



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**  
**HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PETRÓLEOS MEXICANOS**

“IMPACTO DEL USO DE FLUORESCENCIA CON VERDE DE INDOCIANINA EN LA INCIDENCIA DE HIPOCALCEMIA EN  
PACIENTES POSTOPERADOS DE TIROIDECTOMÍA TOTAL. PRIMER ESTUDIO PROSPECTIVO EN POBLACIÓN  
MEXICANA”

**TESIS**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL**

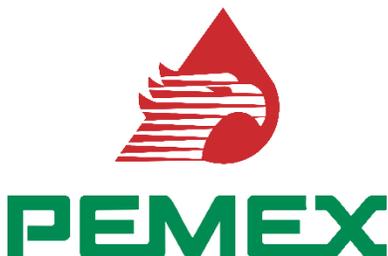
PRESENTA:

**DORIS MICHELLE PALACIOS RIVERA**

TUTOR DE TESIS

**DR. JORGE MONTALVO HERNANDEZ**

CIUDAD DE MÉXICO A 01 DE JULIO DEL 2022





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## ÍNDICE

1.	Agradecimientos.....	3
2.	Resumen .....	4
3.	Introducción.....	5
4.	Antecedentes.....	7
5.	Justificación.....	9
6.	Objetivos.....	10
7.	Metodología.....	11
7.1	Temporalidad del estudio.....	12
7.2	Descripción de maniobras.....	12
7.3	Métodos para recolección de información.....	12
7.4	Descripción de las técnicas, aparatos y/o instrumentos que se utilizarán en la medición...	12
7.5	Tamaño de la muestra.....	13
7.6	Definiciones operacionales.....	14
7.7	Análisis estadístico.....	15
8.	Resultados .....	16
9.	Análisis.....	20
10.	Conclusión.....	22
11.	Referencias bibliográficas .....	23

# 1. AGRADECIMIENTOS

## A MIS PADRES

Por su ejemplo de perseverancia, honestidad y disciplina, por su comprensión y por su apoyo incondicional en todo momento, por siempre creer en mí y ser mi sostén.

## A MIS HERMANOS

Por acompañarme en este camino y ser siempre mi mayor inspiración.

## A MI PAREJA

Gracias por enseñarme que la vida es hermosa, por ser siempre mi mano derecha, por tu amor y cuidados, por darme tu mejor ejemplo, impulsarme y por crecer junto a mí.

## A MIS MAESTROS

Quienes nunca dudaron en compartir sus conocimientos y experiencia para mi formación académica, gracias por sus consejos.

## 2. RESUMEN

### Introducción:

La hipocalcemia transitoria por hipoparatiroidismo es la complicación más frecuente de la cirugía cervical (tiroidea y paratiroidea). La hipocalcemia por hipoparatiroidismo se asocia a pocos síntomas, si es leve, o a síntomas graves como convulsiones, insuficiencia cardiaca o laringoespasma, en los casos graves. Tanto el hipoparatiroidismo transitorio como el permanente tienen importantes repercusiones sobre la salud de los pacientes, y es necesario establecer protocolos apropiados para su prevención, evaluación y tratamiento. Una técnica relativamente novedosa para la identificación de las glándulas paratiroides, preservación y viabilidad es la angiografía intraoperatoria con verde de indocianina.

### Objetivo:

Determinar si el uso de fluorescencia con verde de indocianina se correlaciona con una menor tasa de hipocalcemia postoperatoria.

### Material y métodos:

Este es un estudio comparativo de pacientes que se sometieron a tiroidectomía total utilizando fluorescencia con verde de indocianina intraoperatoria, versus dos grupos de pacientes de control históricos, incluidos los resultados de un cirujano de tiroides de bajo volumen (grupo A) y un cirujano de tiroides de alto volumen (grupo B). La hipocalcemia transitoria y el hipoparatiroidismo permanente fueron analizados entre otros.

### Resultados:

Se analizaron 97 pacientes, a todos se les realizó tiroidectomía total, como etiología cáncer de tiroides confirmado en 58 (59%) de los casos por histopatología. El análisis estadístico mostró una diferencia significativa cuando los casos sometidos a angiografía intraoperatoria con verde de indocianina se compararon con el grupo control para hipocalcemia transitoria ( $p=0,009$ ) y para hipoparatiroidismo permanente ( $p=0,008$ ).

### Conclusiones:

La técnica de fluorescencia con verde de indocianina intraoperatoria mostró menos impacto en manos con más experiencia (cirujanos de alto volumen).

### 3. INTRODUCCIÓN

La tiroidectomía total es el procedimiento quirúrgico más común utilizado para el tratamiento de la patología tiroidea de etiología maligna, sospechosa de malignidad o incluso benigna.<sup>1</sup> Ha sido aceptada como una cirugía segura, con baja morbilidad y resultados postoperatorios satisfactorios con baja estancia hospitalaria.<sup>16</sup> Las complicaciones postoperatorias aparecen en aproximadamente el 5% de los casos, incluyen la parálisis cordal transitoria o permanente, el sangrado y el hipoparatiroidismo postoperatorio, siendo este último la complicación más frecuente<sup>14,16</sup>. Se estima que la frecuencia de hipoparatiroidismo transitorio o permanente tiene una incidencia de 1.6 al 60% y del 1 al 32%, respectivamente.<sup>2-3</sup>

El hipoparatiroidismo se define como baja concentración de calcio sérico asociado a bajos niveles de hormona paratiroidea, desde el punto de vista clínico un requerimiento de Calcio y vitamina D para evitar hipocalcemia clínica o bioquímica.<sup>22</sup> La hipocalcemia puede ser asintomática, pero en casos severos puede poner en riesgo la vida.<sup>14</sup> Existe controversia en el consenso sobre el tiempo para considerar el diagnóstico definitivo de hipoparatiroidismo permanente, algunos autores consideran 6 meses mientras otros extienden el seguimiento a 1 año.<sup>23,24,26</sup> La traducción clínica significativa radica en que éste trastorno hormonal es crónico lo cual implicará la necesidad de tratamiento de reemplazo permanente, que conlleva a un deterioro de la calidad de vida y el desarrollo de complicaciones y otras comorbilidades.<sup>22</sup>

