

Relato Oficial

Año 2025 | Suplemento

95° Congreso Argentino de Cirugía

Impacto de la cirugía guiada por fluorescencia en la práctica clínica: Avances y aplicaciones en cirugía contemporánea

Fernando Dip¹

Alberto Rancati²

Hernán Todeschini³

1 Miembro de la Asociación Argentina de Cirugía
Fellow del American College of Surgeons
Director Ejecutivo de la Sociedad Internacional de Cirugía Guiada por Fluorescencia
Docente de la Universidad de Buenos Aires
Staff de Cirugía Oncológica, Hospital de Clínicas "José de San Martín"

2 Miembro de la Asociación Argentina de Cirugía
Fellow del American College of Surgeons
Director de la Unidad Oncoplástica, Sociedad Internacional de Cirugía Guiada por Fluorescencia
Docente de la Universidad de Buenos Aires
Jefe de División de Cirugía Plástica y Reparadora, Hospital de Clínicas "José de San Martín"

3 Miembro de la Asociación Argentina de Cirugía
Miembro de la Sociedad Internacional de Cirugía Guiada por Fluorescencia
Docente de la Universidad de Buenos Aires
Jefe de División Urgencias, Hospital de Clínicas "José de San Martín"
Staff de Cirugía Digestiva, Hospital de Clínicas "José de San Martín"

Agradecimientos

Los logros académicos y profesionales rara vez son fruto de esfuerzos individuales, sino más bien el resultado de un proceso colectivo donde el acompañamiento, los consejos y la colaboración de colegas y mentores desempeñan un papel esencial. Este trabajo no es la excepción, y por ello queremos expresar nuestra más sincera gratitud a quienes, con su experiencia y generosidad, han contribuido de manera significativa a su desarrollo.

En primer lugar, queremos expresar nuestro más profundo agradecimiento al Prof. Dr. Luis E. Sarotto, jefe del Departamento de Cirugía del Hospital de Clínicas José de San Martín, por su constante dedicación a la formación académica. Su habilidad para abordar desafíos desde una perspectiva práctica e innovadora y su capacidad para liderar equipos multidisciplinarios han sido clave para alcanzar los objetivos propuestos.

Asimismo, reconocemos el invaluable apoyo del jefe de la División de Cirugía Oncológica del Hospital de Clínicas, Prof. Dr. Diego Sinagra. Su capacidad para fomentar un entorno de aprendizaje y colaboración, junto con su compromiso con la excelencia académica, han enriquecido enormemente esta obra.

También expresamos nuestro reconocimiento al Prof. Dr. Raúl Rosenthal, un profesional de destacada trayectoria y experiencia internacional, por su generosidad al compartir tiempo y conocimientos. Sus enfoques innovadores han aportado claridad y profundidad a este trabajo.

Entre los mentores que han marcado nuestro camino destacamos a un reconocido investigador y maestro, Prof. Dr. Pedro A. Ferraina, con quien iniciamos los primeros casos en vía biliar. Su dedicación a la educación ha dejado una huella profunda en nuestra formación. De igual manera, agradecemos al Dr. Jorge

Falco por su contribución al permitirnos avanzar en la investigación durante nuestros inicios. A ambos, les expresamos nuestra gratitud por compartir su sabiduría y por su compromiso con el desarrollo de nuevas generaciones.

Finalmente, no podemos dejar de mencionar a los maestros de todos nosotros, Prof. Dr. Pablo Curutchet y Prof. Dr. Vicente Gutiérrez Maxwell. Sus enseñanzas han sido cruciales en nuestra trayectoria y permanecerán como un legado en nuestra carrera. Queremos expresar nuestro más sincero agradecimiento por su generosidad en la enseñanza y por su constante apoyo en la investigación. Su liderazgo y visión han inspirado a muchas generaciones de cirujanos.

Este proyecto no habría sido posible sin el apoyo colectivo recibido. Mas allá de los aportes individuales, queremos resaltar la importancia del trabajo en equipo, el intercambio de ideas y el respaldo mutuo que han caracterizado este proceso. La interacción constante con todos ustedes ha enriquecido este relato, fortaleciendo su contenido. Valoramos especialmente el compromiso de los mencionados líderes con la formación y la ciencia. Su dedicación no solo se refleja en los resultados de este trabajo, sino también en la manera en que han influido en nuestra forma de enfrentar desafíos, siempre desde una perspectiva académica y profesional.

A nuestros padres, por ser nuestro faro y nuestra base. Gracias por su amor, ejemplo y paciencia; por guiarnos con valores, criterio y trabajo silencioso, y por enseñarnos a sostener la disciplina aun en la duda. A nuestra familia, por el apoyo constante en cada paso de este camino y en cada desafío de la carrera, por estar cuando hubo que decidir, corregir o empezar de nuevo. Este logro también es de ustedes y lleva su huella.

Generalidades

Historia de la cirugía guiada por fluorescencia

La cirugía guiada por fluorescencia (CGF) es el resultado de siglos de avances científicos en el estudio de un fenómeno físico que se produce cuando ciertos materiales emiten luz al ser excitados por radiación. Este fenómeno, inicialmente observado en minerales, ha evolucionado hasta convertirse en una herramienta crucial en la medicina moderna, especialmente en la cirugía. La línea de tiempo de la CGF ha presentado varios hitos históricos y científicos que llevaron a las cualidades contemporáneas de esta técnica revolucionaria.

En el siglo XVI, Georgius Agrícola, considerado el “padre de la mineralogía”, describió que la fluorita emitía luz visible al ser calentada. Este fenómeno, aunque no comprendido en su totalidad en ese momento, marcó el primer registro del comportamiento fluorescente en la naturaleza.

En 1845, Frederick W. Herschel descubrió que la luz ultravioleta podía excitar una solución de quinina, un compuesto orgánico, para que emitiera luz azul. Este hallazgo fue uno de los primeros ejemplos documentados de fluorescencia inducida por radiación. Luego, en 1852, George Gabriel Stokes, un físico británico, describió la fluorescencia como un tipo de ‘fotoluminiscencia’ y acuñó el término. También observó el *desplazamiento de Stokes*, que describe cómo la longitud de onda de la luz emitida es mayor que la de la luz absorbida. Heinrich Geissler, en 1856, creó un dispositivo que producía luz azulada al excitar gases con electricidad, conocido como el ‘Tubo de Geissler’. Este invento sentó las bases para futuros desarrollos en iluminación y espectroscopia.

Hacia 1867, Adolf von Baeyer, químico alemán y ganador del Premio Nobel, sintetizó la fluoresceína, un compuesto químico que emite fluorescencia de color verde brillante bajo luz ultravioleta. Este descubrimiento fue crucial para las aplicaciones posteriores de la fluorescencia en la biología y la medicina. A principios del siglo XX, August Köhler, Carl Reichert y Heinrich Lehmann diseñaron el microscopio de fluorescencia, que permitió observar estructuras biológicas marcadas con fluoróforos. Este avance revolucionó la investigación biomédica, permitiendo visualizar células y tejidos con mayor precisión. En los años 30, Max Haitinger y colegas científicos desarrollaron la técnica de fluorescencia secundaria, que permitió identificar elementos químicos mediante la emisión de luz fluorescente. Esto marcó el inicio de la fluorescencia como herramienta analítica. A partir de la década de los 60s, Albert Coons y Nathan Kaplan demostraron la localización de antígenos en tejidos mediante el uso de anticuerpos marca-

dos con fluoróforos. Este avance consolidó la fluorescencia como una herramienta esencial en inmunología y diagnóstico médico. La angiografía retiniana con fluoresceína se convirtió en una de las primeras aplicaciones médicas de la fluorescencia exógena. Permitted evaluar la circulación retiniana y coroidea, sentando las bases para su uso en otras áreas de la medicina.

Sin embargo, fueron los laboratorios de investigación de la compañía Kodak los que formularon el verde de indocianina (*Indocyanine Green* [ICG] por sus siglas en inglés) durante la Segunda Guerra Mundial para su uso en fotografía infrarroja-cercana. Subsecuentemente, el tinte fue aprobado para uso clínico por la Administración de Alimentos y Farmacéuticos (Food and Drug Administration [FDA] de los Estados Unidos, por sus siglas en inglés) en 1959. El ICG, un fluoróforo exógeno, comenzó a utilizarse para evaluar la circulación sanguínea en órganos profundos. Su capacidad para emitir fluorescencia en el espectro del infrarrojo cercano (NIR) permitió una mayor penetración en los tejidos, ampliando su utilidad diagnóstica. Con el desarrollo de cámaras y sistemas ópticos más avanzados, la fluorescencia comenzó a integrarse en procedimientos quirúrgicos experimentales. Una de sus primeras aplicaciones se llevó a cabo en el estudio de la vascularización de la retina.

Más adelante, algunos investigadores exploraron el uso de ICG para evaluar la perfusión tisular y la viabilidad de tejidos durante cirugías reconstructivas.

A principios del siglo XXI, el sistema SPY SP2000®, desarrollado por Novadaq, recibió la primera autorización reglamentaria para su uso en cirugía guiada por fluorescencia. Inicialmente aprobado para evaluar la vascularización coronaria, su uso se amplió posteriormente a otras áreas quirúrgicas, como la evaluación de la perfusión en cirugía reconstructiva y oncológica. Un estudio publicado por Kitai y cols. demostró la utilidad del ICG para la detección de ganglios linfáticos centinela (GLC), en el que se propuso el primer uso de ICG como fluoróforo para la biopsia del cáncer de mama.

A partir del año 2010 se inició el auge de estudios que utilizan la fluorescencia con ICG para la visualización de los conductos biliares durante la colecistectomía laparoscópica. La expansión a nuevas subespecialidades quirúrgicas se alcanzó sobre la base de colaboraciones interdisciplinarias, ampliando así sus aplicaciones.

Las indicaciones para la evaluación del flujo sanguíneo se han extendido a la cirugía plástica, microcirugía reconstructiva, trasplante de órganos y procedimientos quirúrgicos gastrointestinales. En neurocirugía

se aprobó el uso de ICG para imágenes angiográficas, mientras que la fluoresceína fue aprobada para evaluar la red vascular superficial. El uso de agentes exógenos en sistemas endoscópicos comenzó con la aprobación del SPY Scope® en 2009 y se expandió rápidamente con el uso de la cirugía robótica.

La integración de la fluorescencia con técnicas de inteligencia artificial y realidad aumentada promete transformar aún más la CGF en el futuro.

Principios básicos de la fluorescencia

El proceso comienza iluminando el área quirúrgica con una fuente de luz de longitud de onda específica, lo que excita a los fluoróforos presentes en los tejidos. La luz emitida es captada por sistemas ópticos especializados, que incluyen filtros para seleccionar las longitudes de onda relevantes, ópticas de recolección para enfocar la señal y detectores que convierten la fluorescencia en imágenes visibles para el cirujano. Este sistema permite visualizar estructuras anatómicas y funcionales que no serían perceptibles bajo luz ambiental convencional.

Desde el punto de vista físico, la fluorescencia ocurre cuando los electrones de los fluoróforos, tras absorber energía lumínica, regresan a su estado fundamental liberando fotones. Cada fluoróforo tiene un espectro característico de absorción y emisión, lo que permite su identificación específica. Además, ciertas propiedades como la intensidad de fluorescente, el rendimiento cuántico (relación entre fotones emitidos y absorbidos) y el tiempo de vida de la fluorescencia (duración del estado excitado) proporcionan información adicional sobre las características moleculares y el entorno del tejido.

La interacción de la luz con los tejidos biológicos involucra fenómenos como la absorción y la dispersión. La absorción ocurre cuando la energía del fotón coincide con una transición electrónica o vibratoria en las moléculas del tejido, mientras que la dispersión se debe a las fluctuaciones en el índice de refracción del medio. Estos procesos, descritos por los coeficientes de absorción (μ_a) y dispersión (μ_s), varían según el tipo de tejido y afectan la propagación de la luz, influyendo en la calidad de las imágenes fluorescentes obtenidas.

En términos biológicos, la especificidad de la fluorescencia se logra mediante el uso de fluoróforos dirigidos, que se unen selectivamente a moléculas o células de interés, como tejidos tumorales. Esto permite resaltar estructuras críticas, como márgenes tumorales, vasos sanguíneos o ganglios linfáticos, mejorando la precisión quirúrgica. Por ejemplo, en oncología, los fluoróforos diseñados para unirse a células tumorales iluminan estas áreas bajo luz adecuada, facilitando su identificación y resección.

Agentes fluorescentes o fluoróforos

Los fluoróforos pueden ser intrínsecos (naturales o endógenos) o extrínsecos (administrados o exógenos). Absorben la luz de una longitud de onda específica (excitación) y emiten luz a una longitud de onda mayor (emisión), generando un contraste óptico entre el tejido objetivo y el tejido circundante.

Existen diversos agentes fluorescentes aprobados para su uso en cirugía.

A continuación, revisaremos los agentes de imagenología fluorescentes que se utilizan actualmente en la práctica o que se encuentran en ensayos clínicos para su aplicación en CGF.

Ácido 5-aminolevulínico (5-ALA)

El 5-ALA es un fármaco que, al ser administrado, induce la producción de protoporfirina IX (PpIX). La PpIX es un fotosensibilizador que se acumula selectivamente en las células tumorales. Exhibe fluorescencia cuando se excita con luz azul, lo que permite la visualización intraoperatoria de los tumores. La espectroscopia de fluorescencia con 5-ALA se usa comúnmente en neurocirugía para la resección de gliomas. Sin embargo, también se ha explorado en otras patologías como meningiomas y metástasis. Aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos en 2017 para gliomas de alto grado, el 5-ALA resalta ópticamente más del 90% de estos tumores. Sin embargo, es menos eficaz en gliomas de bajo grado, mostrando fluorescencia en menos del 25% de los casos. Además de su uso en la visualización tumoral, el 5-ALA se emplea en la terapia fotodinámica (TFD). En la TFD, el 5-ALA genera porfirinas que, al ser excitadas por la luz, producen oxígeno singlete, induciendo la apoptosis y la muerte celular en células cancerosas. Se está investigando su uso en el tratamiento de glioblastomas, cáncer de vejiga y neurofibromas dérmicos.

EMI-137

Es un péptido multicíclico marcado con un fluoróforo Cy5 que se une al receptor c-MET, una proteína que se sobreexpresa en las membranas celulares del tejido colónico enfermo. El fluoróforo Cy5 utilizado tiene longitudes de onda de excitación y emisión de 650 nm y 669 nm, respectivamente. Este agente se ha investigado para la visualización de pólipos colorrectales, que son característicos del cáncer, la colitis y la enfermedad de Crohn. La visualización de estos pólipos se dificulta debido a la inflamación del tejido intestinal circundante. La administración intravenosa de EMI-137 permite que se una a los receptores c-MET sobreexpresados en

los pólipos, facilitando su visualización durante la colonoscopia al ser excitados a 650 nm.

Actualmente, EMI-137 se encuentra en ensayos clínicos de fase IIb para la identificación y detección de pólipos y cánceres colorrectales. Los estudios buscan determinar si EMI-137 puede detectar tumores primarios c-MET positivos y evaluar su capacidad para detectar metástasis en ganglios linfáticos. También se ha evaluado en ensayos de fase I para la detección del esófago de Barrett. En comparación con la luz blanca estándar, EMI-137 proporciona un gradiente de visualización de los receptores c-MET expresados, lo que podría permitir un tratamiento dirigido en áreas de alta fluorescencia. EMI-137 también se encuentra en ensayos clínicos de fase I para cáncer de mama y de cabeza y cuello. La expresión de c-MET se ha encontrado en diferentes etapas de crecimiento y desarrollo tumoral (angiogénesis, invasión celular y metástasis) de enfermedades como el glioblastoma, el esófago de Barrett, el cáncer colorrectal y la colitis.

Verde de indocianina (ICG)

El ICG es un colorante fluorescente que emite en el rango del infrarrojo cercano (NIR). Esto confiere una mayor capacidad de penetración en los tejidos en comparación con los agentes fluorescentes que emiten en el espectro visible. El ICG se une a las proteínas plasmáticas y se acumula en los tumores a través del efecto de permeabilidad y retención mejoradas (EPR), lo que lo hace un marcador de vascularización tumoral. Utilizada desde la década de 1950 para estudiar el flujo sanguíneo cardíaco, el ICG se distribuye y elimina rápidamente del cuerpo a través del hígado. A diferencia de otros agentes presenta una toxicidad virtualmente nula. Se emplea comúnmente en angiografías para mejorar el contraste de los vasos sanguíneos y evaluar la perfusión miocárdica. En el contexto cerebral puede acumularse en gliomas si la barrera hematoencefálica está comprometida. Algunos estudios recientes han demostrado que la imagen NIR con ICG ofrece una mayor sensibilidad en la detección de tumores hepáticos metastásicos. Aprobado por la FDA desde 1959, el verde de indocianina se utiliza en investigaciones de perfusión y detección de tumores, sin un objetivo de unión específico. Sus propiedades ópticas son de 784/814 nm y la dosis informada varía de 0,1 a 5,0 mg/kg según la investigación.

Wheeler investigó la captación hepática y la excreción biliar de ICG en el perro. Este estudio fue fundamental para comprender cómo el cuerpo procesa y elimina el tinte, lo que influye en su seguridad y eficacia en aplicaciones clínicas. La ventana NIR ofrece ventajas sobre las técnicas de imagen tradicionales debido a la menor dispersión de la luz en los tejidos y la menor

autofluorescencia, lo que deriva en imágenes de mayor calidad y una mejor visualización tumoral.

Fluoresceína sódica (FS)

La fluoresceína sódica (FS) ha sido utilizada como agente en la CGF desde 1948, cuando Moore la empleó para la localización de tumores cerebrales. La FS se administra por vía intravenosa y se excita con luz entre 460 y 490 nm, emitiendo fluorescencia en el rango de 510 a 530 nm en el espectro visible. Su fácil disponibilidad, bajo costo y rápida administración la han convertido en un agente de interés para diversas aplicaciones en neurocirugía. A diferencia de la protoporfirina IX (PpIX), que presenta una alta especificidad por los tejidos tumorales, la FS no es un agente tumoral específico. En gliomas de alto grado, la FS cruza la barrera hematoencefálica (BHE) comprometida, acumulándose en los tumores a través de la vascularización cerebral. No obstante, su acumulación en áreas con BHE interrumpida o daño vascular puede generar falsos positivos, por lo que su interpretación debe realizarse con cautela.

Varios estudios recientes han explorado el uso de la FS combinada con otros agentes fluorescentes, como ICG, para mejorar la precisión de la CGF y reducir la posibilidad de falsos positivos. Su facilidad de uso, bajo costo y propiedades fluorescentes la convierten en un adjunto quirúrgico valioso en neurocirugía, especialmente en procedimientos donde la alteración de la BHE es un factor relevante.

OTL38 (pafolacianina)

La pafolacianina (OTL38) es una sonda de imagen NIR que combina ácido fólico con un tinte verde similar a la indocianina. En su síntesis, el ácido glutámico del folato es reemplazado por tirosina, que a su vez se alquila con el tinte SO456, incrementando la intensidad de fluorescencia en más del 200% en comparación con el tinte solo. Se cree que la conjugación de la tirosina facilita la deslocalización de electrones, potenciando la intensidad de fluorescencia. OTL38 se excita a 776 nm y emite a 793 nm. Esta sonda está diseñada para dirigirse al receptor de folato alfa (FR α), que se encuentra sobreexpresado en varios tipos de cáncer. Se ha observado una mayor expresión de FR α en el 80% de los tumores de ovario y en el 74% de los adenocarcinomas pulmonares. FR α , codificado por el gen FOLR, se expresa típicamente durante el desarrollo embrionario temprano.

En tejidos sanos, la expresión de FR α es baja, mientras que en tejidos neoplásicos aumenta significativamente. La activación de FR α se asocia con episodios de rápida proliferación celular, donde la unión del fo-

lato apoya la síntesis de ADN previa a la división mitótica. OTL38 recibió la aprobación de la FDA en 2021 bajo el nombre de pafolacianina, tras los resultados prometedores de sus ensayos clínicos de fase III para la identificación y resección intraoperatoria de cánceres de ovario y pulmón FRα positivos. La FDA recomienda una dosis de hasta 0,025 mg por kg de peso corporal, administrada mediante infusión intravenosa continua durante 60 minutos hasta 9 horas antes de la cirugía.

Nanocompuestos dopados con tierras raras encapsulados en albúmina (REANCs)

Los nanocompuestos dopados con tierras raras encapsulados en albúmina (REANCs) están siendo investigados como agentes de contraste emisores de infrarrojo de onda corta (SWIR) para su uso en procedimientos quirúrgicos. Los REANCs ofrecen emisiones brillantes dentro de bandas SWIR relativamente estrechas. La longitud de onda de emisión máxima depende del dopante (erbio, holmio, tulio o neodimio), lo que los hace atractivos para la imagen múltiple.

Los resultados de un estudio demostraron que la intensidad de fluorescencia en los tejidos normales ('fondo') con REANCs es fácilmente discernible de la intensidad ('señal') dentro de los tumores. El SBR (relación señal/fondo) para los tumores marcados con REANCs fue significativamente mayor que para los tumores inyectados con ICG.

Otro estudio demostró una mayor captación de una nanopartícula dopada con neodimio tras la encapsulación en membranas de la línea celular de cáncer de mama MDA-MB-2311. Se observó que este enfoque mejoraba la internalización de las nanopartículas en las células cancerosas *in vitro* y aumentaba la acumulación en tumores *in vivo*. Los autores evaluaron la eficacia de estas nanopartículas recubiertas de membrana celular para la resección guiada por fluorescencia de tumores MDA-MB-2311 en ratones. Los resultados mostraron que las nanopartículas recubiertas de membrana celular permitían una mejor visualización del tumor y una resección más precisa en comparación con las nanopartículas no recubiertas, pudiendo mejorar la eficacia para la cirugía guiada por imagen en el cáncer de mama.

Derivados de oxazina

Los derivados de oxazina son una clase de fluoróforos que han sido investigados por su potencial en la visualización de nervios durante cirugías. El objetivo es reducir las lesiones nerviosas iatrogénicas. Se ha creado una gama de derivados de oxazina mediante

la modificación sintética del andamio de fluoróforo de oxazina. Estos se examinaron para identificar agentes de contraste que fueran específicos para los nervios y que emitieran en el espectro NIR. Los investigadores sintetizaron y evaluaron 64 derivados de oxazina para determinar sus propiedades ópticas NIR y su especificidad nerviosa. Los derivados de oxazina que emiten en el NIR tienen varias ventajas sobre los agentes de contraste que emiten en longitudes de onda visibles. Los derivados de oxazina mostraron un contraste notable contra clases de tejidos quirúrgicos clave, lo que facilitó la obtención de imágenes nerviosas en profundidad, extendiendo la detección nerviosa desde la superficie del tejido a través de 3 mm de tejido nativo intacto.

El desarrollo de derivados de oxazina específicos para nervios no solo optimiza la visualización intraoperatoria, sino también contribuye a reducir la morbilidad posquirúrgica asociada con el daño nervioso.

BLZ-100

BLZ-100 consiste en un péptido de clorotoxina (CTX) al que se ha unido el fluoróforo verde de indocianina (ICG) a través de la formación de éster NHS. Esto da como resultado una sonda NIR con una excitación/emisión de 675 nm/740 nm, mientras que el ICG solo tiene una excitación/emisión de 789 nm/814 nm.

La clorotoxina (CTX) es un péptido con ocho cisteínas que forman cuatro enlaces disulfuro, lo que lo hace estructuralmente muy compacta y resistente a las proteasas. Se aisló del veneno de escorpión *Leiurus quinquestriatus* y tiene la propiedad de unirse a los canales de iones cloruro, que se sobreexpresan en cánceres como el glioblastoma, el cáncer de pulmón y el cáncer de piel.

Actualmente, BLZ-100 se encuentra en varios ensayos clínicos de Fase I para su uso en tumores de piel, cerebro y mama, y en estudios clínicos de Fase II y III para tumores pediátricos del sistema nervioso central. El enfoque de la identificación y delineación del glioblastoma de BLZ-100 en cerebros de ratones mostró fluorescencia en concentraciones de sonda tan bajas como 500 pM, y BLZ-100 no mostró unión ni fluorescencia en tejido cerebral sano.

El primer estudio en seres humanos demostró que BLZ-100 fue bien tolerado en los pacientes con cáncer de piel. No hubo interrupciones debido a eventos adversos, y no se identificó una dosis máxima tolerada (MTD). Este estudio proporciona información valiosa sobre la seguridad y la farmacocinética de BLZ-100 en pacientes con cáncer de piel, lo que justifica más investigación sobre su potencial como agente para guiar la resección tumoral.

Dispositivos ópticos: cámaras, filtros y sistemas de visualización

Uno de los sistemas más reconocidos es SPY Elite® desarrollado por Stryker (Kalamazoo, MI), un equipo ampliamente utilizado para evaluar la perfusión tisular en procedimientos como cirugías de colgajos y reconstrucciones mamarias. Este sistema utiliza ICG como fluoróforo y ofrece imágenes en tiempo real que permiten a los cirujanos identificar áreas con perfusión inadecuada, reduciendo así el riesgo de necrosis tisular. SPY Elite es conocido por su facilidad de uso y su capacidad para integrarse en el flujo quirúrgico sin interrumpir el procedimiento. Además, su portabilidad y diseño compacto lo convierten en una herramienta versátil en múltiples especialidades quirúrgicas.

Otro sistema destacado es el Karl Storz (Tuttlingen, Alemania) IMAGE1 S™ RUBINA®, que combina imágenes de fluorescencia en el espectro NIR con capacidades de imagen laparoscópica de alta definición. Este equipo ofrece modos específicos para visualizar estructuras anatómicas como ganglios linfáticos, conductos biliares y vasos sanguíneos, lo que lo hace ideal para procedimientos mínimamente invasivos como la colecistectomía y la linfadenectomía. RUBINA® se distingue por su tecnología de superposición de imágenes, que permite a los cirujanos combinar imágenes de fluorescencia con imágenes anatómicas convencionales en una sola pantalla, mejorando la precisión y reduciendo la curva de aprendizaje.

En el ámbito de la oncología quirúrgica, el sistema QuestSpectrum™ (Olympus [Center Valley, PA]) ha ganado popularidad por su capacidad para capturar imágenes de alta resolución de tejidos tumorales utilizando fluoróforos específicos, como anticuerpos monoclonales conjugados con fluoróforos NIR. Este sistema es particularmente útil en procedimientos de resección oncológica, ya que permite a los cirujanos identificar márgenes tumorales y ganglios linfáticos afectados con gran precisión. Además, QuestSpectrum™ es compatible con una amplia gama de fluoróforos y ofrece configuraciones personalizables que se adaptan a las necesidades específicas de cada procedimiento.

Otro equipo importante es el Fluobeam® LX, desarrollado por Fluoptics (Grenoble, Francia), que se utiliza principalmente en cirugía endocrina, como la identificación de glándulas paratiroides durante la tiroidectomía. Este sistema portátil y fácil de manejar utiliza imágenes de fluorescencia para localizar glándulas paratiroides en tiempo real, reduciendo el riesgo de hipoparatiroidismo posoperatorio. Su diseño ergonómico y su capacidad para proporcionar imágenes claras en condiciones quirúrgicas complejas lo convierten en una herramienta esencial en este campo.

En el contexto de la cirugía hepática y biliar, el sistema PINPOINT® Endoscopic Fluorescence Imaging System, desarrollado por Novadaq (ahora parte de Stryker), es ampliamente utilizado. Este equipo combina imágenes de fluorescencia con imágenes laparoscópicas de alta definición, lo que permite a los cirujanos identificar estructuras críticas como conductos biliares y vasos hepáticos. PINPOINT® es particularmente útil en procedimientos como la hepatectomía y la colecistectomía, donde la visualización precisa de las estructuras anatómicas es crucial para evitar complicaciones.

En el ámbito de la cirugía robótica, el sistema da Vinci Firefly™, desarrollado por Intuitive Surgical (Sunnyvale, CA), ha integrado la fluorescencia en su plataforma robótica avanzada. Este sistema utiliza ICG y cámaras NIR para proporcionar imágenes de fluorescencia en procedimientos robóticos, como prostatectomías y nefrectomías. Firefly™ permite a los cirujanos visualizar estructuras críticas con una precisión sin precedentes, mejorando los resultados quirúrgicos y reduciendo las complicaciones.

Por último, el sistema ICG-NIR ImagingSystem®, desarrollado por Olympus (Center Valley, PA), se ha establecido como una opción versátil para procedimientos laparoscópicos y abiertos. Este equipo combina imágenes de fluorescencia con capacidades de imagen de alta definición, permitiendo a los cirujanos realizar procedimientos complejos con mayor confianza. Olympus ha diseñado este sistema para ser compatible con una amplia gama de fluoróforos, lo que lo hace ideal para diversas aplicaciones quirúrgicas.

Análisis FODA de la cirugía guiada por fluorescencia

Durante muchos años se ha intentado mejorar la calidad de imagen y ampliar las pantallas en el campo de la cirugía, con el objetivo de proporcionar a los cirujanos una mejor visualización de los tejidos. La evolución de las tecnologías de imagen ha permitido que los profesionales de la salud realicen intervenciones más precisas y seguras. Por primera vez en la historia, los cirujanos no solo pueden ver mejor, sino tienen la capacidad de observar más allá de los tejidos superficiales. La posibilidad de “ver más allá” transforma la práctica quirúrgica, permitiendo a los cirujanos tomar decisiones basadas en información visual detallada. Esto representa un avance significativo en la cirugía moderna, donde la combinación de tecnología de imagen avanzada y habilidades quirúrgicas se traduce en mejores resultados para los pacientes. A fin de aprovechar al máximo su potencial, es fundamental identificar y abordar las fortalezas, oportunidades, debilidades y amenazas de la tecnología.

Fortalezas

- Mejora en la visualización quirúrgica
 - Precisión aumentada: la CGF permite la diferenciación de tejidos sanos y tumorales, lo que mejora la precisión en la resección tumoral. Un estudio demostró que el uso de ICG en cirugía oncológica aumentó la tasa de resección completa del 70 al 90%.
 - Identificación de estructuras críticas: la capacidad de visualizar estructuras como nervios y vasos sanguíneos en tiempo real ayuda a prevenir lesiones quirúrgicas. Esto es especialmente relevante en neurocirugía y cirugía de cabeza y cuello.
- Reducción de complicaciones posoperatorias
 - Menor tasa de reintervenciones: la utilización de fluorescencia ha mostrado reducir la necesidad de reintervenciones en un 30% en procedimientos complejos, lo que se traduce en menores costos y mejor recuperación del paciente.

Costo-efectividad

- Ahorro en costos de atención: un análisis de costo-beneficio indica que la implementación de CGF puede reducir los costos hospitalarios en un 20-25% al disminuir la duración de la estadía y las tasas de complicaciones.
- Accesibilidad: los equipos de CGF son menos costosos que otros métodos avanzados de imagen, lo que facilita su adopción en hospitales con recursos limitados.

Portabilidad y facilidad de uso

- Equipos compactos: la tecnología de CGF no requiere instalaciones complejas, lo que permite su uso en una variedad de entornos quirúrgicos, desde hospitales grandes hasta clínicas más pequeñas.
- Facilidad de integración: la CGF puede integrarse fácilmente en procedimientos quirúrgicos existentes sin necesidad de una reestructuración significativa del flujo de trabajo.

Oportunidades

- Expansión de aplicaciones clínicas
 - Diversificación de usos: la CGF puede ser aplicada en diversas especialidades como cirugía plástica, ortopédica y torácica, lo que abre nuevas oportunidades para su implementación. Se estima un crecimiento del uso de CGF en un 50% en los próximos cinco años.
 - Investigación en nuevos agentes: la investigación en agentes fluorescentes más específicos y eficaces podría ampliar las aplicaciones de la CGF, mejorando la detección de diferentes tipos de tejidos y patologías.

- Innovación y desarrollo tecnológico
 - Integración con tecnologías emergentes: la combinación de CGF con tecnologías como la inteligencia artificial y el aprendizaje automático puede mejorar la precisión en la identificación de tejidos, lo que podría aumentar la eficacia en un 25%.
- Capacitación y educación continua
 - Programas de formación especializados: la creación de cursos y talleres sobre CGF puede aumentar la competencia de los cirujanos y fomentar la aceptación de esta técnica. Se prevé que la capacitación adecuada aumente la tasa de adopción en un 40%.
 - Educación interdisciplinaria: incluir la CGF en la formación de residentes y especialistas puede fomentar un enfoque más integral en la cirugía, mejorando los resultados a largo plazo.

Debilidades

- Variabilidad en la Intensidad de la señal
 - Factores que afectan la visualización: la intensidad de la señal fluorescente puede verse influenciada por múltiples factores, incluyendo la dosis del fluoróforo y las condiciones del entorno quirúrgico, lo que puede comprometer la calidad de la imagen.
 - Interpretación subjetiva: la variabilidad en la señal puede llevar a interpretaciones individuales dependiendo en determinadas circunstancias del operador.
- Necesidad de más estudios clínicos
 - Estándares de práctica: la ausencia de protocolos estandarizados para el uso de CGF puede dificultar su implementación generalizada.
- Dependencia de tecnología especializada
 - Requerimientos de equipamiento: la necesidad de equipos especializados puede ser una barrera para hospitales con recursos limitados.

