



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**PRESERVACIÓN IN SITU DE LAS GLÁNDULAS PARATIROIDES: LA  
CLAVE PARA PREVENIR LA INSUFICIENCIA PARATIROIDEA  
TRAS TIROIDECTOMÍA TOTAL**

---

**Leyre Lorente Poch**

**Trabajo de Tesis Doctoral**

**Directores: Antonio Sitges Serra y Juan José Sancho Insenser**

**Tutor: Antonio Sitges Serra**

**Programa de doctorado: Cirugía y Ciencias Morfológicas**

**Departament de Cirurgia**

**Universitat Autònoma  
de Barcelona**

**Barcelona  
2015-2016**

**PRESERVACIÓN *IN SITU* DE LAS GLÁNDULAS PARATIROIDES:  
LA CLAVE PARA PREVENIR LA INSUFICIENCIA PARATIROIDEA  
TRAS TIROIDECTOMÍA TOTAL**

Memoria presentada por Leyre Lorente Poch

Trabajo de Tesis Doctoral

Directores: Antonio Sitges Serra y Juan José Sancho Insenser

Tutor: Antonio Sitges Serra

Programa de Doctorat: Cirurgia i Ciències Morfològiques

Departament de Cirurgia

Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona 2015-2016

## INFORME DE LOS DIRECTORES

La presente memoria consta de dos artículos originales sobre la insuficiencia paratiroidea tras tiroidectomía total, complicación que en la actualidad es la más frecuente tras un procedimiento que se ha establecido como el mejor para el tratamiento quirúrgico de diversas patologías tiroideas.

El trabajo realizado por Leyre Lorente Poch cubre aspectos cruciales que por primera vez se presentan ordenadamente y se enriquecen con aportaciones originales. Cabe destacar I) el intento por definir correctamente los síndromes de hipoparatiroidismo post-quirúrgico (la primera sistematización que se publica como tal); II) la descripción original del concepto PGRIS (*parathyroid glands remaining in situ*) como instrumento de gran relevancia para clarificar la patogénesis de la insuficiencia paratiroidea; y III) una nueva estrategia (*parathyroid splinting*) para el tratamiento médico de la hipocalcemia post-tiroidectomía.

Por tales motivos creemos que la presente memoria es apta para ser presentada para obtener el grado de doctor en Medicina.

Antonio Sitges-Serra  
Catedrático de Cirugía, UAB

Joan J. Sancho Insenser  
Profesor Titular de Cirugía, UAB

## AGRADECIMIENTOS

Frente al mar, escuchando “In the End” de *Justin Bond & The Hungry March Band*, pienso en todas las personas que han formado parte de mi vida estos últimos años y a los que tengo tanto que agradecer.

A mis mentores, Profesor Sitges-Serra y Profesor Sancho.

En primer lugar, les agradezco a ambos el haber hecho que me enamorara perdidamente de la Cirugía Endocrina.

Le agradezco a Antonio, esa cercanía con la que comparte su genialidad, su paciencia con una mente acelerada e inexperta como la mía. Espero poder seguir aprendiendo durante muchos años de ti, mil gracias por hacer que esto sea posible.

A Joan, por su implicación siempre máxima en todo lo que hace, por transmitirme la motivación por hacer las cosas de forma óptima, porque sin él esto no sería posible y lo que vendrá tampoco. Espero poder seguir impregnándome de esa docencia enérgica que te caracteriza.

A todo el Departamento de Cirugía General del Hospital del Mar, cada uno de los adjuntos y residentes, y a las dos mejores secretarias que puedan existir: todos ellos forman ya parte de lo que soy ahora.

En especial, le agradezco al Dr. Grande su incondicional apoyo en cada paso que he dado, y por hacer posible el siguiente.

A Marta Pascual, mi tutora, mi paisana que me ha dado grandes consejos.

A Xenia mi coR, mi otro yo, espero que sigamos compartiendo camino.

A Silvia (Super-Silvia) y Dimitri, por servirme de inspiración, por una amistad que no tiene precio.

A mi familia, tanto propia como política.

En especial a mis padres por acompañarme, apoyarme y compartir la ilusión de cada etapa.

A Albert, por TODO. No puede existir mejor compañero de vida, amante y amigo. Gracias por tu respeto, apoyo sin límites, paciencia, cariño y amor.

## ABREVIATURAS EMPLEADAS EN ESTE DOCUMENTO

Ca	Calcio
Ca-s	Calcio sérico
g	Gramos
L	Lobectomía
mg	Miligramos
mg/dL	Miligramos por decilitro
mm <sup>3</sup>	Milímetros cúbicos
mmol/L	Milimoles por litro
pg/mL	Picogramos por mililitro
PGRIS	Parathyroid glands remaining in situ (glándulas paratiroides preservadas <i>in situ</i> )
PTH	Hormona paratiroidea
iPTH	Hormona paratiroidea intacta
TB	Tiroidectomía bilateral
TS	Tiroidectomía subtotal
TSH	Hormona estimulante del tiroides
TT	Tiroidectomía total
VCC	Vaciamiento del compartimento central
VCL	Vaciamiento cervical lateral

# ÍNDICE

<b>1</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
1.1	INSUFICIENCIA PARATIROIDEA TRAS TIROIDECTOMÍA TOTAL	1
1.1.1	<i>Definición: falta de estandarización</i>	1
1.1.2	<i>Prevalencia</i>	4
1.1.3	<i>Etiopatogenia</i>	5
1.1.4	<i>Clínica de la hipocalcemia e hipoparatiroidismo permanente</i>	6
1.1.5	<i>Impacto en la calidad de vida del paciente</i>	8
1.2	HIPOCALCEMIA TRAS TIROIDECTOMÍA TOTAL	10
1.2.1	<i>Definición</i>	10
1.2.2	<i>Prevalencia</i>	10
1.2.3	<i>Factores de riesgo</i>	11
1.3	HIPOPARATIROIDISMO PROLONGADO TRAS TIROIDECTOMÍA TOTAL	12
1.3.1	<i>Definición</i>	12
1.3.2	<i>Prevalencia</i>	12
1.3.3	<i>Factores de riesgo</i>	13
1.4	HIPOPARATIROIDISMO PERMANENTE TRAS TIROIDECTOMÍA TOTAL	13
1.4.1	<i>Definición</i>	13
1.4.2	<i>Prevalencia</i>	14
1.4.3	<i>Factores de riesgo</i>	15
1.5	MÉTODOS PARA PREVENIR LA INSUFICIENCIA PARATIROIDEA	15
1.5.1	<i>Factores prequirúrgicos modificables</i>	15
1.5.2	<i>Técnica quirúrgica</i>	16
1.5.3	<i>Autotransplante paratiroideo</i>	16
1.6	TRATAMIENTO DE LA HIPOCALCEMIA E HIPOPARATIROIDISMO	17
1.6.1	<i>Tratamiento de la hipocalcemia postoperatoria</i>	17
1.6.2	<i>“Parathyroid Splinting”</i>	19
1.6.3	<i>Tratamiento del hipoparatiroidismo permanente</i>	20
<b>2</b>	<b>HIPÓTESIS</b>	<b>23</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>24</b>
3.1	OBJETIVO GENERAL	24
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
<b>4</b>	<b>PACIENTES Y MÉTODOS</b>	<b>25</b>
4.1	ÁMBITO Y DISEÑO DEL ESTUDIO	25
4.1.1	<i>Diseño</i>	25
4.1.2	<i>Ámbito</i>	25
4.2	PACIENTES	25
4.2.1	<i>Criterios de inclusión</i>	25
4.2.2	<i>Criterios de exclusión</i>	25
4.3	INSTRUMENTACIÓN	26
4.3.1	<i>Técnica quirúrgica</i>	26
4.3.2	<i>Cálculo del número de glándulas paratiroides in situ</i>	26
4.3.3	<i>Manejo postoperatorio de los pacientes</i>	27
4.3.4	<i>Seguimiento</i>	28
4.3.5	<i>Definiciones</i>	28
4.4	RECOGIDA Y PROCESO DE DATOS	28
4.4.1	<i>Variables y base de datos</i>	28
4.4.2	<i>Análisis estadístico</i>	29
4.5	ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	30



<b>5</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>31</b>
5.1	DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO.....	31
5.2	FACTORES DE RIESGO DE HIPOCALCEMIA POSTOPERATORIA, HIPOPARATIROIDISMO PROLONGADO Y PERMANENTE TRAS TIROIDECTOMÍA TOTAL .....	32
5.2.1	<i>Influencia de variables clínicas y patológicas.....</i>	32
5.2.2	<i>Influencia de la extensión de la cirugía.....</i>	33
5.2.3	<i>Influencia del número de glándulas paratiroides in situ .....</i>	37
5.3	VARIABLES PREDICTORAS DE INSUFICIENCIA PARATIROIDEA TRAS TIROIDECTOMÍA TOTAL .	38
<b>6</b>	<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>40</b>
6.1	DEFINICIONES DE LOS TRES SÍNDROMES DE INSUFICIENCIA PARATIROIDEA TRAS TIROIDECTOMÍA TOTAL .....	40
6.2	PRESERVACIÓN DE LAS GLÁNDULAS PARATIROIDES <i>IN SITU</i> .....	41
6.3	EFFECTO SINERGÍSTICO DE LA PRESERVACIÓN PARATIROIDEA CON EL TRATAMIENTO MÉDICO INTENSIVO.....	42
<b>7</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>44</b>
<b>8</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>45</b>
<b>9</b>	<b>ÍNDICES DE TABLAS Y FIGURAS.....</b>	<b>56</b>

## ANEXOS

# 1 INTRODUCCIÓN

## 1.1 Insuficiencia paratiroidea tras tiroidectomía total

### 1.1.1 Definición: falta de estandarización

A pesar de haber sido reconocida durante décadas como una de las complicaciones más frecuentes de la tiroidectomía total, la insuficiencia paratiroidea postoperatoria no ha sido aún definida de manera sistematizada<sup>1-3</sup>.

Como puede observarse en la Tabla 1, registros nacionales y estudios multicéntricos muestran una gran variabilidad en la definición del hipoparatiroidismo permanente, y en especial, de la hipocalcemia postoperatoria, a menudo mal llamada hipoparatiroidismo transitorio. Aproximadamente, la mitad de los estudios reportados define hipocalcemia como la necesidad de suplementación con calcio o vitamina D, mientras que el resto, la define según la concentración sérica de calcio, normalmente 24 horas tras la cirugía. La mayoría de estos estudios define hipoparatiroidismo permanente como la necesidad de calcio y/o vitamina D 6 meses tras la cirugía. Sin embargo, existen trabajos que consideran hipoparatiroidismo permanente cuando la suplementación es necesaria a partir del año de la tiroidectomía total<sup>4-6</sup>.

Una revisión de 19 publicaciones mostró que la definición de hipocalcemia postoperatoria e hipoparatiroidismo permanente estaba presente en tan sólo una cuarta parte de ellas. Un 26% de los estudios no incluía definición alguna. En el caso de incluirla, había inconsistencia en la definición de hipocalcemia postoperatoria. Alrededor de un 60% de estudios basaban la definición en parámetros bioquímicos mientras que otros se basaban en la presencia de sintomatología. Respecto a la definición bioquímica existía gran disparidad en el punto de corte variando entre 7,21 a 8,5 mg/dL (1,8 a 2,12 mmol/L)<sup>1</sup>.

La mayoría de autores<sup>1,4,7-9</sup> coinciden en que la hipocalcemia bioquímica se define como la concentración total de calcio sérico inferior a 8 mg/dL o 2 mmol/L.

Otros autores<sup>10,11</sup> definen hipocalcemia como valores de calcio sérico menores de 7,21 mg/dL (1,8 mmol/L) o inferiores a 7,62 mg/dL (1,9 mmol/L) lo cual conlleva el riesgo de infraestimación del diagnóstico de hipocalcemia dado que los pacientes pueden desarrollar síntomas cuando los niveles de calcio sérico caen por debajo de 8 mg/dL. Finalmente, elevar el punto de corte a 8,4 mg/dL (2,1 mmol/L)<sup>12</sup> puede llevar a una sobrestimación de la tasa de hipocalcemia y por consiguiente sobretratamiento. Sorprendentemente, en las guías sobre el manejo del hipoparatiroidismo recientemente publicadas por la AACE/ACE (American Association of Clinical Endocrinologist and American College of Endocrinology) se define hipocalcemia como <8,5mg/dL (2,12 mmol/L)<sup>13</sup>.

El momento de la medición de la calcemia tras tiroidectomía total puede tener también un impacto en la prevalencia de hipocalcemia: cuanto más próxima a la cirugía es la medición del calcio sérico, más bajas son las tasas de hipocalcemia. Por otra parte, si la calcemia se determina demasiado tarde, los pacientes pueden desarrollar síntomas previos al comienzo del tratamiento.

Mehanna *et al.*<sup>3</sup> aplicaron las diferentes definiciones reflejadas en la literatura en su cohorte de pacientes post-tiroidectomizados y demostraron como la tasa de hipocalcemia variaba desde 0% a 46% dependiendo de la definición utilizada.

La falta de una definición estándar de hipocalcemia postoperatoria e hipoparatiroidismo permanente dificulta la comparación de estudios y conlleva una falsa estimación de su prevalencia real.

**Tabla 1.** Diferencias en la prevalencia y definiciones de hipocalcemia postoperatoria e hipoparatiroidismo permanente en registros nacionales y grandes estudios multicéntricos<sup>14-20</sup>.

Estudio	Año	N	Prevalencia de hipocalcemia postoperatoria (%)	Parámetro utilizado	Valor	Momento	Prevalencia de hipoparatiroidismo permanente (%)	Parámetro utilizado	Momento
Thomusch <i>et al.</i> <sup>14</sup>	2000	7266 TT/L/TS	6,4	Tratamiento con calcio o vitamina D	NE§	NE§	1,5	Suplementación con calcio	6 meses tras cirugía
Hundahl <i>et al.</i> <sup>15 *</sup>	2000	1926 TT	12,4	No especificado	NE§	ND§§	ND§§	NE§	ND§§
Thomusch <i>et al.</i> <sup>16</sup>	2003	5846 TB	24	Tratamiento con calcio o vitamina D durante el ingreso	NE§	ND§§	9	PTH indetectable Suplementación con vitamina D o calcio	6 meses tras cirugía
Bergengelz <i>et al.</i> <sup>17</sup>	2008	1648 TB	9,9	Tratamiento con calcio o vitamina D al alta	NE§	Día 1	4,4	Suplementación con vitamina D o calcio	6 meses tras cirugía
Hallgrimsson <i>et al.</i> <sup>18</sup>	2012	1022 TT	13,6	Tratamiento con calcio o vitamina D al alta	NE§	ND§§	4,3	Suplementación con vitamina D	6 meses tras cirugía
BAETS Fourth National Audit Report <sup>19 **</sup>	2012	3788 tiroidectomías	27,4	Calcio sérico	<2,1 mmol/L	Día 1	12,1	Suplementación con vitamina D o calcio	6 meses tras cirugía
Duclos <i>et al.</i> <sup>20</sup>	2012	2669 TT	ND§§	Calcio sérico	< 2 mmol/L	48 horas	2,6	Suplementación con vitamina D o calcio	6 meses tras cirugía

\*The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society

\*\*British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons

§ No Especificado

§§ No Disponible

### 1.1.2 Prevalencia

La hipocalcemia postoperatoria es la complicación más frecuente tras tiroidectomía total<sup>6,21-23</sup>. Su prevalencia estimada en una revisión y meta-análisis reciente<sup>24</sup> varía de 19% a 38%. Sin embargo, ésta se encuentra probablemente subestimada por las causas reflejadas en la Tabla 2.

**Tabla 2. Subestimación de la prevalencia de la hipocalcemia postoperatoria**

Causas de disparidad en las tasas de Hipocalcemia e Hipoparatiroidismo
Falta de definiciones claras
Conflictos de interés
Variación en los rangos de laboratorio para normocalcemia y valores de referencia
Momento de la toma de la muestra
Variación en la experiencia quirúrgica
Amplio rango de cirugías tiroideas incluidas en el análisis
Diferente case mix
Series de tamaño muestral pequeño
Elevada tasa de datos incompletos en los Registros Nacionales
Diferencias entre departamentos en la pauta de suplementación con calcio y vitamina D (estrategia profiláctica)
Seguimiento corto o incompleto
Seguimiento no realizado por el equipo quirúrgico sino por otros profesionales

La prevalencia del hipoparatiroidismo permanente reportada en la literatura se ha estimado entre 0% y 3%<sup>24</sup>. No obstante, los registros nacionales y grandes estudios multicéntricos muestran que la tasa de hipoparatiroidismo permanente es más elevada, variando entre 6 y 12% (Tabla 1). La cuarta Auditoría Nacional de la Asociación Británica de Cirujanos Endocrinos y de Tiroides (Fourth National Audit of the British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons)<sup>19</sup> reportó un 12 % de hipoparatiroidismo permanente, mientras que el

Registro Escandinavo de Calidad de Cirugía Tiroidea y Paratiroidea (Scandinavian Quality Register for Thyroid and Parathyroid Surgery)<sup>25</sup> determinó un 6%. Un estudio multicéntrico alemán mostró una prevalencia del 9%<sup>16</sup>, similar a la observada en pacientes intervenidos por cáncer tiroideo en USA<sup>15</sup>.

### 1.1.3 Etiopatogenia

El consenso general es que la principal causa de hipocalcemia tras cirugía tiroidea es una insuficiencia paratiroidea aguda debida a la reducción de parénquima paratiroideo funcional<sup>6,11</sup>. La reducción en la secreción de PTH conduce a la disminución de calcio sérico mediante la inhibición de la resorción ósea y reducción en la síntesis de 1,25-dihidroxi vitamina D en el riñón resultando en una reducción en la absorción intestinal de calcio<sup>26</sup>.

Múltiples estudios han demostrado un descenso postoperatorio precoz en las concentraciones de iPTH asociadas a un calcio sérico menor de 8 mg/dL<sup>7,27,28</sup>, lo cual es consistente con la hipótesis de que la insuficiencia paratiroidea aguda tiene lugar frecuentemente tras tiroidectomía total. Barczynski et *al.* demostraron un descenso significativo en la concentración sérica de iPTH y una caída mayor del nivel de iPTH en el momento de cierre de la herida y 4 horas tras tiroidectomía total en pacientes que desarrollaban hipocalcemia en comparación con pacientes normocalcémicos<sup>7</sup>. Concluyeron que niveles de iPTH inferiores a 10 pg/mL cuatro horas tras tiroidectomía total proveían con la mejor precisión para predecir la hipocalcemia postoperatoria (s-Ca <8 mg/dL 24 horas), con un valor predictivo positivo del 90%. Una revisión de Grodski et *al.*<sup>27</sup> halló que los niveles postoperatorios de PTH predecían de forma precisa la hipocalcemia tras tiroidectomía, lo cual resultaba improbable si los niveles de iPTH eran normales, y podía ser utilizado con precaución para dar el alta clínica a los pacientes en el primer día postoperatorio<sup>28</sup>.

La reducción de tejido paratiroideo funcional es secundaria a una lesión intraoperatoria de las glándulas paratiroides debida a la combinación de factores como el trauma térmico o

mecánico, devascularización, obstrucción de drenaje venoso, exéresis inadvertida y autotransplante paratiroideo<sup>6</sup>.

La ausencia de identificación intraoperatoria de las glándulas paratiroides durante la tiroidectomía total puede conllevar su lesión inadvertida y exéresis accidental<sup>16,17</sup>. La disminución en el número de glándulas paratiroides *in situ* debido a paratiroidectomía accidental<sup>6, 8, 24,29,30</sup> o autotransplante paratiroideo<sup>11,12,22,28,31</sup> ha sido reportado repetidamente como factor crucial para el desarrollo de insuficiencia paratiroidea tras tiroidectomía total.

Dentro de otros factores que pueden contribuir al desarrollo de la hipocalcemia postoperatoria se incluyen hemodilución durante la cirugía, excreción cálcica urinaria promovida por el estrés quirúrgico, liberación de calcitonina debida a manipulación de la glándula tiroides<sup>1</sup> y déficit de vitamina D<sup>9,32</sup>.

En pacientes con hipertiroidismo e hiperparatiroidismo, la normalización postoperatoria del proceso de osteodistrofia y retorno de calcio al hueso ávido por reponer sus depósitos, puede también contribuir a la hipocalcemia postoperatoria. Cuando el nivel de PTH es normal se ha documentado este Síndrome de Hueso Hambriento, como la causa más probable de hipocalcemia postoperatoria. Se correlaciona con el nivel de tiroxina libre en la fase pre-tratamiento y con marcadores de turnover óseo como la fosfatasa alcalina y la hidroxiprolina urinaria<sup>6,33</sup>.

Asimismo, Ebrahimi *et al.*<sup>34</sup>, documentaban la fibrosis autoinmune comprometiendo la vascularización paratiroidea en pacientes con enfermedad de Graves como posible causa de la alta prevalencia de hipocalcemia postoperatoria.

#### **1.1.4 Clínica de la hipocalcemia e hipoparatiroidismo permanente**

La duración y severidad de hipocalcemia así como la edad de presentación, determinan su clínica<sup>35</sup>. Una encuesta reciente realizada en pacientes afectados por hipoparatiroidismo permanente reflejó que más de la mitad experimentaba síntomas físicos como fatiga (80%),

calambres musculares (78%), parestesias (76%), tetania (70%), dolor articular (67%), debilidad/pesadez en extremidades (53%). En cuanto a síntomas cognitivos, el 72% experimentaba letargia, 65% incapacidad para concentrarse, 61% alteración de la memoria y 57% padecían alteraciones del sueño. Respecto a la dimensión emocional más de la mitad de pacientes expresaron ansiedad y estado depresivo<sup>36</sup>.

Los primeros síntomas en aparecer son las parestesias periorales y acras, y son debidos a un aumento de excitabilidad neuronal. La baja concentración de calcio iónico extracelular causa un incremento en la permeabilidad de la membrana neuronal al sodio, causando una despolarización progresiva aumentando así la facilidad con la que los potenciales de acción son iniciados. Si la concentración de calcio iónico disminuye más del 50% del valor normal, los potenciales de acción pueden generarse espontáneamente, causando la contracción del músculo esquelético periférico. La misma patofisiología explica el signo de Trousseau y Chvostek.

La reducción o ausencia de la PTH circulante conlleva inicialmente una reducción de la resorción ósea y por tanto una reducción en su formación. No obstante, el equilibrio entre resorción y formación con el paso del tiempo, favorece la segunda, incrementando así la masa ósea tanto del hueso cortical como esponjoso<sup>37</sup>. Sin embargo, la microarquitectura del hueso esponjoso está alterada y su efecto en el riesgo de fractura es incierto.

El hipoparatiroidismo ha sido tradicionalmente asociado a urolitiasis y deterioro de la función renal debido a un aumento del ratio calcio/fosfato. La pérdida de la acción renal de la PTH disminuye la reabsorción tubular de calcio y la excreción del fosfato causando hipercalciuria e hiperfosfatemia<sup>26</sup>.

