

Dosificación de Verde de Indocianina para determinar la Viabilidad de las Glándulas Paratiroides durante Cirugía Tiroidea



María Jimena Alemán¹, Marco Antonio Peñalongo²

¹Universidad Francisco Marroquín (UFM), Facultad de Medicina ²Centro de Tiroides y Paratiroides (CTP). Autor correspondiente: María Jimena Alemán. Universidad Francisco Marroquín. Calle Manuel F. Ayau, 6ta Calle final, zona 10 Guatemala, Guatemala mjaleman@ufm.edu

RESUMEN

Introducción: La hipocalcemia postoperatoria es una de las complicaciones temidas de la cirugía tiroidea y se relaciona con el número de paratiroides identificadas. El uso de autofluorescencia y el verde de indocianina (VI), permiten visualizar y determinar la perfusión de las glándulas paratiroides (GP). **Objetivos:** establecer si existe diferencia entre la utilización de dosis diferentes de VI para determinar la perfusión de las GP y valorar la utilidad de la autofluorescencia para su visualización. **Metodología:** estudio prospectivo, comparativo y aleatorizado con 20 pacientes sometidos a cirugía tiroidea, distribuidos en dos grupos. En ambos grupos se identificaron las GP visualmente y por autofluorescencia. Posteriormente, al grupo A se le administró una dosis de VI de 0.01mg/kg y al B una dosis de 0.02mg/kg. La perfusión de las paratiroides fue determinada visualmente antes de la inyección del colorante y después de la inyección del VI con una escala colorimétrica. **Resultados:** visualmente fueron identificadas 37 GP y 42 por autofluorescencia ($p=0.4152$). En el grupo A y B, el tiempo promedio para la visualización angiográfica de las GP fue de 55 y 57.7 segundos respectivamente. La diferencia entre la determinación de la viabilidad de las GP visualmente y por angiografía con VI no fue significativa ($p=0.5714$) y tampoco existió diferencia entre el grupo A y B ($p=1$). No hay correlación entre el tiempo para la visualización de angiografía y la dosis utilizada. **Conclusiones:** ni la perfusión, ni el tiempo necesario para la visualización angiográfica de las glándulas paratiroides difieren utilizando una dosis de 0.01 mg/kg contra una dosis de 0.02 mg/kg de peso. La visualización de las glándulas paratiroides por autofluorescencia hace posible la identificación de un número mayor de GP que las identificadas a simple vista por el cirujano, aunque no de forma estadísticamente significativa. El uso de autofluorescencia y VI, es factible, útil y reproducible en cirugía tiroidea.

Palabras clave: paratiroides, tiroides, verde indocianina, autofluorescencia, hipocalcemia, hipoparatiroidismo.

ABSTRACT

Indocyanine Green Dosage to Determine Viability of Parathyroid Glands during Thyroid Surgery

Introduction: Postoperative hypocalcemia is one of the most frequent complications of total thyroidectomies. The use of near infrared (NIR) auto fluorescent cameras and indocyanine green (ICG) angiography allow the visualization of the parathyroid glands and the determination of their perfusion. **Objectives:** Determine if a difference exists in the determination of viability of parathyroid glands after an injection of ICG at a dose of 0.01mg/kg vs a dose of 0.02mg/kg of weight. **Methods:** A prospective, comparative randomized study. We obtained a sample of 20 candidates for thyroid surgery. They were randomized in two groups, group A and group B. During thyroid surgery, we registered the number of parathyroid glands identified under conventional incandescent lighting and with NIR auto fluorescence. Later ICG was injected at a dose of 0.01mg/kg in group A and a dose of 0.02mg/kg in group B. After the injection, the perfusion of the parathyroid glands was measured using a colorimetric scale. **Results:** A total of 37 glands were identified under conventional lighting and 42 glands were identified with NIR fluorescence ($p=0.4152$). The average time for angiographic visualization of the parathyroid glands was 55 seconds in group A and 57.7 seconds in group B. The difference in the determination of the viability of the parathyroid glands under conventional lighting and with ICG angiography was not significant ($p=0.5714$). There was also no difference between group A and B ($p=1$). There is no correlation between the time to visualize the angiography and the administered dose. **Conclusion:** There was no difference in the determination of perfusion or the necessary time for angiographic visualization of the parathyroid glands between a dose of 0.01mg/kg and a dose of 0.02mg/kg. The use of NIR fluorescence for the identification of parathyroid glands is feasible, useful and reproducible.