Amenazas

- Competencia de otras tecnologías
 - Avances en métodos alternativos: la CGF enfrenta competencia de tecnologías avanzadas como la iMRI (Intraoperative MRI) y la tomografía computarizada intraoperatoria, que pueden ofrecer ventajas adicionales en ciertos contextos quirúrgicos.
 - Desarrollo de nuevas técnicas: la aparición de nuevas técnicas de imagen con programas de inteligencia artificial podría desplazar a la CGF si no se adapta y mejora continuamente.
- Regulaciones y aprobaciones
 - Barreras regulatorias: el desarrollo y la aprobación de nuevos agentes fluorescentes están sujetos a estrictas regulaciones, lo que puede retrasar su intro-

ducción en el mercado.

- Costos de cumplimiento: la necesidad de cumplir con normativas puede aumentar los costos de desarrollo para los fabricantes, lo que podría afectar la disponibilidad de productos en el mercado.
- Resistencia al cambio
 - Preferencias por métodos tradicionales: la resistencia de algunos cirujanos a adoptar nuevas tecnologías debido a la falta de familiaridad o confianza puede limitar la difusión de la CGF en la práctica clínica.

Adopción de la cirugía guiada por fluorescencia en el mundo

La adopción de la CGF varía considerablemente entre diferentes regiones del mundo. A continuación se presenta un análisis exhaustivo que incluye ejemplos específicos de países, años de implementación y aplicaciones clínicas (Fig. 1).

Asia

Japón

Japón ha sido pionero en el uso de la CGF, especialmente en cirugía oncológica y cardiovascular. Desde principios de la década de 2010, algunos hospitales de referencia como el Hospital Universitario de Tokio y el Hospital Nacional del Cáncer en Tsukiji han llevado a cabo ensayos clínicos y aplicaciones prácticas

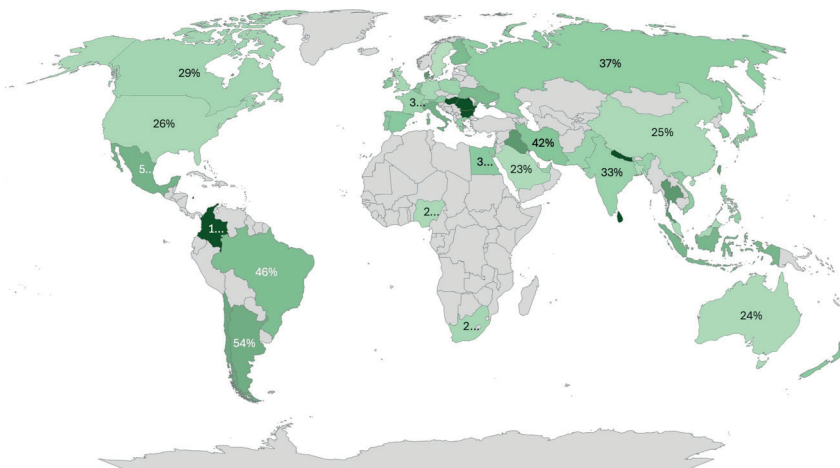
de la CGF. Según un estudio publicado en el *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences* (2015), la CGF con ICG mostró una sensibilidad del 95% en la detección de tumores hepáticos durante cirugías, lo que llevó a su rápida adopción en este campo. Además, en cirugía colorrectal, la CGF ha reducido las tasas de fuga anastomótica en un 40%, según datos del Hospital Universitario de Kioto (2020). La tecnología se ha integrado ampliamente gracias a la colaboración entre instituciones médicas y empresas japonesas como Olympus, que ha desarrollado sistemas de imagen por fluorescencia de última generación, como el sistema VISERA ELITE II®, ampliamente utilizado en hospitales japoneses desde 2016.

Factores que facilitan la adopción generalizada

- **Alta inversión en salud:** Japón destina aproximadamente el 10,9% de su Producto Interior Bruto (PIB) a salud (OMS, 2021), uno de los porcentajes más altos del mundo. Esto permite una inversión significativa en tecnologías avanzadas como la CGF. Según el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar de Japón (2022), el gasto per cápita en salud supera los 4800 USD al año, lo que facilita la adquisición de equipos costosos y la capacitación del personal médico.
- **Infraestructura médica avanzada:** Japón cuenta con una de las infraestructuras médicas más desarrolladas del mundo, con 13,4 camas de hospital por cada 1000 habitantes (OMS, 2020), la más alta entre los países industrializados. Además, el 95% de los hospitales tienen acceso a tecnologías quirúrgicas de punta, incluyendo sistemas de CGF, según datos del Ministerio de

■ FIGURA 1

Worldwide interest of ICG over time
Indocyanine green: 1/1/19 - 12/31/24
20% 100%



Distribución mundial en el interés de la aplicación del ICG y la CGF durante los últimos 5 años

Salud japonés (2022). Esto asegura una distribución equitativa de recursos médicos entre áreas urbanas y rurales.

- **Capacitación y estandarización:** Japón ha implementado programas nacionales de formación para cirujanos y personal técnico en el uso de la CGF. La Sociedad Japonesa de Cirugía (JSS, por sus siglas en inglés) ha establecido guías y cursos de certificación desde 2013, lo que ha permitido que más del 80% de los cirujanos en hospitales de nivel medio y alto estén capacitados en esta tecnología, según un informe de la JSS (2021).

Aplicaciones específicas de la CGF en Japón

- **Cirugía oncológica:** la CGF se utiliza ampliamente en cáncer de hígado, colorrectal, gástrico y de mama, que son de alta incidencia en Japón. Según el Centro Nacional del Cáncer de Japón, en 2022 se diagnosticaron más de 130 000 casos de cáncer gástrico, y la CGF ha sido fundamental para mejorar la resección de tumores y la identificación de ganglios linfáticos centinela, con una precisión del 90-95% (datos del Hospital Nacional del Cáncer, 2021).
- **Cirugía cardiovascular:** la CGF con ICG es rutinaria para evaluar la perfusión tisular en cirugías de *bypass* coronario y reconstrucciones vasculares. Un estudio del Hospital Universitario de Osaka (2019) informó una reducción del 25% en complicaciones posoperatorias gracias a esta tecnología.
- **Neurocirugía y otras áreas:** Japón también lidera en el uso de la CGF en neurocirugía, como en la resección de gliomas utilizando agentes fluorescentes como el ácido 5-aminolevulínico (5-ALA), con resultados que muestran una mejora del 30% en la resección completa de tumores cerebrales, según el *Journal of Neurosurgery* (2020).

Iniciativas y perspectivas futuras

Japón continúa liderando en innovación y adopción de la CGF. El gobierno, a través del Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar, ha promovido desde 2018 proyectos de investigación para desarrollar nuevos agentes fluorescentes y sistemas de imagen más precisos. Además, empresas como Olympus y Fujifilm están trabajando en integrar inteligencia artificial con la CGF para mejorar la detección de tejidos en tiempo real, con prototipos que podrían estar disponibles para 2025, según un informe de Nikkei Asia (2023). El sistema de seguro nacional japonés también está evaluando ampliar la cobertura de procedimientos con CGF, lo que reduciría los costos para los pacientes y aumentaría aún más su uso, especialmente en hospitales más pequeños y en áreas rurales. Más del 95% de los hospitales japoneses de nivel medio y alto cuentan con sistemas de imagen por fluorescencia, según el Ministerio de Salud

de Japón (2022). Se estima que más de 100 000 procedimientos quirúrgicos con CGF se realizan anualmente en Japón, especialmente en cirugía oncológica y cardiovascular, según la Sociedad Japonesa de Cirugía (2021).

China

Desde 2015, China ha llevado a cabo ensayos clínicos para evaluar la eficacia de la CGF, especialmente en la identificación de tejidos tumorales y en la mejora de la precisión quirúrgica. Según un estudio publicado en el *Journal of Surgical Oncology* (2019), la CGF con ICG ha mostrado una sensibilidad del 88-92% en la detección de tumores hepáticos durante cirugías en hospitales de primer nivel como el Hospital General del Ejército Popular de Liberación en Pekín. Además, en procedimientos de cáncer colorrectal, la CGF ha ayudado a reducir las tasas de fuga anastomótica en un 30%, según datos de un ensayo clínico realizado en el Hospital Zhongshan de Shanghai (2021). Sin embargo, estos ensayos y aplicaciones se han concentrado principalmente en centros médicos urbanos de alto nivel. Por ejemplo, el uso de sistemas de imagen por fluorescencia, como los desarrollados por empresas como Stryker o Karl Storz, está limitado a hospitales de nivel 3 (los más avanzados) en ciudades como Pekín, Shanghai y Cantón.

Aplicaciones específicas de la CGF en China

- **Cirugía oncológica:** la CGF se ha utilizado principalmente en cáncer de hígado, colorrectal y gástrico, que son de alta incidencia en China. Según el Centro Nacional de Investigación del Cáncer de China, en 2022 se diagnosticaron más de 400 000 casos de cáncer de hígado, y la CGF ha sido clave para mejorar la resección de tumores en hospitales como el Hospital de Cáncer de Pekín.
- **Cirugía cardiovascular y de perfusión:** a CGF con ICG también se ha empleado para evaluar la perfusión tisular en cirugías de *bypass* coronario y reconstrucciones vasculares, con resultados prometedores en la reducción de complicaciones posoperatorias, según un estudio del Hospital Fuwai (2020).
- **Limitaciones en otras áreas:** su uso en neurocirugía o cirugía pediátrica sigue siendo experimental en China, a diferencia de Japón, donde ya se aplica de manera rutinaria en estos campos.

Iniciativas y perspectivas futuras

El gobierno chino ha mostrado interés en expandir el uso de tecnologías quirúrgicas avanzadas como parte del plan "Healthy China 2030", que busca modernizar el sistema de salud y reducir las disparidades regionales. En 2022, el Ministerio de Salud anunció

subsidios para equipar hospitales de nivel 2 con tecnologías quirúrgicas, aunque la CGF aún no es una prioridad frente a necesidades más básicas. Además, empresas chinas como Mindray están desarrollando sistemas de imagen por fluorescencia más accesibles, con costos hasta un 40% menor que los de marcas internacionales como Stryker u Olympus, según un informe de *China Daily* (2023). Esto podría facilitar la adopción de la CGF en hospitales de menor nivel en los próximos años.

Corea del Sur

- **Nivel de adopción:** Corea del Sur tiene uno de los niveles más altos de adopción de CGF en la región, gracias a su sistema de salud avanzado y una fuerte inversión en tecnología médica. La CGF se utiliza ampliamente en cirugía oncológica (especialmente cáncer gástrico y colorrectal) y cardiovascular desde mediados de la década de 2010. Hospitales como el Centro Médico Samsung y el Hospital Severance en Seúl han informado una precisión del 90-93% en la detección de tumores hepáticos con CGF, según estudios publicados en el *Korean Journal of Surgery* (2020).
- **Factores clave:** el país destina el 8,2% de su PIB a salud (OMS, 2021), y cuenta con 12,4 camas de hospital por cada 1000 habitantes, lo que facilita el acceso a tecnologías avanzadas. Además, el gobierno surcoreano ha promovido programas de capacitación para cirujanos desde 2015, y empresas locales como Samsung Medison desarrollan equipos de imagen compatibles con CGF.
- **Desafíos:** Aunque la adopción es alta en áreas urbanas, en zonas rurales persiste una brecha de acceso debido a la concentración de recursos en ciudades grandes.

Singapur

- **Nivel de adopción:** Singapur también muestra un nivel avanzado de adopción de CGF, especialmente en hospitales de referencia como el Hospital General de Singapur y el Centro Nacional del Cáncer. La tecnología se usa en cirugía oncológica y reconstructiva desde finales de la década de 2010, con resultados positivos en la reducción de complicaciones posoperatorias (según datos del Ministerio de Salud de Singapur, 2021).
- **Factores clave:** Singapur invierte alrededor del 5,9% de su PIB en salud (OMS, 2021) y tiene un sistema de salud altamente eficiente, con un gasto *per cápita* de más de 3000 USD al año. La infraestructura médica es de primer nivel, con acceso casi universal a tecnologías avanzadas, y el gobierno promueve la colaboración con empresas internacionales para importar sistemas de CGF.
- **Desafíos:** los costos elevados de los procedimientos

(entre 1000 y 2,000 SGD por uso de ICG, equivalente a 750-1500 USD), limitan su accesibilidad para algunos pacientes, a pesar de los subsidios gubernamentales.

Taiwán

- **Nivel de adopción:** Taiwán ha adoptado la CGF de manera progresiva desde finales de la década de 2010, principalmente en centros médicos importantes como el Hospital General de Taipéi y el Centro Médico Chang Gung. Se utiliza en cirugía oncológica y para evaluar perfusión tisular en procedimientos vasculares, con una sensibilidad informada del 85-90% en detección de tumores, según el *Journal of the Formosan Medical Association* (2022).
- **Factores clave:** Taiwán destina el 6,6% de su PIB a salud (OMS, 2021) y cuenta con un sistema de seguro nacional que cubre parcialmente procedimientos avanzados. La infraestructura médica es sólida, con 7,1 camas por cada 1000 habitantes, y hay un enfoque en la capacitación de cirujanos a través de programas universitarios.
- **Desafíos:** la adopción está limitada a hospitales de nivel superior, y la falta de equipos en centros más pequeños restringe el acceso en áreas menos urbanizadas.

Tailandia

- **Nivel de adopción:** en Tailandia, la adopción de la CGF es más limitada y se concentra en hospitales de élite en Bangkok, como el Hospital Bumrungrad y el Hospital Siriraj, donde se usa principalmente en cirugía oncológica desde alrededor de 2018. Los datos del Ministerio de Salud Pública (2022) indican que su uso ha mejorado la precisión en resecciones de tumores en un 20-30% en estos centros.
- **Factores clave:** Tailandia invierte cerca del 4.1% de su PIB en salud (OMS, 2021), y, aunque cuenta con un sistema de salud en mejora, la infraestructura médica es desigual, con solo 2,1 camas por cada 1000 habitantes. El turismo médico ha impulsado la adopción de tecnologías avanzadas en hospitales privados.
- **Desafíos:** fuera de Bangkok, el acceso a CGF es casi inexistente debido a la falta de equipos y personal capacitado. Además, los costos no están cubiertos por el seguro de salud universal en muchos casos.

Malasia

- **Nivel de adopción:** Malasia tiene una adopción incipiente de la CGF, restringida a hospitales principales como el Hospital Kuala Lumpur y centros privados en Penang. Su uso, iniciado alrededor de 2019, se centra

en cirugía oncológica y reconstructiva, pero los datos sobre eficacia son limitados debido a la falta de estudios locales a gran escala.

- **Factores clave:** el país destina el 4,0% de su PIB a salud (OMS, 2021), y cuenta con 1,9 camas por cada 1000 habitantes. El gobierno ha invertido en modernizar hospitales públicos, pero la CGF sigue siendo una tecnología de nicho, accesible principalmente en el sector privado.
- **Desafíos:** la falta de capacitación y los altos costos de los sistemas de imagen (que pueden superar los 100 000 USD por unidad) limitan su difusión. Además, hay una brecha significativa entre áreas urbanas y rurales.

India

- **Nivel de adopción:** en India, la adopción de la CGF es muy limitada y se restringe a hospitales de élite en ciudades como Delhi, Mumbai y Bangalore, como el Instituto de Ciencias Médicas de Toda India (AIIMS) y el Hospital Apollo. Su uso comenzó alrededor de 2018-2020, principalmente en cirugía oncológica, con resultados iniciales que muestran mejoras en la precisión quirúrgica, según el *Indian Journal of Surgery* (2021).
- **Factores clave:** India invierte solo el 3,0% de su PIB en salud (OMS, 2021), uno de los porcentajes más bajos de la región, y tiene apenas 0,5 camas por cada 1000 habitantes. La adopción de CGF está impulsada por el sector privado, que atiende a una pequeña fracción de la población con mayor poder adquisitivo.
- **Desafíos:** la gran mayoría de la población no tiene acceso a esta tecnología debido a los costos prohibitivos (un procedimiento con ICG puede costar entre 10 000 y 20 000 INR, unos 120-240 USD) y la falta de infraestructura médica en áreas rurales, donde vive cerca del 65% de la población (Banco Mundial, 2022).

Europa

En Europa, los primeros usos clínicos de la CGF se registraron a finales de la década de 1990 y principios de la de 2000, inicialmente en centros de investigación y hospitales universitarios. La aprobación de la 5-ALA por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en 2007 para el tratamiento de gliomas marcó un hito clave, impulsando su adopción en neurocirugía (Stummer et al., 2006). El uso de ICG en cirugía oncológica y cardiovascular comenzó a documentarse en la misma época, con estudios pioneros en países como Alemania y Francia entre 2005 y 2010 (Schaafsma cols., 2011). La difusión más amplia de la CGF ocurrió durante la década de 2010, gracias a la mejora de los sistemas de imagen (desarrollados por empresas como Carl Zeiss y Karl Storz) y la publicación de ensayos clínicos que validaron su eficacia y seguridad.

Alemania

- **Origen e implementación inicial:** Alemania fue uno de los primeros países europeos en adoptar la CGF, con ensayos clínicos y aplicaciones prácticas documentadas a finales de la década de 2000 (2008-2010). Centros como la Charité-Universitätsmedizin Berlin y el Hospital Universitario de Heidelberg lideraron el uso de ICG en cirugía hepática y colorrectal, y de 5-ALA en neurocirugía tras su aprobación en 2007 (Schaafsma cols., 2011).
- **Estado actual (hasta 2025):** Alemania se mantiene como líder en Europa en la adopción de la CGF, con una implementación generalizada en más del 80% de los hospitales universitarios y de referencia (Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, 2022). La tecnología se utiliza en oncología (hígado, colorrectal), neurocirugía y cirugía cardiovascular, con una sensibilidad informada del 90-95% en detección de tumores hepáticos mediante ICG. La inversión en salud (11,7% del PIB, gasto per cápita de 6000 USD; OMS, 2021) y una infraestructura robusta (8,0 camas por 1000 habitantes; OMS, 2020) sustentan esta posición. Sin embargo, los costos (500-1000 EUR por procedimiento) y las leves disparidades urbano-rurales persisten como desafíos.

Francia

- **Origen e implementación inicial:** Francia comenzó a implementar la CGF a finales de la década de 2000 (2007-2010), tras la aprobación de 5-ALA y con estudios iniciales sobre ICG en cirugía cardiovascular y oncológica. Centros como el Instituto Gustave Roussy y el Hospital Pitié-Salpêtrière fueron pioneros en su adopción (Degett et al., 2019).
- **Estado actual (hasta 2025):** La CGF está ampliamente adoptada, con más del 70% de los hospitales de nivel superior integrándola en sus prácticas (Ministère de la Santé, 2021). Se utiliza principalmente en oncología y cardiovascular, con informes de una reducción del 30% en complicaciones posoperatorias en cirugía colorrectal. La inversión en salud (11,1% del PIB, gasto per cápita de 5500 USD; OMS, 2021) y una infraestructura sólida (5,8 camas por 1000 habitantes; OMS, 2020) facilitan su uso, aunque la adopción es menos homogénea en hospitales regionales debido a limitaciones presupuestarias.

Reino Unido

- **Origen e implementación inicial:** en el Reino Unido, la adopción de la CGF comenzó alrededor de 2010-2012, con un enfoque inicial en neurocirugía (tras la aprobación de 5-ALA) y oncología. Hospitales como el Royal Marsden y el University College London Hospital

lideraron su implementación (Stummer y cols., 2020).

- **Estado actual (hasta 2025):** aproximadamente el 60% de los hospitales de referencia del National Health Service (NHS) utilizan CGF, con aplicaciones en cirugía de mama, cerebral y cardiovascular (NHS England, 2022). Diversos estudios informan un aumento del 25% en la resección completa de gliomas con 5-ALA. La inversión en salud (10,2% del PIB, gasto per cápita de 4500 USD; OMS, 2021) y una infraestructura más limitada (2,5 camas por 1000 habitantes; OMS, 2020) restringen una adopción más amplia, junto con variaciones regionales y restricciones presupuestarias del NHS.

Italia

- **Origen e implementación inicial:** Italia comenzó a implementar la CGF a mediados de la década de 2010 (2013-2015), con un enfoque en cirugía oncológica y hepática. Centros como el Hospital San Raffaele en Milán y el Policlínico Gemelli en Roma fueron los primeros en adoptarla (Veronesi y cols., 2021).
- **Estado actual (hasta 2025):** la CGF se utiliza en el 50-60% de los hospitales de nivel superior, principalmente en el norte del país (Ministero della Salute, 2022). Se refieren mejoras del 20-30% en la identificación de ganglios linfáticos centinela en cáncer de mama. La inversión en salud (9,0% del PIB, gasto per cápita de 3500 USD; OMS, 2021) y una infraestructura moderada (3,1 camas por 1000 habitantes; OMS, 2020) limitan su difusión, agravada por marcadas disparidades regionales entre el norte y el sur.

España

- **Origen e implementación inicial:** España adoptó la CGF de manera más tardía, hacia finales de la década de 2010 (2015-2018), con aplicaciones iniciales en cirugía oncológica y cardiovascular. Centros como el Hospital Clínic de Barcelona y el Hospital Gregorio Marañón en Madrid lideraron su uso (Boogerd y cols., 2020).
- **Estado actual (hasta 2025):** alrededor del 50% de los hospitales universitarios y de referencia emplean CGF, con mayor presencia en regiones como Cataluña y Madrid (Ministerio de Sanidad, 2022). Se informa una sensibilidad del 85-90% en resecciones hepáticas con ICG. La inversión en salud (9,1% del PIB, gasto per cápita de 3300 USD; OMS, 2021) y una infraestructura limitada (3,0 camas por 1000 habitantes; OMS, 2020) restringen su adopción, junto con desigualdades regionales y restricciones presupuestarias en el sistema público.

América Anglosajona

Estados Unidos

- **Origen e implementación inicial:** Estados Unidos fue pionero en América del Norte con aplicaciones clínicas de ICG en CGF desde 2005, lideradas por centros como la Cleveland Clinic y el MD Anderson Cancer Center. La introducción del SPY Elite System (2007) y del módulo Firefly en la plataforma Da Vinci (2010) impulsó su adopción en diversas especialidades (Intuitive Surgical, 2022).

Estado actual (hasta 2025) por especialidad

- Cirugía colorrectal
 - **Tasa de adopción y uso:** utilizada en el 75-80% de los hospitales de nivel 1 (unos 1200-1300 hospitales), con más de 60 000 procedimientos anuales en el ámbito nacional, según la American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS, 2022). Es estándar en resecciones colorrectales laparoscópicas y robóticas para evaluar perfusión en anastomosis.
 - **Resultados clínicos:** reducción del 66% en fugas anastomóticas (de 6,1 a 2,1%), basada en un estudio multicéntrico de 2500 pacientes, lo que disminuye reintervenciones y hospitalizaciones prolongadas (Jafari y cols., 2016).
 - **Costos:** costo por procedimiento de 800-1800 USD (100-300 USD por dosis de ICG, 500-1500 USD por uso de sistemas como Firefly o SPY Elite).
 - **Desafíos:** cobertura limitada por seguros en procedimientos electivos (solo 60-70% reembolsados por Medicare bajo códigos CPT específicos); falta de acceso en hospitales comunitarios (adopción del 40%).
- Cirugía hepática
 - **Tasa de adopción y uso:** implementada en el 70-75% de los hospitales terciarios con programas de cirugía hepatobiliar (unos 900-1000 hospitales), con aproximadamente 10 000-12 000 procedimientos anuales, según datos de la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD, 2022).
 - **Resultados clínicos:** Sensibilidad del 93% y especificidad del 87% para detectar tumores y metástasis hepáticas, basada en más de 500 casos informados por centros como el Memorial Sloan Kettering Cancer Center, mejorando la precisión de resecciones.
 - **Costos:** costo por procedimiento de 1000-2000 USD, debido a la necesidad de dosis múltiples de ICG y uso prolongado de sistemas de imagen.
 - **Desafíos:** uso limitado a centros especializados; falta de capacitación estandarizada para cirujanos fuera de instituciones académicas.

- Cirugía oncológica (mama y ginecológica)
 - **Tasa de adopción y uso:** adoptada en el 65-70% de los hospitales con programas oncológicos (unos 800-900 hospitales), con 25 000-30 000 procedimientos anuales para mapeo de ganglios linfáticos centinela en cáncer de mama y endometrial, según la Society of Surgical Oncology (SSO, 2022).
 - **Resultados clínicos:** tasa de detección del 95-97%, que supera a métodos tradicionales como azul de metileno, reduciendo disecciones innecesarias y linfedema (Zhang y cols., 2016).
 - **Costos:** costo por procedimiento de 800-1500 USD (100-300 USD por ICG, resto por equipo).
 - **Desafíos:** variabilidad en reembolsos por seguros privados; adopción menor en hospitales sin tecnología robótica (solo 50% de hospitales comunitarios).
- Cirugía cardiovascular y reconstructiva
 - **Tasa de adopción y uso:** usada en el 50-55% de los hospitales con programas cardiovasculares o de cirugía plástica (unos 600-700 hospitales), con 8000-10 000 procedimientos anuales para evaluación de perfusión en injertos y colgajos, según la American Heart Association (AHA, 2022).
 - **Resultados clínicos:** mejora del 35% en resultados posoperatorios al predecir viabilidad tisular, reduciendo necrosis y revisiones quirúrgicas (Gioux cols., 2010).
 - **Costos:** costo por procedimiento de 900-1800 USD, dependiendo de la complejidad y duración del uso de sistemas NIR.
 - **Desafíos:** uso limitado por la alta especialización requerida; costos prohibitivos para hospitales pequeños.
- **Infraestructura y contexto económico:** inversión en salud del 16,8% del PIB (10 921 USD per cápita; OMS, 2021); 2,9 camas por 1000 habitantes (OMS, 2020). Más de 3000 hospitales tienen sistemas Da Vinci con Firefly, pero solo el 40-50% de los hospitales comunitarios acceden a CGF (Intuitive Surgical, 2022).
- **Proyecciones para 2025:** adopción general del 90% en hospitales de nivel 1 y 60% en comunitarios, con crecimiento en cirugía colorrectal (85%) y oncológica (75%) por reducción de costos de equipos portátiles (20-30% esperados) y mayor estandarización de reembolsos.

Canadá

- **Origen e implementación inicial:** Canadá comenzó a implementar CGF con ICG entre 2010 y 2013, con centros como el Toronto General Hospital y el Vancouver General Hospital liderando ensayos. La aprobación de sistemas NIR por Health Canada en 2011-2012 facilitó

su integración, aunque el financiamiento público ralentizó la adopción (Hadley y Milner, 2018).

Estado actual (hasta 2025) por especialidad

- Cirugía colorrectal
 - **Tasa de adopción y uso:** implementada en el 60-65% de los hospitales terciarios (unos 100-110 de 180), con aproximadamente 15 000 procedimientos anuales, según el Canadian Institute for Health Information (CIHI, 2022). Es común en resecciones laparoscópicas para evaluar perfusión anastomótica.
 - **Resultados clínicos:** reducción del 58% en fugas anastomóticas (de 5,8% a 2,4%), basada en estudios con 800 pacientes, mejorando resultados en procedimientos complejos (Degett y cols., 2016).
 - **Costos:** **costo por procedimiento de 600-1400 CAD** (450-1050 USD), con 100-200 CAD por dosis de ICG y resto por uso de sistemas como SPY Elite.
 - **Desafíos:** acceso limitado en hospitales rurales (20-30% de adopción); tiempos de espera para cirugías electivas (hasta 6 meses).
- Cirugía hepática
 - **Tasa de adopción y uso:** usada en el 50-55% de los hospitales con programas hepatobiliares (unos 80-90 hospitales), con menos de 2000 procedimientos anuales, concentrados en centros académicos (CIHI, 2022).
 - **Resultados clínicos:** sensibilidad del 89% para detección de lesiones, aunque los datos son limitados por bajo volumen de casos (Hadley y Milner, 2018).
 - **Costos:** costo por procedimiento de 800-1500 CAD, debido a uso especializado de equipos.
 - **Desafíos:** restringida a centros urbanos; falta de sistemas NIR en hospitales secundarios.
- Cirugía oncológica (mama y ginecológica)
 - **Tasa de adopción y uso:** adoptada en el 45-50% de los hospitales con programas oncológicos (unos 70-80 hospitales), con 5000-6000 procedimientos anuales para mapeo de ganglios linfáticos centinela, según estimaciones de la Canadian Cancer Society (2022).
 - **Resultados clínicos:** tasa de detección del 94%, usada en el 30% de los casos elegibles, reduciendo complicaciones como linfedema (Zhang y cols., 2016).
 - **Costos:** costo por procedimiento de 600-1200 CAD.
 - **Desafíos:** adopción limitada por falta de equipos (solo 150-200 sistemas NIR en el país); centralización en ciudades principales.
- Cirugía cardiovascular y reconstructiva
 - **Tasa de adopción y uso:** implementada en el 35-40% de los hospitales con programas cardiovasculares o

plásticos (unos 50-60 hospitales), con 2000-3000 procedimientos anuales (CIHI, 2022).

- **Resultados clínicos:** mejora del 30% en resultados de perfusión en injertos y colgajos, aunque con menor volumen de datos que en Estados Unidos (Gioux y cols., 2010).
- **Costos:** costo por procedimiento de 700-1.400 CAD.
- **Desafíos:** la alta especialización limita su uso; los costos de equipos (75 000-120 000 CAD por unidad) restringen su expansión.

- **Infraestructura y contexto económico:** inversión en salud del 10,8% del PIB (5848 USD per cápita; OMS, 2021); 2,5 camas por 1000 habitantes (OMS, 2020). Hay solo 150-200 sistemas NIR disponibles, concentrados en centros terciarios (CIHI, 2022).
- **Proyecciones para 2025:** adopción general del 70-75% en hospitales terciarios, con crecimiento en cirugía colorrectal (70%) y oncológica (55%) por financiamiento provincial y mayor integración de sistemas robóticos.

La CGF con ICG está más consolidada en los Estados Unidos, con mayor adopción y volumen de procedimientos en todas las especialidades, mientras que Canadá muestra avances significativos pero limitados por recursos y centralización. Se requiere reducir costos, mejorar acceso y estandarizar la formación para ampliar su impacto, especialmente en especialidades de menor adopción como cirugía cardiovascular.

América Latina

Brasil

- **Origen e implementación inicial:** inició el uso de CGF con ICG entre 2015 y 2017 en centros como el Hospital Sírio-Libanês y el Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), con aprobación por la Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Limitado a centros urbanos (Ribeiro y cols., 2020).
- **Tasa de adopción y uso:** estimada en el 15-20% de los hospitales de referencia (aproximadamente 30-40 de 200 hospitales terciarios), con menos de 3000 procedimientos anuales, concentrados en São Paulo y Río de Janeiro (estimación basada en tendencias de adopción tecnológica).
- **Aplicaciones principales y resultados clínicos:** uso en cirugía colorrectal (perfusión en anastomosis), oncológica (mapeo de ganglios) y hepática. Reducción estimada del 30-40% en complicaciones como fugas anastomóticas y sensibilidad del 80-85% en detección de estructuras, basada en estudios limitados (Ribeiro y cols., 2020).
- **Costos asociados:** costo promedio por procedimiento de 2500-5000 BRL (500-1000 USD), con 200-300 BRL por dosis de ICG. Sistemas NIR con costo inicial de 250

000-400 000 BRL (50 000-80 000 USD), con menos de 30 unidades disponibles (estimación).

- **Infraestructura y contexto económico:** inversión en salud del 9,6% del PIB (1357 USD per cápita; OMS, 2021); 2,2 camas por 1000 habitantes (Organización Panamericana de la Salud [OPS], 2020).
- **Desafíos y barreras:** acceso restringido fuera de centros urbanos; costos no cubiertos por el Sistema Único de Salud (SUS); falta de capacitación.
- **Proyecciones para 2025:** adopción esperada del 25-30% en hospitales de referencia, impulsada por inversión privada.

México

- **Origen e implementación inicial:** uso iniciado entre 2016 y 2018 en centros como el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) y Hospital Ángeles en Ciudad de México, con aprobación por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) (López-Gómez y cols., 2019).
- **Tasa de adopción y uso:** estimada en el 10-15% de los hospitales de referencia (aproximadamente 15-25 de 150 hospitales terciarios), con menos de 1500 procedimientos anuales, concentrados en Ciudad de México, Monterrey y Guadalajara (estimación basada en Secretaría de Salud, 2022).
- **Aplicaciones principales y resultados clínicos:** uso en cirugía colorrectal y oncológica. Reducción estimada del 30-35% en complicaciones y sensibilidad del 80-85% en detección, basada en datos limitados de INCan (López-Gómez y cols., 2019).
- **Costos asociados:** costo promedio por procedimiento de 10 000-20 000 MXN (500-1000 USD), con 1500-3000 MXN por dosis de ICG. Menos de 20 sistemas NIR disponibles, con costo inicial de 1-2 millones de MXN (50 000-100 000 USD) (estimación).
- **Infraestructura y contexto económico:** inversión en salud del 5,5% del PIB (1181 USD per cápita; OMS, 2021); 1,5 camas por 1000 habitantes (OPS, 2020).
- **Desafíos y barreras:** costos no cubiertos por IMSS/ISSSTE; acceso limitado a zonas rurales; capacitación insuficiente.
- **Proyecciones para 2025:** adopción esperada del 20-25% en hospitales de referencia, limitada por restricciones presupuestarias.

