

Uso de verde de indocianina en cirugía reconstructiva y quemaduras

Agnieszka Ławnicka¹, Jakub Nowakowski^{3,4}, Dawid Murawa^{1,2} y Krzysztof Słowiński^{3,4}

¹Departamento Clínico de Cirugía General y Oncológica, Hospital Universitario K. Marcinkowski. Zielona Góra.

²Departamento de Cirugía y Oncología, Collegium Medicum de la Universidad de Zielona Góra, calle Zyty 26, 65-046 Zielona Góra.

³Departamento de Cirugía de Trauma, Tratamiento de Quemaduras y Cirugía Plástica, Universidad Médica de Karol Marcinkowski Poznań.

⁴Departamento de Cirugía General y Traumatismos Múltiples Órganos con los Subdepartamentos: Traumatología y Cirugía Ortopédica, Tratamiento de Quemaduras, Cirugía Plástica y Reconstructiva y Reconstrucción Vascular del Hospital Municipal multidisciplinario de Poznań, Poznań.

Recibido el 2021-11-07 y aceptado para publicación el 2022-01-31

Correspondencia a:
Dra. Agnieszka Ławnicka
agnese2@vp.pl

The use of indocyanine green in reconstructive surgery and burns: the literature review

Indocyanine green is a dye that has been used in medicine for several decades. It has a number of applications, including reconstructive surgery and burns. It allows the detection of areas of tissue with reduced perfusion, which reduces the risk of postoperative complications in the form of altered healing processes and necrosis. The imaging technique that uses this dye allows us to observe the changes in fluorescence in real time that have been shown to occur between the superficial and deep layers in burns. This allows a qualitative and quantitative diagnosis of the depth of the burn, which results in the choice of additional treatment. The particular importance of this method in the prevention of skin necrosis with the areola-nipple complex is appreciated during simultaneous breast reconstruction. More prospective randomized controlled trials are needed to consider it the 'method of choice' in clinical practice.

Key words: plastic surgery; combustiologiy; reconstructive surgery; indocyanine green; fluorescence.

Resumen

El verde de indocianina es un tinte que se ha utilizado en medicina durante varias décadas. Tiene una serie de aplicaciones, incluida la cirugía reconstructiva y las quemaduras. Permite detectar áreas de tejido con perfusión reducida, lo que reduce el riesgo de complicaciones posoperatorias en forma de procesos de cicatrización alterados y necrosis. La técnica de imágenes que utiliza este tinte, permite observar los cambios en la fluorescencia en tiempo real y que, se ha demostrado, ocurren entre las capas superficiales y profundas en las quemaduras. Esto permite un diagnóstico cualitativo y cuantitativo de la profundidad de la quemadura, lo que se traduce en la elección de un tratamiento adicional. Se aprecia la importancia particular de este método en la prevención de la necrosis cutánea con el complejo areola-pezones durante la reconstrucción mamaria simultánea. Se necesitan más ensayos controlados aleatorios prospectivos para considerarlo el "método de elección" en la práctica clínica.

Palabras clave: cirugía plástica; combustiología; cirugía reconstructiva; verde de indocianina; fluorescencia.

Introducción

El verde de indocianina (ICG) es un tinte fluorescente que se usa en el diagnóstico médico. Fue descubierto durante la Segunda Guerra Mundial como tinte fotográfico, y en 1957 se probó para uso comercial. Después de la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos, se utilizó inicialmente en hepatología y cardiología. Actualmente, su aplicación en medicina es muy amplia¹. Hasta ahora, se han creado varios miles de estudios en el mundo sobre el tema del ICG. En el siguiente artículo, nos centraremos en algunos hallazgos cien-

tíficos sobre el uso de verde de indocianina, incluida la cirugía reconstructiva y la combustiología.

Propiedades del verde indocianina

ICG es un colorante de tricarbocianina yoduro anfifílico con una masa de 751,4 Da y fórmula química C₄₃H₄₇N₂NaO₆S₂. Se utiliza como solución acuosa con un pH de 6,5 para inyección intravenosa. La concentración del tinte en el cuerpo debe mantenerse por debajo de 15 mg/L ya que comienza a precipitar a concentraciones más altas.