Un estudio multicéntrico realizado en Dinamarca mostró que los pacientes presentaban mayor riesgo de deterioro renal y mayor tendencia a infecciones mientras que el riesgo de cáncer, cardiopatía isquémica y mortalidad no incrementaba<sup>38</sup>.



**Tabla 3.** Signos y síntomas de hipocalcemia.

Afectación neuro-muscular
<p>Parestesias en dedos de manos y pies y en región perioral</p> <p>Incremento de irritabilidad neuromuscular: tetania, espasmos y debilidad musculares</p> <p>Laringoespasma y Broncoespasma</p> <p>Signo de Chvostek</p> <p>Signo de Trousseau</p>
Afectación del sistema nervioso central
<p>Convulsiones</p> <p>Alteración del estado mental</p> <p>Alteración de memoria y concentración</p> <p>Papiledema</p> <p>Alteración de personalidad</p> <p>Síndrome extrapiramidal</p>
Afectación cardio-vascular
<p>Prolongación del intervalo QT</p> <p>Cambios en segmentos QRS y ST similares a los experimentados en infarto de miocardio</p> <p>Arritmias ventriculares</p> <p>Insuficiencia cardíaca congestiva</p>

### 1.1.5 Impacto en la calidad de vida del paciente

Además de la infraestimación de la prevalencia de la insuficiencia paratiroidea postoperatoria, se ha sugerido que también existe una infraestimación en el impacto a largo plazo del hipoparatiroidismo en el bienestar de los pacientes en comparación con lo reportado en cuestionarios sobre calidad de vida<sup>36,39</sup>.

**Tabla 4.** Síntomas de hipoparatiroidismo permanente

Síntomas físicos
Parestesias, tetania, espasmos, fatiga musculares y dolores articulares
Alteración de motilidad gastrointestinal, náuseas
Debilidad ungueal, pérdida de cabello, piel seca, problemas dentales
Cataratas, pérdida de audición, convulsiones
Calcificación de los ganglios basales, pseudotumor cerebri
Arritmias cardíacas
Fallo renal crónico, nefrocalcinosis, litiasis renal, poliuria
Aumento de densidad ósea, alteración estructural hueso esponjoso
Cognitivos
Alteración del estado mental /letargia/ delirium
Alteración de memoria y concentración, incapacidad para resolver tareas complejas
Alteración del sueño
Emocionales
Ansiedad
Depresión
Labilidad emocional
Hiperirritabilidad
Sensación de aislamiento social

Sumado a los síntomas recurrentes de hipocalcemia, los pacientes con hipoparatiroidismo permanente están a riesgo de desarrollar fallo renal, calcificaciones de ganglios basales, afectación neuropsiquiátrica e infecciones<sup>39,40</sup>.

Dentro del contexto del estudio PARADOX<sup>36</sup> (Patients' Attitudes and Responses About Hypoparathyroidism Toleration Explored) se realizó una encuesta en 374 pacientes de EEUU afectados de hipoparatiroidismo permanente ( $\geq 6$  meses). El 60% coincidía en que el manejo del hipoparatiroidismo resultaba más dificultoso de lo esperado. El 72% de los encuestados, experimentaba más de 10 síntomas a pesar de un tratamiento adecuado experimentando dichos síntomas con una media de  $13 \pm 9$  horas al día.

Aproximadamente el 80% requirió ingreso hospitalario. Tan solo el 18% estaba satisfecho con la efectividad de la medicación que recibían y más de un tercio de los encuestados experimentaban efectos secundarios por dicha medicación. El 85% reportó incapacidad para realizar actividades de vida diaria y casi el 80% reflejó que tenía un efecto directo en su productividad laboral.

Otro dato sorprendente derivado de dicho estudio es la baja proporción de pacientes cuyo seguimiento es realizado por el equipo quirúrgico, tan solo el 0,5%.

Mitchell et al.<sup>39</sup>, reportó episodios sintomáticos de tanto hipocalcemia como hipercalcemia a pesar de mantener los niveles de calcio en el rango normal-bajo. Asimismo hallaron sorprendentes tasas de calcificación renal y de ganglios basales.

## **1.2 Hipocalcemia tras tiroidectomía total**

### **1.2.1 Definición**

En el trabajo actual se utiliza la propuesta más extendida, que define hipocalcemia como la concentración de calcio sérico  $<8$  mg/dL (2 mmol/L) 24 horas tras tiroidectomía total. La determinación de calcemia total es barata y más fácil de interpretar por lo que es preferible a la determinación de concentración de calcio iónico, cuyo valor está influenciado por la calidad de la muestra, su transporte y su pH.

Un punto de corte de 8 mg/dL corrige la hemodilución y sólo excepcionalmente síntomas de hipocalcemia se observan con valores superiores de calcemia.

### **1.2.2 Prevalencia**

Como se ha reflejado previamente, la prevalencia estimada de hipocalcemia postoperatoria varía de 19% a 38%<sup>24</sup>. En el trabajo previamente publicado por nuestro grupo, la prevalencia fue de 50,2%<sup>4</sup>.

### 1.2.3 Factores de riesgo

Un reciente meta-análisis<sup>24</sup> aisló como factores bioquímicos predictores de hipocalcemia niveles preoperatorios de calcemia, niveles perioperatorios de PTH y 25-hidroxivitamina D y postoperatorios de magnesio. Asimismo, factores quirúrgicos predictores incluían reoperación por bocio recidivado o hemorragia.

Teniendo en cuenta las indicaciones quirúrgicas, la enfermedad de Graves<sup>34,41</sup> y cáncer de tiroides se asociaron a tasas de hipocalcemia post-tiroidectomía más elevadas<sup>42</sup>.

Factores relacionados con el paciente asociados a hipocalcemia fueron menor edad y el género femenino<sup>14,41</sup>.

Bajos niveles perioperatorios o mayor amplitud de descenso en los niveles de calcio sérico<sup>9,43,44</sup>, bajos niveles de PTH intraoperatorios o postoperatorios<sup>44-46</sup>, y también mayor amplitud de caída de los niveles de PTH intraoperatorios<sup>7,44</sup> y postoperatorios<sup>47-49</sup> aparecen como factores bioquímicos asociados a hipocalcemia postoperatoria descritos en la literatura, así como bajos niveles preoperatorios de Vitamina D<sup>9,32</sup>, bajos niveles postoperatorios de magnesio<sup>50</sup>, elevados niveles preoperatorios de fosfatasa alcalina y marcadores de “turnover” óseo<sup>9,43</sup> que es consistente con el Síndrome de Hueso Hambriento.

Con respecto a los factores quirúrgicos, riesgo elevado de hipocalcemia transitoria está asociado principalmente a la extensión de la cirugía, vaciamiento ganglionar del compartimento central<sup>4,8,12,17</sup>, reoperaciones, reintervención por hemorragia e infección de herida<sup>17,18</sup>.

Algunos autores encontraron que un volumen hospitalario menor y, por tanto, menor experiencia del equipo quirúrgico conllevaba un aumento en la tasa de hipocalcemia<sup>18</sup>.

Centrándonos en la técnica quirúrgica, menor número de glándulas paratiroides preservadas *in situ* y su exéresis inadvertida<sup>4,8,30,51</sup> emergen como factores de riesgo post-tiroidectomía, así como el autotransplante paratiroideo<sup>4,8,11,17,18,42,45,52</sup>. La lesión accidental de las glándulas

paratiroides y su exéresis accidental pudieran estar facilitadas por la ausencia de identificación apropiada de las glándulas durante la tiroidectomía<sup>16,17</sup>. No obstante, algunos autores han sugerido que la identificación de las glándulas paratiroides no influencia en la hipocalcemia postoperatoria<sup>18,48</sup> mientras que otros lo han descrito incluso como un factor de riesgo para el desarrollo de hipocalcemia postoperatoria<sup>45,53,54</sup>.

### **1.3 Hipoparatiroidismo prolongado tras tiroidectomía total**

#### **1.3.1 Definición**

Promberger et al.<sup>52</sup> propusieron el concepto de hipoparatiroidismo prolongado en aquellos pacientes que requerían suplementación dos semanas tras tiroidectomía. Este periodo de tiempo, sin embargo, pudiera ser demasiado corto para diagnosticar una recuperación temprana de la función paratiroidea. Otros autores analizaron las tasas de hipoparatiroidismo alrededor del mes tras la cirugía<sup>17,18</sup>. En concordancia con estos dos equipos, utilizamos la definición de hipoparatiroidismo prolongado como una concentración subnormal de iPTH (<13 pg/mL) y/o necesidad de suplementos con calcio, con o sin calcitriol, a las 4–6 semanas tras tiroidectomía total.

Una definición apropiada de hipoparatiroidismo prolongado tiene relevancia clínica como herramienta predictora durante la información al paciente. En el trabajo previamente publicado por nuestro grupo, el 91% de los pacientes con hipoparatiroidismo prolongado al mes de la cirugía con iPTH baja pero detectable recuperaban la función paratiroidea y, en cambio, si presentaban iPTH indetectable, alrededor del 40% desarrollaban finalmente hipoparatiroidismo permanente<sup>4</sup>.

#### **1.3.2 Prevalencia**

Hallgrimsson et al.<sup>18</sup>, reportaron un 9,1% de hipoparatiroidismo prolongado analizando la necesidad de vitamina D seis semanas tras tiroidectomía. Bergenfelz et al.<sup>17</sup> reportaron

continuación de los suplementos con calcio, vitamina D o ambos en 7,8%, 2,6% y 7,3% de los pacientes, respectivamente, 6 semanas tras cirugía tiroidea bilateral (no siempre tiroidectomía total). En la publicación previa de nuestro grupo, la prevalencia de hipoparatiroidismo prolongado fue de un 18%<sup>4</sup>.

### 1.3.3 Factores de riesgo

Asumiendo que nuestra definición de hipoparatiroidismo prolongado es equiparable a la utilizada para describir la hipocalcemia transitoria en otros estudios<sup>17,18</sup> la necesidad de tratamiento con vitamina D tras 1 a 6 semanas desde la tiroidectomía está asociada al peso del espécimen, vaciamiento del compartimento central, reintervención por hemorragia, infección de herida, esternotomía, escaso número de glándulas paratiroides identificadas y autotransplante.

Nuestros resultados en una publicación previa<sup>4</sup> revelaron que el hipoparatiroidismo un mes tras tiroidectomía total estaba asociado principalmente a variables quirúrgicas: vaciamiento del compartimento central, la preservación *in situ* de menos de tres glándulas paratiroides.

## 1.4 Hipoparatiroidismo permanente tras tiroidectomía total

### 1.4.1 Definición

Definimos hipoparatiroidismo permanente como la concentración subnormal de iPTH (<13 pg/mL) junto con la necesidad de suplementación con calcio y/o vitamina D un año tras tiroidectomía<sup>4,6,13</sup>. Preferimos asumir la presencia de hipoparatiroidismo permanente cuando se cumple un año desde la cirugía tiroidea debido a que, aunque poco frecuente, la función paratiroidea puede recuperarse tras los seis meses de la cirugía. Una mirada más en profundidad permite dividir el hipoparatiroidismo permanente en tres síndromes:

- 1) *Aparatiroidismo* (iPTH indetectable, niveles de fosfato elevados)

- 2) *Hipoparatiroidismo* (concentración de iPTH detectable pero baja, niveles de fosfato normales)
- 3) *Insuficiencia paratiroidea relativa* (niveles de iPTH normales pero insuficientes para mantener el calcio sérico dentro del rango de la normalidad, niveles de fosfato normales).

Por lo general, el *aparatiroidismo* siempre requiere suplementación con vitamina D y la probabilidad de recuperación es remota, el *hipoparatiroidismo* puede ser manejado en ocasiones con sales de calcio aisladas, y la *insuficiencia paratiroidea relativa* se suele ver en pacientes con patología asociada (tratamiento con bifosfonatos, malabsorción, resección intestinal, *bypass* gástrico) que o bien bloquea la liberación de calcio del hueso o impide la adecuada absorción de calcio sumado a una falta de reserva funcional paratiroidea para responder a la demanda. Este último síndrome debe sospecharse en pacientes con niveles de TSH elevados a pesar de una tomar una dosis de tiroxina apropiada. De forma interesante, un estudio mostró un descenso en la capacidad secretora de las glándulas paratiroides en pacientes con tiroidectomía total a pesar de unos niveles de calcemia y PTH correctos tras cirugía. Tras estímulo hipocalcémico con infusión de bicarbonato de sodio, los niveles de PTH aumentaban pero significativamente en menor grado en comparación con pacientes no tiroidectomizados<sup>31</sup>.

#### 1.4.2 Prevalencia

Como se ha descrito anteriormente, la prevalencia estimada en la literatura varía entre 0% y 3%<sup>24</sup>, a diferencia del 6-12% en registros nacionales y grandes estudios multicéntricos. La prevalencia de hipoparatiroidismo permanente previamente reportada por nuestro grupo fue de un 4%<sup>4</sup>.

### 1.4.3 Factores de riesgo

En aquellos pacientes que desarrollan hipocalcemia postoperatoria no existe variable alguna que pueda utilizarse para predecir si la insuficiencia paratiroidea se recuperará o progresará a hipoparatiroidismo permanente. Un nivel de calcemia  $<7,54$  mg/dL (1,88 mmol/L) 24 horas tras cirugía, identificación de menor número de glándulas paratiroides durante la tiroidectomía<sup>6,16</sup> reintervención por hemorragia<sup>18</sup>, enfermedad de Graves y mayor peso del espécimen<sup>16</sup> han sido aislados como factores predictores independientes<sup>24</sup>. No obstante, la recuperación de la función paratiroidea, es un evento dinámico y requiere un seguimiento prolongado.

## 1.5 Métodos para prevenir la insuficiencia paratiroidea

### 1.5.1 Factores prequirúrgicos modificables

Factores bioquímicos preoperatorios como bajos niveles de calcio<sup>4,17,45</sup> vitamina D<sup>9,32,55</sup>, o elevados niveles de fosfatasa alcalina o marcadores de turnover óseo<sup>9,55</sup>, se han asociado a hipocalcemia postoperatoria. Sin embargo no se encontró asociación con el hipoparatiroidismo permanente, por lo que su suplementación preoperatoria de vitamina D o calcio no necesariamente supondría un avance en la prevención de la insuficiencia paratiroidea a largo plazo. Es más, hasta ahora ningún estudio ha sido capaz de mostrar consistentemente un impacto de la terapia preoperatoria con vitamina D en el nivel de calcio postoperatorio<sup>56,57</sup>.

Un estudio randomizado en 328 pacientes mostró que tras administrar 8mg de dexametasona intravenosa 90 minutos previos al inicio de la cirugía, disminuía la tasa de hipoparatiroidismo transitorio<sup>58</sup>.

Por último, un bajo volumen hospitalario en cirugía tiroidea fue sugerido como factor de riesgo por el grupo de Bergenfelz<sup>17</sup> tanto para el desarrollo de hipocalcemia como



hipoparatiroidismo permanente. Este estudio pudiera motivar centralizar la cirugía tiroidea en centros terciarios de referencia para disminuir la prevalencia de insuficiencia paratiroidea.

### **1.5.2 Técnica quirúrgica**

Dado que un bajo número de paratiroides *in situ* ha sido repetidamente asociado al desarrollo de insuficiencia paratiroidea, múltiples autores recomiendan que se debe utilizar una técnica quirúrgica meticulosa y fina en un intento de conservar el máximo número de estas glándulas.

La mayoría de cirujanos abogan por la identificación sistemática de las cuatro glándulas en su posición ortotópica para así evitar su exéresis inadvertida<sup>4,8,13,16,17</sup>. Sin embargo existen trabajos que identifican este gesto como factor de riesgo de lesión de las glándulas paratiroides<sup>45,53,54</sup>.

Por otra parte, otra de las recomendaciones generales es focalizar esfuerzos en mantener la vascularización paratiroidea. El conocimiento exhaustivo de la anatomía vascular y la ligadura distal de las ramas de la arteria tiroidea inferior evitando así la devascularización de las glándulas paratiroides está considerado como un paso crucial para el mantenimiento de su función<sup>13</sup>.

Tanto la infección de herida quirúrgica como la reintervención por hemorragia han sido identificados como factores de riesgo de hipocalcemia transitoria y, en el caso del segundo también para hipoparatiroidismo permanente<sup>18,17</sup>. Una hemostasia exquisita y el uso preoperatorio de antibioterapia en determinados pacientes a riesgo de infección deben ser tenidos en consideración a la hora de realizar una cirugía tiroidea.

### **1.5.3 Autotransplante paratiroideo**

Ha sido repetidamente demostrada la asociación entre el autotransplante paratiroideo y la hipocalcemia postoperatoria<sup>4,8,11,17,18,42,45,52,59</sup>. Sin embargo, la controversia emerge cuando se analiza el papel del autotransplante paratiroideo en la prevención del hipoparatiroidismo

permanente. Algunos autores han propuesto que, tras un periodo de hipocalcemia transitoria, el autotransplante puede ser la mejor estrategia para prevenir el hipoparatiroidismo permanente<sup>23,60,61–63,64,65</sup>. En este contexto, se ha ampliado la indicación de autotransplante hasta el punto de recomendarse de forma rutinaria, en la esperanza de que éste fuera la respuesta final al problema del hipoparatiroidismo permanente<sup>66,67,68,69</sup>. Para autores como Delbridge, el mantenimiento de las glándulas paratiroides en su pedículo vascular no necesariamente garantiza su viabilidad debido a fenómenos de trombosis y edema. En su opinión autotransplantar al menos una glándula paratiroides de forma rutinaria asegura la función paratiroidea<sup>70</sup>.

No obstante, algunos estudios han encontrado asociación entre el autotransplante y el hipoparatiroidismo permanente. El grupo de Grandberg<sup>71</sup>, fue el primero en observar un incremento en la tasa de hipoparatiroidismo permanente asociado a paratiroides autotransplantadas y abogaban por que todos los esfuerzos se focalizaran en mantener las paratiroides *in situ*. El estudio de Bergamaschi *et al.*<sup>59</sup> presentaban datos similares con una prevalencia de hipoparatiroidismo permanente del 5% tras autotransplante paratiroideo y 2,4% cuando todas las glándulas paratiroides quedaban preservadas *in situ*, resultados similares al trabajo previo de nuestro grupo<sup>4</sup>.

Algunos autores como Pattou<sup>6</sup>, también expresaron preocupación sobre los beneficios del autotransplante dado que casi la mitad de los pacientes que desarrollaron hipoparatiroidismo permanente tenían una o dos glándulas paratiroides autotransplantadas.

## **1.6 Tratamiento de la hipocalcemia e hipoparatiroidismo**

### **1.6.1 Tratamiento de la hipocalcemia postoperatoria**

En la actualidad, no debería permitirse que ningún paciente desarrollara síntomas de hipocalcemia. Existe consenso en que el diagnóstico y tratamiento de la hipocalcemia

postoperatoria debe preceder al desarrollo de los síntomas y que los valores de calcemia y/o PTH deberían ser monitorizados tras tiroidectomía total. Alternativamente, algunos grupos ha propuesto prescribir suplementos de calcio y vitamina D a todos los pacientes a modo de una estrategia preventiva independientemente de los parámetros bioquímicos<sup>72</sup>. En algunos registros, la suplementación con calcio y vitamina D son utilizados como variables indicadoras de hipocalcemia postoperatoria<sup>16-18</sup>.

En general, la hipocalcemia post-tiroidectomía tradicionalmente se ha manejado siguiendo una de las tres siguientes estrategias:

- Estrategia *Selectiva*, la cual consiste en iniciar el tratamiento acorde con los niveles de calcio sérico y/o PTH<sup>10,72</sup> cuando se detecta hipocalcemia en la analítica dentro de las primeras 24 horas postoperatorias.
- Estrategia *Preventiva*<sup>73</sup>, que consiste en prescribir suplementos de calcio y/o vitamina D al alta a todo paciente tras tiroidectomía total independientemente de parámetros bioquímicos.
- Estrategia *Reactiva*, sólo tratando a pacientes que desarrollan síntomas de hipocalcemia tras cirugía.

La estrategia selectiva está considerada como el enfoque más apropiado por varios grupos destacados en la cirugía tiroidea<sup>4,10,30,73</sup> ya que ajusta el tratamiento a pacientes seleccionados evitando que sufran síntomas de hipocalcemia y, asimismo, disminuye el coste que implicaría tratar a todo el grupo de pacientes a los que se realiza una tiroidectomía total.

Como ejemplo, De Pasquale *et al.* propusieron evitar tratamiento en pacientes con menos del 70% de descenso de PTH y menos del 12% de caída de calcio sérico 24 horas con respecto al nivel postoperatorio mostrando ausencia de síntomas en pacientes en los que no se realizó autotransplante paratiroideo<sup>74</sup>. Otros autores han demostrado que un enfoque selectivo con

sólo una medición de iPTH en la mañana del primer día postoperatorio constituye una estrategia segura y costo-efectiva<sup>75</sup>.

Algunos grupos consideran el uso rutinario de suplementación profiláctica con calcio o vitamina D como una alternativa para disminuir la tasa de hipocalcemia, basado en el principio de que ofreciendo profilaxis a todos los pacientes ayudará a aquellos susceptibles, incluso aquellos en los que la hipocalcemia no es detectada en la analítica. Esta estrategia evitaría la medición rutinaria de calcio sérico y, en casos de hipocalcemia sintomática, la crisis sería menos severa y más fácil de tratar en comparación con pacientes que no reciben esa profilaxis. Esta estrategia preventiva pudiera estar indicada en pacientes con factores de riesgo de hipocalcemia postoperatoria (linfadenectomía extensa, cirugía paratiroidea por hiperparatiroidismo concomitante, doble autotransplante paratiroideo).

En la Auditoría Nacional de la Asociación Británica de Cirujanos Endocrinos y de Tiroides (BAETS National Audit)<sup>19</sup> en 2012 se reportó que existía un 6,2% de pacientes no hipocalcémicos a los que también se prescribía suplementos sugiriendo que eran tratados de manera profiláctica, quizás para facilitar un alta precoz.

En el caso de la AACE (American Association of Clinical Endocrinologists) establecen un enfoque selectivo/profiláctico. Su recomendación establece profilaxis postoperatoria con 3 gramos de carbonato de calcio diarios al alta si la PTH a los 20 minutos de la resección es mayor a 15 pg/mL, en caso de valor inferior el paciente debe monitorizarse y se debe considerarse añadir calcitriol a la suplementación al alta<sup>13</sup>.

