

Notas Clínicas

Paratiroidectomía por hiperparatiroidismo primario guiada por fluorescencia con verde de indocianina

Indocyanine green fluorescence-guided primary hyperparathyroidism parathyroidectomy

Gila Bohórquez A¹, Suárez Grau JM¹, Gómez Menchero J¹, Guadalajara Jurado JF²

¹Hospital General Básico de Riotinto. Minas de Riotinto. Huelva.

²332

RESUMEN

Introducción: la utilidad de la fluorescencia en cirugía es un fenómeno expansivo en los últimos años, constituyendo un gran impulso a la revolución tecnológica en el campo quirúrgico con nuevos dispositivos que se adaptan a dicho procedimiento tanto en el campo laparotómico, laparoscópico y robótico. La cirugía guiada por fluorescencia en el campo de la cirugía endocrina igualmente está ligada a esta expansión con numerosos trabajos que describen su uso en la cirugía de las glándulas tiroideas, paratiroides y suprarrenal, si bien, con baja evidencia en los mismos. Entre las áreas donde más se emplea, destacan el uso de la fluorescencia con verde de indocianina en cirugía suprarrenal, la identificación y predicción de la perfusión paratiroidea con verde de indocianina, y la autofluorescencia de las glándulas paratiroides. Evaluamos la facilidad y la utilidad de la angiografía por fluorescencia con verde de indocianina para la localización intraoperatoria de las glándulas paratiroides.

Métodos: la angiografía por fluorescencia verde de indocianina se realizó durante dos paratiroidectomías por hiperparatiroidismo primario. El verde de indocianina se administró por vía intravenosa utilizando un sistema de obtención de imágenes por fluorescencia.

Resultados: en los dos pacientes se pudo completar la técnica con éxito, corroborando que los adenomas paratiroides extirpados correspondían con los localizados preoperatoriamente y con un análisis anatómico-patológico posterior. Los niveles de parathormona (PTH) se normalizaron en el análisis posterior a la cirugía.

Conclusión: la angiografía con verde de indocianina capacita a los cirujanos para identificar rápidamente las glándulas paratiroides con un riesgo mínimo, siendo una técnica fácilmente reproducible y económica.

Palabras clave: paratiroides, verde de indocianina, ICG, hiperparatiroidismo.

CORRESPONDENCIA

Antonio Gila Bohórquez
Hospital General Básico de Riotinto
21660 Minas de Riotinto (Huelva)
antoniogilabohorquez@gmail.com

XREF

ABSTRACT

Introduction: the usefulness of fluorescence in surgery has been an expansive phenomenon in recent years, constituting a great impetus

CITA ESTE TRABAJO

Gila Bohórquez A, Suárez Grau JM, Gómez Menchero J, Guadalajara Jurado JF. Paratiroidectomía por hiperparatiroidismo primario guiada por fluorescencia con verde de indocianina. Cir Andal. 2020;31(3):326-29. DOI: 10.37351/2020313.15

to the technological revolution in the surgical field with new devices that adapt to this procedure in the laparotomic, laparoscopic and robotic fields. Fluorescence-guided surgery in the field of endocrine surgery is also linked to this expansion with numerous works that describe its use in surgery of the thyroid, parathyroid, and adrenal glands, although with little evidence in them. Among the areas where it is most used, the use of indocyanine green fluorescence in adrenal surgery, the identification and prediction of parathyroid perfusion with indocyanine green, and autofluorescence of the parathyroid glands stand out. We evaluated the ease and utility of indocyanine green fluorescence angiography for intraoperative localization of the parathyroid glands.

Methods: indocyanine green fluorescence angiography was performed during two parathyroidectomies due to primary hyperparathyroidism. Indocyanine green was administered intravenously using a fluorescence imaging system.

Results: in both patients the technique could be successfully completed, corroborating that the excised parathyroid adenomas corresponded with those located preoperatively and with a later anatomic-pathological analysis. Parathyroid hormone (PTH) levels were normalized in the post-surgery analysis.

Conclusion: Indocyanine green angiography enables surgeons to quickly identify the parathyroid glands with minimal risk, making it a technically reproducible and inexpensive technique.