La solución acuosa de verde de indocianina tiene una estabilidad limitada, especialmente, cuando se expone a la luz. Debe usarse dentro de las 6 a 10 h posteriores a la dilución. Para reducir su degradación antes de un uso adecuado, el ICG se produce y distribuye en forma de polvo para aplicaciones médicas. Se inyecta, según la aplicación, preoperatoria o intraoperatoriamente. Es fácil de usar y no alarga significativamente el tiempo de la operación. Emite luz cuando se excita en el infrarrojo cercano a 806 nm. El ICG es muy soluble en agua y se une a las β -lipoproteínas, especialmente a la albúmina. Debido al alto contenido de proteínas en la linfa, se acumula en las vías y los ganglios linfáticos. Los ganglios linfáticos teñidos con ICG se vuelven visibles 5 minutos después de la excitación de la luz y permanecen visibles durante, aproximadamente, 60 minutos. La vida media intravascular de ICG es de 3-4 minutos; la excreción se produce a través del hígado. La tasa de aclaramiento de ICG es del 18% al 24% por minuto. La velocidad de eliminación permite un uso múltiple del tinte durante el mismo tratamiento, lo que le da una ventaja sobre otras sustancias análogas. El tinte es bien tolerado y tiene un buen perfil de seguridad^{2, 3}. Después de un total de 240.000 administraciones de ICG, Garski et al, informaron sólo cuatro reacciones de intolerancia⁴. Los fabricantes del tinte mencionan las reacciones anafilácticas como posibles efectos secundarios. Muy raramente se han notificado espasmos coronarios y náuseas. En la práctica, los efectos secundarios son raros y la gran mayoría de ellos son síntomas leves⁵.

Verde de indocianina en cirugía de reconstrucción

Las complicaciones posoperatorias después de la cirugía reconstructiva mamaria siguen siendo un problema común. La necrosis o el deterioro de los procesos de cicatrización de heridas pueden exponer a los pacientes a una nueva operación o pérdida del implante, lo que se asocia con costes económicos, estéticos y psicológicos adicionales⁶. El sistema de imágenes ICG (Figura 1) es uno de los métodos prometedores que puede reducir el riesgo de complicaciones posoperatorias. Permite al cirujano detectar áreas de menor perfusión durante la cirugía plástica, con colgajo en reconstrucciones mamarias y autotrasplantes de tejido, y también permite predecir la aparición de necrosis tisular⁷ (Figuras 2, 3, 4 y 5).



Figura 1. Uno de los sistemas de imágenes ICG.



Figura 2. Mastectomía preservadora del pezón.



Figura 3. Mastectomía preservadora del pezón - imágenes con el sistema ICF Flow.



Figura 4. Mastectomía con reconstrucción simultánea de implante.

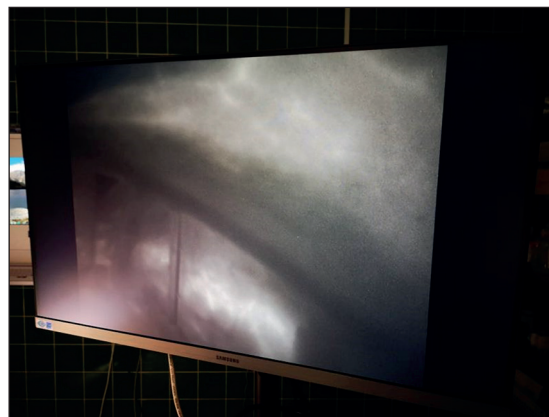


Figura 5. Mastectomía con reconstrucción simultánea de implante - imágenes con el sistema ICF Flow.

Esto puede traducirse en una mejora en el resultado quirúrgico al extraer tejido en riesgo de necrosis durante la operación primaria, o al ajustar el tipo y tamaño del implante. Hay datos que muestran la reducción de los costes de tratamiento gracias al uso de ICG⁸. Wilke et al, realizaron un estudio de cohorte prospectivo en 23 pacientes para establecer la sensibilidad del ICG para predecir las complicaciones posoperatorias relacionadas con la cirugía del sarcoma de tejidos blandos⁹.