### **1.6.2 “Parathyroid Splinting”**

En el trabajo previo de nuestro grupo<sup>4</sup> uno de los factores asociados a la recuperación de la función paratiroidea en pacientes con hipoparatiroidismo prolongado fue una concentración de calcio sérico elevada al mes de la tiroidectomía. En aquellos pacientes que recibieron mayor dosis de calcio y calcitriol y, por consiguiente, mostraban valores de calcemia más

elevados al mes de la cirugía, presentaron mayor tasa de recuperación de la función paratiroidea. Por lo tanto, aunque comúnmente sugerido pero nunca probado que los pacientes con hipoparatiroidismo postoperatorio deben ser manejados manteniendo los niveles de calcio en el rango bajo-normal para estimular la función paratiroidea<sup>76</sup>, los resultados del trabajo sugieren lo contrario: cuanto más intenso es el tratamiento, la probabilidad de recuperación de la función paratiroidea es mayor. El concepto de “parathyroid splinting” (férula paratiroidea) con altas dosis de calcio y vitamina D para mantener el rango de calcio normal-alto podría ser la mejor estrategia terapéutica para la hipocalcemia postoperatoria.

### **1.6.3 Tratamiento del hipoparatiroidismo permanente**

El manejo del hipoparatiroidismo permanente implica un seguimiento cercano del paciente monitorizando los niveles de calcio para prevenir la hipercalcemia/hipocalcemia e hipercalcúria y asimismo, asegurar una correcta función renal. Una vez diagnosticado y estabilizado, la regla general es realizar un seguimiento dos veces por año y controlar los niveles séricos de calcio, magnesio, fósforo, iPTH, 25-hidroxi-vitamina D and 1,25-hidroxi-vitamin D (particularmente si se está administrando calcitriol) así como función renal. Asimismo, sería deseable realizar una densitometría y ecografía renal para evaluar las posibles complicaciones derivadas de una insuficiencia paratiroidea de larga evolución. La monitorización debería ser más intensiva en caso de enfermedades intercurrentes, lactancia, y malabsorción.

Si el paciente requiere tratamiento a partir del año, la mayoría de los autores coinciden en que la suplementación con sales de calcio debe mantenerse ajustada a las necesidades del paciente. Sin embargo, existe controversia sobre cuál es el mejor sustituto derivado de la vitamina D para el tratamiento del hipoparatiroidismo permanente.

Nosotros optamos por la sustitución de calcitriol (1-25-hidroxicolecalcifediol) por calcifediol (25-hidroxicalcifediol) cuando el paciente requiere tratamiento a partir del año de la cirugía, ya que es barato, no tóxico (observaciones iniciales en nuestra Unidad confirmaron que el deterioro de la función renal es más común en los pacientes que reciben calcitriol que en aquellos tratados con calciferol) y puede iniciarse fácilmente como una ampolla (Hidroferol® 10.000UI, 266 mg) una o dos veces por semana.

Tal y como se ha diferenciado previamente en el trabajo actual, el hipoparatiroidismo permanente puede dividirse en tres diferentes síndromes, cada uno de los cuales pudiera requerir diferente manejo:

- *Aparatiroidismo* (iPTH indetectable con fosfato elevado): debe ser manejado con ambos, suplementos de calcio y vitamina D. La adición de diuréticos como las tiazidas puede ayudar en determinados casos con dificultad en mantener los niveles de calcio dentro de la normalidad.
- *Hipoparatiroidismo* (niveles de iPTH bajos pero detectables con fosfato normal): en ocasiones puede ser manejado exclusivamente con sales de calcio.
- *Insuficiencia paratiroidea relativa* (nivel basal de iPTH normal pero insuficiente para mantener los niveles de calcio en el rango de la normalidad en situaciones de demanda aumentada). Hipocalcemia inesperadamente resistente al tratamiento sustitutivo debe llevar a la sospecha de un proceso intercurrente, como gastroenteritis, malabsorción crónica, bypass gástrico<sup>77</sup>, embarazo y lactancia<sup>78,79</sup> y tratamiento con bifosfonatos o medicación específica como los antiretrovirales. En estos casos, el tratamiento debe adecuarse a las necesidades del paciente e intentar solventar, si es posible, la causa primaria.

Las tiazidas incrementan la reabsorción tubular distal de calcio de forma que aumentan la concentración sérica de calcio reduciendo la excreción urinaria del mismo. Diuréticos tipo

tiazidas (hidrocorotiazida 12,5-50 mg/día) pueden ser añadidos a la suplementación habitual con calcio y vitamina D cuando el control de hipocalcemia e hipercalcemia resulta difícil (>150 mg/24h)<sup>13,80</sup>.

Recientemente, la terapia sustitutiva con PTH humana sintética ha sido reportada como alternativa a la suplementación tradicional con calcio y vitamina D<sup>81,82</sup>. No obstante, no ha sido implementado como proceso rutinario en la práctica clínica, si bien es cierto que ha sido recientemente aprobada por la U.S Food and Drug Administration en enero 2015. La Hormona paratiroidea recombinante humana (1-84) tiene una estructura idéntica a la hormona endógena. El ensayo REPLACE<sup>83</sup> mostró que la mitad de los pacientes a los que se administraba una inyección subcutánea diaria fueron capaces de reducir en más de un 50% sus requerimientos de calcio y vitamina D, y 43% fueron capaces de disminuir su dosis de calcio a menos de 500 mg al día y suspender la vitamina D.

Se ha sugerido que la PTH recombinante puede tener un efecto en la restauración de la microarquitectura ósea y además disminuye la concentración de calcio urinario y fósforo sérico<sup>82</sup>. Finalmente, existe evidencia de que dicha terapia mejora los índices de calidad de vida así como la dimensión física en comparación con el tratamiento habitual<sup>82,83</sup>.

La medicación ha sido comercializada bajo el nombre de Natpara® y su adición al tratamiento habitual está solo indicado en pacientes en los que el control del hipoparatiroidismo no es satisfactorio con suplementos de calcio y vitamina D. Su coste-beneficio está lejos de ser probado.

## 2 HIPÓTESIS

- 1) La paratiroidectomía accidental y el autotrasplante paratiroideo, resultan en menos de cuatro glándulas paratiroides *in situ*, lo cual puede ser un factor etiológico fundamental para la insuficiencia paratiroidea post-operatoria. Ambos pueden prevenirse en gran medida con una técnica quirúrgica meticulosa.
  
- 2) El mantenimiento de una calcemia en rango normal- alto durante el tratamiento médico inicial de la hipocalcemia postoperatoria puede constituir un beneficio adicional para la recuperación de la función paratiroidea (“férula paratiroidea”)<sup>4</sup>.



### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo general

Evaluar la relación entre el número de glándulas paratiroides preservadas *in situ* y la insuficiencia paratiroidea postoperatoria aguda y crónica.

#### 3.2 Objetivos específicos

- 1) Estandarizar la definición de los diversos síndromes relacionados con la insuficiencia paratiroidea post-tiroidectomía total.
- 2) Definir el concepto de PGRIS (Parathyroid Glands Remaining In Situ, del acrónimo en Inglés: glándulas paratiroides mantenidas *in situ*)
- 3) Evaluar la influencia del número de PGRIS en el desarrollo de hipocalcemia postoperatoria e hipoparatiroidismo prolongado y permanente
- 4) Valorar si la asociación entre el mantenimiento de una calcemia en rango normal-alto durante el tratamiento médico inicial de la hipocalcemia postoperatoria y el número de PGRIS tienen influencia en la tasa de recuperación de la función paratiroidea.

## **4 PACIENTES Y MÉTODOS**

### **4.1 Ámbito y diseño del estudio**

#### **4.1.1 Diseño**

Revisión de una base de datos de un único centro mantenida prospectivamente que identificó 669 pacientes consecutivos con tiroidectomía total extra-capsular, por bocio multinodular o cáncer de tiroides entre 1998 y 2012.

#### **4.1.2 Ámbito**

El mismo equipo de cirujanos endocrinos experimentados realizó todos los procedimientos en el Hospital Universitari del Mar de Barcelona, España, un centro de referencia terciario de Cirugía Endocrina.

## **4.2 Pacientes**

#### **4.2.1 Criterios de inclusión**

Todo paciente intervenido de tiroidectomía total de primera intención bien por patología benigna como maligna en el periodo reflejado anteriormente.

#### **4.2.2 Criterios de exclusión**

Los criterios de exclusión fueron la enfermedad de Graves (generalmente tratados con resección subtotal), procedimiento de Dunhill, reoperaciones y paratiroidectomía asociada, ya sea por hiperparatiroidismo primario o secundario.

## 4.3 Instrumentación

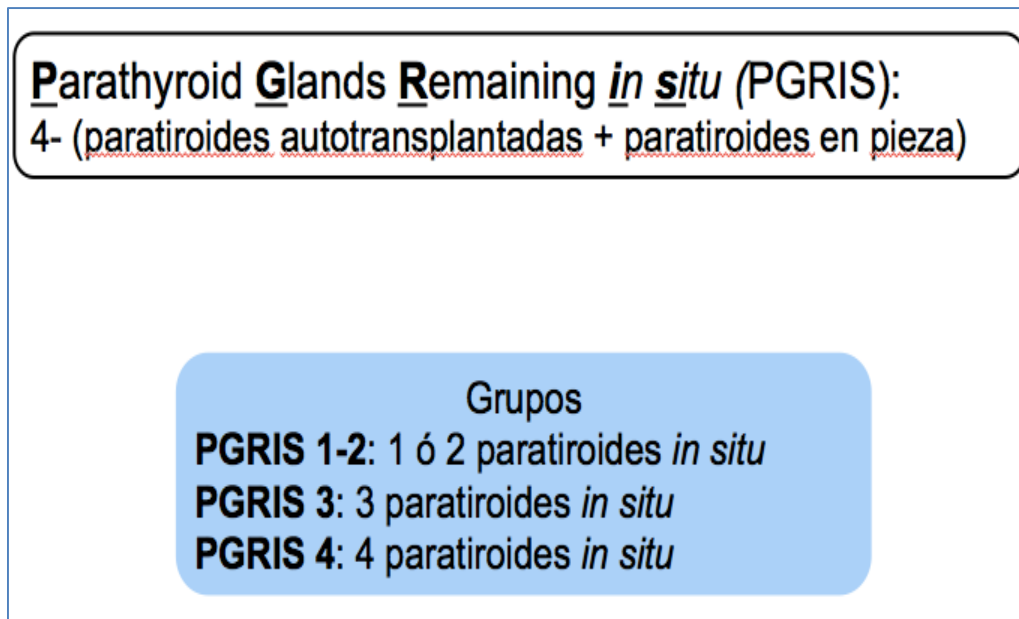
### 4.3.1 Técnica quirúrgica

La indicación de tiroidectomía total fue por bocio multinodular o cáncer de tiroides. Éste último se asoció siempre a un vaciamiento ganglionar del compartimiento central y vaciamiento radical modificado del compartimiento lateral cuando indicado.

Las glándulas paratiroides se buscaron en su posición ortotópica y cuando resultaba necesario se movilizaban utilizando pinzas finas y electro-disección de baja intensidad utilizando electrodo con aguja fina desechable con punta recta (UTAH Optimicro™, Utah Medical Products, Midvale, Utah, USA). No se realizó ningún esfuerzo para identificar paratiroides en posición no ortotópica. En todos los casos la identificación de las glándulas paratiroides se basó únicamente en las características macroscópicas visuales. La ligadura de la arteria tiroidea inferior siempre se llevó a cabo a nivel de las ramas distales, cerca de la glándula tiroides. Las glándulas paratiroides que no podían ser conservadas *in situ* fueron autotransplantadas según la técnica del equipo de Wells<sup>23</sup>: las glándulas se seccionaban en fragmentos de 1 mm<sup>3</sup> y se insertaban en varios bolsillos en el músculo esternocleidomastoideo ipsilateral.

### 4.3.2 Cálculo del número de glándulas paratiroides *in situ*

En todos los pacientes el número de glándulas paratiroides identificadas y las autotransplantadas se registraron intraoperatoriamente. La misma patóloga analizó todos los especímenes quirúrgicos y se registró la presencia de las glándulas paratiroides. Una vez disponible el informe de anatomía patológica, se calculó el número de PGRIS usando la fórmula: 4 - (glándulas paratiroides autotransplantadas + glándulas paratiroides halladas en la muestra). Posteriormente, los pacientes se clasificaron de acuerdo con el número de PGRIS como Grupo 1-2 (una o dos paratiroides *in situ*), Grupo 3 (tres paratiroides *in situ*), y el Grupo 4 (las cuatro glándulas *in situ*), tal como muestra la Figura 1.



**Figura 1.** Fórmula de PGRIS y grupos del estudio

#### 4.3.3 Manejo postoperatorio de los pacientes

Los niveles de calcio sérico e iPTH fueron determinados 24 horas después de la cirugía. Los niveles de iPTH se determinaron utilizando técnica de immune-radiometric 2<sup>nd</sup> generation assay utilizando IRMA (Scantibodies Laboratory Inc. Santee, CA, USA) o una fase sólida, two-site chemiluminescent enzyme-labeled assay IMMULITE 2000 Intact PTH assay (Siemens Healthcare Diagnostics España, Madrid, España); con un rango normal entre 13-65 pg/mL y un límite de detección de 3 pg/mL. El tratamiento con sales de calcio (1,5-3 g de calcio/día) y calcitriol (0,25-1,0 mg/día) se inició sólo si la calcemia era <8,0 mg/dl (2 mmol/L) a las 24 horas tras tiroidectomía. A ningún paciente se le permitió desarrollar síntomas de hipocalcemia. No se realizó determinaciones preoperatorias de la concentración plasmática de 25-hidroxivitamina D, sólo se determinó durante el seguimiento de los pacientes con hipoparatiroidismo prolongado.

#### **4.3.4 Seguimiento**

Por lo general, los pacientes fueron dados de alta en el segundo día postoperatorio y visitados en consulta en la semana siguiente. La TSH, tiroxina libre, calcio sérico, fósforo sérico y los niveles de iPTH se determinaron en un plazo de 4-6 semanas tras tiroidectomía total. Las dosis de sales de calcio y calcitriol no se alteraron entre el alta hospitalaria y la segunda visita de seguimiento. Posteriormente, los pacientes con enfermedad benigna y función paratiroidea correcta fueron enviados a los médicos de referencia, mientras que los pacientes con cáncer de tiroides y / o hipocalcemia (<8 mg/dL) o el nivel de PTH por debajo de 13 pg/mL fueron seguidos por el equipo quirúrgico durante al menos 1 año (Figura 2).

#### **4.3.5 Definiciones**

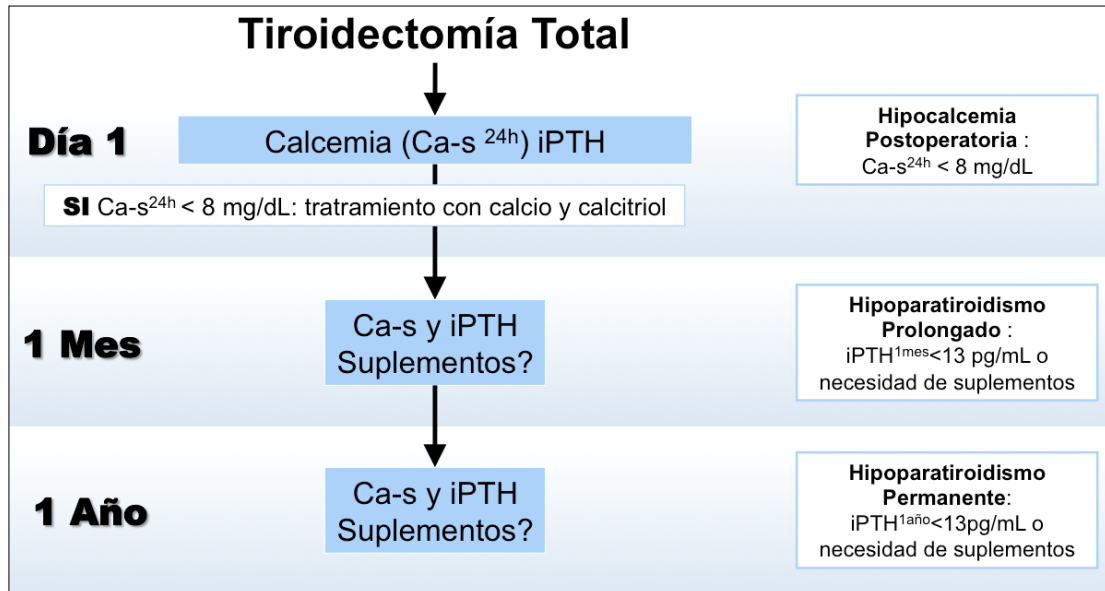
Hipocalcemia postoperatoria se definió como un calcio sérico <8 mg/dL (2 mmol/L) 24 horas tras tiroidectomía total; hipoparatiroidismo prolongado como una concentración baja de iPTH (<13 pg/mL) y la necesidad de sustitución de calcio con o sin calcitriol a las 4-6 semanas postoperatorias; hipoparatiroidismo permanente como una concentración baja de iPTH (<13 pg/mL) y la necesidad de sustitución de calcio con o sin calcitriol durante más de 1 año después de la tiroidectomía total. La extensión de la intervención quirúrgica fue clasificada como tiroidectomía total por bocio multinodular, tiroidectomía total por carcinoma asociada o no a vaciamiento cervical del compartimento central unilateral o bilateral y vaciamiento cervical del compartimento lateral.

### **4.4 Recogida y proceso de datos**

#### **4.4.1 Variables y base de datos**

Análisis de una base de datos creada con el software 8 Pro FileMaker (Santa Clara, CA, USA) mantenida de forma prospectiva. Variables demográficas, clínicas, quirúrgicas,

histopatológicas y bioquímicas pertinentes para el diagnóstico y tratamiento de hipocalcemia postoperatoria fueron registradas de forma rutinaria.



**Figura 2. Esquema de definiciones empleadas y seguimiento de los pacientes en el estudio.**

Ca-s<sup>24</sup>, calcio sérico a las 24 horas de la cirugía; iPTH<sup>1mes</sup>, hormona paratiroidea intacta al mes de la cirugía; iPTH<sup>1año</sup>, hormona paratiroidea intacta al año de la cirugía.

#### 4.4.2 Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se realizaron con SPSS Statistics IBM v.22.0 (Armonk, NY, USA).

La distribución normal de las variables cuantitativas se evaluó con el test de Kolmogorov-Smirnov. La comparación de proporciones se investigó con test de Chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher, según correspondía. Para las variables cuantitativas, se utilizaron el test T de Student no apareado y/o ANOVA. Se realizó un análisis de Scheffe para identificar el origen de las divergencias en las tablas ANOVA. Se utilizó un análisis de regresión logística binomial con predictores seleccionados por procedimiento “forward stepwise” para evaluar los factores de riesgo para la hipocalcemia postoperatoria, el hipoparatiroidismo prolongado y permanente. Los valores se expresaron como media (desviación estándar). La significación estadística se estableció en  $p < 0,05$ .

## 4.5 Aspectos éticos y legales

Se trata de una base de datos anónima en el contexto de un estudio observacional.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Descripción de la población a estudio

Del total de 669 pacientes que cumplían los criterios de inclusión, se excluyeron 12 casos por falta de datos (8 con bocio multinodular y 4 con cáncer papilar, 5 de los cuales desarrollaron hipocalcemia postoperatoria), dejando a 657 pacientes para análisis (Figura 3).

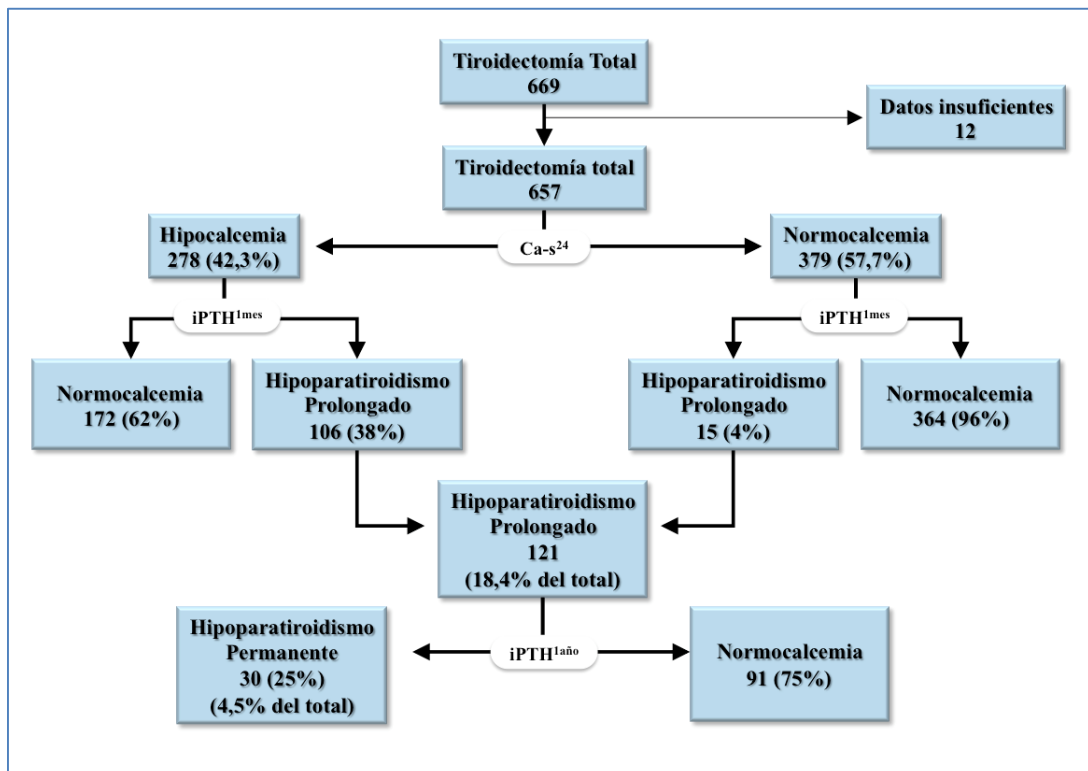


Figura 3. Diagrama de flujo de los pacientes con evaluación de la función paratiroidea a las 24 horas, mes y al año de la tiroidectomía total

Ca-s<sup>24</sup>, calcio sérico a las 24 horas de la cirugía; iPTH<sup>1mes</sup>, hormona paratiroidea intacta al mes de la cirugía; iPTH<sup>1año</sup>, hormona paratiroidea intacta al año de la cirugía.



La tiroidectomía se realizó en 510 pacientes por el bocio multinodular (78%) y en 147 por cáncer de tiroides (22%). Habían 112 hombres (17%) y 545 mujeres (83%) con una edad media de  $55,5 \pm 14$  años (rango 12-86 años).

Se identificaron una media de  $3,1 \pm 0,8$  glándulas paratiroides por paciente (1: 3,4%; 2: 19,4%; 3: 39,8%; 4: 37,3%). El autotrasplante de paratiroides se llevó a cabo en 143 pacientes (21,8%): una glándula 129 pacientes (19,6%) y dos glándulas en 14 pacientes (2,1%). La muestra remitida para su estudio histopatológico contenía tejido paratiroideo identificable en 104 (15,8%) pacientes. La hipocalcemia postoperatoria se observó en 278 pacientes (42,3%), hipoparatiroidismo prolongado en 121 pacientes (18,4%) e hipoparatiroidismo permanente en 30 pacientes (4,5%). Hubo un grupo de 15 pacientes normocalcémicos a las 24 horas que finalmente desarrollaron hipoparatiroidismo prolongado. La media de recuperación del hipoparatiroidismo prolongado fue de  $117 \pm 85$  días, en 12 pacientes (9,9%) la recuperación ocurrió 6 meses tras la cirugía.

