

Uso de la indocianina verde en cirugía ginecológica guiada por fluorescencia

Dr. Santiago Scasso¹, Dr. Joel Laufer¹, Dr. Lucas Mendieta², Dr. Juan Pablo Gambini³.

¹ *Departamento de Ginecología de Hospital Británico.
Ex Profesor Adjunto de Ginecología. Facultad de Medicina. Udelar.*

² *Departamento de Ginecología de Hospital Británico.
Asistente de la Clínica Ginecotocológica C. Facultad de Medicina. Udelar.*

³ *Profesor Agregado de la Unidad Académica de Medicina Nuclear e Imagenología Molecular,
Hospital de Clínicas, Udelar.*

Resumen. La indocianina verde (ICG) desempeña un papel muy importante en la cirugía ginecológica guiada por fluorescencia. Sus aplicaciones principales incluyen la marcación y detección precisa de ganglio centinela en cánceres ginecológicos, la evaluación en tiempo real de la perfusión tisular mediante angiografía y la topografía del uréter pélvico en situaciones de cirugía compleja.

El objetivo de esta revisión es difundir la experiencia de nuestro grupo de trabajo en la implementación de la indocianina y sus sistemas de detección en procedimientos ginecológicos, así como revisar la historia de la indocianina verde.

Abstract. Indocyanine green (ICG) plays an important role in fluorescence-guided gynecological surgery. Its main applications include accurate sentinel lymph node detection in gynecological cancers, real-time assessment of tissue perfusion by angiography, and topography of the pelvic ureter in complex surgical situations.

The objective of this article is to share the experience of our working group in the implementation of ICG and its detection systems in gynecological procedures, as well as review a brief history of ICG.

Palabras clave: indocianina verde, laparoscopia, fluorescencia, ginecología.

Keywords: indocyanine green, laparoscopy, fluorescence, gynecology.

Indocianina verde

La indocianina verde (ICG, sigla de su nombre en inglés: *indocyanine green*) es un fluoróforo notable, cuya excitación se produce en el espectro del infrarrojo cercano, con picos de excitación y emisión en 780 nm y 820 nm, respectivamente.

Esta característica le permite emitir una fluorescencia que, aunque es invisible al ojo humano, puede ser detectada mediante cámaras específicamente sensibles al infrarrojo.

Las primeras descripciones sobre la ICG se realizaron en la Segunda Guerra Mundial, donde era utilizada como reactivo para el revelado fotográfico. Posteriormente en el año 1957, Irwin J. Fox de la Clínica Mayo en Estados Unidos, fue el pionero en implementarlo dentro del arsenal médico. Fue aprobada por la FDA en 1959, inicialmente para uso en angiografías, específicamente en la **angiografía de retina**.

Hoy en día, existen múltiples publicaciones científicas que avalan su uso en diferentes escenarios o situaciones clínicas. Dadas sus características bioquímicas, de seguridad y eficacia, se ha transformado en una herramienta de alto impacto dentro del acto quirúrgico.

Farmacocinética

La ICG es un compuesto aniónico hidrosoluble con un peso molecular de 776 Da, que se une de forma expedita a las proteínas plasmáticas después de su administración intravenosa. Su perfil farmacocinético se caracteriza por una eliminación primordialmente hepática, complementada por una excreción renal secundaria.



S. Scasso



J. Laufer



L. Mendieta



J.P. Gambini

E-mail: sscasso@gmail.com

Indicaciones y efectos adversos

Los principales usos actuales de la indocianina verde son:

- mejor visualización de estructuras anatómicas o lesiones (*cirugía imagen guiada*),
- mapeo e identificación de ganglio centinela (GC),
- linfografía,
- evaluación en la perfusión tisular y
- angiografías oftalmológicas^(1,2).

Existen algunas contraindicaciones para el uso de la ICG, a saber:

- alergia al yodo (la ICG contiene yoduro sódico),
- embarazo (*contraindicación relativa, dado que ya existen algunos reportes de inocuidad durante el embarazo*),
- enfermedad hepática o insuficiencia renal, por su mecanismo de eliminación.