El hipoparatiroidismo postoperatorio es consecuencia de la disminución en la secreción de PTH asociada a isquemia intraoperatoria de la glándula o a la resección inadvertida de las mismas.<sup>4-6,25</sup> Los factores involucrados más importantes son la incapacidad para identificar las glándulas paratiroides durante la cirugía y la experiencia del cirujano, se han encontrado otros que incrementan éste riesgo incluido extensión de la resección, patología maligna, disección de cuello con principios oncológicos, bocio y reintervenciones<sup>16,17,18,19,20</sup> La frecuencia de paratiroidectomía incidental durante tiroidectomía se ha reportado entre el 6.4-31%, sin embargo el papel de las paratiroidectomías incidentales sigue siendo controvertido.<sup>16</sup> Cuando el diagnóstico se realiza únicamente por sintomatología o por valores de calcio sérico, esto se traduce en más días de estancia hospitalaria y a su vez en mayores gastos hospitalarios,<sup>14,16</sup> por ello se han descrito estrategias para prevenir el desarrollo de hipoparatiroidismo permanente, como la preservación de las glándulas paratiroides con la disección meticulosa y preservación de su fina vascularidad, así como el autotrasplante de las glándulas cuando éstas se resecan de forma inadvertida o se desvascularizan durante la disección del tejido tiroideo, haciendo un examen postoperatorio del espécimen extirpado identificando la glándula.<sup>5-10,29</sup> Algunos autores han reportado correlación entre aparición y duración de los síntomas hipocalcémicos y el número de paratiroides extraídas y glándulas dañadas.<sup>16</sup> Aunque los cirujanos experimentados en glándulas paratiroides saben que la vascularización de las mismas puede ser preservada realizando una cuidadosa disección capsular, la exploración de las 4 paratiroides de forma rutinaria no está recomendada, debido a que puede incrementar la invasividad de la cirugía, el riesgo de falla y el daño del nervio laríngeo recurrente<sup>16,40-41</sup>

Algunos estudios mencionan a la administración de Vitamina D preoperatoria como profilaxis de hipocalcemia, considerando que los niveles deficientes de la misma se correlacionan con hipoparatiroidismo transitorio postquirúrgico.<sup>26-28,30</sup>

También se ha puesto hincapié en investigación reciente de pautas que nos permitan identificar de forma precoz el hipoparatiroidismo postquirúrgico; se ha utilizado la medición de PTH postoperatoria como marcador transitorio de hipocalcemia debido a su vida media corta, en la mayoría de los estudios se demostró que la disminución de la misma predice hipocalcemia con principios de reemplazo de calcio, en un estudio se encontró que la medición de PTH a 1 hora del postoperatorio era 11% sensible y 100% específico para la predicción de hipocalcemia, Lombardi et al. Declaró que la PTH postoperatoria de 4 a 6 horas, Sywak et al. mostró PTH de 4 horas y Schlottmann et al. Alabama. demostró que la PTH postoperatoria de 3 horas predice hipocalcemia. Sin embargo en una serie de más de 1000 casos concluyo que valores a las 24 horas y 7 días no eran pronostico predictivos de hipocalcemia. Se necesitan más estudios para evaluar el valor de corte y tiempo de medición ideal, sin embargo de ha documentado que no existe diferencia entre la toma de PTH transoperatoria y postoperatoria para predecir la hipocalcemia.<sup>14,15</sup>

Se necesitan estudios para establecer un algoritmo de manejo diagnostico así como la toma de decisiones terapéuticas. Un alta hospitalaria segura y precoz puede ser posible con el uso de las técnicas antes mencionadas.

#### 4. ANTECEDENTES

La identificación intraoperatoria y funcional en tiempo real de las estructuras anatómicas, es de vital importancia en la cirugía endócrina, con un impacto crítico en el resultado clínico y calidad de vida de los pacientes operados.<sup>35</sup> Las limitaciones de la visualización, palpación e identificación subjetiva de estructuras son desafíos complicados incluso para cirujanos experimentados, a pesar de los avances en las técnicas de imagen preoperatorias, se necesita una visualización intraoperatoria precisa.<sup>36-38</sup>

En la cirugía de tiroides el uso de lupas de magnificación como herramienta microquirúrgica para la visualización de las glándulas paratiroides y el nervio laríngeo recurrente son la herramienta más común.<sup>39</sup>

Una técnica novedosa para la localización intraquirúrgica de glándula paratiroides es el uso de gammagrafía SESTAMIBI con Tecnecio 99m con una sensibilidad del 69-75%<sup>40,44</sup> hasta hace poco las técnicas de localización intraoperatoria no incluían la fluorescencia, recientemente la atención ha sido enfocada en la identificación transoperatoria con fluorescencia infraroja y el uso de agentes contrastes endógenos o exógenos cuyas ventajas yacen en su alta profundidad de penetración y baja dispersión en tejidos.<sup>37</sup> Entre los fluoróforos exógenos el verde de Indocianina (VI) ha tomado la vanguardia con resultados prometedores en los ensayos clínicos, la identificación de paratiroides con el uso de verde de indocianina tiene una sensibilidad de hasta del 91%.<sup>35</sup>

Los últimos informes confirman que las técnicas con sestamibi, TC y US son de precisión deficiente (con sensibilidad del 62.3%, 85.7% y 81.8% respectivamente) o inconsistente.<sup>35,37</sup>

Los cirujanos estamos de acuerdo en que la imagen intraoperatoria óptima debe ser segura, conveniente y con resultados reproducibles, lo cual ha llevado a una tendencia de evitar otros métodos utilizados anteriormente como los agentes colorantes: el azul de metileno que se asoció con complicaciones neurológicas como toxicidad encefalopatía, el 5 aminolevulinico que conlleva una larga preparación fotosensibilizante y fluorescencia no homogénea.<sup>43,45</sup>

El uso de verde de indocianina es una técnica relativamente reciente para identificar, preservar y evaluar la vascularidad de las glándulas paratiroides. El verde de indocianina es una molécula iónica tricarbocianina soluble en agua que se une rápidamente a las lipoproteínas plasmáticas posterior a su administración intravenosa y que al ser expuestas a longitudes de onda cercanas al infra-rojo (800nm) emite fluorescencia, por lo tanto actúa como un agente de contraste en tiempo real de la perfusión e identificación detallada de estructuras.<sup>11,37</sup> Esta técnica requiere de la administración de 5mg de VI por vía intravenosa y un sistema para captura de imágenes. El verde de indocianina fue aprobado para su uso clínico por la Administración de Drogas y Alimentos en 1959 y se ha usado durante mucho tiempo en un amplio espectro de aplicaciones médicas e intervenciones. La investigación clínica con VI ha ganado impulso debido a la excelente farmacocinética del compuesto, tiene un vida media de 3 a 5 minutos en el torrente sanguíneo y la eliminación después de 15 a 20 minutos permite inyecciones subsiguientes con una nueva inspección de la glándula sin interferencia de un área previamente visualizada.<sup>35,37</sup> Esta técnica no sólo permite la identificación de las glándulas paratiroides, sino que también permite la evaluación de la irrigación de las glándulas previo y posterior a su manipulación durante la tiroidectomía.