Después de la resección del tumor y el cierre de la herida, se evaluó la perfusión tisular mediante angiografía ICG en los márgenes de la piel. En el seguimiento posoperatorio se observaron complicaciones relacionadas con la cicatrización de heridas. Se ha encontrado que la angiografía ICG es altamente predictiva de la extremidad inferior a este respecto. Mostró 50% de sensibilidad, especificidad y un valor predictivo positivo del 100%; y un valor predictivo negativo del 70% para las complicaciones de la herida después de la resección de un sarcoma de partes blandas localizado en el miembro inferior.

Cuando se trata de colgajos libres, se requiere de una meticulosa supervisión posoperatoria. La principal causa de su pérdida es la trombosis, más a menudo venosa que arterial. Su detección temprana es un desafío para el personal sin experiencia. Otros factores que contribuyen a la detección tardía de la trombosis son los tejidos que son difíciles de examinar, p. ej., colgajos musculares cubiertos con injertos de piel de espesor parcial, falta de experiencia adecuada del evaluador del colgajo, discontinuidad en la evaluación por parte de la misma persona y vacilación en dar la alarma durante la noche.

En un estudio de Adelsberger R, los colgajos

quirúrgicos libres fueron evaluados clínicamente de inmediato y luego por ICG. Posteriormente, la enfermera examinó, clínicamente, los colgajos libres cada 2 h, y el ICG se realizó cada 4 h. Cada 8 h, el residente realizó un examen ICG. Se incluyeron en el estudio, aproximadamente 210 lóbulos libres. El total de operaciones realizadas fue de 196. En 41 casos se realizó cirugía de revisión por sospecha de alteración de la perfusión del colgajo. La tasa de recuperación general de los lóbulos después de la revisión fue del 77% (31 lóbulos) y la tasa de supervivencia general de los lóbulos fue del 96% (201 lóbulos). La tasa de pérdida del colgajo fue del 4% (9 lóbulos), con 4 casos que se decidió revisar en base a ICG, 2 casos en base a un examen clínico separado y en los 3 casos restantes, en base a una combinación de ambos métodos. Las causas intraoperatorias de la pérdida del colgajo fueron las siguientes: trombosis arterial en 4 casos, trombosis venosa en 3 casos y trombosis arteriovenosa en 2 casos. En resumen, el ICG como complemento a la observación clínica de los lóbulos libres puede ayudar en el diagnóstico de trombosis vascular en una etapa más temprana, ya que la combinación de ambos métodos es más prometedora y da como resultado una detección más eficaz de la alteración del flujo vascular que únicamente el ensayo clínico¹⁰. En el caso de la cirugía de la glándula mamaria, no hay duda de que la condición para una reconstrucción estéticamente exitosa es una mastectomía que respete la piel y/o el pezón, dejando colgajos cutáneos bien vascularizados. La proyección de imagen de fluorescencia ICG preoperatoria permite la detección de perforantes en colgajos de tejido de < 20 mm de espesor, ayuda a visualizar la micro-

circulación y perfusión del colgajo, lo que facilita, enormemente, la planificación del procedimiento¹¹. La evaluación perioperatoria antes y después del desplazamiento del colgajo ha demostrado ser un requisito previo importante para una reconstrucción exitosa. Dependiendo del resultado de la valoración, los colgajos autólogos se revisan antes, lo que reduce el riesgo de complicaciones posoperatorias, asegurando así una correcta cicatrización. De manera similar, en el campo de la reconstrucción con el uso de implantes, la evaluación repetida del suministro de sangre a los tejidos permite acciones correctivas tempranas en caso de isquemia tisular¹².

