2018

Disponible en Internet el 2 de noviembre de 2018

PALABRAS CLAVE

Hipocalcemia;
Hipoparatiroidismo;
Paratohormona;
Tiroidectomía

Resumen

Introducción: El hipoparatiroidismo permanente es la complicación a largo plazo más prevalente tras una tiroidectomía total, siendo responsable de una importante morbilidad y de necesidad de tratamiento sustitutivo a largo plazo. El objetivo de este estudio fue determinar si el valor de la hormona paratiroidea intacta (PTHi) en el primer día postoperatorio tras una tiroidectomía total es un buen predictor de hipoparatiroidismo permanente.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de observación en el que se analizaron todos los pacientes intervenidos de tiroidectomía total entre enero de 2009 y diciembre de 2014. Se recogieron los valores de PTHi y calcio sérico en el primer día postoperatorio, y todos los pacientes tuvieron un seguimiento mínimo de un año.

Resultados: Se incluyeron 481 pacientes con una edad media de 53 ± 14 años, el 82% de los cuales eran mujeres. La causa más frecuente de tiroidectomía fue el bocio multinodular (75%), seguido del carcinoma papilar de tiroides (15%). La complicación precoz más frecuente fue la hipocalcemia transitoria (49%), y a largo plazo fue el hipoparatiroidismo permanente (6%). El estudio estadístico mediante curvas ROC mostró que la PTHi en el primer día postoperatorio es un buen predictor de hipoparatiroidismo permanente (área bajo la curva de 0,87; IC 95%: 0,84-0,91). Valores de 5 pg/ml presentan una sensibilidad del 95%, una especificidad del 77%, un valor predictivo positivo del 21,6% y un valor predictivo negativo del 99,6%.

[☆] Este trabajo fue presentado como Comunicación Oral en el XXXI Congreso Nacional de Cirugía celebrado del 7 al 10 de noviembre de 2016 en Madrid.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pcalvoespino@gmail.com (P. Calvo Espino).

KEYWORDS

Hypocalcemia;
Hypoparathyroidism;
Parathormone;
Thyroidectomy

Conclusiones: La PTHi en el primer día postoperatorio de la tiroidectomía total es un predictor útil de hipoparatiroidismo permanente gracias a su alto valor predictivo negativo. Valores de PTHi > 5 pg/ml excluyen prácticamente la presencia de hipoparatiroidismo permanente.
© 2018 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Serum levels of intact parathyroid hormone on the first day after total thyroidectomy as predictor of permanent hypoparathyroidism

Abstract

Background: Permanent hypoparathyroidism is the most common long-term complication after total thyroidectomy, causing significant morbidity and requiring long-term replacement therapy. Our study objective was to assess whether intact parathyroid hormone (iPTH) levels on the first day after total thyroidectomy are a good predictor of permanent hypoparathyroidism.

Patients and methods: A retrospective observational study of all patients undergoing total thyroidectomy between January 2009 and December 2014. iPTH and calcium levels were measured the first day after surgery. Patients were followed up for at least one year after surgery.

Results: The study group consisted of 481 patients with a mean age of 53 ± 14 years, 82% of them females. The most common reason for thyroidectomy was multinodular goiter (75%), followed by papillary thyroid cancer (15%). Transient hypocalcemia was the most common early complication after total thyroidectomy (49%), and permanent hypoparathyroidism was the most common long-term complication (6%). ROC curve analysis showed that iPTH level on the first postoperative day was a good predictor of permanent hypoparathyroidism (area under the curve 0.87; 95% CI: 0.84-0.91). Cut-off iPTH levels of 5 pg/mL had 95% sensitivity, 77% specificity, 21.6% positive predictive value, and 99.6% negative predictive value.

Conclusions: iPTH level on the first day after total thyroidectomy is a useful predictor of permanent hypoparathyroidism because of its high negative predictive value. Serum iPTH levels > 5 pg/mL virtually exclude presence of permanent hypoparathyroidism.

© 2018 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La hipocalcemia, la parálisis recurrente o la reintervención por hemorragia son las 3 complicaciones más frecuentemente asociadas a la cirugía tiroidea, siendo el hipoparatiroidismo permanente la complicación a largo plazo más prevalente, responsable de una importante morbilidad y de necesidad de tratamiento sustitutivo a largo plazo.

