


Artículo original
Evaluación de la función renal posterior a la administración de fluoresceína en neurocirugía.
Evaluation of renal function after administration of fluorescein in neurosurgery.

¹Barraza-Zetina A, Médico residente de Neuroanestesiología, ²Obregón-Corona A, Profesor adjunto curso de Neuroanestesiología, ³Muñoz-García A. ¹Médico residente de Neuroanestesiología. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. “Manuel Velasco Suarez”, Departamento Neuroanestesiología. CDM. México.

^{2,3}Médicos adscritos Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. “Manuel Velasco Suarez”, Departamento Neuroanestesiología. CDM, México.

adisisi@gmail.com

Resumen

La cirugía guiada por *fluoresceína sódica* (FLS-Na), es una técnica neuroquirúrgica estándar, que incluye la administración intravenosa de este compuesto, en áreas dañadas de la barrera *hematoencefálica* (BHE) de las áreas tumorales y permite diferenciar el tejido neoplásico del tejido cerebral sano para su resección adecuada.

La principal complicación asociada a la administración de fluoresceína, es la nefropatía inducida por contraste, que se define como el aumento de 25% de los valores de creatinina sérica. En neurocirugía no se ha evaluado la insuficiencia renal posterior a la aplicación de fluoresceína intravenosa.

Objetivo: Evaluar la función renal posterior a la aplicación de FLS-Na intravenosa en los pacientes neuroquirúrgicos. **Material y**

métodos: Estudio retrospectivo, observacional, transversal. Revisión de 40 expedientes de pacientes sometidos a neurocirugía, guiada por FLS-Na en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN), se estudiaron características demográficas, clínicas y de laboratorio basales, incluyendo tipo de

intervención quirúrgica. Los valores basales y posquirúrgicos de creatinina sérica, uremia y tasa glomerular para evaluar la función renal.

Resultados: Se incluyeron 37 expedientes, se excluyeron tres. Se clasificaron por su tasa de filtración glomerular (TGF). Se clasificaron en normales > 90, 26 pacientes (70%), estadio II (60-89) 9 pacientes (24.3%), estadio III (30-59), un paciente (2.7) estadio IV (16-30) 1 paciente (2.7%), los pacientes no presentaron





cambios significativos en el aumento de la creatinina sérica posterior a la aplicación intravenosa de fluoresceína en relación con su TGF respectivamente.

Palabras clave: Fluoresceína, función renal, malformaciones arteriovenosas, tumores base de cráneo, gliomas.

Abstract

Surgery guided by fluorescein sodium (FLS-Na), is a technical standard neurosurgical, which includes intravenous administration of this compound, in damaged areas of the barrier (BHE) blood-brain of the tumor areas and if allows the tissue differences neoplastic healthy brain tissue to its proper resection. The main complication associated with the administration of fluorescein is nephropathy induced by contrast, which is defined as 25% of the values of serum creatinine increase. Renal failure, after the application of intravenous fluorescein, has not been evaluated in neurosurgery. **Objective:** Evaluate kidney function after the application of intravenous FLS-Na in neurosurgical patients. **Material and methods:** retrospective, observational, cross-sectional study. Review of 40 records of patients undergoing neurosurgery, guided by FLS-Na at the National Institute of Neurology and Neurosurgery (INNN), baseline, type of intervention including demographic, clinical and laboratory characteristics studied surgical. Baseline values and post-surgical of serum creatinine, uremia and rate glomerular to evaluate renal function. Results: 37 records

were included, three were excluded. They were classified by the TGF. 9 patients were classified as normal > 90, 26 patients (70%), stage II (60-89) (24.3%), stage III (30-59), one patient (2.7). Stadium IV (16-30) one patient (2.7%). Patients did not show significant changes in the increase of serum creatinine back to intravenous application of fluorescein in relation to its TGF respectively. **Keywords:** Fluorescein, renal function, arteriovenous malformations, skull base tumors, gliomas

Introducción

La cirugía guiada por dosis de fluoresceína sódica (FLS-Na) es una técnica *neuroquirúrgica* estándar que incluye la administración intravenosa de este compuesto en áreas dañadas de la barrera *hematoencefálica* (BHE) como la que se encuentra en el área tumoral, su concentración se relaciona en forma directa con el número de células neoplásicas. Esta técnica permite diferenciar el tejido neoplásico del tejido cerebral que debe ser preservado. (1)