Argentina

- **Origen e implementación inicial:** uso iniciado entre 2014 y 2015 en el Hospital de Clínicas de Buenos Aires.
- **Tasa de adopción y uso:** estimada en el 10-15% de los hospitales de referencia (aproximadamente 10-15 de 120 hospitales terciarios), con menos de 800 procedimientos anuales, concentrados en Buenos Aires.

- **Aplicaciones principales y resultados clínicos:** uso en cirugía colorrectal y oncológica. Reducción estimada del 25-30% en complicaciones y sensibilidad del 80%, basada en estudios limitados (Rodríguez y cols., 2021).
- **Costos asociados:** costo promedio por procedimiento de 40 000-80 000 ARS (200-400 USD al tipo de cambio oficial de 2023), con 4000-8000 ARS por dosis de ICG. Menos de 10 sistemas NIR, con costo inicial de 60 000-100 000 USD (estimación).
- **Infraestructura y contexto económico:** inversión en salud del 9,5% del PIB (1415 USD per cápita; OMS, 2021); 5,0 camas por 1000 habitantes (OPS, 2020).
- **Desafíos y barreras:** inflación y devaluación limitan la adquisición de equipos; cobertura limitada por obras sociales; acceso nulo en provincias menos desarrolladas.
- **Proyecciones para 2025:** adopción esperada del 15-20% en hospitales de referencia, restringida por factores económicos.

Colombia

- **Origen e implementación inicial:** introducida entre 2019 y 2021 en centros como la Fundación Cardioinfantil y el Hospital Universitario San Ignacio en Bogotá, con aprobación por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) (Gómez y cols., 2020).
- **Tasa de adopción y uso:** estimada en el 5-10% de los hospitales de referencia (aproximadamente 5-10 de 100 hospitales terciarios), con menos de 500 procedimientos anuales, concentrados en Bogotá y Medellín (estimación basada en Ministerio de Salud y Protección Social, 2022).
- **Aplicaciones principales y resultados clínicos:** uso en cirugía colorrectal y oncológica. Reducción estimada del 25-30% en complicaciones y sensibilidad del 75-80%, basada en datos limitados (Gómez y cols., 2020).
- **Costos asociados:** costo promedio por procedimiento de 2-4 millones de COP (400-800 USD), con 200 000-400 000 COP por dosis de ICG. Menos de 10 sistemas

NIR, con costo inicial de 50 000-80 000 USD (estimación).

- **Infraestructura y contexto económico:** inversión en salud del 7,7% del PIB (909 USD per cápita; OMS, 2021); 1,7 camas por 1000 habitantes (OPS, 2020).
- **Desafíos y barreras:** costos no cubiertos por Entidades Promotoras de Salud (EPS); falta de infraestructura fuera de ciudades principales; capacitación limitada.
- **Proyecciones para 2025:** adopción esperada del 10-15% en los hospitales de referencia, con crecimiento lento.

Chile

- **Origen e implementación inicial:** uso iniciado entre 2019 y 2021 en centros como la Clínica Las Condes y el Hospital Clínico de la Universidad de Chile en Santiago, con aprobación por el Instituto de Salud Pública (ISP) (Pérez y cols., 2021).
- **Tasa de adopción y uso:** estimada en el 10-15% de los hospitales de referencia (aproximadamente 8-12 de 80 hospitales terciarios), con menos de 400 procedimientos anuales, concentrados en Santiago (estimación basada en Ministerio de Salud, 2022).
- **Aplicaciones principales y resultados clínicos:** uso en cirugía colorrectal y oncológica. Reducción estimada del 25-30% en complicaciones y sensibilidad del 80%, basada en datos limitados (Pérez y cols., 2021).
- **Costos asociados:** costo promedio por procedimiento de 400 000-800 000 CLP (450-900 USD), con 40 000-80 000 CLP por dosis de ICG. Menos de 8 sistemas NIR, con costo inicial de 50 000-100 000 USD (estimación).
- **Infraestructura y contexto económico:** inversión en salud del 9,3% del PIB (2123 USD per cápita; OMS, 2021); 2,1 camas por 1000 habitantes (OPS, 2020).
- **Desafíos y barreras:** costos no cubiertos por el Fondo Nacional de Salud (FONASA); acceso restringido fuera de Santiago; personal capacitado limitado.
- **Proyecciones para 2025:** **adopción esperada del 15-20%** en los hospitales de referencia, impulsada por

Bibliografía

- Azari F, et al. Precision Surgery Guided by Intraoperative Molecular Imaging. J Nucl Med. 2022;63:1620-7.
- Cheng H, et al. Illuminating the future of precision cancer surgery with fluorescence imaging and artificial intelligence convergence. NPJ Precis Oncol. 2024;8:196.
- Dip F, et al. Intraoperative fluorescence imaging in different surgical fields: Consensus among 140 intercontinental experts. Surgery. 2022;172:S54-S59.
- Ducas A, et al. Use of Fluorescence Imaging in Liver Transplant Surgery. J Clin Med. 2024;13.
- Engineering NIR-IIb fluorescence of Er-based lanthanide nanoparticles for through-skull targeted imaging and imaging-guided surgery of orthotopic glioma. Nano Today. 2020;34: 100905.
- Fox I J, Brooker LG, Heseltine DW, et al. A tricarbo-cyanine dye for continuous recording of dilution curves in whole blood independent of variations in blood oxygen saturation. Proc Staff Meet Mayo Clin. 1957;32: 478-84.
- Galema HA, et al. Fluorescence-guided surgery in colorectal cancer; A review results and future perspectives. Eur J Surg Oncol. 2022;48:810-21.
- Gautheron A, et al. 5-ALA induced PpIX fluorescence spectroscopy in neurosurgery: a review. Front Neurosci. 2024;18: 1310282.
- Hu Z, et al. First-in-human liver-tumour surgery guided by multispectral fluorescence imaging in the visible and near-infrared-I/II windows. Nat Biomed Eng. 2020;4: 259-71.
- Ishizawa T, et al. Assessing the development status of intraoperative fluorescence imaging for anatomy visualisation, using the IDEAL framework. BMJ Surg Interv Health Technol. 2022;4:e000156.
- Kitai T, Inomoto T, Miwa M, Shikayama T. Fluorescence navigation with indocyanine green for detecting sentinel lymph nodes in breast cancer. Breast Cancer. 2005;12:211-5.
- Mendez CB, et al. Short-Wave Infrared Emitting Nanocomposites

- for Fluorescence-Guided Surgery. *IEEE J Sel Top Quantum Electron.* 2011;27.
- Moore GE, Peyton WT. The clinical use of fluoresce in neurosurgery; the localization of brain tumors. *J Neurosurg.* 1948;5:392–8.
 - Pogue BW, Rosenthal EL. Review of successful pathways for regulatory approvals in open-field fluorescence-guided surgery. *J Biomed Opt.* 2021;26.
 - Pothen AG, Parmar M. Fluorescein. In: *StatPearls.* , Treasure Island (FL): StatPearls Publishing ;2023.
 - Rehman, S., Brennan, P. M., Lilienkamp, A. & Bradley, M. Approved and investigational fluorescent optical imaging agents for disease detection in surgery. *Int J Surg.* 2023;109: 2378–87.
 - Ruiz AJ, et al. Indocyanine green matching phantom for fluorescence-guided surgery imaging system characterization and performance assessment. *J Biomed Opt.* 2020;25: 1–15.
 - Sharma S, Gandhi D, Meher A, Dhanani M. Efficacy of fluorescence-guided techniques compared to conventional methods: a comprehensive review. *InterConf+.* 2024; 211–25. doi:10.51582/interconf.19-20.08.2024.019.
 - Shi X. et al. Near-Infrared Window II Fluorescence Image-Guided Surgery of High-Grade Gliomas Prolongs the Progression-Free Survival of Patients. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2022;69:1889–900.
 - Stewart HI, Birch DJS. Fluorescence Guided Surgery. *Methods Appl Fluoresc.* 2021;9.
 - Sutton PA, et al. Fluorescence-guided surgery: comprehensive review. *BJS Open.* 2023;7.
 - Tanyi JL, et al. A Phase III Study of Pafolacianine Injection (OTL38) for Intraoperative Imaging of Folate Receptor-Positive Ovarian Cancer (Study 006). *J Clin Oncol.* 2023;41; 276–84.
 - Wach J, Vychopen M, Kühnapfel A, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Supramarginal Resection versus Gross Total Resection in Glioblastoma: Can We Enhance Progression-Free Survival Time and Preserve Postoperative Safety? *Cancers (Basel).* 2023;15.
 - Wang LG, et al. Near-infrared nerve-binding fluorophores for buried nerve tissue imaging. *Sci Transl Med.* 2020;12.
 - Wheeler HO, Cranston WI, Meltzer JI. Hepatic uptake and biliary excretion of indocyanine green in the dog. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1958;99:11-4
 - Xiao Y, et al. Fluorescein-guided surgery in high-grade gliomas: focusing on the eloquent and deep-seated areas. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2024;150:274.
 - Yamada M, et al. A first-in-human study of BLZ-100 (tozuleristide) demonstrates tolerability and safety in skin cancer patients. *Contemp Clin Trials Commun.* 2021;23:100830.
 - Zhang X, et al. Cancer cell membrane-coated rare earth doped nanoparticles for tumor surgery navigation in NIR-II imaging window. *Chem Eng J.* 2020;385: 123959

Aplicaciones en cirugía de cabeza y cuello

Evaluación de márgenes quirúrgicos en tumores de cabeza y cuello

La resección quirúrgica de tumores sólidos, particularmente en el cáncer de cabeza y cuello (HNC, por sus siglas en inglés), es un desafío debido a la complejidad anatómica de la región y la necesidad de preservar estructuras funcionales críticas. La obtención de márgenes negativos, definidos como la ausencia de células tumorales en los bordes del tejido extirpado, es un factor pronóstico crucial que impacta directamente en la supervivencia global y el control local de la enfermedad. En este contexto, la cirugía guiada por fluorescencia (CGF) ha emergido como una herramienta revolucionaria para mejorar la precisión quirúrgica. Este apartado se centra en las aplicaciones específicas de la CGF en el manejo de tumores de cabeza y cuello, explorando cómo su implementación contribuye a la identificación precisa de márgenes, la estadificación tumoral y la optimización de los resultados oncológicos, con datos concretos que respaldan su impacto en la práctica clínica (Fig. 2).

Detección intraoperatoria de márgenes tumorales

Una de las aplicaciones más relevantes de la CGF en HNC es la identificación intraoperatoria de márgenes tumorales en tiempo real. Esta tecnología permite a los cirujanos visualizar los bordes del tumor durante la intervención, ajustando la extensión de la resección según sea necesario para garantizar la extirpación completa del tejido maligno. En regiones como la cavidad oral y la orofaringe, donde los tumores pueden tener extensiones microscópicas difíciles de detectar a simple vista, esta aplicación resulta particularmente valiosa. Por ejemplo, un estudio clínico de fase II realizado por Hartl y cols. (2020) con el agente cetuximab-IRDye800 en pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello mostró una sensibilidad del 91% y una especificidad del 85% en la detección de márgenes tumorales intraoperatorios, lo que permitió ajustes inmediatos en el 38% de los casos para evitar márgenes positivos.

Esta estrategia también tiene un impacto significativo en la toma de decisiones intraoperatorias. Al identificar áreas de alta probabilidad de margen positivo en tiempo real, los cirujanos pueden realizar resecciones adicionales de inmediato, minimizando el riesgo de dejar enfermedad residual. Un ensayo clínico publicado en *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*

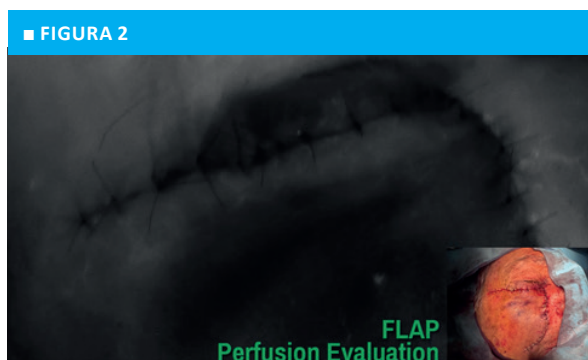


Figura 2. Evaluación intraoperatoria de la perfusión de un colgajo libre en reconstrucción de carcinoma orofaríngeo de células escamosas

(2019) con panitumumab-IRDye800CW informó que la CGF superó la evaluación visual tradicional del cirujano en la detección de márgenes cercanos (< 5 mm) en un 43% de los casos de carcinoma oral, con una correlación del 95% con los resultados patológicos finales. Estos datos sugieren que la CGF tiene el potencial de reducir significativamente las tasas de márgenes positivos y mejorar los resultados oncológicos.

Evaluación ex vivo de márgenes en muestras resecadas

Otra aplicación clave de la CGF es la evaluación ex vivo de márgenes en las muestras resecadas, que permite un análisis detallado de los bordes del tumor fuera del cuerpo del paciente. Este enfoque es especialmente útil en HNC debido a las difíciles condiciones de visualización intraoperatoria en lechos quirúrgicos profundos y estrechos. Un estudio de Gao y cols. (2016) utilizando cetuximab-IRDye800 demostró que el mapeo fluorescente *ex vivo* de especímenes de HNC tuvo una sensibilidad del 95% y una especificidad del 89% en la predicción de márgenes positivos (< 5 mm), permitiendo a los patólogos priorizar áreas específicas para el análisis microscópico. En este estudio, el 33% de los márgenes identificados como cercanos por fluorescencia fueron confirmados como positivos en la histopatología, optimizando el flujo de trabajo y reduciendo errores de muestreo.

Esta aplicación también facilita la correlación entre los hallazgos intraoperatorios y la histopatología final. En un análisis de 65 pacientes con HNC publicado en *Clinical Cancer Research* (2018), las áreas de mayor intensidad de fluorescencia en muestras *ex vivo* se asociaron con distancias de margen histopatológico más cercanas (promedio de 2,3 mm frente a 7,1 mm en

áreas de baja señal), validando su utilidad como guía para la evaluación patológica. Además, este método ha mostrado potencial para disminuir las tasas de falsos negativos en la evaluación de márgenes, un problema común en HNC, donde solo una pequeña proporción de la muestra puede ser analizada mediante técnicas tradicionales como la sección congelada (FSA). Al complementar la FSA, la CGF mejora la precisión diagnóstica, con un estudio de 2021 que infirma una reducción del 25% en falsos negativos intraoperatorios.

Reducción de reintervenciones quirúrgicas

La identificación precisa de márgenes mediante CGF durante la primera intervención quirúrgica tiene como beneficio directo la reducción de la necesidad de reintervenciones. En HNC, las cirugías secundarias debido a márgenes positivos no solo incrementan los costos de atención médica y la carga emocional para el paciente, sino también pueden complicar la preservación de funciones críticas debido a la formación de tejido cicatricial y la exposición previa a radioterapia. Según un ensayo clínico de fase I/II con cetuximab-IRDye800 publicado en *The Lancet Oncology* (2019), el uso de CGF redujo la tasa de reintervenciones por márgenes positivos del 18% al 7% en una cohorte de 41 pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, demostrando un impacto significativo en la morbilidad y los costos asociados.

Un ejemplo concreto de esta aplicación es la detección de márgenes comprometidos en tiempo casi real, lo que permite a los cirujanos realizar ajustes inmediatos sin necesidad de esperar los resultados patológicos posoperatorios. En un estudio multicéntrico de 2020 con 133 pacientes, el uso de panitumumab-IRDye800CW en CGF permitió identificar márgenes positivos intraoperatoriamente en el 29% de los casos, de los cuales el 85% fueron corregidos durante la misma cirugía, evitando procedimientos adicionales. Esto es particularmente importante en tumores localizados en áreas como la supraglótica y la hipofaringe, donde las reintervenciones pueden ser técnicamente más complejas y asociarse con mayores tasas de morbilidad.

Estadificación y mapeo de ganglios linfáticos en tumores de cabeza y cuello

Además de la evaluación de márgenes, la CGF tiene aplicaciones cruciales en la estadificación tumoral y el manejo de los ganglios linfáticos en HNC (por su sigla en inglés *head and neck carcinoma*), aspectos que influyen directamente en la planificación terapéutica y el pronóstico del paciente, con datos específicos que respaldan su eficacia.

Mapeo linfático de ganglios centinela

El mapeo linfático de ganglios centinela (SLN, por su sigla en inglés *sentinel lymph node*) es una aplicación fundamental de la CGF en la estadificación de HNC, especialmente en carcinomas de la cavidad oral y orofaringe, donde la diseminación a los ganglios cervicales es un factor pronóstico clave. La identificación precisa de los SLN permite determinar la presencia de metástasis ganglionares, lo que influye en la decisión de realizar una linfadenectomía cervical y en la planificación de terapias adyuvantes. Un estudio de Krishnan y cols. (2021) comparó el uso de panitumumab-IRDye800CW con trazadores radiactivos convencionales en 50 pacientes con HNC, encontrando que la CGF identificó SLN con metástasis en el 14% de los casos que no fueron detectados por métodos tradicionales, mejorando la precisión de la estadificación con una sensibilidad del 93%.

Un ejemplo de esta aplicación es la capacidad de identificar SLN con macrometástasis que no fueron detectados por métodos tradicionales durante la disección del cuello. En el estudio mencionado, el 10% de los ganglios con mayor intensidad de fluorescencia resultaron positivos para metástasis en el análisis patológico, incluso cuando las exploraciones preoperatorias no mostraron evidencia de enfermedad. Este hallazgo resalta el potencial de la CGF para complementar las técnicas estándar y optimizar la detección de enfermedad ganglionar, reduciendo el número de ganglios que requieren análisis histopatológico exhaustivo y aliviando la carga de trabajo en los laboratorios de patología.

Modificación de la estadificación y planificación terapéutica

La detección de metástasis ganglionares ocultas mediante CGF también tiene implicaciones directas en la estadificación de los pacientes con HNC. En un ensayo clínico de 2020 con 78 pacientes utilizando bevacizumab-IRDye800CW, el 12% de las muestras inicialmente consideradas negativas para tumor resultaron positivas tras un análisis guiado por fluorescencia, lo que llevó a una reclasificación de la etapa de la enfermedad en el 9% de los casos. Esta modificación en la estadificación alteró las decisiones terapéuticas posoperatorias, como la indicación de radioterapia o quimioterapia adyuvante, permitiendo un enfoque más personalizado del tratamiento.

Además, la capacidad de reducir el número de ganglios analizados histopatológicamente sin comprometer la precisión diagnóstica optimiza los recursos clínicos y acelera el proceso de toma de decisiones. En pacientes con carcinoma nasofaríngeo, un estudio de 2019 refirió que la CGF con cetuximab-IRDye800 identificó SLN con una precisión del 88% incluso en aquellos

que habían recibido radioterapia previa, lo que sugiere que esta tecnología es robusta frente a factores como la fibrosis o los cambios tisulares inducidos por tratamientos anteriores.

Tiroidectomía. Protección de glándulas paratiroides mediante autofluorescencia y perfusión con verde de indocianina

Introducción a las glándulas paratiroides y la importancia de su preservación

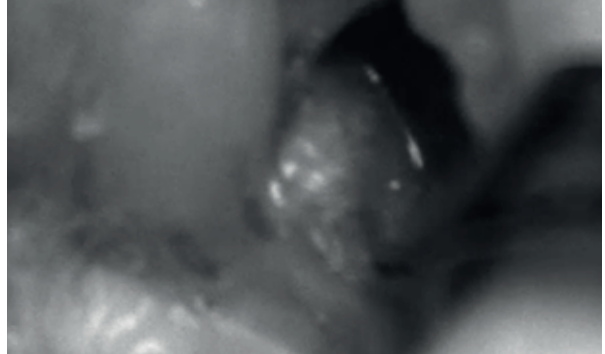
Las glándulas paratiroides (GP) son pequeñas estructuras endocrinas, típicamente cuatro, situadas en la cara posterior de la glándula tiroides, aunque su ubicación puede variar en un 15-20% de los casos debido a posiciones ectópicas. Estas glándulas secretan la hormona paratiroidea (PTH), esencial para regular los niveles séricos de calcio y fósforo, manteniendo la homeostasis ósea y neuromuscular. La preservación de las GP durante la tiroidectomía es crítica, ya que su daño o extirpación inadvertida puede provocar hipoparatiroidismo, lo que deriva en hipocalcemia posoperatoria con una incidencia informada entre el 10 y el 50% en tiroidectomías totales, dependiendo de la experiencia del cirujano y la complejidad del caso (Fig. 3).

Las complicaciones posttiroidectomía relacionadas con las GP incluyen hipocalcemia transitoria (que afecta hasta al 38% de los pacientes) y permanente (1-3%); esto puede ocasionar síntomas como parestesias, calambres musculares, tetania y, en casos graves, convulsiones o arritmias cardíacas. Además, el hipoparatiroidismo crónico se asocia con complicaciones a largo plazo como calcificaciones de tejidos blandos, cataratas y osteoporosis. La preservación de, al menos, una GP bien vascularizada durante la cirugía reduce significativamente el riesgo de hipocalcemia permanente a menos del 1%. Por ello, la identificación y protección de las GP son fundamentales para minimizar la morbilidad, reducir costos asociados (estimados en 5000-10000 USD por paciente con hipocalcemia prolongada debido a hospitalizaciones y tratamientos) y evitar implicaciones legales por mala praxis.

Evolución de la fluorescencia en cirugía tiroidea en el mundo

La introducción de la fluorescencia en la cirugía tiroidea ha marcado un hito en las últimas dos décadas, transformando la práctica quirúrgica en el ámbito mundial. Tradicionalmente, la identificación de las GP dependía de la experiencia del cirujano y la inspección visual, con tasas de extirpación inadvertida notificadas entre el 5 y el 15%. Desde el descubrimiento de la autofluorescencia (AF) paratiroidea por Das y cols. en

■ FIGURA 3



Evaluación de la perfusión paratiroidea mediante angiografía fluorescente por ICG

2006, y su aplicación clínica por Paras y cols. en 2011, la imagen en el infrarrojo cercano (NIR) ha permitido una identificación más precisa de las GP en tiempo real. Simultáneamente, el uso del verde de indocianina (ICG) para evaluar la perfusión vascular, introducido en cirugía tiroidea alrededor de 2015, ha complementado esta tecnología al ofrecer información funcional sobre la viabilidad de las glándulas.

Varios estudios internacionales han informado la adopción creciente de estas tecnologías en centros de alta complejidad en Europa (donde el 40-60% de los hospitales especializados las utilizan), América Anglo-sajona (50-70%) y Asia (30-50%), aunque su implementación es menor en América Latina y África (menos del 10%) debido a costos y falta de capacitación.

Algunas revisiones sistemáticas recientes, como la de Solórzano y cols. (2021), han documentado más de 50 ensayos clínicos y metanálisis desde 2011, demostrando reducciones en la hipocalcemia posoperatoria de hasta un 50% con el uso de fluorescencia. La combinación de AF e ICG se perfila como un estándar emergente, especialmente en procedimientos complejos como tiroidectomías por cáncer con disección central del cuello.

Técnicas de fluorescencia en cirugía tiroidea: autofluorescencia y perfusión con verde de indocianina

Dos técnicas principales de fluorescencia se utilizan en la tiroidectomía: la autofluorescencia (AF) y la fluorescencia con verde de indocianina (ICG). A continuación, se detallan ambas, con un análisis exhaustivo de estudios relevantes, datos cuantitativos y resultados clínicos.

Autofluorescencia de las glándulas paratiroides

La autofluorescencia (AF) aprovecha la capacidad natural de las GP de emitir luz bajo iluminación en

el rango del infrarrojo cercano (NIR, 785-830 nm), debido a compuestos endógenos como flavinas y proteínas. Este fenómeno permite distinguir las GP del tejido tiroideo y adiposo circundante sin necesidad de agentes exógenos, utilizando sistemas de imagen especializados que capturan la señal fluorescente.

▪ **Historia y desarrollo:** la AF paratiroidea fue descrita por Das y cols. en 2006, y Paras y cols. (2011) publicaron el primer uso clínico, identificando GP con una intensidad de fluorescencia 2-11 veces mayor que los tejidos adyacentes en el 97% de los casos (n = 21 pacientes).

▪ **Evidencia clínica:** un metanálisis de Kim y cols. (2020) incluyó 24 estudios (2013-2020) con 2062 pacientes y 6680 muestras, e informó una sensibilidad promedio de la AF-NIR del 92,3% (rango 85-100%) y una especificidad del 88,7%, aunque con variabilidad atribuida a los 11 diferentes dispositivos utilizados (Fluobeam®, PDE-Neo, etc.).

El ensayo PARAFUO (Benmiloud y cols., 2018), un estudio multicéntrico con 241 pacientes, mostró que la AF identificó el 61,6% de las GP antes de ser captadas a simple vista, aumentando la detección promedio de 2,5 a 3,2 GP por paciente y reduciendo la hipocalcemia posoperatoria del 20,9 al 5,2% (p < 0,001).

McWade y cols. (2016) evaluaron 137 pacientes y notificaron que la AF identificó el 98% de las GP (264 de 269), con una precisión del 95% confirmada por histología, incluso en posiciones ectópicas (13% de los casos).

Dip y cols. (2019) estudiaron a 112 pacientes, encontrando que la AF redujo la hipocalcemia transitoria al 8,9% frente al 19,6% en controles (p = 0,02),

▪ **Aplicaciones adicionales:** Bellier y cols. (2021) analizaron 94 muestras de tiroides ex vivo, detectando GP inadvertidamente resecaadas en el 6,4% de los casos mediante AF, lo que permitió autotrasplantes exitosos en el 83% de estos. Kahramangil y cols. (2018) correlacionaron patrones de AF heterogéneos con hiperparatiroidismo en 45 pacientes, con una sensibilidad del 88% para identificar glándulas hiperfuncionales.

Perfusión de glándulas paratiroideas con verde de indocianina

La angiografía con verde de indocianina (ICG) evalúa la perfusión vascular de las GP mediante la administración intravenosa de ICG (dosis típica: 2,5-5 mg), un colorante fluorescente que emite luz bajo NIR (820-860 nm). Cámaras especializadas capturan la señal, proporcional al flujo sanguíneo, permitiendo decisiones sobre la viabilidad de las GP y la necesidad de autotrasplante.

▪ **Evidencia clínica:** Vidal Fortuny y cols. (2016) estudiaron a 146 pacientes, desarrollando un sistema de puntuación de perfusión (0 = no perfusión, 1 = perfusión

parcial, 2 = buena perfusión). Encontraron que el 92% de los pacientes con al menos una GP con puntuación 2 no desarrollaron hipocalcemia (sensibilidad 89%, especificidad 86%).

Lang y cols. (2019) evaluaron a 70 pacientes e informaron que la angiografía con ICG identificó perfusión adecuada en el 85% de las GP, reduciendo la hipocalcemia transitoria al 7,1% frente al 14,3% en controles (p = 0,04).

Jin y cols. (2020) analizaron a 188 pacientes, observando que una segunda inyección de ICG (aumentando < 25% la intensidad de fluorescencia) predijo no viabilidad en el 88% de los casos confirmados por histología y guio autotrasplantes exitosos en el 75%.

Rudin y cols. (2022) estudiaron a 200 pacientes y encontraron que ICG redujo la hipocalcemia permanente al 1,5% frente al 3,8% en controles (p = 0,06), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

▪ **Ventajas y limitaciones:** ICG es superior a la AF para evaluar perfusión (sensibilidad 90% vs. 75% para AF, según Solórzano y cols., 2021), pero requiere inyecciones intravenosas y no es útil para identificación inicial. Las reacciones alérgicas son infrecuentes (< 1/10 000 casos), y su costo por procedimiento es de 50-100 USD.

Combinación de autofluorescencia y fluorescencia con ICG

La combinación de AF e ICG integra la identificación de GP (AF) con la evaluación de perfusión (ICG), optimizando la preservación intraoperatoria. Esta estrategia utiliza AF para localizar GP antes y después de la disección, e ICG para valorar vascularización y guiar autotrasplantes.

▪ **Evidencia clínica:** Kim y cols. (2021) realizaron un ensayo controlado aleatorizado con 180 pacientes, e informaron que la combinación AF+ICG redujo la hipocalcemia transitoria al 4,5% frente al 34,6% en controles (p < 0,001). El número de GP preservadas in situ fue mayor (1,3 ± 0,6 vs. 1,0 ± 0,5, p < 0,001), y los niveles de PTH al día 1 posoperatorio fueron superiores (21,1 ± 16,0 pg/mL vs. 15,0 ± 12,9 pg/mL, p < 0,01). Dip y cols. (2020) evaluaron a 112 pacientes; encontraron que AF+ICG identificó el 96% de las GP (vs. 82% con AF sola) y redujo la hipocalcemia al 6,3% frente al 15,2% en controles (p = 0,01). La tasa de autotrasplante fue del 10,7% vs. 8,9% (p = 0,12).

Barbieri y cols. (2022) estudiaron a 150 pacientes, luego informaron una sensibilidad combinada del 95,5% para identificación de GP y una reducción de hiperparatiroidismo permanente al 1,3% frente al 4,0% en controles (p = 0.03).

Spartalis y cols. (2021) analizaron a 98 pacientes, observando que AF+ICG permitieron preservar al menos una GP bien perfundida en el 93% de los casos, reduciendo la hipocalcemia transitoria al 5,1% vs. 18,4% (p < 0.01).

Análisis comparativo de resultados

- **Cantidad de glándulas paratiroides identificadas**
 - AF sola: identifica entre 2,5-3,2 GP por paciente (PARAFLUO, McWade y cols.), con un 61,6-98% detectadas antes de inspección visual.
 - ICG sola: no identifica GP directamente, pero evalúa perfusión en el 85-92% de las glándulas localizadas (Vidal Fortuny y cols.).
 - Combinación AF+ICG: aumenta la detección a 3,5 GP por paciente y preserva más in situ (1,3 vs. 1,0, $p < 0,001$, Kim y cols.).
- **Tasa de reimplante de paratiroides**
 - AF sola: tasa de autotrasplante del 14,6-20,7% (Bergenfelz y cols.), sin diferencias significativas frente a controles.
 - ICG sola: incrementa significativamente el autotrasplante al 18,3% vs. 9,1% ($p < 0,01$, Karahan y cols.), guiado por evaluación de perfusión.
 - Combinación AF+ICG: tasa de autotrasplante optimizada (10,7% vs. 8,9%, $p = 0,12$, Dip y cols.), con decisiones más precisas.
- **Impacto en hipocalcemia posoperatoria**
 - AF sola: reduce la hipocalcemia transitoria del 20,9 al 5,2% (PARAFLUO).
 - ICG sola: disminuye la hipocalcemia transitoria al 7,1% vs. 14,3% ($p = 0,04$, Lang y cols.) y permanente al 1,5% vs. 3,8% ($p = 0,06$, Rudin y cols.).
- **Equipamientos y costos**
 - AF: algunos sistemas como Fluobeam® LX o PDE-Neo tienen costos iniciales de 50 000-100 000 USD, con mantenimiento anual de 5000-10 000 USD. Requieren salas oscuras para óptima visualización.
 - ICG: cámaras NIR (30 000-80 000 USD) más costo por dosis (50-100 USD por procedimiento). Compatible con sistemas laparoscópicos existentes como Karl Storz o Stryker.
 - Combinación: exige ambos sistemas, duplicando costos iniciales (80 000-150 000 USD). La adopción es mayor en Europa y Estados Unidos (40-70% de centros especializados) y baja en América Latina (< 10%) debido a limitaciones económicas.
- **Estandarización y limitaciones**
Feitsma y cols. (2022) y Solórzano y cols. (2021) destacan la heterogeneidad en protocolos (distancia de cámara: 10-30 cm, ángulo: 30-90°, dosis ICG: 2,5-7,5 mg), lo que afecta la reproducibilidad. La experiencia del cirujano influye en un 20-30% de la precisión (Tummers y cols., 2019).

Conclusión

Las técnicas de fluorescencia, tanto AF como ICG, han mejorado significativamente la identificación y preservación de las GP en tiroidectomía, reduciendo la hipocalcemia posoperatoria hasta en un 50-70% en estudios combinados. La integración de AF e ICG ofrece un enfoque integral, maximizando la detección y evaluación funcional.

Visualización de nervios periféricos durante cirugía tiroidea y de cabeza y cuello

La tiroidectomía implica riesgos significativos de lesiones a nervios críticos como el nervio laríngeo recurrente (NLR), cuya lesión es la principal causa de litigios por negligencia en esta cirugía, y el nervio laríngeo superior (NLS), que afecta la calidad de la voz al alterar la tensión de las cuerdas vocales.