El hipoparatiroidismo permanente posquirúrgico es provocado por la lesión de las glándulas paratiroides al realizar una tiroidectomía total, ya sea por su extirpación inadvertida, daño directo o su desvascularización¹. Los factores de riesgo asociados descritos en la literatura son: la linfadenectomía asociada a la tiroidectomía por enfermedad maligna^{2,6}, la duración prolongada de la cirugía (superior a 120 min)⁶, el volumen de cirugía tiroidea llevada a cabo por el cirujano³, la enfermedad de Graves⁵, los pacientes con tiroiditis⁹, la reintervención por sangrado o la identificación de menos de dos glándulas paratiroides¹⁰.

Según el metaanálisis publicado por EDAFE et al. en 2014, la hipocalcemia transitoria presenta una prevalencia del 19-38% y unas tasas de hipoparatiroidismo permanente que oscilan entre el 0 y el 3%¹⁰, aunque estos resultados son muy

variables en la literatura debido a la diferencia de criterios y valores límite que determinan dichas complicaciones.

Por otra parte, diferentes estudios han demostrado que el descenso de la hormona paratiroidea intacta (PTHi) por debajo del rango de normalidad en el postoperatorio inmediato (menos de 24 h) de una tiroidectomía total es un indicador fiable para predecir hipocalcemia transitoria posquirúrgica^{11,12-14}. Esto es debido a que la PTHi tiene una vida media corta (de 2 a 5 min) y un rápido recambio plasmático (por metabolismo hepático y renal), lo que la convierte en un buen marcador de función paratiroidea⁸.

Así, se han planteado diversos protocolos para el inicio precoz del tratamiento sustitutivo de la hipocalcemia transitoria con calcio y vitamina D, pero son pocos los estudios que han analizado el papel de la medición postoperatoria de la PTHi en la predicción del desarrollo de hipoparatiroidismo permanente^{1,7-9}.

El principal objetivo de este estudio fue determinar si el valor de la PTHi en el primer día postoperatorio tras una tiroidectomía total puede ser útil para predecir qué pacientes van a presentar un hipoparatiroidismo permanente, evitar los riesgos asociados al desarrollo de hiper o hipocalcemia, e individualizar los tratamientos.

Material y métodos

Pacientes y métodos

Se incluyeron todos los pacientes intervenidos de tiroidectomía total en el Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda (Madrid), entre enero de 2009 y diciembre de 2014. Se recogieron las características basales y evolutivas de la historia clínica, incluyendo los datos demográficos, el diagnóstico preoperatorio y las complicaciones posquirúrgicas.

La intervención quirúrgica realizada en todos ellos fue una tiroidectomía total según la técnica estándar, completando con linfadenectomía central y/o lateral en los carcinomas de tiroides que lo precisaran según criterio médico. El procedimiento fue llevado a cabo por cirujanos especialistas en cirugía endocrina, o residentes de cirugía general tutelados por estos.

Los criterios de inclusión fueron: todos aquellos pacientes intervenidos en nuestro centro de tiroidectomía total por enfermedad tiroidea benigna, maligna o profiláctica por mutación del oncogén RET. Se excluyeron aquellos pacientes con hemitiroidectomía previa en quienes se completara la tiroidectomía total en un segundo tiempo, o cualquier otra cirugía cervical previa.

El hipoparatiroidismo transitorio fue definido como un valor de PTHi en suero por debajo del rango de normalidad (< 15 pg/ml) a las 24 h de la cirugía; la hipocalcemia posquirúrgica, como un valor de calcio sérico < 8 mg/dl a las 24 h después de la intervención, y el hipoparatiroidismo permanente, como la necesidad de suplementación de calcio y vitamina D pasados más de 12 meses de la intervención. Los valores de calcio sérico utilizados en el estudio no fueron corregidos por la albúmina.

Las muestras de sangre para la determinación de calcio y PTHi fueron extraídas desde el primer día después de la cirugía a las 7:00 am (16-20 h postoperatorias), y en los días sucesivos solamente los valores de calcio durante el periodo de hospitalización.

Las determinaciones de calcio se realizaron mediante el método colorimétrico Arsenazo III (ADVIA® XPT - Siemens

Healthineers), y las de PTHi a través del inmunoanálisis quimioluminiscente (ADVIA® Centaur - Siemens Healthineers). Los rangos de referencia de la medición de PTHi declarada por el fabricante abarcan valores entre 4,4-1.900 pg/ml, con una sensibilidad analítica < 2,5 pg/ml y funcional < 6,4 pg/ml.