También permite evaluar los vasos venosos y arteriales circundantes así como un aneurisma o algunas arterias perforantes durante la cirugía por lo cual se utiliza de la misma forma en la resección de malformaciones arteriovenosas y rupturas en las meninges o fistulas de líquido cefalorraquídeo, tiene varias ventajas que aumentan su uso en neurocirugía por ser barata y fácil de conseguir, no se necesita





personal experimentado para su aplicación y fácil administración. (2,3)

La fluoresceína sódica (isobensofurano-1(3H)9'(9H)xantina)-3-uno,3'6' dihidroxidisodio - $C_{20}H_{10}O_5Na$ - tiene un peso molecular de 376.27, fue descubierto por *Adolf Von Baeyer* en 1871. LA FS-Na ha sido utilizada con diferentes métodos como trazador químico, serológico. En su contacto con el agua se convierte de rojo o naranja oscuro a amarillo, su exposición a filtros amarillos especiales con longitudes de onda aproximadas de 560 nm aumentan su intensidad, lo que permite que se observe la diferencia entre el tejido sano y el tejido tumoral (Figura 1). Tienen una aclaramiento por orina de 24 a 32 horas, su uso en resecciones de tumores cerebrales esta reportado desde 1948 por Moore y es la técnica que se utiliza hasta la fecha con los cambios realizados por *Kuroiwa* en 1998 que desarrollo un microscopio que aumenta la intensidad por medio de lentes especiales (1-4).

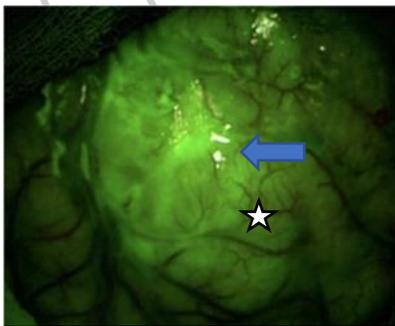


Figura 1. Encéfalo posterior a la administración de fluoresceína, realza el tejido tumoral del glioma al observarse en el microscopio. (Flecha) a comparación al encéfalo sano (estrella).

Actualmente la aplicación de FLS-Na intravenoso para neurocirugía oncológica se encuentra en aumento desde 1998, con el uso de microscopio con lentes que permitan la magnificación de la lesión por aumentar la visión de la fluorescencia del tumor y mejorar la calidad y cantidad de resección dando un mejor pronóstico para este paciente. Se asocia con un mayor porcentaje de resecciones totales en glioma de alto grado y se relaciona con una mayor sobrevida (4).

Los tumores de base de cráneo tienen un difícil acceso y presentan un reto para los neurocirujanos, De Silva y colaboradores realizaron un estudio prospectivo con diferentes tumores de base de cráneo de localización tanto anterior, medio y posterior con administración de FL-Na en dosis de 20mg/kg intravenosa, el realce de las estructuras se presentó a los diez minutos de la aplicación y la coloración permanece por dos a cinco horas, presentando una disminución en los tiempos quirúrgicos y mayor resección del tumor respetando nervios periféricos y menor sangrado, ninguno de los pacientes presento reacciones adversas a la administración de la FL-Na (5).

En los tumores de base de cráneo en abordajes endoscópicos *endonasales* la fluoresceína se utiliza de forma *intratecal* para el manejo de la complicación de fistula de líquido cefalorraquídeo, ayudando a diferenciarse de la presencia de pequeñas cantidades de sangre del lecho quirúrgico y la sangre del torrente sanguíneo de la salida de





líquido cefalorraquídeo y así observar donde se encuentra la fuga, en este tipo de administración se ha observado que la dosis segura de fluoresceína *intratecal* tiene un rango muy amplio de 10 a 250 mg. Se ha presentado reacciones de hipersensibilidad como *rash* y taquicardia a dosis mayores de 250mg y en el caso de dosis menores a 10mg se ve una disminución de la sensibilidad y especificidad (5,6).