Keywords: parathyroid, indocyanine green, ICG, hyperparathyroidism.

INTRODUCCIÓN

La fluorescencia es la propiedad óptica de aquellos materiales que presentan luminiscencia a la excitación por radiaciones de determinado espectro electromagnético. Su aplicación en el ámbito quirúrgico nos permite visualizar estructuras no objetivadas por el ojo humano así como evaluar procesos metabólicos o la perfusión de un tejido, tras la administración de un fluoróforo, usando luz del espectro adecuado y cámaras con filtros espectrales determinados.

El verde de indocianina (indocyanine green o ICG) es el más ampliamente utilizado en Cirugía. Se trata de un trazador hidrosoluble estéril de 775 daltons desarrollado por Kodak en 1955 y aprobado para uso clínico por la FDA desde 1959. Al absorber la luz del espectro infrarrojo cercano se excita y emite fluorescencia en torno a los 820 nm de longitud de onda. Tras su inyección intravenosa es depurado por el hígado sin metabolizarse y sin apenas absorción tisular, eliminándose por vía biliar en aproximadamente 8 minutos, según vascularización y función hepáticas. Si éste se inyecta fuera del torrente sanguíneo drena por vía linfática unido a proteínas. La dosis tóxica descrita es de >5 mg/kg. Escasos efectos adversos (1,5/1.000 pacientes) estando relacionados con reacciones de hipersensibilidad. Su uso está contraindicado en pacientes alérgicos al yodo por presentar yoduro de sodio.

El verde de indocianina se ha utilizado en medicina desde el siglo pasado para la medición del gasto cardíaco así como para estudiar los vasos retinianos o medir la reserva funcional hepática. Su uso en cirugía se ha ampliado y difundido en los últimos años.

La cirugía endocrina guiada por fluorescencia se encuentra en ese marco de expansión tecnológica con, cada vez, más trabajos publicados que describen su uso en cirugía de las glándulas tiroideas, paratiroides y suprarrenal¹.

En nuestro caso, describimos su uso en el manejo quirúrgico del hiperparatiroidismo primario. El hiperparatiroidismo primario (HPTP) se debe a la proliferación benigna de una o más glándulas paratiroides que conducen a la secreción excesiva de la hormona paratiroidea (PTH). En general, se limita a un sólo adenoma, pero la enfermedad multiglandular se produce en 10% a 15% de los pacientes.

La resección quirúrgica es el único tratamiento definitivo, pero la localización preoperatoria e intraoperatoria exitosa de una glándula paratiroidea errante puede ser un desafío debido a su ubicación variable².

Las modalidades de localización preoperatoria clásica son la ecografía y la gammagrafía nuclear. La fidelidad de estas técnicas puede variar según el paciente y la institución, lo que ha llevado al desarrollo y la utilización de la tomografía computarizada (TC)³, la tomografía de foton-emisión única (SPECT) y los protocolos de resonancia magnética (RMN) para alta resolución. Estas imágenes detalladas pueden proporcionar información valiosa en pacientes con análisis de sestamibi negativos o en casos de re-intervención quirúrgica por hiperparatiroidismo persistente; sin embargo, su mayor costo limita su amplia aplicabilidad. La sensibilidad para la detección de glándulas paratiroides con estos estudios es muy variable y puede depender de la institución o el Hospital que la realice⁴. La localización exitosa permite una disección centrada y eficiente, evita la necesidad de exploración rutinaria de cuatro glándulas y disminuye el riesgo de lesión bilateral recurrente del nervio laríngeo. Por el contrario, hay muy pocos métodos para la localización intraoperatoria de las glándulas paratiroides⁵.

El sestamibi intraoperatorio, el cual usa una sonda gamma, ha sido ampliamente utilizado, si bien, es tedioso para el paciente pues lo expone a una mayor radiación, por lo que su uso, ha decrecido. Otros agentes fluorescentes, como el ácido aminolevulínico y el azul de metileno, también se han utilizado con éxito variable⁶. Con las técnicas actuales disponibles, el cirujano utiliza el análisis de la hormona paratiroidea intraoperatoria (niveles de PTH) y las secciones congeladas para confirmar que se han resecado todas las glándulas paratiroides anormales⁷.