El seguimiento y tratamiento inicial durante la hospitalización fue realizado de forma conjunta por el equipo de cirugía general y endocrinología, mientras que el seguimiento ambulatorio se realizó en las consultas de endocrinología.

Diseño del estudio y análisis estadístico

Este estudio es retrospectivo de observación. Los datos se presentan como media y desviación estándar, o mediana y rangos intercuartiles. Una $p < 0,05$ fue considerada como estadísticamente significativa.

Para la comparación de dos variables continuas independientes se utilizó el test t de Student para muestras no apareadas, o el test no paramétrico de Mann-Whitney, según las características de las variables. Para la comparación de variables discretas se utilizó el test chi-cuadrado con corrección continua.

Para evaluar la precisión diagnóstica de los valores de PTHi en el primer día posquirúrgico o el diferencial del valor del calcio en suero del primer día postoperatorio con respecto al prequirúrgico como predictores de hipoparatiroidismo permanente, se emplearon curvas ROC (característica operativa del receptor) y el AUC (área bajo la curva).

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 20.0 (SPSS, Chicago, Illinois, EE. UU.).

Resultados

Se incluyeron 481 pacientes con una edad media de 53 ± 14 años, el 82% de los cuales eran mujeres. En el estudio de hipoparatiroidismo transitorio se excluyeron 123 pacientes (26%) de quienes no se disponía de la PTHi postoperatoria, por la imposibilidad de analizar dicho parámetro en nuestro

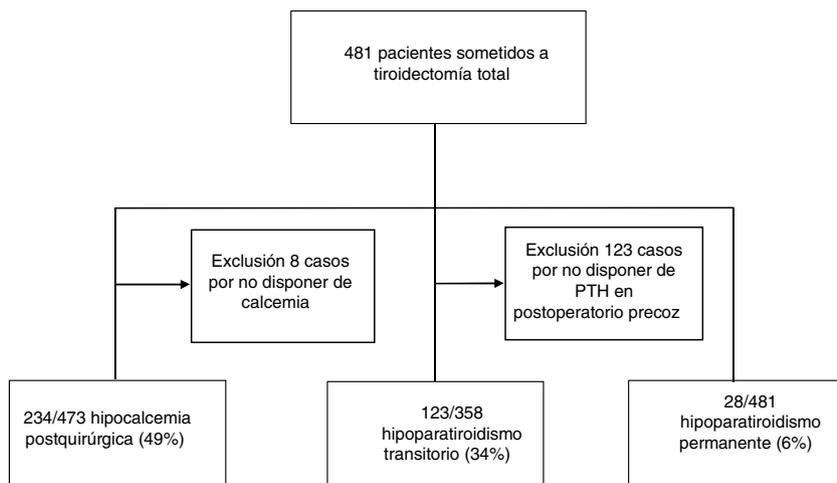


Figura 1 Diagrama de flujo de pacientes incluidos en el estudio.

Tabla 1 Características clínicas, analíticas y evolutivas de los pacientes estudiados, y según desarrollaran hipoparatiroidismo permanente