Keywords: parathyroid, thyroid, indocyanine green, auto fluorescent, hypocalcemia.

INTRODUCCIÓN

La hipocalcemia postoperatoria es una de las complicaciones más comunes y temidas de la cirugía tiroidea, con una incidencia reportada entre el 25 y el 40%¹. Afortunadamente, en la mayoría de los casos, es un fenómeno transitorio, pero en 1 a 3%, puede ser permanente^{2,3}.

Se ha postulado que la hipocalcemia tiene una relación inversamente proporcional al número de glándulas paratiroides identificadas durante la cirugía⁴, resaltando la importancia de su búsqueda, identificación y preservación.

Las glándulas paratiroides son pequeñas y en número y localización variables, por lo que son

susceptibles a ser dañadas durante cirugía tiroidea. Akerstrom, reporta un 13% de paratiroides supernumerarias y un 3% de casos con sólo 3 glándulas⁵. Las superiores derivan del 4to arco branquial y usualmente se encuentran adosadas a los lóbulos laterales de la tiroides en la cara posterior, a vecindad del tubérculo de Zuckerkandl. Las inferiores derivan del 3er arco branquial y descienden junto con el timo, por lo que su posición es más variable. Sin embargo, por lo general se encuentran entre las ramas de la arteria tiroidea inferior cercanas al polo inferior de la tiroides. Cada glándula está irrigada por una arteria terminal en el 80% de los casos, por una arteria doble en un 15% y por múltiples arterias en un 5%. En el 80% de los casos estas arterias se originan de la arteria tiroidea inferior y en un 20% de las glándulas paratiroides superiores son irrigadas por ramas de la arteria tiroidea superior. La preservación de la irrigación de las glándulas paratiroides es posible si la disección de la glándula tiroides es pericapsular y la ligadura de las ramas terciarias de los vasos encontrados en la cápsula tiroidea se hace individualmente, respetando el tronco de la arteria tiroidea inferior⁶.

En Guatemala, Estrada⁷, reportó una incidencia de hipocalcemia transitoria de 55% y Torres⁸, una incidencia de hipoparatiroidismo permanente de 2.27%. Para disminuir las tasas de daño a las glándulas paratiroides y evitar las subsecuentes complicaciones de hipocalcemia e hipoparatiroidismo permanente, se han investigado múltiples técnicas quirúrgicas para su visualización en tiempo real, como el uso de azul de metileno⁹, el ácido aminolevulínico¹⁰, el electroscopio de impedancia eléctrica¹¹ y recientemente imágenes por autofluorescencia con luz en el espectro del infrarrojo cercano (EIRC)^{12,13} y verde de Indocianina (VI)^{14,15}.

La cirugía guiada por imágenes con filtro de luz EIRC permite obtener imágenes intraoperatorias de forma precisa al visualizar la autofluorescencia emitida por distintos tejidos. El ojo humano permite la visualización de ondas de luz en rangos de 400-700 nm con poca penetrancia a los tejidos. Con luz en el EIRC se puede aumentar este rango hasta 900 nm¹⁶. Los órganos y tejidos del organismo tienen propiedades ópticas de autofluorescencia específicas que dependen de la cantidad de autofluoróforos intrínsecos, que se traduce en rangos de luz visibles al ojo humano al utilizar filtros adecuados¹⁷. Las glándulas paratiroides emiten una autofluorescencia mayor que la glándula tiroides y los tejidos adyacentes, que se cree obedece a la cantidad de receptores de calcio^{18,19}.

El VI es un fluoróforo que emite ondas de luz de 800nm con alta penetración, bajos niveles de dispersión de luz, alta absorción tisular y excreción biliar. Se ha utilizado para angiografía y colangiografía intraoperatoria, verificación de perfusión de anastomosis intestinales y mapeo de ganglio centinela^{20,21}, con una tasa muy baja de efectos adversos, como: choque (0.02%), fiebre (0.02%), dolor en el sitio de inyección (0.04%) y náusea (0.08%)²². La intensidad de autofluorescencia emitida por las GP, después de la inyección de VI, es reflejo de su perfusión y por ende de su viabilidad²³. La dosis ideal de VI para la visualización intraoperatoria de las paratiroides no está plenamente establecida.