En la cirugía reconstructiva de mama, la evaluación intraoperatoria de la perfusión tisular se basó clásicamente solo en el juicio clínico subjetivo. Sin embargo, en la última década, la angiografía con verde de indocianina intraoperatoria se ha convertido en una herramienta eficaz para visualizar el flujo sanguíneo tisular. Esta técnica proporciona información del flujo sanguíneo en tiempo real para proporcionar una evaluación más objetiva de la perfusión tisular. En su trabajo, Johnson A. y sus coautores demostraron que el ICG puede corregir la pérdida de tejido posoperatoria y ayudar en la planificación intraoperatoria. Ha habido informes de que el ICG reduce la incidencia de necrosis en mastectomías y loboplasticos, en comparación con la evaluación clínica sola¹³.

En la reconstrucción mamaria con implantes, la evaluación intraoperatoria del colgajo de piel después de la mastectomía para dirigir la escisión de las áreas de hipoperfusión se traduce en mejores resultados clínicos. De manera similar, en las reconstrucciones mamarias autólogas, esta técnica se puede utilizar para detectar áreas del colgajo libre con perfusión insuficiente y para evaluar la permeabilidad de la anastomosis microvascular¹⁴. En este punto, la técnica de realizar ICG es importante. Pruiboom y otros, identificaron factores que influyeron, significativamente, en la intensidad de la fluorescencia durante el ICG y, por lo tanto, en la calidad de la evaluación de la viabilidad del tejido. Estos incluyen la dosis de ICG, la distancia de trabajo de la fuente de infrarrojos, el ángulo de posicionamiento de la cabeza en relación con el tejido examinado, la profundidad de penetración y la luz ambiental.

Los autores concluyeron que, en la evaluación de la perfusión tisular durante la cirugía de colgajo reconstructivo, el uso de una dosis de ICG ajustada al peso es una mejor solución que una dosis fija. Además, se recomienda utilizar las distancias de trabajo especificadas por el fabricante. Todos estos factores

deben tenerse en cuenta al utilizar ICG para evaluar la perfusión tisular durante la cirugía reconstructiva con colgajo¹⁵.

Verde de indocianina en quemaduras

El uso de ICG en combustiología es mucho menos popular debido al menor porcentaje de quemaduras en comparación con pacientes sometidos a otros procedimientos plásticos y reconstructivos. Determinar la profundidad de la quemadura es una parte clave de un plan de tratamiento rápido, eficiente y rentable. El uso de una herramienta eficaz para determinar las quemaduras superficiales y profundas de los tegumentos corporales es esencial para los resultados del tratamiento y para reducir los costos del mismo.

La evaluación clínica sigue siendo el método más común para determinar la profundidad de la quemadura, aunque se ha demostrado que tiene una precisión de 60 a 75%. A menudo, esto puede resultar en una escisión tardía de las capas isquémicas y en el injerto de piel, lo que a su vez conduce a un mayor riesgo de infección, mayor tiempo de hospitalización y mayores costos de tratamiento. La videoangiografía ICG es fácil de aplicar en el quirófano, proporcionando una visualización suficiente del sistema vascular. Esta tecnología es, particularmente, útil y permite a los cirujanos observar imágenes de fluorescencia en tiempo real que se ha demostrado que varían entre quemaduras superficiales y profundas; ello permite un diagnóstico cualitativo y cuantitativo de la profundidad de la quemadura¹⁶. Korambayil P y coautores, concluyeron que la evaluación de la perfusión tisular mediante ICG es eficaz para prevenir la intervención quirúrgica en pacientes, al diferenciar las quemaduras de segundo grado más profundas y superficiales. La evaluación clínica adecuada y la evaluación de la perfusión con ICG como complemento, pueden mejorar el resultado final del tratamiento de las quemaduras¹⁷.

