

Predictores de hipocalcemia postquirúrgica tras tiroidectomía total

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2022000400006>

Ortega Beltrá N¹, Martínez Ruiz de Apodaca P², Guallart Doménech F², Cuesta González MT², Dalmau Galofre J²

¹ Servicio de Otorrinolaringología. Hospital General Universitario de Elda. Alicante (España)

² Servicio de Otorrinolaringología. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia (España)

Fecha de recepción: 24/04/2022 - Fecha de aceptación: 11/10/2022

Resumen

Introducción y objetivo: Dado el número creciente de cirugía de tiroides, la incidencia de hipoparatiroidismo postquirúrgico está en aumento. La frecuencia de la hipocalcemia por hipoparatiroidismo tras tiroidectomía total es muy variable según la literatura (0,3-68%). El objetivo principal del presente estudio es analizar los factores bioquímicos, quirúrgicos y demográficos relacionados con un mayor riesgo de hipocalcemia.

Metodología: Se trata de un estudio retrospectivo, sobre un total de 297 pacientes intervenidos de tiroidectomía total en un periodo de 8 años en un hospital terciario. Se analizan datos demográficos, clínicos y bioquímicos, tanto preoperatorios, intraoperatorios como postoperatorios y su relación con la hipocalcemia postquirúrgica.

Resultados: La tasa de hipocalcemia total fue de 40,2%, siendo transitoria en el 26,1%.

Fueron variables estadísticamente significativas la edad ($p=0,04$), la enfermedad de Graves ($p=0,04$), el carcinoma confirmado por anatomía patológica ($p=0,04$), la tiroidectomía en dos tiempos ($p=0,00$), el número de paratiroides trasplantadas ($p=0,00$) y la PTH pre y post-operatorias ($p=0,03$ y $p=0,00$) y el gradiente de PTH ($p=0,00$).

Conclusiones: Este estudio demuestra que hay una serie de factores de riesgo intrínsecos al paciente y al acto quirúrgico capaces de predecir el riesgo de hipocalcemia tras la tiroidectomía total. Posiblemente, la optimización de la técnica quirúrgica podría evitar la aparición de hipocalcemia tras la tiroidectomía total en algunos casos, mientras que en otros, la identificación de dichos factores en el postoperatorio podría permitir la detección temprana y el tratamiento eficaz de estos pacientes. En el presente estudio, la edad, la enfermedad de Graves y el autotrasplante de paratiroides se asociaron con hipocalcemia postquirúrgica; mientras que el carcinoma de tiroides y la tiroidectomía en dos tiempos fueron factores protectores.

Palabras clave: tiroidectomía total, hipocalcemia, hipoparatiroidismo, factores de riesgo.

INTRODUCCIÓN

La tiroidectomía total es una de las cirugías cervicales más frecuentes, con una incidencia creciente en las últimas décadas por el aumento de diagnósticos de patología tiroidea¹⁻³. Una de las complicaciones propias de la cirugía de tiroides es la hipocalcemia por hipoparatiroidismo yatrogénico^{1,2,4-11}. Esta hipofunción puede deberse al daño directo mecánico o térmico, a la devascularización o extirpación inadvertida de las glándulas paratiroides, al edema post-quirúrgico o a las complicaciones hemorrágicas^{1-4,8,9,12}. Tanto el daño directo, como el edema y la devascularización, pueden ser reversibles en el tiempo, lo que explica que el hipoparatiroidismo suela ser transitorio en la mayoría de las ocasiones^{3,8,12}.

Según los últimos datos proporcionados por la Asociación española de cáncer de tiroides (AECAT), el 75% de los casos de hipoparatiroidismo en España se producen como consecuencia de una tiroidectomía total, afectando

a un total de entre 10.200 y 17.300 pacientes. Se trata de la complicación más frecuente tras una tiroidectomía total.

Su frecuencia es muy variable según la literatura, del 0,3% a 68%^{2,7,10-15}. Es difícil la interpretación y comparación de los resultados de los diversos estudios por la falta de consenso internacional. Recientemente, la SEORL-CCC junto con la SEEN, han realizado un consenso donde aportan unas definiciones más concretas, y además, recomendaciones para disminuir el hipoparatiroidismo¹⁶.