El objetivo principal de nuestro estudio fue establecer si existía diferencia entre la utilización de dos dosis diferentes de VI para determinar la perfusión de las GP; y, como objetivo secundario, valorar la utilidad de la autofluorescencia para su visualización.

MÉTODOS

Se presenta un estudio prospectivo, comparativo y aleatorizado, llevado a cabo en el hospital Universitario Esperanza, de noviembre del 2020 a octubre del 2021. Fueron incluidos 20 pacientes adultos de ambos sexos, operados por patología tiroidea benigna y maligna, por el mismo cirujano. Fueron excluidos, pacientes con cirugía previa de cuello, tiroides o paratiroides, con valores séricos de calcio por debajo o por arriba de los límites normales, alérgicos al yodo y aquellos con una depuración de creatinina < 60 mL/min. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado, dando su autorización voluntaria para participar en el estudio y fueron asignados aleatoriamente a dos grupos, A y B. La aleatorización fue hecha con el programa computarizado en línea GraphPad. El grupo al que pertenecían los pacientes no fue informado al cirujano antes, durante, ni después de la cirugía.

En ambos grupos, las GP fueron inicialmente identificadas visualmente bajo luz de xenón convencional y su viabilidad fue juzgada de acuerdo a su aspecto y coloración, otorgándoles un puntaje de 0 a las que parecían no viables y de 1 a las que parecían viables. Posteriormente, se utilizó el lente de luz en el EIRC, para saber si las GP visibles por autofluorescencia, se correspondían con las identificadas a simple vista por el cirujano y si algunas de las no identificadas visualmente, podían ser vistas por autofluorescencia. Finalmente, se inyectó por vía endovenosa el VI, en el grupo A, a una dosis de 0.01 mg/kg, y en el grupo B, de 0.02 mg/kg, seguidas de 10cc de solución salina. Después de la inyección del colorante, se midió el tiempo transcurrido entre la inyección y la visualización de las glándulas paratiroides con el sistema de imágenes IC-FlowTM(Diagnostic Green- Alemania). La

perfusión de las glándulas paratiroides fue valorada con una escala colorimétrica, asignando un puntaje de 0 a las que no se pintaron y se veían negras (devascularizadas), 1 para las que se veían grises o heterogéneamente blancas (parcialmente vascularizadas) y 2 para las que lucían homogéneamente blancas (bien vascularizadas). En las 24 horas postoperatorias, los pacientes de ambos grupos fueron interrogados y examinados en búsqueda de síntomas o signos de hipocalcemia.

Análisis estadístico. De acuerdo con la prueba de Kolmogorov, se estableció que los datos del estudio fueron no paramétricos. Para la comparación entre la identificación visual de las glándulas paratiroides bajo luz xenón convencional y por autofluorescencia, se utilizó la prueba estadística de Mann Whitney U. Para la comparación entre la determinación de la viabilidad de las glándulas paratiroides bajo luz xenón convencional y por angiografía con VI, también se utilizó la prueba estadística de Mann Whitney U. Para la comparación entre el grupo A y B se utilizó la prueba de Fisher. Para determinar correlación entre la dosis de VI utilizada y el tiempo de visualización por angiografía se utilizó la prueba de Spearman.

RESULTADOS

Los 20 pacientes incluidos en el estudio fueron mayoritariamente del sexo femenino (18/20), con una edad promedio de 45.5 años y operados, sobre todo, por enfermedad tiroidea benigna (Tabla 1). Se practicaron 10 tiroidectomías totales y 10 hemitiroidectomías, por lo que el número máximo de paratiroides posibles a identificar fue de 60 glándulas. En la Tabla 2, se presenta el número de glándulas visualizadas bajo luz de xenón convencional y por autofluorescencia en el EIRC.

