

PARATIROIDECTOMÍA TOTAL GUIADA POR FLUORESCENCIA EN EL TRATAMIENTO DEL HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO: PRIMEROS CASOS EN AMÉRICA

MORALES, PEDRO*
 GARCÍA, FRANKLIN**
 LAVI, JASSON***
 TORO, GERARDO***
 PINTO, FRANCIS***

RESUMEN

Objetivo: La fluorescencia con ácido 5-aminolevulínico (ALA) ha sido utilizada como un procedimiento novedoso para identificar a las glándulas paratiroides. En este trabajo se aplicó esta técnica para estudiar sus detalles.

Pacientes y métodos: Se realizó un estudio experimental no aleatorizado, controlado, descriptivo, a tres pacientes con hiperparatiroidismo secundario por insuficiencia renal crónica. Se administró ALA vía oral exponiendo el compartimiento visceral cervical a la luz blanca y azul (380-440 nm); realizándose luego paratiroidectomía total con timectomía subtotal transcervical.

Resultados: Se intervinieron 3 pacientes, edad media 29.6 años (28 - 32), con hiperparatiroidismo secundario. Tiempo medio de insuficiencia renal 12 años (10-15), tiempo medio en diálisis 5.6 años (4-8). Hubo fluorescencia selectiva de 4 estructuras que correspondieron a las 4 glándulas paratiroides en los casos 1 y 3, representando una identificación del 100%, y de 3 estructuras en el caso 2 (identificación 75%). Los pacientes evolucionaron satisfactoriamente. Efectos adversos: emesis y reacción foto-cutánea, todos autolimitados.

Conclusiones: La detección de glándulas paratiroides con fluorescencia con ALA pareciera ser efectiva. Hacen falta estudios que evalúen la efectividad, costo-beneficio y otros usos del procedimiento.

Palabras clave: hiperparatiroidismo secundario, paratiroidectomía, diagnóstico fotodinámico, fluorescencia, ácido 5-aminolevulínico.

ABSTRACT

PARATHYROIDECTOMY GUIDED BY FLUORESCENCE IN THE TREATMENT OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM

Objective: Study Fluorescence with 5-aminolevulinic acid (ALA) has been used as a new procedure for the identification of parathyroid glands.

Patients and method: This is an experimental, controlled, non randomized, descriptive study of 3 patients diagnosed with hyperparathyroidism secondary to chronic renal failure. ALA was administered orally with exposure of visceral cervical compartment to white and blue light (380-440 nm), and later a total parathyroidectomy was performed with subtotal transcervical thymectomy.

Results: 3 Patients were treated. Mean age: 29,6 years (28-32) with diagnosis of secondary hyperparathyroidism due to renal failure with an average time of 12 years (10-15) in dialysis during 5,6 years (4-8). It was a selective fluorescence in 4 structures corresponding to 4 parathyroid glands in cases 1 and 3 representing a 100 % identification, and of 3 structures in case 2 (75 % identification). The outcome was satisfactory in all cases. Some adverse effects were emesis and photo-cutaneous reaction, all self limited.

Conclusions: Parathyroid glands detection with fluorescence seems to be possible. Further studies are needed to evaluate its effectiveness, cost-benefit and other uses of the procedure.

Key words: secondary hyperparathyroidism, parathyroidectomy, photo dynamic diagnosis, fluorescence, 5-aminolevulinic acid.

* Cirujano egresado del Postgrado de Cirugía General. Servicio de Cirugía IV. Hospital Universitario de Caracas.
 ** Profesor Asociado. Cátedra de Clínica y Terapéutica "D" Servicio de Cirugía IV. Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario de Caracas.
 *** Residentes del Postgrado de Cirugía General. Servicio de Cirugía IV. Hospital Universitario de Caracas.

La paratiroidectomía total constituye una de las conductas quirúrgicas más utilizadas para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario (HPS)⁽¹⁾. No obstante, en algunas ocasiones puede ser difícil la identificación de las glándulas, requiriendo un gran esfuerzo para el equipo quirúrgico. Por esta razón, se han desarrollado varios métodos para ayudar a identificar el tejido paratiroideo; muchos de estos requieren personal con capacitación especial, elevados costos, equipos sofisticados, entre otros^(2,3,4,5). El ácido aminolevulínico ha sido propuesto para ser empleado con este fin, debido a su capacidad de desencadenar fluorescencia de forma selectiva en el tejido paratiroideo, pudiendo ser utilizado por el propio cirujano y de forma intraoperatoria, sin exponer al paciente a radiaciones, etc⁽⁶⁾. Debido a esto, se pretende desarrollar la técnica de la paratiroidectomía guiada por fluorescencia, como una herramienta adicional para el profesional de la cirugía.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio clínico descriptivo, prospectivo basado en pacientes con hiperparatiroidismo secundario del Servicio de Cirugía IV del Hospital Universitario de Caracas.