Dada su alta incidencia, es de gran importancia estudiar los factores predictores que ayuden a identificar aquellos pacientes con riesgo elevado de hipocalcemia postquirúrgica. El objetivo principal del presente estudio es analizar los factores bioquímicos, quirúrgicos y demográficos relacionados con un mayor riesgo de hipocalcemia postquirúrgica inmediata.



Correspondencia: Noelia Ortega Beltrá (noeliaortegabeltra@gmail.com)

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo, sobre un total de 297 pacientes intervenidos de tiroidectomía total, desde enero del 2011 hasta diciembre del 2018 en un centro hospitalario de tercer nivel.

Se incluyeron todos los pacientes intervenidos de tiroidectomía total, tanto en uno como en dos tiempos, e independientemente del motivo de indicación. Todos los pacientes fueron remitidos desde el Servicio de Endocrinología del propio centro, tras un estudio completo. En cada uno de ellos se realizó por parte del Servicio de Otorrinolaringología el protocolo habitual: anamnesis completa, palpación cervical y laringoscopia para valorar la movilidad de las cuerdas vocales.

En este estudio, la hipocalcemia postquirúrgica se define como calcio sérico $<8,5$ mg/dL y/o aparición de síntomas propios de la hipocalcemia. Se define el hipoparatiroidismo como la presencia de hipocalcemia con unos niveles de PTH bajos o inadecuadamente normales, siendo esta permanente si dicha situación perdura más de 12 meses.

Se recogieron datos demográficos, clínicos y bioquímicos, tanto preoperatorios, intraoperatorios como postoperatorios de cada paciente a través de las historias clínicas. Se recogieron datos de los partes quirúrgicos incluyendo el número de cirugías realizadas (1 ó 2 tiempos), el número de paratiroides observadas y respetadas y también las paratiroides autotrasplantadas, la presencia de extensión tiroidea intratorácica y la asociación de otros procedimientos quirúrgicos a la tiroidectomía como vaciamientos ganglionares. Dentro de los parámetros bioquímicos recogidos destacan: la PTH, el calcio corregido con albúmina y vitamina D preoperatorios; el fósforo postoperatorio, el calcio postoperatorio corregido con albúmina a las 6 y 24 horas, y la PTH postoperatoria a las 24 horas tras la tiroidectomía total. Por último, en cuanto a los factores relacionados con el paciente y su enfermedad incluimos la edad, el género, la enfermedad de Graves o el carcinoma confirmado por anatomía patológica.

El autoanalizador empleado para la determinación de los niveles de PTH fue Cobas® 6000 Series system de Roche-Hitachi. El rango normal para esta prueba es entre 15 y 65 pg/mL. Para la determinación tanto del calcio como de la vitamina D séricos se utilizó la técnica de la espectrofotometría.

El análisis de los datos se llevó a cabo con el software R versión 3.6.2. Todas las variables se sometieron a test de normalidad. Se utilizó el test "t de Student" para comparar variables continuas paramétricas, el test "U de Mann-Whitney" para variables continuas no paramétricas y el test χ^2 para proporciones, considerando significativo un valor $p < 0,05$. Se presenta los datos en porcentajes y promedios con sus respectivas desviaciones estándar y rangos. Para el análisis del tamaño del efecto basado en diferencias entre grupos se utilizó la d de Cohen y la Odds Ratio (OR). Para simplificar la exposición gráfica de los datos se han utilizado tablas e histogramas. Se muestra una tabla con los factores de riesgo analizados (tabla 1).

RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron un total de 297 pacientes sometidos a tiroidectomía total, siendo la gran mayoría mujeres (81,5%), con una edad media de $54,2 \pm 14,2$ años [17-90]. A 44 pacientes se les realizó una tiroidectomía total en 2 tiempos y además 40 de ellos se sometieron a un vaciamiento cervical. Más de la mitad de

los procedimientos se realizaron por enfermedad benigna (64%), y de ellos, el 32% con hiperfunción tiroidea prequirúrgica (52 con tirotoxicosis y 43 con hipertiroidismo subclínico). De los pacientes incluidos en la presente muestra, 16 pacientes tenían documentado una imagen radiológica de bocio intratorácico. De los pacientes con confirmación diagnóstica de cáncer (33%), 92 casos correspondieron al subtipo diferenciado y 6 casos a carcinoma medular.