TABLA 1. Características demográficas de los pacientes de ambos grupos

	Grupo A (n=10)	Grupo B (n=10)	Total (n=20)
Edad promedio (años)	46	44.9	45.5
Sexo (F/M)	8/2	10/0	18/2
Peso (kg)	65	64.5	64.8
Tipo procedimiento (TT/HT)	7/3	3/7	10/10
Diagnóstico preoperatorio (Ca/NT/BMN)	2/6/2	2/8/0	4/14/2

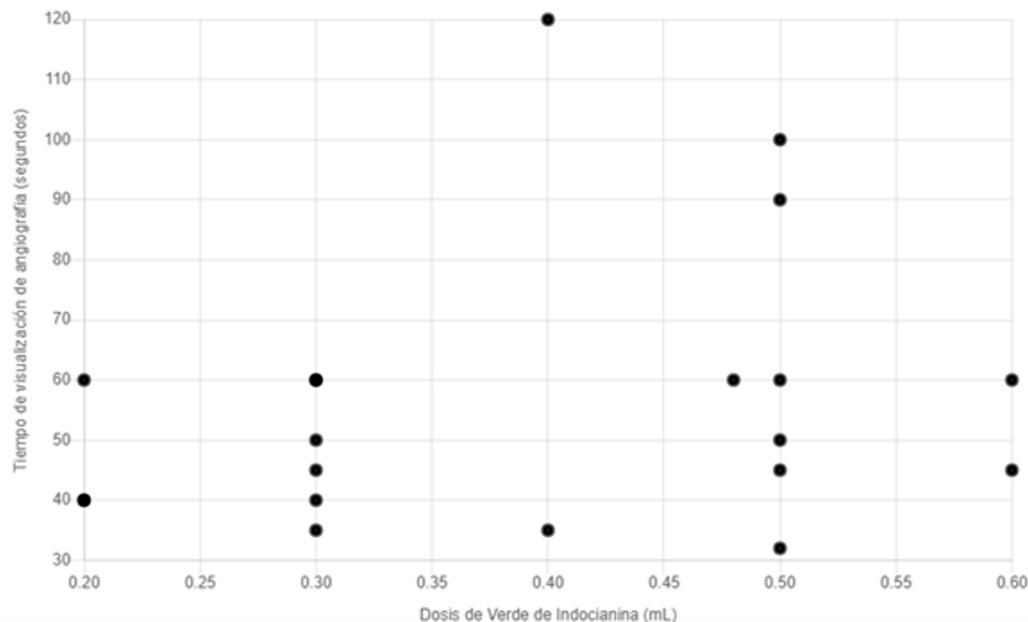
F= Femenino, M=Masculino, TT= Tiroidectomía total, HT = Hemitiroidectomía, Ca= Cáncer Tiroideo, NT= Nódulo Tiroideo, BMN = Bocio Multinodular

TABLA 2. Número de glándulas paratiroides identificadas con luz blanca y por autofluorescencia

Glándulas a visualizar	Número de GP visualizadas con luz blanca de xenón	Número de GP visualizadas por autofluorescencia	Diferencia
60 (100%)	37 (61%)	42 (70%)	p= 0.4152

TABLA 3. Dosis promedio de verde de Indocianina y tiempo promedio de visualización de glándulas paratiroides

Grupo	Dosis promedio de verde de Indocianina (mL)	Tiempo promedio para la visualización de glándulas paratiroides (seg)
A	0.26	55.0
B	0.50	57.7
Total	0.39	56.4



Gráfica 1. Correlación entre dosis de verde de Indocianina y tiempo de visualización de angiografía de glándulas paratiroides.

En promedio, la dosis de VI utilizada fue de 0.4mL y el tiempo promedio para la visualización angiográfica de las GP, fue de 56.4 segundos (Tabla 3). No hubo una correlación entre la dosis de VI utilizada y el tiempo promedio para la visualización angiográfica de las glándulas paratiroides en los 2 grupos (Gráfica 1).

Las 37 glándulas identificadas visualmente por el cirujano bajo luz de xenón convencional fueron consideradas perfundidas y viables. De las

42 glándulas visualizadas por autofluorescencia con luz en el EIRC, después de la inyección de VI y evaluación angiográfica, 41 (97.61%) fueron calificadas con puntajes de 1 y 2 y consideradas viables, y 1 (2.49%), fue calificada con puntaje de 0, considerada no viable (Tabla 4). La diferencia entre la determinación de la viabilidad de las glándulas paratiroides con luz blanca y por angiografía después de la inyección de VI no fue significativa (Tabla 5). Tampoco hubo diferencia entre el grupo A y el grupo B ($p=1$).