	Total (n = 481)	Con hipoparatiroidismo permanente (n = 28)	Sin hipoparatiroidismo permanente (n = 453)	p
<i>Edad, años</i>	53 ± 14	43 ± 13	54 ± 14	< 0,0001
<i>Sexo, mujeres (%)</i>	393 (82)	26 (93)	367 (81)	0,116
<i>Etiología, n (%)</i>				0,110
Bocio multinodular	359 (75)	16 (57)	343 (76)	
Carcinoma papilar	71 (15)	9 (32)	62 (14)	
Carcinoma folicular	11 (2)	0 (0)	11 (2)	
Carcinoma medular	2 (0,4)	1 (4)	1 (0,2)	
Carcinoma neuroendocrino	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,2)	
Enfermedad de Graves	30 (6)	2 (7)	28 (6)	
Bocio amiloide	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,2)	
Mutación oncogén RET	3 (0,6)	0 (0)	3 (0,6)	
Metástasis	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,2)	
Hipertiroidismo amiodarona	2 (0,4)	0 (0)	2 (0,4)	
<i>Tiempo de la intervención, minutos</i>	123 ± 43	150 ± 38	120 ± 40	0,001
<i>Periodos</i>				0,927
2009-2010	107	7	100	
2011-2012	190	11	179	
2013-2014	184	10	174	
<i>Valores de laboratorio</i>				
Calcio prequirúrgico, mg/dl	9,6 ± 0,5	9,5 ± 0,5	9,6 ± 0,5	0,142
Calcio posquirúrgico, mg/dl	7,9 ± 0,6	7 ± 0,5	8 ± 0,6	< 0,0001
PTHi posquirúrgica, pg/ml	22 [4-37]	2 [2-4]	26 [6-39]	< 0,0001
<i>Días de ingreso</i>	3 ± 1	4 ± 1	3 ± 1	< 0,0001
<i>Sintomatología hipocalcémica</i>	120 (25)	23 (82)	97 (21)	
<i>Suplementación durante hospitalización, n (%)</i>				
Calcio oral y vitamina D	250 (52)	14 (50)	236 (52)	0,967
Calcio intravenoso	37 (8)	14 (50)	23 (5)	< 0,0001
Sin suplementación	194 (40)	0 (0)	194 (43)	< 0,0001
<i>Otras complicaciones, n (%)</i>				0,0001
Lesión recurrencial transitoria	26 (5)	0 (0)	26 (6)	
Lesión recurrencial permanente	9 (2)	0 (0)	9 (2)	
Reintervención por hematoma	9 (2)	1 (3)	8 (2)	

centro en días no lectivos, por lo que el número de casos estudiado para dicho análisis se restringió a 358 (fig. 1).

En la tabla 1 se muestran las principales características clínicas basales, analíticas y complicaciones posquirúrgicas. Resumiendo los hallazgos, la causa más frecuente de tiroidectomía fue el bocio multinodular (75%), seguido del carcinoma papilar de tiroides (15%), la enfermedad de Graves (6%) y el carcinoma folicular (2%).

La complicación más frecuente en nuestra serie fue el desarrollo de hipocalcemia posquirúrgica transitoria en hasta el 49% de los casos (234 de 473 casos, dado que en los restantes no se realizó la calcemia postoperatoria). De ellos, un 25% de los casos presentaron sintomatología asociada a la hipocalcemia como parestesias periorales y en extremidades, espasmos musculares, o signos de Trousseau o Chvostek positivo.

El hipoparatiroidismo posquirúrgico fue otra de las complicaciones asociadas, siendo transitorio en 123 casos (34%) y permanente en 28 casos (6%) (fig. 1).

Los pacientes que desarrollaron hipoparatiroidismo permanente a largo plazo eran significativamente más jóvenes, y la intervención quirúrgica fue de mayor duración que en el grupo que no desarrolló hipoparatiroidismo. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre las etiologías que condicionaron la tiroidectomía.

Con el objetivo de determinar si la incidencia de hipoparatiroidismo permanente posquirúrgico pudiera guardar relación con la curva de aprendizaje del equipo quirúrgico a lo largo del periodo de estudio, se analizaron el número de intervenciones y complicaciones en 3 periodos sin encontrarse diferencias significativas (tabla 1).

En la tabla 2 se analizan las características clínicas de los pacientes que en el postoperatorio precoz presentaban una PTHi suprimida (inferior a 5 pg/ml), según desarrollaran o no hipoparatiroidismo permanente a largo plazo.

Un total de 287 pacientes (60%) precisaron suplemento con calcio con o sin suplementos de vitamina D durante el ingreso, de los cuales 37 llegaron a necesitar calcio

Tabla 2 Características y analíticas de los pacientes con PTH posquirúrgica inferior a 5 pg/ml, según desarrollaran hipoparatiroidismo transitorio o permanente a largo plazo