## **5.2 Factores de riesgo de hipocalcemia postoperatoria, hipoparatiroidismo prolongado y permanente tras tiroidectomía total**

### **5.2.1 Influencia de variables clínicas y patológicas**

Las variables clínicas relacionadas con el desarrollo de hipocalcemia postoperatoria fueron la edad <45 años y el sexo femenino (Tabla 5). En cuanto a la indicación de la cirugía, se encontró una diferencia significativa en las tasas de hipocalcemia postoperatoria entre tiroidectomía total realizada por bocio o carcinoma (39% vs 58,6%,  $P = 0,031$ ). Sin embargo, las tasas de hipoparatiroidismo permanente fueron similares por enfermedad tiroidea benigna o maligna (4,3% vs 5,6%,  $P = 0,60$ ).

**Tabla 5. Influencia de las variables clínicas, quirúrgicas y PGRIS en la hipocalcemia postoperatoria.**

	Total n:657	Normocalcemia n: 379 (%) (Ca-s <sup>24h</sup> ≥8,0 mg/dL)	Hipocalcemia n: 278 (%) (Ca-s <sup>24h</sup> <8,0 mg/dL)	P*
Edad (años)				0,007
≤45	174	85 (49)	89 (51)	
>45	483	294 (61)	189 (39)	
Sexo (M:F)	112/545	73:306	39:239	0,048
Extensión de la cirugía				0,047
TT	540	323 (60)	217 (40)	
TT + VCC	63	32 (51)	31 (49)	
TT + VCC + VLC	54	24 (44)	30 (56)	
Autotrasplante				<0,0001
Sí	143	60 (42)	83 (58)	
No	514	319 (62)	195 (38)	
Paratiroides preservadas <i>in situ</i> (PGRIS)				<0,0001
1 ó 2	43	11 (26)	32 (74)	
3	186	91 (49)	95 (51)	
4	428	277 (64,5)	151 (35,5)	

\*Chi-cuadrado

### 5.2.2 Influencia de la extensión de la cirugía

Entre las variables quirúrgicas, la extensión de la cirugía y el autotrasplante de paratiroides se asociaron significativamente a mayores tasas de hipocalcemia. Alrededor de tres cuartas partes de los pacientes en el grupo 1-2 desarrollaron hipocalcemia postoperatoria (Tabla 5).

El hipoparatiroidismo prolongado se asoció sólo a las variables intraoperatorias. El autotrasplante duplicó la frecuencia de hipoparatiroidismo prolongado y menos PGRIS se correlacionaron con mayor prevalencia de hipoparatiroidismo prolongado. La extensión de la cirugía no alcanzó la significación estadística (Tabla 6).

**Tabla 6. Influencia de las variables clínicas, quirúrgicas y del número de paratiroides mantenidas in situ en el hipoparatiroidismo prolongado**

	Total n:657	No hipoparatiroidismo prolongado n: 536 (%) (iPTH <sup>1mes</sup> ≥ 13 pg/mL)	Hipoparatiroidismo prolongado n: 121 (%) (iPTH <sup>1mes</sup> < 13 pg/mL)	P*
Edad (años)				0,256
≤45	174	137 (79)	37 (21)	
>45	483	399 (83)	84 (17)	
Sexo (M:F)	112/545	96:440	16:105	0,134
Extensión de la cirugía				0,057
TT	540	449 (83)	91 (17)	
TT + VCC	63	45 (71)	18 (29)	
TT + VCC + VLC	54	42 (78)	12 (22)	
Autotrasplante				<0,0001
Sí	143	97 (68)	46 (32)	
No	514	439 (85)	75 (15)	
Paratiroides preservadas in situ (PGRIS)				<0,0001
1 ó 2	43	24 (56)	19 (44)	
3	186	140 (75)	46 (25)	
4	428	372 (87)	56 (13)	

\*Chi-cuadrado

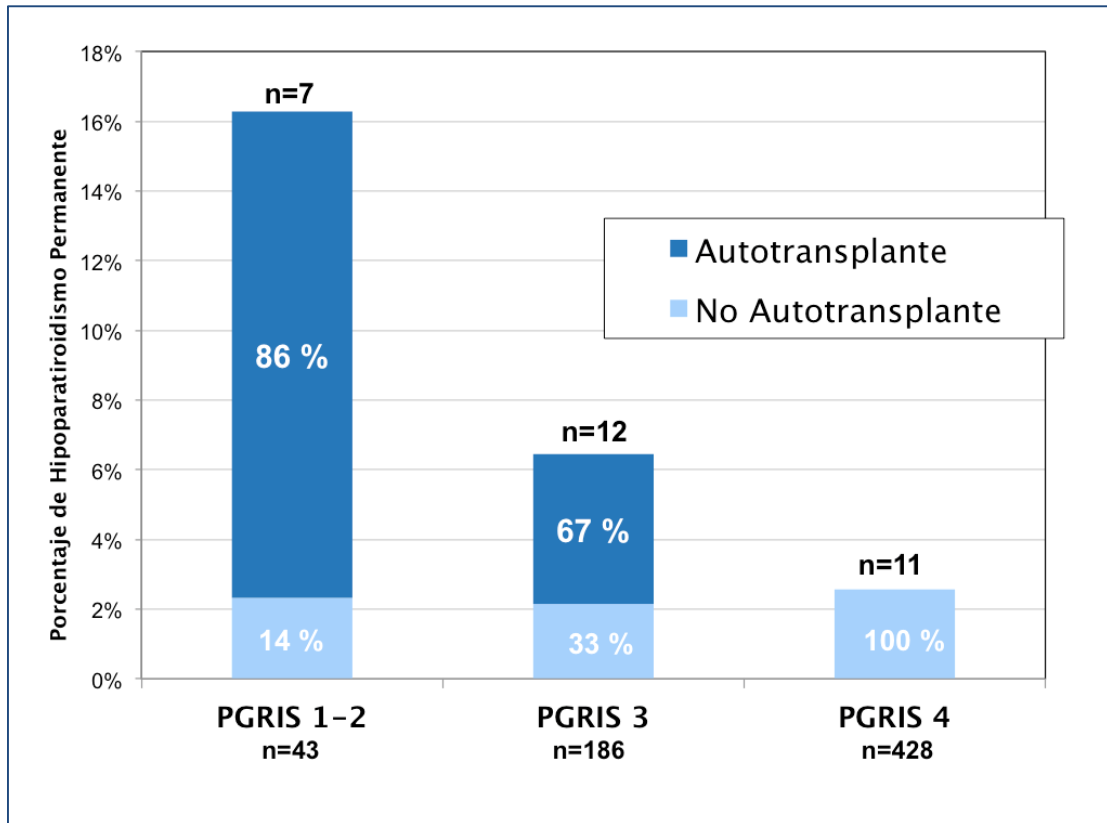
La prevalencia de hipoparatiroidismo permanente era triple en los pacientes que recibieron autotrasplante (9,8% vs 3,1%, P = 0,002) (Tabla 7) y se observó una correlación inversa con el número de PGRIS. Los pacientes con autotrasplante paratiroideo tenían un PGRIS significativamente menor que lo que sí lo recibieron ( $2,71 \pm 0,6$  vs  $3,81 \pm 0,4$ , P < 0,001). Ninguna de las variables restantes vinculadas a la hipocalcemia postoperatoria se asoció con el hipoparatiroidismo permanente.

**Tabla 7.** Influencia de las variables clínicas, quirúrgicas y del número de paratiroides mantenidas in situ en el hipoparatiroidismo permanente

	Total n:657	No hipoparatiroidismo permanente n: 627 (%) (iPTH1año≥13 pg/mL)	Hipoparatiroidismo permanente n: 30 (%) (iPTH1año<13 pg/mL)	P*
Edad (años)				0,09
≤45	174	162 (93)	12 (7)	
>45	483	465 (96)	18 (4)	
Sexo (M:F)	112/5 45	109:518	3:27	0,217
Extensión de la cirugía				0,415
TT	540	518 (96)	22 (4)	
TT + VCC	63	59 (94)	4 (6)	
TT + VCC + VLC	54	50 (93)	4 (7)	
Autotransplante				0,002
Sí	143	129 (90)	14 (10)	
No	514	498 (97)	16 (3)	
Paratiroides preservadas in situ (PGRIS)				<0,0001
1 ó 2	43	36 (84)	7 (16)	
3	186	174 (93,5)	12 (6,5)	
4	428	417 (97,4)	11 (2,6)	

\*Chi-cuadrado

Tal y como muestra la Figura 4, la tasa de hipoparatiroidismo permanente estaba en relación con el autotransplante en cada grupo de PGRIS.



**Figura 4.** Proporción de hipoparatiroidismo permanente conforme la ratio de autotransplante paratiroideo en cada uno de los tres grupos de paratiroides mantenidas in situ (PGRIS).

Los pacientes (n=63) sin vaciamiento lateral que recibieron vaciamiento cervical del compartimento central unilateral presentaron menor número de glándulas paratiroides en la pieza operatoria que aquellos con linfadenectomía bilateral (14% *versus* 40% respectivamente;  $P = 0,032$ ), y tuvieron similar tasa de autotransplante paratiroideo (40% *versus* 28%;  $P = 0,419$ ). Dentro de este grupo de 63 pacientes sometidos a vaciamiento ganglionar central, sin asociar vaciamiento lateral, no se encontraron diferencias al comparar las tasas de hipocalcemia o hipoparatiroidismo entre vaciamiento unilateral *versus* bilateral (48,6% *versus* 48%,  $P = 0,58$ ) o profiláctico *versus* terapéutico (43,9% *versus* 57%,  $P = 0,42$ ).

### 5.2.3 Influencia del número de glándulas paratiroides *in situ*

El número de PGRIS se correlacionó con todas las categorías de insuficiencia paratiroidea postoperatoria. Cuanto menor era el PGRIS mayor era la tasa de hipocalcemia postoperatoria, prolongada e hipoparatiroidismo permanente, lo cual resultó consistente con las variables bioquímicas. La única variable asociada de forma significativa con el número de PGRIS fue la extensión de la cirugía (Tabla 8).

**Tabla 8.** Influencia del número de paratiroides mantenidas *in situ* en el riesgo de hipocalcemia e hipoparatiroidismo y en los niveles de calcio sérico y hormona paratiroidea tras tiroidectomía total. Influencia de las variables clínicas y extensión de la cirugía.

	PGRIS 1-2 n=43 (6,5)	PGRIS 3 n=186 (28,3)	PGRIS 4 n=428 (65,2)	P
Hipocalcemia	32 (74)	95 (51)	151 (35)	0,0001 *
Hipoparatiroidismo prolongado	19 (44)	46 (24,7)	56 (13,1)	0,0001 *
Hipoparatiroidismo permanente	7 (16)	12 (6,5)	11 (2,6)	0,0001 *
Ca-s 24h (mg/dL)	7,6 ± 0,9	7,9 ± 0,8	8,2 ± 0,8	0,0001 **
iPTH 24h (pg/mL)	7,4 ± 7	6,5 ± 8	24,3 ± 21	0,0001 **
iPTH 1 mes (pg/mL)	19,7 ± 23	28 ± 25	37 ± 28	0,001 **
Sexo (M:F)	5:38	28:518	79:349	0,377
Edad (años)				0,141
	≤45	12 (7)	59 (34)	103 (59)
	>45	31 (7)	127 (26,3)	325 (67,3)
Extensión de la cirugía				0,004
	TT	32 (74)	142 (76,3)	366 (85,5)
	TT + VCC	9 (21)	25 (13,4)	29 (6,8)
	TT + VCC + VLC	2 (5)	19 (10,2)	33 (7,7)

Los valores entre paréntesis corresponden a porcentajes.\* Chi-cuadrado. \*\* ANOVA.

### 5.3 Variables predictoras de la insuficiencia paratiroidea tras tiroidectomía total

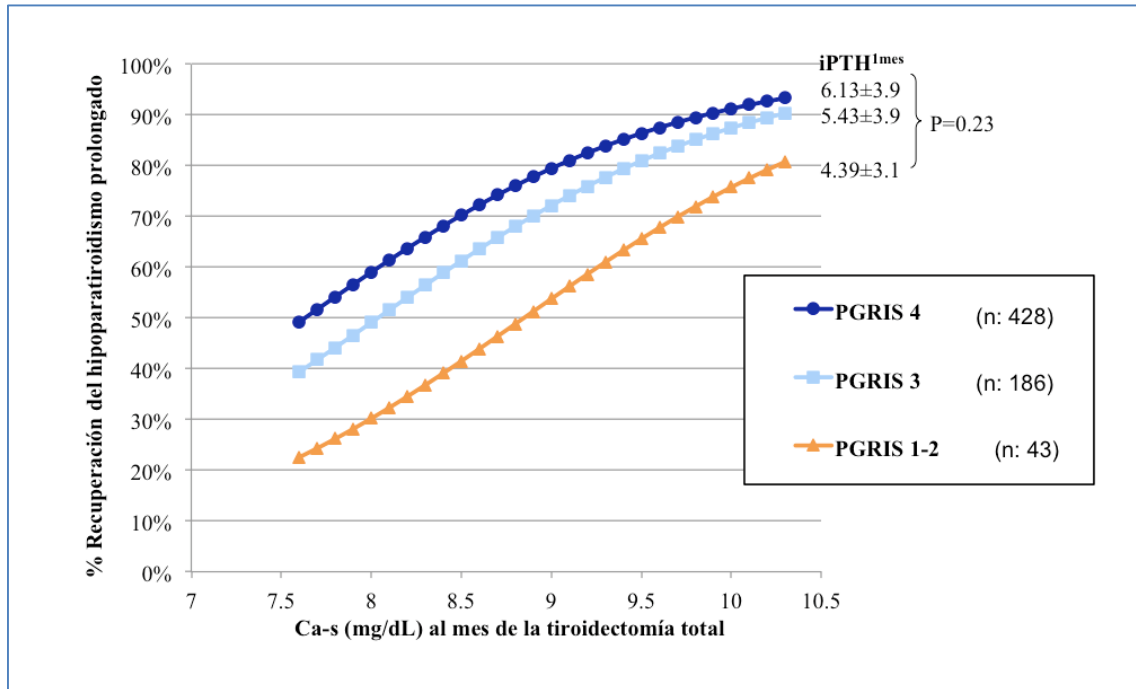
Para el análisis multivariante, la edad ( $\leq 45$  años), sexo y autotrasplante se codificaron como variables dicotómicas; la extensión de la cirugía fue codificada en una escala de menor a mayor complejidad (1 a 5) y PGRIS en una escala mayor a menor (4, 3 y 1). El análisis binomial de regresión logística aisló la edad y PGRIS como predictores independientes para la hipocalcemia post-tiroidectomía y PGRIS y calcio sérico al mes, como los únicos factores predictores independientes para la recuperación de hipoparatiroidismo prolongado (Tabla 9).

**Tabla 9.** Regresión logística binomial de factores predictores independientes de hipocalcemia e hipoparatiroidismo tras tiroidectomía total.

VARIABLES PREDECIDAS	Wald Statistic*	Odds ratio	P
<b>Hipocalcemia postoperatoria</b>			
Edad ( $\leq 45$ o $>45$ )	6,32	0,63 (0,44, 0,90)	0,012
PGRIS	28,08	0,56 (0,45, 0,67)	<0,001
<b>Hipoparatiroidismo prolongado</b>			
PGRIS	28,52	0,56 (0,45, 0,69)	<0,001
<b>Hipoparatiroidismo permanente</b>			
PGRIS	19,29	0,15 (0,37, 0,71)	<0,001
<b>Recuperación del hipoparatiroidismo prolongado</b>			
Calcio sérico 1 mes tras TT	21,52	0,33 (0,21, 0,53)	<0,001
PGRIS	12,43	0,53 (0,37, 0,75)	<0,001

Valores en paréntesis corresponden a intervalo de confianza 95%. Parámetros para la regresión logística binomial son: edad, sexo, autotrasplante, extensión de la cirugía y glándulas paratiroides mantenidas *in situ* (PGRIS). \*Calculado para las variables en modo para determinar si la variable debe ser eliminada (valores más altos retenidos). TT, tiroidectomía total.

Como se muestra en la Figura 5, la tasa de recuperación estimada del hipoparatiroidismo prolongado, derivó de estas dos variables, variando del 20 al 90%. Una mayor concentración de calcio al mes de la cirugía junto con un mayor número de paratiroides preservadas *in situ*, mejoraban de forma sinérgica la recuperación de la función paratiroidea.



**Figura 5.** Porcentaje estimado de recuperación del hipoparatiroidismo prolongado según el grupo PGRIS (glándulas paratiroides mantenidas *in situ*) y la concentración de calcio sérico ([Ca<sup>2+</sup>], mg/dL) 1 mes tras tiroidectomía total. Calculado de los coeficientes de regresión logística binomial:  $Z = \log(p/1 - p) = -9,151 + 0,401 \times \text{PGRIS} + 0,989 \times [\text{Ca}^{2+}]$ .



## 6 DISCUSIÓN

A finales del último siglo, la tiroidectomía total fue ganando popularidad y se convirtió en opción quirúrgica preferida para el tratamiento de una gran variedad de patología tiroidea tanto benigna como maligna. Artículos seminales proponiendo un abordaje más radical fueron publicados en los ochenta por Clark *et al.*<sup>84</sup> para cáncer tiroideo diferenciado y por Reeve *et al.*<sup>85</sup> para bocio multinodular benigno.

Paralelamente a estas propuestas, como era de esperar, la prevalencia de la hipocalcemia postoperatoria fue creciendo durante las siguientes décadas hasta el punto de ser reconocida actualmente como el efecto adverso más común tras tiroidectomía total. La hipocalcemia postoperatoria puede finalmente progresar a hipoparatiroidismo permanente, una complicación tardía temida que requiere supervisión médica y tratamiento durante toda la vida.

### 6.1 Definiciones de los tres síndromes de insuficiencia paratiroidea tras tiroidectomía total

Basada en la experiencia de nuestro grupo, nuestra propuesta consiste en dividir la insuficiencia paratiroidea en tres diferentes síndromes. Estas definiciones pueden ayudar en alcanzar un conocimiento más profundo del hipoparatiroidismo y también facilitar el manejo de este tipo de pacientes por el equipo quirúrgico. Estas definiciones suponen un mejor conocimiento del hipoparatiroidismo y resultan útiles para el manejo médico de este tipo de pacientes.

## 6.2 Preservación de las glándulas paratiroides *in situ*

Publicaciones por expertos en cirugía tiroidea durante los 70 y 80 enfatizaron que todos los esfuerzos debían focalizarse en preservar las glándulas paratiroides *in situ* mediante disección meticulosa con la intención de mantener su flujo sanguíneo y para evitar su resección accidental<sup>86,71</sup>.

La edad, el género, el calcio sérico preoperatorio del paciente y la extensión de la cirugía se encuentran entre las principales variables tradicionalmente relacionadas con la hipocalcemia postoperatoria<sup>4,9,14,87</sup>.

El presente estudio confirma en gran medida estos hallazgos previos mediante un análisis de regresión logística, pero identifica el número de PGRIS como la variable clave anulando la influencia de otros factores predictivos. Además, se encontró que PGRIS tiene un impacto definitivo en la prevalencia de hipoparatiroidismo prolongado y permanente, mientras que las variables clásicas no lo hacen. Además, nuestras observaciones muestran que el número de PGRIS está estrechamente relacionado con las concentraciones séricas de calcio y de iPTH a las 24 horas y en el primer mes.

De acuerdo con previas investigaciones<sup>5-7,16</sup>, los datos presentados en este estudio confirman que la hipocalcemia tras tiroidectomía es causada principalmente por una disminución de la iPTH resultante de una reducción del parénquima paratiroideo funcional causada por la paratiroidectomía inadvertida y el autotransplante. Además, la isquemia paratiroidea debe jugar un papel como causa de las bajas concentraciones postoperatorias de iPTH, ya que incluso en el Grupo PGRIS 4, alrededor de un tercio de los pacientes desarrollaron hipocalcemia postoperatoria y hasta 2,5% hipoparatiroidismo permanente.

Algunos investigadores han sugerido que la identificación de las glándulas paratiroides no tiene influencia en la tasa de hipocalcemia<sup>18,48</sup>, o incluso que la identificación puede tener un efecto negativo<sup>45,53,54</sup>. Por otra parte, algunos estudios<sup>60-62,88</sup> reportan que no existe relación

entre la paratiroidectomía accidental y desarrollo de hipocalcemia. Estos estudios retrospectivos, sin embargo, parecen estar sesgados por la inclusión de procedimientos quirúrgicos conservadores y un pequeño tamaño muestral<sup>61,88</sup>.

Por el contrario, el presente estudio sugiere que la paratiroidectomía accidental está asociada a un riesgo incrementado de hipoparatiroidismo permanente en un rango de 5-7%, superior al 2-3% observado en los pacientes con PGRIS 4.

Está bien establecido que las tasas de hipocalcemia son más elevadas en cirugías de mayor extensión<sup>5,14,16,17</sup>. En el presente estudio, la tiroidectomía total aislada se comparó con la tiroidectomía total asociada a vaciamiento cervical central y/o lateral mostrando mayor prevalencia de hipocalcemia postoperatoria. Según el análisis multivariado, esto puede explicarse por el hecho de que el número de PGRIS está inversamente relacionado con la extensión de la cirugía y emerge como una variable más potente que la extensión de la cirugía *per se*. Esto significa que los cirujanos deben prestar una atención especial en preservar las glándulas paratiroides al planear un vaciamiento cervical central. Merece la pena señalar, sin embargo, que la extensión de la cirugía juega un papel menor en la insuficiencia paratiroidea a largo plazo debido a dos hechos principales: 1) la tiroidectomía aislada (principalmente para bocios grandes) también puede resultar en bajo número de PGRIS, y 2) PGRIS es una variable más potente que la indicación de la cirugía.

### **6.3 Efecto sinérgico de la preservación paratiroidea con el tratamiento médico intensivo**

Un nivel de calcio sérico elevado en el momento en el que se diagnostica el hipoparatiroidismo prolongado, es una variable que influye en la tasa de recuperación de la función paratiroidea: conforme más elevadas eran las concentraciones de calcio sérico alcanzadas durante el tratamiento médico de la hipocalcemia postoperatoria, mayor era la

probabilidad de recuperación de la función paratiroidea. Este efecto se observó en cada grupo de PGRIS y refuerza el concepto de que un ambiente con niveles normales-altos de calcio en suero es una buena estrategia para prevenir el hipoparatiroidismo permanente. Además, los nomogramas presentados en la presente memoria (aplicados a los pacientes con hipoparatiroidismo prolongado), permiten predecir la probabilidad de desarrollar hipoparatiroidismo permanente. De acuerdo con los datos presentados en el presente trabajo, la recuperación de la función paratiroidea en el primer mes tras cirugía puede esperarse en dos tercios de los pacientes con hipocalcemia postoperatoria. Posteriormente, si el paciente presenta hipoparatiroidismo al mes de la cirugía, la probabilidad de recuperación de la función paratiroidea durante los siguientes 12 meses es 75%.