Utilizando esta técnica Zaidi y cols reportaron una alta tasa de detección de las glándulas paratiroides, en un periodo de 1 a 20 minutos posterior a la administración de VI en pacientes tratados de tiroidectomía total con cáncer diferenciado de tiroides o enfermedad de Graves.<sup>12</sup> Por otro lado, Yu y cols. reportaron una tasa menor de paratiroidectomía incidental al comparar 22 pacientes intervenidos de tiroidectomía total o lobectomías por abordaje BABA con robot por cáncer papilar de tiroides utilizando esta tecnología de identificación y un grupo control de 44 pacientes. La tasa de paratiroidectomías incidentales fue de 0/22 y 7/44 respectivamente, con una p estadísticamente significativa.<sup>13</sup>

Vidal Fortuny et al realizaron el primer estudio relevante que muestra que el verde de indocianina puede evitar la necesidad estándar de seguimiento postoperatorio y suplementación de calcio al predecir el hipoparatiroidismo después de una cirugía de tiroides.<sup>42</sup>

El verde de indocianina se excreta complementamente en la bilis con una incidencia muy baja de reacciones adversas graves (estimado 0.05%), además de su alta precisión, conveniente administración y estabilidad del efecto fluorescente.<sup>35</sup> Por lo general 25 mg de VI disponible en polvo se disuelven en 10 ml de solución salina o agua estéril formando una solución inyectable de 2.5 mg/ml, el intervalo de tiempo entre la inyección y la fluorescencia oscila entre 15 segundos y 5 minutos, con una máxima a los 5 minutos.<sup>43, 46-48</sup> El nivel tóxico de dosis para un adulto es de 5 mg/kg de peso corporal circulante en la unidad de tiempo, otros grupos han restringido esto a una dosis más conservadora de 2 mg/kg, sin embargo en todos los casos la dosis administrada está muy por debajo de éstos límites incluso en múltiples administraciones de 2.5 a 10 mg en total durante toda la cirugía.<sup>35</sup>

Algunos estudios investigan la capacidad de ciertas variables que influyen en la captación del verde de indocianina, en las cirugías de Zaidi et al. no se encontró correlación significativa entre variables demográficas y la captación de contraste.<sup>43</sup> Hubo tendencia al aumento de fluorescencia en pacientes menores de 60 años y aquellos con calcio preoperatorio con niveles superiores a 11 mg/dl así como en tumores mayores de 10mm, sin embargo éstas muestras estadísticas no han sido suficientes para proporcionar conclusiones definitivas.<sup>35</sup>

A la fecha, no existe ningún estudio en la literatura científica actual sobre el uso de esta herramienta en una cohorte de pacientes mexicanos. El Hospital Central Norte de PEMEX será el primero en emplearlo en México.

## 5. JUSTIFICACIÓN

La hipocalcemia transitoria o permanente es una de las principales complicaciones asociadas a la tiroidectomía total, con una incidencia reportada en la literatura hasta del 60% y 32% respectivamente. La fluorescencia con VI facilita la identificación de las glándulas paratiroides y muestra la perfusión existente en ellas en el transoperatorio de una tiroidectomía, por lo que podría ser una herramienta útil para prevenir los episodios de hipocalcemia postoperatorios al evitar la resección inadvertida de las glándulas paratiroides o la devascularización no intencional de las mismas.

## 6. OBJETIVOS

### a. OBJETIVO GENERAL:

- Comparar la incidencia de hipocalcemia transitoria o permanente en pacientes operados de tiroidectomía total en el Hospital Central Norte de PEMEX, con y sin fluorescencia con VI (Green Diagnostic IC-FLOW™) de glándulas paratiroides.

### b. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar la frecuencia de autotransplante de una o más glándulas paratiroides durante la tiroidectomía total de pacientes operados en el Hospital Central Norte de PEMEX en los que se realizó la identificación de dichas glándulas con y sin el uso de la técnica de fluorescencia con VI.
- Comparar la incidencia de resección inadvertida de glándulas paratiroides demostrado en las piezas quirúrgicas por el servicio de Patología, en pacientes operados de tiroidectomía total en el HCN de PEMEX, con y sin fluorescencia con VI (Green Diagnostic IC-FLOW™) de glándulas paratiroides.
- Establecer el grado de seguridad con respecto al uso del VI, a través de la medición de los efectos adversos presentados en el grupo de casos y contrastarlo con el grupo control.

## 7. METODOLOGÍA

Se realizó un estudio comparativo cuasi-experimental de una cohorte recolectada prospectivamente de pacientes consecutivos que se sometieron a tiroidectomía total usando fluorescencia con verde de indocianina intraoperatoria para la identificación y preservación de glándulas paratiroides (casos) de enero a diciembre de 2019 en un hospital de tercer nivel en México. Todos los pacientes fueron informados de las posibles reacciones adversas del uso de ICG y dieron su consentimiento para el uso de fluorescencia ICG durante el procedimiento. Las cirugías serán realizadas en Hospital Central Norte de PEMEX por dos cirujanos expertos en cirugía de tiroides, ambos con una frecuencia mayor a 50 procedimientos por año.

Los pacientes operados por el cirujano A serán intervenidos prospectivamente sin el uso de fluorescencia (técnica estándar), no hay búsqueda intencionada de las glándulas paratiroides el número de glándulas identificadas fue registrado.

Los pacientes operados por el cirujano B serán intervenidos prospectivamente con la técnica de fluorescencia para la identificación de las glándulas paratiroides.

El seguimiento en el postoperatorio se realizará de manera habitual con estudios de laboratorio: Calcio, Fósforo, Magnesio y albúmina. Las muestras de sangre serán tomadas a las 24 horas de la cirugía, al primer mes y a los 6 meses del postoperatorio. Además, se registrará la necesidad del aporte de calcio o vitamina D en su forma activa en el postoperatorio.

Los principales resultados comparativos incluyeron la hipocalcemia transitoria y el hipoparatiroidismo permanente, y también el número de glándulas paratiroides resecaadas inadvertidamente y autotrasplantadas, según el procedimiento quirúrgico antes mencionado.

La Junta de Ética de Revisión Institucional aprobó el estudio (DCAS-SSS-HCNENS-140-20).