El análisis estadístico mostró diferencias significativas entre la hipocalcemia y la edad ($p=0,04$), la enfermedad de Graves ($p=0,04$), el carcinoma confirmado por anatomía patológica ($p=0,04$), la tiroidectomía en dos tiempos ($p=0,00$), el número de paratiroides trasplantadas ($p=0,00$), la PTH preoperatoria y postoperatoria a las 24h ($p=0,03$ y $p=0,00$) y el gradiente de PTH ($p=0,00$). En cambio, no se demostró relación significativa con el género ($p=0,22$), el nivel de calcio preoperatorio ($p=0,54$), la vitamina D preoperatoria ($p=0,24$), el bocio con extensión intratorácica ($p=0,61$), la disección ganglionar cervical ($p=0,33$) ni el número de paratiroides observadas durante la cirugía ($p=0,99$) (tabla 2).

Se registraron un total de 187 complicaciones relacionadas con la cirugía tiroidea en 154 pacientes. Con gran diferencia, la complicación más frecuente fue el hipoparatiroidismo con un 65%.

El 40,2% de los pacientes intervenidos de tiroidectomía total desarrolló hipocalcemia en el postoperatorio (figura 1). De los pacientes con hipocalcemia, 43 recuperaron los niveles de calcio en los primeros 3 meses, 22 en los siguientes 3 meses y finalmente 13 a partir del sexto mes de seguimiento. Por lo tanto, el total de pacientes con hipocalcemia transitoria fue de 78 casos (26,1%) y los restantes pacientes que no recuperaron tras 12 meses de seguimiento fueron catalogados como hipocalcemia permanente con un total de 42 casos (14,1%) (figura 2). Ningún caso de hipocalcemia se pudo atribuir al síndrome de hueso hambriento.

DISCUSIÓN

Según los últimos datos proporcionados por la Asociación Española de Cáncer de Tiroides (AECAT), el 75% de los casos de hipoparatiroidismo en España se producen como consecuencia de una tiroidectomía total, afectando a un total de entre 10.200 y 17.300 pacientes. Se trata de la complicación más frecuente tras una tiroidectomía total.

Tabla 1. Factores de riesgo analizados en relación con la hipocalcemia

Factores bioquímicos	-Ca preoperatorio -PTH preoperatoria -Vitamina D preoperatoria -PTH postoperatoria -Gradiente PTH (% de descenso)
Factores intraoperatorios	-Tiroidectomía en 1 o 2 tiempos -Vaciamiento ganglionar -Nº paratiroides observadas -Nº paratiroides autotrasplantadas
Factores relacionados con el paciente y enfermedad	-Edad -Género -Hiperfunción tiroidea -Bocio con extensión intratorácica -Diagnóstico definitivo AP

Tabla 2. Resumen del análisis estadístico de los factores en relación con la hipocalcemia inmediata

	Normocalcemia	Hipocalcemia	Valor p	Magnitud del efecto *
Edad (años)	55,3	52,7	rl (p = 0,04)	r = 0,116 IC (0,002 - 0,227) p = 0,04
Enfermedad de Graves	13 (40,6%)	19 (59,4%)	χ^2 (p = 0,04)	OR = 2,23 IC (1,05 - 4,70) p = 0,03
Cáncer tiroideo diagnóstico AP	66 (61,7%)	32 (38,3%)	χ^2 (p = 0,04)	OR = 0,58 IC (0,35 - 0,96) p = 0,03
Tiroidectomía total en 2 tiempos	39 (84,8%)	7 (15,2%)	χ^2 (p = 0,00)	OR = 0,22 IC (0,09 - 0,50) p = 0,00
Autotrasplante de paratiroides	14 (31,1%)	31 (68,9%)	χ^2 (p = 0,00)	OR = 4,95 IC (2,37 - 10,32) p = 0,00
PTH preoperatoria (pg/ml)	55,2	39,1	t (p = 0,03)	Cohen's d: 0,89 IC (0,01 - 1,77)
PTH postoperatoria (pg/ml)	37,2	8,7	u (p = 0,00)	Cohen's d: 2,59 IC (2,19 - 2,99)
Gradiente PTH (%)	31,2	73,1	u (p = 0,00)	Cohen's d: -1,57 IC (-2,52 - -0,63)
Género femenino	139 (57,4%)	103 (42,6%)	χ^2 (p = 0,22)	
Calcio preoperatorio	9,4	9,5	u (p = 0,54)	
Vitamina D preoperatoria	28,2	23,3	t (p = 0,24)	
Extensión intratorácica	8 (50%)	8 (50%)	χ^2 (p = 0,61)	
Dissección ganglionar	27 (67,5%)	13 (32,5%)	χ^2 (p = 0,33)	
Paratiroides observadas	2,5	2,5	u (p = 0,99)	