## 7 CONCLUSIONES

- 1) Las definiciones de los tres síndromes de insuficiencia paratiroidea tras tiroidectomía total ayudan a profundizar en el conocimiento del hipoparatiroidismo postoperatorio y por tanto facilitan su manejo.
- 2) El número PGRIS es un factor crítico para el desarrollo de insuficiencia paratiroidea post-tiroidectomía tanto a corto como a largo plazo.
- 3) La identificación de las glándulas paratiroides y una técnica quirúrgica refinada son esenciales para preservar las glándulas paratiroides *in situ*.
- 4) El autotransplante paratiroideo debe limitarse exclusivamente a aquellas glándulas paratiroides devascularizadas que no pueden ser preservadas *in situ*.
- 5) El tratamiento médico de la hipocalcemia postoperatoria con el objetivo de mantener el calcio sérico  $>9,5$  mg /dL (“*parathyroid splinting*”) parece ayudar al parénquima paratiroideo disfuncionante a recuperar su función.
- 6) Existe un efecto sinérgico entre el número de glándulas paratiroides preservadas *in situ* y el tratamiento médico intensivo en la prevención del hipoparatiroidismo permanente.

## 8 BIBLIOGRAFÍA

1. Jessie W, Harrison B. Hypocalcemia after Thyroidectomy: The Need for Improved Definitions. *World J Endocr Surg* 2010; 2:17-20.
2. Balasubramanian S. Iatrogenic post-surgical hypoparathyroidism: where do we go from here? *Endocrine* 2014; 47:357-359.
3. Mehanna HM, Jain A, Randeve H, Watkinson J, Shaha A. Postoperative hypocalcemia - The difference a definition makes. *Head Neck* 2010; 32:279-283.
4. Sitges-Serra A, Ruiz S, Girvent M, Manjón H, Dueñas JP, Sancho JJ. Outcome of protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Br J Surg* 2010; 97:1687-1695.
5. Paek SH, Lee YM, Min SY, Kim SW, Chung KW, Youn YK. Risk factors of hypoparathyroidism following total thyroidectomy for thyroid cancer. *World J Surg* 2013; 37:94-101.
6. Pattou F, Combemale F, Fabre S, Carnaille B, Decoulx M, Wemeau J. Hypocalcemia following thyroid surgery: Incidence and prediction of outcome. *World J Surgery* 1998; 22:718-724.
7. Barczyński M, Cichoń S, Konturek A. Which criterion of intraoperative iPTH assay is the most accurate in prediction of true serum calcium levels after thyroid surgery? *Langenbecks Arch Surg* 2007; 392:693-698.
8. Pereira JA, Jimeno J, Miquel J, Iglesias M, Munné A, Sancho JJ, Sitges-Serra A. Nodal yield, morbidity, and recurrence after central neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 2005; 138:1095-1101.

9. Erbil Y, Barbaros U, Temel B, Turkoglu U, İşsever H, Bozbora A, Özarmağan S, Tezelman S. The impact of age, vitamin D3 level, and incidental parathyroidectomy on postoperative hypocalcemia after total or near total thyroidectomy. *Am J Surg* 2009; 197:439-446.
10. Wiseman JE, Mossanen M, Ituarte PHG, Bath JMT, Yeh MW. An algorithm informed by the parathyroid hormone level reduces hypocalcemic complications of thyroidectomy. *World J Surg* 2010; 34:532-537.
11. Asari R, Passler C, Kaczirek K, Scheuba C, Niederle B. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a prospective study. *Arch Surg* 2008; 143:132-137.
12. Wilhelm SM, McHenry CR. Total thyroidectomy is superior to subtotal thyroidectomy for management of graves' disease in the United States. *World J Surg* 2010; 34:1261-1264.
13. Davies L, Morris LGT, Haymart M, Chen A, Goldenberg D, Morris J, Ogilvie JB, Terris DJ, Netterville J, Wong RJ, Randolph G. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease State Clinical Review: the Increasing Incidence of Thyroid Cancer. *Endocr Pract* 2015; 21:686-696.
14. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Lippert H, Gastinger I, Dralle H. Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications in benign goiter surgery: Prospective multicenter study in Germany. *World J Surg* 2000; 24:1335-1341.
15. Hundahl S a, Cady B, Cunningham MP, Mazzaferri E, McKee RF, Rosai J, Shah JP, Fremgen AM, Stewart AK, Hölzer S. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the united states during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. *Cancer* 2000; 89:202-217.

16. 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; 133:180-185.
17. Bergenfelz A, Jansson S, Kristoffersson A, Martensson H, Reihner E, Wallin G, Lausen I. Complications to thyroid surgery: Results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393:667-673.
18. Hallgrimsson 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; 36:1933-1942.
19. Chadwick D, Kinsman R, Walton P. The British Association of Endocrine & Thyroid Surgeons Fourth National Audit Report 2012. <http://www.baets.org.uk/>
20. Duclos A, Peix JL, Colin C, Kraimps JL, Pattou F, Sebag F, Touzet S, Bourdy S, Voirin N, Lifante JC. The CATHY Study Group. Influence of experience on performance of individual surgeons in thyroid surgery: Prospective cross sectional multicentre study. *Clin Otolaryngol* 2012; 37:146.
21. Bhattacharyya N, Fried MP. Assessment of the morbidity and complications of total thyroidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128:389-392.
22. Abboud B, Sargi Z, Akkam M, Sleilaty F. Risk factors for postthyroidectomy hypocalcemia. *J Am Coll Surg* 2002; 195:456-461.
23. Olson JA, DeBenedetti MK, Baumann DS, Wells SA. Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. Results of long-term follow-up. *Ann Surg* 1996; 223:472-478.



24. 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; 101:307-320.
25. Nordenström E. Scandinavian Quality Register for Thyroid, Parathyroid and Adrenal Surgery annual report 2012 for operations in 2011. <http://www.thyroid-parathyroidsurgery.com>
26. Shoback D. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2008; 359:391-403.
27. Grodski S, Serpell J. Evidence for the role of perioperative PTH measurement after total thyroidectomy as a predictor of hypocalcemia. *World J Surg* 2008; 32:1367-1373.
28. 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; 32:362-367.
29. Rajinikanth J, Paul MJ, Abraham DT, Ben Selvan CK, Nair A. Surgical audit of inadvertent parathyroidectomy during total thyroidectomy: incidence, risk factors, and outcome. *Medscape J Med* 2009;11:29.
30. Mcleod IK, Arciero C, Noordzij JP, Stojadinovic A, Peoples G, Melder PC, Langley R, Bernet V, Shriver CD. The Use of Rapid Parathyroid Hormone Assay in Predicting Postoperative Hypocalcemia After Total or Completion Thyroidectomy. *Thyroid* 2006; 16:259-265.
31. Anastasiou OE, Yavropoulou MP, Papavramidis TS, Tzouvara C, Triantafyllopoulou K, Papavramidis S, Yovos JG. Secretory capacity of the parathyroid glands after total thyroidectomy in normocalcemic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:2341-2346.
32. 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; 35:324-330.

33. Yamashita H, Noguchi S, Murakami T, Uchino S, Watanabe S, Ohshima A, Toda M, Yamashita H, Kawamoto H. Predictive risk factors for postoperative tetany in female patients with Graves' disease. *J Am Coll Surg* 2001;192:465-468.
34. Ebrahimi H, Edhouse P, Lundgren CI, McMullen T, Sidhu S, Sywak S, Delbridge L. Does autoimmune thyroid disease affect parathyroid autotransplantation and survival? *ANZ J Surg* 2009; 79:383-385.
35. Wheeler A, Shoback D. Clinical presentation of hypoparathyroidism. *Hypoparathyroidism*. Springer Milan; 2015:155-165.
36. 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; 20:671-679.
37. Bilezikian J. P, Khan A, Potts JT, Brandi ML, Clarke BL, Shoback D, Mosekilde L. Hypoparathyroidism in the adult: Epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res* 2011; 26:2317-2337.
38. 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; 28:2277-2285.
39. Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, et al. Long-Term Follow-Up of Patients with Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:4507-4514.
40. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Post-Surgical Hypoparathyroidism - Risk of Fractures, Psychiatric Diseases, Cancer, Cataract, and Infections. *J Bone Miner Res* 2014:1-20.

41. Pesce CE, Shiue Z, Tsai H-L, Umbricht CB, Tufano RP, Dackiw APB, Kowalski J, Zeiger MA. Postoperative hypocalcemia after thyroidectomy for Graves' disease. *Thyroid* 2010; 20:1279-1283.
42. Roh J, Park J, Park C II. Total Thyroidectomy Plus Neck Dissection in Differentiated Papillary Thyroid Carcinoma Patients. *Ann Surg* 2007; 245:604-610.
43. Erbil Y, Bozbora A, Ozbey N, İşsever H, Aral F, Özarmağan S, Tezelman S. Predictive value of age and serum parathormone and vitamin D3 levels for postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy for nontoxic multinodular goiter. *Arch Surg* 2007; 142:1182-1187.
44. Walsh SR, Kumar B, Coveney EC. Serum calcium slope predicts hypocalcaemia following thyroid surgery. *Int J Surg* 2007; 5:41-44.
45. Lang BHH, Yih PCL, 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; 36:1300-1306.
46. 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 - Head Neck Surg* 2007; 137:654-658.
47. 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 - Head Neck Med Surg* 2012; 33:216-220.
48. Vanderlei FA, Vieira JG, Hojaij FC, Cervantes O, Kunii IS, Nakayama O, Oliveira Santos R, Abrahão M. Parathyroid hormone: an early predictor of symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2012; 56:168-172.

- 
49. Lecerf P, Orry D, Perrodeau E, Lhomme C, Charretier C, Mor C, Valat C, Bourlier P, Calan L. Parathyroid hormone decline 4 hours after total thyroidectomy accurately predicts hypocalcemia. *Surgery* 2012;152:863-868.
50. Wilson RB, Erskine C, Crowe PJ. Hypomagnesemia and hypocalcemia after thyroidectomy: Prospective study. *World J Surg* 2000 ;24:722-726.
51. Glinoe D, Andry G, Chantrain G, Samil N. Clinical aspects of early and late hypocalcaemia after thyroid surgery. *Eur J Surg Oncol* 2000 ;26:571-577.
52. Promberger R, Ott J, Kober F, Mikola B, Karik M, Freissmuth M, Hermann M. Intra- and postoperative parathyroid hormone-kinetics do not advocate for autotransplantation of discolored parathyroid glands during thyroidectomy. *Thyroid* 2010; 20:1371-1375.
53. Pfliederer AG, Ahmad N, Drapers 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 ;91:140-146.
54. 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 ;123:2324-2328.
55. Erbil Y, Ozbey NC, Sari S, Unalp HR, Agcaoglu O, Ersöz F, Issever H, Ozarmagan S. Determinants of postoperative hypocalcemia in vitamin D-deficient Graves' patients after total thyroidectomy. *Am J Surg* 2011; 201:678-684.
56. Rolighed L, Rejnmark L, Sikjaer T, Heickendorff L, Vestergaard P, Mosekilde L, Christiansen P. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:1072-1080.

- 
57. Lin Y, Ross HL, Raeburn CD, Peter E, DeWitt PE, Albuja-Cruz M, Jones EL, McIntyre RC. Vitamin D deficiency does not increase the rate of postoperative hypocalcemia after thyroidectomy. *Am J Surg* 2012; 204:888-894.
58. Schietroma M, Cecilia EM, Carlei F, Sista F, De Santis G, Lancione L AG. Dexamethasone for the prevention of recurrent laryngeal nerve palsy and other complications after thyroid surgery: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013 ;139:471-478.
59. Bergamaschi R, Becouarn G, Ronceray J, Arnaud JP. Morbidity of thyroid surgery. *Am J Surg* 1998; 176:71-75.
60. Gourgiotis S, Moustafellos P, Dimopoulos N, Papaxoinis G, Baratsis S, Hadjiyannakis E. Inadvertent parathyroidectomy during thyroid surgery: The incidence of a complication of thyroidectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2006 ;391:557-560.
61. Ondik MP, McGinn J, Ruggiero F, Goldenberg D. Unintentional parathyroidectomy and hypoparathyroidism in secondary central compartment surgery for thyroid cancer. *Head Neck* 2010 ;32:462-466.
62. 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 ;29:1539-1543.
63. Almquist M, Hallgrimsson P, Nordenström E, Bergenfelz A. Prediction of permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *World J Surg* 2015 ;38:2613-2620.
64. Lo CY. Parathyroid Autotransplantation During Thyroidectomy: documentation of graft function. *Arch Surg* 2001 ;136:1381-1385.

- 
65. Palazzo FF, Sywak MS, Sidhu SB, Barraclough BH, Delbridge LW. Parathyroid autotransplantation during total thyroidectomy - Does the number of glands transplanted affect outcome? *World J Surg* 2005; 29:629-631.
66. Zedenius J, Wadstrom C, Delbridge L. Routine autotransplantation of at least one parathyroid gland during total thyroidectomy may reduce permanent hypoparathyroidism to zero. *ANZ J Surg* 1999; 69:794-797.
67. Lo CY, Lam KY. Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy: is frozen section necessary? *Arch Surg* 1999; 134:258-260.
68. Paloyan E, Lawrence AM, Paloyan D. Successful autotransplantation of the parathyroid glands during total thyroidectomy for carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1977; 145:364-368.
69. Salander H, Tisell LE. Incidence of hypoparathyroidism after radical surgery for thyroid carcinoma and autotransplantation of parathyroid glands. *Am J Surg* 1977; 134:358-362.
70. Delbridge L. Total thyroidectomy: The evolution of surgical technique. *ANZ J Surg* 2003 ;73:761-768.
71. Ohman U, Grandberg PO LB. Function of the parathyroid glands after total thyroidectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1978 ;146:773-778.
72. Wang TS, Cheung K, Roman S, Sosa JA. To supplement or not to supplement: a cost-utility analysis of calcium and vitamin D repletion in patients after thyroidectomy. *Ann Surg Oncol* 2011 ;18:1293-1299.
73. Sanabria A, Dominguez LC, Vega V, Osorio C, Duarte D. Routine postoperative administration of vitamin D and calcium after total thyroidectomy: A meta-analysis. *Int J Surg* 2011 ;9:46-51.

74. De Pasquale L, Sartori PV, Vicentini L, Beretta E, Boniardi M, Leopaldi E, Gini P, LaManna L, Cozzaglio L, Steffano GB, Andreani S, Badiali S, Cantoni GM, Galimberti A, Ghilardi G, Gusmeroli M, Maggiore R, Morengi E, Pauna J, Poggi L, Testa V. Necessity of therapy for post-thyroidectomy hypocalcaemia: a multi-centre experience. *Langenbecks Arch Surg* 2015; 400:319-324
75. Selberherr A, Scheuba C, Riss P, Niederle B. Postoperative hypoparathyroidism after thyroidectomy: Efficient and cost-effective diagnosis and treatment. *Surgery* 2015 ;157:349-353.
76. Harris VW, Jan De Beur S. Postoperative Hypoparathyroidism: Medical and Surgical Therapeutic Options. *Thyroid* 2009; 19:967-973.
77. McKenzie TJ, Chen Y, Hodin RA, Shikora SA, Hutter MM, Gaz RD, Moore FD Jr, Lubitz CC. Recalcitrant hypocalcemia after thyroidectomy in patients with previous Roux-en-Y gastric bypass. *Surgery* 2013; 154:1300-1306.
78. Krysiak R, Kobielski-Gembala I, Okopien B. Hypoparathyroidism in pregnancy. *Gynecol Endocrinol* 2011; 27:529-532.
79. Lassig AAD, Donatelli PE, Teknos TN. Recalcitrant hypocalcemia in a lactating woman after total thyroidectomy for papillary thyroid carcinoma. *Head Neck* 2011; 33:920-922.
80. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback MD, Sitges-Serra A, Biesen W, Dekkers OM. European Society of Endocrinology clinical guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol* 2015;173:G1-G20.
81. Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, Dowdy K, Keil M, Peterson D, Gerber LH, McGarvey C, Cutler GB. Long-term treatment of hypoparathyroidism: A randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4214-4220.

- 
82. Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ, Irani D, Anderson L, Levy E, Bilezikian JP. PTH(1-84) is associated with improved quality of life in hypoparathyroidism through 5 years of therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:3694-3699.
83. Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, Brandi ML, Ranganath L, Fraser WD, Lakatos P, Bajnok LBR, Mosekilde L, Lagast H, Shoback D, Bilezikian JP. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:275-283.
84. Clark OH. Total thyroidectomy: the treatment of choice for patients with differentiated thyroid cancer. *Ann Surg* 1982; 196:361-370.
85. Reeve TS, Delbridge L, Cohen A, Crummer P. Total thyroidectomy. The preferred option for multinodular goiter. *Ann Surg* 1987; 206:782-786.
86. Attie JN, Khafif RA. Preservation of parathyroid glands during total thyroidectomy. Improved technic utilizing microsurgery. *Am J Surg* 1975; 130:399-404.
87. Sands NB, Payne RJ, Cote V, Hier MP, Black MJ, Tamilya M. Female Gender as a Risk Factor for Transient Post-Thyroidectomy Hypocalcemia. *Otolaryngol- Head Neck Surg* 2011 ;145:561-564.
88. Sasson R, Pingpank JF, Wetherington RW, Hanlon L, Ridge J. Incidental parathyroidectomy during thyroid surgery does not cause transient symptomatic hypocalcemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127:304-308.



## 9 Índices de Tablas y Figuras

Tabla 1. Diferencias en la prevalencia y definiciones de hipocalcemia postoperatoria e hipoparatiroidismo permanente en registros nacionales y grandes estudios multicéntricos14–20.....	0
Tabla 2. Subestimación de la prevalencia de la hipocalcemia postoperatoria .....	4
Tabla 3. Signos y síntomas de hipocalcemia. ....	8
Tabla 4. Síntomas de hipoparatiroidismo permanente .....	9
Tabla 5. Influencia de las variables clínicas, quirúrgicas y PGRIS en la hipocalcemia postoperatoria.....	33
Tabla 6. Influencia de las variables clínicas, quirúrgicas y del número de paratiroides mantenidas in situ en el hipoparatiroidismo prolongado .....	34
Tabla 7. Influencia de las variables clínicas, quirúrgicas y del número de paratiroides mantenidas in situ en el hipoparatiroidismo permanente .....	35
Tabla 8. Influencia del número de paratiroides mantenidas in situ en el riesgo de hipocalcemia e hipoparatiroidismo y en los niveles de calcio sérico y hormona paratiroidea tras tiroidectomía total. Influencia de las variables clínicas y extensión de la cirugía.....	37
Tabla 9. Regresión logística binomial de factores predictores independientes de hipocalcemia e hipoparatiroidismo tras tiroidectomía total. ....	38
Figura 1. Fórmula de PGRIS y grupos del estudio .....	27
Figura 2. Esquema de definiciones empleadas y seguimiento de los pacientes en el estudio. ....	29
Figura 3. Diagrama de flujo de los pacientes con evaluación de la función paratiroidea a las 24 horas, mes y al año de la tiroidectomía total .....	31
Figura 4. Proporción de hipoparatiroidismo permanente conforme la ratio de autotransplante paratiroideo en cada uno de los tres grupos de paratiroides mantenidas in situ (PGRIS).....	36
Figura 5. Porcentaje estimado de recuperación del hipoparatiroidismo prolongado según el grupo PGRIS (glándulas paratiroides mantenidas <i>in situ</i> ) y la concentración de calcio sérico ([Ca <sup>2+</sup> ], mg/dL) 1 mes tras tiroidectomía total. Calculado de los coeficientes de regresión logística binomial: $Z = \log(p/1 - p) = -9,151 + 0,401 \times \text{PGRIS} + 0,989 \times [\text{Ca}^{2+}]$ . ....	39

---

# Defining the syndromes of parathyroid failure after total thyroidectomy

Leyre Lorente-Poch<sup>1,2</sup>, Juan J. Sancho<sup>1,2</sup>, Jose Luis Muñoz-Nova<sup>3</sup>, Patricia Sánchez-Velázquez<sup>1,2</sup>, Antonio Sitges-Serra<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Endocrine Surgery Unit, Hospital del Mar, Barcelona, Spain; <sup>2</sup>Departament de Cirurgia, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain;

<sup>3</sup>General and Digestive Surgery Department, Hospital de la Princesa, Madrid, Spain

Correspondence to: Antonio Sitges-Serra. Endocrine Surgery Unit, Hospital Universitari del Mar, Passeig Marítim 25-29, 08003, Barcelona, Spain; Departament de Cirurgia, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain. Email: asitges@hospitaldelmar.cat.

**Abstract:** Acute and chronic parathyroid insufficiency syndromes are the most common complication after total thyroidectomy. Permanent hypoparathyroidism imposes an important medical burden on patient lifestyle due to the need for lifetime medication, regular visits and significant long-term costs. Its true prevalence has been underestimated due to lack of clear definitions, inadequate follow-up and conflicts of interest when reporting individual patient series. The aim of this review is to propose precise definitions for the different syndromes associated to parathyroid failure based on the follow-up and management of patients developing hypocalcemia (<8 mg/dL at 24 hours) after first-time total thyroidectomy for cancer or goiter at our unit. Short and long-term post-thyroidectomy parathyroid failure presents as three different metabolic syndromes: (I) postoperative hypocalcemia is defined as a s-Ca <8 mg/dL (<2 mmol/L) within 24 hours after surgery requiring calcium/vit D replacement therapy at the time of hospital discharge; (II) protracted hypoparathyroidism as a subnormal iPTH concentration (<13 pg/mL) and/or need for calcium/vit D replacement at 4-6 weeks; and (III) permanent hypoparathyroidism as a subnormal iPTH concentration (<13 pg/mL) and/or need for calcium/vit D replacement 1 year after total thyroidectomy. Each of these syndromes has its own pattern of recovery and should be approached with different therapeutic strategies.

**Keywords:** Definitions; hypocalcemia; hypoparathyroidism; parathyroid splinting; total thyroidectomy

Submitted Nov 26, 2014. Accepted for publication Dec 23, 2014.

doi: 10.3978/j.issn.2227-684X.2014.12.04

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2227-684X.2014.12.04>

Postoperative hypocalcemia is the most common complication after total thyroidectomy (1-4) and impacts negatively of patient's quality of life due to the need for lifetime medication, regular visits and significant long-term costs. A recent study carried out a survey of 374 patients with permanent hypoparathyroidism (>80% post-thyroidectomy). Of those polled, 75% experienced more than 10 symptoms despite appropriate treatment, nearly 80% had visited emergency department and or required hospital stay and 85% reported disabilities to perform household activities (5).