Muestra:

Estuvo constituida por pacientes con insuficiencia renal crónica terminal, que acudieron a la consulta de cirugía del Servicio de Cirugía IV del Hospital Universitario de Caracas, de la Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela, con el diagnóstico de hiperparatiroidismo secundario realizado en nuestro servicio o en algún otro de la institución, o bien en otros centros asistenciales públicos o privados.

Criterios de inclusión y exclusión:

Los pacientes que participaron en el estudio cumplieron con los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Edad comprendida entre 18 y 65 años.
- PTH sérica elevada.
- Ultrasonido tiroideo y paratiroideo.
- No tener enfermedad tiroidea maligna.
- Aceptar el consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Presentar antecedentes de cirugías en la región cervical anterior.
- Presencia de antecedentes de patología maligna tiroidea o que haya sido diagnosticada al ser evaluado en el Servicio de Cirugía IV.
- Insuficiencia hepática por cualquier causa, debido al

metabolismo hepático del ALA.

- Alergia conocida al ALA.

Evaluación preoperatoria:

Los pacientes contaron con la siguiente evaluación:

- Examen físico completo realizado por el equipo quirúrgico del Servicio de Cirugía IV del Hospital Universitario de Caracas.
- Laboratorio: hemoglobina, hematocrito, cuenta y fórmula de glóbulos blancos, plaquetas, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial, fibrinógeno, glicemia, úrea, creatinina, proteínas totales y fraccionadas, calcio, fósforo, magnesio, sodio, potasio, cloro, fosfatasa alcalina, AST, ALT, GGT, bilirrubina total y fraccionada.
- Niveles de paratohormona sérica
- Radiografía de tórax y de manos. Adicionalmente, cualquier otra radiografía que sea necesaria dependiendo del caso particular (debido a la marcada afectación ósea).
- Ecosonograma tiroideo y paratiroideo realizado por el Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital Universitario de Caracas.
- Electrocardiograma de 12 derivaciones
- Evaluación pre-operatoria cardiovascular
- Valoración por el Servicio de Nefrología del Hospital Universitario de Caracas.

El gammagrama con sestamibi Tc99m no se consideró como estudio indispensable en este estudio. No obstante, es posible que muchos de estos pacientes posean dichos estudios, ya que son evaluados en servicios de nefrología públicos y privados, donde como parte de sus esquemas de trabajo incluyen la medicina nuclear.

MATERIALES

Se administró una solución constituida por ácido 5-aminolevulínico hidrócloride (Levulan ® DUSA Pharmaceuticals USA), a razón de 30 mg/kg de peso corporal diluido en 250 cc de agua potable, para administración por vía oral.

Adicionalmente, se dispuso de un sistema D-light (Karl Store Co), el cual posee dos tipos de iluminación: luz blanca convencional y luz azul con longitud de onda entre 380 y 440 nm del espectro visible.

Las intervenciones quirúrgicas fueron realizadas en los quirófanos del Hospital Universitario de Caracas.

Fotosensibilización:

Se administró la solución de ácido 5-aminolevulínico hidrócloride. La preparación se administró 4 horas antes de la inter-

vención quirúrgica, tiempo en el cual se mantuvo al paciente en un ambiente semi-oscuro.

Procedimiento quirúrgico:

Se realizó paratiroidectomía total con timectomía subtotal. El auto-trasplante se realizó de acuerdo a las características individuales de cada caso.

Manejo del tejido extirpado:

El tejido procedente de la paratiroidectomía fue expuesto nuevamente a la luz azul, para evidenciar la fluorescencia ex vivo. Seguidamente las glándulas fueron fijadas en formol al 10% para ser evaluadas posteriormente en el Instituto Anatomopatológico "Dr. José O'Dally" de la Universidad Central de Venezuela.