	Total (n=92)	Hipoparatiroidismo transitorio (n=70)	Hipoparatiroidismo permanente (n=22)	p
Edad, años	50 ± 13	52 ± 13	44 ± 13	0,009
Sexo, mujeres (%)	83 (90)	62 (89)	21 (96)	0,343
Tiempo de la intervención, minutos	131 ± 38	125 ± 39	148 ± 32	0,016
Sintomatología hipocalcémica	62 (67)	46 (66)	16 (72)	
Valores de laboratorio, mg/dl				
Calcio previo a la intervención	9,5 ± 0,5	9,6 ± 0,5	9,5 ± 0,5	0,398
Calcio a las 24 h de intervención	7,3 ± 0,7	7,5 ± 0,7	7 ± 0,5	0,001
Calcio a las 48 h de intervención	7,4 ± 0,4	7,4 ± 0,6	7,1 ± 0,6	0,037
Suplementación durante hospitalización, n (%)				
Calcio oral y vitamina D	58 (63)	49 (70)	9 (41)	0,001
Calcio intravenoso	33 (36)	20 (29)	13 (59)	
Sin suplementación	1 (1)	1 (1)	0 (0)	

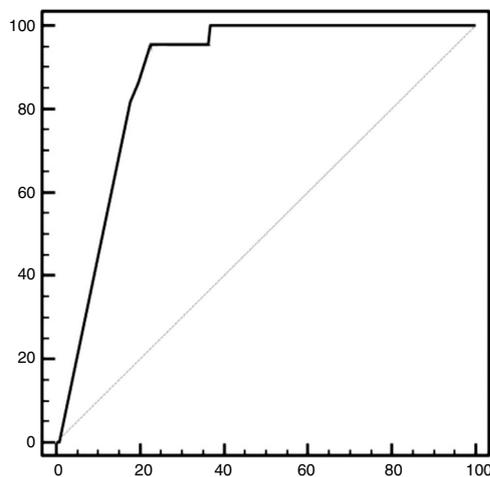


Figura 2 La curva ROC (acrónimo de *receiver operating characteristic*, o característica operativa del receptor) demuestra la precisión del valor de la PTH en el primer día postoperatorio como predictor de hipoparatiroidismo permanente. Área bajo la curva de 0,87 (0,91-0,84 con un intervalo de confianza del 95%).

intravenoso (8%). En 53 pacientes (11%) se inició tratamiento con suplementos de calcio en el postoperatorio de forma profiláctica al no disponer de valores de PTH posquirúrgica y presentar valores de calcemia en el límite inferior de la normalidad, bajo criterio del equipo médico tratante.

En el estudio estadístico de la PTHi a las 24h como predictor de hipoparatiroidismo permanente, mediante curvas ROC se encontró que valores de PTHi de 5 pg/ml presentaron una sensibilidad del 95,4% y una especificidad del 77,4%, con aumento de esta última conforme disminuían los valores de PTHi (fig. 2). El valor predictivo positivo (VPP) fue del 21,6%, y el valor predictivo negativo (VPN), del 99,6%.

La sensibilidad no alcanzó el 100% porque hubo un paciente de la serie que presentó un valor de PTHi normal (15 pg/ml) en el primer día postoperatorio, pero desarrolló posteriormente un hipoparatiroidismo permanente.

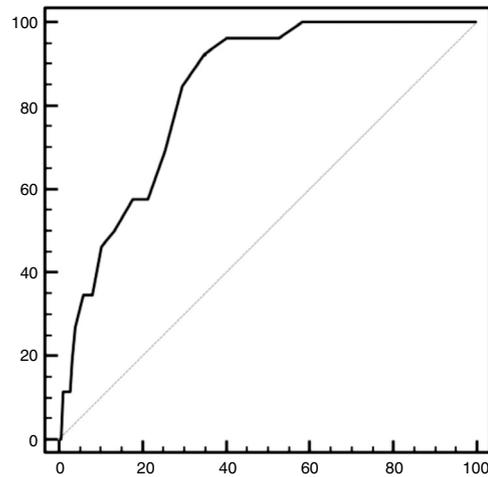


Figura 3 Curva ROC del valor diferencial del calcio sérico prequirúrgico con respecto al obtenido en el primer día postoperatorio como predictor de hipoparatiroidismo permanente. Área bajo la curva de 0,83 (0,87-0,8 con un intervalo de confianza del 95%).

Por otra parte, también se analizó el valor diferencial del calcio sérico posquirúrgico respecto al prequirúrgico. En el análisis mediante curvas ROC, un descenso de 1,8 mEq/l presentó una sensibilidad del 92% y una especificidad del 65% en la predicción de hipoparatiroidismo permanente (fig. 3).