La identificación precisa de estos nervios es crucial para prevenir complicaciones como disfonía o dificultades respiratorias. Aunque las técnicas de fluorescencia han sido investigadas como herramientas potenciales para mejorar la visualización de estructuras anatómicas durante la cirugía tiroidea, su aplicación específica para la identificación de nervios como el NLR y el NLS es limitada y aún no está consolidada en la práctica clínica.

De cualquier manera, debido al avance inminente de la tecnología decidimos analizar de manera crítica las sustancias fluorescentes y tecnologías disponibles evaluadas para la visualización de estos nervios:

- **Angiografía con verde de indocianina (ICG) y su impacto limitado en la visualización de nervios:** en la tiroidectomía, el ICG se ha utilizado principalmente para evaluar la perfusión vascular de las glándulas paratiroides, pero su aplicación para identificar el NLR o el NLS ha mostrado resultados inconsistentes. Algunos estudios preliminares han intentado utilizar el ICG para visualizar el NLR al destacar la perfusión de vasos sanguíneos adyacentes, pero la técnica no permite una identificación directa y específica del nervio. Un estudio publicado en revistas especializadas señaló que, aunque se detectó una señal en el espectro NIR cerca del NLR en algunos casos, la falta de especificidad y la variabilidad en la perfusión limitan su utilidad clínica para prevenir lesiones nerviosas. Para el NLS, la evidencia es aún más escasa, y no se ha establecido un beneficio claro. Los expertos coinciden en que el ICG no es una herramienta fiable para la

visualización de nervios en tiroidectomía y que su uso en este contexto sigue siendo experimental.

▪ **Agentes fluorescentes específicos en investigación para la visualización de nervios:** además del ICG, varios agentes fluorescentes han sido investigados en estudios preclínicos y clínicos tempranos para la identificación de nervios, aunque su aplicación en tiroidectomía es limitada. A continuación, se describen algunos de los más relevantes:

▫ **Fluoresceína sódica:** este colorante, ampliamente utilizado en oftalmología, ha sido evaluado en modelos animales para la visualización de nervios periféricos. Su fluorescencia en el espectro visible permite detectar estructuras nerviosas tras su administración sistémica o local, pero su falta de especificidad y su rápida eliminación del cuerpo limitan su utilidad. Además, no se han realizado estudios específicos en tiroidectomía, y su toxicidad potencial en dosis altas es una preocupación.

▫ **Cianinas (como Cy5 y Cy7):** estas moléculas fluorescentes, que emiten en el rango del infrarrojo cercano, han sido conjugadas con péptidos o anticuerpos específicos para unirse a tejidos nerviosos en modelos preclínicos. Por ejemplo, algunos estudios han utilizado derivados de cianina para marcar nervios periféricos en animales, mostrando una mayor especificidad que el ICG. Sin embargo, su traducción a la práctica clínica, especialmente en tiroidectomía, está restringida por la falta de aprobación regulatoria, la necesidad de sistemas de imagen avanzados y la ausencia de ensayos en seres humanos.

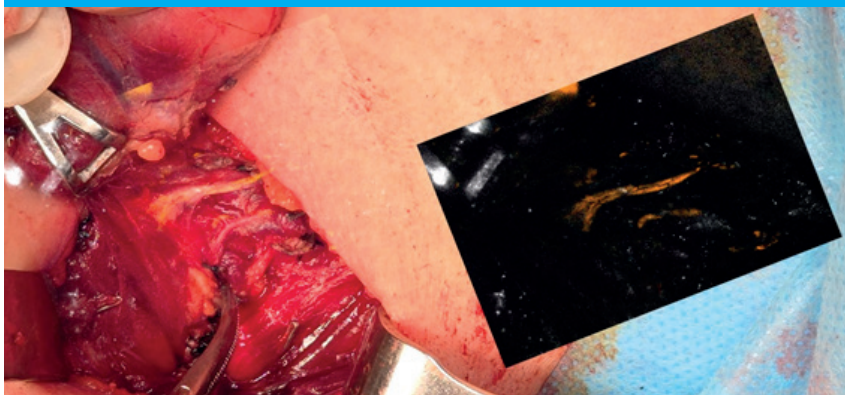
▫ **Péptidos fluorescentes (como "Nerve-Binding Peptides"):** ciertos agentes como los péptidos marcados con fluorescencia, diseñados para unirse selectivamente a proteínas de la mielina o axones, han sido probados en modelos animales para resaltar nervios específicos. Un ejemplo es el uso de péptidos conjugados con fluoróforos como FITC

(isotiocianato de fluoresceína), que han mostrado resultados prometedores en la identificación de nervios periféricos. Sin embargo, su aplicación en cirugía tiroidea no ha sido explorada, y desafíos como la biocompatibilidad y la duración de la señal fluorescente aún deben resolverse. Estos agentes representan un campo de investigación activo, pero su uso en la identificación del NLR y el NLS durante la tiroidectomía permanece en etapas experimentales, sin aplicaciones clínicas validadas.

Tecnologías disponibles y emergentes para la visualización de nervios

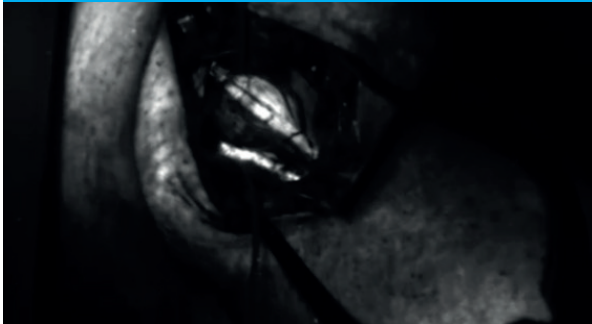
La tecnología Dendrite, integrada en la plataforma ActivSight® de ActivSurgical, representa un avance en la visualización intraoperatoria mediante el uso de inteligencia artificial (IA) y técnicas de imagen avanzadas. ActivSight combina imágenes láser (tecnología conocida como "Laser Speckle Contrast Imaging") con fluorescencia para resaltar estructuras anatómicas críticas en tiempo real, superponiendo datos visuales aumentados en el campo quirúrgico a través de un monitor o gafas de realidad aumentada. Aunque no está específicamente diseñada para tiroidectomía ni para la identificación de nervios como el NLR o el NLS, esta tecnología tiene el potencial de mejorar la seguridad quirúrgica al detectar tejidos y vasos sanguíneos que son difíciles de distinguir a simple vista. Según información oficial de ActivSurgical, ActivSight ha sido probada en procedimientos laparoscópicos y abiertos para mapear estructuras críticas, pero no hay estudios publicados que evalúen su eficacia específica en tiroidectomía o en la prevención de lesiones nerviosas. Su capacidad para integrarse con agentes fluorescentes y algoritmos de IA sugiere un futuro prometedor, aunque se necesitan ensayos clínicos específicos para validar su uso en cirugía tiroidea (Figs. 4 y 5).

■ FIGURA 4



Identificación intraoperatoria del nervio laríngeo recurrente durante tiroidectomía total a través de auto-fluorescencia neural

■ FIGURA 5



Identificación intraoperatoria del plexo braquial durante cirugía reconstructiva a través de auto-fluorescencia neural

Beneficios y limitaciones de las técnicas fluorescentes para nervios

Las técnicas basadas en sustancias fluorescentes tienen un potencial teórico para mejorar la identificación de nervios como el NLR y el NLS durante la tiroidectomía, pero su aplicación práctica es limitada en la actualidad. El ICG, aunque seguro y compatible con tecnologías como la monitorización intraoperatoria neuromuscular (IONM), no ofrece una visualización directa ni fiable de los nervios en esta cirugía. Algunos agentes experimentales como cianinas y péptidos fluorescentes muestran resultados prometedores en estudios preclínicos, pero su uso clínico está restringido por barreras regulatorias, toxicidad potencial y falta de equipos adecuados. Los sistemas de imagen NIR como Fluobeam LX® y SPY Elite mejoran la visualización general, pero no son específicos para tejido nervioso. Algunas tecnologías emergentes como ActivSight de ActivSurgical ofrecen una perspectiva innovadora con su enfoque basado en IA y realidad aumentada, pero su relevancia para la prevención de lesiones nerviosas en tiroidectomía aún no ha sido demostrada. Además, la disponibilidad de estas tecnologías avanzadas está limitada a centros quirúrgicos especializados, lo que restringe su adopción generalizada.

Reconstrucción en cirugías comando y extremidades

La CGF ha demostrado ser una herramienta valiosa en la reconstrucción de extremidades y rostro, con aplicaciones clave en la evaluación de la perfusión tisular, la identificación de estructuras anatómicas y la guía en la resección de tejido maligno. La cirugía guiada por fluorescencia, utilizando el fluoróforo verde de indocianina (ICG), permite a los cirujanos visualizar en tiempo real el flujo sanguíneo y la perfusión de los tejidos. En la reconstrucción de extremidades, esto es crucial para evaluar la viabilidad de los colgajos libres, donde la CGF ayuda a verificar la perfusión del tejido

trasplantado, identificando áreas de riesgo que podrían requerir intervención adicional. Además, la CGF facilita la identificación de vasos sanguíneos, lo cual es esencial para las anastomosis microvasculares, reduciendo así el riesgo de complicaciones vasculares. La capacidad de algunos dispositivos para cuantificar la intensidad de la fluorescencia en tiempo real permite una evaluación más objetiva de la perfusión y una toma de decisiones más informada durante la cirugía.

Varios dispositivos de CGF se utilizan en estos procedimientos, adaptándose a diferentes necesidades quirúrgicas. Los dispositivos diseñados para cirugía abierta, como el SPY-PHI® (Stryker), LIGHTVISION® (Shimadzu) y Rubina® Lens (Karl Storz), ofrecen la capacidad de superponer imágenes fluorescentes sobre las imágenes de luz blanca, permitiendo una visualización simultánea de la perfusión tisular y la anatomía circundante. Algunos de estos dispositivos, como el SPY-PHI, pueden incluso cuantificar parámetros de intensidad de fluorescencia. Los sistemas que pueden usarse tanto en cirugía abierta como mínimamente invasiva, como QuestSpectrum®, Elevison® IR Platform y VEQTRON®, proporcionan versatilidad en diferentes entornos quirúrgicos. Los microscopios quirúrgicos, ofrecidos por Leica y Zeiss, también incorporan capacidades de CGF, siendo particularmente útiles en cirugías reconstructivas de alta precisión, permitiendo visualizar la perfusión tisular a través de los oculares o en un monitor de vídeo. Los avances en la tecnología de CGF, como la mejora en la calidad de la imagen, la disponibilidad de la superposición de imágenes y la cuantificación de la fluorescencia, continúan mejorando los resultados en cirugías reconstructivas de extremidades y rostro. Es importante destacar que, aunque la mayoría de los sistemas están diseñados para operar con ICG, algunos como el QuestSpectrum tienen capacidades multiplex para trabajar con otros fluoróforos, y los microscopios quirúrgicos como los de Leica y Zeiss pueden trabajar con otros fluoróforos, incluyendo 5-ALA, lo que permite visualizar tumores malignos.

La angiografía fluorescente con verde de indocianina (ICG-FA) es una técnica empleada en la reconstrucción facial para evaluar la perfusión tisular. Esta técnica se basa en la administración intravenosa de indocianina verde, un tinte fluorescente que se une a las proteínas del plasma y emite fluorescencia en el rango del infrarrojo cercano. La fluorescencia es detectada mediante un sistema de láser y *software* especializado, que permite la visualización y cuantificación de la intensidad de la señal, lo cual se correlaciona con la perfusión sanguínea. La ICG tiene una vida media corta en el plasma, lo que posibilita realizar evaluaciones repetidas durante el mismo procedimiento. Esta característica es especialmente útil en la monitorización intraoperatoria y posoperatoria de colgajos, donde se necesita evaluar la viabilidad del tejido de manera continua. El sistema SPY-Q® es un ejemplo de *software* que permite

cuantificar la perfusión asignando valores numéricos a la intensidad de la fluorescencia, lo que facilita un análisis objetivo de la vascularización del tejido.

La ICG-FA, a diferencia de otros agentes fluorescentes como la fluoresceína, ofrece la ventaja de una eliminación rápida del organismo, evitando la acumulación del tinte en los tejidos, la cual puede ocurrir con la fluoresceína y que podría impedir la repetición de la evaluación en el mismo procedimiento. La capacidad de evaluar la perfusión de manera repetida y cuantificable es crucial en la microcirugía reconstructiva,

donde la detección temprana de problemas vasculares puede ser determinante para el éxito del procedimiento. Esta técnica permite identificar áreas de isquemia o congestión venosa, lo cual posibilita realizar intervenciones correctivas de manera oportuna. En comparación con la termografía infrarroja, que mide la temperatura superficial como un indicador indirecto de la perfusión, la ICG-FA proporciona una medición más directa y cuantitativa del flujo sanguíneo, aunque requiere la administración de un tinte y el uso de un equipo especializado.

Bibliografía

- Agrawal SK, et al. Diagnostic Performance of Indocyanine Green Plus Methylene Blue Versus Radioisotope Plus Methylene Blue Dye Method for Sentinel Lymph Node Biopsy in Node-Negative Early Breast Cancer. *JCO Glob Oncol*. 2020;6: 1225-31.
- Barbieri D, et al. Total thyroidectomy with intraoperative neural monitoring and near-infrared fluorescence imaging. *Langenbecks Arch Surg*. 2021;406:2879-85.
- Bellier A, Wazne Y, Chollier T, et al. Spare Parathyroid Glands During Thyroid Surgery with Perioperative Autofluorescence Imaging: A Diagnostic Study. *World J Surg*. 2021; 45: 2785-90.
- Benmiloud F, et al. Association of Autofluorescence-Based Detection of the Parathyroid Glands during Total Thyroidectomy with Postoperative Hypocalcemia Risk: Results of the PARAFLOU Multicenter Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2020;155:106-12.
- Benmiloud F, Penaranda G, Chiche L, Rebaudet S. Intraoperative Mapping Angiograms of the Parathyroid Glands Using Indocyanine Green During Thyroid Surgery: Results of the Fluogreen Study. *World J Surg*. 2022;46:416-24.
- Bergenfelz A, et al. Impact of autofluorescence for detection of parathyroid glands during thyroidectomy on postoperative parathyroid hormone levels: parallel multicentre randomized clinical trial. *Br J Surg*. 2023;110:1824-33.
- Cleere EF, Davey MG, Young O, et al. Intra-operative nerve monitoring and recurrent laryngeal nerve injury during thyroid surgery: a network meta-analysis of prospective studies. *Langenbecks Arch Surg*. 2022;407:3209-19.
- Crippa S, et al. Improved survival after pancreatic re-resection of positive neck margin in pancreatic cancer patients. A systematic review and network meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2021; 47:1258-66.
- da Silva Sá R, Von Ah Rodrigues RF, Bugalho LA, et al. Evaluation of the efficacy of using indocyanine green associated with fluorescence in sentinel lymph node biopsy. *PLoS One*. 2023; 18: e0273886.
- Das K, Stone N, Kendall C, et al. Raman spectroscopy of parathyroid tissue pathology. *Lasers Med Sci*. 2006;21:1927.
- Davey MG, Cleere EF, Lowery AJ, Kerin MJ. Intraoperative recurrent laryngeal nerve monitoring versus visualisation alone - A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Surg*. 2022;224:836-41.
- Deken MM, et al. Near-infrared fluorescence imaging compared to standard sentinel lymph node detection with blue dye in patients with vulvar cancer - a randomized controlled trial. *Gynecol Oncol*. 2020; 159:672-80.
- Demarchi MS, Karenovics W, Bédard B, Triponez F. Intraoperative Autofluorescence and Indocyanine Green Angiography for the Detection and Preservation of Parathyroid Glands. *J Clin Med*. 2020;9.
- Demarchi MS, Seeliger B, Lifante JC, et al. Fluorescence Image-Guided Surgery for Thyroid Cancer: Utility for Preventing Hypoparathyroidism. *Cancers (Basel)*. 2021;13.
- Dip F, et al. Randomized Controlled Trial Comparing White Light with Near-Infrared Autofluorescence for Parathyroid Gland Identification During Total Thyroidectomy. *J Am Coll Surg*. 2019; 228:744-51.
- Dip F, et al. Use of fluorescence imaging and indocyanine green during thyroid and parathyroid surgery: Results of an intercontinental, multidisciplinary Delphi survey. *Surgery*. 2022; 172:S6-S13.
- Feitsma EA, et al. Heterogeneity in Utilization of Optical Imaging Guided Surgery for Identifying or Preserving the Parathyroid Glands-A Meta-Narrative Review. *Life (Basel)*. 2022;12.
- Giuliani S, et al. Monoclonal Antibodies for Targeted Fluorescence-Guided Surgery: A Review of Applicability across Multiple Solid Tumors. *Cancers (Basel)*. 2024;16.
- Gorobeiko M, Dinets A. Unexpected mapping of recurrent laryngeal nerve by fluorescence-guided surgery using near-infrared indocyanine green angiography. *Int. J. of Endocrinol*. 2023;19:349-53.
- Guerlain J, et al. Intraoperative Parathyroid Gland Identification Using Autofluorescence Imaging in Thyroid Cancer Surgery with Central Neck Dissection: Impact on Post-Operative Hypocalcemia. *Cancers (Basel)*. 2023;16.
- Intraoperative identification of parathyroid glands by autofluorescence on total thyroidectomy – Does it really reduce post-operative hypocalcemia? *Surgery in Practice and Science*. 2020;2:100011.
- Jeremiassi B, et al. Systematic review and meta-analysis concerning near-infrared imaging with fluorescent agents to identify the sentinel lymph node in oncology patients. *Eur J Surg Oncol*. 2020; 46:2011-22.
- Jung S.-Y, et al. The Sentinel Lymph Node Biopsy Using Indocyanine Green Fluorescence Plus Radioisotope Method Compared With the Radioisotope-Only Method for Breast Cancer Patients After Neoadjuvant Chemotherapy: A Prospective, Randomized, Open-Label, Single-Center Phase 2 Trial. *Ann Surg Oncol*. 2019;26:2409-16.
- Kang B, et al. Comparative Study Between Radioisotope Uptake and Fluorescence Intensity of Indocyanine Green for Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer. *J Breast Cancer*. 2022;25:244-52.
- Karahan SN, et al. Impact of Indocyanine Green Angiography on Postoperative Parathyroid Function: A Propensity Score Matching Study. *J Clin Med*. 2024;13.
- Kedrzycki MS, et al. Meta-analysis Comparing Fluorescence Imaging with Radioisotope and Blue Dye-Guided Sentinel Node Identification for Breast Cancer Surgery. *Ann Surg Oncol*. 2021;28:3738-48.
- Kedrzycki MS, Elson DS, Leff DR. . ASO Author Reflections: Fluorescence-Guided Sentinel Node Biopsy for Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2021;28:3749-50.
- Kim J, et al. Intraoperative nerve monitoring is associated with a lower risk of recurrent laryngeal nerve injury: A national analysis of 17,610 patients. *Am J Surg*. 2021;221:4727.
- Kim YS, et al. The impact of near infrared fluorescence imaging on parathyroid function after total thyroidectomy. *J Surg Oncol*. 2020;122:973-9..
- Kose E, et al. Autofluorescence imaging of parathyroid glands: An assessment of potential indications. *Surgery*. 2020;167:173-9.
- Krishnan, G. et al. Fluorescent Molecular Imaging Can Improve Intraoperative Sentinel Margin Detection in Oral Squamous Cell Carcinoma. *J Nucl Med*. 2022;63: 1162-8.
- Krishnan G, et al. Metastatic and sentinel lymph node mapping using intravenously delivered Panitumumab-IRDye800CW. *Theranostics*. 2021;11:7188-98.
- Kubik MW, et al. Intraoperative Margin Assessment in Head and Neck Cancer: A Case of Misuse and Abuse? *Head Neck Pathol*. 2020;14:291-302.
- Lauwerends LJ, et al. Real-time fluorescence imaging in intraoperative decision making for cancer surgery. *Lancet Oncol*. 2021; 22:e186-e195.

- Liao Y, et al. Mapping Lymph Node during Indocyanine Green Fluorescence-Imaging Guided Gastric Oncologic Surgery: Current Applications and Future Directions. *Cancers (Basel)*. 2022;14.
- Lu W, Chen Q, Zhang P, et al. Near-Infrared Autofluorescence Imaging in Thyroid Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Surg*. 2022;35:1723-32.
- Matson J, Bouvet M. Use of fluorescence image-guided surgery and autofluorescence in thyroid and parathyroid surgery. *Mini-invasive Surg*. 2023;7:10.
- Morales-Conde S, Navarro-Morales L, Moreno-Suero F, et al. Fluorescence and tracers in surgery: the coming future. *Cir Esp (Engl Ed)*. 2024;102 (Suppl 1):S45-S60.
- Moreno-Llorente P, et al. Indocyanine green angiography-guided thyroidectomy versus conventional thyroidectomy for preserving parathyroid function: study protocol for a randomized single-blind controlled trial. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1193900.
- Östrand E, et al. Importance of resection margin after resection of colorectal liver metastases in the era of modern chemotherapy: population-based cohort study. *BJS Open*. 2024;8.
- Papagoras D, et al. Visualization of the recurrent laryngeal nerve alone versus intraoperative nerve monitoring in primary thyroidectomy: a framework approach to a missing typology. *Front Surg*. 2023;10:1176511.
- Paras C, Keller M, White L, et al. Near-infrared autofluorescence for the detection of parathyroid glands. *J Biomed Opt*. 2011;16:067012.
- Preziosi A, et al. State of the art medical devices for fluorescence-guided surgery (FGS): technical review and future developments. *Surg Endosc*. 2024;38: 6227-36.
- Saxe A, Idris M, Gemechu J. Does the Use of Intraoperative Neuromonitoring during Thyroid and Parathyroid Surgery Reduce the Incidence of Recurrent Laryngeal Nerve Injuries? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14.
- Shokri T, Lighthall JG. Perfusion dynamics in pedicled and free tissue reconstruction: Infrared thermography and laser fluorescence video angiography. *Am J Otolaryngol*. 2021;42:102751.
- Son GM, et al. Clinical Effectiveness of Fluorescence Lymph Node Mapping Using ICG for Laparoscopic Right Hemicolectomy: A Prospective Case-Control Study. *Cancers (Basel)*. 2023;15.
- Stasiak F, et al. Sentinel Lymph Node in Non-Small Cell Lung Cancer: Assessment of Feasibility and Safety by Near-Infrared Fluorescence Imaging and Clinical Consequences. *J Pers Med*. 2022;13.
- Subramonian S, Chopra S, Vidya, R. New Alternative Techniques for Sentinel Lymph Node Biopsy. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59.
- Szafran DA, et al. Two-color fluorescence-guided surgery for head and neck cancer resections. *J Biomed Opt*. 2025;30: S13707.
- Takahashi T, et al. Near-Infrared Fluorescence Imaging in the Identification of Parathyroid Glands in Thyroidectomy. *Laryngoscope*. 2021;131:1188-93.
- Thongvitokomarn S, Polchai N. Indocyanine Green Fluorescence Versus Blue Dye or Radioisotope Regarding Detection Rate of Sentinel Lymph Node Biopsy and Nodes Removed in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020;21:1187-95.
- Ullah Z, et al. NIR-II Fluorescent Probes for Fluorescence-Imaging-Guided Tumor Surgery. *Biosensors (Basel)*. 2024;14.
- Unger J, et al. Real-time diagnosis and visualization of tumor margins in excised breast specimens using fluorescence lifetime imaging and machine learning. *Biomed Opt Express*. 2020;11:1216-30.
- van Keulen S, et al. The Sentinel Margin: Intraoperative Specimen Mapping Using Relative Fluorescence Intensity. *Clin Cancer Res*. 2019;25:4656-62.
- Vonk J, de Wit JG, Voskuil FJ, Witjes MJH. Improving oral cavity cancer diagnosis and treatment with fluorescence molecular imaging. *Oral Dis*. 2021;27:21-6.
- Wang B, Zhu C-R, Liu H, et al. The Accuracy of Near Infrared Autofluorescence in Identifying Parathyroid Gland During Thyroid and Parathyroid Surgery: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:701253.
- White HW, et al. Infrared Fluorescence-guided Surgery for Tumor and Metastatic Lymph Node Detection in Head and Neck Cancer. *Radiol Imaging Cancer*. 2024;6: e230178
- Wölffler M, Liechti R, Constantinescu M, et al. Sentinel Lymph Node Detection in Cutaneous Melanoma Using Indocyanine Green-Based Near-Infrared Fluorescence Imaging: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2024;16.
- Yin S, et al. Combined Use of Autofluorescence and Indocyanine Green Fluorescence Imaging in the Identification and Evaluation of Parathyroid Glands During Total Thyroidectomy: A Randomized Controlled Trial. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:897797.
- Zhou Q, et al. Applications of fluorescence-guided surgery across multiple tumor types using a near-infrared labeled EGFR antibody. *bioRxiv*. 2021. doi:10.1101/2021.10.15.21265068.
- Zhou Q, et al. EGFR-targeted intraoperative fluorescence imaging detects high-grade glioma with panitumumab-IRDye800 in a phase 1 clinical trial. *Theranostics*. 2021;11:7130-43.
- Zhou Q, et al. Factors for Differential Outcome Across Cancers in Clinical Molecule-Targeted Fluorescence Imaging. *J Nucl Med*. 2022;63:1693-700.

Aplicaciones en cirugía torácica

Identificación de tumores pulmonares y metástasis

La detección y resección precisa de tumores pulmonares es uno de los usos más relevantes de la cirugía guiada por fluorescencia en procedimientos oncológicos. Esta técnica permite a los cirujanos visualizar los márgenes tumorales con mayor claridad, lo que es esencial para garantizar una resección completa (R0) y minimizar el riesgo de recurrencia. En cirugías como la lobectomía o la segmentectomía, la fluorescencia ayuda a distinguir entre tejido sano y patológico, incluso en tumores pequeños o metástasis pleurales que podrían pasar inadvertidas con métodos tradicionales. Un ejemplo práctico es su uso en la detección de nódulos pulmonares periféricos durante procedimientos mínimamente invasivos como la cirugía toracoscópica asistida por video (VATS). En estos casos, la fluorescencia facilita la localización de lesiones que no son palpables, mejorando la tasa de éxito de la resección. Un estudio publicado en *The Annals of Thoracic Surgery* (2019) por Okusanya y cols. evaluó el uso de verde de indocianina (ICG) en 50 pacientes con nódulos pulmonares sospechosos. Los resultados mostraron que la técnica identificó con éxito el 92% de los nódulos, incluyendo un 30% de lesiones adicionales no detectadas por tomografía computarizada (TC), lo que mejoró la calidad quirúrgica al reducir la probabilidad de resecciones incompletas.

Además, la fluorescencia ha demostrado ser útil en la identificación de metástasis pleurales en pacientes con cáncer de pulmón avanzado. Un estudio publicado en el *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* (2020) por Mao y cols. informó que el uso de agentes fluorescentes aumentó la tasa de detección de metástasis pleurales en un 25% en comparación con la inspección visual sola; esto permitió una estadificación más precisa y un tratamiento más adecuado, impactando directamente en la supervivencia a largo plazo.

Evaluación de la perfusión pulmonar

La evaluación de la perfusión pulmonar es otra aplicación clave de la cirugía guiada por fluorescencia, especialmente en cirugías donde se realiza una resección o reconstrucción vascular, como lobectomías, trasplantes pulmonares o reparaciones de anomalías vasculares. La capacidad de visualizar el flujo sanguíneo en tiempo real asegura que el tejido pulmonar restante esté adecuadamente irrigado, previniendo complicaciones como necrosis tisular o insuficiencia respiratoria posoperatoria.

En el contexto de los trasplantes pulmonares, la fluorescencia con ICG se utiliza para confirmar la viabilidad del injerto tras la anastomosis vascular. Un estudio de Schweiger y cols. publicado en el *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* (2018) analizó 40 casos de trasplante pulmonar utilizando ICG para evaluar la perfusión. Los resultados indicaron que la técnica identificó problemas de perfusión en el 15% de los casos, permitiendo intervenciones inmediatas que redujeron la tasa de fallo del injerto del 10 al 3%, una mejora significativa en la calidad quirúrgica y en los resultados posoperatorios.

En lobectomías, la evaluación de la perfusión ayuda a evitar complicaciones relacionadas con la isquemia del tejido remanente. Un análisis retrospectivo publicado en *Chest* (2021) por Sekine y cols. mostró que el uso de fluorescencia redujo la incidencia de complicaciones relacionadas con la perfusión, como infartos pulmonares, de un 8 a un 2% en un grupo de 100 pacientes, demostrando una mejora directa en la seguridad del procedimiento.

Localización de ganglios linfáticos

La identificación de ganglios linfáticos, especialmente los centinela, es fundamental en la estadificación del cáncer de pulmón y en la planificación del tratamiento. La cirugía guiada por fluorescencia permite detectar ganglios afectados por metástasis que podrían no ser visibles mediante inspección visual o imágenes preoperatorias, mejorando la precisión diagnóstica y terapéutica.

En procedimientos de disección de ganglios linfáticos mediastinales, la fluorescencia con ICG se utiliza para rastrear el drenaje linfático desde el sitio del tumor. Un estudio de Hachey y cols. publicado en *Lung Cancer* (2019) evaluó esta técnica en 60 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). Los resultados mostraron que la fluorescencia identificó ganglios centinela con una sensibilidad del 95%, comparada con el 80% de los métodos tradicionales, y detectó metástasis ocultas en un 18% de los casos, lo que derivó en una estadificación más precisa y una reducción del 12% en la necesidad de reintervenciones.

Además, esta técnica reduce el tiempo quirúrgico al facilitar la localización de ganglios en áreas anatómicamente complejas. Un estudio japonés publicado en *General Thoracic and Cardiovascular Surgery* (2020) de Yamashita y cols. informó una reducción promedio de 20 minutos en el tiempo de disección linfática en 75

pacientes, mejorando la eficiencia quirúrgica sin comprometer la seguridad.

Identificación de estructuras anatómicas críticas

Durante procedimientos mínimamente invasivos como la VATS, la identificación de estructuras anatómicas críticas, por ejemplo vasos sanguíneos y bronquios, es un desafío debido a la falta de acceso directo al campo quirúrgico. La cirugía guiada por fluorescencia mejora la visualización de estas estructuras, reduciendo el riesgo de lesiones iatrogénicas como hemorragias o fugas de aire.

Un ejemplo es la identificación de la arteria pulmonar y sus ramas durante una lobectomía por VATS. La fluorescencia permite a los cirujanos diferenciar claramente los vasos de los tejidos circundantes, evitando cortes accidentales. Un estudio de Chen y cols. publicado en *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* (2021) analizó 80 procedimientos de VATS con fluorescencia y sin ella. Los resultados mostraron una reducción del 70% en lesiones vasculares accidentales (de 5 a 1,5%) en el grupo con fluorescencia, lo que también se tradujo en una disminución del tiempo de hospitalización promedio de 7 a 5 días.

En cirugías de reparación de malformaciones congénitas torácicas, como el secuestro pulmonar, la fluorescencia ayuda a identificar vasos aberrantes. Un caso informado en el *Journal of Pediatric Surgery* (2020) destacó cómo el uso de ICG evitó una hemorragia mayor al identificar una arteria anómala no visible en imágenes preoperatorias, mejorando la seguridad del procedimiento en un 100% según los autores.

Visualización del conducto torácico

La visualización del conducto torácico (TD) mediante imágenes de fluorescencia mejoradas con verde de indocianina (ICG) ha surgido como una técnica prometedora para prevenir lesiones durante procedimientos torácicos complejos, especialmente en contextos donde el conducto está en riesgo de daño. Aunque este texto excluye la cirugía esofágica en general, la visualización del conducto torácico tiene relevancia en procedimientos torácicos más amplios y se incluye aquí por su importancia en la prevención de complicaciones graves. La identificación intraoperatoria del conducto torácico sigue siendo un desafío, lo que puede llevar a lesiones y al desarrollo de quilotórax, una complicación que puede ocurrir hasta en un 4% de los pacientes sometidos a procedimientos torácicos que involucran el mediastino. El quilotórax, si no se trata de forma conservadora, puede requerir exploración quirúrgica con ligadura del conducto torácico, pero la identificación del conducto y de posibles fístulas de quilo durante

reintervenciones es frecuentemente difícil debido a cambios posoperatorios en los tejidos (Fig. 6).