Evaluación post-operatoria:

1. Los pacientes permanecieron en un ambiente semi-oscuro durante 48 horas posteriores a la cirugía.
2. Durante el post-operatorio inmediato se vigiló de forma estricta cualquier signo de hemorragia.
3. De la misma manera, durante todo el post-operatorio se vigilaron los niveles de calcio por clínica y por laboratorio, tomándose muestras de sangre a las 48, 72, y 96 horas.
4. Se realizó PTH sérica a los 10 días post-operatorios.
5. Al iniciarse la vía oral se indicó calcitriol 0.150 mg VO BID y citrato de calcio 1500 mg y vitamina D3 200 UI VO TID.

Registro de datos:

Los datos de esta fase fueron recavados en un instrumento especialmente realizado para ello en el software Microsoft Office Access ® (Microsoft ® 2003).

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 3 pacientes, edad media 29.6 años (28-32), tiempo medio de insuficiencia renal 12 años (10-15), tiempo medio en diálisis 5.6 años (4-8). Los casos clínicos de cada paciente se describen a continuación:

Paciente 1: femenina de 29 años con insuficiencia renal desde hace 10 años, en diálisis desde hace 5 años, quien presentó dolor óseo de fuerte intensidad de difícil manejo, consultando a su nefrólogo quien indicó paratohormona sérica que reportó 6.230 pg/ml con calcio sérico corregido por albúmina en 9.9 mg/dl, fósforo sérico 4.0 mg/dl y fosfatasa alcalina en 305 UI/ml. El ultrasonido mostró bocio multinodular y lesión sugestiva de paratiroides inferior izquierda.

Paciente 2: femenina de 32 años con insuficiencia renal desde hace 15 años, en diálisis desde hace 8 años, quien presentó intensos dolores en miembros superiores e inferiores, con deformidad de manos y pies, consultando a nuestro servicio donde se indica paratohormona sérica que resultó en 3.415 pg/ml con calcio sérico corregido por albúmina en 10.9 mg/dl, fósforo sérico 3.0 mg/dl y fosfatasa alcalina en 708 UI/ml. El ultrasonido demostró aumento de volumen de las 2 paratiroides derechas y de la inferior izquierda, sin evidencia de enfermedad tiroidea.

Paciente 3: femenina 28 años con insuficiencia renal desde hace 11 años, en diálisis desde hace 4 años, quien consultó por presentar dolores óseos generalizados, que no cedían con analgésicos convencionales. Su médico tratante indicó paratohormona sérica que resultó en 1.815 pg/ml con calcio sérico corregido por albúmina en 7.0 mg/dl, fósforo sérico 4.3 mg/dl y fosfatasa alcalina en 600 UI/ml. Tenía biopsia ósea que reportó osteítis quística. El ultrasonido evidenció cuatro lesiones correspondientes a paratiroides.

Los pacientes fueron ingresados 72 horas previas a la intervención. Se aseguró diálisis 48 horas antes de la cirugía. Se explicó en reiteradas veces el procedimiento de forma detallada, contándose con el consentimiento informado. La fotosensibilización se hizo administrando por vía oral ácido 5-aminolevulínico hidróclorido (30 mg/Kg) diluidos en 250 cc de agua potable, 4 horas antes de la intervención. Se habilitó una habitación individual con ambiente semi-oscuro (cubriendo ventanas y puertas con tela) para la permanencia de los pacientes.

Procedimiento quirúrgico:

Se instaló en el quirófano el sistema D-Light (Karl Storz Co). Los pacientes fueron colocados en decúbito supino con una almohadilla en la región interescapular a fin de lograr la hiperextensión del cuello. Posteriormente, bajo anestesia general balanceada, previa antisepsia y colocación de campos estériles, se realizó cervicotomía transversa 2 cm por encima de la horquilla externa, disección por planos; se elaboraron los colgajos superior e inferior y fueron referidos con sutura de seda 2-0. Seguidamente, se abrió la línea media, separando los músculos pre-tiroideos, lográndose el acceso al compartimento visceral. Se identificó inmediatamente, la glándula tiroidea. Luego, se disecó el lóbulo derecho de la glándula; se ligó y seccionó el paquete vascular del polo superior. Se abatió el lóbulo derecho y posteriormente se procedió a lo siguiente:

- 1) Exposición a luz blanca.
- 2) Exposición a luz azul durante 3 minutos, tras lo cual se desencadenó fluorescencia rojiza, perfectamente visible y distinguible del resto de las estructuras