Discusión

Los resultados de este estudio muestran que el hipoparatiroidismo permanente tras la cirugía de tiroidectomía total es una complicación infrecuente cuando es llevada a cabo por un equipo quirúrgico experimentado, y que los niveles de PTHi posquirúrgica > 5 pg/ml pueden ayudar a predecir qué pacientes no desarrollarán dicha complicación.

El desarrollo de hipoparatiroidismo permanente posquirúrgico se asocia con un incremento de la morbilidad y costes sanitarios. Para disminuir dicha complicación es importante

la preservación del mayor número de glándulas paratiroides, así como evitar su daño directo y desvascularización durante la cirugía, porque, como demostraron Lorente-Poch et al., la prevalencia de hipocalcemia, hipoparatiroidismo transitorio y permanente está inversamente relacionado con el número de glándulas paratiroides preservadas *in situ*⁴.

La tasa descrita en la literatura de hipoparatiroidismo permanente es muy variable, y uno de los motivos es por la falta de unificación de criterios bioquímicos y temporales. Las cifras de hipoparatiroidismo permanente varían del 1-11%^{1,4,6-8,15}. En nuestra serie, la prevalencia fue del 6%.

La PTHi es un excelente marcador de la función paratiroidea gracias a su corta vida media, y tiene como acción fisiológica fundamental la homeostasis del calcio, a través de la resorción de calcio por los túbulos renales, estimulando la absorción de calcio a nivel intestinal y estimulando la resorción ósea.

En este estudio encontramos que una PTHi de 5 pg/ml en el primer día postoperatorio después de la tiroidectomía total tenía una sensibilidad del 95% y una especificidad del 77% en la predicción de hipoparatiroidismo permanente, con un VPP del 21,6% y un VPN del 99,6%. Con estos resultados se puede inferir que si en el primer día postoperatorio se obtienen valores de PTHi > 5 pg/ml, la probabilidad de desarrollar hipoparatiroidismo permanente a largo plazo es prácticamente nula, y que aproximadamente una de cada 5 personas que presentan PTHi < 5 pg/ml van a padecer hipoparatiroidismo permanente.

Como indicamos en los resultados, hubo un paciente que desarrolló un hipoparatiroidismo permanente con un valor de la PTHi de 15 pg/ml. Promberger et al.¹⁶ describieron dicho fenómeno en una serie de 8 pacientes especulando con la probable existencia de una cantidad mínima de células paratiroides funcionantes, fuertemente estimuladas por la hipocalcemia persistente, pero en la que su producción de PTHi no fuera suficiente para restablecer los niveles normales de calcio sérico. Así, los autores argumentan que en estos casos sería más apropiado hablar de insuficiencia paratiroidea en lugar de hipoparatiroidismo permanente.

Hay pocos estudios previos al nuestro que hayan analizado la misma variable, y sus resultados han sido similares a los nuestros: el estudio de Almquist et al. mostró una tasa de hipoparatiroidismo permanente del 19% en pacientes con un valor de PTHi < 6,6 pg/ml en el primer día posquirúrgico¹. Julian et al. encontraron que un valor de la PTHi ≤ 5,8 pg/ml a las 24 h después de la tiroidectomía total tenía una sensibilidad del 100% y una especificidad del 82% para predecir el hipoparatiroidismo permanente, con un VPP del 30% y un VPN negativo del 100%⁷. Hermann et al. demostraron en su estudio que aquellos pacientes con una PTHi < 6 pg/ml 3 h después de la intervención quirúrgica tenían un VPP del 15% y un VPN del 100% para predecir hipoparatiroidismo permanente, y que un valor de PTHi por encima de 6 pg/ml descartaba la presencia de hipoparatiroidismo permanente⁸. Finalmente, Wang et al. encontraron que una PTHi < 7 pg/ml en el primer día postoperatorio predecía un hipoparatiroidismo permanente, con una sensibilidad y VPN del 100% pero con una especificidad del 70%⁹.

Otro variable analizada como posible predictor de hipoparatiroidismo permanente fue el descenso del valor del calcio sérico a las 24 h postoperatorias con respecto al calcio sérico prequirúrgico, que, en estudio estadístico con curva

ROC, un descenso de 1,8 mEq/l presentó una sensibilidad del 92% y una especificidad del 65% para predecir hipoparatiroidismo permanente, siendo este por tanto un peor indicador. El calcio sérico como indicador también fue analizado por el equipo de Julian et al. mostrando que una concentración en suero ≤ 1,95 mml/l tenía un 60% de sensibilidad y un 79% de especificidad para predecir hipoparatiroidismo permanente, con un VPP del 18% y un VPN del 96%⁷.