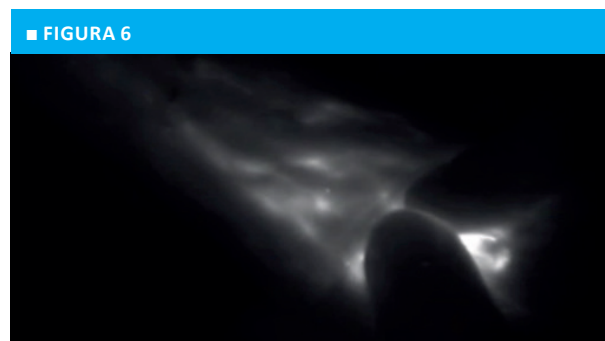
Estrategias previas y limitaciones

Diversas estrategias han sido empleadas para visualizar el conducto torácico y las efusiones quilosas, pero con resultados limitados. Por ejemplo, se han utilizado la linfoscintigrafía con tecnecio-99 (Tc-99) y la resonancia magnética-torácica ductografía, pero ninguna de estas técnicas ha logrado definir adecuadamente el sitio dañado de forma intraoperatoria, lo que limita su utilidad en tiempo real durante la cirugía. Otra estrategia ha sido la administración preoperatoria de comida grasa, ya sea por vía oral o a través de un tubo nasogástrico, para aumentar el flujo de quilo y mejorar la visibilidad del conducto torácico. Aunque esta técnica ha mostrado cierta eficacia en reducir el daño iatrogénico, su reproducibilidad es débil debido a variaciones individuales en la respuesta fisiológica y a la dificultad de estandarizar el procedimiento.

Un estudio relevante publicado en *Surgical Endoscopy* (2017) de Kaburagi y cols. evaluó el uso de ICG en la visualización del conducto torácico en 30 pacientes sometidos a procedimientos torácicos. Los resultados mostraron que el conducto fue identificado con éxito en el 87% de los casos, y se evitó el daño iatrogénico en todos los pacientes en quienes se visualizó claramente, reduciendo la incidencia de quilotórax posoperatorio del 5 al 1% en comparación con un grupo control histórico. Este hallazgo subraya el potencial de la técnica para mejorar la calidad quirúrgica al prevenir complicaciones graves.

Desafíos y preocupaciones en la aplicación de la técnica

A pesar de los avances prometedores, existen varias preocupaciones importantes que limitan la adopción generalizada de la visualización del conducto torácico con ICG y que requieren mayor investigación:



Visualización e identificación del conducto torácico mediante fluorescencia con ICG

- **Estandarización del procedimiento:** la ventana de tiempo para la visualización del conducto torácico varía significativamente entre estudios, oscilando entre 5 y 52 minutos después de la inyección de ICG. Esta variabilidad dificulta la implementación de un protocolo uniforme y puede afectar la planificación quirúrgica.
- **Sitio de inyección y concentración utilizada:** aún no se ha alcanzado consenso sobre el sitio óptimo de inyección (inguinal bilateral o mesenterio del intestino delgado) ni sobre la concentración ideal de ICG. Se necesitan más casos y estudios comparativos para determinar parámetros estandarizados que maximicen la eficacia de la técnica.
- **Número limitado y calidad de los artículos:** la literatura disponible sobre esta técnica es limitada en cantidad y calidad, principalmente debido a la ausencia de cohortes no expuestas como grupos de control en muchos estudios. Esto dificulta la evaluación rigurosa de los beneficios y riesgos asociados con el uso de ICG para este propósito.

Ventajas de la cirugía guiada por fluorescencia

Las ventajas de esta técnica son claras y están respaldadas por la literatura científica. La precisión quirúrgica mejora significativamente, como se evidencia en los estudios mencionados, con tasas de detección de tumores y metástasis que aumentan entre un 20 y un 30%. La reducción de complicaciones es otro beneficio clave, con disminuciones informadas de hasta un 70% en lesiones vasculares y de un 5 a un 2% en complicaciones relacionadas con la perfusión, así como una disminución del quilotórax del 5 al 1% mediante la visualización del conducto torácico. Además, los tiempos quirúrgicos y de hospitalización se reducen, lo que optimiza los recursos hospitalarios y mejora la experiencia del paciente. Por ejemplo, el estudio de Cheny cols. (2021) mostró una reducción de 2 días en la estancia hospitalaria, lo que también impacta positivamente en los costos de atención médica.

Nuevas sustancias fluorescentes para la detección de tumores

El desarrollo de nuevos fluoróforos y agentes fluorescentes dirigidos está revolucionando la detección de tumores en cirugía torácica, al permitir una mayor precisión en la identificación de márgenes tumorales y lesiones pequeñas. Este avance es particularmente relevante en el manejo del cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés), donde la delimitación exacta de los bordes del tumor durante la resección quirúrgica es crucial para reducir el riesgo de recurrencia y mejorar los resultados oncológicos. A continuación, se detallan el impacto y las innovaciones

en este campo, abarcando diferentes enfoques como anticuerpos monoclonales, péptidos fluorescentes y nanopartículas, con ejemplos específicos de cada tecnología.

- **Anticuerpos monoclonales conjugados con fluoróforos:** uno de los avances más prometedores es el uso de anticuerpos monoclonales conjugados con fluoróforos, diseñados para dirigirse específicamente a receptores sobreexpresados en células tumorales, como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Un ejemplo concreto es el uso de cetuximab, un anticuerpo monoclonal anti-EGFR, conjugado con un fluoróforo de infrarrojo cercano como IRDye 800CW. Este agente fluorescente se une selectivamente a las células cancerosas, permitiendo a los cirujanos visualizar los márgenes tumorales con mayor claridad durante procedimientos en tiempo real. Algunos estudios preliminares, como los publicados en Cancer Research (2021), han demostrado que esta tecnología puede mejorar la detección de márgenes tumorales en NSCLC en un 40% en comparación con técnicas tradicionales. Este incremento en la precisión es fundamental para garantizar una resección completa del tumor, minimizando el tejido sano afectado y reduciendo la probabilidad de dejar células malignas residuales. El mecanismo detrás de esta tecnología implica la conjugación de un fluoróforo, como los de la familia de los colorantes cercanos al infrarrojo (NIR), con un anticuerpo monoclonal específico. Durante la cirugía se utiliza un sistema de imagen intraoperatoria que detecta la fluorescencia emitida por el agente, resaltando las áreas tumorales. Aunque los resultados iniciales son alentadores, los desafíos incluyen la necesidad de optimizar la especificidad de los anticuerpos para evitar falsos positivos y garantizar que la señal fluorescente sea lo suficientemente fuerte como para ser detectada incluso en tejidos profundos.
- **Péptidos fluorescentes:** otro enfoque en desarrollo es el uso de péptidos fluorescentes, que son moléculas más pequeñas y con capacidad de penetrar tejidos de manera más eficaz que los anticuerpos monoclonales. Un ejemplo específico es el péptido cRGD (cíclico Arg-Gly-Asp), que se une a integrinas sobreexpresadas en células tumorales y ha sido conjugado con fluoróforos como Cy5.5 para la visualización de tumores. Estos péptidos están diseñados para unirse a marcadores específicos de las células tumorales, y su conjugación con fluoróforos permite la visualización de lesiones pequeñas que podrían pasar inadvertidas con métodos convencionales. Varios ensayos recientes han informado un aumento del 30% en la sensibilidad para detectar lesiones pequeñas en comparación con el verde de indocianina (ICG), un agente fluorescente ampliamente utilizado, pero con limitaciones en términos de especificidad y profundidad de penetración. Los péptidos fluorescentes tienen ventajas adicionales,

como un menor tiempo de eliminación del cuerpo y una menor probabilidad de reacciones inmunológicas en comparación con los anticuerpos. Sin embargo, su desarrollo aún enfrenta obstáculos, como la necesidad de identificar secuencias de péptidos con alta afinidad y especificidad para los marcadores tumorales, así como la optimización de los fluoróforos para maximizar la intensidad de la señal en el espectro del infrarrojo cercano, que es ideal para la imagen intraoperatoria debido a su capacidad de penetrar tejidos.

- **Nanopartículas fluorescentes:** las nanopartículas representan otra área de investigación prometedora en la detección de tumores. Un ejemplo notable lo constituyen las nanopartículas de sílice dopadas con colorantes fluorescentes como FITC (fluoresceína isotiocianato) o conjugadas con péptidos dirigidos, que pueden ser diseñadas para transportar múltiples fluoróforos y agentes dirigidos, aumentando la intensidad de la señal y permitiendo una detección más sensible

de tumores. Además, las nanopartículas pueden ser funcionalizadas para acumularse selectivamente en tejidos tumorales mediante mecanismos como el efecto de permeabilidad y retención mejorada (EPR) o mediante la conjugación con ligandos específicos. Los ensayos preclínicos han mostrado resultados similares a los de los péptidos fluorescentes, con incrementos del 30% en la sensibilidad para lesiones pequeñas frente al ICG. Las nanopartículas también ofrecen la posibilidad de combinar diagnóstico y terapia (teranóstica), al incorporar agentes terapéuticos que pueden ser liberados selectivamente en el sitio del tumor. Un ejemplo es el uso de nanopartículas liposomales cargadas con doxorubicina y fluoróforos NIR para tratar y visualizar simultáneamente tumores en modelos animales. Sin embargo, su traducción a la práctica clínica enfrenta desafíos regulatorios y de seguridad, ya que es necesario garantizar que no sean tóxicas y que se eliminen adecuadamente del cuerpo tras su uso.

Bibliografía

- Ekman M, et al. Near-Infrared Fluorescence Image-Guided Surgery in Esophageal and Gastric Cancer Operations. *Surg Innov.* 2022;29:540-9.
- Jiménez-Lillo J, et al. Performance of Indocyanine-Green Imaging for Sentinel Lymph Node Mapping and Lymph Node Metastasis in Esophageal Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2021;28:4869-77.
- Koyanagi K, et al. Blood flow speed of the gastric conduit assessed by indocyanine green fluorescence: New predictive evaluation of anastomotic leakage after esophagectomy. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e4386.
- Slooter MD, Eshuis WJ, Cuesta MA, et al. Fluorescent imaging using indocyanine green during esophagectomy to prevent surgical morbidity: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2019;11:S755-S765.
- Sposito C, et al. Indocyanine Green Fluorescence-Guided Surgery for Gastrointestinal Tumors: A Systematic Review. *Ann Surg Open.* 2022;3:e190.
- Tamburini N, et al. Application of Indocyanine Green Enhanced Fluorescence in Esophageal Surgery: A Mini Review. *Front Surg.* 2022;9:961856.
- Wang X, et al. Near-infrared fluorescence imaging-guided lymphatic mapping in thoracic esophageal cancer surgery. *Surg Endosc.* 2022;36:3994-4003.

Aplicaciones en cirugía digestiva

Esófago y estómago

La cirugía esófago-gástrica implica procedimientos de alta complejidad, donde la precisión anatómica, la evaluación intraoperatoria de la perfusión tisular y la detección oncológica desempeñan un papel decisivo en los resultados quirúrgicos. En este contexto, la cirugía guiada por fluorescencia (CGF) ha emergido como una herramienta valiosa que permite mejorar la toma de decisiones quirúrgicas en tiempo real. Su aplicación se ha consolidado en dos dominios principales: 1) la evaluación de la perfusión del tubo gástrico durante esofagectomías y 2) el mapeo linfático en cirugía gástrica oncológica. La angiografía fluorescente con verde de indocianina (ICG) ha demostrado reducir significativamente la incidencia de complicaciones graves como la fuga anastomótica, al permitir una visualización objetiva del flujo sanguíneo en el extremo distal del tubo gástrico, donde la irrigación suele ser más vulnerable. Por otro lado, en el tratamiento del cáncer gástrico, la detección intraoperatoria del ganglio centinela mediante inyección peritumoral de ICG ha permitido limitar la extensión de la linfadenectomía en estadios tempranos, con beneficios en la morbilidad y preservación funcional. Esta tecnología, aún en evolución, promete avanzar hacia una cirugía más precisa, personalizada y segura en patología esófago-gástrica.

Evaluación de la perfusión en cirugía esofágica

La fuga anastomótica (FA) luego de la reconstrucción del tránsito intestinal en las esofagectomías sigue siendo una complicación común y, a veces, mortal. La perfusión sanguínea del tubo gástrico (TG) se considera uno de los factores más importantes, aunque otras variables pueden contribuir a su desarrollo. Debido a que la irrigación del TG se realiza a través de una sola arteria, es fundamental garantizar que su extremo distal se perfunda por completo. De hecho, se ha demostrado que la porción distal del estómago tiene una perfusión reducida después de la disección del ligamento gastrocólico y la esqueletización gástrica. Generalmente, la evaluación de la perfusión se basa en un examen visual del color del estómago, las pulsaciones de las arterias y el sangrado del borde de resección. Sin embargo, esta forma de evaluación subjetiva tiene un valor modesto para predecir la FA durante la cirugía gastrointestinal. No existe un enfoque no invasivo, accesible, rentable, objetivo y reproducible para evaluar la viabilidad del sitio anastomótico. La flujometría Doppler láser se ha

utilizado para cuantificar la perfusión sanguínea de los órganos. Sin embargo, debido a sus limitaciones metodológicas intrínsecas, el procedimiento no ha ganado un uso generalizado en la práctica clínica.

El uso de ICG para la evaluación de la perfusión del tubo gástrico antes de la anastomosis se ha descrito como un método seguro en varios estudios. El ICG se puede administrar por vía intravenosa durante la fase de preparación del TG y/o antes de completar la anastomosis en el tórax o el cuello. Se describe una adecuada visualización de la vascularización de la pared gástrica después de 1 minuto, y la visibilidad de la red arterial de la mucosa después de 2 minutos. Además, permite la resección adicional del tubo gástrico si un sector de este se encuentra irrigado de forma inadecuada.

La dosis de ICG suele oscilar entre 1,25 y 2,5 mg por cada bolo. La dosis más baja permite una visualización satisfactoria, pero no es suficiente en algunos casos. Si la señal no es clara, se puede inyectar un bolo adicional de 2,5 mg de ICG después de 15 minutos y realizar otra estimación. Además, aunque las imágenes fluorescentes con ICG son útiles en la evaluación del flujo sanguíneo arterial, es difícil evaluar el drenaje venoso, variable relacionada con las complicaciones anastomóticas tempranas (fugas) y tardías (estenosis).

Diversos estudios abonan la hipótesis de que la angiografía fluorescente con ICG durante la cirugía tiene el potencial de predecir la fuga anastomótica. Zehetner y col. demostraron que la CGF permitió una reducción significativa en la tasa de dehiscencia anastomótica, de 14% en el grupo control a 2% en el grupo guiado por fluorescencia.

En paralelo, la angiografía con ICG en la guía de la reconstrucción esofágica puede motivar un cambio en la estrategia quirúrgica. En una revisión sistemática reciente realizada por Slooter y cols., el 24,5% de los pacientes evaluados tuvieron un cambio de conducta quirúrgica hacia la resección del extremo proximal del tubo gástrico donde la perfusión era inadecuada (siempre que su longitud lo permitiera), la modificación del tipo de anastomosis (de látero-lateral a término-terminal) y la realización de anastomosis vasculares adicionales para mejorar la perfusión arterial o el drenaje venoso de la unión del tubo gástrico con el esófago. La modificación en la estrategia quirúrgica basada en ICG determinó una disminución de la tasa de fuga anastomótica a 6,5%, en comparación con el 20,5% sin angiografía fluorescente. Kumagay y col. en un estudio retrospectivo informaron que un tiempo de perfusión mayor de 90 segundos se asociaba a mayor tasa de FA, y que –al resear áreas con

irrigación deficiente— la tasa de fuga disminuyó al 1,4%.

Uno de los principales desafíos que deben resolverse antes de evaluar el impacto real de esta tecnología en las complicaciones anastomóticas es la falta de un método de medición validado para la señal de fluorescencia que permita estandarizar las mediciones. De hecho, ha habido pocos estudios cuantitativos basados en la medición de la velocidad y/o la intensidad de la fluorescencia del tubo gástrico después de la inyección del tinte.

Ishige y cols. pretendieron evaluar cuantitativamente la fluorescencia del ICG en la cirugía de cáncer de esófago utilizando un programa de *software* que midió la intensidad de la fluorescencia creando una curva de intensidad en el tiempo intentando demostrar que el tiempo transcurrido hasta la intensidad puede predecir mala irrigación del sitio anastomótico del tubo gástrico preparado. Los estudios de Koyanagi y cols. demostraron que una velocidad de flujo de fluorescencia con ICG en la pared del tubo gástrico $< 1,76$ cm/s se identificó como un predictor independiente significativo de fuga anastomótica después de la esofagectomía.

Mapeo linfático en cirugía gástrica

La cirugía guiada por fluorescencia con verde de indocianina ha emergido como una herramienta prometedora en el contexto de la cirugía oncológica gástrica, especialmente en el mapeo linfático y la identificación del ganglio centinela (GC). Esta técnica se fundamenta en la inyección endoscópica peritumoral de ICG, lo que permite su visualización intraoperatoria mediante sistemas ópticos específicos. En casos de adenocarcinoma gástrico en estadio temprano, la detección del GC con ICG presenta una alta sensibilidad diagnóstica (superior al 95% en el estudio multicéntrico publicado en el *Journal of Clinical Oncology* por Kitagawa y cols.), lo que posibilita una resección gástrica limitada y evita linfadenectomías extensas innecesarias, con la consiguiente reducción de la morbilidad quirúrgica y mayor preservación funcional. Un consenso Delphi de expertos recomienda el mapeo linfático con ICG para detección de GC en cáncer gástrico T1 y tumores menores de 4 cm. Sin embargo, reconoce la necesidad de más investigaciones para establecer su uso rutinario.

Por otra parte, en cáncer gástrico avanzado, el uso de ICG mejora significativamente la identificación del número total de ganglios linfáticos recuperados, favoreciendo una estadificación más precisa y potencialmente un mejor control oncológico. Un estudio prospectivo aleatorizado con 258 pacientes realizado por Qui Yue Chen y cols. comparó gastrectomía laparoscópica con linfadenectomía D2 convencional vs. guiada por fluorescencia con ICG. El grupo ICG presentó un rescate de 50,5 ganglios frente a 42,1 en el grupo control. Además, se observaron mejoras significativas en la

supervivencia libre de enfermedad, con tasas de recurrencia de 17,8% en el grupo ICG frente a 31% en el grupo control. No obstante, existen desafíos aún vigentes. La técnica carece de estandarización en cuanto a concentración, volumen y momento de inyección del ICG, y la detección de metástasis ganglionares mediante fluorescencia sigue siendo limitada debido a fenómenos como la obstrucción linfática o la ausencia de captación en ganglios metastásicos. A pesar de estas limitaciones, el mapeo linfático fluorescente con ICG representa una estrategia innovadora en expansión para optimizar la radicalidad quirúrgica en cáncer gástrico, con beneficios potenciales tanto en la selección de la extensión de la resección como en la calidad del vaciamiento ganglionar. Se requieren estudios multicéntricos adicionales para validar su implementación universal.

Otras aplicaciones

La detección de metástasis peritoneales (MP) y la evaluación de márgenes de resección tumoral son otras áreas donde la CGF muestra potencial. Las MP son una evolución común del cáncer gastrointestinal y se asocian con un mal pronóstico. La sensibilidad de las imágenes preoperatorias y la inspección visual intraoperatoria son bajas para detectar nódulos menores de 5 milímetros.

Diferentes estudios han demostrado que la aplicación de ICG conduce a una detección más precisa de MP, lo que permite una mejor estadificación. Por ejemplo, el estudio ICCP, un ensayo prospectivo diseñado para evaluar la precisión diagnóstica de la imagen cuantitativa con ICG en la detección de MP, aborda una de las principales limitaciones de la CGF: la subjetividad en la interpretación de la señal fluorescente. Al proponer un método cuantitativo, los investigadores buscan mejorar la objetividad y la precisión en la detección de la fluorescencia emitida. Los resultados preliminares encontraron que la captación de ICG menor de 100 unidades podría sugerir patología benigna, mientras que una captación mayor es sugestiva de malignidad. Estos valores umbral se asociaron con una sensibilidad del 89% y una especificidad del 85%. La introducción de un método cuantitativo podría reducir la variabilidad interobservador y mejorar la reproducibilidad de los resultados. Sin embargo, es importante tener en cuenta que se trata de un estudio preliminar y se necesitan investigaciones con mayor tamaño muestral para determinar su aplicabilidad.

A pesar de sus beneficios potenciales, la CGF con ICG para detección tumoral tiene limitaciones. La heterogeneidad en las dosis, el momento y las vías de administración dificultan la obtención de conclusiones sólidas. Además, el ICG no se une específicamente al tejido tumoral (lo que puede dar lugar a falsos positivos y falsos negativos) y los tumores ubicados a una

profundidad > 0,8 cm de la superficie de los tejidos pueden no ser detectables.

El desarrollo de agentes fluorescentes dirigidos a tumores específicos es un área prometedora para mejorar la especificidad de la CGF. Varios ensayos clínicos en fase temprana, como el liderado por Hoogstins y cols., utilizando conjugados de ICG con anticuerpos monoclonales dirigidos a HER2, muestran resultados alentadores en la visualización específica de células tumorales en cáncer gástrico HER2 positivo.

Hígado

La cirugía hepática ha experimentado una evolución notable en las últimas décadas, impulsada por los avances en abordajes mínimamente invasivos, imagenología intraoperatoria y nuevas tecnologías de navegación quirúrgica. En este contexto, la cirugía guiada por fluorescencia mediante la administración de verde de indocianina (ICG), ha emergido como una herramienta innovadora que permite una visualización en tiempo real de estructuras anatómicas y lesiones tumorales, aportando una valiosa ayuda para mejorar la precisión y los resultados oncológicos en resecciones hepáticas. El ICG es un colorante hidrosoluble que, tras su administración intravenosa, se une a proteínas plasmáticas y es captado selectivamente por los hepatocitos; posteriormente es excretado por vía biliar sin sufrir metabolismo. Su espectro de emisión en el infrarrojo cercano (NIR) le confiere la capacidad de atravesar varios milímetros de tejido, permitiendo la obtención de imágenes que, integradas con sistemas de visión quirúrgica especializados, facilitan la identificación de tumores hepáticos, estructuras vasculares y el árbol biliar. Las aplicaciones de la fluorescencia en cirugía hepática pueden dividirse en dos grandes categorías: a) detección de tumores hepáticos y evaluación de márgenes quirúrgicos y b) guía anatómica en la planificación y ejecución de resecciones hepáticas segmentarias o mayores. A continuación, se desarrollan ambas aplicaciones con un análisis detallado de la evidencia científica disponible, incluyendo los principales ensayos clínicos y estudios comparativos que sustentan su uso clínico (Fig. 7).

Tumores y márgenes quirúrgicos

La acumulación selectiva de ICG en tejido tumoral hepático es resultado de alteraciones funcionales en los hepatocitos neoplásicos, particularmente en lo que respecta al transporte y excreción biliar. Esta característica permite la diferenciación entre tejido tumoral y parénquima sano mediante visualización en el espectro infrarrojo cercano. En el caso de hepatocarcinoma (CHC) se ha observado una captación homogé-

nea del ICG en tumores bien diferenciados, mientras que en lesiones menos diferenciadas o en metástasis hepáticas de cáncer colorrectal (MHCC), el patrón fluorescente más común es periférico, formando un halo brillante que rodea la lesión (patrón en anillo), fenómeno atribuido a la compresión del parénquima hepático circundante. Independientemente del patrón de captación, la sensibilidad diagnóstica de esta técnica es elevada, especialmente para lesiones superficiales, con una profundidad de penetración estimada entre 6 y 8 mm. La dosis estándar varía entre 0,25 y 0,5 mg/kg, administrada entre 24 y 72 horas antes del procedimiento. Un intervalo menor de 24 horas puede generar una fluorescencia hepática difusa que dificulta el contraste con las lesiones. En pacientes con enfermedad hepática avanzada, puede ser necesaria una reducción de la dosis o ampliación del intervalo para mejorar la relación señal-ruido.

Un estudio de Ishizawa y cols. evaluó a 190 pacientes sometidos a resección hepática por tumores malignos, administrando ICG 24 a 48 horas antes de la cirugía. Se logró detectar fluorescencia tumoral en el 98% de hepatocarcinomas y en el 80% de las metástasis colorrectales, con detección de lesiones adicionales no identificadas preoperatoriamente en el 16% de los casos. Por su parte, Boogerd y cols. publicaron una serie de 44 pacientes con metástasis hepáticas colorrectales. En 15 pacientes (34%), se identificaron lesiones fluorescentes no visibles en imágenes preoperatorias ni durante la inspección directa intraoperatoria, lo cual modificó el plan quirúrgico en tiempo real.

Piccolo y cols. llevaron a cabo un estudio prospectivo comparando la sensibilidad diagnóstica de la fluorescencia con ICG frente a métodos convencionales como la luz blanca y la ecografía intraoperatoria. La imagen fluorescente presentó una sensibilidad del



Identificación y resección guiada por fluorescencia de hepatocarcinoma

93% y una especificidad del 100% para la detección de lesiones superficiales, convirtiéndose en la modalidad de mayor rendimiento diagnóstico en este contexto.

Pese a sus virtudes, esta tecnología presenta algunas limitaciones. Su baja penetración tisular impide la detección de lesiones profundas, y su falta de especificidad puede inducir falsos positivos en zonas de fibrosis, regeneración o inflamación hepática. Para superar estas limitaciones se han desarrollado sondas fluorescentes tumor-específicas, como aquellas basadas en anticuerpos monoclonales o enzimáticamente activadas. Kobayashi y cols., en un estudio preclínico, validaron una sonda activada por catepsina que incrementa la especificidad para tejido tumoral hepático, abriendo la puerta a una nueva generación de fluoróforos dirigidos.

Por otra parte, las diferencias de captación y excreción de ICG entre tejido hepático sano y tejido tumoral permite evaluar la carga oncológica de los márgenes de resección. En este sentido, el estudio multicéntrico de Achterberg y cols. demostró una correlación estadísticamente significativa entre los márgenes quirúrgicos fluorescentes y los márgenes histológicos, con un valor predictivo negativo para R1 de 92% si la fluorescencia es negativa en el margen de resección. Este hallazgo respalda el uso de la fluorescencia como una herramienta fiable para confirmar la integridad oncológica de la resección.

El ensayo MIMIC (*Minimally Invasive Indocyanine-Guided Metastectomy in Patients with Colorectal Liver Metastases*) fue un estudio prospectivo multicéntrico de un solo brazo diseñado para investigar la precisión diagnóstica de la evaluación del margen de resección en tiempo real y la asociación con los resultados oncológicos en la cirugía de MHCC. Se encontró que la utilización de fluorescencia con ICG se asoció con un aumento en la tasa de resección R0. La ausencia de fluorescencia en el plano de transección del parénquima predijo con gran precisión una resección con margen negativo. Además, la evaluación de la fluorescencia en tiempo real del borde de resección brindó la oportunidad de realizar una nueva resección directa en pacientes con una muestra positiva para fluorescencia, lo que en última instancia aumentó las tasas de resección radical. Para evaluar la precisión diagnóstica de la cirugía guiada por fluorescencia con ICG se analizaron la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) para la detección de márgenes tumorales positivos. La fluorescencia con ICG para la evaluación intraoperatoria del margen tumoral condujo a una sensibilidad y especificidad del 60% y 90%, respectivamente. El VPP (presencia de señal de fluorescencia ICG para una resección R1) fue del 54%, mientras que el VPN (ausencia de fluorescencia ICG para una resección R0) fue del 92%. El uso de la fluorescencia ICG se asoció con un cambio en el manejo quirúrgico en 56 (27,9%) de 201 pacientes.

Durante 56 (17,7%) de 316 resecciones, el cirujano adaptó el plano de resección basándose en la fluorescencia para aumentar el margen de resección. En 27 resecciones (8,5%) se resecó tejido adicional. Se resecó un total de 38 lesiones adicionales positivas para fluorescencia sospechosas de ser MHCC ocultas en 29 pacientes, de las cuales 26 (68,4%) se confirmaron como MHCC después de la evaluación histopatológica.

La persistencia de fluorescencia en el lecho quirúrgico o en el borde de la pieza quirúrgica sugiere la presencia de células tumorales residuales, lo que podría aumentar el riesgo de recurrencia local y resultados oncológicos deficientes. Este estudio prospectivo apoya la incorporación de la fluorescencia con ICG en la práctica quirúrgica para la resección de MHCC, con el objetivo de mejorar la precisión de la evaluación de los márgenes y reducir la incidencia de resecciones R1. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la interpretación de los patrones de fluorescencia requiere experiencia y debe complementarse con otras modalidades de imagen y evaluación histopatológica para optimizar la estadificación intraoperatoria y guiar las decisiones quirúrgicas.

Guía anatómica para resecciones hepáticas

Además de su valor oncológico, la fluorescencia con ICG ha revolucionado la planificación y ejecución de resecciones hepáticas segmentarias, permitiendo una identificación precisa de territorios portales y una delimitación clara de los segmentos. Esta utilidad anatómica es especialmente valiosa para hepatectomías anatómicas mayores o preservadoras de parénquima, ya que permite identificar zonas isquémicas, la vascularización intrahepática y la anatomía biliar, o en pacientes que requieren cirugías repetidas, donde las referencias anatómicas habituales pueden estar distorsionadas. Se han descrito dos técnicas principales de tinción hepática con ICG. La técnica de tinción positiva implica la inyección selectiva de ICG bajo guía ecográfica en la rama portal correspondiente al segmento para reseccionar, generando una fluorescencia directa del territorio diana. En contraste, la técnica de tinción negativa se basa en la oclusión temporal del pedículo portal del segmento para reseccionar, seguida de la administración sistémica intravenosa (IV) de ICG. De este modo, el parénquima irrigado fluoresce intensamente, mientras que el segmento isquémico permanece oscuro, proporcionando una visualización clara del límite anatómico.

En el contexto de la cirugía mínimamente invasiva, la utilidad de la resección hepática guiada por fluorescencia es aún más evidente. Cheny cols. informaron una serie de pacientes sometidos a hepatectomía laparoscópica asistida por fluorescencia, en los cuales se documentó una reducción significativa en el tiempo operatorio, pérdida sanguínea, duración de la

estancia hospitalaria y tasa de complicaciones posoperatorias. Ese estudio resaltó además la facilidad de integración de la tecnología NIR en plataformas robóticas, donde el campo quirúrgico restringido y la ausencia de retroalimentación táctil limitan la percepción del cirujano. Kawaguchi y cols. realizaron 20 segmentectomías hepáticas laparoscópicas con guía fluorescente, obteniendo una precisión de localización segmentaria superior al 90%, con márgenes libres en todos los casos y sin complicaciones mayores. Jianxi y cols. realizaron una comparación entre hepatectomías laparoscópicas guiadas por fluorescencia y técnicas convencionales en pacientes con CHC. Los resultados mostraron una reducción significativa en la pérdida sanguínea, duración de la intervención quirúrgica y tasa de complicaciones posoperatorias en el grupo guiado por ICG, sin comprometer los márgenes oncológicos. En relación con tumores hepáticos neuroendocrinos, Wang y cols. evaluaron el impacto de la fluorescencia en la preservación parenquimatosa. En una cohorte prospectiva de pacientes con metástasis de tumores neuroendocrinos, observaron que la guía fluorescente permitió reducir el volumen hepático reseado, aumentando la proporción de resecciones R0 y reduciendo complicaciones posoperatorias vinculadas a insuficiencia hepática residual.

En el contexto del trasplante hepático, la fluorescencia cumple múltiples funciones. Lwin y cols. describieron su uso para la evaluación de la perfusión del injerto hepático, la verificación anatómica de la vía biliar, la detección de zonas isquémicas con riesgo de necrosis y la identificación de complicaciones vasculares, como trombosis portal o arterial. Además, esta herramienta permite validar la viabilidad del injerto antes de su implante definitivo. En procedimientos de resección hepática en donantes vivos, la fluorescencia ha sido utilizada para confirmar la anatomía vascular y biliar del segmento hepático para extraer, reduciendo el riesgo de lesión a estructuras vitales y optimizando la seguridad del procedimiento tanto para el donante como para el receptor.

Diversos autores han propuesto el uso combinado de fluorescencia y navegación tridimensional basada en imágenes de tomografía computarizada o resonancia magnética, generando modelos virtuales que pueden integrarse con la imagen fluorescente intraoperatoria. Esta fusión de tecnologías permite una planificación quirúrgica más precisa y una ejecución más segura, minimizando el riesgo de complicaciones y maximizando la preservación del parénquima hepático funcional. Yao y cols. desarrollaron una técnica de fusión de imagen que combina la visión fluorescente con la reconstrucción tridimensional del hígado a partir de imágenes preoperatorias. Esta técnica se aplicó en pacientes con CHC sometidos a hepatectomía derecha, y permitió resecciones más precisas, con márgenes oncológicamente seguros en un mayor porcentaje en comparación con el grupo control.

Vía biliar y páncreas

Las enfermedades bilopancreáticas representan un grupo de patologías de alta complejidad quirúrgica, donde la visualización precisa de las estructuras anatómicas y la identificación de lesiones tumorales son fundamentales para optimizar los resultados clínicos. En este escenario, la CGF ha adquirido un papel cada vez más relevante, especialmente en dos aplicaciones clave: la colangiografía fluorescente (CF) en colecistectomías laparoscópicas y la fluorescencia en cirugía pancreática oncológica. La CF con verde de indocianina (ICG) permite una delineación en tiempo real y sin necesidad de contraste radiológico del árbol biliar extrahepático, facilitando la identificación temprana de estructuras críticas como el conducto cístico y el colédoco, aun en presencia de inflamación o variaciones anatómicas. En cirugía pancreática, la CGF ha mostrado utilidad tanto en la localización de tumores neuroendocrinos altamente vascularizados, como en la evaluación de la perfusión del remanente pancreático tras pancreatetectomías. La posibilidad de detectar lesiones ocultas, evaluar márgenes quirúrgicos y adaptar la técnica según la señal fluorescente ha contribuido a mejorar la radicalidad oncológica y reducir complicaciones como la fístula pancreática. Aunque su aplicación en adenocarcinomas ductales aún presenta desafíos debido a su hipovascularización, el desarrollo de fluoróforos tumor-específicos podría ampliar su aplicabilidad.