A continuación, se hizo lo propio con el lóbulo tiroideo izquierdo, realizándose la exposición a la luz blanca y azul. Seguidamente, se realizó la paratiroidectomía total. Se exploró nuevamente a simple vista toda la región, sin observarse ningún otro tejido compatible con paratiroides. Acto seguido se realizó timectomía subtotal transcervical. Se observaron los nervios laríngeos recurrentes en todo su trayecto. Finalmente, se constató la hemostasia y se realizó el cierre por planos: músculos pre-tiroideos con poliglactin 910 4-0 a puntos continuos, tejido subcutáneo con poliglactin 910 4-0 a puntos separados y la piel con polidioxanona 4-0 subcuticular. En el paciente 1 se lograron identificar por fluorescencia y extirpar las 4 glándulas sin inconvenientes (100% de identificación); en el paciente 2 se identificaron sólo 3 glándulas: las 2 derechas y la izquierda inferior, tal como mostró el ultrasonido (75% de identificación), no obstante, se realizó una minuciosa exploración sin éxito, tampoco se observó fluorescencia de algún otro tejido. En el paciente 3 fue posible identificar por fluorescencia a las 4 glándulas (100% identificación).

Al finalizar el procedimiento, se iluminaron las paratiroides *ex vivo*, lográndose identificar aún fluorescencia, aunque más débil, con la luz azul.

Efectos adversos:

Se presentaron los siguientes efectos adversos:

1) Una hora antes de la intervención, las pacientes 1 y 3 presentaron un episodio de emesis, que ameritó la administración de metoclopramida 10 mg endovenoso dosis única, con lo cual mejoró de inmediato.

2) A las 24 horas de post-operatorio, todos los pacientes presentaron una reacción de fotosensibilidad cutánea en la región del mentón y cervical anterior, con hiperpigmentación de la piel, la cual mejoró espontáneamente al cabo de diez días, desapareciendo por completo, siendo de mayor intensidad en la paciente 3.

Evolución:

- Los pacientes evolucionaron satisfactoriamente, iniciándose la vía oral a las 6 horas post-operatorias. Se indicó calcitriol 0.5 mg vía oral cada 8 horas, y calcio 1500 mg vía oral cada 8 horas. No obstante, la paciente 3 presentó un cuadro de hemorragia a las 96 horas de postoperatorio, manifestado como un hematoma cervical expansivo que requirió intervención quirúrgica de emergencia. Adicionalmente, hubo trombosis subclavias y femorales que dificultaron las diálisis. No obstante, estos hechos sucedieron como parte de su enfermedad y no por una reacción per se al fármaco.
- En todos los casos se presentó el síndrome de hueso hambriento. Adicionalmente, la reacción de fotosensibilidad cutánea descrita con anterioridad.

bilidad cutánea descrita con anterioridad.

- A las 72 horas, se retiraron drenajes.
- Al 10º día del pos-operatorio, se solicita parathormona sérica que reportó menos de 80 pg/ml en todos los casos.

El dolor óseo mejoró desde las 72 horas del post-operatorio, no requiriendo ningún tipo de analgesia.

Anatomía patológica:

Todo el tejido extirpado fue reportado como glándulas paratiroides hiperplásicas y fueron los mismos tejidos que mostraron fluorescencia. No se identificó alguna otra lesión.

No se encontró ninguna otra lesión fluorescente que correspondiera a algún otro tipo de tejido como tiroides o timo, de manera que el método fue selectivo para el tejido paratiroideo, por lo cual la identificación fue del 100%.

DISCUSIÓN

La técnica permitió la identificación selectiva de las glándulas paratiroides del resto de los tejidos, correspondiendo de forma precisa con los hallazgos de anatomía patológica. Este novedoso procedimiento no ha sido popularizado, por lo que existe escasa literatura al respecto. De hecho, tras exhaustiva revisión de la literatura, este trabajo constituye la primera descripción de América donde es aplicado el ácido 5-aminolevulínico con este fin. No obstante, nuestros resultados son similares a la experiencia de Alemania^(6,7,8,9), donde se describió por primera vez la técnica, en especial, el trabajo del Dr. Ruediger Prosst y colaboradores⁽⁶⁾, donde se identificaron las glándulas a través de fluorescencia con ácido 5-aminolevulínico, con la única diferencia que fue un procedimiento video-asistido.