TABLA 4. Puntaje asignado a las glándulas paratiroides por escala de color después de la inyección de verde de Indocianina

Grupo	Glándulas evaluadas	0 (Negras)	1 (Grisas)	2 (Blancas)
A	26	1 (3.80%)	4 (15.38%)	21 (80.77%)
B	16	0 (0%)	5 (31.25%)	11 (68.75%)
Totales	42	1 (2.38%)	9 (21.42%)	32 (76.19%)

TABLA 5. Número de glándulas consideradas viables por el cirujano con luz de xenón y por angiografía con verde de indocianina

Grupo	Glándulas vistas por el cirujano y consideradas bien perfundidas	Glándulas vistas por AF y consideradas bien perfundidas por angiografía con VI*	Diferencia entre luz de xenón y angiografía
A	22/22 (100%)	25/26 (96.15%)	
B	15/15 (100%)	16/16 (100%)	
Total	37/37 (100%)	41/42 (97.61%)	p=0.5714

*Después de la inyección de VI fueron consideradas viables y vascularizadas las glándulas con un puntaje de 1 y 2

Sólo se presentó 1 (10%) caso de hipocalcemia postoperatoria transitoria en las 10 tiroidectomías totales realizadas, que remitió después de 4 semanas de tratamiento con sales de calcio y alfacalcidol. Era una paciente hipertiroidea con enfermedad de Graves. En esta paciente fueron identificadas 2 paratiroides con luz de xenón convencional y las mismas 2 por autofluorescencia con luz en el EIRC, siendo consideradas ambas bien perfundidas visualmente y con un puntaje de 2 por angiografía después de la inyección de VI. No se presentó ningún caso de lesión recurrencial.

DISCUSIÓN

De acuerdo a los resultados de nuestro trabajo, no existe correlación entre una dosis de VI de 0.01mg/kg y una de 0.02 mg/kg, en el tiempo de visualización angiográfica de las GP. Tampoco hubo diferencia entre la determinación de la viabilidad de las GP por la apreciación visual del cirujano y la evaluación angiográfica después de la inyección de VI. Por otro lado, el uso de autofluorescencia con cámaras de luz en el EIRC para la identificación de las GP, nos permitió identificar visualmente con luz de xenón 37 glándulas, contra 42 identificadas por autofluorescencia

con EIRC aunque no hay diferencia estadísticamente significativa.

La identificación y preservación intraoperatoria de las GP es de gran importancia en cirugía tiroidea y constituye un reto incluso para cirujanos experimentados. Hasta hace poco tiempo, intraoperatoriamente sólo había dos maneras de confirmar la identificación de las GP. Haciendo una biopsia por congelación o con la técnica de “flotación y hundimiento”. Para esto, en el primer caso, es necesario cortar un fragmento para examinarlo histológicamente y en el segundo, quitar la glándula y autotrasplantarla posteriormente. Recientemente se ha reportado, que el uso de autofluorescencia para la visualización e identificación de las glándulas paratiroides tiene un alto nivel de exactitud, que se estima entre el 94 y 100%^{13,20,21}, al extremo de considerarse innecesarias las biopsias por congelación, en casos de duda sobre si lo identificado es tejido paratiroideo²⁴. La única limitante para la visualización por autofluorescencia de las glándulas paratiroides, es el espesor del tejido que las rodea, que no debe ser mayor de 4 mm²⁵. Su uso también ha sido descrito para la revisión de piezas ex vivo, haciendo posible la identificación de paratiroides removidas accidentalmente con la

tiroides, y para facilitar la decisión de remover paratiroides devascularizadas y no viables, permitiendo, en ambos casos, un autotrasplante²⁶. La emisión de autofluorescencia por las glándulas paratiroides visibles en el EIRC depende de la cantidad de autofluoróforos intrínsecos, pero no de su perfusión o viabilidad²⁷. Sin la inyección de un colorante, las glándulas paratiroides bien vascularizadas, pobremente vascularizadas o devascularizadas emiten igualmente autofluorescencia al ser vistas en el espectro de luz en el EIRC²⁰. De acuerdo a lo publicado por Dip, cambiar de luz de xenón convencional a luz en el EIRC, permite la identificación de glándulas paratiroides no vistas a simple vista en el 67.1% de los casos²⁰. El número de paratiroides identificadas durante la cirugía tiroidea se relaciona con las tasas de hipocalcemia postoperatoria, a mayor número de glándulas identificadas el riesgo de hipocalcemia transitoria o definitiva es menor²⁶. En nuestra serie se identificó un número mayor de GP por autofluorescencia en comparación con las identificadas con luz de xenón por el cirujano, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa, nuestros datos concuerdan con lo reportado previamente.