Colangiografía fluorescente en cirugía biliar

La colecistectomía laparoscópica (CL) es uno de los procedimientos quirúrgicos más realizados en el mundo. La lesión iatrogénica de la vía biliar continúa siendo una de las complicaciones más graves de la CL, con una incidencia que oscila entre el 0,3 y el 0,7% y un impacto significativo en la morbilidad, calidad de vida y costos sanitarios. En este contexto, la identificación segura de la anatomía biliar es clave. La colangiografía fluorescente con verde de indocianina (ICG) ha surgido como una técnica innovadora, no invasiva y segura para facilitar la visualización intraoperatoria del árbol biliar en tiempo real. El ICG es un fluoróforo hidrosoluble que, una vez administrado por vía intravenosa, se une a las proteínas plasmáticas y se excreta exclusivamente por vía hepatobiliar, permitiendo su acumulación en la bilis y su visualización mediante cámaras de infrarrojo cercano (NIR). El verde de indocianina puede administrarse entre 30 minutos y hasta 24 horas antes del procedimiento, permitiendo flexibilidad operativa. La dosis más utilizada es de 2,5 a 5 mg diluidos en 10 mL de solución fisiológica.

Diversos estudios han demostrado que esta técnica puede identificar de manera fiable el conducto cístico, hepático común y colédoco antes de cualquier

disección significativa del triángulo de Calot, incluso en presencia de inflamación o variaciones anatómicas (Fig.8).

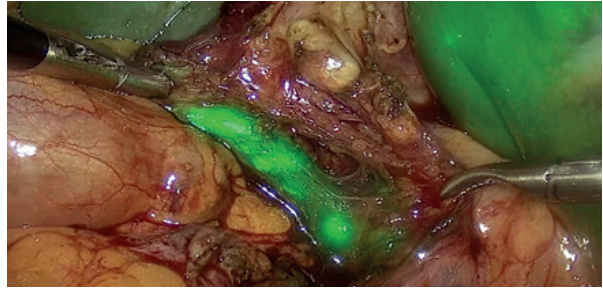
Ishizawa y cols. fueron pioneros en demostrar que la CF con ICG permite la visualización de la vía biliar extrahepática en tiempo real y con mínima disección. Ofrece una alternativa a la colangiografía intraoperatoria, delineando de forma no invasiva las estructuras biliares críticas del hilo hepático, eliminando la necesidad de punción del conducto cístico y la exposición a la radiación.

En un ensayo multicéntrico aleatorizado donde participó el Hospital de Clínicas de Buenos Aires se comparó la colangiografía fluorescente versus la visualización con luz blanca convencional durante colecistectomías laparoscópicas. El objetivo principal del estudio fue determinar si la fluorescencia aumenta la tasa de detección de estructuras biliares extrahepáticas. Antes de la disección, las tasas de detección fueron significativamente superiores en el grupo de fluorescencia para las siete estructuras biliares evaluadas: conducto cístico (CC), conducto hepático derecho (CHD), conducto hepático común (CHC), conducto colédoco, unión cístico-coledociana, unión cístico-vesicular y conductos accesorios. Después de la disección se observaron diferencias similares entre los grupos para todas las estructuras. El índice de masa corporal elevado se asoció con una reducción en la detección de la mayoría de las estructuras en ambos grupos, especialmente antes de la disección. La inflamación también afectó la detección de algunas estructuras. El estudio concluyó que la fluorescencia con ICG es estadísticamente superior a la luz blanca convencional para visualizar estructuras biliares extrahepáticas durante la CL y marcó el inicio de estandarizar su uso rutinario en colecistectomías laparoscópicas.

La obesidad es un factor que puede limitar la penetración del ICG, dificultando la visualización de las estructuras anatómicas. La ictericia también puede afectar la fluorescencia. La bilirrubina puede absorber la luz emitida por el ICG, dificultando la visualización de las estructuras biliares. Además, existen otros factores que pueden deteriorar la calidad de la imagen, como la concentración del ICG, el tiempo transcurrido desde la inyección, el tipo de equipo utilizado y la presencia de sangre en el campo quirúrgico. Para mitigar el impacto de estos factores es importante optimizar la técnica de administración del ICG, ajustar la dosis y el tiempo de inyección según las características del paciente.

Un estudio de cohorte publicado por Kumara y cols. investigó la eficacia de la CF con ICG para mejorar la visualización de la anatomía biliar durante la colecistectomía laparoscópica. Los resultados revelaron mejoras significativas en la identificación de puntos de referencia biliares clave tras el uso intraoperatorio de ICG. El estudio demostró que la visualización de la unión del conducto cístico y el conducto colédoco aumentó del 6% bajo luz visible al 88% con fluorescencia

■ FIGURA 8



Visión crítica de seguridad durante colangiografía fluorescente mediada por ICG en colecistectomía laparoscópica

antes de la disección, y del 54 al 100% luego de la disección ($p < 0,001$). En el contexto de la colecistitis aguda, donde la anatomía biliar puede estar distorsionada debido a la inflamación, el ICG demostró ser particularmente valioso. En pacientes con colecistitis aguda, la unión cístico-coledociana no pudo definirse antes de la disección bajo luz visible. Sin embargo, la visualización aumentó al 80% con la CF, y las tasas posdisección aumentaron del 52 al 100% ($p < 0,001$).

Estos hallazgos sugieren que el uso de ICG durante la CL puede facilitar la identificación temprana de estructuras críticas en situaciones donde la anatomía es difícil de interpretar aun antes de comenzar la disección. Además, respaldan la idea de que la identificación precisa de la anatomía con guía fluorescente reduce el tiempo operatorio, la tasa de conversión a cirugía abierta y las posibilidades de lesión inadvertida de la vía biliar.

Algunos estudios como los de Pesce y Lim han propuesto la inclusión de la CF en forma sistemática como estrategia de seguridad quirúrgica en la CL. Incluso se ha sugerido su incorporación como herramienta educativa para cirujanos en formación, dada su capacidad para mejorar la orientación anatómica.

Podemos concluir que la colangiografía fluorescente con ICG representa un avance significativo en cirugía biliar segura, proporcionando una visualización anatómica dinámica, no invasiva y sin exposición a radiación. Aunque aún no ha sido adoptada universalmente, la creciente evidencia sugiere que podría convertirse en un estándar de cuidado en colecistectomías laparoscópicas electivas y de urgencia.

Aplicaciones en cirugía pancreática

La cirugía pancreática representa uno de los mayores desafíos técnicos en el campo de la cirugía gastrointestinal, tanto por la complejidad anatómica de la glándula como por el elevado riesgo de complicaciones posoperatorias, especialmente en procedimientos oncológicos. En este contexto, la cirugía guiada por fluorescencia ha emergido como una herramienta prometedora para mejorar la precisión quirúrgica y

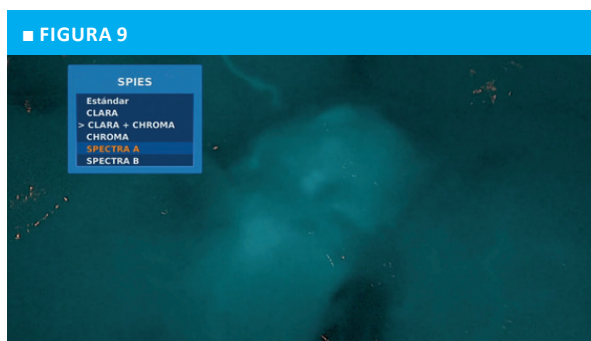
los resultados clínicos. El uso de agentes fluorescentes como el verde de indocianina (ICG) permite la evaluación en tiempo real de la perfusión tisular, la identificación de estructuras anatómicas críticas, la detección de lesiones tumorales y la evaluación de los márgenes quirúrgicos (Fig. 9).

Diversos estudios han explorado la aplicación de la cirugía guiada por fluorescencia en la resección de tumores pancreáticos. En tumores neuroendocrinos (TNE), cuya alta vascularización favorece la captación de ICG, se ha observado una mayor sensibilidad en la identificación intraoperatoria en comparación con los métodos convencionales de inspección visual y palpación. Shirakawa y cols. demostraron que el uso de fluorescencia en TNE permitió una identificación más precisa de los márgenes tumorales y una resección más segura, sin necesidad de recurrir a múltiples biopsias intraoperatorias. Sin embargo, en adenocarcinomas ductales, que tienden a ser hipovascularizados, la captación de ICG es menor, lo que limita parcialmente su utilidad. En estos casos, la combinación con otras herramientas como la ecografía intraoperatoria puede mejorar la sensibilidad.

Un metanálisis realizado por Liberale y cols. concluyó que la cirugía guiada por fluorescencia mejora la tasa de márgenes negativos (R0) en resecciones pancreáticas oncológicas en comparación con la cirugía convencional, aunque los resultados requieren estudios adicionales para evaluar su impacto en la supervivencia global. Resultados similares fueron reportados por Chen y cols., quienes evaluaron el uso de ICG en 92 pacientes con cáncer pancreático y observaron un aumento significativo en la precisión de resección y una disminución en el tiempo operatorio promedio.

Mitsuhashi y cols. describieron el uso de ICG para la detección de metástasis hepáticas ocultas no visibles mediante tomografía computarizada o resonancia magnética preoperatoria. En su estudio, se identificaron nuevas lesiones en el 25% de los pacientes evaluados, modificando sustancialmente la planificación quirúrgica y evitando resecciones innecesarias en casos de enfermedad diseminada. Kitai y cols. demostraron que la fluorescencia podría facilitar la detección de micrometástasis no visibles con métodos convencionales, reforzando el valor diagnóstico complementario de esta técnica.

Otro campo de aplicación relevante es la evaluación de la perfusión del remanente pancreático, especialmente en pancreatectomías distales. La adecuada perfusión de la línea de sección pancreática es crítica para reducir el riesgo de fístula pancreática posoperatoria, una de las principales complicaciones asociadas a este tipo de cirugía. Hashimoto y cols. evaluaron la perfusión del tejido pancreático utilizando ICG tras pancreatectomía distal y observaron una correlación significativa entre la mala perfusión del borde de sección pancreática y la incidencia de fístula. Esta observación



Evaluación intraoperatoria mediante CGF de insulinoma pancreático

sugiere que la identificación de zonas mal perfundidas podría guiar la resección adicional o modificar la técnica de cierre pancreático.

Respecto de los aspectos técnicos, la dosis y el momento de administración de ICG dependen del objetivo de la fluorescencia. Para evaluar perfusión tisular debe administrarse en bolo intravenoso en forma intraoperatoria, mientras que la administración de ICG 24 horas antes de la cirugía permite una mejor acumulación en el tejido neoplásico, mejorando el contraste entre tumores sólidos pancreáticos y el parénquima glandular sano. La dosis oscila entre 2,5 y 5 mg por inyección, ajustada al peso corporal y al objetivo de visualización.

Existen limitaciones técnicas inherentes al uso de fluorescencia. La fibrosis pancreática, frecuente en pacientes con antecedentes de pancreatitis crónica o tras quimioterapia neoadyuvante, puede interferir en la captación de ICG, dificultando la evaluación precisa de los márgenes. Asimismo, algunos factores como la obesidad, la profundidad de la lesión y la presencia de sangre o bilis en el campo quirúrgico pueden atenuar la señal fluorescente y limitar su interpretación. No obstante, nuevas tecnologías como cámaras de alta sensibilidad, sistemas híbridos de imagen y *software* de realce digital están siendo desarrolladas para superar estas barreras.

Finalmente, las perspectivas futuras son alentadoras. Se están investigando nuevos agentes fluoróforos con mayor especificidad tumoral. Se están estudiando conjugados de ICG con anticuerpos monoclonales dirigidos contra antígenos tumorales específicos, como el CA19-9, altamente expresado en adenocarcinomas pancreáticos.

En modelos preclínicos, la combinación de cirugía guiada por fluorescencia (CGF) con terapias adyuvantes ha mostrado resultados alentadores. Por ejemplo, un estudio en un modelo murino ortotópico de cáncer pancreático demostró que la combinación de CGF con fotonmunoterapia (FIT) utilizando un anticuerpo específico conjugado con un fluoróforo redujo significativamente la tasa de recurrencia tumoral y el peso total del tumor recurrente en comparación con la cirugía sola.

A pesar de los avances, aún no existen guías clínicas internacionales que establezcan el uso de la fluorescencia en cirugía pancreática. Sin embargo, sociedades como la International Society for Fluorescence Guided Surgery (ISFGS) y la European Association for Endoscopic Surgery (EAES) han emitido recomendaciones favorables para su utilización en procedimientos pancreáticos complejos, especialmente dentro de protocolos de investigación o en centros de referencia con experiencia en su manejo.

En conclusión, la cirugía guiada por fluorescencia representa una herramienta innovadora y en evolución que puede mejorar tanto la precisión oncológica como la seguridad reconstructiva en cirugía pancreática. Su incorporación racional y progresiva, respaldada por evidencia científica puede significar un avance sustancial en la calidad de la cirugía pancreática moderna.

Colon y recto

La cirugía colorrectal se ha beneficiado significativamente de los avances tecnológicos, y la cirugía guiada por fluorescencia con ICG es una de las herramientas más prometedoras. Esta técnica ha ampliado su campo de aplicación en procedimientos colorrectales, no solo como método para evaluar la perfusión tisular en anastomosis, sino también en la planificación de linfadenectomías, localización tumoral y preservación de estructuras críticas. Su aplicación ha sido relacionada con la reducción de la tasa de fuga anastomótica, complicación temida asociada a alta morbilidad, debido a una evaluación objetiva y en tiempo real de la irrigación del muñón intestinal. Asimismo, la fluorescencia ha sido incorporada al mapeo linfático en cáncer colorrectal temprano, guiando resecciones más precisas y contribuyendo a una estadificación más fiable. Su uso en la identificación de ganglios centinela, a través de la inyección endoscópica peritumoral de ICG, ha permitido una resección mesentérica más dirigida. En conjunto, la CGF en cirugía colorrectal representa una estrategia en expansión que mejora la precisión quirúrgica, minimiza complicaciones y podría redefinir los estándares técnicos en la cirugía oncológica del colon y recto.

Evaluación de la perfusión en anastomosis colónicas

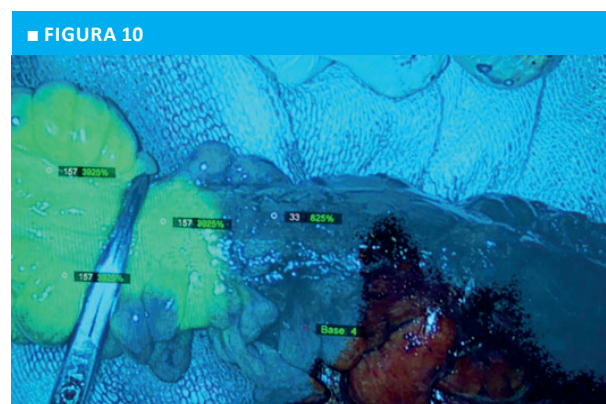
La evaluación de la perfusión de la anastomosis es un paso crucial durante las resecciones colorrectales. Tradicionalmente, la evaluación de la viabilidad de los tejidos se basa en la inspección visual del cirujano, considerando el color y el sangrado en los bordes de los muñones intestinales, o la detección del pulso arterial. Estos métodos son subjetivos y de baja precisión. En los

últimos años, el uso de la angiografía fluorescente con verde de indocianina (AF-ICG) se ha propuesto como un método objetivo para evaluar la perfusión del intestino, antes y después de la confección de la anastomosis, con el fin de reducir el riesgo de fuga anastomótica (FA), complicación temida y a menudo relacionada con un suministro de sangre inadecuado en los muñones intestinales (Fig. 10).

Las fístulas anastomóticas son actualmente una complicación importante y temida en la cirugía colorrectal, con tasas de incidencia de hasta el 19%. La angiografía con ICG ofrece una evaluación objetiva de la perfusión antes y después de la creación de la anastomosis. La técnica permite la visualización en tiempo real del flujo sanguíneo, ayudando a los cirujanos a identificar áreas de perfusión inadecuada y a tomar decisiones sobre la ubicación óptima de la anastomosis.

Después de la inyección de ICG, la perfusión vascular se observa mediante un sistema de cámara NIR (Near infrared) en segundos a minutos. Si se detecta una emisión uniforme de luz fluorescente y se demarca una línea de transición clara, la transección intestinal se realiza bajo guía fluorescente. Si se determina que la perfusión vascular es deficiente, la línea de transección del intestino se reubica en una zona con buena perfusión vascular.

Un reciente metanálisis publicado en *Surgical Endoscopy* en 2022 evaluó el impacto del cambio en el plan quirúrgico basado en la AF-ICG en las tasas de fuga anastomótica en cirugía colorrectal. El estudio buscó determinar si la fluorescencia, al influir en la estrategia quirúrgica, podría reducir la incidencia de esta complicación posoperatoria. Los resultados revelaron que la tasa media de cambio en el plan quirúrgico debido a las imágenes con ICG fue del 9,6% (índice de confiabilidad [IC] del 95%=7,3-11,8). Este hallazgo sugiere que, en aproximadamente uno de cada diez casos, la información proporcionada por la fluorescencia llevó a los cirujanos a modificar su enfoque quirúrgico planificado inicialmente. Los cambios en el plan quirúrgico podrían incluir la resección de tejido con perfusión inadecuada,



Evaluación de viabilidad de segmento colónico mediante angiografía fluorescente por ICG

la modificación del sitio de la anastomosis o la implementación de técnicas para mejorar la perfusión en el área anastomótica. Además de la tasa de cambio en el plan quirúrgico, el metanálisis también encontró que el uso de ICG se asoció con probabilidades significativamente menores de fuga anastomótica (razón de probabilidad del 0,52; IC del 95%:0,304-0,98). El estudio multicéntrico prospectivo PILLAR II, evaluó la eficacia del estudio de perfusión con ICG en la reducción de la FA en pacientes sometidos a resección anterior baja laparoscópica. Informó tasas de fuga de 1,4 %. Además, en el 8% de los casos se modificó el sitio anastomótico.

Otro metanálisis evaluó el impacto de la angiografía con ICG en los resultados de la resección colorrectal. Incluyó datos combinados de dos ensayos controlados aleatorizados (ECA) anteriores y siete estudios no aleatorizados, proporcionando un análisis exhaustivo de la evidencia disponible sobre el tema. Se analizaron los datos de un total de 1330 pacientes, de los cuales 862 fueron asignados al grupo ICG y 468 al grupo de control. El objetivo principal del estudio fue determinar si la AF-ICG podría reducir la incidencia de fuga anastomótica en cirugía colorrectal. Los resultados revelaron que la incidencia de FA fue significativamente menor en el grupo ICG que en el grupo de control (4,2% vs. 11,3%, respectivamente), con lo que la angiografía fluorescente con ICG redujo las probabilidades de FA en un 89,7%.

Uno de los principales inconvenientes es que la evaluación de la perfusión con ICG puede tener diferencias interobservador. La investigación futura podría centrarse en el desarrollo de un *software* óptimo para la evaluación validada, cuantificable y reproducible de la perfusión.

Un estudio investigó el momento y la distancia óptimos para evaluar la perfusión con ICG en la cirugía colorrectal, utilizando mediciones cuantitativas obtenidas con el programa SERGREEN (MATLAB-2014b *software* tool®; MathWorks [Natick, MA]). El estudio buscó determinar los parámetros ideales para la evaluación de la perfusión que pudieran traducirse en una mejor toma de decisiones intraoperatorias y, en última instancia, en la reducción de la incidencia de fugas anastomóticas. Los resultados indicaron que la distancia óptima entre la cámara y el colon para evaluar la perfusión es de 5 cm, y el tiempo óptimo para la evaluación es de 1,5 a 3,5 minutos luego de la infusión intravenosa del ICG.

Mapeo linfático en cirugía colorrectal

El cáncer colorrectal se disemina desde la mucosa hacia la submucosa, donde toma contacto con la red linfática y puede afectar ganglios regionales. Por lo tanto, la estadificación ganglionar es crucial, y la extirpación de todos los ganglios linfáticos potencialmente involucrados es obligatoria. Las limitaciones de las

estrategias actuales de linfadenectomía guiadas por puntos de referencia anatómicos han derivado en tasas subóptimas de recurrencia local.

Soares y cols. fueron pioneros en informar una técnica que consiste en inyectar 10 mg de ICG diluidos en solución fisiológica estéril en cuatro puntos alrededor del tumor por vía endoscópica. Después de 30 a 40 minutos luego de la inyección, se utiliza una cámara de infrarrojo cercano (NIR) para identificar los ganglios linfáticos resaltados por la fluorescencia, guiando los límites mesentéricos de la resección. Demostraron que el mapeo de ganglios linfáticos guiado por fluorescencia es factible y seguro.

Otro estudio retrospectivo investigó la eficacia del tatuaje colonoscópico preoperatorio (TCP) con ICG en la cosecha adecuada de ganglios linfáticos en el cáncer colorrectal. Se analizó un total de 1079 pacientes sometidos a resección quirúrgica divididos en un grupo de TCP y un grupo de no TCP, evaluando el número de ganglios y la adecuación de la linfadenectomía según la localización y el estadio del tumor. Los resultados indicaron que el TCP con ICG mejoró eficazmente la linfadenectomía en el cáncer colorrectal temprano (estadio T1). Aunque no se encontraron diferencias significativas según la localización del tumor, el grupo de tatuaje mostró una linfadenectomía más adecuada en el grupo guiado por fluorescencia en cáncer rectal que en cáncer de colon. Además, informaron que el rendimiento adecuado de ganglios linfáticos en los cánceres colorectales tempranos no arrojó los mismos resultados para los estadios más avanzados. Este resultado puede explicarse porque los ganglios linfáticos con infiltración metastásica no muestran ninguna fluorescencia, mientras que el 80% de los ganglios linfáticos no ocupados eran visibles con las imágenes con ICG.

Esto podría ser una limitación para el mapeo linfático y la planificación estratégica de la cirugía, ya que la metástasis tumoral podría silenciar los ganglios linfáticos que deben incluirse en la muestra reseçada.

Se puede concluir entonces que el mapeo linfático con ICG en cirugía de cáncer colorrectal permite visualizar el flujo linfático y modificar la resección mesentérica y la ligadura de vasos en algunos pacientes. Sin embargo, los ganglios linfáticos metastásicos pueden no mostrar fluorescencia, lo que podría ser una desventaja en la planificación quirúrgica. La imagen con ICG del flujo linfático es eficaz en cáncer colorrectal temprano, pero no en etapas avanzadas (Fig. 11).

Otras aplicaciones

La CGF ha demostrado ser útil en la localización de tumores colorrectales, especialmente en la cirugía laparoscópica, donde la palpación y la visualización directa pueden ser limitadas. La inyección preoperatoria de ICG cerca del tumor por vía endoscópica permite a

los cirujanos identificar la lesión durante la cirugía mediante la visualización de la fluorescencia. Además, se han desarrollado clips fluorescentes que se colocan cerca del tumor mediante colonoscopia y que pueden detectarse fácilmente durante la cirugía, lo que facilita la localización del tumor y la orientación de la resección.

En el cáncer rectal localmente avanzado (CRLA), la imagen de fluorescencia guiada por ICG tiene el potencial de evaluar el estado del margen de resección circunferencial (MRC). En un estudio de fluorescencia en mesorrecto realizado por de Jongh y cols. observaron intensidades de fluorescencia significativamente mayores en las áreas tumorales que en el tejido no tumoral circundante (razón de tumor a tejido circundante de $4,7 \pm 2,5$). Se calculó un valor de corte óptimo de intensidad de fluorescencia media (IFM) de 5775 utilizando la estadística J de Youden ($J=0,77$), con una sensibilidad del 96,19% y una especificidad del 80,39%. Estos hallazgos resaltan el potencial de la fluorescencia para mejorar la precisión de la resección oncológica y reducir el riesgo de recurrencia local.

En la cirugía transanal total mesorrectal

(TaTME), la CGF se ha utilizado para visualizar la uretra masculina mediante la instilación de ICG mezclado con un gel en la uretra o mediante el uso de un catéter de Foley recubierto de ICG-silicona. Para la visualización de los uréteres, se puede inyectar ICG a través de un *stent* ureteral insertado por medio de cistoscopia, lo que permite a los cirujanos identificar y evitar lesiones ureterales durante la disección del colon o el recto.

La CGF también se ha explorado para la detección de metástasis a distancia, incluyendo metástasis peritoneales y hepáticas. La detección intraoperatoria de metástasis peritoneales puede ser difícil con la visualización convencional, pero la CGF puede mejorar la sensibilidad de la detección. La administración de ICG o de agentes fluorescentes dirigidos a receptores específicos de las células tumorales permite a los cirujanos visualizar las metástasis peritoneales durante la cirugía. En el caso de las metástasis hepáticas, la CGF se ha utilizado para mejorar la detección de lesiones pequeñas (micrometástasis), así como para guiar la resección de los márgenes quirúrgicos.

Bibliografía

- Achterberg FB, et al. ICG-Fluorescence Imaging for Margin Assessment During Minimally Invasive Colorectal Liver Metastasis Resection. *JAMA Netw Open*. 2024; 7:e246548.
- Achterberg FB, et al. Real-time surgical margin assessment using ICG-fluorescence during laparoscopic and robot-assisted resections of colorectal liver metastases. *Ann Transl Med*. 2020;8:1448.
- Arezzo A, et al. Intraoperative use of fluorescence with indocyanine green reduces anastomotic leak rates in rectal cancer surgery: an individual participant data analysis. *Surg Endosc*. 2020;34:4281-90.
- Boni L, David G, Mangano A, et al. Clinical Applications of Indocyanine Green (ICG) Enhanced Fluorescence in Laparoscopic Surgery. *Surg Endosc*. 2015;29(7):2046-55.
- Boogerd LS, et al. Fluorescence imaging for intraoperative detection of colorectal liver metastases using near-infrared light. *J Surg Oncol*. 2017;116(3):344-50.
- Boogerd LS, Handgraaf HJ, Lam HD, et al. Fluorescence-Guided Surgery in Patients with Pancreatic Cancer: A Review. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017;17(7):639-47.
- Chen H, et al. Application Effect of ICG Fluorescence Real-Time Imaging Technology in Laparoscopic Hepatectomy. *Front Oncol*. 2022;12:819960.
- Chen QY, et al. Safety and efficacy of indocyanine green tracer-guided lymph node dissection during laparoscopic radical gastrectomy in patients with gastric cancer: A randomized clinical trial. *JAMA Surg*. 2020;155(4):300-11.
- Chen S, Jin H, Sun K, et al. Application of Indocyanine Green Fluorescence Imaging in Laparoscopic Pancreatic Surgery: A Retrospective Study. *BMC Surg*. 2022;22(1):172.
- de Jongh SJ, et al. Back-Table Fluorescence-Guided Imaging for Circumferential Resection Margin Evaluation Using Bevacizumab-800CW in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer. *J Nucl Med*. 2020;61:655-61.
- Diana M, Noll E, Dhumane P, et al. Enhanced-reality Video Fluorescence: A Real-time Assessment of Intestinal Perfusion in Surgery. *Ann Surg*. 2014;259(4):700-7.
- Dip F, et al. Randomized Trial of Near-infrared Incisionless Fluorescent Cholangiography. *Ann Surg*. 2019;270:992-9.
- Ducas A, et al. Use of Fluorescence Imaging in Liver Transplant Surgery. *J Clin Med*. 2024;13(9):2610.
- Ekman M, et al. Near-Infrared Fluorescence Image-Guided Surgery in Esophageal and Gastric Cancer Operations. *Surg Innov*. 2022;29:540-9.
- Emile SH, Khan SM, Wexner SD. Impact of change in the surgical plan based on indocyanine green fluorescence angiography on the rates of colorectal anastomotic leak: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2022;36:2245-57.
- Galema HA, et al. Fluorescence-guided surgery in colorectal cancer; A review on clinical results and future perspectives. *Eur J Surg Oncol*. 2022;48:810-21.
- Garoufalia Z, Wexner SD. Indocyanine Green Fluorescence Guided Surgery in Colorectal Surgery. *J Clin Med*. 2023;12.
- González-Abós C, et al. Quantitative Indocyanine Green Fluorescence Imaging Assessment for Nonmucinous Peritoneal Metastases: Preliminary Results of the ICCP Study. *Dis Colon Rectum*. 2022;65:314-21.
- Goo J J, et al. Efficacy of preoperative colonoscopic tattooing with indocyanine green on lymph node harvest and factors associated with inadequate lymph node harvest in colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol*. 2029;54: 666-72.
- Hashimoto D, Chikamoto A, Ohmuraya M, et al. Intraoperative Visualization of the Pancreatic Remnant Using Indocyanine Green Fluorescence Imaging. *Am J Surg*. 2015;210(4):778-83.
- Hoogstins CE, Tummers QR, Gaarenstroom KN, et al. A Novel Tumor-Specific Agent for Fluorescence-Guided Surgery of Pancreatic Cancer: IRDye800CW-EGFR Antibody. *Clin Cancer Res*. 2016;22(10):2674-81.
- Ishizawa T, et al. Intraoperative fluorescent cholangiography using indocyanine green: a biliary road map for safe surgery. *J Am Coll Surg*. 2009;208(1): e1-4.
- Ishizawa T, et al. Real-time identification of liver cancers by using indocyanine green fluorescent imaging. *Cancer*. 2009;115(11):2491-504.
- Jianxi W, et al. ICG fluorescence-guided laparoscopic hepatectomy vs conventional for HCC: A propensity score study. *Front Oncol*. 2022;12:930065.
- Jung J-M, Park IJ, Park EJ, Son GM, & Image-Guided Surgery Study Group of Korean Society of Coloproctology. Fluorescence-guided colorectal surgery: applications, clinical results, and protocols. *Ann Surg Treat Res*. 2023;105:252-63.
- Kaibori M, et al. Near-Infrared Fluorescence Imaging and Photodynamic Therapy for Liver Tumors. *Front Oncol*. 2021;11:638327.
- Kakizoe M, et al. The histopathological evaluation based on the indocyanine green fluorescence imaging of regional lymph node metastasis of splenic flexural colon cancer by near-infrared observation. *Int J Colorectal Dis*. 2021;36:717-23.