## The impact of postoperative parathyroid failure

The estimated prevalence of postoperative hypocalcemia

and permanent hypoparathyroidism according to a recent review and meta-analysis (6) varies from 19% to 38% and from 0% and 3% respectively. Its true prevalence, however, is probably underestimated for reasons shown in *Table 1*.

National registries and large multicenter studies have shown that the rates of permanent hypoparathyroidism are much higher than those reported from single institutions, its prevalence ranging from 6% to 12% (*Table 2*). The Fourth National Audit of the British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons (11) reported a 12.1% rate of permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy, while the Scandinavian Quality Register for Thyroid and Parathyroid Surgery (13) records a 6.4%. A multicenter German study showed a prevalence of 9% (8), quite similar

**Table 1** Reasons for the underestimation of the prevalence hypocalcemia and hypoparathyroidism

Lack of clear definitions
Conflicts of interest
Variety of laboratory ranges for normocalcemia and reference values
Timing of blood sampling in the postoperative period
Wide range in thyroid procedures included in the analysis
Different case mix
Small series
Missing data in national audits
Different policies for calcium and vitamin D supplements
Short/incomplete follow-up
Follow-up not performed by the surgical team but by referring physicians

**Table 2** Prevalence and definitions of hypocalcemia and permanent hypoparathyroidism in national registries and large multicenter studies

Study	Year	No. of procedures	Postoperative hypocalcemia prevalence	Definition	Value	Timing of blood sampling	Permanent hypoparathyroidism prevalence	Definition	Time at diagnosis
Hundahl <i>et al.</i> (7) (The ACS Commission on Cancer)	2000	1,926 TT	Not available	Unspecified	Unspecified	Not available	12.4%	Unspecified	Not available
Thomusch <i>et al.</i> (8)	2003	5,846 BT	24%	In ward calcium/vit D treatment	Unspecified	Not available	9%	Undetectable PTH vitamin D or calcium supplementation	6 months after surgery
Swedish register (9)	2008	1,648 BT	9.9%	Ca and/or vit D supplementation at discharge	Unspecified	Day 1	4.4%	Vit D and/or calcium supplementation	6 months after surgery
Swedish register (10) (Graves' disease)	2012	956 TT	13.6%	Ca and/or vit D supplementation at discharge			4.3%	Vit D supplementation	6 months after surgery
BAETS Fourth National Audit Report (11)	2012	3,788 TT	27.4%	Serum calcium	<2.1 mmol/L	Day 1	12.1%	Calcium/vit D supplementation	6 months after surgery
Duclos <i>et al.</i> (12)	2012	2,669 TT	Not available	Serum calcium	< 2 mmol/L	48 h	2.6%	Calcium/vit D supplementation	6 months after surgery

TT, total thyroidectomy; BT, bilateral thyroidectomy.

to that observed in thyroid cancer patients in the USA (7). Furthermore, in some of these registries, the true rate of permanent hypoparathyroidism may be underestimated due to failure to follow-up all patients. For example, in the 2012 BAETS registry (11), 25% of patients do not have long term data on calcium and vitamin D replacement.

As can be seen in *Table 2*, there are substantial differences in the definitions of hypoparathyroidism and, especially postoperative hypocalcemia. Approximately, half of the reported studies define postoperative hypocalcemia as the need for calcium or vitamin D supplements whereas the rest define it according to low s-Ca concentrations, usually within 24 hours after surgery. The majority of these studies define permanent hypoparathyroidism as the need for calcium and or vitamin D supplements at 6 months after surgery. In addition, some of these analyses include conservative bilateral procedures and not only total thyroidectomies (8-12).

Some authors (14-16) have highlighted the lack of standardised definitions for postoperative hypocalcemia and hypoparathyroidism after total thyroidectomy. A review of 19 publications (14) showed that 26% of the studies failed to provide appropriate definitions for hypocalcemia, transient and permanent hypoparathyroidism. When provided, there was inconsistency in the biochemical definition of hypocalcemia (cut-off points ranging from 1.8 to 2.12 mmol/L). Mehanna *et al.* (16) applied different definitions reported in the literature to their cohort of thyroidectomy patients and demonstrated how the rate of hypocalcemia ranged from 0% to 46% depending on the definition used.

Not only do surgeons underestimate the prevalence of postoperative parathyroid failure, but also the impact of long-term hypoparathyroidism on patients' well-being (5,17). Besides recurrent symptoms of hypocalcemia, patients with permanent hypoparathyroidism are at risk of developing renal failure, basal ganglia calcifications, neuropsychiatric derangements and infections (18,19).

### **Etiology and pathophysiology of iatrogenic hypoparathyroidism**

The general consensus is that the main cause of hypocalcemia is an acute parathyroid insufficiency due to a reduction of the functioning parathyroid parenchyma (1,20). Impaired PTH secretion leads to postoperative hypocalcemia by inhibiting bone resorption and reducing 1,25-dihydroxyvitamin D synthesis in the kidney resulting in a reduced intestinal absorption of calcium (21).

An early postoperative decrease in serum iPTH concentrations associated with a s-Ca <8 mg/dL has been shown in several studies (22-24), and is consistent with the hypothesis that acute parathyroid insufficiency often occurs after total thyroidectomy. Barczyński *et al.* demonstrated a significantly lower iPTH serum concentrations and a higher drop of iPTH at skin closure and 4 hours after total thyroidectomy in patients developing hypocalcemia compared to normocalcemic patients (22). They concluded that iPTH levels <10 pg/mL at 4 hours after total thyroidectomy had the best precision to predict hypocalcemia (s-Ca <8 mg/dL) 24 hours after surgery, a positive predictive value of 90%. Grodski *et al.*'s review (23) found that post-thyroidectomy PTH levels accurately predict hypocalcemia, which is unlikely to occur if iPTH levels are normal, and can be used cautiously to discharge patients on the first postoperative day (24).

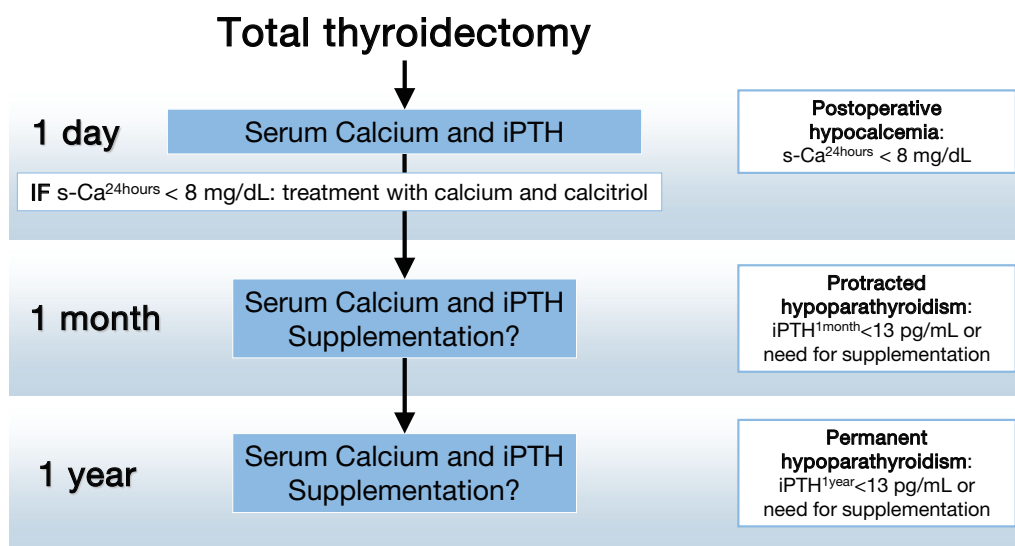
The reduction of the functioning parathyroid tissue is secondary to an intraoperative damage to the parathyroid glands caused by a combination of factors such as mechanical or thermal trauma, gland devascularization, obstruction of venous outflow, inadvertent parathyroid excision, and parathyroid autotransplantation. Fewer parathyroid glands identified during total thyroidectomy may result in gland injury and accidental parathyroidectomy (8,9). Few parathyroid glands kept in situ due to incidental parathyroidectomy (1,25-29) or autotransplantation (9,10,20,30,31) has been repeatedly reported to be a crucial factor leading to acute parathyroid insufficiency. This, however, has not been properly substantiated by biochemical tests until recently (32).

Other factors that may contribute to the development of post-thyroidectomy hypocalcemia include hemodilution, urinary calcium excretion facilitated by surgical stress, calcitonin release due to thyroid manipulation, vitamin D deficiency and hungry bone syndrome (14). Studies on PTH postoperative kinetics, however, cast little doubt about the major role of parathyroid failure in the pathogenesis of postoperative hypocalcemia.

### **Definitions of parathyroid failure syndromes at the Hospital del Mar**

#### *Postoperative hypocalcemia*

There is consensus that the diagnosis and treatment of postoperative hypocalcemia must precede the development of symptoms and that PTH and/or s-Ca should be monitored after total thyroidectomy in order to start treatment before



**Figure 1** Time points for classification of patients developing hypocalcemia after total thyroidectomy at the Hospital del Mar.

symptoms occur. Alternatively, some groups have proposed to give calcium and vitamin D supplements to all patients (preventive therapeutic strategy) and do not care much about biochemical parameters (33). In some registries, calcium and vitamin D replacement are used as surrogate variables for postoperative hypocalcemia (8-10).

The cut-off value and timing of blood sampling used to define postoperative hypocalcemia differs. Most authors (1,22,26,27,34) agree on the biochemical diagnosis hypocalcaemia as a total s-Ca concentrations <8 mg/dL or 2 mmol/L. Total s-Ca is cheap and easy to interpret and is preferable to ionized calcium concentrations which are highly dependent on blood sampling, transport and pH. A cut-off of 8 mg/dL (2 mmol/L) corrects for recumbency and mild hemodilution, and only exceptionally are symptoms of hypocalcemia observed above this value. Other authors (20,35) define hypocalcemia as a s-Ca <1.8 or 1.9 mmol/L but this risks to underestimate the diagnosis of hypocalcemia since patients may develop symptoms when s-Ca drops below 2 mmol/L. Finally, raising the cut-off up to 2.1 mmol/L (36) may lead to an overestimation of hypocalcaemia rates and overtreatment.

Timing of s-Ca measurement after thyroidectomy is critical because it has an impact on the prevalence of hypocalcemia rates: the closer the blood sampling is performed to surgery the lower the rates of hypocalcemia will be. On the other hand, if s-Ca is determined too late, patients may develop clinical symptoms before treatment is commenced.

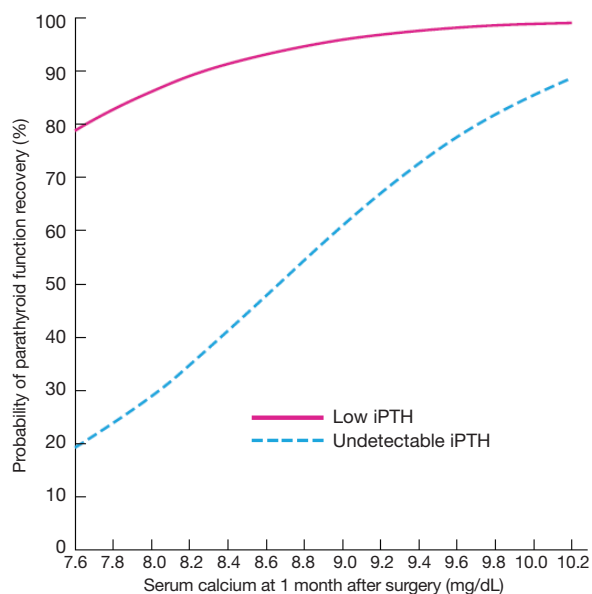
For these reasons, we adhere to the more widespread

proposal that postoperative hypocalcemia be defined as a s-Ca <8 mg/dL (2 mmol/L) 24 hours after total thyroidectomy (26) and that oral treatment with calcium and calcitriol be started if s-Ca drops below this value. This selective therapeutic strategy allows for patients to be discharged home early on the next day and minimizes overtreatment of the normocalcemic patients.

In addition, we recommend that a second blood test including iPTH be obtained the morning following surgery. This postoperative iPTH concentration is used as a reference value to check parathyroid function recovery during patient follow up. If PTH is low or undetectable, calcium and calcitriol supplements are continued when the patient is seen the next week in the outpatient clinic. All patients with postoperative hypocalcemia are followed in our unit with regular checks of s-Ca and iPTH until recovery or a final diagnosis of permanent hypoparathyroidism (26) is made (Figure 1).

### ***Protracted hypoparathyroidism***

Parathyroid function recovery can be expected in at least two thirds of patients with postoperative hypocalcemia within 1 month of thyroidectomy. Those who need treatment beyond this time period suffer from protracted hypoparathyroidism. Promberger *et al.* (37) proposed the concept of protracted hypoparathyroidism for those patients requiring replacement therapy 2 weeks after thyroidectomy. This period of time, however, may be a little too short to



**Figure 2** Probability of recovery of parathyroid function in patients with protracted hypoparathyroidism according to s-Ca and iPTH concentrations 1 month after total thyroidectomy. With permission from (26).

diagnose early parathyroid function recovery. Other authors assessed the hypoparathyroidism rates around 1 month after surgery. Hallgrímsson *et al.* (10), reported a 9.1% of protracted hypoparathyroidism assessing the need for vitamin D supplements at 6 weeks after surgery. Bergenfelz *et al.* (9) reported continuation of calcium, vitamin D or both in 7.8%, 2.6% and 7.3% of patients, respectively, 6 weeks after bilateral (not always total) thyroidectomy. In agreement with these two teams, we propose the following definition of protracted hypoparathyroidism: a subnormal iPTH concentration (<13 pg/mL) and/or need for calcium replacement with or without calcitriol at 4-6 weeks after thyroidectomy (26).

A proper definition of protracted hypoparathyroidism has clinical relevance as a predicting tool when informing patients. If the patient is hypoparathyroid 1 month after surgery, the probability of recovering the parathyroid function during the next 12 months is 75%. In addition, the chances of parathyroid function recovery after 1 month are better if iPTH is detectable (4-14 pg/mL) than when it is undetectable (26) (Figure 2).

### Permanent hypoparathyroidism

Permanent hypoparathyroidism is defined as the need

for replacement therapy 6 months (21) or 1 year after thyroidectomy (1,26). We propose to use the 1-year deadline since according to our data about 20% of patients who recover from protracted hypoparathyroidism do so after 6 months. Subnormal iPTH concentration (<13 pg/mL) is the rule in these cases. A closer look at permanent hypoparathyroidism allows for a subclassification of this syndrome into three conditions:

- (I) Aparathyroidism (undetectable PTH, high phosphate);
- (II) Hypoparathyroidism (detectable but subnormal iPTH concentrations, normal phosphate);
- (III) Relative parathyroid insufficiency (normal iPTH levels but insufficient to maintain s-Ca within normal limits).

Broadly speaking, aparathyroidism always requires vitamin D supplementation, hypoparathyroidism can often be managed with calcium salts alone, and relative parathyroid insufficiency is seen in patients with associated conditions (treatment with bisphosphonates, malabsorption, bowel resection, gastric bypass) impairing calcium absorption or resorption in whom there is an insufficient parathyroid functional reserve to respond to hypocalcemia. Interestingly, a study showed that the secretory response of parathyroid glands is impaired in some patients' long term after with total thyroidectomy despite PTH levels are within normal limits (38). After a hypocalcemic stimulus with sodium bicarbonate infusion, PTH levels increased in total thyroidectomy patients but to a lesser degree compared with non-thyroidectomized patients.

The best vitamin D substitute for treatment of permanent hypoparathyroidism is controversial. We favor calcifediol because is cheap, non-nephrotoxic and can be usually started as one ampoule (10,000 UI, 266 mg) twice a week. Once diagnosed and stabilized, patients with permanent hypoparathyroidism should be controlled twice a year. s-Ca, P, iPTH levels, 25-hydroxyvitamin D and 1,25-hydroxyvitamin D (particularly if calcitriol is being administered) are determined to adjust replacement therapy and prevent hypo- and hypercalcemia.

### Risk factors for postoperative parathyroid failure

#### Postoperative hypocalcemia

A recent meta-analysis (6) isolated as predictive factors for transient hypocalcemia biochemical parameters such as preoperative calcium levels, perioperative PTH and

25-hydroxyvitamin D levels and postoperative magnesium. Additionally, surgical factors found to be predictive were reoperation for recurrent goiter or for bleeding. Graves' disease (8,39) and thyroid cancer (30) have been reported to be associated with higher rates of post-thyroidectomy hypocalcemia. Reported patient-related factors to hypocalcemia are younger age and female gender (8,39,40).

Lower perioperative levels or a larger decline in serum calcium (34,40,41), lower intraoperative or postoperative PTH levels (31,41,42), and also larger decline in intraoperative (22,41) and postoperative PTH (43-45) appear as biochemical factors associated with postoperative hypocalcemia as well as low preoperative vitamin D (34,46), low postoperative magnesium (47), high preoperative alkaline phosphatase and bone turnover markers (34,40) which is consistent with hungry bone syndrome.

With regard to surgical factors, increased risk of transient hypocalcaemia is mainly associated with the extent of surgery, central compartment node dissection (3,9,26,27), redo operations, reoperation for bleeding and wound infection (9,10). Some authors found that a lower hospital volume and therein, less experienced endocrine surgery team leads to an increase in hypocalcemia rates (10). Regarding surgical technique, few parathyroid glands maintained *in situ* due to inadvertent parathyroid excision (25-28) and/or autotransplantation (9,10,20,26,27,30,31,37) emerge as a major post-thyroidectomy hypocalcaemia risk factor. Gland injury and accidental parathyroid excision may be facilitated by failure to identify properly the parathyroid glands during total thyroidectomy (8,9). Hence, we usually look for parathyroid glands in their orthotopic position. Nevertheless, some authors have suggested that parathyroid gland identification has no influence on postoperative hypocalcemia (10,44) whereas others have considered it as a risk factor for hypocalcemia (31,48,49).

### ***Protracted hypoparathyroidism***

Protracted hypoparathyroidism is associated with weight of the resected thyroid gland, lymph node dissection, reoperation for bleeding, wound infection, esternotomy, few parathyroid glands identified and autotransplantation.

Multivariate analysis of our own data (32) revealed that protracted hypoparathyroidism was strongly associated with the number of parathyroid glands remaining *in situ*: 4-(excised + autografted). At this stage, the demographic and clinical variables as well as the extension of surgery were much less relevant. The prevalence of protracted

hypoparathyroidism doubled in patients who received autotransplantation. There was a linear influence of the number of parathyroid glands remaining *in situ* on protracted hypoparathyroidism rates (32).

### ***Permanent hypoparathyroidism***

Despite attempts to predict permanent hypoparathyroidism on the basis of biochemical parameters at the time of hospital discharge the fact is that no single postoperative variable can be used to accurately predict it (50,51). A s-Ca level <1.88 mmol/L at 24 hours after surgery, identification of fewer parathyroid glands during the surgery (1,8) reoperation for bleeding (10), Graves' disease and heavier thyroid specimens (52) have been identified as independent predictors (6). Parathyroid function recovery, however, is a dynamic event and cannot be predicted early after thyroidectomy. Our data (32) indicate that the best predictors of iPTH recovery in patients with protracted hypoparathyroidism are the number of parathyroid glands remaining *in situ* and the s-Ca concentration at one month after surgery (see below).

Whether parathyroid autotransplantation prevents permanent hypoparathyroidism is a very controversial issue. All authors admit that autotransplantation results in higher rates of postoperative hypocalcemia but some have proposed that in the long-term it prevents permanent hypoparathyroidism (4,53-57). Several studies, however, have found a strong association between autotransplantation and permanent hypoparathyroidism (1,20,26,30).

In our hands, parathyroid autotransplantation in the SCM muscle using the fragmented tissue technique proposed by Olson *et al.* (4) resulted in a threefold increase of permanent hypoparathyroidism: 3% in non-transplanted *vs.* 9% in transplanted patients. Interestingly, in patients with three glands remaining *in situ*, the rate of permanent hypoparathyroidism was the same whether the fourth gland was autotransplanted or was found in the specimen in the pathology lab.

### **Likelihood of recovery of parathyroid function**

Postoperative hypocalcaemia is usually (>60-70%) a transient phenomenon and calcium supplements can be stopped within 1 month after surgery. If calcium and calcitriol supplements are still required after 1 month, the chance to develop permanent hypoparathyroidism is 25%. Clinical and surgical variables (age, gender, extension

of surgery, diagnosis) do lose predictive significance and calcium and calcitriol dosage at hospital discharge, high s-Ca and low but detectable iPTH levels one month after surgery become the most relevant predictive variables (26). Higher s-Ca concentrations associated with higher calcium and calcitriol dosages at the time of hospital discharge have a positive effect on parathyroid function recovery. We have described this phenomenon as “parathyroid splinting”, meaning that the injured and ischemic parathyroid glands are allowed to rest in a normal-high s-Ca environment (Figure 2). Parathyroid splinting has a synergistic effect with the number of parathyroid glands remaining *in situ* to facilitate recovery of the parathyroid function (32).

## Conclusions

The approach to post-thyroidectomy hypoparathyroidism may be facilitated by the understanding of the three different metabolic syndromes of parathyroid failure. Selective calcium/vit D replacement therapy of postoperative hypocalcemia at the time of hospital discharge is recommended. A detectable iPTH, all parathyroid glands remaining *in situ* and high levels of serum calcium one month after surgery increase the likelihood of recovery from protracted hypoparathyroidism. Permanent hypoparathyroidism can be managed according to iPTH levels. A parathyroidism with undetectable iPTH requires vitamin D supplementation whereas hypoparathyroidism (detectable but subnormal iPTH) can often be managed with calcium salts alone. Associated conditions such as malabsorption, gastric bypass or treatment with bisphosphonates may cause a relative parathyroid insufficiency.

## Acknowledgements

*Disclosure:* The authors declare no conflict of interest.