Basándose en las propiedades de biodistribución y excreción del colorante, ICG ha tomado la vanguardia en la cirugía guiada por fluorescencia para, entre otras muchas funcionalidades, la colangiografía, la evaluación de perfusión de gastrointestinal, la realización de anastomosis, el mapeo de ganglios linfáticos en tiempo real y la adrenalectomía, todo ello sin el uso de radiación ionizante⁸. Debido a que la glándula paratiroidea es un órgano endocrino hipervascularizado, se establece que la angiografía por fluorescencia ICG ayudará a la localización y resección de adenomas paratiroides.

La administración intravenosa de ICG para la visualización de las glándulas paratiroides se describió por primera vez en 2015 en un modelo de animal canino. Posteriormente, en ese año, el uso de ICG en dos pacientes más⁹. Los grupos quirúrgicos han analizado la utilidad del ICG en la identificación de las glándulas paratiroides

durante la paratiroidectomía y la preservación de la paratiroides durante la tiroidectomía total.

ICG es un agente no selectivo que no se dirige específicamente al parénquima paratiroideo; sin embargo, debido a que las glándulas reciben sustancialmente más flujo sanguíneo que el tejido adyacente, emiten una fuerte señal fluorescente que delimita los bordes de la glándula¹⁰.

Presentamos dos casos clínicos de hiperparatiroidismo primario a los que se realiza paratiroidectomía de una de las glándulas por adenoma de las mismas, utilizando para su identificación ICG.

MATERIAL Y MÉTODOS

Presentamos dos casos clínicos a los que se realiza paratiroidectomía selectiva de una de las glándulas paratiroides teniendo ambos casos como diagnóstico de sospecha, adenoma paratiroideo. Ambos casos de mediana edad (53 y 58 años), sin antecedentes de interés y con una clínica evaluada por el Servicio de Endocrinología quienes, inicialmente, tras la realización de una gammagrafía y ecografía cervical, así como una analítica de perfil tiroideo, diagnostican ambos pacientes con HPTP.

Ambas intervenciones fueron realizadas por el mismo equipo quirúrgico en nuestro centro hospitalario. Los dos pacientes se sometieron, durante la intervención, mediante la óptica de la torre de abordaje laparoscópico, a imágenes de fluorescencia intraoperatoria utilizando ICG así como el sistema de imágenes por fluorescencia endoscópica nombrado anteriormente el cual se utilizó de forma extracorpórea para los propósitos de este estudio.

Se accedió a las glándulas paratiroides a través de una incisión de Kocher estándar. Los músculos pretiroideos se rechazaron lateralmente y la glándula tiroidea se movilizó para identificar la glándula paratiroidea afectada. Después de objetivar y exponer la lesión sospechosa mediante visualización directa del cirujano (una glándula paratiroidea aumentada de tamaño con respecto al resto y coincidente en localización con la prueba radiológica ecográfica realizada preoperatoriamente), el anestesista administró 3 mg de ICG (2,5 mg / ml de ICG disuelto en agua estéril) como bolo intravenoso, utilizando posteriormente la óptica de laparoscopia diseñada para captar la fluorescencia del ICG administrado. Los adenomas paratiroides expuestos exhibieron un aumento fluorescente tras un minuto de la inyección. Después de confirmar la fluorescencia con ICG, se ligó el pedículo vascular de la glándula paratiroidea y se envió la muestra para su confirmación histopatológica.

DISCUSIÓN

A pesar de los avances en las técnicas preoperatorias para la localización de las glándulas paratiroides¹², la identificación correcta de las paratiroides anormales sigue siendo un desafío. Los análisis clásicos, como los cambios intraoperatorios en los niveles de PTH y las secciones congeladas, son útiles para la confirmación, pero consumen mucho tiempo y no se pueden realizar hasta después de la extracción de la pieza. Las innovaciones en la localización intraoperatoria pueden mejorar la eficacia de la paratiroidectomías. En este trabajo, mostramos que la angiografía por fluorescencia ICG puede ser una



Figura 1

Imagen del adenoma de paratiroides, en uno de los pacientes, una vez administrado el producto de verde de indocianina (ICG). Se aprecia marcada vascularización de la misma y, por tanto, mayor captación fluorescente a través de la óptica ideada para ello.