- Karliczek A, et al. Surgeons lack predictive accuracy for anastomotic leakage in gastrointestinal surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2009;24:569-76.
- Kawaguchi Y, et al. Laparoscopic anatomical liver resection guided by indocyanine green fluorescence imaging. *Ann Surg.* 2019;269(6):1096-102.
- Kinami S, et al. Life prognosis of sentinel node navigation surgery for early-stage gastric cancer: Outcome of lymphatic basin dissection. *World J Gastroenterol.* 2021;27(46):8010-30. doi:10.3748/wjg.v27i46.8010.
- Kitagawa Y, et al. Sentinel node mapping for gastric cancer: a prospective multicenter trial in Japan. *J Clin Oncol.* 2013;31(29):3704-10.
- Kitai T, Inomoto T, Miwa M, Shikayama T. Fluorescence Navigation with Indocyanine Green for Detecting Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer. *Breast Cancer.* 2005;12(3):211-5.
- Koyanagi K, et al. Blood flow speed of the gastric conduit assessed by indocyanine green fluorescence: New predictive evaluation of anastomotic leakage after esophagectomy. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e4386.
- Kumarage SK, et al. Intraoperative visualization of biliary anatomy using Indocyanine green (ICG) fluorescence in a Sri Lankan patient cohort. *Sri Lanka J. Surg.* 2024;42:3-9.
- Ladak F, et al. Indocyanine green for the prevention of anastomotic leaks following esophagectomy: a meta-analysis. *Surg Endosc.* 2019;33:384-94.
- Lehrskov LL, et al. Fluorescence or X-ray cholangiography in elective laparoscopic cholecystectomy: a randomized clinical trial. *Br J Surg.* 2020;107: 655-61.
- Li H, et al. A narrative review of intraoperative use of indocyanine green fluorescence imaging in gastrointestinal cancer: situation and future directions. *J Gastrointest Oncol.* 2023;14:1095-113.
- Liberale G, Vankerckhove S, Galdon MG, et al. Indocyanine Green Fluorescence-Guided Surgery after Preoperative Systemic Therapy for Gastrointestinal Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel).* 2020;12(9):2505.
- Lim SH, et al. Real-time identification of bile duct anatomy using indocyanine green fluorescence imaging during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2022;36(4):2815-23.
- Lwin TM, Hoffman RM, Bouvet M. Fluorescence-guided hepatobiliary surgery with long and short wavelength fluorophores. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2020;9: 615-39.
- Martínez-López E, et al. Real-time fluorescence image-guided gastrointestinal oncologic surgery: Towards a new era. *World J Gastrointest Oncol.* 2021;13:1029-42.
- Mitsuhashi N, Kimura F, Shimizu H, et al. Usefulness of Indocyanine Green Fluorescence Imaging for Detecting Liver Metastases of Pancreatic Cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014;21(7):563-72.
- Östrand E, et al. Importance of resection margin after resection of colorectal liver metastases. *BJS Open.* 2024;8.
- Patel I, et al. Use of Near-Infrared Fluorescence Techniques in Minimally Invasive Surgery for Colorectal Liver Metastases. *J Clin Med.* 2023;12.
- Pesce A, et al. Near-infrared fluorescence cholangiography with indocyanine green in laparoscopic cholecystectomy: A systematic review. *Surg Innov.* 2021; 28(3):259-68.
- Piccolo G, et al. Detection and Assessment of Colorectal Liver Metastases Using Near-Infrared Fluorescence. *Cancers (Basel).* 2024;16.
- Potharazu AV, Gangemi A. Indocyanine green (ICG) fluorescence in robotic hepatobiliary surgery: A systematic review. *Int J Med Robot.* 2023;19:e2485.
- Serra-Aracil X, et al. When should indocyanine green be assessed in colorectal surgery, and at what distance from the tissue? Quantitative measurement using the SERGREEN program. *Surg Endosc.* 2022;36:8943-9.
- Shirakawa S, Satoi S, Yanagimoto H, et al. Identification of Pancreatic Neuroendocrine Tumors Using Intraoperative Fluorescence Imaging with Indocyanine Green. *J Surg Oncol.* 2019;119(3):372-80.
- Slooter MD, Eshuis WJ, Cuesta MA, et al. Fluorescent imaging using indocyanine green during esophagectomy to prevent surgical morbidity: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2019;11:S755-S765.
- Soares AS, Lovat LB, Chand M. Intracorporeal lymph node mapping in colon cancer surgery. *Eur J Surg Oncol.* 2019;45:2316-8.
- Sposito C, et al. Indocyanine Green Fluorescence-Guided Surgery for Gastrointestinal Tumors: A Systematic Review. *Ann Surg Open.* 2022;3: e190.
- Takemura N, et al. Use of indocyanine green fluorescence imaging for anatomic resection in living liver donors. *Transplant P.* 2019;51(4):1186-90.
- Tamburini N, et al. Application of Indocyanine Green Enhanced Fluorescence in Esophageal Surgery: A Mini Review. *Front Surg.* 2022;9:961856.
- Ushijima H, et al. Visualization of lymphatic flow in laparoscopic colon cancer surgery using indocyanine green fluorescence imaging. *Sci Rep.* 2020;10:14274.
- Van Daele E, et al. Near-infrared fluorescence guided esophageal reconstructive surgery: A systematic review. *World J Gastrointest Oncol.* 2019;11:250-63.
- Wakabayashi G, et al. Recommendations for fluorescence imaging with ICG in laparoscopic liver resection. *Surg Endosc.* 2020;34(3):1132-41.
- Wang G, et al. Surgical margins in laparoscopic parenchyma-sparing hepatectomy of neuroendocrine tumors using ICG. *Surg Endosc.* 2022;36:4408-16.
- Weixler B, et al. Value of Indocyanine Green Image-Guided Surgery in Primary Liver Tumors and Metastases. *Life (Basel).* 2023;13.
- Yao S, et al. Precise right hemihepatectomy for the treatment of hepatocellular carcinoma guided by fusion ICG fluorescence imaging. *J Cancer.* 2020;11: 2465-75.
- Zhan Q, Li J, Chen J, et al. Optimization of Indocyanine Green Administration for Enhanced Tumor Visualization during Surgery. *Front Oncol.* 2021;11:679093.
- Zhang YM, et al. Fluorescence-guided surgery for liver tumors: a meta-analysis. *Surg Endosc.* 2021;35(4):1718-29.

Aplicaciones en cirugía oncológica de mama

Evaluación de la perfusión tisular en cirugía de mama

La evaluación de la perfusión tisular es un pilar fundamental en la cirugía oncológica de mama, ya que la viabilidad de los tejidos posquirúrgicos impacta directamente en los resultados funcionales y estéticos, así como en la incidencia de complicaciones como la necrosis cutánea o grasa. En este contexto, la angiografía con indocianina verde (ICG) se ha consolidado como una herramienta intraoperatoria de alta precisión para la visualización, en tiempo real, de la microcirculación tras procedimientos como mastectomías y reconstrucciones mamarias (Fig. 12).

En la cirugía conservadora de mama (BCS, por sus siglas en inglés), la angiografía con ICG permite identificar áreas de isquemia dérmica posmastectomía, lo que resulta crítico para guiar la resección de tejido mal perfundido y tomar decisiones informadas sobre la viabilidad de una reconstrucción inmediata frente a una diferida. Un estudio multicéntrico publicado por Diep y cols. (2019) evaluó a 150 pacientes sometidas a BCS con seguimiento de complicaciones posoperatorias, informando que el uso de ICG redujo las tasas de necrosis cutánea del 18 al 6%, con una sensibilidad predictiva del 88% y una especificidad del 79% para identificar áreas de riesgo mediante imágenes en el espectro del infrarrojo cercano (NIR). Este enfoque permite a los cirujanos ajustar intraoperatoriamente la extensión de la resección, minimizando la pérdida de tejido sano y optimizando los resultados estéticos.

En el ámbito de la reconstrucción mamaria autóloga, particularmente con colgajos de la arteria perforadora epigástrica inferior profunda (DIEP), la evaluación de la perfusión con ICG es esencial para garantizar la viabilidad del tejido transferido. Sistemas avanzados como Avata® (OnLume Inc., Madison, WI) ofrecen métricas cuantitativas objetivas, como la intensidad relativa (RI) y el área relativa (RA) de fluorescencia, que se correlacionan con el riesgo de complicaciones. Según un estudio de Griffiths y cols. (2021), en una cohorte de 200 pacientes sometidas a reconstrucción con DIEP, las áreas con RI inferior al 30% presentaron un riesgo de necrosis grasa del 15-20% cuando no se utilizó ICG, frente a un 5-8% en casos donde se empleó esta tecnología para guiar la resección de tejido insuficientemente perfundido. Además, la capacidad de visualizar patrones de microcirculación en tiempo real permite optimizar el diseño del colgajo, seleccionando zonas con mejor vascularización.

■ FIGURA 12



Evaluación de perfusión tisular y viabilidad del complejo areola-pezones en reconstrucción de mama

En reconstrucciones con implantes, la angiografía con ICG desempeña un papel crucial para predecir el riesgo de necrosis del colgajo cutáneo de la mastectomía, especialmente en técnicas de preservación de piel (*skin-sparing mastectomy*, SSM) o preservación del complejo pezón-areola (*nipple-sparing mastectomy*, NSM). Un análisis retrospectivo de Komorowska-Timeky cols. (2020) en 120 pacientes demostró que la identificación de áreas con perfusión comprometida (RI < 25%) permitió ajustes intraoperatorios en el 35% de los casos, reduciendo la incidencia de necrosis cutánea del 22 al 9% y mejorando la tasa de éxito en la colocación de implantes permanentes. Esta técnica también ayuda a determinar la viabilidad de la piel remanente para soportar expansores tisulares o implantes definitivos, evitando complicaciones como dehiscencia de heridas.

Finalmente, en mamoplastias de reducción realizadas como parte de procedimientos oncológicos, la selección de pedículos se beneficia significativamente de la identificación de vasos dominantes del complejo pezón-areola (NAC, por sus siglas en inglés) mediante angiografía con ICG y sistemas como SPY-PHI® (Stryker). Un estudio prospectivo de Wapnir y cols. (2019) evaluó a 80 pacientes sometidas a mamoplastia de reducción, encontrando que la visualización de arterias y venas dominantes en el diseño del pedículo (superior, superomedial o medial) redujo el riesgo de necrosis del NAC del 18 al 3-5% en comparación con la evaluación clínica subjetiva. Este enfoque permite incluir un mayor número de vasos perforantes en el pedículo, asegurando una perfusión adecuada y minimizando complicaciones posoperatorias.

Mapeo linfático del ganglio centinela en el cáncer de mama

El mapeo linfático y la identificación precisa del ganglio linfático centinela (SLN, por sus siglas en inglés) son procedimientos fundamentales en la cirugía oncológica de mama, especialmente en el manejo del cáncer de mama en estadios tempranos. Este enfoque permite determinar la extensión de la enfermedad, evaluar la presencia de metástasis y guiar decisiones terapéuticas, evitando disecciones axilares completas que incrementan la morbilidad, como linfedema, dolor crónico y limitación funcional del brazo (Fig.13).

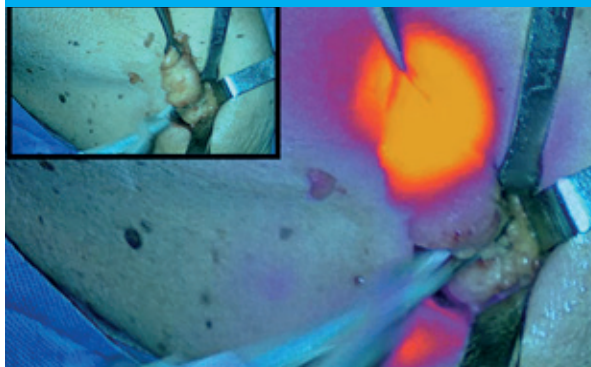
Aplicaciones de la fluorescencia con indocianina verde (ICG) en el mapeo de ganglios centinela

La imagen de fluorescencia en el infrarrojo cercano (NIR) con indocianina verde (ICG) ha emergido como una técnica innovadora y segura para la localización de ganglios linfáticos centinela en el cáncer de mama. El ICG, al ser inyectado, permite visualizar en tiempo real las vías linfáticas y los ganglios mediante sistemas de cámaras NIR, gracias a sus longitudes de onda de absorción (765 nm) y emisión (830 nm), que ofrecen una penetración de hasta 10 mm y mínima fluorescencia de fondo. Entre sus ventajas se destacan la ausencia de radiación ionizante, la falta de toxicidad, la falta de reacciones alérgicas significativas y la invisibilidad a simple vista, evitando tatuajes dérmicos o contaminación del campo quirúrgico.

Algunos estudios como el de Takada y cols. (2022) han demostrado una tasa de identificación del SLN del 100% utilizando el sistema Lumifinder™ (Advantest®, Tokio, Japón) en 50 pacientes con axila clínicamente negativa. Los resultados mostraron un tiempo medio de detección de 20 minutos y un promedio de 2,5 ganglios detectados por paciente, sin complicaciones posoperatorias relacionadas y con una estancia hospitalaria media de 4,5 días. La técnica, basada en inyecciones periareolares de ICG, superó las limitaciones de métodos tradicionales como el azul de isosulfán y el tecnecio-99m (Tc-99m), especialmente en la localización de ganglios axilares profundos.

Un metanálisis de Ahmed y cols. (2021), que incluyó 15 estudios y a más de 1200 pacientes, informó una sensibilidad del 92% (IC 95%: 89-95%) y una especificidad del 85% (IC 95%: 80-89%) para la detección de SLN con ICG, comparable o superior a métodos convencionales en ciertos contextos. Este enfoque ha reducido las disecciones axilares completas en un 30-40% en pacientes con SLN negativo, disminuyendo la incidencia de linfedema de 20-30% a 5-10%, según datos de la Sociedad Americana de Cirujanos de Mama (ASBrS, 2020), y mejorando significativamente la calidad de vida posoperatoria.

■ FIGURA 13



Identificación y resección guiada por fluorescencia de ganglio centinela en el cáncer de mama

Limitaciones y desafíos del ICG

A pesar de sus ventajas, el uso de ICG presenta limitaciones, como la penetración transcutánea limitada (1-2 cm), lo que dificulta la detección preoperatoria en pacientes con alto índice de masa corporal o ganglios profundos. Además, existe el riesgo de falsos negativos y una falta de especificidad en la detección de células tumorales, lo que requiere el desarrollo de estrategias complementarias.

Técnicas combinadas y emergentes

Para mejorar la precisión se han desarrollado técnicas de doble trazador que combinan ICG con otros agentes como el azul de patente, radio coloides (Tc-99m) o agentes fluorescentes como el ácido 5-aminovalúrico (5-ALA) y la fluoresceína sódica (SF). Estas combinaciones, como ICG con azul de patente, han alcanzado tasas de detección del 100%. Asimismo, algunas tecnologías como la microscopía con focal láser endoscópica (CLE) y la tomografía de coherencia óptica (OCT) permiten biopsias intraoperatorias en tiempo real, incrementando la precisión diagnóstica.

Comparación con técnicas tradicionales

Tradicionalmente, la biopsia del SLN en cáncer de mama se realiza con la técnica dual de colorante azul (BD, por sus siglas en inglés *blue dye*) y de radioisótopo (RI) como el Tc^{99m}, considerada el procedimiento de referencia (estándar de oro). Sin embargo, presenta desventajas como reacciones alérgicas al colorante azul (desde erupciones leves hasta anafilaxia), exposición a radiación, tatuajes dérmicos y la necesidad de coordinación entre especialistas, lo que aumenta costos y complejidad logística.

Algunas revisiones sistemáticas y metanálisis

han comparado ICG con métodos convencionales, mostrando que no hay diferencias significativas en la tasa de detección de SLN entre ICG y RI, pero sí una superioridad de ICG sobre BD. Además, ICG permite extirpar un mayor número de ganglios por paciente, mejorando la precisión de la estadificación axilar. Varios estudios prospectivos, como ensayos de fase 2 en pacientes posquimioterapia neoadyuvante, han confirmado la seguridad y eficacia de combinar ICG con RI, especialmente en contextos donde el drenaje linfático puede estar alterado.

Ventajas en seguridad, costo y eficiencia

El ICG ofrece beneficios adicionales en términos de seguridad y conveniencia, al eliminar riesgos asociados con la radiación y reducir el tiempo quirúrgico. Su aplicación no prolonga el tiempo operatorio, facilita la visualización en tiempo real para decisiones sobre incisiones precisas y permite inyecciones fuera del quirófano con una duración de hasta 3 horas después de la inyección, optimizando el flujo de trabajo. Desde una perspectiva costo-efectiva, la SLNB guiada por ICG puede ser hasta cinco veces menos costosa que la basada en radioisótopos, al evitar gastos relacionados con la producción, manejo y eliminación de materiales radiactivos, así como la necesidad de personal especializado.

Identificación de márgenes tumorales y preservación de tejido sano en mama

La identificación precisa de márgenes quirúrgicos en la cirugía de mama, tanto en procedimientos conservadores (BCS, por sus siglas en inglés) como en mastectomías, es un pilar fundamental para garantizar el control locorregional del cáncer de mama, reducir el riesgo de recurrencias y minimizar la necesidad de reintervenciones quirúrgicas. La evaluación intraoperatoria de márgenes no solo impacta en los resultados oncológicos, sino también en la calidad de vida de las pacientes al evitar procedimientos adicionales y optimizar los resultados estéticos. Este apartado analiza en profundidad las tecnologías emergentes para la evaluación de márgenes tumorales, con un enfoque especial en la fluorescencia con indocianina verde (ICG), nuevas sustancias fluorescentes en desarrollo, y otras técnicas innovadoras que buscan superar las limitaciones de los métodos tradicionales.

Evaluación de márgenes en cirugía conservadora de mama

La obtención de márgenes quirúrgicos libres de tumor durante la cirugía conservadora de mama

es esencial para reducir el riesgo de recurrencia local, cuya incidencia puede ser significativamente mayor en pacientes con márgenes positivos. Las tasas de reoperación por márgenes positivos varían entre el 14 y el 30% en diferentes centros y dependen de la experiencia del cirujano y de las herramientas disponibles. Este desafío se agrava por la dificultad de evaluar de manera eficiente y precisa toda la superficie de una muestra de tumorectomía durante el procedimiento quirúrgico, lo que contribuye a la alta variabilidad en los resultados. Además, la preservación de tejido sano es un objetivo clave para lograr resultados oncológicos satisfactorios, minimizando deformidades y optimizando la estética posquirúrgica.

▪ **Fluorescencia con indocianina verde (ICG):** la ICG ha surgido como una herramienta intraoperatoria prometedora para la evaluación de márgenes en tiempo real, ofreciendo ventajas significativas sobre métodos tradicionales como el análisis de sección congelada (ASF), que requiere tiempos prolongados de procesamiento y personal especializado en patología. La ICG, un colorante fluorescente aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos para diversas aplicaciones médicas, se administra por vía intravenosa o intratumoral y se visualiza mediante sistemas de imagen de infrarrojo cercano (NIR, por sus siglas en inglés). Un estudio pivotal realizado por Yu y cols. (2021) evaluó la utilidad de la ICG en 69 pacientes sometidas a BCS, comparándola con el ASF. Los resultados demostraron una sensibilidad del 81,82% y una especificidad del 75,82% para la detección de márgenes positivos. Al ajustar la dosis de ICG a 1 mg/kg (en comparación con 0,5 mg/kg), la sensibilidad aumentó a 87,5%, aunque la especificidad disminuyó ligeramente a 74,42%. Por otro lado, con una dosis de 0,5 mg/kg, la sensibilidad fue del 66,67%, pero la especificidad alcanzó un notable 93,33%. Un hallazgo relevante fue que la ICG identificó márgenes positivos no detectados por ASF en el 12% de los casos, incluyendo carcinoma ductal *in situ* (DCIS), lo que sugiere un potencial para mejorar la precisión quirúrgica y reducir las tasas de reoperación. Otro estudio comparativo de Liu y cols. (2020) analizó la eficacia de la cirugía guiada por ICG frente a la marcación cutánea guiada por ecografía en 120 pacientes. La técnica con ICG logró una tasa de identificación de lesiones del 100%, con márgenes positivos intraoperatorios del 10,5% frente al 25,0% con ecografía ($p < 0,01$) y en análisis histopatológico final del 3,5% frente al 14,7% ($p < 0,01$). Además, la necesidad de resección adicional durante la cirugía se redujo significativamente (8,8% frente al 23,3%, $p < 0,01$), con un tiempo medio de resección de solo 13 minutos y sin complicaciones informadas. Este método también permitió una menor extirpación de tejido sano, con un volumen resecado promedio de 45 cm³ frente a 60 cm³ con ecografía, y una me-

por centralización de la lesión dentro del espécimen, optimizando los resultados oncoplásticos. Estas características posicionan a la ICG como una alternativa o complemento ideal para lesiones no palpables o asociadas a microcalcificaciones, donde la ecografía y la mamografía tienen limitaciones en la precisión de profundidad.

▪ **Cirugía guiada por fluorescencia con pegulicianina (pFGS):** la pegulicianina es un agente fluorescente novedoso diseñado específicamente para la visualización de márgenes tumorales en cirugía de mama. Se administra por vía intravenosa antes del procedimiento y se activa mediante sistemas de imagen NIR, permitiendo a los cirujanos identificar márgenes sospechosos durante la tumorectomía. Un ensayo prospectivo multicéntrico evaluó su eficacia en 357 pacientes e informó una sensibilidad del 49.3% y una especificidad del 86.2% a la altura de tejido para la detección de márgenes positivos. Aunque se observaron falsos positivos y negativos, el estudio mostró que se extirpó un promedio de 1,0 a 1,4 márgenes guiados por pFGS por paciente, con volúmenes resecados de entre 10,1 y 17,5 cm³. Los resultados indicaron que la pFGS cumplió los umbrales preespecificados para la eliminación de tumor residual y la especificidad, pero no alcanzó el umbral de sensibilidad establecido, lo que sugiere la necesidad de ajustes en su aplicación clínica o en los parámetros de detección. A pesar de estas limitaciones, la pFGS representa un avance importante al permitir decisiones intraoperatorias basadas en imágenes en tiempo real, reduciendo potencialmente la necesidad de cirugías adicionales.

▪ **Nuevos fármacos fluorescentes en desarrollo:** además de la ICG y la pegulicianina, se están desarrollando otros agentes fluorescentes con mayor especificidad para tejidos tumorales, buscando mejorar la sensibilidad y reducir falsos positivos. Por ejemplo, los agentes dirigidos a receptores específicos de células cancerosas, como los conjugados de anticuerpos fluorescentes, están en fases preclínicas y clínicas tempranas. Estas moléculas se unen selectivamente a biomarcadores tumorales (como HER2 o EGFR, frecuentemente sobreexpresados en cáncer de mama), permitiendo una visualización más precisa de los márgenes tumorales. Varios estudios preliminares han demostrado que estos agentes pueden diferenciar tejido maligno de tejido sano con una precisión superior al 90% en modelos animales, y ciertos ensayos clínicos iniciales están evaluando su seguridad y eficacia en los seres humanos. Otro enfoque innovador es el uso de nanopartículas fluorescentes cargadas con colorantes NIR, que pueden acumularse preferentemente en tejidos tumorales debido al efecto de permeabilidad y retención mejorada (EPR, por sus siglas en inglés) característico de los tumores. Estas tecnologías, aunque

aún en etapas experimentales, prometen revolucionar la cirugía guiada por imagen al ofrecer una mayor resolución y especificidad, minimizando la extirpación de tejido sano y mejorando los resultados oncológicos y estéticos. Además, se están explorando agentes fluorescentes multimodales que combinan imágenes NIR con otras modalidades (como PET o MRI) para proporcionar información complementaria durante la cirugía, lo que podría facilitar una planificación quirúrgica más precisa y una evaluación integral de los márgenes.

▪ **Microscopia de barrido de fluorescencia ultravioleta profunda (DUV-FSM):** esta tecnología emergente utiliza excitación ultravioleta profunda (285 nm) y baja magnificación (4x) para obtener imágenes de alta velocidad (1,0 min/cm²) y resolución subcelular de tejidos mamarios extirpados. Las muestras se tiñen con yoduro de propidio (PI) para marcar núcleos y eosina Y (EY) para citoplasma y tejidos conectivos, generando imágenes con excelente contraste visual en color, textura, densidad celular y forma, lo que permite diferenciar carcinomas invasivos de tejido normal. La DUV-FSM mostró una sensibilidad del 97,62% y una especificidad del 92,86% en interpretación visual por personal no médico, y el análisis cuantitativo de ratio núcleo-citoplasma (N/C) resultó útil para distinguir tejidos cancerosos. Comparada con otras tecnologías, se destaca por su capacidad de analizar grandes áreas de márgenes con resolución adecuada y a la velocidad requerida en un entorno clínico, lo que la posiciona como una herramienta prometedora para la evaluación intraoperatoria.

Identificación de Márgenes en Mastectomías y casos específicos

En contextos más agresivos como el cáncer de mama inflamatorio (CMI), un subtipo raro con alta mortalidad, la mastectomía radical modificada (MRM) con márgenes patológicos negativos, es crucial para mejorar la supervivencia. Un estudio prospectivo demostró que el análisis intraoperatorio de sección congelada (AICF) incrementa la tasa de márgenes libres en pacientes con CMI, permitiendo a los cirujanos resecaer tejido adicional hasta lograr márgenes negativos. Este enfoque reduce la necesidad de reintervenciones y retrasos en la administración de radioterapia adyuvante, optimizando el manejo multidisciplinario de estas pacientes. Aunque el AICF tiene limitaciones en términos de tiempo y recursos, su combinación con tecnologías de imagen fluorescentes como la ICG podría potenciar su eficacia, permitiendo una evaluación más rápida y precisa de los márgenes durante la cirugía.

Limitaciones de los métodos tradicionales y la necesidad de innovación

Los métodos tradicionales para la evaluación de márgenes, como el análisis de secciones congeladas (ASF), presentan múltiples limitaciones que afectan su aplicabilidad en el quirófano. El ASF tiene baja sensibilidad en tejidos mamarios grasos, tasas variables de falsos negativos, y requiere personal especializado y tiempos de procesamiento prolongados, lo que puede retrasar decisiones intraoperatorias. Los exámenes radiológicos de muestras resecadas, por otro lado, ofrecen baja precisión y sensibilidad, mientras que dispositivos aprobados por la FDA como MarginProbe® muestran limitaciones en sensibilidad y especificidad, dependiendo de un escaneo puntual guiado por el usuario que puede ser inconsistente. El análisis histopatológico posoperatorio, aunque es el procedimiento de referencia (estándar de oro), consume tiempo (a menudo días o semanas), genera estrés en las pacientes debido a la espera de resultados y presenta desafíos en la correlación entre la muestra extirpada y los sitios críticos donde las células tumorales están cerca de la superficie. Estas limitaciones subrayan la necesidad de técnicas de imagen intraoperatorias que permitan una evaluación inmediata y precisa de los márgenes en el quirófano.

Las técnicas ópticas emergentes, como la imagen de tiempo de vida de fluorescencia (FLIm) sin etiquetas, ofrecen un enfoque no destructivo para identificar cambios fisiológicos, químicos y morfológicos asociados al cáncer. La FLIm ha demostrado capacidad para identificar regiones tumorales en mama con rapidez en la adquisición y procesamiento de datos diagnósticos, lo que podría complementar o incluso reemplazar métodos más invasivos o tardados. Su integración en sistemas quirúrgicos podría reducir significativamente los tiempos de espera y mejorar la toma de decisiones en tiempo real.

Desafíos y futuro de las tecnologías fluorescentes

A pesar de los avances, las tecnologías fluorescentes enfrentan desafíos que deben abordarse para su adopción generalizada. La ICG, aunque eficaz, tiene una especificidad limitada en ciertos contextos debido a su acumulación no específica en tejidos inflamados o vascularizados, lo que puede generar falsos positivos. La pegulicianina y otros agentes en desarrollo buscan superar esta limitación mediante una mayor selectividad tumoral, pero aún requieren ajustes en sensibilidad y protocolos de administración. Además, la implementación de estas tecnologías implica costos asociados a equipos de imagen NIR y capacitación del personal quirúrgico, lo que puede limitar su acceso en centros con recursos restringidos. Por otro lado, las nuevas sus-

tancias fluorescentes y nanopartículas en investigación enfrentan barreras regulatorias y necesitan ensayos clínicos más extensos para validar su seguridad y eficacia en poblaciones diversas.

El futuro de la evaluación de márgenes en cirugía de mama probablemente estará marcado por la integración de múltiples tecnologías, combinando agentes fluorescentes con inteligencia artificial (IA) para el análisis automatizado de imágenes y la predicción de márgenes positivos en tiempo real. La IA podría mejorar la interpretación de datos de fluorescencia, reduciendo la subjetividad y aumentando la precisión diagnóstica. Asimismo, el desarrollo de agentes fluorescentes personalizados según el perfil molecular del tumor (por ejemplo, dirigidos a subtipos específicos de cáncer de mama como luminal, HER2-positivo o triple negativo) podría maximizar la eficacia de estas técnicas, llevando la cirugía oncológica mamaria hacia un enfoque más preciso y personalizado.

Conclusiones y perspectivas

Las tecnologías emergentes para la evaluación de márgenes tumorales, como la fluorescencia con ICG, pegulicianina y nuevos fármacos fluorescentes en desarrollo, representan un cambio paradigmático en la cirugía de mama. La ICG ha demostrado un impacto significativo en la reducción de reoperaciones y la preservación de tejido sano, especialmente en lesiones no palpables, mientras que agentes como la pegulicianina y los conjugados de anticuerpos fluorescentes ofrecen un potencial aún mayor al aumentar la especificidad tumoral. Técnicas complementarias como la DUV-FSM y la FLIm refuerzan la capacidad de los cirujanos para tomar decisiones intraoperatorias basadas en datos inmediatos y precisos. Sin embargo, se necesitan ensayos clínicos adicionales para estandarizar protocolos, optimizar dosis y umbrales de sensibilidad/especificidad, y evaluar el impacto a largo plazo en la recurrencia y supervivencia. La integración de estas herramientas en la práctica clínica, junto con avances en IA y personalización molecular, tiene el potencial de transformar la cirugía oncológica mamaria, mejorando los resultados oncológicos y oncoplásticos, y elevando la calidad de vida de las pacientes.

Preservación nerviosa y sensibilidad en mastectomías con reconstrucción

La preservación de la sensibilidad mamaria y del complejo pezón-areola (NAC) durante las mastectomías con preservación del pezón (NSM) y reconstrucción inmediata se ha convertido en un objetivo fundamental en la cirugía oncoplástica. Este enfoque busca no solo resultados estéticos, sino también fun-

cionales y psicológicos, impactando directamente en la calidad de vida de las pacientes. En este contexto, las técnicas de fluorescencia bajo luz ultravioleta cercana (NUVL) y el uso de agentes de marcado nervioso, como los desarrollados por empresas como AlumeBiosciences, han emergido como herramientas revolucionarias para la identificación y preservación intraoperatoria de los nervios sensitivos. Este texto aborda de manera exhaustiva los avances en este campo, centrándose en la sensibilidad posoperatoria y los métodos innovadores que permiten proteger las estructuras nerviosas críticas durante estos procedimientos.

Importancia de la sensibilidad mamaria y del complejo pezón-areola

La pérdida de sensibilidad en el NAC tras una mastectomía es una complicación frecuente en las técnicas quirúrgicas tradicionales, debido a la dificultad de identificar y proteger los nervios sensoriales durante la disección. Estos nervios, más pequeños y menos visibles que los motores, son esenciales para la percepción táctil y térmica, elementos clave en la identidad corporal y la satisfacción psicológica de las pacientes después de una mastectomía. La neuropatía resultante no solo afecta la funcionalidad, sino también puede tener un impacto emocional significativo, ya que la sensibilidad mamaria está intrínsecamente ligada a la percepción de feminidad y bienestar personal. Por ello, preservar estas estructuras nerviosas se ha convertido en una prioridad en la cirugía moderna, especialmente con el auge de las mastectomías con preservación del pezón.

Técnicas de fluorescencia para la identificación nerviosa

Una de las innovaciones más prometedoras en este ámbito es el uso de la fluorescencia bajo luz ultravioleta cercana (NUVL) para la identificación intraoperatoria de nervios sensitivos. Esta tecnología aprovecha la autofluorescencia natural de los nervios bajo ciertas longitudes de onda, permitiendo a los cirujanos visualizar estructuras que de otro modo serían indistinguibles a simple vista o bajo luz quirúrgica convencional. Cámaras especializadas emiten luz NUVL y capturan imágenes en tiempo real que se proyectan en un monitor, ofreciendo una guía precisa durante la disección.

Rancatiy cols. (2022) ilustran el impacto de esta técnica en una paciente de 41 años con cáncer de mama BRCA (+) sometida a mastectomías bilaterales profilácticas con preservación del pezón y reconstrucción inmediata con implantes. Antes de la cirugía, se realizaron pruebas de sensibilidad táctil y térmica para establecer una línea basal. Durante el procedimiento, se empleó una cámara prototipo de fluorescencia NUVL que permitió identificar con claridad las ramas

sensoriales del quinto nervio intercostal, así como el pedículo neurovascular asociado. Esta visualización precisa evitó lesiones iatrogénicas, y a los tres meses de seguimiento, la paciente informó una sensibilidad completa en ambas mamas y el NAC, confirmada por pruebas cuantitativas (umbral táctil de 2 g y discriminación térmica de ± 2 °C). Además, expresó una satisfacción de 10/10 en una escala subjetiva, sin complicaciones posoperatorias.

El quinto nervio intercostal, ubicado frecuentemente en la posición de las 6 en punto en la mama, es particularmente relevante para la sensibilidad del NAC. Su preservación reduce significativamente la incidencia de neuropatía posoperatoria, un hallazgo respaldado por estudios como el de Peledy cols. (2021). En este estudio, que incluyó a 30 pacientes sometidas a NSM, la preservación nerviosa guiada por fluorescencia derivó en una retención de sensibilidad del 80% a los seis meses posoperatorios, en comparación con solo un 40% en el grupo control sin visualización nerviosa ($p < 0,05$). Estos resultados subrayan el potencial de la fluorescencia para transformar los desenlaces funcionales en cirugía mamaria.

Agentes de marcado nervioso: innovaciones de AlumeBiosciences

Además de las técnicas de autofluorescencia, el desarrollo de agentes de marcado nervioso específicos ha abierto nuevas posibilidades para la identificación de nervios durante la cirugía. AlumeBiosciences, una empresa líder en este campo, ha desarrollado un compuesto fluorescente innovador conocido como ALM-488[®], diseñado para unirse selectivamente a los nervios periféricos y emitir fluorescencia bajo luz cercana al infrarrojo. Este agente, administrado por vía intravenosa antes o durante la cirugía, se acumula en los tejidos nerviosos, permitiendo a los cirujanos visualizarlos con claridad mediante sistemas de imagen especializados.

ALM-488 ha mostrado resultados prometedores en ensayos preclínicos y clínicos iniciales, destacando su capacidad para delinear con precisión los nervios sensoriales y motores durante procedimientos quirúrgicos complejos. En el contexto de las mastectomías con preservación del pezón, este agente podría facilitar la identificación de las ramas del quinto nervio intercostal y otras estructuras críticas, reduciendo el riesgo de daño iatrogénico. A diferencia de la autofluorescencia, que depende de las propiedades naturales de los tejidos, ALM-488 ofrece un contraste más específico y una señal más intensa, lo que puede ser particularmente útil en casos donde la visualización natural es limitada debido a factores como inflamación o tejido cicatricial.