En un estudio de cohorte realizado por *Kameda* y colaboradores para determinar el deterioro de la función renal asociada a uso de fluoresceína en la angiografía para evaluación de retinopatía diabética realizada del 2003 al 2008 en *Tokyo*, se tomó la tasa de filtración glomerular de base y posterior a la administración de 2.5 ml de fluoresceína sódica al 10%, los resultados no arrojaron cambios significativos, sin embargo las dosis utilizadas en las angiografías en retinopatía son mucho menores que las que se utilizan en neurocirugía (7).

En un estudio prospectivo realizado por *Chen* y colaboradores en 2012 se realizó la comparación de los efectos de dosis altas de FL-Na de 15 a 20mg/kg en la resección se observó que el 80% de los pacientes operados con fluoresceína tenían resección total y un mayor porcentaje de supervivencia posquirúrgica (8,9).

La fluoresceína intravenosa en angiografía es ampliamente utilizada en la evaluación de la retinopatía diabética, esta es una técnica relativamente segura, sin embargo se han

reportado efectos adversos que pueden ser de diferentes grados: leves (nausea, vómitos, prurito, desordenes vágales) moderados (urticaria, erupciones dermatológicas, síncope, tromboflebitis, pirexia, necrosis de tejido tisular, parálisis muscular) y severas (broncoespasmo, laringoespasmo, edema laríngeo, shock, infarto al miocardio, convulsiones tónica-clónicas) (8,10,11).

Los estudios realizados en Japón, *Chung* y colaboradores realizaron la estimación de la función renal por medio de la fórmula de la Tasa de filtración Glomerular antes y posquirúrgica en pacientes con nefropatía diabética que fueron sometidos a angiografía diagnóstica con aplicación de fluoresceína para revisión de retinopatía diabética (12).

Se menciona en la literatura que en forma general la fluoresceína en dosis 5 a 10 mg/Kg es segura en forma general para la función renal, en aquellos pacientes a quienes se les realizan exploraciones de retina, sin embargo la falta de conceptos y evidencia basada en el uso de esta sustancia deja la duda si en dosis más altas puede causar alguna alteración en la función renal en pacientes neuroquirúrgicos (12, 13).

La Insuficiencia Renal Aguda (IRA) se caracteriza por el aumento de más del 25% de la creatinina sérica o un aumento de 0.5 mg/dl por encima de la creatinina sérica basal. Se ha estudiado que diferentes contrastes utilizados para angiografía, tomografía pueden desencadenar reacciones sistémicas cardíacas, vasculares y efectos renales





adversos, dependiendo de la naturaleza y la cantidad de el contraste utilizado puede presentar diferentes efectos secundarios, sobre todo aquellos con baja osmolaridad. Se han realizado estudios en función renal de agentes de contraste iodados y debido al aumento del uso de FLS-Na en las cirugías neurológicas debe contemplarse las diferencias de los agentes de contraste no iodados y las repercusiones que tiene en estos pacientes (11-13).

Material y Métodos

Se identificaron todos los pacientes intervenidos en el INNN para resección de tumores y lesiones vasculares en el periodo comprendido de mayo a julio de 2017, se tomaron los valores basales y posquirúrgicos de creatinina sérica, uremia y tasa de filtración glomerular siendo la toma basal el control del propio paciente. El diseño del estudio fue retrospectivo, observacional, transversal. Pacientes intervenidos con fluoresceína. Se revisaron 40 expedientes de pacientes intervenidos para cirugía oncológica, vascular y de base de cráneo, cuyas cirugías fueron guiadas por la administración de fluoresceína sódica vía intravenosa, se excluyeron tres expedientes por falta de información requerida. Se tomaron los datos de creatinina sérica pre quirúrgico y posquirúrgico y el cálculo de la tasa de filtración glomerular (TFG), a partir de la creatinina sérica por la fórmula de *Crocoft-*

Gault. Análisis de datos demográficos de los pacientes, procedimiento realizado y cantidad de fluoresceína administrada. Se incluyeron aquellos pacientes con edad entre 18 y 80 años, de ambos sexos. Se excluyeron aquellos pacientes con TFG pre quirúrgica > 30 mL/min, enfermedad previa que amerite diálisis peritoneal, alérgicos a la administración de medio de contraste, pacientes anúricos. Análisis Estadístico: Se realiza prueba T de *student* con el programa STATA versión 14. Introducción de la base de datos en la de la TFG pre y TFG post de cada uno de los pacientes y de niveles séricos de creatinina pre y creatinina post.