técnica útil y segura para ayudar en la localización intraoperatoria de los adenomas paratiroides durante la paratiroidectomía. ICG se está utilizando como un marcador en la evaluación de la perfusión de tejidos y órganos en muchas áreas de la medicina. La longitud de onda específica de la luz necesaria para la excitación del agente fluorescente es generada por una fuente de luz infrarroja cercana que está conectada directamente a una cámara. Y es ésta cámara de video digital la que permite que la absorción de la fluorescencia emitida por ICG se grabe en tiempo real, lo que significa que la perfusión se puede evaluar y documentar de inmediato.

El ICG en cirugía endocrina, y tras la publicación de varias revisiones sistemáticas en relación al presente campo, podría considerarse como una técnica segura y eficaz, cuya dosis ideal a administrar recomendada es de entre 3-5 mg, tanto en cirugía suprarrenal como tiroidea, pudiéndose repetir la administración en diversas ocasiones si se precisa.

El ICG en cirugía endocrina cervical manifiesta una fluorescencia paratiroidea claramente superior a la tiroidea y visible desde los 30-60 segundos hasta los casi 20 minutos tras la infusión. El paciente joven así como los niveles elevados de calcemia preoperatoria y un elevado tamaño glandular se podrían correlacionar con mayor hiperfluorescencia paratiroidea. De hecho se correlaciona, de forma directamente proporcional, la función paratiroidea postoperatoria con la hiperfluorescencia. La presencia de al menos una glándula paratiroidea bien vascularizada podría evitar la hipofunción postoperatoria pudiendo ser innecesarios los controles analíticos postoperatorios y el tratamiento profiláctico.

En relación a estudios previos con otros productos, éstos, han perseguido el mismo objetivo que ICG. El uso de ácido aminolevulínico, un fotosensibilizador oral, ha sido descrito por Probst *et al.* El ácido aminolevulínico se administró preoperatoriamente y mejoró la visualización de las glándulas paratiroides en el 48% de los pacientes¹³. La administración intravenosa de azul de metileno también se ha utilizado para mejorar la localización de las glándulas paratiroides durante la paratiroidectomía¹⁴.

Como el ICG, el azul de metileno también emite fluorescencia en la longitud de onda. En su serie de 12 pacientes, Tummers et al fueron capaces de localizar con éxito los adenomas paratiroides en 10 de los 12 casos con dosis bajas de administración (0,5 mg/Kg). Se han publicado tasas de éxito de hasta un 97% con esta técnica cuando se administran dosis altas de azul de metileno (5-10 mg/Kg), pero esta dosificación se ha asociado con complicaciones cutáneas¹⁵.

Zaidi et al. han demostrado la viabilidad de localizar glándulas tiroideas intraoperatoriamente con angiografía por fluorescencia ICG en una serie de casos de 33 pacientes donde la técnica fue exitosa en el 93% de las glándulas paratiroides que se detectaron a simple vista¹¹. Concluyeron que ICG puede localizar las glándulas paratiroides de forma confiable durante la paratiroidectomía y, además, permitir la evaluación del paratiroides en pacientes sometidos a resección subtotal.

Al contrario que con la dosis alta de azul de metileno, la angiografía por fluorescencia ICG es un método seguro y eficaz para la localización intraoperatoria de las glándulas paratiroides. El riesgo de efectos adversos graves con la inyección de ICG es de aproximadamente un 0,05%¹⁶. En nuestros casos no hemos experimentado eventos adversos, si bien, somos conscientes de la baja casuística que presentamos.

Pero, sin lugar a dudas, en el campo de la Cirugía Endocrina, muchos esfuerzos están puestos en la autofluorescencia paratiroidea. Se trata de la visualización de dichas glándulas, sin necesidad de la administración de ningún trazador exógeno, siendo además, claramente superior a la tiroidea. La autofluorescencia paratiroidea no está relacionada con la función, vascularización, ni enfermedad glandulares. Si bien, el hiperparatiroidismo secundario sí se ha relacionado con una menor autofluorescencia. Esta menor autofluorescencia también se ha descrito ante un IMC elevado, niveles de calcio séricos altos y de vitamina D preoperatorios bajos, sin diferencias según edad, sexo, etnia o niveles de PTH preoperatorios. Esta técnica parece tener una similar tasa de identificación de paratiroides que el ICG, aportando una mayor rapidez en la detección glandular y ayudando a disminuir la tasa de hipocalcemia postoperatoria.