El uso de un colorante con propiedades fluoróferas, como el VI, que hace posible la visualización angiográfica de las GP, permite establecer la vascularización y por ende la viabilidad del tejido paratiroideo²¹. Como ha sido reportado por otros autores²², no es necesario calcular la dosis de VI por peso corporal y, en general, se recomienda una dosis arbitraria de 0.2 a 1mL seguida de 10cc de solución salina, como ha sido propuesto por la Sociedad Internacional de Cirugía Guiada por Fluorescencia (ISFGS)²⁸. En caso de no lograrse una adecuada visión angiográfica, la dosis puede ser repetida múltiples veces, ya que, dada la capacidad función excretora del hígado, la administración de una dosis

de hasta 30 mg es segura para un adulto con un peso de 60 kg^{17,29}. El tiempo promedio reportado para el realce de las paratiroides después de la inyección endovenosa de VI es entre 20 y 60 segundos²⁶, similar al tiempo promedio observado en nuestro estudio. Las dosis utilizadas por nosotros son menores que las utilizadas en la mayoría de estudios publicados, con resultados similares. Aunque el precio del VI es relativamente bajo, en países con ingresos económicos bajos o moderados, como Guatemala, el usar dosis reducidas tiene implicaciones en los costos asociados a la cirugía.

La visualización angiográfica de las GP se ha relacionado con su irrigación y viabilidad. En un estudio publicado por Fortuny y colaboradores en el 2018, de 146 pacientes que mostraron captación del VI en por lo menos 1 GP, ninguno presentó hipocalcemia postoperatoria; en contraposición a, 50 pacientes que no mostraron captación en ninguna de las GP, 11 desarrollaron hipocalcemia postoperatoria³⁰. Llegando a postular, que la visualización angiográfica de por lo menos 1 glándula, hace innecesario medir calcio y PTH para predecir hipocalcemia en el postoperatorio. Para Jin y colaboradores³¹, la ausencia de hipocalcemia sólo se observa en los casos en los que las GP visualizadas angiográficamente tenían una calificación de 2 en la escala colorimétrica, notando casos de hipocalcemia cuando la calificación era de 1. En todos nuestros casos, se pintó por lo menos una glándula paratiroides y en el único caso de hipocalcemia postoperatoria, las dos glándulas identificadas parecían visual y angiográficamente viables. Ambas glándulas recibieron una puntuación de 2 en la escala colorimétrica después de la inyección de VI. La hipocalcemia fue transitoria, no necesitó de calcio endovenoso y la función glandular se restableció unas semanas después de la cirugía, normalizándose el calcio, el fósforo y la PTH.

Limitaciones. La mayor limitación de nuestro estudio es el tamaño de la muestra. Por otro lado, la evaluación y calificación colorimétrica de la perfusión de las GP fue subjetiva y no numérico / cuantitativa, lo que la hace perceptiva e inexacta. Aunque existe un programa de software que permite la medición de píxeles de las imágenes para determinar la intensidad del color, no es posible ni práctico, hasta ahora, su uso intraoperatoriamente³². También se trata de nuestra experiencia inicial con el equipo utilizado, lo que requirió una curva de aprendizaje.

Conclusiones. Ni la perfusión, ni el tiempo necesario para la visualización angiográfica de las glándulas paratiroides difieren utilizando una dosis de 0.01 mg/kg contra una dosis de 0.02 mg/kg de peso. La angiografía con inyección endovenosa de VI es comparable con la iden-

tificación visual de las glándulas paratiroides para determinar la viabilidad de las mismas y predecir la posibilidad de hipocalcemia postoperatoria. La visualización de las glándulas paratiroides por autofluorescencia hace posible la identificación de un igual número de GP que las identificadas a simple vista por el cirujano. El uso de autofluorescencia y VI, es factible, útil y reproducible. Consideramos que su utilización debe seguir siendo estudiada para determinar su valor en cirugía tiroidea y paratiroidea.