### **7.1 TEMPORALIDAD DEL ESTUDIO:**

Recolección retrospectiva para controles (paciente sin uso de fluorescencia)

Recolección prospectiva para casos (pacientes con uso de fluorescencia)

### **7.2 DESCRIPCIÓN DE LAS MANIOBRAS O INTERVENCIONES:**

La maniobra se realizará exclusivamente en los casos de recolección prospectiva. Después de la movilización unilateral del lóbulo tiroideo y la identificación y visualización del surco traqueoesofágico, una dosis IV de 2 mL de verde de indocianina (VERDYE 5 mg/mL, Diagnostic Green) se administró al paciente a través de un acceso intravenoso (IV) periférico. Dos minutos después de la administración IV de verde de indocianina, se obtuvieron imágenes en tiempo real usando el dispositivo Diagnostic Green IC-FLOW™ (Figura 1A) a 15 cm de distancia de la herida quirúrgica para la identificación de la glándula paratiroides (Figura 1B). La decisión del autotrasplante de glándulas paratiroides quedó en manos del cirujano juicio basado en la viabilidad y aporte vascular de la glándula, según las imágenes obtenidas con el uso de fluorescencia con verde de indocianina. Este procedimiento se realizó de la misma manera en el lado contralateral para cada paciente. El grado de fluorescencia se clasificó acorde a la siguiente puntuación 0- negro: glándula paratiroides después de la inyección de verde de indocianina lo que indica una glándula no vascularizada; puntuación 1- gris o heterogénea: glándula paratiroides parcialmente vascularizada, puntuación 2- blanca: lo que indica que la glándula está bien vascularizada.

### **7.3 MÉTODOS QUE SE USARÁN PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN:**

Se utilizará una hoja de recolección de datos para almacenar y agrupar la información obtenida de los pacientes. La información de los pacientes la obtendremos del expediente electrónico (clínico) del Hospital Central Norte de PEMEX, manteniendo la confidencialidad y anonimato de los individuos a través del uso de claves de codificación.

### **7.4 DESCRIPCIÓN DE LAS TÉCNICAS, APARATOS Y/O INSTRUMENTOS QUE SE UTILIZARÁN EN LA MEDICIÓN:**

La Fluorescencia se realiza con la aplicación intravenosa de VI, el cuál es un colorante hidrofílico con propiedades fluorescentes y que al exponerlo a luz cercana al infrarrojo (800 nanómetros) se observa de color verde fluorescente, esto a través de una cámara óptica especializada IC-FLOW™ (Diagnostic Green). Las glándulas paratiroides captan el VI a los 2 minutos de ser administrado por vía intravenosa.

#### **7.4 TAMAÑO DE MUESTRA:**

Con fines escolásticos y para conocer la probable potencia estadística de nuestro estudio calculamos el tamaño muestral mediante el programa libre G\*Power versión 3.1. 9.2 (©Franz Faul, Edgar Erdfelder, Albert-Georg Lang and Axel Buchner, 2006-2009). Se calculó en base a una diferencia de proporciones para dos muestras independientes a priori con un error alfa de 0.05 ó 5%, error beta del 20% (poder 80%) para una prueba de hipótesis de 2 colas y una diferencia de proporciones del 30% para el desenlace de hipoparatiroidismo transitorio con un requerimiento de al menos un total de 36 pacientes para cada grupo.

#### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Casos: Pacientes del Hospital Central Norte de PEMEX candidatos a Tiroidectomía total en el periodo de enero 2019 a diciembre 2019 independientemente de la indicación quirúrgica (enfermedad benigna y maligna).
- Controles: Pacientes del Hospital Central Norte de PEMEX operados de tiroidectomía total durante el periodo comprendido entre enero 2017 y diciembre 2019 independientemente de la indicación quirúrgica (enfermedad benigna y maligna).
- Pacientes adultos mayores de 18 años.  
Pacientes con firma de conformidad del procedimiento (consentimiento).

#### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- Pacientes operados de hemitiroidectomía o resección menor a la totalidad de la glándula tiroides.
- Pacientes con hiperparatiroidismo primario o secundario concomitante a los que se haya realizado resección de una o más glándulas paratiroides en mismo tiempo quirúrgico de la tiroidectomía o como antecedente.

#### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:**

- Pacientes que no hayan tenido seguimiento mínimo de 6 meses.
- Sin resultados postoperatorios de calcio, albumina y/o PTH séricos en el expediente electrónico a 6 meses como mínimo.
- Pacientes con prueba de fluorescencia negativa en el transquirurgico

## 7.5 DEFINICIONES OPERACIONALES:

**Hipocalcemia transitoria:** nivel de calcio en sangre menor del rango normal, con síntomas de hipocalcemia y necesidad de suplementos de calcio o vitamina D por vía oral/intravenosa después de la tiroidectomía durante un período menos de 6 meses después de la cirugía.

- **Hipocalcemia permanente (Hipoparatiroidismo permanente):** calcio sérico corregido por albúmina < 8,6 mg/dL o la necesidad de suplementos de calcio o vitamina D por vía oral/intravenosa debido a síntomas de hipocalcemia después de la tiroidectomía durante un período superior a 6 meses después de la cirugía.

- **Autotrasplante de paratiroides:** Necesidad de trasplante de una o más paratiroides al presentarse devascularización de la glándula, con uso de fluorescencia en caso de no observarse, con técnica estándar a criterio de cirujano

- **Efectos adversos:** Cantidad y tipo de eventos adversos relacionados con la administración del verde de indocianina.

- **Paratiroidectomía inadvertida:** identificación histológica de una o más glándulas paratiroides en la pieza quirúrgica en el informe histopatológico final.

## 7.6 ANALISIS ESTADÍSTICO

La descripción estadística y la inferencia se realizaron de acuerdo con el escalamiento natural de todas las variables incluidas. Se emplearon pruebas estadísticas adecuadas para contrastar los grupos. Debido a las múltiples hipótesis contrastadas entre los grupos del estudio, cualquier valor de  $p < 0,0125$  o 1,25 % (para un error alfa o tipo 1) se consideró estadísticamente significativo para una prueba de hipótesis de dos colas, según el ajuste de Bonferroni para el valor de  $p$ . Los datos matemáticos se analizaron con IBM® SPSS© Statistics versión 25 (SPSS©, Chicago, IL, EE. UU.). La representación de datos se elaboró con Numbers® Apple© versión 2.3.

## 8. RESULTADOS

Un total de 97 pacientes fueron incluidos en el estudio. La edad media  $\pm$  DE de toda la cohorte fue de  $55,2 \pm 14,4$ , y la distribución por género fue de 79 (81,4 %) mujeres y 18 (18,5 %) hombres. Las indicaciones de tratamiento quirúrgico fueron las siguientes: 35 (36%) nódulos tiroideos con sospecha de malignidad (Bethesda IV y V), 31 (32%) diagnóstico preoperatorio de enfermedad tiroidea maligna (Bethesda VI), 23 (23%) bocios multinodulares (18 de ellos bocio compresivo), 3 (3%) nódulos tiroideos indeterminados (Bethesda III), 3 (3%) nódulos tiroideos biopsiados no diagnósticos (Bethesda I) y 2 (2%) casos de hipertiroidismo no controlado. (Tabla 1)

**Tabla 1.- Indicaciones quirúrgicas para Tiroidectomía Total.**

Indicación quirúrgica	# de casos	(%)
Nódulo sospechoso (*Bethesda IV y V)	35	(36)
Cáncer de Tiroides (Bethesda VI)	31	(32)
Bocio Multinodular	23	(23)
Significado indeterminado (Bethesda III)	3	(3)
Diagnóstico insatisfactorio (Bethesda I)	3	(3)
Hipertiroidismo	2	(2)
* Categorías de diagnóstico del Sistema Bethesda para informe de citopatología tiroidea		

El informe final de histopatología mostró 58 (59%) casos de cáncer de tiroides.