## References

- Pattou F, Combemale F, Fabre S, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome. *World J Surg* 1998;22:718-24.
- Bhattacharyya N, Fried MP. Assessment of the morbidity and complications of total thyroidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:389-92.
- Abboud B, Sargi Z, Akkam M, et al. Risk factors for postthyroidectomy hypocalcemia. *J Am Coll Surg* 2002;195:456-61.
- Olson JA Jr, DeBenedetti MK, Baumann DS, et al. Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. Results of long-term follow-up. *Ann Surg* 1996;223:472-8; discussion 478-80.
- Hadker N, Egan J, Sanders J, et al. Understanding the burden of illness associated with hypoparathyroidism reported among patients in the paradox study. *Endocr Pract* 2014;20:671-9.
- Edafe O, Antakia R, Laskar N, et al. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg* 2014;101:307-20.
- Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, et al. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the united states during 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. *Cancer* 2000;89:202-17.
- Thomusch O, Machens A, Sekulla C, et al. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients. *Surgery* 2003;133:180-5.
- Bergenfels A, Jansson S, Kristoffersson A, et al. Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients. *Langenbecks Arch Surg* 2008;393:667-73.
- Hallgrímsson P, Nordenström E, Almquist M, et al. Risk factors for medically treated hypocalcemia after surgery for Graves' disease: a Swedish multicenter study of 1,157 patients. *World J Surg* 2012;36:1933-42.
- Available online: <http://www.baets.org.uk/>
- Duclos A, Peix JL, Colin C, et al. Influence of experience on performance of individual surgeons in thyroid surgery: prospective cross sectional multicentre study. *BMJ* 2012;344:d8041.
- Available online: <http://www.thyroid-parathyroidsurgery.com>
- Wu J, Harrison B. Hypocalcemia after Thyroidectomy: The Need for Improved Definitions. *World J End Surg* 2010; 2:17-20.
- Balasubramanian SP. Iatrogenic/post-surgical hypoparathyroidism: where do we go from here? *Endocrine* 2014;47:357-9.
- Mehanna HM, Jain A, Randeve H, et al. Postoperative hypocalcemia--the difference a definition makes. *Head Neck* 2010;32:279-83.
- Cho NL, Moalem J, Chen L, et al. Surgeons and patients disagree on the potential consequences from hypoparathyroidism. *Endocr Pract* 2014;20:427-46.



18. Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, et al. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:4507-14.
19. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, et al. Postsurgical hypoparathyroidism--risk of fractures, psychiatric diseases, cancer, cataract, and infections. *J Bone Miner Res* 2014;29:2504-10.
20. Asari R, Passler C, Kaczirek K, et al. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a prospective study. *Arch Surg* 2008;143:132-7; discussion 138.
21. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2008;359:391-403.
22. Barczyński M, Cichoń S, Konturek A. Which criterion of intraoperative iPTH assay is the most accurate in prediction of true serum calcium levels after thyroid surgery? *Langenbecks Arch Surg* 2007;392:693-8.
23. Grodski S, Serpell J. Evidence for the role of perioperative PTH measurement after total thyroidectomy as a predictor of hypocalcemia. *World J Surg* 2008;32:1367-73.
24. Payne RJ, Hier MP, Tamilia M, et al. Postoperative parathyroid hormone level as a predictor of post-thyroidectomy hypocalcemia. *J Otolaryngol* 2003;32:362-7.
25. Glinoe D, Andry G, Chantrain G, et al. Clinical aspects of early and late hypocalcaemia after thyroid surgery. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:571-7.
26. Sitges-Serra A, Ruiz S, Girvent M, et al. Outcome of protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Br J Surg* 2010;97:1687-95.
27. Pereira JA, Jimeno J, Miquel J, et al. Nodal yield, morbidity, and recurrence after central neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 2005;138:1095-100.
28. McLeod IK, Arciero C, Noordzij JP, et al. The use of rapid parathyroid hormone assay in predicting postoperative hypocalcemia after total or completion thyroidectomy. *Thyroid* 2006;16:259-65.
29. Paek SH, Lee YM, Min SY, et al. Risk factors of hypoparathyroidism following total thyroidectomy for thyroid cancer. *World J Surg* 2013;37:94-101.
30. Roh JL, Park JY, Park CI. Total thyroidectomy plus neck dissection in differentiated papillary thyroid carcinoma patients: pattern of nodal metastasis, morbidity, recurrence, and postoperative levels of serum parathyroid hormone. *Ann Surg* 2007;245:604-10.
31. Lang BH, Yih PC, 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;36:1300-6.
32. Lorente-Poch L, Sancho JJ, Ruiz S, et al. Importance of in situ preservation of parathyroid glands during total thyroidectomy. *Br J Surg* 2015. [Epub ahead of print].
33. Wang TS, Cheung K, Roman SA, et al. To supplement or not to supplement: a cost-utility analysis of calcium and vitamin D repletion in patients after thyroidectomy. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1293-9.
34. 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;197:439-46.
35. Wiseman JE, Mossanen M, Ituarte PH, et al. An algorithm informed by the parathyroid hormone level reduces hypocalcemic complications of thyroidectomy. *World J Surg* 2010;34:532-7.
36. Wilhelm SM, McHenry CR. Total thyroidectomy is superior to subtotal thyroidectomy for management of Graves' disease in the United States. *World J Surg* 2010;34:1261-4.
37. Promberger R, Ott J, Kober F, et al. Intra- and postoperative parathyroid hormone-kinetics do not advocate for autotransplantation of discolored parathyroid glands during thyroidectomy. *Thyroid* 2010;20:1371-5.
38. Anastasiou OE, Yavropoulou MP, Papavramidis TS, et al. Secretory capacity of the parathyroid glands after total thyroidectomy in normocalcemic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2341-6.
39. Pesce CE, Shiue Z, Tsai HL, et al. Postoperative hypocalcemia after thyroidectomy for Graves' disease. *Thyroid* 2010;20:1279-83.
40. Erbil Y, Bozbora 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;142:1182-7.
41. Walsh SR, Kumar B, Coveney EC. Serum calcium slope predicts hypocalcaemia following thyroid surgery. *Int J Surg* 2007;5:41-4.
42. Cavicchi O, Piccin O, Caliceti U, et al. Transient hypoparathyroidism following thyroidectomy: a prospective study and multivariate analysis of 604 consecutive patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137:654-8.
43. Chapman DB, French CC, Leng X, et al. Parathyroid hormone early percent change: an individualized approach to predict postthyroidectomy hypocalcemia. *Am J Otolaryngol* 2012;33:216-20.
44. Vanderlei FA, Vieira JG, Hojaj FC, et al. Parathyroid

- hormone: an early predictor of symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2012;56:168-72.
45. Lecerf P, Orry D, Perrodeau E, et al. Parathyroid hormone decline 4 hours after total thyroidectomy accurately predicts hypocalcemia. *Surgery* 2012;152:863-8.
  46. Kirkby-Bott J, Markogiannakis H, Skandarajah A, et al. Preoperative vitamin D deficiency predicts postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy. *World J Surg* 2011;35:324-30.
  47. Wilson RB, Erskine C, Crowe PJ. Hypomagnesemia and hypocalcemia after thyroidectomy: prospective study. *World J Surg* 2000;24:722-6.
  48. Pfeleiderer AG, Ahmad N, Draper MR, et al. 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;91:140-6.
  49. Sheahan P, Mehanna R, Basheeth N, et al. Is systematic identification of all four parathyroid glands necessary during total thyroidectomy?: a prospective study. *Laryngoscope* 2013;123:2324-8.
  50. Almquist M, Hallgrimsson P, Nordenström E, et al. Prediction of permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *World J Surg* 2014;38:2613-20.
  51. Julián MT, Balibrea JM, Granada ML, 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.
  52. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, et al. Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications in benign goiter surgery: prospective multicenter study in Germany. *World J Surg* 2000;24:1335-41.
  53. Gourgiotis S, Moustafellos P, Dimopoulos N, et al. Inadvertent parathyroidectomy during thyroid surgery: the incidence of a complication of thyroidectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2006;391:557-60.
  54. Ondik MP, McGinn J, Ruggiero F, et al. Unintentional parathyroidectomy and hypoparathyroidism in secondary central compartment surgery for thyroid cancer. *Head Neck* 2010;32:462-6.
  55. Sakorafas GH, Stafyla V, Bramis C, et al. Incidental parathyroidectomy during thyroid surgery: an underappreciated complication of thyroidectomy. *World J Surg* 2005;29:1539-43.
  56. Almquist M, Hallgrimsson P, Nordenström E, et al. Prediction of permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *World J Surg* 2014;38:2613-20.
  57. Lo CY, Tam SC. Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy: documentation of graft function. *Arch Surg* 2001;136:1381-5.

**Cite this article as:** Lorente-Poch L, Sancho JJ, Muñoz-Nova JL, Sánchez-Velázquez P, Sitges-Serra A. Defining the syndromes of parathyroid failure after total thyroidectomy. *Gland Surg* 2015;4(1):82-90. doi: 10.3978/j.issn.2227-684X.2014.12.04

# Importance of *in situ* preservation of parathyroid glands during total thyroidectomy

L. Lorente-Poch<sup>1,2</sup>, J. J. Sancho<sup>1,2</sup>, S. Ruiz<sup>1</sup> and A. Sitges-Serra<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Endocrine Surgery Unit, Hospital del Mar, and <sup>2</sup>Department of Surgery, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

Correspondence to: Professor A. Sitges-Serra, Endocrine Surgery Unit, Hospital del Mar, Passeig Marítim 25–29, 08003, Barcelona, Spain (e-mail: asitges@hospitaldelmar.cat)

**Background:** Parathyroid failure is the most common complication after total thyroidectomy but factors involved are not completely understood. Accidental parathyroidectomy and parathyroid autotransplantation resulting in fewer than four parathyroid glands remaining *in situ*, and intensity of medical treatment of postoperative hypocalcaemia may have relevant roles. The aim of this study was to determine the relationship between the number of parathyroid glands remaining *in situ* and parathyroid failure after total thyroidectomy.

**Methods:** Consecutive patients undergoing first-time total thyroidectomy were studied prospectively, recording the number of Parathyroid Glands Remaining *In Situ* (PGRIS = 4 – (glands autografted + glands in the specimen)) and the occurrence of postoperative hypocalcaemia, and protracted and permanent hypoparathyroidism. Demographic, disease-related, laboratory and surgical variables were recorded. Patients were classified according to the PGRIS number into group 1–2 (one or two PGRIS), group 3 (three PGRIS) and group 4 (all four glands remaining *in situ*), and were followed for at least 1 year.

**Results:** A total of 657 patients were included, 43 in PGRIS group 1–2, 186 in group 3 and 428 in group 4. The prevalence of hypocalcaemia, and of protracted and permanent hypoparathyroidism was inversely related to the PGRIS score (group 1–2: 74, 44 and 16 per cent respectively; group 3: 51.1, 24.7 and 6.5 per cent; group 4: 35.3, 13.1 and 2.6 per cent;  $P < 0.001$ ). Intact parathyroid hormone concentrations at 24 h and 1 month were inversely correlated with PGRIS score ( $P < 0.001$ ). Logistic regression identified PGRIS score as the most powerful variable influencing acute and chronic parathyroid failure. In addition, a normal–high serum calcium concentration 1 month after thyroidectomy influenced positively the recovery rate from protracted hypoparathyroidism in all PGRIS categories.

**Conclusion:** *In situ* parathyroid preservation is critical in preventing permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. Active medical treatment of postoperative hypocalcaemia has a positive synergistic effect.

Paper accepted 19 September 2014

Published online in Wiley Online Library (www.bjs.co.uk). DOI: 10.1002/bjs.9676

## Introduction

Postoperative hypocalcaemia is the most common complication after total thyroidectomy<sup>1–4</sup>. A recent review<sup>5</sup> estimated the prevalence of transient hypocalcaemia to range from 19 to 38 per cent, and that of permanent hypoparathyroidism to be 0–3 per cent. These values, however, probably underestimate the true prevalence of post-thyroidectomy hypoparathyroidism, owing to incomplete follow-up and lack of clear definitions.

The main cause of hypocalcaemia after total thyroidectomy is acute parathyroid insufficiency. Several studies

have detected an early postoperative drop in serum intact parathyroid hormone (iPTH) concentrations in patients presenting a serum calcium level of less than 8 mg/dl at 24 h or more after surgery<sup>6,7</sup>. This results from intraoperative damage to the parathyroid glands by a combination of mechanical or thermal trauma, gland devascularization or inadvertent removal, all leading to a transient or permanent reduction of the functional parathyroid parenchyma<sup>6</sup>.

Failure to identify the parathyroid glands during thyroidectomy may increase the risk of injury and inadvertent excision. The fewer identified parathyroid glands at

operation, the higher the risk of postoperative hypocalcaemia and permanent hypoparathyroidism<sup>8,9</sup>. This may partly be due to accidental parathyroidectomy<sup>5,10–14</sup>. In addition, several studies have established a clear-cut association between parathyroid autotransplantation and transient hypocalcaemia<sup>5,8,15–19</sup>. Some authors believe that, despite an increase in short-term hypocalcaemia, autotransplantation may be the best strategy to prevent permanent hypoparathyroidism, but this remains controversial<sup>4,20–22</sup>. Other factors reportedly associated with post-thyroidectomy hypocalcaemia are the extent of surgery, preoperative hyperthyroidism and vitamin D deficiency, but their role in the pathogenesis of long-term parathyroid failure is unknown<sup>1,3,8,22–24</sup>.

Accidental parathyroidectomy, or parathyroid autotransplantation, resulting in fewer than four Parathyroid Glands Remaining *In Situ* (PGRIS), may be a crucial aetiological factor for post-thyroidectomy hypocalcaemia. The present study was designed to assess the relationship between PGRIS number and postoperative acute and chronic parathyroid insufficiency. It also addressed the issue of whether normal–high serum calcium concentration during the initial medical treatment of postoperative hypocalcaemia may be of additional benefit for the recovery of parathyroid function. Previous studies have suggested that recovery from protracted hypoparathyroidism was dependent mostly on the dose of calcium salts and calcitriol prescribed at discharge; higher doses resulted in higher serum calcium concentrations during the first weeks after thyroidectomy (parathyroid splinting)<sup>25</sup>.

## Methods

This was a review of a single-centre, prospectively maintained, clinical database of consecutive patients who had first-time total extracapsular thyroidectomy for either multinodular goitre or thyroid cancer between 1998 and 2012. The same team of experienced endocrine surgeons performed all the procedures at the Hospital del Mar in Barcelona, Spain, a tertiary referral centre for endocrine surgery. Exclusion criteria were Graves' disease (usually treated with subtotal resection), Dunhill procedure, reoperations and associated parathyroidectomy for either primary or secondary hyperparathyroidism.

## Surgical technique

When total thyroidectomy was done for papillary or medullary thyroid cancer, routine central compartment node dissection and selective modified radical lateral neck dissection was undertaken.

Parathyroid glands were sought in their orthotopic position and, when required, were mobilized using delicate forceps and low-intensity electrodissection with a fine disposable electrosurgical electrode needle with straight tip (OptiMicro™; Utah Medical Products, Midvale, Utah, USA). No effort was made to identify parathyroid glands hiding in non-orthotopic places. In all patients, identification of parathyroid glands was based solely on visual macroscopic features. Exceptionally, when in doubt, a frozen-section biopsy was performed. Ligation of the inferior thyroid artery was always carried out at the level of the distal branches, close to the thyroid gland. Parathyroid glands that could not be preserved *in situ* were autotransplanted liberally. The glands were chopped into 1-mm<sup>3</sup> fragments and buried into several pockets in the ipsilateral sternocleidomastoid muscle<sup>4</sup>.

## Parathyroid gland accounting

In every patient the number of identified parathyroid glands and those eventually autografted were recorded on the operative form. The same pathologist analysed all surgical specimens, and the presence of parathyroid glands was recorded. Once the pathology report was available, the PGRIS score was calculated using the formula: 4 minus (parathyroid glands autografted + parathyroid glands found in the specimen). Patients were then classified according to the PGRIS number as group 1–2 (one or two PGRIS), group 3 (three PGRIS) and group 4 (all four glands remaining *in situ*).

## Patient management and follow-up

Serum calcium and iPTH levels were measured 24 h after surgery. iPTH levels were determined using either an immunoradiometric second-generation assay using a Total Intact PTH IRMA assay (Scantibodies Laboratory, Santee, California, USA) or a solid-phase, two-site chemiluminescent enzyme-labelled assay, IMMULITE® 2000 Intact PTH assay (Siemens Healthcare Diagnostics Spain, Madrid, Spain). The normal range was 13–65 pg/ml and the detection limit was 3 pg/ml. Treatment with calcium salts (1.5–3 g calcium per day) and calcitriol (0.25–1.0 µg/day) was initiated only when the total serum calcium concentration was less than 8.0 mg/dl (2 mmol/l) 24 h after thyroidectomy. Plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D were not determined before surgery, and after operation only in patients with protracted hypoparathyroidism.

Typically, patients were discharged on the second postoperative day and seen for follow-up the following week.

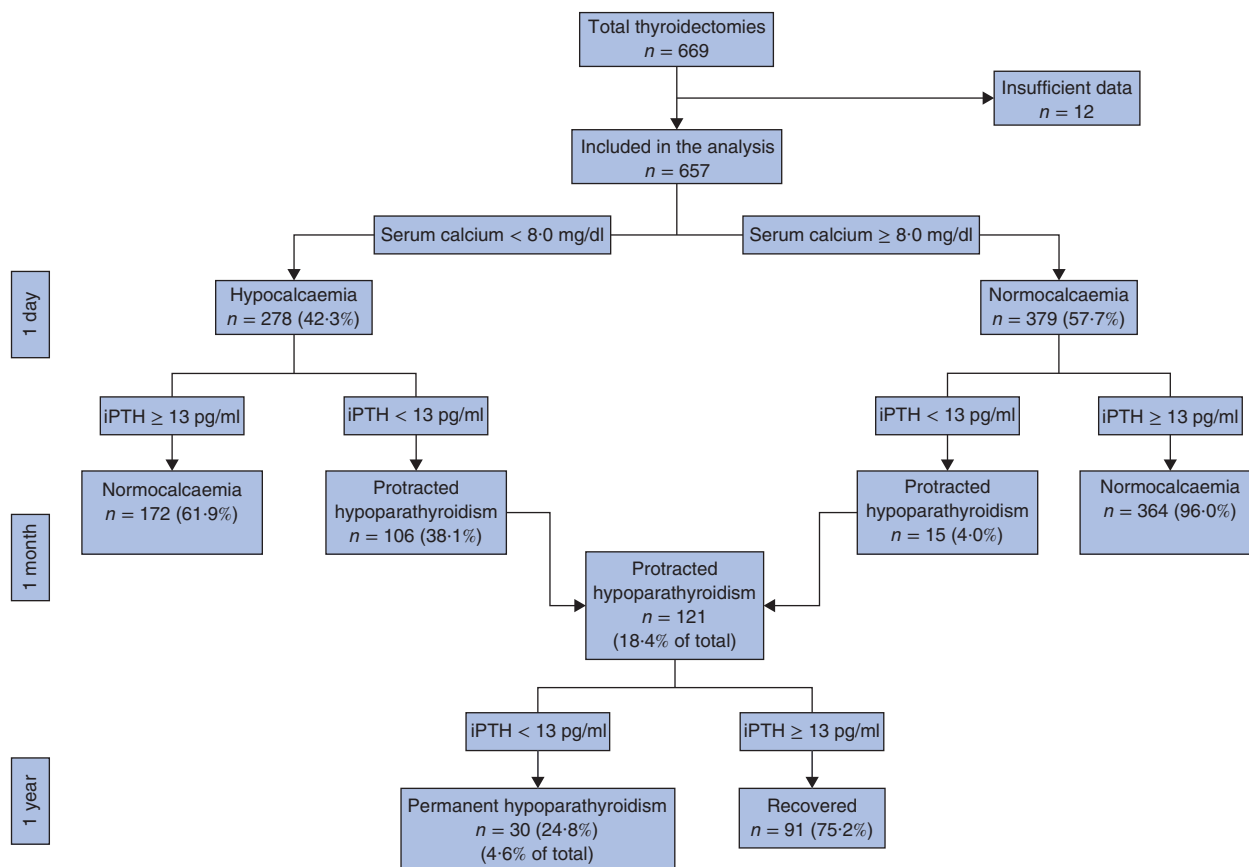


Fig. 1 Patient flow across the study with postoperative assessment of parathyroid function at 1 day, 1 month and 1 year after total thyroidectomy. iPTH, intact parathyroid hormone

Thyroid-stimulating hormone, free thyroxine, serum calcium, serum phosphate and iPTH levels were determined within 4–6 weeks of total thyroidectomy. Doses of calcium salts and calcitriol were not altered between hospital discharge and the second follow-up visit. Thereafter, patients with benign disease and normal parathyroid function were sent to the referring physicians, whereas all patients with thyroid cancer and/or hypocalcaemia (calcium level below 8 mg/dl) or iPTH concentration lower than 13 pg/ml were followed by the surgical team for at least 1 year.

### Definitions

Postoperative hypocalcaemia was defined as a serum calcium level of less than 8 mg/dl (2 mmol/l) 24 h after total thyroidectomy; protracted hypoparathyroidism as a subnormal iPTH concentration (less than 13 pg/ml) and need for calcium replacement with, or without calcitriol 4–6 weeks after thyroidectomy; and permanent hypoparathyroidism as a subnormal iPTH concentration

(less than 13 pg/ml) and need for calcium replacement with, or without calcitriol for more than 1 year after total thyroidectomy.

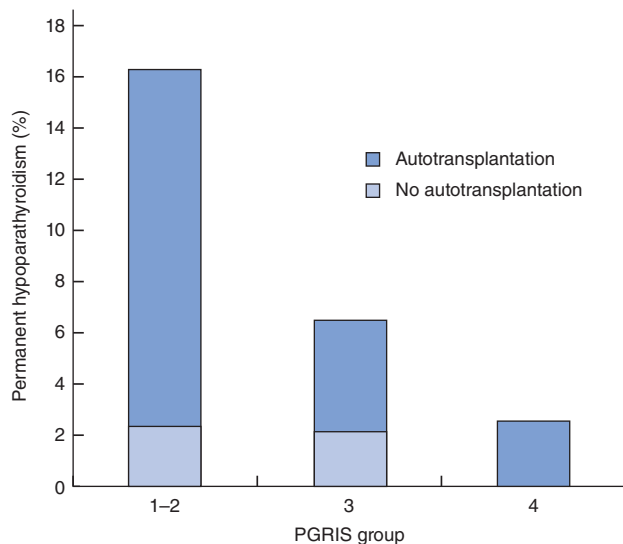
### Statistical analysis

A database created with FileMaker® Pro 8 software (FileMaker, Santa Clara, California, USA) was maintained prospectively. Demographic, clinical, surgical, histopathological and biochemical variables relevant to the diagnosis and management of postoperative hypocalcaemia were recorded routinely. Statistical analyses were done using SPSS® version 22.0 (IBM, Armonk, New York, USA). The normal distribution of quantitative variables was assessed with the Kolmogorov–Smirnov test. Comparison of proportions was investigated with  $\chi^2$  or Fisher exact tests as appropriate. For quantitative variables, unpaired Student's *t* test and/or ANOVA were used. Scheffé's analysis was performed to pinpoint the origin of the divergences in ANOVA tables. Binomial logistic regression analysis with predictors selected by a forward stepwise

**Table 1** Influence of demographic and clinical variables, parathyroid glands preserved *in situ*, autotransplantation and extent of surgery on the prevalence of hypocalcaemia at 24 h after total thyroidectomy, protracted and permanent hypoparathyroidism

	Total (n = 657)	Postoperative (24 h) hypocalcaemia (serum calcium < 8.0 mg/dl)		P†	Protracted (1 month) hypoparathyroidism (iPTH < 13 pg/ml)		P†	Permanent (1 year) hypoparathyroidism (iPTH < 13 pg/ml)		P†
		No (n = 379)	Yes (n = 278)		No (n = 536)	Yes (n = 121)		No (n = 627)	Yes (n = 30)	
Age (years)				0.007			0.256			0.090
≤ 45	174	85 (48.9)	89 (51.1)		137 (78.7)	37 (21.3)		162 (93.1)	12 (6.9)	
> 45	483	294 (60.9)	189 (39.1)		399 (82.6)	84 (17.4)		465 (96.3)	18 (3.7)	
Sex ratio (M:F)	112:545	73:306	39:239	0.048§	109:518	3:27	0.134	109:518	3:27	0.217
Extent of surgery				0.047			0.057			0.415
TT	540	323 (59.8)	217 (40.2)		449 (83.1)	91 (16.9)		518 (95.9)	22 (4.1)	
TT + CCND	63	32 (51)	31 (49)		45 (71)	18 (29)		59 (94)	4 (6)	
TT + CCND + LCND	54	24 (44)	30 (56)		42 (78)	12 (22)		50 (93)	4 (7)	
Autotransplantation				< 0.001			< 0.001			0.002
Yes	143	60 (42.0)	83 (58.0)		97 (67.8)	46 (32.2)		129 (90.2)	14 (9.8)	
No	514	319 (62.1)	195 (37.9)		439 (85.4)	75 (14.6)		498 (96.9)	16 (3.1)	
No. of parathyroid glands identified*		3.2(0.1)	3.2(0.1)	0.271‡	3.1(0.1)	3.5(0.5)	0.389‡	3.2(0.5)	3.5(0.2)	0.211‡
PGRIS score				< 0.001			< 0.001			< 0.001
1 or 2	43	11 (26)	32 (74)		24 (56)	19 (44)		36 (84)	7 (16)	
3	186	91 (48.9)	95 (51.1)		140 (75.3)	46 (24.7)		174 (93.5)	12 (6.5)	
4	428	277 (64.7)	151 (35.3)		372 (86.9)	56 (13.1)		417 (97.4)	11 (2.6)	

Values in parentheses are percentages unless indicated otherwise; \*values are mean(s.d.). iPTH, intact parathyroid hormone; TT, total thyroidectomy; CCND, central compartment node dissection; LCND, lateral compartment node dissection; PGRIS, parathyroid glands remaining *in situ*. † $\chi^2$  test, except ‡Mann–Whitney *U* test for independent samples; §unilateral contrast of hypothesis.