* OR calculada sobre la tasa de hipocalcemia postquirúrgica general.

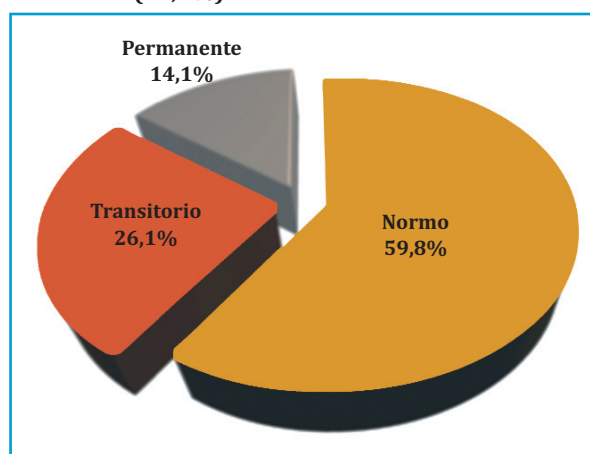
rl: regresión lineal; r: coeficiente de correlación de Pearson; t: prueba T-Student; u: prueba de U de Mann-Whitney; χ^2 : prueba de Chi².

Ningún factor prevé por sí solo la hipocalcemia posttiroidectomía total con exactitud. Se trata más bien, de varios factores que interaccionan entre sí, con gran probabilidad de predecir hipocalcemia de manera conjunta. Por ese motivo, existe una gran discordancia en la literatura. Algunos autores plantean como posibles factores de riesgo el hecho de completar una tiroidectomía total en un paciente previamente intervenido de una hemitiroidectomía, debido a la distorsión de la anatomía y el difícil reconocimiento de las paratiroides^{14,17}.