CONCLUSIONES

En conclusión, la angiografía por fluorescencia ICG sirve de ayuda a los cirujanos para identificar rápidamente los adenomas paratiroides con un mínimo riesgo. Con un perfil de alta seguridad del producto y la amplia disponibilidad de los dispositivos de imagen por fluorescencia en la actualidad, la angiografía por fluorescencia ICG se debe considerar como un método de localización complementaria durante la cirugía paratiroidea. Tendremos que esperar a la realización de estudios de mayor peso, con mayor nivel de evidencia científica, así como al futuro que nos oferta la autofluorescencia paratiroidea en el campo de la cirugía Endocrina.

BIBLIOGRAFÍA

- Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132:359-72.
- Madkhali T, Alhefthi A, Chen H, Elfenbein D. Primary hyperparathyroidism. *Ulus Cerrahi Derg* 2016;32:58-66.
- Warren Frunzac R, Richards M. Computed tomography and magnetic resonance imaging of the thyroid and parathyroid glands. *Front Horm Res* 2016;45:16-23.
- DeLong JC, Hoffman RM, Bouvet M. Current status and future perspectives of fluorescence-guided surgery for cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2016;16:71- 81.
- Suh YJ, Choi JY, Chai YJ, et al. Indocyanine green as a near-infrared fluorescent agent for identifying parathyroid glands during thyroid surgery in dogs. *Surg Endosc* 2015;29:2811-7.
- McCarty P, Metildi C, Kelly K, Maser C, Bouvet M. Parathyroidectomy using indocyanine green fluorescence imaging. *J Video Endocrinol* 2015;2.
- Chakedis JM, Maser C, Brumund KT, Bouvet M. Indocyanine green fluorescence-guided redo parathyroidectomy. *BMJ Case Rep* 2015;2015
- Sound S, Okoh A, Yigitbas H, Yazici P, Berber E. Utility of indocyanine green fluorescence imaging for intraoperative localization in reoperative parathyroid surgery. *Surg Innov* 2015
- Vidal Fortuny J, Belfontali V, Sadowski SM, Karenovics W, Guigard S, Triponez F. Parathyroid gland angiography with indocyanine green fluorescence to predict parathyroid function after thyroid surgery. *Br J Surg* 2016;103:537-43.
- Vidal Fortuny J, Karenovics W, Triponez F, Sadowski SM. Intra-operative indocyanine green angiography of the parathyroid gland. *World J Surg* 2016;40:2378-81.
- Zaidi N, Bucak E, Okoh A, Yazici P, Yigitbas H, Berber E. The utility of indocyanine green near infrared fluorescent imaging in the identification of parathyroid glands during surgery for primary hyperparathyroidism. *J Surg Oncol* 2016;113:771-4.
- Zaidi N, Bucak E, Yazici P, et al. The feasibility of indocyanine green fluorescence imaging for identifying and assessing the perfusion of parathyroid glands during total thyroidectomy. *J Surg Oncol* 2016;113:775-8.
- Prosst RL, Weiss J, Hupp L, Willeke F, Post S. Fluorescence-guided minimally invasive parathyroidectomy: clinical experience with a novel intraoperative detection technique for parathyroid glands. *World J Surg* 2010;34:2217-22.
- Tummers QR, Schepers A, Hamming JF, et al. Intraoperative guidance in parathyroid surgery using near-infrared fluorescence imaging and low-dose Methylene Blue. *Surgery* 2015;158:1323-30.
- Lieberman ED, Thambi R, Pytynia KB. Methylene blue and parathyroid adenoma localization: three new cases of a rare cutaneous complication. *Ear Nose Throat J* 2016;95:70-2.
- Hope-Ross M, Yannuzzi LA, Gragoudas ES, et al. Adverse reactions due to indocyanine green. *Ophthalmology* 1994;101:529-33.