Los procedimientos quirúrgicos se realizaron de la siguiente manera: 77 (79%) tiroidectomía total (TT), 12 (12%) TT más linfadenectomía de compartimiento central (CCLND) y 8 (8%) TT + CCLND más linfadenectomía de compartimiento unilateral.

Dieciocho (18,5%) pacientes fueron tratados con la técnica de fluorescencia con verde de indocianina intraoperatoria en 2019. El grupo control A fueron 29 (30%) pacientes tratados por un cirujano de oncología quirúrgica de bajo volumen en un período de febrero de 2017 a enero de 2019. Además 50 (51,5%) los pacientes eran controles del grupo B tratados por el mismo cirujano endocrino de alto volumen desde enero de 2018 hasta enero de 2019. Las características demográficas, preoperatorias y operativas de cada grupo se muestran en la siguiente tabla.

**Tabla 2. Características demográficas, preoperatorias y operatorias de los pacientes tratados con fluorescencia y controles tratados por un cirujano de tiroides de alto volumen y por un cirujano de tiroides de bajo volumen.**

	Fluorescencia con verde de indocianina intraoperatoria. (n=18)  Casos	Cirujano de tiroides de alto volumen (n=50)  Grupo control B	Cirujano de tiroides de bajo volumen (n=29)  Grupo control A	Valor de <i>p</i>
<i>Género</i>				0.21
Mujer n (%)	14 (75%)	43 (86%)	22 (76%)	
Hombre n (%)	4 (25%)	7 (14%)	7 (24%)	
<i>Edad (años)</i>	54 ±	57.5 ± 14.6	56 ± 12.1	0.76
<i>Procedimiento quirúrgico</i>				0.41
Tiroidectomía total n (%)	13 (72%) 4 (22%) 1 (5.5%)	39 (78%) 4 (8%) 7 (14%)	25 (86%) 4 (14%) 0 (0%)	
TT + CCLND n (%)				
TT + CCLND + LCLND n (%)				
<i>Tiempo quirúrgico (min)</i>	110 ± 28.5	120 ± 53.7	130 ± 42.8	0.06
<i>Sangrado (ml)</i>	30 ± 36.6	35 ± 41.3	75 ± 47.9	<b>0.001*</b>
<i>Estancia hospitalaria</i>	1.5	1.5	2.0	NS
<i>Autotransplante de glándulas paratiroides</i>	0	1	3	NS
<i>Reporte histopatológico</i>				0.20
Enfermedad maligna	9 (50%)	27 (54%)	22 (75%)	
Enfermedad benigna	9 (50%)	23 (46%)	7 (24%)	

\*Estadísticamente significativo

TN: nódulo tiroideo, TT: tiroidectomía total, CCLND: linfadenectomía del compartimento central, LCLND: disección de ganglios linfáticos del compartimento unilateral.

No hubo reacciones adversas en el grupo de técnica de fluorescencia con el uso de verde de indocianina intraoperatoria.

Los síntomas de hipocalcemia estuvieron presentes en solo 3 (16,6%) pacientes en el grupo de casos (Fluorescencia con verde de indocianina intraoperatoria), en contraste con 15 (55%) en el grupo control A y 22 (44%) en el grupo control B. Todos estos pacientes fueron suplementados con carbonato de calcio oral (hipocalcemia transitoria).

El análisis estadístico mostró una diferencia significativa cuando los casos de Fluorescencia con verde de indocianina intraoperatoria se compararon con el grupo de control A ( $p = 0,009$ ), pero no alcanzó significación cuando se comparó con el grupo de control B ( $p=0.039$ ), como se muestra en la tabla:

<b>Tabla 3.A Hipocalcemia transitoria (n=27)</b>			
<b>Uso de fluorescencia con verde de indocianina vs Cirujano de tiroides bajo volumen</b>			
	No	Sí	
Casos con fluorescencia con verde de indocianina	15 (84%)	3 (16%)	<b><i>P= 0.009</i></b>
Grupo control A cirujano de tiroides de bajo volumen	13 (45%)	16 (55%)	

<b>Tabla 3.B Hipocalcemia transitoria (n=68)</b>			
<b>Uso de fluorescencia con verde de indocianina vs Cirujano de tiroides alto volumen</b>			
	No	Sí	
Casos con fluorescencia con verde de indocianina	15 (84%)	3 (16%)	<b><i>P= 0.039</i></b>
Grupo control B cirujano de tiroides de alto volumen	28 (56%)	22 (44%)	

Los resultados de hipoparatiroidismo permanente fueron similares, observándose una diferencia estadísticamente significativa al comparar Fluorescencia con verde de indocianina intraoperatoria y el grupo control A, 0 vs 9 (31%) respectivamente. ( $p=0,008$ ).

No se mostró diferencia cuando se compararon los resultados con el grupo de control B ( $p=0,28$ ).

<b>Tabla 4.A Hipocalcemia permanente (n=47)</b>			
<b>Uso de fluorescencia con verde de indocianina vs Cirujano de tiroides bajo volumen</b>			
	No	Sí	
Casos con fluorescencia con verde de indocianina	18 (100%)	0 (0%)	<b>P= 0.008</b>
Grupo control A cirujano de tiroides de bajo volumen	20 (69%)	9 (31%)	

<b>Tabla 4.B Hipocalcemia permanente (n=68)</b>			
<b>Uso de fluorescencia con verde de indocianina vs Cirujano de tiroides alto volumen</b>			
	No	Sí	
Casos con fluorescencia con verde de indocianina	18 (100%)	0 (0%)	<b>P= 0.288</b>
Grupo control B cirujano de tiroides de alto volumen	47 (94%)	3 (6%)	

En cuanto a la paratiroidectomía inadvertida y el autotrasplante de paratiroides, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados. ( $\chi^2$ ;  $p= 0,563$  y  $p=0,549$  respectivamente). Los mismos resultados se observaron en el diagnóstico histopatológico de enfermedad maligna (prueba exacta de Fisher;  $p=0,81$ ) y tipo de procedimiento quirúrgico ( $\chi^2$ ;  $p = 0,32$ ).