Resultados

De los 40 expedientes estudiados se excluyeron tres por expedientes incompletos; por lo tanto 37 pacientes fueron estudiados y sometidos a neurocirugía guiada por fluoresceína. La edad promedio fue 44.6 años (18-70), 80% femenino (22 femeninos, 15 masculino). Se realizaron 11 procedimientos de neurocirugía vascular que incluyeron los aneurismas y las malformaciones arteriovenosas, 14 pacientes con resección tumoral y 12 cirugías de base de cráneo.




tabla 1: datos demográficos del estudio

Datos demográficos y clínicos	Edad
Edad (18 – 70 años)	37
Sexo	
Femenino	22
Masculino	15
Procedimientos	
Vascular	11
Resección tumoral	14
Base de cráneo	12
KDIGO	
Normales > 90	26(70%)
Estadio ii (60-80)	9 (24.3%)
Estadio iii (30-59)	1 (2.7%)
Estadio iv (16-30)	1 (2.7%)

Se clasificaron por su tasa de filtración glomerular (TGF) por fórmula de *Crockcroft-Gault* ($\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) de acuerdo a las guías de *Kidney Disease: Improving Global Outcome*, (KDIGO) 2012, para el diagnóstico, evaluación, prevención y tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica. Se clasificaron en normales >90, 26 pacientes (70%), estadio II (60-89) 9 pacientes (24.3%), estadio III (30-59), 1 paciente (2.7) estadio IV (16-30) 1 paciente (2.7%), los pacientes no se observaron cambios significativos en el aumento de la creatinina sérica posterior a la aplicación intravenosa de fluoresceína en relación con su TGF respectivamente.

En los valores de creatinina sérica preoperatoria y 24 horas posteriores, no se observaron cambios significativos, en el caso de TFG preoperatoria y postoperatoria, administración de fluoresceína la media de TFG postoperatoria en un 20% con una p significativa de 0.005.

Discusión

La fluoresceína en neurocirugía va en aumento y el avance de las técnicas quirúrgicas para lesiones de diferentes etiologías; *craneofaringiomas*, fistulas de LCR, *glioblastomas* de alto grado y malformaciones arteriovenosas. FL-Na ayuda al realce de las estructuras tumorales y las alteraciones arteriovenosas, ayudando a ampliar los márgenes de resección y disminuir el riesgo quirúrgico, de la misma forma aumenta el tiempo libre de enfermedad, ayuda a los tratamientos coadyuvantes como la radioterapia para mejorar el pronóstico de los pacientes.

La FL-Na es un método imagenológico de apoyo que tiene un gran impacto en la resección de las lesiones para mejorar la calidad de la resección y el pronóstico de los pacientes. Este compuesto ha sido ampliamente utilizado en la oftalmología para el estudio de retinopatía diabética, sin embargo las dosis que se utilizan en estos procedimientos son menores a las aplicadas en neurocirugía por lo que el aumento del uso de la FL-Na en diferentes procedimientos hace importante el estudio de la función renal en estos pacientes ya que todos los contrastes tienen reacciones a nivel renal.

La fluoresceína en angiografía para el diagnóstico y estadificación de la retinopatía diabética en oftalmología ha sido ampliamente estudiada, *Kameda* y colaboradores realizaron estudios de función renal en pacientes con retinopatía diabética sin encontrar cambios significativos en la



aplicación de 2.5 mL de fluoresceína al 10%, sin embargo las dosis utilizadas en las revisiones oftalmológicas son menores que las aplicadas en diversos estudios en neurocirugía en un rango de 10 a 20 mg/kg fluoresceína sódica al 20%.

Este estudio observo la diferencia de TFG pre y TFG post en pacientes expuestos a la administración de fluoresceína para resección de lesiones en neurocirugía en cirugía de base de cráneo, vascular y oncológica para observar los cambios en la función renal con el objetivo de evaluar los cambios que pudiera presentar la función renal en dosis más altas que las administradas de 10 a 20 mg/kg de fluoresceína. No se encontró cambios significativos de la creatinina sérica post en comparación con la pre, contrario a lo esperado se observó un aumento en la TFG posterior a administración, en las 12 horas posteriores a la administración de la FL-Na sin embargo es necesario hacer evaluaciones seriadas hasta 48 horas posteriores a la administración para evaluar de forma complementaria la función renal por la eliminación de la fluoresceína.