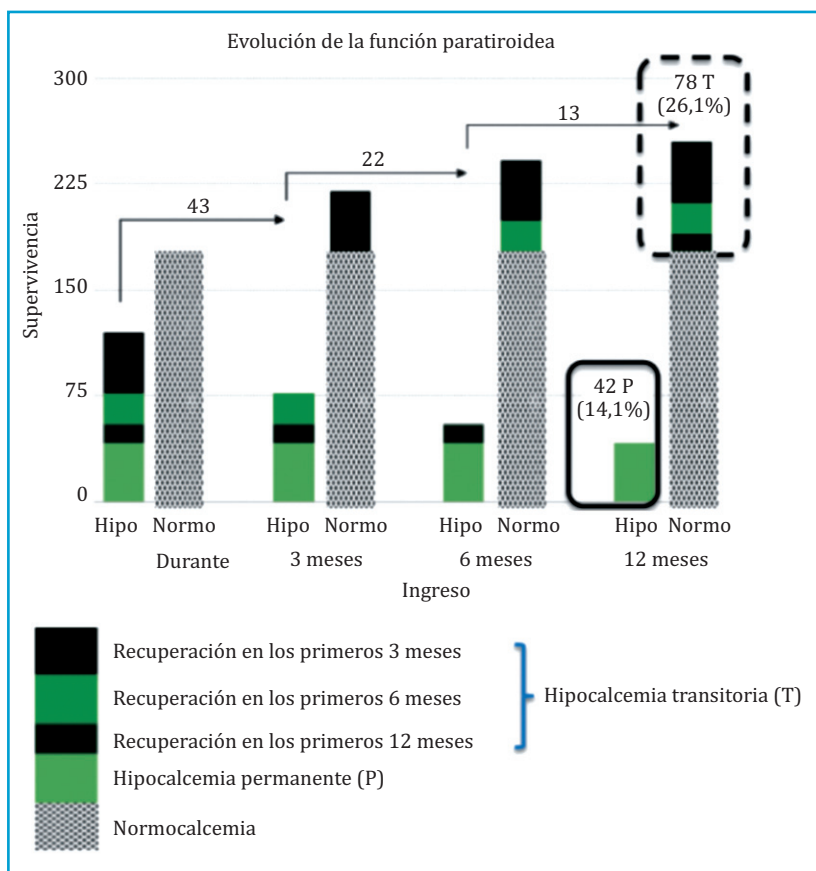
La prevalencia de la hipocalcemia transitoria, es decir, dura menos de 6-12 meses, oscila entre el 10% y el 40%; mientras que la permanente, presente más allá de 6-12 meses, varía del 0,12% al 16,2%, según la literatura^{1,3,4,14,18}. Díez et al. publicó en el 2019 una prevalencia de hipoparatiroidismo al alta tras tiroidectomía total del 48%, de los cuales el 52,5% recuperaron en los primeros 3-6 meses¹². En el presente estudio, la tasa de hipocalcemia total fue de 40,2%, recuperando la función paratiroidea el 54,2% los primeros 6 meses. Tanto la transitoria (26,1%) como la permanente (14,1%), se ajustan a lo descrito en la literatura internacional. Por este motivo, es de gran importancia estudiar los factores predictores que ayuden a identificar aquellos pacientes con riesgo elevado de hipoparatiroidismo postquirúrgico.

El promedio de PTH a las 24 horas fue 24,6±17,9 pg/mL [3-78]. Los pacientes con hipocalcemia postoperatoria tuvieron niveles medios más bajos de PTH a las

Figura 1. Tasas de hipocalcemia permanente (14,1%) y transitoria (26,1%) de la muestra



24h (8,7 pg/mL) en comparación con los normocalcémicos que obtuvieron 37,2 pg/mL de media (p=0,00). La PTH ha sido ampliamente estudiada como factor predictor de hipocalcemia en la literatura. Algunos estudios proponen el gradiente o porcentaje de descenso del nivel de PTH desde el período preoperatorio al postoperatorio, mientras que otros un único nivel de PTH intraoperatorio o postoperatorio algún tiempo después de la

Figura 2. Evolución de la función paratiroidea en 1 año de seguimiento

El 54,2% de los pacientes con hipocalcemia recuperaron la función paratiroidea en los primeros 6 meses.

cirugía. En el presente estudio el mayor tamaño del efecto lo presenta la PTH postoperatoria (Cohen's d: 2.59), con la ventaja además de presentar un menor coste, pues no precisa de la PTH preoperatoria.

En cuanto a la totalización de la hemitiroidectomía en un segundo tiempo, en el presente estudio la relación encontrada es protectora, de modo que aquellos pacientes intervenidos en un solo tiempo tienen mayor probabilidad (4,55 veces mayor) de hipocalcemia transitoria ($p=0,00$), coincidiendo con el estudio de Díez¹². Mientras que no existe relación significativa entre la tiroidectomía totalizada en un segundo tiempo quirúrgico y la hipocalcemia permanente ($p=0,29$). Este hecho podría explicarse por el edema y la devascularización paratiroidea reversibles causadas por la cirugía, permitiendo un segundo tiempo quirúrgico su recuperación.

Por otro lado, también se han propuesto la cirugía por cáncer de tiroides^{17,19,20} o por enfermedad de Graves^{17,20} y el vaciamiento cervical asociado¹⁴ como posibles factores de riesgo. En cambio otros estudios no han encontrado una asociación significativa¹¹. En el estudio de Díez et al., la presencia de metástasis ganglionares fue un pre-

dictor negativo de la recuperación paratiroidea en pacientes con cáncer de tiroides²¹.