<b>Tabla 5 Promedios de Calcio intravenoso en seguimiento postoperatorio.</b>			
	Calcio a 24 horas	Calcio a 1 mes	Calcio a 6 meses
Casos con fluorescencia con verde de indocianina	8.6 ± 1.6	9.4 ± 1.3	9.2 ± 0.9
Grupo control B	8.4 ± 2.9	9.2 ± 1.7	9.1 ± 2.7

## 9. ANÁLISIS

El hipoparatiroidismo postquirúrgico es la complicación inmediata más común y reconocida de la cirugía de tiroides. Se han identificado múltiples factores que se asocian a un mayor riesgo de hipocalcemia transitoria o permanente, entre ellos hipertiroidismo, patología tiroidea recurrente, disección de cuello y carcinoma de tiroides.<sup>31</sup>

La enfermedad maligna y la disección central del cuello están asociadas a HP, sin embargo ambas se presentaron en una distribución similar en cada uno de nuestros grupos de estudio ( $p=0,20$  y  $p=0,41$  respectivamente). Por eso, incluimos todos estos casos en el análisis estadístico.

En el estudio de Thomusch et al. La extensión de la disección quirúrgica incrementaba el riesgo de hipocalcemia permanente de 1.5 a 1.8 veces.<sup>33</sup> La tasa reportada de hipocalcemia permanente varia significativamente desde el 0.5 al 11%.<sup>32</sup> La incidencia de paratiroidectomía incidental durante la cirugía de tiroides fue del 8 al 19%.<sup>34</sup> Por su pequeño tamaño y proximidad al tejido tiroideo aunque con antecedentes anatómicos claros y una disección cuidadosa es difícil evitar una lesión involuntaria de las glándulas paratiroides. El traumatismo directo, la interrupción de la vasculatura o la resección incidental puede provocar hipotiroidismo e hipocalcemia.<sup>49</sup>

La base de la preservación de las glándulas paratiroides en la cirugía de tiroides es la identificación de las mismas tanto como sea posible.<sup>49</sup> Aunque la inspección y palpación siguen siendo las principales herramientas para la preservación de la vasculatura y disección capsular de las glándulas paratiroides, se han propuesto varias otras técnicas para la visualización y preservar la perfusión pero la mayoría son de valor limitado o se han vuelto obsoletas, por lo tanto no hay pruebas ni método intraoperatorio no invasivo confiable para ello.<sup>50</sup>

El uso de verde de indocianina ha demostrado un perfil alto de seguridad y conveniencia, se ha demostrado que su uso ayuda al cirujano en la identificación primaria de las estructuras anatómicas a vigilar en éste caso a las glándulas paratiroides, y en el seguimiento de los efectos que la manipulación mecánica tiene sobre la viabilidad de las mismas, con mayor precisión y permite la prevención y/o corrección oportuna de complicaciones quirúrgicas inevitables, por lo tanto las exploraciones de cuello prolongadas e invasivas pueden reducirse en la práctica. La dosis total óptima para la administración de verde de indocianina no ha sido bien definida, en la mayoría de los estudios la dosis y frecuencia de la administración son a criterio del cirujano.<sup>35</sup> Una de las limitaciones de las imágenes con verde de indocianina es la subjetividad de la fluorescencia, lo que hace que la evaluación sea inconsistente entre estudios, dado que los sistemas de cámaras actuales permiten evaluación solamente, se están desarrollando nuevas tecnologías para ayudar a cuantificar la fluorescencia en valores absolutos lo cual es necesario para permitir una comparación objetiva en estudios futuros.<sup>42</sup>

Además existe preocupación sobre la interferencia con la tiroides debido a la falta general de histoespecificidad de la molécula.<sup>43, 48</sup> Sin embargo más allá de los fluoróforos exógenos, la autofluorescencia intrínseca de las glándulas paratiroides se ha destacado bajo la hipótesis de que ésta emerge de una proteína receptora sensible al calcio que se encuentra en máxima concentración en las glándulas paratiroides.<sup>37</sup> En algunos estudios se confirma que la biopsia sistemática para confirmar que la estructura identificada es una glándula paratiroides no es necesaria.<sup>42</sup>

En nuestro estudio el uso de fluorescencia con verde de indocianina intraoperatoria se asoció con una menor incidencia de hipocalcemia sintomática transitoria e hipoparatiroidismo permanente, sin embargo, solo alcanzó la significación estadística deseada ( $p \leq 0.0125$ ) cuando se comparó con los resultados del oncólogo quirúrgico que realiza menos de 25

procedimientos quirúrgicos de tiroidectomía total por año (bajo volumen), refiriéndose a que el alto volumen (>25 tiroidectomías por año) del cirujano endocrino juega un papel importante en estos resultados.

La definición de hipoparatiroidismo postoperatorio es un tema muy amplio, ya que Harsløf T encontró más de 20 definiciones diferentes en publicaciones recientes y las mencionó en su revisión sistemática de 2019.<sup>51</sup>

Definimos la hipocalcemia transitoria puramente clínicamente por la presencia de síntomas relacionados y la necesidad de tomar suplementos de calcio, ya que el nivel de PTH no se midió de forma rutinaria en todos nuestros pacientes. Por el contrario, el hipoparatiroidismo permanente fue bioquímicamente definido como tener niveles bajos de calcio en sangre, además de síntomas relacionados con la hipocalcemia. Por lo tanto, es importante señalar que la definición de hipoparatiroidismo postoperatorio (clínico, bioquímico o ambos) puede influir en nuestra incidencia de hipoparatiroidismo y difieren de otros resultados publicados.

Usando fluorescencia ICG, Zaidi et al informaron una mayor tasa de identificación de glándulas paratiroides entre 1 y 20 minutos después de la administración de verde de indocianina intravenosa en una cohorte de pacientes con carcinoma de tiroides bien diferenciado o enfermedad de Graves.<sup>12</sup> Además, Yu et al<sup>13</sup> en su estudio comparativo de pacientes tratados quirúrgicamente por carcinoma papilar de tiroides con el abordaje robótico BABA mostró una diferencia estadísticamente significativa con menor tasa de paratiroidectomía incidental en el grupo de fluorescencia con verde de indocianina intraoperatoria (0/22) en contraste con el grupo control (7/44).

En nuestra experiencia inicial usando fluorescencia con verde de indocianina intraoperatoria, evaluamos las glándulas paratiroides al final de la movilización del lóbulo tiroideo, con la adecuada exposición del campo quirúrgico, por lo que esta podría ser la razón por la que no encontramos una diferencia en el número de glándulas paratiroides identificadas por fluorescencia (no era un objetivo en nuestro estudio) y quizás esto también influyó el hecho de que no hubo diferencia estadística en la incidencia de resección de paratiroides inadvertida. Actualmente observamos por fluorescencia antes de la movilización completa de cada lóbulo tiroideo, de tal forma que podemos observar perfectamente su vascularización principal y la glándula en posición subscapular, optimizando su viabilidad post-disección y evitando su resección inadvertida.