El tiempo quirúrgico no pareciera verse afectado por la utilización de la técnica, ya que sólo se requiere una breve exposición a la luz, y en el caso de lograrse la identificación puede procederse a completar la paratiroidectomía. Sin embargo, serán necesarios estudios comparativos para establecer en el futuro la efectividad de la paratiroidectomía guiada por fluorescencia.

En opinión del autor, los pacientes con hiperparatiroidismo secundario son ideales para iniciarse en esta técnica, debido al importante tamaño de las glándulas en la mayoría de los casos, con lo que la fluorescencia sería mucho más visible.

Asimismo, el uso potencial del ácido 5-aminolevulínico para el diagnóstico fotodinámico de las glándulas paratiroides, más que para el hiperparatiroidismo secundario, sería para casos de hiperparatiroidismo primario, donde generalmente hay una glándula

afectada y de menor tamaño, lo cual conlleva en ocasiones a dificultad en la identificación de la misma; pacientes que requieren reintervenciones por recurrencia o persistencia de la enfermedad o en pacientes con antecedentes de intervenciones en el cuello por otras causas, debido a la alteración de la anatomía, haciendo más laboriosa la disección para lograr extirpar el tejido paratiroideo. En el futuro, se requerirán estudios prospectivos comparativos controlados para determinar la utilidad del procedimiento. Deberán establecerse comparaciones no sólo con el procedimiento convencional, sino también con técnicas como la radio-localización; tanto en lo que refiere a la sensibilidad y especificidad de la técnica, como en lo que respecta al costo-beneficio.

Además de todo lo expresado anteriormente, es importante resaltar la importancia del estudio para el desarrollo e investigación en el área de la cirugía endocrina.

REFERENCIAS

- Parrilla P, Jaurieta E y Moreno M. Cirugía AEC. Manual de la Asociación Española de Cirujanos. Editorial Médica Panamericana 2005.
- Santamaría I y Cannata J. Etiopatogenia del hiperparatiroidismo primario, secundario y terciario: implicaciones de los cambios moleculares en el fracaso terapéutico. *Nefrología* 2002;22(3):213-218.ç
- Richards M, Wormuth J, Bingener J y Sirinek K. Parathyroidectomy in secondary hyperparathyroidism: Is there an optimal operative management? *Surgery* 2006;139(2):174-180.
- Khan A, Jabeen F y McDonald S. Secondary hyperparathyroidism. En <http://www.emedicine.com/radio/topic356.htm> [consultado el 22/09/2006].
- Ruediger P, Gahlen J, Schnuelle P, Post S y Willeke F. Fluorescence-guided minimally invasive parathyroidectomy: a novel surgical therapy for secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2006;48(2):327-331.
- Prosst R, Schroeter L y Gahlen J. Enhanced ALA-induced fluorescence in hyperparathyroidism. *J Photochem Photobiol. B: Biol* 2005;79:79-82.
- Ma L, Bagdonas S y Moan J. The photosensitizing effect of the photoproduct of protoporphyrin IX. *J Photochem Photobiol. B: Biol* 2001;60:108-113.
- Gahlen J, Winkler S, Flechtenmacher C, Prosst R y Herfarth C. Intraoperative fluorescence visualization of the parathyroid gland in rats. *Endocrinology* 2001;142(11):5031-34.
- Prosst R, Schroeter L y Gahlen J. Kinetics of intraoperative fluorescence diagnosis of parathyroid glands. *Eur J Endocrinol* 2004;150:743-47.



NOTICIAS BREVES

Durante el XXIX Congreso Venezolano de Cirugía, celebrado en Caracas en marzo de 2008, se realizaron las elecciones para integrar la nueva Junta Directiva de la Sociedad para el período 2008 – 2010.

Las nuevas autoridades electas, quedaron conformadas de la siguiente forma:

Presidente:	Dr. Elio Tulio Álvarez.
Vicepresidente:	Dr. Joel Gómez Maggio.
Secretario General:	Dr. Jesús Velázquez.
Tesorero:	Dr. Jesús Tatá.
Secretario de Doctrina y Relaciones con los miembros:	Dr. Rafael Badell.
Secretario de Hospitales y de Posgrado:	Dr. Álvaro Henríquez Dao.
Secretario de Organización:	Dr. Mario Arcia.

La toma de posesión está pautada para el día 3 de mayo de 2008. Mucho éxito en su próxima gestión.