Wongkietkachorn A et al., demostraron que la angiografía con colorante verde de indocianina es útil para evaluar la profundidad de las quemaduras (con una precisión de casi el 100%) y para predecir sus consecuencias a largo plazo. Además, las imágenes obtenidas mediante este proceso se pueden analizar en poco tiempo. En los 30 sitios de quemaduras evaluados, la precisión de la angiografía ICG fue del 100%, en comparación con el 50% de la evaluación clínica. La evaluación clínica mostró una sensibilidad del 33,3% y una especificidad del

66,7%; en tanto que que la angiografía ICG mostró una sensibilidad y especificidad del 100%¹⁸. Por otro lado, los resultados de los estudios de Fourman M et al, sugieren que la angiografía ICG puede tener un potencial significativo para predecir las consecuencias a largo plazo de las quemaduras¹⁹. La videoangiografía ICG es muy prometedora, ya que es una forma particularmente eficaz de diagnosticar la profundidad de la quemadura, lo que justifica más estudios prospectivos planificados para identificar la mejor manera de utilizar esta técnica en un entorno clínico.

Sin embargo, se debe enfatizar que el uso de verde de indocianina debe ser considerado después de la estabilización del paciente con quemaduras graves, tras haber controlado el shock, en etapa temprana (fase de hemostasia), que requiere la eliminación de tejidos muertos lo antes posible. En quemaduras eléctricas, donde existe riesgo de pérdida de extremidades, el uso de pruebas de presión intratejidas facilita la decisión sobre una posible escarotomía/fasciotomía. Utilizamos verde de indocianina en una etapa posterior para definir con precisión el alcance del desbridamiento, con el fin de preservar la mayor masa posible de tejidos propios.

Conclusiones

La técnica de imágenes de fluorescencia que utiliza el tinte verde de indocianina (ICG) se ha utilizado en medicina durante más de cincuenta años y los efectos secundarios asociados con ella son muy

raros. El uso de ICG en medicina es simple, no requiere procedimientos complicados y la preparación en sí es segura y libre de radiación.

Se ha demostrado que el ICG es un marcador útil del estado de perfusión de los tejidos blandos después de la administración tanto intersticial como intravascular. Los datos científicos sobre el uso de ICG son prometedores. El uso de verde de indocianina en la planificación de procedimientos quirúrgicos, tanto en combustiología, cirugía reconstructiva como en microcirugía, contribuyó a una mejora significativa en los resultados del tratamiento. Además, la evaluación intra y posoperatoria permite tomar medidas óptimas durante el procedimiento y una posible intervención temprana en caso de signos tempranos de isquemia tisular. Sin embargo, es necesario realizar más ensayos prospectivos aleatorizados para que se considere el método de elección en la práctica clínica.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que en este manuscrito no se han realizado experimentos en seres humanos ni animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación: Ninguna.

Conflictos de interés: Ninguno.

Bibliografía

1. Alander J, Kaartinen I, Laakso A. A Review of Indocyanine Green Fluorescent Imaging in Surgery. *Int J Biomed Imaging* 2012;1-26. doi: 10.1155/2012/940585
2. Hackethal A, Hirschburger M, Eicker S, Mück T, Lindner C, Buchweitz O. Role of Indocyanine Green in Fluorescence Imaging with NearInfrared Light to Identify Sentinel Lymph Nodes, Lymphatic Vessels and Pathways Prior to Surgery - A Critical Evaluation of Options. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2018;78:54-62. doi: 10.1055/s-0043-123937.
3. Reinhart M, Huntington C, Blair L, Heniford B, Augenstein V. Indocyanine Green: Historical Context, Current Applications, and Future Considerations. *Surg Innov.* 2016;23: 166-75. doi: 10.1177/1553350615604053.
4. Garski T, Staller B, Hepner G, Banka V, Finney R. Adverse reactions after administration of indocyanine green. *JAMA* 1978;240:635. doi: 10.1001/jama.240.7.635b.
5. Obana A, Miki T, Hayashi K, Kawamura A, Mutoh T, Harino S, et al. Survey of Complications of Indocyanine Green Angiography in Japan. *Am J Ophthalmol.* 1994;118:749-53. doi: 10.1016/s0002-9394(14)72554-1.
6. Roberts C, Wells KE, Daniels S. Outcome Study of the Psychological Changes after Silicone Breast Implant Removal. *Plast Reconstr Surg.* 1997;100:595-9. doi: 10.1097/00006534-199709000-00007.
7. Role of Indocyanine Green in Fluorescence Imaging with Near-Infrared Light to Identify Sentinel Lymph Nodes, Lymphatic Vessels and Pathways Prior to Surgery - A Critical Evaluation of Options. *Role of Indocyanine Green in Fluorescence Imaging with Near-Infrared Light to Identify Sentinel Lymph Nodes, Lymphatic Vessels and Pathways Prior to Surgery - A Critical Evaluation of Options* Kühn F, Blohmer J, Karsten M. Intraoperative indocyanine green fluorescence imaging in breast surgery. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;302:463-72. doi: 10.1007/s00404-020-05582-7.
8. Duggal C, Madni T, Losken A. An outcome analysis of intraoperative angiography for postmastectomy breast reconstruction.