AGRADECIMIENTOS

A los doctores Julio Alemán, Carlos Cordón, Danilo Torselli y Lucía Lemus por sus aportes y ayuda para la realización de este estudio.

REFERENCIAS

- Iglesias, P., & Díez, J. J. (2017). Endocrine complications of surgical treatment of thyroid cancer: an update. *Experimental and Clínica Endocrinology & Diabetes*, 125(08), 497-505.
- Quick, C. R., & Arulampatam, T. H. (2020). Disorders of the Thyroid, Parathyroid and Adrenal Glands. In S. M. Biers (Ed.), *Essential Surgery: Problems, Diagnosis and Management* (6th ed., pp. 621-635). United Kingdom: Elsevier.
- Ritter, K., Elfenbein, D., Schneider, D. F., Chen, H., & Sippel, R. S. (2015). Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: incidence and resolution. *Journal of Surgical Research*, 197(2), 348-353.
- González-Botas, J. H., & Piedrahita, D. L. (2013). Hypocalcaemia after total thyroidectomy: incidence, control and treatment. *Acta Otorrinolaringológica (English Edition)*, 64(2), 102-107.
- Akerström, G., Malmaeus, J., & Bergström, R. (1984). Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery*, 95(1), 14-21.
- Bliss, R. D., Gauger, P. G., & Delbridge, L. W. (2000). Surgeon's approach to the thyroid gland: surgical anatomy and the importance of technique. *World journal of surgery*, 24(8), 891-897
- Estrada, P. (2016). Prevención de la hipocalcemia postoperatoria con uso rutinario de calcio y vitamina D oral en pacientes sometidos a tiroidectomía total. Universidad San Carlos de Guatemala.
- Torres, L. (2015). Caracterización y tratamiento quirúrgico del cáncer diferenciado de tiroides. Universidad San Carlos de Guatemala.
- Hillary, S. L., Guillermet, S., Brown, N. J., & Balasubramanian, S. P. (2018). Use of methylene blue and near-infrared fluorescence in thyroid and parathyroid surgery. *Langenbeck's archives of surgery*, 403(1), 111-118.
- Elbassiouny, S., Fadel, M., Elwakil, T., & Elbassiouny, M. S. (2018). Photodynamic diagnosis of parathyroid glands with nano-stealth aminolevulinic acid liposomes. *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 21, 71-78.
- Antakia, R., Brown, B. H., Highfield, P. E., Stephenson, T. J., Brown, N. J., & Balasubramanian, S. P. (2016). Electrical impedance spectroscopy to aid parathyroid identification and preservation in central compartment neck surgery: a proof of concept in a rabbit model. *Surgical innovation*, 23(2), 176-182.
- McWade, M. A., Paras, C., White, L. M., Phay, J. E., Solórzano, C. C., Broome, J. T., & Mahadevan-Jansen, A. (2014). Label-free intraoperative parathyroid localization with near-infrared autofluorescence imaging. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(12), 4574-4580.
- Falco, J., Dip, F., Quadri, P., de la Fuente, M., & Rosenthal, R. (2016). Cutting edge in thyroid surgery: autofluorescence of parathyroid glands. *Journal of the American College of Surgeons*, 223(2), 374-380.
- Razavi, A. C., Ibraheem, K., Haddad, A., Saparova, L., Shalaby, H., Abdelgawad, M., & Kandil, E. (2019). Efficacy of indocyanine green fluorescence in predicting parathyroid vascularization during thyroid surgery. *Head & neck*, 41(9), 3276-3281.