Este estudio tiene limitaciones. Dado el diseño retrospectivo, no se pudieron establecer relaciones causales firmes, y dado que se realizó en un solo centro con unos determinados criterios de tratamiento, los resultados podrían no ser generalizables. Además, tampoco se analizó el porcentaje de glándulas paratiroides extirpadas en el acto quirúrgico y/o autotrasplantadas. A pesar de estas limitaciones y gracias al importante número de pacientes analizados, este estudio aporta información clínica relevante sobre complicaciones asociadas a la tiroidectomía total.

Como conclusión, aunque no existe un valor específico de PTHi en el postoperatorio de la tiroidectomía total con el que podamos predecir con gran fiabilidad el desarrollo de hipoparatiroidismo permanente, su determinación sí es útil gracias a su alto VPN. Así, con valores séricos posquirúrgicos de PTHi > 5 pg/ml descartaremos prácticamente que el paciente pueda desarrollar hipoparatiroidismo permanente a largo plazo, lo que permitirá a su vez establecer el mejor tratamiento y programar un seguimiento ambulatorio individualizado.

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Almquist M, Hallgrímsson P, Nordenström E, Bergenfelz A. Prediction of permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *World J Surg.* 2014;38:2613–20.
2. Spiliotis J, Vaxevanidou A, Sergouniotis F, Tsiveriotis K, Datsis A, Rogdakis A, et al. Risk factors and consequences of incidental parathyroidectomy during thyroidectomy. *Am Surg.* 2010;76:436–41.
3. González-Sánchez C, Franch-Arcas G, Gómez-Alonso A. Morbidity following thyroid surgery: does surgeon volume matter? *Langenbecks Arch Surg.* 2013;398:419–22.
4. 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;102:359–67.
5. Dedivitis R, Aires F, Cernea C. Hypoparathyroidism after thyroidectomy: prevention, assessment and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;25:142–6.
6. Sonne-Holm E, Holst Hahn C. Prolonged duration of surgery predicts postoperative hypoparathyroidism among patients undergoing total thyroidectomy in a tertiary referral centre. *Eur Thyroid J.* 2017;6:255–62.
7. Julian MT, Balibrea JM, Granada ML, Moreno P, Alastrué A, Puig-Domingo M, et al. Intact parathyroid hormone measurement at 24 hours after thyroid surgery as predictor of parathyroid function at long term. *Am J Surg.* 2013;206:783–9.
8. Hermann M, Ott J, Promberger R, Kober F, Karik M, Freissmuth M. Kinetics of serum parathyroid hormone during and after thyroid surgery. *Br J Surg.* 2008;95:1480–7.
9. Wang JB, Sun HL, Song CY, Gao L. Association between decreased serum parathyroid hormone after total

- thyroidectomy and persistent hypoparathyroidism. *Med Sci Monit.* 2015;21:1223–31.
10. Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg.* 2014;101:307–20.
 11. Reddy AC, Chand G, Sabaretnam M, Mishra A, Agarwal G, Agarwal A, et al. Prospective evaluation of intra-operative quick parathyroid hormone assay as an early predictor of post thyroidectomy hypocalcaemia. *Int J Surg.* 2016;34:103–8.
 12. Seo ST, Chang JW, Jin J, Lim YC, Rha KS, Koo BS. Transient and permanent hypocalcemia after total thyroidectomy: early predictive factors and long-term follow-up results. *Surgery.* 2015;158:1492–9.
 13. Selberherr A, Scheuba C, Riss P, Niederle B. Postoperative hypoparathyroidism after thyroidectomy: efficient and cost-effective diagnosis and treatment. *Surgery.* 2015;157:349–53.
 14. 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;205:748–54.
 15. Asari R, Passler C, Kaczirek K, Scheuba C, Niederle B. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a prospective study. *Arch Surg.* 2008;143:132–7.
 16. Promberger R, Ott J, Kober F, Karik M, Freissmuth M, Hermann M. Normal parathyroid hormone levels do not exclude permanent hypoparathyroidism after thyroidectomy. *Thyroid.* 2011;21:145–50.