La fluorescencia con VI es uno de los avances más recientes en el campo de la imagenología intraoperatoria, y como los presentes resultados muestran modifican en manejo quirúrgico perioperatoria, podría prevenir el hipoparatiroidismo limitando el trauma de las glándulas paratiroides durante la cirugía, así como favorecer al cirujano con una disección vascular más precisa y eventualmente dejando un remanente tiroideo para preservar las glándulas paratiroides, además de que permite evaluar cada glándula por separado, sin limitar la evaluación general. El uso de esta herramienta podría contribuir al desarrollo de una cirugía ambulatoria. El siguiente paso es utilizar la angiografía con VI no solo para predecir si no para también prevenir el hipoparatiroidismo posttiroidectomía. Por lo tanto es posible el calcio y/o las mediciones de PTH ya no sean necesarias en pacientes con al menos una glándula bien perfundida demostrada por angiografía con VI durante en transoperatorio. A diferencia de la angiografía con VI ninguno de los métodos actualmente utilizados (mediciones seriadas de calcio, medición de PTH trans y postoperatoria) pueden predecir la ausencia de hipoparatiroidismo inmediatamente después de la resección tiroidea<sup>42</sup>

Seguramente, la técnica de fluorescencia con verde de indocianina intraoperatoria podría tener un mayor impacto en hospitales con residentes en formación y cirujanos con menos experiencia (como los recién graduados), especialmente para la localización, confirmación de tejidos y disección adecuada de las glándulas paratiroides mostrando su irrigación arterial con fluorescencia.

## **10. CONCLUSIÓN**

La técnica de fluorescencia con verde de indocianina intraoperatoria se asoció con una menor incidencia de hipocalcemia transitoria e hipoparatiroidismo permanente en comparación con la técnica convencional, sin embargo mostró menor impacto en manos con más experiencia (cirujanos de alto volumen). Estos resultados deben evaluarse mediante estudios prospectivos aleatorizados. Esta futura área de investigación podría ayudar significativamente a disminuir la tasa de hipoparatiroidismo postoperatorio.

## 11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhou HY, He JC, McHenry CR (2016). Inadvertent parathyroidectomy: incidence, risk factors and outcomes. *J Surg Res* 205:70-75.
2. Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP (2014) Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcemia. *Br J Surg* 101:307-320.
3. Fama F, Cicciu M, Polito F, Cascio A, Gioffre.Florio M et al (2017) Parathyroid autotrasplantation during thyroid surgery: a novel technique using a cell culture nutrient solution. *World J Surg* 41:457-463.
4. Asari R, Passler C, Kaczirek K, Scheuba C, Niederle B (2008) Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a prospective study. *Arch Surg* 143:132–137 (Discussion 8).
5. Lorente-Poch L, Sancho J, Munoz JL, Gallego-Otaegui L, Martinez-Ruiz C, Sitges-Serra A (2017) Failure of fragmented parathyroid gland autotransplantation to prevent permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Langenbeck's Arch Surg* 402:281–287.
6. Shaha AR, Jaffe BM (1998) Parathyroid preservation during thyroid surgery. *Am J Otolaryngology* 19:113–117.
7. Lorente-Poch L, Sancho JJ, Ruiz S, Sitges-Serra A (2015) Importance of in situ preservation of parathyroid glands during total thyroidectomy. *Br J Surg* 102:359–367.
8. Herrera M, Grant C, van Heerden JA, Fitzpatrick LA (1992) Parathyroid autotransplantation. *Arch Surg* 127:825–829 (Discussion 9–30)
9. Tierra M, Herrera MF, Herrero B, Jimenez F, Sepulveda J et al (1998) Prospective biochemical and scintigraphic evaluation of 123 autografted normal parathyroid glands in patients undergoing thyroid operations. *Surgery* 124:1005–1010.
10. Wells SA Jr, Gunnells JC, Shelburne JD, Schneider AB, Sherwood LM (1975) Transplantation of the parathyroid glands in man: clinical indications and results. *Surgery* 78:34–44.
11. Gioux S, Choi HS, Frangioni JV (2010). Image-guided surgery using invisible near-infrared light: Fundamentals of clinical translation. *Mol Imaging* 9:237-255.
12. Zaidi N, Bucak E, Yazici P, Soundararajan S, Okoh A, Yigitbas H, Dural C, Berber E (2016) The feasibility of indocyanine green fluorescence imaging for identifying and assessing the perfusion of parathyroid glands during total thyroidectomy. *J Surg Oncol* 113(7):775-8.
13. Yu HW, Chung JW, Yi JW, Song RY, Lee JH, Kwon H, Kim SJ, Chai YJ, Choi JY, Lee KE (2017) Intraoperative localization of the parathyroid glands with indocyanine green and Firefly® technology during BABA robotic thyroidectomy. *Surg Endosc J* 31(7):3020-3027.
14. S. Soyulu1, S. Teksoz. EARLIER PREDICTION OF HYPOCALCEMIA BY POSTOPERATIVE SECOND HOUR PARATHYROID HORMONE LEVEL AFTER TOTAL THYROIDECTOMY. *Acta Endocrinológica (Buc)*, 2020 Apr-Jun; 16(2): 250–255. doi: [10.4183/aeb.2020.250](https://doi.org/10.4183/aeb.2020.250)
15. Lee DR, Hinson AM, Siegel ER, Steelman SC, Bodenner DL, Stack BC Jr. Comparison of Intraoperative *versus* Postoperative Parathyroid Hormone Levels to Predict Hypocalcemia Earlier after Total Thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015; 153(3): 343-349.
16. Ibrahim Ali Ozemir, Mehmet Zeki Buldanli, Oktay Yener, Metin Leblebici, Tunc Eren, Hakan Baysal, Orhan Alimoglu. Factors affecting postoperative hypocalcemia after thyroid surgery: Importance of incidental Parathyroidectomy. *North Clin Istanbul* 2016;3(1):9–14
17. doi: 10.14744/nci.2016.48802