15. Zaidi, N., Bucak, E., Yazici, P., Soundararajan, S., Okoh, A., Yigitbas, H., ... & Berber, E. (2016). The feasibility of indocyanine green fluorescence imaging for identifying and assessing the perfusion of parathyroid glands during total thyroidectomy. *Journal of Surgical Oncology*, 113(7), 775-778.
16. Chance, B. (1998). Near-Infrared Images Using Continuous, Phase-Modulated, and Pulsed Light with Quantitation of Blood and Blood Oxygenation a. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 838(1), 29-45.
17. Aleman, R., Falco, J., Dip, F., Menzo, E. L., & Rosenthal, R. J. (2020). Fluorescence-guided surgery for parathyroid gland identification. *Strategies for Curative Fluorescence-Guided Surgery of Cancer*, 239.
18. Stelzle, F., Rohde, M., Riemann, M., Oetter, N., Adler, W., Tangermann-Gerk, K., ... & Knipfer, C. (2017). Autofluorescence spectroscopy for nerve-sparing laser surgery of the head and neck—the influence of laser-tissue interaction. *Lasers in medical science*, 32(6), 1289-1300.
19. McWade, M. A., Sanders, M. E., Broome, J. T., Solórzano, C. C., & Mahadevan-Jansen, A. (2016). Establishing the clinical utility of autofluorescence spectroscopy for parathyroid detection. *Surgery*, 159(1), 193-203.
20. Dip, F., Falco, J., Verna, S., Prunello, M., Loccisano, M., Quadri, P., ... & Rosenthal, R. (2019). Randomized controlled trial comparing white light with near-infrared autofluorescence for parathyroid gland identification during total thyroidectomy. *Journal of the American College of Surgeons*, 228(5), 744-751.
21. Kim, S. W., Lee, H. S., & Lee, K. D. (2017). Intraoperative real-time localization of parathyroid gland with near infrared fluorescence imaging. *Gland Surgery*, 6(5), 516.
22. Miwa, M. (2016). Indocyanine Green Fluorescence Properties (N. Kokudo, M. Toi, & M. Kaibori, Eds.). In M. Kusano (Ed.), *ICG Fluorescence Imaging and Navigation Surgery* (pp. 3-9). Japan: Springer.
23. Fortuny, J. V., Belfontali, V., Sadowski, S. M., Karenovics, W., Guigard, S., & Triponez, F. (2016). Parathyroid gland angiography with indocyanine green fluorescence to predict parathyroid function after thyroid surgery. *The British journal of surgery*, 103(5), 537.
24. Yokoyama, J., & Ohba, S. (2016). ICG Fluorescent Image-Guided Surgery in Head and Neck Cancer (N. Kokudo, M. Toi, & M. Kaibori, Eds.). In M. Kusano (Ed.), *ICG Fluorescence Imaging and Navigation Surgery* (pp. 49-62). Japan: Springer.
25. Wang, B., Zhu, C. R., Liu, H., Yao, X. M., & Wu, J. (2021). The Accuracy of Near Infrared Autofluorescence in Identifying Parathyroid Gland During Thyroid and Parathyroid Surgery: A Meta-Analysis. *Frontiers in endocrinology*, 12, 701253. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.701253>
26. Kahramangil B, 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
27. Di Marco, A. N., & Palazzo, F. F. (2020). Near-infrared autofluorescence in thyroid and parathyroid surgery. *Gland surgery*, 9(Suppl 2), S136–S146. <https://doi.org/10.21037/gs.2020.01.04>
28. (2021). Dosing and Timing Chart on How to Use Indocyanine Green (ICG) by Procedures. International Society for Fluorescence Guided Surgery (ISFGS).
29. Yu, H. W., Chung, J. W., Yi, J. W., Song, R. Y., Lee, J. H., Kwon, H., ... & Lee, K. E. (2017). Intraoperative localization of the parathyroid glands with indocyanine green and Firefly (R) technology during BABA robotic thyroidectomy. *Surgical Endoscopy*, 31(7), 3020-3027.
30. Fortuny J, Sadowski SM, Belfontali V, Guigard S, Poncet A, Ris F, Karenovics W, Triponez F : Randomized clinical trial of intraoperative parathyroid gland angiography with indocyanine green fluorescence predicting parathyroid function after thyroid surgery. *Br J Surg* 105(4): 350-357, 2018. DOI: 10.1002/bjs.10783
31. Jin H, Dong Q, He Z, Fan J, Liao K, Cui M: Research on indocyanine green angiography for predicting postoperative hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 90(3): 487-493, 2019. PMID: 30585665. DOI: 10.1111/cen.13925
32. Gosvig, K., Jensen, S. S., Qvist, N., Nerup, N., Agnus, V., Diana, M., & Ellebæk, M. B. (2021). Quantification of ICG fluorescence for the evaluation of intestinal perfusion: comparison between two software-based algorithms for quantification. *Surgical endoscopy*, 35(9), 5043–5050. <https://doi.org/10.1007/s00464-020-07986-7>