El rango de tiempo de duración de las cirugías fue de cuatro a siete horas, siendo mayores que en los que se presentan en las angiografías oftalmológicas, de la misma forma hay que tomar en cuenta los cambios reológicos debido a la terapia hídrica en estos pacientes. Por lo que este estudio sirve de base para varios estudios que puedan evaluar

la función renal en neurocirugía guiada por FL-Na.

Conclusión

El actual estudio muestra que el único cambio significativo presentado en la revisión de la base de datos pre y pos quirúrgico fue el aumento de TFG sin embargo son necesarios estudios prospectivos y de medición seriada de creatinina sérica y urinaria así como TFG para complementar la evaluación de la función renal posterior a la administración a fluoresceína en neurocirugía. Los pacientes sometidos a neurocirugía electiva así como de urgencia tienen variadas comorbilidades, algunos como la diabetes mellitus tienen riesgo potencial de pérdida de función renal, de la misma forma los estados de alteraciones hidroelectrolíticas y control de sodio a nivel cerebral puede estar alterado en los pacientes con tumores de base de cráneo o craneofaringiomas y presentar cambios en la excreción de la FL-Na, por lo que los datos encontrados sugiere de la realización de estudios prospectivos que determine y confirme los datos obtenidos en este estudio.



Referencias

1. Pogue B, Gibbs-Strauss S, Valdés P, Samkoe K, Roberts D, et al. Review of Neurosurgical Fluorescein Imaging Methodologies. *IEEE J Sel Top quantum Electron* 2010; 16(3):493-505.
2. Brandon C, Lane M, Aaron A, Cohen-Gadol. A prospective study of microscope-integrated intraoperative fluorescein video angiography during arteriovenous malformation surgery: preliminar results. *Neurosurg focus* 2014;36(2):1-5.
3. Schebesch K-M, Brawanski A, Hohenberger C, Höhne J. Fluorescein Sodium-Guided surgery of malignant Brain Tumors: History, current concepts, and Future Projects. *Turk Neurosurg* 2016;36(2): 185-194.
4. Garcia-Corrochano P, Castañeda C, Orrego E, Deza P, Heinicke H, et al. Resección microquirúrgica de glioblastoma guiada con fluoresceína intraoperatoria evaluación retrospectiva. *Rev Peru Med Exp salud Publica* 2015;32(3):471-18.
5. Da Silva C.E, Braga L, Duval V. Use of sodium fluorescein in skull base tumors. *Surg Neurol Int* 2010;1:70.
6. Shaan R, Matei B, Donaldson A, Kunai S, Patel B. Sensitivity and specificity of intrathecal fluorescein and white light excitation for detecting intraoperative cerebrospinal fluid leak in endoscopic skull base surgery: a prospective study. *J Neurosurg* 2015;21:1-6.
7. Kameda Y, Babazono T, Haruyama K, Iwamoto Y, Kitano S. Renal Funtion following Fluorescein angiography in diabetic Patients With Chronic Kidney disease. *Diabetes Care* 2009;32(3):e31-e31.
8. Chen B, Wang H, Ge P, et al. Gross Total Resection of Glioma with the Intraoperative Fluorescence-guidance of Fluorescein Sodium. *International J Med Sciences* 2012:708-714.
9. Francaviglia N, Iacopino DG, Constantino G, Villa A, Impallaria P. Fluorescein for resection of high-grade gliomas: A safety study control in a single center and review of literature. *Surgical Neurology International* 2017;8:145.
10. Suzuki K, Komada N, Sasaki T, Matsumoto M, Ichikawa T. et al. Confirmation of blood flow in perforating arteriees using cerebral angiography during aneurysm surgery. *J Neurosurg* 2007;107: 68-73.
11. Alemzadeh-amsari MJ, Beladi-Mousavi SS, Feghei M. Effect of fluorescein on renal function among diabetic patients. *Nefrologia* 2011;31(5):612-613.
12. Chung B, Seungkyu C. Renal function following fluorescein angiography. *Inv Opht &Vis Sci* 2014;55: 159
13. Hwan J, Chung B, Chul S, Soo S, Jun H, et al. Lower incidence of contrast-induced nephropathy in patients undergoing fluorescent angiography. *BMC Oph* 20017; 17(46):1-6.