La incidencia de **reacciones alérgicas** graves se reporta en menos del 0.05 % de los casos. Recientemente Capasso y cols. realizaron un estudio exhaustivo en el que participaron 923 pacientes y evaluaron las reacciones adversas presentadas tras la inyección de ICG para el mapeo del ganglio centinela. Sus hallazgos revelaron una ausencia de reacciones alérgicas inmediatas o tardías después de la administración de ICG. Es importante destacar que incluso los pacientes con antecedentes de alergias, asma o comorbilidades no mostraron respuestas adversas a ICG, lo que desafía las preocupaciones sobre las alergias relacionadas con el yodo. ***Este estudio proporciona evidencia sólida que respalda la seguridad del uso de ICG, incluso en personas con antecedentes de alergia a los medios de contraste***⁽³⁾.

Uso de ICG en Ginecología

La primera descripción de las aplicaciones de la ICG en Ginecología, particularmente en el contexto de la cirugía guiada por fluorescencia, fue realizada por Levey en 2014. En su trabajo, exploraron el uso de ICG en la cirugía de **endometriosis**, dado que dichas lesiones captaban fluorescencia por su mayor vascularización. Desde entonces, el uso de ICG se ha expandido, siendo hoy estándar su uso en procedimientos como:

- la identificación de ganglio centinela en cáncer de endometrio y cuello uterino,
- la evaluación de la perfusión de tejidos (*colgajos, anastomosis, suturas*) y
- la visualización del uréter pélvico durante cirugías complejas.

Muchas de estas aplicaciones han logrado su lugar en la práctica clínica actual, siendo incluida la técnica como herramienta en consensos y guías internacionales^(1,2,4).

El desarrollo de ICG como herramienta quirúrgica ha avanzado en paralelo a la evolución tecnológica, incluyendo plataformas robóticas y cámaras laparoscópicas de última generación. Sin embargo, los elevados costos y la limitada disponibilidad de estas tecnologías han restringido su desarrollo y difusión amplia en nuestro medio.

Experiencia nacional

Nuestro grupo comenzó a trabajar con ICG bajo el impulso del Profesor Agregado Dr. Juan Pablo Gambini del Centro de Medicina Nuclear del Hospital de Clínicas, en una experiencia piloto en **ganglio centinela en cáncer de cuello uterino**, empleando un trazador híbrido radioactivo fluorescente: ^{99m}Tc nanocoloide e indocianina verde, con un sistema portátil de detección de fluorescencia desarrollado por el propio Dr. Gambini.

Dicho trazador combina las ventajas de la imagenología nuclear y la fluorescencia, lo que permite una localización precisa del ganglio centinela tanto durante el preoperatorio (*empleando imágenes centellográficas*) como en el intraoperatorio (*mediante fluorescencia*). Asimismo, durante el procedimiento permite la visualización en tiempo real con ICG facilitando la identificación de canalículos y ganglios, lo que ***mejora la precisión quirúrgica y reduce el riesgo de dejar tejido patológico residual***⁽⁵⁾.

Desde hace unos años, contamos en el Hospital Británico con la plataforma de imagen laparoscópica Rubina Karl Storz®, lo cual nos permitió desarrollar e implementar dicha tecnología en diferentes procedimientos como veremos a continuación en este artículo.

Escenarios de uso y beneficios

Ganglio Centinela (GC)

El rol de la técnica de GC en la actualidad apunta a suplir la linfadenectomía sistemática por varias razones:

- reduce la morbilidad asociada a la linfadenectomía (*linfedema, menor disección tisular*),
- permite identificar zonas de drenaje linfático atípico (*que podrían pasar inadvertidas en la linfadenectomía convencional*) y
- mediante la aplicaciones de protocolos anatómopatológicos de ultraestadificación (*con estudio exhaustivo y mayores cortes de los ganglios*) identifica con mayor frecuencia compromiso en forma de micrometástasis, con mayor precisión en la estadificación de la enfermedad.