18. Karamanakos SN, Markou KB, Panagopoulos K, Karavias D, Vagianos CE, Scopa CD, et al. Complications and risk factors related to the extent of surgery in thyroidectomy. Results from 2,043 procedures. *Hormones (Athens)* 2010;9:318-25.
19. Paek SY, 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
20. 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;133:180-5.
21. Burge MR, Zeise TM, Johnsen MW, Conway MJ, Qualls CR. Risks of complication following thyroidectomy. *J Gen Intern Med* 1998;13:24-31.
22. Díez JJ, Anda E, Sastre J, Pérez Corral B, Álvarez-Escolá C, Manjón L, Paja M, Sambo M, Santiago Fernández P, Blanco Carrera C, Galofré JC, Navarro E, Zafón C, Sanz E, Oleaga A, Bandrés O, Donnay S, Megía A, Picallo M, Sánchez Ragnarsson C, Baena-Nieto G, Fernández-García JC, Lecumberri B, Sahún de la Vega M, Romero-Lluch AR, Iglesias P. Permanent postoperative hypoparathyroidism: an analysis of prevalence and predictive factors for adequacy of control in a cohort of 260 patients. *Gland Surg* 2020;9(5):1380-1388. doi: 10.21037/gs-20-288
23. Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, et al. Management of hypoparathyroidism: Summary statement and guidelines. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:2273-83.
24. Stack BC Jr, Bimston DN, Bodenner DL, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology disease state clinical review: postoperative hypoparathyroidism - Definitions and management. *Endocr Pract* 2015;21:674-85.
25. Boris Bumber, Valentino Potroško, Ozren Vugrinec, Maja Ferenčaković, Krešimir Gršić. Hypocalcemia After Completion Thyroidectomy for Papillary Thyroid Carcinoma. *Acta Clin Croat*, Vol. 59 2020. doi: 10.20471/acc.2020.59.s1.18
26. De Carvalho GB, Giraldo LR, Lira RB, Macambira IBM, Tapia MA, Kohler HF, et al. Preoperative vitamin D deficiency is a risk factor for postoperative hypocalcemia in patients undergoing total thyroidectomy: Retrospective cohort study. *Sao Paulo Med J*. 2019;137(3):241–7. doi:10.1590/1516-3180.2018.0336140319
27. Tripathi M, Karwasra RK, Parshad S. Effect of preoperative vitamin D deficiency on postoperative hypocalcemia after thyroid surgery. *Thyroid Res*. 2014;7(1). doi:10.1186/1756-6614-7-8
28. Danan D, Shonka DCJ. Preoperative vitamin D level as predictor of post-thyroidectomy hypocalcemia in patients sustaining transient parathyroid injury. *Head Neck*. 2017;39(7):1378–81. doi:10.1002/hed.24775
29. Cesar Augusto Simões, M. K. Costa, L. B. Comerlato, A. A. Ogasco, V. Araújo Filho, R. A. Dedivitis, and C. R. Cernea. A Case of (Late) Postsurgical hypoparathyroidism. *Case Reports in Endocrinology* Volume 2017, Article ID 3962951, 2 pages <https://doi.org/10.1155/2017/3962951>
30. B. H.-H. Lang, K. P. Wong, C. Y. Cheung, Y. K. Fong, D. K.-K. Chan, and G. K.-Y. Hung, “Does preoperative 25-hydroxyvitamin D status significantly affect the calcium kinetics after total thyroidectomy?” *World Journal of Surgery*, vol. 37, no. 7, pp.1592–1598, 2013.
31. Sevim Turanli · Niyazi Karaman · Kubilay Ozgen. Permanent hypocalcemia in patients operated for thyroid carcinoma *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* (2009) 61:280–285
32. Wingert DJ, Friesen SR, Iliopoulos JI, Pierce GE, Thomas JH, Hermreck AS (1986) Post-thyroidectomy hypocalcemia. Incidence and risk factors. *Am J Surg* 152:606–609
33. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Lippert H, Gastinger I, et al. (2000) Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications in benign goiter surgery: prospective multicenter study in Germany. *World J Surg* 24:1335–1341
34. Lin DT, Patel SG, Shaha AR, Singh B, Shah JP (2002) Incidence of inadvertent parathyroid removal during thyroidectomy. *Laryngoscope* 112(4):608–611
35. Fanaropoulou N, Chorti A, Markakis M, Papaioannou M, Michalopoulos A, Papavramidis T, The use of Indocyanine green in endocrine surgery of the neck. A systematic review. *Medicine* (2019) 98:10
36. Jitpratoom P, Anuwong A. The use of ICG enhanced fluorescence for the evaluation of parathyroid gland preservation. *Gland Surg* 2017;6:579–786.
37. Kim SW, Lee HS, Lee KD. Intraoperative real-time localization of parathyroid gland with near infrared fluorescence imaging. *Gland Surg* 2017;6:516–24.

38. Lavazza M, Liu X, Wu C, et al. Indocyanine green-enhanced fluorescence for assessing parathyroid perfusion during thyroidectomy. *Gland Surg* 2016;5:512–21
39. D’Orazi V, Panunzi A, Di Lorenzo E, et al. Use of loupes magnification and microsurgical technique in thyroid surgery: ten years experience in a single center. *G Chir* 2016;37:101–7
40. DeLong JC, Ward EP, Lwin TM, et al. Indocyanine green fluorescence guided parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2018;163:388–92.
41. Chakedis JM, Maser C, Brumund KT, et al. Indocyanine Green fluorescence-guided redo parathyroidectomy. *BMJ Case Rep*. Published online: 18/08/2015 doi: 10.1136/bcr-2015-211778
42. Vidal Fortuny J, Sadowski SM, Belfontali V, et al. Randomized Clinical trial of intraoperative parathyroid gland angiography with indocyanine green fluorescence predicting parathyroid function after thyroid surgery. *Br J Surg* 2018;105:350–7.
43. Zaidi N, Bucak E, Okoh A, et al. 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.
44. Kahramangil B, Berber E. The use of near-infrared fluorescence imaging in endocrine surgical procedures. *J Surg Oncol* 2017;115:848–55.
45. Sound S, Okoh A, Yigitbas H, et al. Utility of indocyanine Green fluorescence imaging for intraoperative localization in reoperative parathyroid surgery. *Surg Innov*; First Published October 27, 2015
46. Yu HW, Chung JW, Yi JW, et al. Intraoperative localization of the parathyroid glands with indocyanine green and Firefly (R) technology during BABA robotic thyroidectomy. *Surg Endosc* 2017;31:3020–7.
47. Chernock RD, Jackson RS. Novel cause of ‘black thyroid’: intraoperative use of indocyanine green. *Endocr Pathol* 2017;28:244–6
48. Cui L, Gao Y, Yu H, et al. Intraoperative parathyroid localization with near-infrared fluorescence imaging using indocyanine green during total parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *Sci Rep* 2017;7:8193.
49. Peng S, Yang P, Dong YM, Yang L, Yang ZY, Hu X, Bao G. Potential protection of indocyanine green on parathyroid gland function during near-infrared laparoscopic-assisted thyroidectomy: A case report and literature review. *World J Clin Cases* 2020 November 6; 8(21): 5480-5486 DOI: 10.12998/wjcc.v8.i21.5480 ISSN
50. Kahramangil B and Berber E: The use of near-infrared fluorescence imaging in endocrine surgical procedures. *J Surg Oncol* 115(7): 848-855, 2017. DOI: 10.1002/jso.24583
51. Harsløf T, Rolighed L, Rejnmark L (2019) Huge variations in definition and reported incidence of postsurgical hypoparathyroidism: a systematic review. *Endocrine* 64:176-183.