**Fig. 2** Rate of permanent hypoparathyroidism according to the ratio of parathyroid autotransplantation in the three parathyroid glands remaining *in situ* (PGRIS) groups

procedure was used to assess the risk factors for postoperative hypocalcaemia, and protracted and permanent hypoparathyroidism. Values are expressed as mean(s.d.). Statistical significance was set at  $P < 0.050$ .

## Results

Some 669 patients fulfilled the inclusion criteria; 12 patients were excluded because of insufficient data (8 with multinodular goitre and 4 with papillary cancer; 5 developed postoperative hypocalcaemia), leaving 657 patients for analysis (Fig. 1).

Thyroidectomy was performed for multinodular goitre in 510 patients (77.6 per cent) and for thyroid cancer in 147 (22.4 per cent). There were 112 men and 545 women, with a mean age of 55.5(14.8) (range 12–86) years.

A mean of 3.1(0.8) parathyroid glands per patient were identified (1 gland, 3.4 per cent; 2 glands, 19.4 per cent; 3 glands, 39.8 per cent; 4 glands, 37.3 per cent). Parathyroid autotransplantation was carried out in 143 patients (21.8 per cent): one gland in 129 patients (19.6 per cent) and two glands in 14 patients (2.1 per cent). The specimen contained identifiable parathyroid tissue in 104 patients (15.8 per cent).

Postoperative hypocalcaemia was observed in 278 patients (42.3 per cent), protracted hypoparathyroidism in 121 (18.4 per cent) and permanent hypoparathyroidism in 30 (4.6 per cent). Some 15 patients who were initially normocalcaemic at 24 h eventually developed protracted hypoparathyroidism. Ninety-one (75.2 per cent) of the 121 patients with protracted hypoparathyroidism recovered

**Table 2** Influence of parathyroid glands preserved *in situ* on the risk of hypocalcaemia and hypoparathyroidism, and serum calcium and intact parathyroid hormone levels after total thyroidectomy

	PGRIS score			P $\ddagger$
	1–2 (n = 43)	3 (n = 186)	4 (n = 428)	
Age (years)				0.141
≤ 45	12 (7)	59 (33.9)	103 (59.2)	
> 45	31 (7)	127 (26.3)	325 (67.3)	
Sex ratio (M:F)	5:38	28:158	79:349	0.377
Hypocalcaemia at 24 h $\dagger$ (n = 278)	32 (74)	95 (51.1)	151 (35.3)	< 0.001
Protracted hypoparathyroidism at 1 month $\ddagger$ (n = 121)	19 (44)	46 (24.7)	56 (13.1)	< 0.001
Permanent hypoparathyroidism $\S$ (n = 30)	7 (16)	12 (6.5)	11 (2.6)	< 0.001
Serum calcium 24 h after surgery (mg/dl)*	7.6(0.9)	7.9(0.8)	8.2(0.8)	< 0.001#
iPTH 24 h after surgery (pg/ml)*	7.4(7.1)	6.5(8.1)	24.3(21.0)	< 0.001#
iPTH at 1 month (pg/ml)*	19.7(23.6)	28(25.7)	37(28.6)	< 0.001#
Extent of surgery				0.004
TT (n = 540)	32 (74)	142 (76.3)	366 (85.5)	
TT + CCND (n = 63)	9 (21)	25 (13.4)	29 (6.8)	
TT + CCND + LCND (n = 54)	2 (5)	19 (10.2)	33 (7.7)	

Values in parentheses are percentages unless indicated otherwise; \*values are mean(s.d.).  $\dagger$ Serum calcium concentration less than 8.0 mg/dl;  $\ddagger$ intact parathyroid hormone (iPTH) level below 13 pg/ml;  $\S$ iPTH concentration less than 13 pg/ml  $\pm$  calcium or vitamin D treatment. PGRIS, parathyroid glands remaining *in situ*; TT, total thyroidectomy; CCND, central compartment node dissection; LCND, lateral compartment node dissection.  $\ddagger$  $\chi^2$  test, except #one-way ANOVA.

after a mean of 117(85) days, delayed from 6 months to 1 year in 12 patients (13 per cent).

### Risk factors for postoperative hypocalcaemia, protracted and permanent hypoparathyroidism

Demographic variables related to the development of postoperative hypocalcaemia were age less than 45 years and female sex. Among surgical variables, extensive surgery and parathyroid autotransplantation resulted in significantly higher rates of hypocalcaemia. About three-quarters of patients in group 1–2 developed postoperative hypocalcaemia (Table 1).

Protracted hypoparathyroidism was associated only with intraoperative variables. Autotransplantation doubled the prevalence of protracted hypoparathyroidism, and a low PGRIS score correlated with a higher prevalence of protracted hypoparathyroidism. The extent of surgery did not reach statistical significance (Table 1).

The rate of permanent hypoparathyroidism was three-fold higher among patients who received autotransplantation (9.8 versus 3.1 per cent;  $P = 0.002$ ) (Table 1), and is shown in relation to autotransplantation for each PGRIS group in Fig. 2. Patients who underwent parathyroid autotransplantation had a significantly lower mean PGRIS score (2.7(0.6) versus 3.8(0.4);  $P < 0.001$ ). None of the remaining variables linked to postoperative hypocalcaemia or protracted hypoparathyroidism was associated with permanent hypoparathyroidism (Table 1). When one parathyroid gland was resected (PGRIS group 3), the prevalence of

protracted and permanent hypoparathyroidism was similar, independent of whether it was autografted or identified in the specimen (25.5 versus 23.7 per cent, and 7.3 versus 5.3 per cent respectively).

Regarding the indication for surgery, postoperative hypocalcaemia was significantly more likely when total thyroidectomy was for carcinoma than for goitre (58.6 versus 39.3 per cent;  $P = 0.031$ ). Nevertheless, permanent hypoparathyroidism rates were similar after thyroidectomy for benign or malignant thyroid disease (4.3 versus 5.6 per cent respectively;  $P = 0.602$ ). Patients ( $n = 63$ ) without lateral dissection who underwent unilateral central neck dissection had a lower proportion of parathyroid glands in the specimen than those who had bilateral lymphadenectomy (14 versus 40 per cent respectively;  $P = 0.032$ ), and a similar rate of parathyroid autotransplantation (40 versus 28 per cent;  $P = 0.419$ ).

In this group of 63 patients who had central, but not lateral, node dissection, no differences were found when hypocalcaemia rates were compared between unilateral and bilateral node dissection (49 versus 48 per cent;  $P = 0.583$ ), or prophylactic and therapeutic node dissection (44 versus 57 per cent;  $P = 0.423$ ).

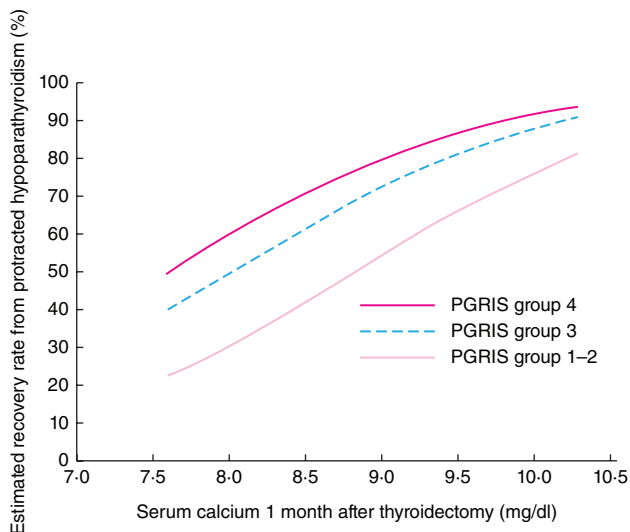
### PGRIS and postoperative parathyroid failure

The PGRIS number correlated with all categories of postoperative parathyroid insufficiency. The lower the PGRIS score the higher the rate of postoperative hypocalcaemia, and protracted and permanent hypoparathyroidism. The

**Table 3** Binomial logistic regression analysis of independent predictors of hypocalcaemia and hypoparathyroidism after total thyroidectomy

Predicted	Wald statistic*	Odds ratio	P
Postoperative hypocalcaemia			
Age ( $\leq 45$ or $> 45$ years)	6.32	0.63 (0.44, 0.90)	0.012
PGRIS score	28.08	0.56 (0.45, 0.67)	<0.001
Protracted hypoparathyroidism			
PGRIS score	28.52	0.56 (0.45, 0.69)	<0.001
Permanent hypoparathyroidism			
PGRIS score	19.29	0.15 (0.37, 0.71)	<0.001
Recovery from protracted hypoparathyroidism			
Serum calcium 1 month after TT	21.52	0.33 (0.21, 0.53)	<0.001
PGRIS score	12.43	0.53 (0.37, 0.75)	<0.001

Values in parentheses are 95 per cent c.i. Binomial logistic regression parameters: age, sex, autotransplantation, extent of surgery and parathyroid glands remaining *in situ* (PGRIS) score. \*Calculated for the variables in the model to determine whether a variable should be removed (higher values retained). TT, total thyroidectomy.



**Fig. 3** Estimated percentage of recovery from protracted hypoparathyroidism according to Parathyroid Glands Remaining *In Situ* (PGRIS) group and the serum calcium concentration ( $[Ca^{2+}]$ , mg/dl) 1 month after total thyroidectomy. Calculated from the binomial logistic regression coefficients:  
 $Z = \log(p/1 - p) = -9.151 + 0.401 \times \text{PGRIS} + 0.989 \times [Ca^{2+}]$

only variable significantly influencing the PGRIS score was the extent of surgery (Table 2).

For the multivariable analysis, age (45 years or less), sex and autotransplantation were coded as dichotomous; the extent of surgery was coded in a correlative low to high scale (1 to 5) and PGRIS in a correlative high to low (4, 3 and 1) scale. The binomial logistic regression model isolated age and PGRIS score as independent predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia, and PGRIS score and serum calcium level at 1 month as the only

independent factors predicting recovery from protracted hypoparathyroidism (Table 3). The estimated recovery rate from protracted hypoparathyroidism, derived from these two variables, ranged from 20 to 90 per cent (Fig. 3).

## Discussion

Since the late 1980s, total thyroidectomy has gained popularity as a surgical option for the management of a variety of thyroid disorders including goitre, malignancy and Graves' disease. As expected, postoperative hypocalcaemia has emerged as the most common early adverse effect of thyroidectomy, eventually progressing to permanent hypoparathyroidism, a complication requiring life-long medical supervision and treatment. Patient's age, sex, preoperative serum calcium level and the extent of surgery are among the main variables traditionally related to postoperative hypocalcaemia<sup>25-29</sup>. The present study largely confirms these previous findings through logistic regression analysis, but identifies the number of parathyroid glands left *in situ* as the key variable overriding the influence of other predictors. In addition, it was found that PGRIS score has a definite impact on the rate of protracted and permanent hypoparathyroidism, whereas the remaining classical variables do not.

In agreement with previous investigations<sup>1,6,9,24</sup>, data presented here confirm that hypocalcaemia after thyroidectomy is caused mainly by a decrease in circulating iPTH resulting from a reduction in functional parathyroid parenchyma, caused by inadvertent parathyroidectomy or parathyroid autografting, and resulting in fewer than four PGRIS. In addition, parathyroid ischaemia must play a role as a cause of low postoperative iPTH concentrations, as,



even in PGRIS group 4, about one-third of patients developed postoperative hypocalcaemia and 2.6 per cent had permanent hypoparathyroidism.

Some investigators have suggested that parathyroid gland identification has no influence on rates of hypocalcaemia<sup>15,30</sup> or even that identification may have an adverse effect<sup>16,31,32</sup>. Concerning autotransplantation, some studies<sup>33–36</sup> reported no association between incidental parathyroidectomy and the development of hypocalcaemia. These retrospective analyses, however, appear to be flawed by the inclusion of conservative surgical procedures and small sample sizes<sup>34,36</sup>. There is a strong argument that failure to identify the parathyroid glands may result in higher rates of inadvertent parathyroidectomy, a clue for lower PGRIS score. In addition, the present results reveal that the PGRIS score is closely related to serum calcium and iPTH concentrations at 24 h and 1 month.

The definition of PGRIS includes parathyroid autotransplantation that was performed liberally in about one-fifth of the present series. In agreement with previously published data<sup>8,15,16,18,22,27,37</sup>, the present study shows that autotransplantation leads to more parathyroid function failure in all categories (hypocalcaemia, protracted and permanent hypoparathyroidism). Therefore, efforts should be made to preserve the parathyroid glands *in situ* regardless of their appearance<sup>17</sup>. Although autotransplantation has proved its efficacy when hyperplastic glands are implanted<sup>4</sup>, direct evidence of the benefit of autografted normal parathyroid tissue is limited to studies with very small numbers who had either total parathyroidectomy and autotransplantation into the pectoralis major<sup>38</sup> or parathyroid autotransplantation into the brachioradialis muscle of the forearm<sup>39</sup>.

It is well established that rates of hypocalcaemia are higher after more extensive surgical procedures<sup>8,9,24,27</sup>. In the present study, total thyroidectomy plus central and/or lateral node dissection resulted in a higher rate of postoperative hypocalcaemia. According to the multivariable analysis, this can be explained by the fact that the PGRIS score was inversely related to the extent of surgery, and emerged as a more powerful variable than the extent of surgery alone. This means that surgeons should take extra care to identify and preserve the parathyroid glands when undertaking central neck dissection. It is worth noting, however, that the extent of surgery plays a minor role in long-term parathyroid failure for two main reasons: first, isolated thyroidectomy (mostly for large goitres) may also result in a low PGRIS score; and second, PGRIS number is a more powerful variable than the indication for surgery.

The present study confirms the previous finding<sup>25</sup> that the serum calcium level at the time protracted hypoparathyroidism is diagnosed is a critical variable influencing the late recovery of parathyroid function: the higher the serum calcium concentration achieved during medical treatment of postoperative hypocalcaemia, the better the chance of parathyroid function recovery. This effect was observed in each PGRIS group and reinforces the concept that post-thyroidectomy parathyroid rest in a normal–high serum calcium environment is a sound strategy to prevent permanent hypoparathyroidism. For optimal outcomes, the parathyroid glands should be identified and preserved *in situ*; autotransplantation should be limited to those accidentally devascularized glands that cannot be preserved. In addition, medical treatment of postoperative hypocalcaemia aiming to maintain a serum calcium level of at least 9.5 mg/dl (parathyroid splinting) appears to help the failing parathyroid parenchyma to recover its function.

## Disclosure

The authors declare no conflict of interest.

## References

- 1 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; **22**: 718–724.
- 2 Bhattacharyya N, Fried MP. Assessment of the morbidity and complications of total thyroidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; **128**: 389–392.
- 3 Abboud B, Sargi Z, Akkam M, Sleilaty F. Risk factors for post-thyroidectomy hypocalcemia. *J Am Coll Surg* 2002; **195**: 456–461.
- 4 Olson JA Jr, DeBenedetti MK, Baumann DS, Wells SA Jr. Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. Results of long-term follow-up. *Ann Surg* 1996; **223**: 472–478.
- 5 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**: 307–320.
- 6 Barczyński M, Cichoń S, Konturek A. Which criterion of intraoperative iPTH assay is the most accurate in prediction of true serum calcium levels after thyroid surgery? *Langenbecks Arch Surg* 2007; **392**: 693–698.
- 7 Grodski S, Serpell J. Evidence for the role of perioperative PTH measurement after total thyroidectomy as a predictor of hypocalcemia. *World J Surg* 2008; **32**: 1367–1373.
- 8 Bergenfelz A, Jansson S, Kristofferson A, Mårtensson H, Reihner E, Wallin G *et al*. Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit

- comprising 3660 patients. *Langenbecks Arch Surg* 2008; **393**: 667–673.
- 9 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; **133**: 180–185.
  - 10 Pesce CE, Shiue Z, Tsai HL, Umbricht CB, Tufano RP, Dackiw AP *et al.* Postoperative hypocalcemia after thyroidectomy for Graves' disease. *Thyroid* 2010; **20**: 1279–1283.
  - 11 Rajinikanth J, Paul MJ, Abraham DT, Ben Selvan CK, Nair A. Surgical audit of inadvertent parathyroidectomy during total thyroidectomy: incidence, risk factors, and outcome. *Medscape J Med* 2009; **11**: 29.
  - 12 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; **16**: 259–265.
  - 13 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; **138**: 1095–1100.
  - 14 Wilson RB, Erskine C, Crowe PJ. Hypomagnesemia and hypocalcemia after thyroidectomy: prospective study. *World J Surg* 2000; **24**: 722–726.
  - 15 Hallgrímsson P, Nordenström E, Almquist M, Bergenfelz AO. Risk factors for medically treated hypocalcemia after surgery for Graves' disease: a Swedish multicenter study of 1157 patients. *World J Surg* 2012; **36**: 1933–1942.
  - 16 Lang BH, Yih PC, 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; **36**: 1300–1306.
  - 17 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; **20**: 1371–1375.
  - 18 Asari R, Passler C, Kaczirek K, Scheuba C, Niederle B. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a prospective study. *Arch Surg* 2008; **143**: 132–137.
  - 19 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; **30**: 1428–1433.
  - 20 El-Sharaky MI, Kahalil MR, Sharaky O, Sakr MF, Fadaly GA, El-Hammadi HA *et al.* Assessment of parathyroid autotransplantation for preservation of parathyroid function after total thyroidectomy. *Head Neck* 2003; **25**: 799–807.
  - 21 Palazzo FF, Sywak MS, Sidhu SB, Barraclough BH, Delbridge LW. Parathyroid autotransplantation during total thyroidectomy – does the number of glands transplanted affect outcome? *World J Surg* 2005; **29**: 629–631.
  - 22 Roh JL, Park JY, Park CI. Total thyroidectomy plus neck dissection in differentiated papillary thyroid carcinoma patients: pattern of nodal metastasis, morbidity, recurrence, and postoperative levels of serum parathyroid hormone. *Ann Surg* 2007; **245**: 604–610.
  - 23 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 Head Neck Surg* 2007; **137**: 654–658.
  - 24 Paek SH, Lee YM, Min SY, Kim SW, Chung KW, Youn YK. Risk factors of hypoparathyroidism following total thyroidectomy for thyroid cancer. *World J Surg* 2013; **37**: 94–101.
  - 25 Sitges-Serra A, Ruiz S, Girvent M, Manjón H, Dueñas JP, Sancho JJ. Outcome of protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Br J Surg* 2010; **97**: 1687–1695.
  - 26 Erbil Y, Barbaros U, Temel B, Turkoglu U, Issever H, Bozbora A *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**: 439–446.
  - 27 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; **24**: 1335–1341.
  - 28 Del Rio L, Castro A, Bernaldez R, Del Palacio A, Giraldez CV, Lecumberri B *et al.* [Parathyroid hormone as a predictor of post-thyroidectomy hypocalcemia.] *Acta Otorrinolaringol Esp* 2011; **62**: 265–273.
  - 29 Sands NB, Payne RJ, Côté V, Hier MP, Black MJ, Tamila M. Female gender as a risk factor for transient post-thyroidectomy hypocalcemia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; **145**: 561–564.
  - 30 Vanderlei FA, Vieira JG, 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; **56**: 168–172.
  - 31 Pfliegerer 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; **91**: 140–146.
  - 32 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; **123**: 2324–2328.
  - 33 Gourgiotis S, Moustafellos P, Dimopoulos N, Papaxoinis G, Baratsis S, Hadjiyannakis E. Inadvertent parathyroidectomy during thyroid surgery: the incidence of a complication of thyroidectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2006; **391**: 557–560.
  - 34 Ondik MP, McGinn J, Ruggiero F, Goldenberg D. Unintentional parathyroidectomy and hypoparathyroidism in secondary central compartment surgery for thyroid cancer. *Head Neck* 2010; **32**: 462–466.

## Preservation of parathyroid glands during total thyroidectomy

- 35 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; **29**: 1539–1543.
- 36 Sasson AR, Pingpank JF Jr, Wetherington RW, Hanlon AL, Ridge JA. Incidental parathyroidectomy during thyroid surgery does not cause transient symptomatic hypocalcemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; **127**: 304–308.
- 37 Kihara M, Miyauchi A, Kontani K, Yamauchi A, Yokomise H. Recovery of parathyroid function after total thyroidectomy: long-term follow-up study. *ANZ J Surg* 2005; **75**: 532–536.
- 38 Funahashi H, Satoh Y, Imai T, Ohno M, Narita T, Katoh M *et al*. Our technique of parathyroid autotransplantation in operation for papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 1993; **114**: 92–96.
- 39 Lo CY, Tam SC. Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy: documentation of graft function. *Arch Surg* 2001; **136**: 1381–1385.