Desde la implementación como estándar de cuidado en cáncer ginecológico del GC en la evaluación ganglionar, el trazador más utilizado fue para muchas instituciones el radiofármaco ⁹⁹Tc. En oportunidades, colorantes vitales como el azul de metileno, azul paten-

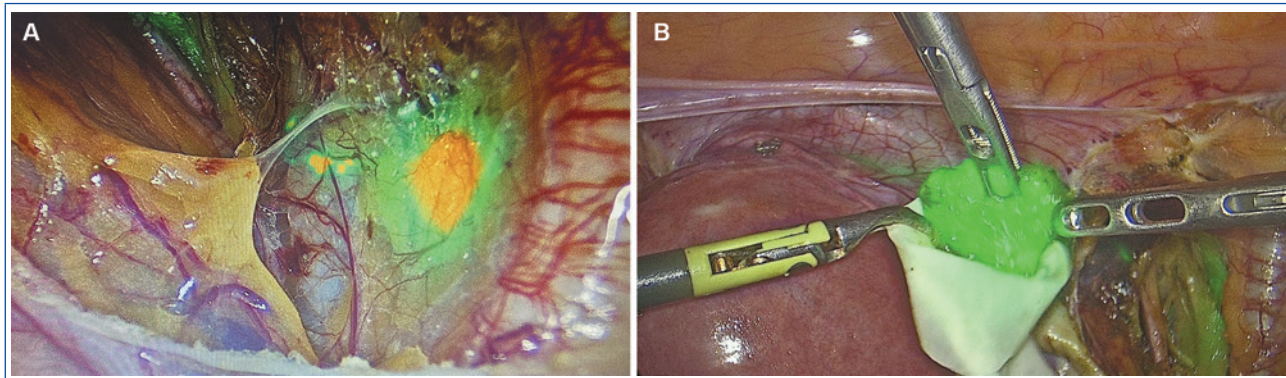


Figura 1 A) Canalículo linfático aferente y ganglio centinela en la región interilíaco.
B) Resección selectiva de adenopatía marcada, cirugía guiada por imágenes.

te, se utilizan en conjunto al ^{99}Tc (en casos de necesidad de doble trazador) o solos (cuando no hay posibilidad de contar con un departamento de medicina nuclear).

La logística para pacientes y médicos, los costos asociados, la necesidad de sondas especiales para abordajes laparoscópicos y la carencia de imagen en tiempo real que tenemos con el radiofármaco, son sus principales desventajas.

Por su parte la ICG se viene imponiendo mundialmente como el trazador más apropiado por varias características. Las principales ventajas de la ICG frente a otros colorantes son:

- una mejor tasa de detección de GC,
- mayor tasa de detección bilateral,
- mayor detección en pacientes obesas,
- posibilidad de evitar la radiactividad,
- cuestiones logísticas perioperatorias de la marcación (necesidad de unidades de medicina nuclear, transporte de sustancias de riesgo biológico) y
- la ausencia casi total de reacciones alérgicas (ver figura 1)⁽⁶⁻⁸⁾.

Además, esta tecnología no sólo simplifica la organización en torno a los procedimientos quirúrgicos, sino que también permite al cirujano adaptar la cirugía de acuerdo con los hallazgos intraoperatorios con imágenes en tiempo real.

En Estados Unidos la indocianina verde es el trazador más utilizado en cáncer ginecológico (97 % de los casos de cáncer de endometrio y 92 % de los casos de cáncer de cuello)⁽⁹⁻¹³⁾.

Perfusión de tejidos

En cirugía ginecológica es importante evaluar en determinadas situaciones una adecuada perfusión tisular de algunas estructuras (ej. uréteres, suturas intestinales, cúpula vaginal) antes de la finalización de los procedimientos con vistas a disminuir riesgos de complicaciones en el posoperatorio como ser fístulas

ureterales, dehiscencia de sutura de cúpula vaginal o fuga por falla de sutura intestinal.

Son ejemplos de este escenario la cirugía de cáncer de ovario con criterio de citorreducción, que hasta en un 30 % requerirá resección intestinal. Otro ejemplo es la cirugía de endometriosis profunda, que también hasta en un 30 % requerirá algún tipo de intervención a nivel de la pared intestinal rectosigmoidea (*shaving*, *resección discoide* o *segmentaria*).

La **fuga anastomótica** es una de las complicaciones más críticas, ocurre hasta en un 10 % de los casos; puede llegar a requerir reintervención, mayor hospitalización y en pacientes oncológicas retardar el inicio de tratamiento oncológico específico, empeorando por ende los resultados oncológicos^(1,2,15-17).

Existen diferentes parámetros para valorar en el intraoperatorio, como la perfusión a nivel de la sutura, el sangrado del margen de resección, pulsación palpable del mesenterio y decoloración. Sin embargo, estos factores demostraron ser subjetivos y poco confiables.