- J Aesthet Surg. 2014;34:61-5. doi: 10.1177/1090820X13514995.
9. Wilke B, Schultz D, Huayllani M, Boczar D, Spaulding A, Sherman C, et al. Intraoperative Indocyanine Green Fluorescence Angiography Is Sensitive for Predicting Postoperative Wound Complications in Soft-Tissue Sarcoma Surgery. *J Am Acad Orthop Surg.* 2021;29:433-8. doi: 10.5435/JAAOS-D-20-00355.
 10. Adelsberger R, Fakin R, Mirtschink S, Forster N, Giovanoli P, Lindenblatt N. Bedside monitoring of free flaps using ICG-fluorescence angiography significantly improves detection of postoperative perfusion impairment. *J Plast Surg Hand Surg.* 2019; 53: 149-54. doi: 10.1080/2000656X.2018.1562457.
 11. Li K, Zhang Z, Nicoli F, D'Ambrosia C, Wenjing X, Lazzeri D, et al. Application of Indocyanine Green in Flap Surgery: A Systematic Review. *J Reconstr Microsurg.* 2017; 34:77-6. doi: 10.1055/s-0037-1606536.
 12. Damsgaard T, Rønning H. Indocyanine green guided mastectomy and immediate breast reconstruction. *Gland Surgery* 2019;8:287-90. doi: 10.21037/gs.2019.06.10.
 13. Johnson A, Colakoglu S, Chong T, Mathes D. Indocyanine Green Angiography in Breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2020;8:e2694. doi: 10.1097/GOX.0000000000002694.
 14. Griffiths M, Chae M, Rozen W. Indocyanine green-based fluorescent angiography in breast reconstruction. *Gland Surg.* 2016;5:133-49. doi: 10.3978/j.issn.2227-684X.2016.02.01.
 15. Pruijboom T, Van Kuijk S, Qiu S, Van den Boss J, Wieringa F, Van der Hulst R, et al. Optimizing Indocyanine Green Fluorescence Angiography in Reconstructive Flap Surgery: A Systematic Review and Ex Vivo Experiments. *Surg Innov.* 2019;27:103-19. doi: 10.1177/1553350619862097.
 16. McUmber H, Dabek R, Bojovic B, Driscoll D. Burn Depth Analysis Using Indocyanine Green Fluorescence: A Review. *J Burn Care Res.* 2019;40:513-6. doi: 10.1093/jbcr/irz054.
 17. Korambayil P, Ambookan P, Karangath R. Portable indocyanine green perfusion assessment: An adjunct to visual assessment in burn wound healing in second-degree burns. *Indian J Burns* 2019;27:90-4. <https://www.ijburns.com/text.asp?2019/27/1/90/275910>
 18. Wongkietkachorn A, Surakunprapha P, Winaikosol K, Waraasawapati S, Chaiwiriyaikul S, Eua-Angkanakul K, et al. Indocyanine green dye angiography as an adjunct to assess indeterminate burn wounds: A prospective, multicentered, triple-blinded study. *J Trauma Acute Care Surg.* 2019;86:823-8. doi: 10.1097/TA.0000000000002179.
 19. Fourman M, McKenna P, Phillips B, Crawford L, Romanelli F, Lin F, et al. ICG angiography predicts burn scarring within 48h of injury in a porcine vertical progression burn model. *Burns* 2019;41:1043-8. doi: 10.1016/j.burns.2014.11.001.