En el presente estudio, se halla una relación significativa protectora con el carcinoma confirmado por anatomía patológica, probablemente porque de los casos sospechosos de malignidad se encarga un equipo quirúrgico más experimentado. En cuanto a la enfermedad de Graves, existe una relación significativa directa, probablemente por la fibrosis debida a la tiroiditis, presentando dichos pacientes 2,23 veces más riesgo de hipocalcemia. Por otro lado, no existe relación significativa con el vaciamiento ganglionar.

Es razonable pensar que el hecho de preservar al menos una glándula paratiroides podría mantener la función normal, e incluso en caso de que disminuyera, podría tratarse de una hipocalcemia transitoria^{22,23}; pero en diversos estudios, incluido el presente estudio, no se ha podido demostrar significativamente que la observación y preservación de más de dos paratiroides prevenga la hipocalcemia^{14,24}.

En algunos estudios, el autotrasplante de glándulas removidas, podría disminuir la incidencia de hipocalcemia¹¹; sin embargo, en el presente estudio dicha asociación es inversa, de modo que en aque-

llos pacientes que se han autotrasplantado una o más glándulas, han tenido mayor riesgo de hipocalcemia alta (4,95 veces más), pero dicha relación no fue significativa en cuanto a la hipocalcemia permanente. Esto está de acuerdo con otros estudios que muestran que el autotrasplante de paratiroides no garantiza la recuperación de la función paratiroidea^{7,12,18,24}.

CONCLUSIONES

Dado el número creciente de cirugía de tiroides en todo el mundo, la hipocalcemia está asumiendo una importancia cada vez mayor y aumentando la carga de enfermedad en la población. Una comprensión más precisa de los factores de riesgo ayudaría a una mejor predicción del riesgo de hipocalcemia postquirúrgica.

Los factores relacionados directamente con la hipocalcemia postquirúrgica fueron la edad, la enfermedad de Graves, el número de paratiroides trasplantadas, la PTH preoperatoria y postoperatoria a las 24 h y el gradiente de PTH; mientras que el carcinoma confirmado por anatomía patológica y la tiroidectomía en dos tiempos estuvieron inversamente relacionadas.



Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Filho EBY, Machry RV, Mesquita R, Schefel RS, Maia AL. The timing of parathyroid hormone measurement defines the cut-off values to accurately predict postoperative hypocalcemia: a prospective study. *Endocrine*. 2018;61(2). doi:10.1007/s12020-018-1601-9.
- Păduraru DN, Ion D, Carsote M, Andronic O, Bolocan A. Post-thyroidectomy hypocalcemia - Risk factors and management. *Chir*. 2019;114(6). doi:10.21614/chirurgia.114.6.704.
- Mordojevich R G, Lavín G M, Ávalos J N. Medición de niveles de parathormona como predictor de hipocalcemia sintomática en el post-operatorio precoz de tiroidectomía total. *Rev Chil cirugía*. 2015;67(2). doi:10.4067/s0718-40262015000200006.
- Coimbra C, Monteiro F, Oliveira P, Ribeiro L, de Almeida MG, Condé A. Hipoparatiroidismo tras tiroidectomía: factores predictivos. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2017;68(2):106-111. doi:10.1016/j.otorri.2016.06.008.
- Papanastasiou A, Sapalidis K, Mantalobas S, et al. Design of a predictive score to assess the risk of developing hypocalcemia after total thyroidectomy. A retrospective study. *Int J Gen Med*. 2019;12. doi:10.2147/IJGM.S204795.
- Aluffi P, Aina E, Bagnati T, Toso A, Pia F. Factores pronósticos de hipoparatiroidismo definitivo tras tiroidectomía total. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2008;59(7). doi:10.1016/S0001-6519(08)75550-X.
- Eismontas V, Slepavicius A, Janusonis V, et al. Predictors of postoperative hypocalcemia occurring after a total thyroidectomy: Results of prospective multicenter study. *BMC Surg*. 2018;18(1). doi:10.1186/s12893-018-0387-2.
- Díez Alonso M, Sánchez López JD, Sánchez-Seco Peña MI, et al. Serum PTH levels as a predictive factor of hypocalcaemia after total thyroidectomy. *Cirugía Española (English Ed)*. 2009;85(2). doi:10.1016/s2173-5077(09)70122-x.
- Reddy AC, Chand G, Sabaretnam M, et al. Prospective evaluation of intra-operative quick parathyroid hormone assay as an early predictor of post thyroidectomy hypocalcaemia. *Int J Surg*. 2016;34. doi:10.1016/j.ijssu.2016.08.010.
- Mazotas IG, Wang TS. The role and timing of parathyroid hormone determination after total thyroidectomy. *Gland Surg*. 2017;6. doi:10.21037/gs.2017.09.06.
- Lombardi CP, Raffaelli M, Princi P, et al. Early prediction of postthyroidectomy hypocalcemia by one single iPTH measurement. *Surgery*. 2004;136(6). doi:10.1016/j.surg.2004.06.053.
- Díez JJ, Anda E, Sastre J, et al. Prevalence and risk factors for hypoparathyroidism following total thyroidectomy in Spain: a multicentric and nationwide retrospective analysis. *Endocrine*. 2019;66(2). doi:10.1007/s12020-019-02014-8.
- Barquero-Melchor H, Delgado-Rodríguez MJ, Juantá-Castro J. Hipocalcemia e hipoparatiroidismo post-tiroidectomía TT - Hipocalcemia and hypoparathyroidism after thyroidectomy. *Acta Med Costarric*. 2015;57(4).
- Grodski S, Farrell S. Early postoperative PTH levels as a predictor of hypocalcaemia and facilitating safe early discharge after total thyroidectomy. *Asian J Surg*. 2007;30(3). doi:10.1016/S1015-9584(08)60019-6.
- Kamer E, Unalp HR, Erbil Y, Akguner T, Issever H, Tarcan E. Early prediction of hypocalcemia after thyroidectomy by parathormone measurement in surgical site irrigation fluid. *Int J Surg*. 2009;7(5). doi:10.1016/j.ijssu.2009.07.006.
- Castro A, Oleaga A, Parente Arias P, Paja M, Gil Carcedo E, Álvarez Escolá C. Resumen ejecutivo del documento de consenso SEORL CCC-SEEN sobre hipoparatiroidismo posttiroidectomía. *Endocrinol Diabetes y Nutr*. 2019;66(7). doi:10.1016/j.endinu.2019.03.015.
- Scurry WC, Beus KS, Hollenbeak CS, Stack BC. Perioperative parathyroid hormone assay for diagnosis and management of postthyroidectomy hypocalcemia. *Laryngoscope*. 2005;115(8):1362-1366. doi:10.1097/01.MLG.0000166699.23264.37.
- Edafe O, Balasubramanian SP. Incidence, prevalence and risk factors for post-surgical hypocalcaemia and hypoparathyroidism. *Gland Surg*. 2017;6. doi:10.21037/gs.2017.09.03.
- Payne RJ, Tewfik MA, Hier MP, et al. Benefits resulting from 1- and 6-hour parathyroid hormone and calcium levels after thyroidectomy. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2005;133(3):386-390. doi:10.1016/j.otohns.2005.02.021.
- Warren FM, Andersen PE, Wax MK, Cohen JL. Intraoperative parathyroid hormone levels in thyroid and parathyroid surgery. *Laryngoscope*. 2002;112(10). doi:10.1097/00005537-200210000-00031.
- JJ D, E A, J S, et al. Recovery of parathyroid function in patients with thyroid cancer treated by total thyroidectomy: An analysis of 685 patients with hypoparathyroidism at discharge of surgery. *Endocrinol diabetes y Nutr*. 2021;68(6). doi:10.1016/J.ENDIEN.2021.10.009.
- 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(4):307-320. doi:10.1002/BJS.9384.
- Lorente-Poch L, Sancho JJ, Ruiz S, Sitges-Serra A. Importance of in situ preservation of parathyroid glands during total thyroidectomy. *Br J Surg*. 2015;102(4). doi:10.1002/BJS.9676.
- Kihara M, Miyauchi A, Kontani K, Yamachi A, Yokomise H. Recovery of parathyroid function after total thyroidectomy: long-term follow-up study. *ANZ J Surg*. 2005;75(7):532-536. doi:10.1111/J.1445-2197.2005.03435.X.