Hoy en día la ICG y su aplicación en el intraoperatorio vino a ser un auxiliar en la evaluación y toma de decisiones con respecto a la perfusión tisular.

Es así, que la tecnología de fluorescencia y su identificación viene ganando terreno y proporciona un método rápido y confiable para evaluar la perfusión del sitio anastomótico en tiempo real mediante angiografía. Existe evidencia de estudios randomizados controlados que evalúan la superioridad con el uso de la ICG en predecir fuga anastomótica en la cirugía de recto vía mínimamente invasiva (ej. *Essential trial*), en comparación con variables clínicas clásicas^(16,18).

Identificación de uréter

Si bien en cirugía ginecológica y pélvica la lesión ureteral es un evento poco frecuente, se reporta como complicación en el 3 % de todas las histerec-

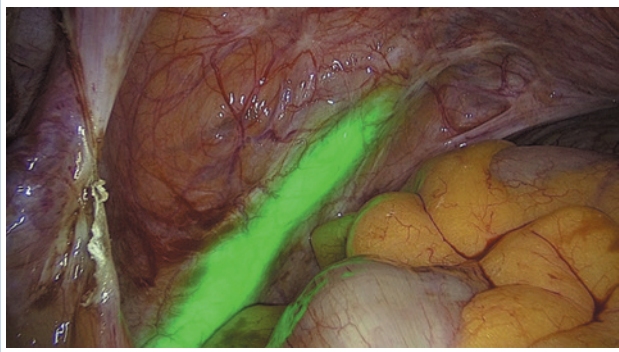


Figura 2 Marcación e identificación de uréter pélvico transperitoneal con ICG mediante cateterización cistoscópica.

tomías y hasta el 10 % de todas las cirugías pélvicas complejas. No obstante, más importantes aún son las consecuencias de las lesiones inadvertidas, que incrementan la morbilidad para las pacientes y los costos al sistema para la resolución de estas complicaciones⁽¹⁴⁾.

Existen diferentes estrategias para reconocer lesiones ureterales durante el intra y posoperatorio, como por ejemplo, cateterismo y cistoscopia, o determinación de niveles de creatinina posoperatorios. Sin embargo, la mayoría de estos procedimientos requieren tiempo, costos extras y la detección del uréter no necesariamente previene su daño⁽²⁾.

La ICG permite una mejor visualización intraoperatoria, disminuyendo la posibilidad de lesión ureteral durante la cirugía sin aumentar significativamente los tiempos quirúrgicos.

Inicialmente se utilizó la ICG para la visualización ureteral intraoperatoria con plataforma robótica aplicada en cirugía colorrectal. En la serie de Mandovra y cols., los resultados fueron positivos: en 33 % de los casos en los que la visualización ureteral intraoperatoria no fue factible, el uso de la ICG facilitó su localización⁽²⁾.

La endometriosis por su parte puede provocar adherencias, distorsión de la anatomía pélvica con el consiguiente mayor riesgo de lesión ureteral. Más recientemente, Cabanes y cols. han reportado la técnica del uso de ICG para la visualización intraoperatoria de ambos uréteres durante cirugía ginecológica oncológica en su serie de 16 pacientes⁽¹³⁾. Logran la identificación en el 100 % de pacientes del uréter bilateral, con un aumento de 15 minutos en tiempo operatorio y sin complicaciones intra o posoperatorias.

En la publicación de Obermair H, de la cual participó nuestro equipo, muestra el valor de la técnica en casos complejos y describe la técnica utilizada. Los pasos técnicos incluyen una cistoscopia al inicio de la cirugía, inserción de catéter ureteral de 6 Fr e instala-

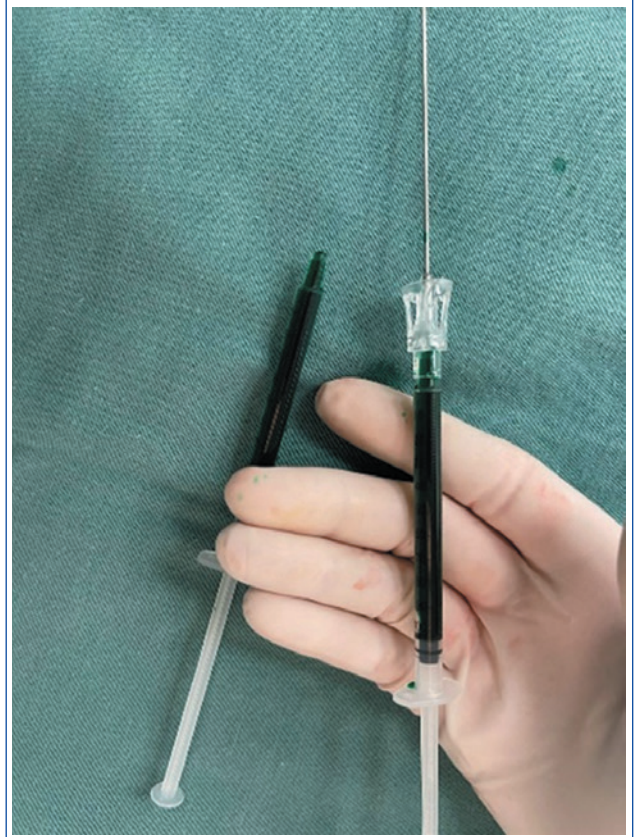


Figura 3 Jeringas de 1 cc con aguja espinal de 22 G, para inyección de ICG a nivel de cuello uterino en la marcación de GC para casos de cáncer de cuello uterino o endometrio.

ción de 8 ml de ICG (solución de 1,25 mg/ml). Se retiran los catéteres porque la fluorescencia permanece en los uréteres hasta 6 h mientras se realizan los procedimientos quirúrgicos (ver figura 2)^(1,2,14).

¿Cómo se aplica la ICG?

Cada vial de ICG contiene 25 mg en polvo liofilizado, que se reconstituye en 10 cc de agua destilada estéril (concentración de 2,5 mg/ml).

Cabe destacar que para la detección de ganglio centinela en cáncer ginecológico, la marcación se realiza siguiendo los protocolos recomendados por las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)^(1,6). Para el cuello uterino se realiza inyección a nivel subepitelial de 1 cc a la hora 3 y hora 9, para endometrio también la inyección es a nivel del cuello uterino, pero en este caso se inyecta 1 cc superficial y luego 1 cc profundo (*estroma cervical*) a la hora 3 y hora 9 (ver figura 3).

En casos de cáncer de vulva, la inyección es perileisional (recomendado en tumores < 4 cm), se aplican inyecciones en 4 sitios de 1 cc.

En lo que respecta a marcación de uréter, la administración de la ICG es mediante cateterización ureteral vía cistoscopia; y para la perfusión tisular la administración de la ICG es por vía intravenosa^(1,2).

Conclusiones

La incorporación de la indocianina verde (ICG) y las avanzadas plataformas de visión para su detección intraoperatoria han marcado un hito significativo en la cirugía, particularmente en el campo de la cirugía ginecológica. Esta innovación permite realizar intervenciones quirúrgicas con una precisión sin precedentes, ofreciendo imágenes guiadas en tiempo real y una evaluación detallada de las estructuras anatómicas y funcionales.

El uso de ICG ha demostrado ser efectivo, factible, seguro, y ofrece una logística más eficiente, aunque su implementación requiere una curva de aprendizaje. Según Gedgaudaite y cols., los cirujanos necesitan realizar al menos 30 procedimientos con ICG para alcanzar una competencia adecuada^(11,14,19). Sin embargo, una limitación actual es la accesibilidad limitada a las plataformas de imagen avanzada, como sistemas laparoscópicos o robóticos, que no están disponibles en todas las instituciones.

Mirando hacia el futuro, se espera no solo una mayor adopción de esta tecnología en diversas regiones y equipos de trabajo, sino también un emocionante desarrollo de nuevos trazadores.

En particular, la investigación en el campo de las nanopartículas, anticuerpos y péptidos asociados a fluoróforos en el infrarrojo cercano prometen avances notables⁽²⁰⁾. Estas nuevas moléculas están diseñadas para mejorar aún más la precisión quirúrgica, permitiendo no solo visualizar tumores, sino también estructuras críticas como vasos sanguíneos y nervios.

Este progreso hacia una cirugía de precisión, con herramientas capaces de identificar distintos tipos de tejidos y estructuras, transformará la manera en que se llevan a cabo los procedimientos quirúrgicos, mejorando significativamente los resultados para los pacientes y reduciendo las complicaciones.

Con la implementación de estos avances, la cirugía del futuro se perfila como una práctica aún más segura, efectiva y adaptada a las necesidades específicas de cada caso clínico.

Aprobado para publicación: 17/04/2024

Bibliografía

- Zapardiel I, Alvarez J, Barahona M, et al. Utility of Intraoperative Fluorescence Imaging in Gynecologic Surgery: Systematic Review and Consensus Statement. *Ann Surg Oncol*. 2021 Jun;28(6):3266-3278.
- Polom J, Kalinowski L, Diana M et al. Comprehensive Review of Fluorescence Applications in Gynecology. *J Clin Med*. 2021 Sep 25;10(19):4387.
- Capasso I, Cucinella G, Volcheck G et al. Let go of the myth: safety of indocyanine green for sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2024;34:80–87
- Levey KA. Use of fluorescence imaging technology to identify peritoneal endometriosis: a case report of new technology. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2014; 24: e63-e65.
- Scasso S, Laufer J. Nuevos conceptos en ginecología oncológica, su aplicación a nivel nacional. 360p. 2018. Editorial Bibliomedica. Montevideo, Uruguay.
- NCCN Guidelines Version 1.2024 Panel Members Cervical Cancer. 2024 [cited 2023 Dec 1]; Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf
- Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2021;31:12-39.
- Abu-Rustum NR, Angioli R, Bailey AE, et al IGCS Intraoperative Technology Taskforce. Update on near infrared imaging technology: beyond white light and the naked eye, indocyanine green and near infrared technology in the treatment of gynecologic cancers. *IJGC*. 2020;30:670-683.
- Moloney K, Janda M, Frumovitz M, et al. Development of a surgical competency assessment tool for sentinel lymph node dissection by minimally invasive surgery for endometrial cancer. *IJGC*. 2021;31: 647-655.
- Frumovitz M, Plante M, Lee PS et al. Near-infrared fluorescence for detection of sentinel lymph nodes in women with cervical and uterine cancers (FILM): a randomised, phase 3, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(10):1394–403.
- N. Body, et al., Tips and tricks to improve sentinel lymph node mapping with Indocyanin green in endometrial cancer, *Gynecol Oncol* (2018).
- Di Guilmi J, Darin M, Monjo I, et al. Sentinel node mapping with indocyanine green (ICG): initial analysis of prospective study. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2019;29:A160-A161.
- Cabanes M, Boria F, Hernández Gutiérrez A, Zapardiel I. Intra-operative identification of ureters using indocyanine green for gynecological oncology procedures. *Int J Gynecol Cancer*. 2020 Feb;30(2):278. doi: 10.1136/ijgc-2019-000895.
- Obermair HM, Scasso S, Laufer J et al. Use of indocyanine green for ureteric illumination and visualization. *IJGC*. 2024 Jan 22: 2023-005042.
- Fernandes RP, Abu-Rustum NR, Anton C, et al. Not as easy as it seems: indocyanine green tracking and anatomical variations of sentinel lymph node locations. *IJGC*. 2023 Nov. doi: 10.1136
- Raffone A, Raimondo D, Oliviero A et al. The Use of near Infra-Red Radiation Imaging after Injection of Indocyanine Green (NIR-ICG) during Laparoscopic Treatment of Benign Gynecologic Conditions: Towards Minimalized Surgery. A Systematic Review of Literature. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Jun 13;58(6):792.
- Spagnolo E, Zapardiel I, Gorostidi M. Role of fluorescence imaging for intraoperative intestinal assessment in gynecological surgery: a systematic review. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2022 Oct;31(7):992-999.
- Watanabe J, Takemasa I, Kotake M et al; Essential Trial Group. Blood Perfusion Assessment by Indocyanine Green Fluorescence Imaging for Minimally Invasive Rectal Cancer Surgery (Essential trial): A Randomized Clinical Trial. *Ann Surg*. 2023 Oct 1;278(4):e688-e694.
- Gedgaudaite M, Paskauskas S, Bartusevicius A, et al. Laparoscopic sentinel lymph node mapping with indocyanine green in endometrial cancer: surgeon's learning curve (cumulative sum analysis). *Int J Gynecol Cancer* 2023;33:521–527
- Egloff-Juras C, Bezdetnaya L, Dolivet G et al. NIR fluorescence-guided tumor surgery: new strategies for the use of indocyanine green. *Int J Nanomedicine*. 2019 Sep 25;14:7823-7838.