Un estudio preliminar presentado por AlumeBiosciences en conferencias científicas recientes

informó que el uso de ALM-488 en cirugías de mama permitió una identificación nerviosa exitosa en más del 90% de los casos evaluados, con una disminución significativa en las tasas de neuropatía posoperatoria. Aunque los datos aún están en fase de validación, estos hallazgos sugieren que los agentes de marcado nervioso podrían complementar o incluso superar las técnicas de autofluorescencia en ciertos escenarios quirúrgicos. Además, la capacidad de ALM-488 para unirse específicamente a los nervios minimiza la interferencia con otras estructuras tisulares, proporcionando una herramienta más precisa para los cirujanos.

Casos clínicos y aplicaciones prácticas de técnicas combinadas

Un ejemplo ilustrativo del impacto de estas tecnologías es el caso de una mujer de 52 años con hipertrofia mamaria sometida a una mamoplastia de reducción bilateral utilizando la técnica de pedículo inferior y una incisión en T invertida. Durante la cirugía, se emplearon tijeras quirúrgicas en lugar de electrocauterio para disecar el pedículo inferior, reduciendo el riesgo de lesión nerviosa iatrogénica. Una cámara de fluorescencia permitió visualizar las ramas sensoriales del quinto nervio intercostal, que no eran discernibles bajo la luz normal del quirófano. Aunque en este caso no se menciona el uso de agentes de marcado como ALM-488, su incorporación podría haber proporcionado una delimitación aún más clara de las estructuras nerviosas, especialmente en áreas de disección compleja. A las 72 horas posoperatorias, la paciente refirió sensibilidad total en ambas mamas, y las pruebas formales a 1 y 3 meses confirmaron una sensibilidad cutánea y del NAC completa, incluyendo discriminación de dos puntos, tacto fino y percepción térmica. Este caso resalta cómo la técnica de pedículo inferior, combinada con la imagen de fluorescencia, puede mejorar significativamente los resultados sensoriales en procedimientos de reducción mamaria.

La integración de agentes de marcado nervioso como ALM-488 en procedimientos futuros podría potenciar aún más estos resultados. Por ejemplo, en mastectomías bilaterales profilácticas, donde la preservación nerviosa es especialmente desafiante debido a la extensión de la disección, la administración de un agente fluorescente específico podría garantizar una identificación más rápida y precisa de los nervios críticos. Esto no solo reduciría el tiempo quirúrgico, sino también minimizaría el riesgo de lesiones accidentales, mejorando los resultados funcionales para las pacientes.

Implicaciones psicológicas y funcionales de la preservación nerviosa

Más allá de los aspectos técnicos, la preservación de la sensibilidad tiene profundas implicaciones psicológicas. La percepción sensorial del NAC es un componente integral de la identidad corporal, y su pérdida puede generar sentimientos de desconexión o insatisfacción tras la mastectomía. Mantener esta función no solo mejora la calidad de vida, sino también refuerza la confianza y el bienestar emocional de las pacientes. Varios estudios han informado niveles de satisfacción significativamente más altos en pacientes con sensibilidad preservada, lo que subraya la importancia de integrar tecnologías como la fluorescencia y los agentes de marcado nervioso en la práctica quirúrgica estándar.

Por ejemplo, las pacientes que han experimentado una retención de sensibilidad posoperatoria gracias a estas técnicas a menudo describen una mayor conexión con su cuerpo y una recuperación psicológica más rápida. Este impacto emocional no debe subestimarse, ya que la mastectomía, incluso cuando se realiza con fines profilácticos, puede ser una experiencia profundamente transformadora. La capacidad de preservar aspectos de la funcionalidad mamaria, como la sensibilidad, contribuye a mitigar los efectos negativos de la cirugía en la autoestima y la percepción de la femineidad.

Desafíos y futuro de las técnicas de fluorescencia y agentes de marcado

A pesar de los avances, la implementación de técnicas de fluorescencia y agentes de marcado nervioso enfrenta varios desafíos. La disponibilidad de equipos especializados, como cámaras de NUVL y sistemas de imagen para agentes como ALM-488, puede ser limitada en algunos centros quirúrgicos, especialmente en regiones con recursos restringidos. Además, se requiere capacitación específica para que los cirujanos interpreten correctamente las imágenes de fluorescencia y administren los agentes de manera segura y eficaz. La estandarización de protocolos también es un área pendiente, ya que las variaciones en las técnicas, los equipos y las dosis de los agentes pueden influir en los resultados.

Otro desafío importante es el costo asociado con estas tecnologías. Los agentes de marcado nervioso, como ALM-488, aún están en fases de desarrollo y aprobación regulatoria en muchos países, y su incorporación a la práctica clínica podría implicar un gasto significativo para los sistemas de salud. Asimismo, los

ensayos clínicos a mayor escala son necesarios para validar la seguridad y eficacia de estos compuestos a largo plazo, así como para determinar las poblaciones de pacientes que más se beneficiarían de su uso.

En el futuro, investigaciones adicionales podrían explorar la combinación de autofluorescencia y agentes de marcado para maximizar la precisión en la identificación nerviosa. Por ejemplo, el uso de ALM-488 podría reservarse para casos donde la autofluorescencia no proporciona suficiente contraste, mientras que las técnicas de NUVL podrían seguir siendo la primera línea en procedimientos más rutinarios. Además, el desarrollo de sistemas portátiles y más accesibles de fluorescencia, junto con agentes de marcado de menor costo, podría democratizar el acceso a estas herramientas, beneficiando a un mayor número de pacientes.

Innovaciones complementarias en la preservación nerviosa

Además de las técnicas de fluorescencia y los agentes de marcado, otros enfoques quirúrgicos y tecnológicos están siendo investigados para mejorar la preservación nerviosa en mastectomías. Por ejemplo, el uso de microscopios quirúrgicos de alta resolución y sistemas de realidad aumentada podría proporcionar una visualización aún más detallada de las estructuras nerviosas durante la disección. Estas tecnologías, combinadas con la fluorescencia, podrían ofrecer a los cirujanos una guía tridimensional en tiempo real, reduciendo aún más el riesgo de daño iatrogénico.

Otro campo emergente es el desarrollo de biomarcadores específicos para nervios sensoriales que puedan ser detectados mediante técnicas de imagen no invasivas antes de la cirugía. Esto permitiría una planificación quirúrgica más precisa, identificando las ubicaciones exactas de los nervios críticos incluso antes de realizar la primera incisión. Aunque estas innovaciones aún están en etapas experimentales, su integración con agentes como ALM-488 y sistemas de fluorescencia podría revolucionar la forma en que se abordan las mastectomías con preservación del pezón.

Aplicación en reconstrucción mamaria autóloga con colgajos DIEP y TRAM

Otros patrones de perfusión en colgajos TRAM (por su sigla en inglés, *transverse rectus abdominis musculocutaneous*) pediculados, clasificados como secuencial (perfusión que sigue un orden específico en las zonas del colgajo), simultáneo (perfusión concurrente en varias zonas), cicatriz de línea media baja (influenciada por cicatrices quirúrgicas previas) y retardado (perfusión tardía en ciertas áreas), han sido descriptos

mediante angiografía con ICG. Un estudio de Losken y cols. (2020) analizó estos patrones en 40 pacientes, concluyendo que, aunque no siempre se correlacionan con resultados clínicos significativos, pueden servir como guía en casos complejos con anatomía vascular alterada, permitiendo ajustes intraoperatorios en el diseño del colgajo para maximizar la viabilidad tisular. Este enfoque es particularmente útil en pacientes con antecedentes de cirugía abdominal previa, donde las cicatrices pueden alterar los patrones de perfusión esperados.

Además de la ICG, otras técnicas de imagenología óptica complementan la evaluación de colgajos DIEP y TRAM. La espectroscopia de infrarrojo cercano (NIR) permite la monitorización continua de la oxigenación tisular, proporcionando datos sobre la vitalidad del colgajo en tiempo real. La imagenología de contraste de motas láser, una técnica no invasiva de alta sensibilidad, detecta cambios microvasculares sutiles, siendo especialmente útil en la detección temprana de isquemia. Por su parte, la imagenología hiperespectral ofrece una evaluación no invasiva de la saturación de oxígeno, aunque su análisis de datos es más complejo y requiere *software* especializado. Finalmente, la termografía infrarroja dinámica y de onda corta se utiliza en la cartografía de perforantes y la monitorización de la salud del colgajo, con alta penetración de profundidad y sin necesidad de contacto directo, según un análisis de deWeerd y cols. (2019) que informó una precisión del 85% en la identificación de perforantes dominantes.

Ciertos factores como la selección de la fila de perforantes (medial vs. lateral) y el número de perforantes incorporados no siempre tienen un impacto significativo en la perfusión global del colgajo DIEP, según estudios con ICG. Sin embargo, la variabilidad anatómica individual y la distribución de perforantes son determinantes clave. Un estudio de Casey y cols. (2021) encontró una correlación negativa no estadísticamente significativa entre el diámetro de la perforante y la perfusión de la zona 4 ($r = -0,28$, $p = 0,09$), sugiriendo que la calidad de la vascularización no depende exclusivamente de factores anatómicos cuantitativos, sino de una evaluación dinámica intraoperatoria.

En términos de ensayos clínicos, el estudio multicéntrico aleatorizado FAFI (*Fluorescence-Assisted Flap Imaging*) realizado en los Países Bajos está evaluando si la angiografía con ICG reduce la incidencia de necrosis grasa tras reconstrucciones con DIEP o MS TRAM. En este ensayo, el brazo de intervención utiliza imágenes fluorescentes junto con parámetros clínicos para guiar decisiones quirúrgicas, mientras que el brazo control solo registra imágenes sin acceso del cirujano. Resultados preliminares de 2022 muestran una reducción del 12 al 4% en necrosis grasa en el grupo de intervención ($p < 0,05$), validando el valor predictivo de esta tecnología.

Monitorización posoperatoria y reducción de complicaciones

El uso de la fluorescencia con ICG no se limita al intraoperatorio; su aplicación en la monitorización posoperatoria ha demostrado ser igualmente valiosa para la detección temprana de complicaciones y la optimización de los resultados en cirugía oncológica de mama. La capacidad de evaluar la perfusión tisular en las primeras 24-48 horas tras la cirugía permite identificar áreas de riesgo de necrosis antes de que se manifiesten clínicamente, facilitando intervenciones oportunas.

Un estudio retrospectivo de Venturi y cols. (2022) analizó a 45 pacientes sometidas a mastectomía con preservación del complejo pezón-areola (NSM) y reconstrucción prepectoral inmediata, evaluando la viabilidad del colgajo cutáneo mediante angiografía con ICG (sistema IC-Flow™, Diagnostic Green, Múnich, Alemania) y termografía (dispositivo FLIR ONE®, Teledyne FLIR LLC, Wilsonville, OR). Las evaluaciones se realizaron intraoperatoriamente tras la colocación de un implante de prueba y a las 24 horas posoperatorias. Las imágenes de fluorescencia y termografía se superpusieron a fotografías macroscópicas de la mama en una escala 1:1, clasificando la viabilidad del colgajo con el SKIN score de la Clínica Mayo. Los resultados mostraron una correlación del 87,95% entre ambas técnicas intraoperatoriamente, aumentando al 95,95% en la evaluación posoperatoria. La angiografía con ICG fue significativamente más precisa para predecir necrosis intraoperatoria (sensibilidad del 92% frente al 78% de la termografía, $p < 0,05$), mientras que la termografía mostró un rendimiento comparable en el posoperatorio, detectando cambios sutiles en la perfusión con una especificidad del 88%.

Estos hallazgos destacan el papel complementario de ambas tecnologías: la ICG es ideal para decisiones intraoperatorias, pues permite ajustes estratégicos como la resección adicional de tejido isquémico o la modificación de la posición del implante, mientras que la termografía ofrece una alternativa no invasiva y de bajo costo para la monitorización posoperatoria, facilitando la detección temprana de compromiso vascular. En este estudio, la incidencia de necrosis cutánea se redujo del 15% (grupo histórico sin monitorización avanzada) al 5% con el uso combinado de estas herramientas, y la necesidad de revisiones quirúrgicas disminuyó en un 30%.

Además, un análisis prospectivo de Duggal y cols. (2021) en 75 pacientes sometidas a reconstrucción mamaria (autóloga e implantes) encontró que la monitorización posoperatoria con ICG a las 24 y 48 horas permitió identificar áreas de isquemia subclínica en el 18% de los casos, de los cuales el 70% fueron tratados con intervenciones menores (como ajustes de drenaje o terapia hiperbárica) antes de que progresaran a

necrosis clínica. Este enfoque redujo la tasa de rehospitalización por complicaciones del 12 al 4% ($p < 0,01$), mejorando los resultados a largo plazo y la satisfacción de las pacientes.

La integración de sistemas de imagen más avanzados, como Avata® (OnLume Inc.), que permiten cuantificar la perfusión bajo luz ambiental, está revolucionando la monitorización posoperatoria. Estos sistemas ofrecen métricas objetivas (RI y RA) que se correlacionan con el riesgo de complicaciones, proporcionando umbrales específicos (RI $< 25\%$ asociado a un riesgo de necrosis del 20%) que guían la toma de decisiones clínicas. Sin embargo, algunos factores como la luz ambiental, la distancia de trabajo (recomendada entre 20-30 cm) y el ángulo de la cámara (60°-90°) deben estandarizarse para garantizar la reproducibilidad de los resultados, como sugieren las guías preliminares de la Sociedad Internacional de Cirugía Plástica Reconstructiva (ISPRS, 2022).

Conclusiones y perspectivas futuras

La integración de la fluorescencia con ICG en la cirugía oncológica de mama ha transformado el manejo de procedimientos conservadores y reconstructivos al mejorar la evaluación de la perfusión tisular, el mapeo linfático, la identificación de márgenes quirúrgicos, la preservación nerviosa y la monitorización posoperatoria. Varios estudios consistentes han demostrado una reducción significativa en complicaciones posoperatorias, como necrosis cutánea (del 15-20 al 5-8%), necrosis grasa en reconstrucciones autólogas (del 15 al 5%) y márgenes positivos en cirugía conservadora (del 20-25 al 5-10%), lo que se traduce en mejores resultados oncológicos, funcionales y estéticos, así como en una mayor calidad de vida para las pacientes.

Las perspectivas futuras se centran en varios ejes de desarrollo. Primero, la estandarización de protocolos técnicos es crucial para optimizar la reproducibilidad de los resultados. Esto incluye definir dosis óptimas de ICG (0,5-1,0 mg/kg según sensibilidad/especificidad requerida), tiempos de evaluación (primer minuto pos-inyección para perfusión inicial), distancias de trabajo (20-30 cm) y ángulos de cámara (60°-90°), como recomiendan algunos estudios recientes y guías emergentes. Segundo, el desarrollo de sistemas de imagen más avanzados, como Avata® y Lumifinder™, promete una mayor precisión en la cuantificación de perfusión y detección de estructuras profundas, integrando inteligencia artificial para el análisis predictivo de complicaciones.

Tercero, la identificación de umbrales críticos de perfusión (por ejemplo, RI $< 25\%$ como predictor de necrosis) mediante estudios prospectivos a gran escala permitirá una toma de decisiones más precisa. Cuarto, la integración de tecnologías complementarias, como

la termografía infrarroja, la espectroscopia de NIR y la imagenología hiperespectral, ofrece un enfoque multimodal para la monitorización intraoperatoria y posoperatoria, maximizando la seguridad y eficacia de los procedimientos. Finalmente, varios ensayos clínicos como el FAFI en curso están proporcionando evidencia de alto nivel sobre el impacto de la fluorescencia en resultados clínicos específicos, lo que podría consolidar su

adopción en guías internacionales de práctica clínica.

En conclusión, la fluorescencia con ICG representa un avance disruptivo en la cirugía oncológica de mama, con un impacto demostrable en la reducción de complicaciones y la mejora de resultados. La investigación continua y la estandarización de su uso son esenciales para maximizar su potencial y garantizar su integración en la práctica quirúrgica rutinaria.

Bibliografía

- Anker AM, Prantl L, Strauss C, Bréban V, Baringer M, Ruede M, et al. Clinical Impact of DIEP Flap Perforator Characteristics - A Prospective Indocyanine Green Fluorescence Imaging Study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2020;73(8):1526-1533. doi: 10.1016/j.bjps.2020.01.019. Epub 2020 Jan 23. PMID: 32507580.
- Chirappappa P, Chansoon T, Bureewong S, Phosuwon S, Lertsithichai P, Sukarayothin T, et al. Is It Reasonable to Use Indocyanine Green Fluorescence Imaging to Determine the Border of Pedicled TRAM Flap Zone IV? *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2020; 8(9):e3093. doi: 10.1097/GOX.0000000000003093. PMID: 33133946; PMCID: PMC7544314.
- De Francesco F, Zingaretti N, Parodi PC, Riccio M. The Evolution of Current Concept of the Reconstructive Ladder in Plastic Surgery: The Emerging Role of Translational Medicine. *Cells.* 2023; 12(21):2567. doi: 10.3390/cells12212567. PMID: 37947645; PMCID: PMC10649097.
- Ebihara Y, Li L, Noji T, Kurashima Y, Murakami S, Shichinohe T, et al. A novel laparoscopic near-infrared fluorescence spectrum system with indocyanine green fluorescence overcomes limitations of near-infrared fluorescence image-guided surgery. *J Minim Access Surg.* 2022; 18(1):125-128. doi: 10.4103/jmas.JMAS_165_20. PMID: 35017402; PMCID: PMC8830575.
- Geierlehner A, Horch RE, Ludolph I, Arkudas A. Intraoperative Blood Flow Analysis of DIEP vs. ms-TRAM Flap Breast Reconstruction Combining Transit-Time Flowmetry and Microvascular Indocyanine Green Angiography. *J Pers Med.* 2022; 12(3):482. doi: 10.3390/jpm12030482. PMID: 35330481; PMCID: PMC8950170.
- Giordano L, Galli A, Familiari M, Canta D, Irem A, Biafora M, et al. Head and neck pedicled flap autonomization using a new high-resolution indocyanine green fluorescence video-angiography device. *Head Neck.* 2022;44(6):1496-1499. doi: 10.1002/hed.27051. Epub 2022 Apr 2. PMID: 35366038; PMCID: PMC9321191.
- Han T, Khavanin N, Wu J, Zang M, Zhu S, Chen B, et al. Indocyanine Green Angiography Predicts Tissue Necrosis More Accurately Than Thermal Imaging and Near-Infrared Spectroscopy in a Rat Perforator Flap Model. *Plast Reconstr Surg.* 2020;146(5):1044-1054. doi: 10.1097/PRS.0000000000007278. PMID: 33141531.
- Hembd AS, Yan J, Zhu H, Haddock NT, Teotia SS. Intraoperative Assessment of DIEP Flap Breast Reconstruction Using Indocyanine Green Angiography: Reduction of Fat Necrosis, Resection Volumes, and Postoperative Surveillance. *Plast Reconstr Surg.* 2020;146(1):1e-10e. doi: 10.1097/PRS.0000000000006888. PMID: 32590635.
- Kim HH, Song IS, Cha RJ. Advancing DIEP Flap Monitoring with Optical Imaging Techniques: A Narrative Review. *Sensors (Basel).* 2024;24(14):4457. doi: 10.3390/s24144457. PMID: 39065854; PMCID: PMC11280549.
- Kong J, Bandyopadhyay S, Chen W, Al-Mufarreh F, Choi L, Kosir MA. Improved Rate of Negative Margins for Inflammatory Breast Cancer Using Intraoperative Frozen Section Analysis. *Cancers (Basel).* 2023;15(18):4597. doi: 10.3390/cancers15184597. PMID: 37760566; PMCID: PMC10526412.
- Lee EG, Kim SK, Han JH, Lee DE, Jung SY, Lee S. Surgical outcomes of localization using indocyanine green fluorescence in breast conserving surgery: a prospective study. *Sci Rep.* 2021;11(1):9997. doi: 10.1038/s41598-021-89423-w. PMID: 33976314; PMCID: PMC8113252.
- Lin Y, Li H, Li Z, Chen L, Xing W, Zhang X, et al. Pedicle Selection and Design in Reduction Mammoplasty: The Role of Preoperative Fluorescence Imaging. *Aesthet Surg J.* 2024;44(6):597-604. doi: 10.1093/asj/sjae011. PMID: 38271223.
- Lu T, Jorns JM, Patton M, Fisher R, Emmrich A, Doehring T, et al. Rapid assessment of breast tumor margins using deep ultraviolet fluorescence scanning microscopy. *J Biomed Opt.* 2020;25(12):126501. doi: 10.1117/1.JBO.25.12.126501. PMID: 33241673; PMCID: PMC7688317.
- Ludolph I, Bettray D, Beier JP, Horch RE, Arkudas A. Leaving the perfusion zones? Individualized flap design in 100 free DIEP and ms-TRAM flaps for autologous breast reconstruction using indocyanine green angiography. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2022;75(1):52-60. doi: 10.1016/j.bjps.2021.08.002. Epub 2021 Aug 17. PMID: 34511387.
- Malagón-López P, Vilà J, Carrasco-López C, García-Senosiain O, Priego D, Julian Ibañez JF, et al. Intraoperative Indocyanine Green Angiography for Fat Necrosis Reduction in the Deep Inferior Epigastric Perforator (DIEP) Flap. *Aesthet Surg J.* 2019;39(4):NP45-NP54. doi: 10.1093/asj/sjy256. PMID: 30358820.
- Mücke T, Hapfelmeier A, Schmidt LH, Fichter AM, Kanatas A, Wolff KD, Ritschl LM. A comparative analysis using flowmeter, laser-Doppler |spectrophotometry, and indocyanine green-videoangiography for detection of vascular stenosis in free flaps. *Sci Rep.* 2020;10(1):939. doi: 10.1038/s41598-020-57777-2. Erratum in: *Sci Rep.* 2020 Feb 28;10(1):3997. doi: 10.1038/s41598-020-60910-w. PMID: 31969630; PMCID: PMC6976589.
- Nguyen CL, Dayaratna N, Graham S, Azimi F, Mak C, Pulitano C, et al. Evolution of Indocyanine Green Fluorescence in Breast and Axilla Surgery: An Australasian Experience. *Life (Basel).* 2024;14(1):135. doi: 10.3390/life14010135. PMID: 38255750; PMCID: PMC10821188.
- Pagliara D, Serra PL, Pili N, Giardino FR, Grieco F, Schiavone L, et al. Prediction of Mastectomy Skin Flap Necrosis With Indocyanine Green Angiography and Thermography: A Retrospective Comparative Study. *Clin Breast Cancer.* 2024;24(8):755-762. doi: 10.1016/j.clbc.2024.08.024. Epub 2024 Sep 4. PMID: 39341758.
- Pruumboom T, van Kuijk SMJ, Qiu SS, van den Bos J, Wieringa FP, van der Hulst RRWJ, et al. Optimizing Indocyanine Green Fluorescence Angiography in Reconstructive Flap Surgery: A Systematic Review and Ex Vivo Experiments. *Surg Innov.* 2020;27(1):103-119. doi: 10.1177/1553350619862097. Epub 2019 Jul 26. PMID: 31347468.
- Ramírez MF, Nahabedian MY, Santos HM, Rancati A, Angrigiani C, Dip F, et al. Intraoperative Fluorescence Imaging to Identify and Preserve the Fifth Anterior Intercostal Sensory Nerves during Inferior Pedicle Reduction Mammoplasty. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2024 Mar 28;12(3):e5699. doi: 10.1097/GOX.0000000000005699. PMID: 38549706; PMCID: PMC10977593.
- Rancati AO, Angrigiani C, Nahabedian MY, Rancati A, White KP. Fluorescence Imaging to Identify and Preserve Fifth Intercostal Sensory Nerves during Bilateral Nipple-sparing Mastectomies. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2023;11(6):e5048. doi: 10.1097/GOX.0000000000005048. PMID: 37456130; PMCID: PMC10348728.
- Shaffrey EC, Moura SP, Jupitz S, Seets T, Kawahara T, Uselmann A, et al. Predicting Nipple Necrosis with a "Lights-on" Indocyanine Green Imaging System: A Report of Two Patients. *Arch Plast Surg.* 2024;51(3):337-341. doi: 10.1055/s-0043-1777068. PMID: 38737846; PMCID: PMC11081719.
- Shaffrey EC, Moura SP, Seitz AJ, Jupitz S, Seets T, Kawahara T, et al. Use of Ambient Light Compatible Fluorescence-Guided Surgical Technology for Objective Assessment of Flap Perfusion in Autologous Breast Reconstruction. *J Reconstr Microsurg.* 2025;41(2):85-99. doi: 10.1055/s-0044-1787267. Epub 2024 Jun 5. PMID: 38838710.
- Shokri T, Lighthall JG. Perfusion dynamics in pedicled and free tissue reconstruction: Infrared thermography and laser fluorescence video angiography. *Am J Otolaryngol.* 2021;42(2):102751. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102751. Epub 2020 Oct 17. PMID: 33485567.
- Smith BL, Hunt KK, Carr D, Blumencranz PW, Hwang ES, Gadd MA, et al. Intraoperative Fluorescence Guidance for Breast Cancer Lumpectomy Surgery. *NEJM Evid.* 2023;2(7):EVID0a2200333. doi: 10.1056/EVID0a2200333. Epub 2023 Apr 27. PMID: 38320161.
- Somashekhar SP, Kumar CR, Ashwin KR, Zaveri SS, Jampani A, Ramya

- Y, et al. Can Low-cost Indo Cyanine Green Florescence Technique for Sentinel Lymph Node Biopsy Replace Dual Dye (Radio-colloid and Blue Dye) Technique in Early Breast Cancer: A Prospective Two-arm Comparative Study. *Clin Breast Cancer*. 2020;20(5):e576-e583. doi: 10.1016/j.clbc.2020.03.013. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32389561.
- Sutton PA, van Dam MA, Cahill RA, Mieog S, Polom K, Vahrmeijer AL, et al. Fluorescence-guided surgery: comprehensive review. *BJS Open*. 2023;7(3):zrad049. doi: 10.1093/bjsopen/zrad049. PMID: 37183598; PMCID: PMC10183714.
 - Tange FP, Verduijn PS, Sibinga Mulder BG, van Capelle L, Koning S, Driessen C, et al. Near-infrared fluorescence angiography with indocyanine green for perfusion assessment of DIEP and msTRAM flaps: A Dutch multicenter randomized controlled trial. *Contemp Clin Trials Commun*. 2023;33:101128. doi: 10.1016/j.conctc.2023.101128. PMID: 37091505; PMCID: PMC10119502.
 - Unger J, Hebisch C, Phipps JE, Lagarto JL, Kim H, Darrow MA, et al. Real-time diagnosis and visualization of tumor margins in excised breast specimens using fluorescence lifetime imaging and machine learning. *Biomed Opt Express*. 2020;11(3):1216-1230. doi: 10.1364/BOE.381358. PMID: 32206404; PMCID: PMC7075618.
 - White KP, Sinagra D, Dip F, Rosenthal RJ, Mueller EA, Lo Menzo E, et al. Indocyanine green fluorescence versus blue dye, technetium-99m, and the dual-marker combination of technetium-99m + blue dye for sentinel lymph node detection in early breast cancer-meta-analysis including consistency analysis. *Surgery*. 2024;175(4):963-973. doi: 10.1016/j.surg.2023.10.021. Epub 2023 Dec 13. PMID: 38097484.
 - Yu H, Yao Y, Zhu T, Sun Y, Zhang M, Zhang Y, et al. The potential of indocyanine green fluorescence detection in surgical cut margin of breast conserving surgery. *Gland Surg*. 2024;13(6):1031-1044. doi: 10.21037/gs-24-195. Epub 2024 Jun 27. PMID: 39015719; PMCID: PMC11247585.

Futuro de la cirugía guiada por fluorescencia

La CGF representa un campo en evolución constante, impulsado por la necesidad de mejorar la precisión en el quirófano. Esta tecnología permite a los cirujanos visualizar tejidos y estructuras objetivo en tiempo real durante la intervención, prometiendo una mejor resección tumoral y la preservación de tejidos vitales. Para alcanzar este potencial, es crucial continuar desarrollando el *hardware* y el *software* necesarios para la captura y el análisis de imágenes intraoperatorias. La rápida evolución en este ámbito permite clasificaciones de tejidos en tiempo real, integrándose al flujo de trabajo quirúrgico sin interrupciones. Un aspecto clave de esta evolución es la adquisición de imágenes de fluorescencia en el espectro del NIR. Esta técnica ofrece ventajas significativas, como una mayor penetración en los tejidos, menor dispersión de la luz y la capacidad de evitar la autofluorescencia del tejido, lo que se traduce en una mejor relación señal-ruido y una mayor resolución de imagen.

El objetivo final es diferenciar con precisión el tejido objetivo del entorno circundante, permitiendo una distinción clara entre tejido sano y maligno. Esta capacidad es fundamental para guiar la resección tumoral y minimizar el daño a los tejidos sanos adyacentes. Los sistemas actuales, basados en la óptica convencional, presentan limitaciones en cuanto a maniobrabilidad, detección a macroescala y capacidad de imagen multicanal. Para superar estas limitaciones, se están desarrollando nuevas tecnologías, como (Versatile imaging Sensor for intra-Operative Navigation[®], por sus siglas en inglés [VISION]). VISION aprovecha la imagen de contacto sin lente y la tecnología computarización de microsistemas operativos para lograr una recogida eficaz de las emisiones de fluorescencia y la resolución necesaria para la detección microscópica. Este enfoque permite una mayor precisión en la identificación de tejido tumoral, incluso microscópico. La flexibilidad en el diseño de estos sistemas es crucial para generar nuevas aplicaciones que aprovechen sondas ópticas y técnicas de imagen multicanal. Esto abre la puerta a la visualización simultánea de diferentes marcadores tumorales y estructuras anatómicas, mejorando la información disponible para el cirujano. Los resultados obtenidos con VISION demuestran su potencial para ayudar a los cirujanos a identificar enfermedad residual microscópica, superando las limitaciones de sensibilidad de las plataformas de imagen intraoperatorias convencionales.

En el ámbito de los gliomas de bajo grado (DLGG), donde la diferenciación entre tejido tumoral e infiltrado es particularmente desafiante, los enfoques espectroscópicos intraoperatorios prometen mejorar la identificación del tumor y guiar su resección. Para mejorar aún más la precisión y utilidad de la CGF, se están explorando nuevas técnicas de imagen hiperespectral. Estas técnicas permiten medir simultáneamente la autofluorescencia y la fluorescencia inducida utilizando diferentes longitudes de onda de excitación. La medición simultánea de la autofluorescencia y la fluorescencia inducida, junto con la introducción de tecnologías de detección de fluorescencia que proporcionen un campo de visión más amplio, podría conducir al desarrollo de herramientas fáciles de usar e implementables en la rutina operatoria. Se están investigando sistemas basados en la detección de la autofluorescencia tumoral, lo que evitaría la necesidad de administrar tintes exógenos. Esta línea de investigación podría simplificar el proceso quirúrgico y reducir los posibles efectos secundarios asociados con los tintes fluorescentes.

La cirugía tumoral sin una guía visual adecuada es un desafío significativo. Por ello, se han desarrollado diversas modalidades de imagen para mejorar el diagnóstico y la extirpación del tumor durante la cirugía. La exploración de la imagen de fluorescencia NIR-III abre nuevas perspectivas con una mayor penetración en los tejidos, aunque también presenta desafíos inherentes. Esta técnica podría permitir la visualización de estructuras tumorales más profundas, mejorando la resección en casos complejos. A pesar de su potencial, la implementación de la imagen NIR enfrenta desafíos significativos. Uno de los principales obstáculos es el desarrollo de fluoróforos específicos y eficaces que emitan en este rango espectral, que posean tanto un alto rendimiento cuántico (QY) como una alta especificidad por el tejido tumoral. Para materializar el potencial transformador de la imagen NIR, es fundamental establecer protocolos estandarizados y validar su fiabilidad en diferentes plataformas. La integración de la imagen NIR con otras modalidades de imagen, como la resonancia magnética (RM) y la tomografía computarizada (TC), podría proporcionar una visión más completa de las condiciones fisiológicas y patológicas. A medida que avance la tecnología y se superen los desafíos actuales, la imagen NIR tiene el potencial de revolucionar la detección, el diagnóstico y el tratamiento del cáncer, ofreciendo una

herramienta valiosa para la cirugía de precisión y la mejora de los resultados clínicos.

Además, es crucial garantizar la biocompatibilidad de estos fluoróforos para su uso seguro en los seres humanos, abordando posibles problemas de toxicidad y efectos secundarios. La complejidad de los sistemas de imagen NIR, así como la necesidad de instrumentación especializada, también representan barreras para su adopción generalizada. Se considera importante eliminar los retrasos prolongados entre la administración del fluoróforo y la adquisición de imágenes, idealmente integrando ambos procesos durante la operación sin interrumpir el flujo de trabajo quirúrgico. La implementación de fluoróforos NIR representa un avance significativo en la profundidad y resolución de la imagen, proporcionando una penetración de tejido superior en comparación con los fluoróforos NIR convencionales. Esto se debe a la reducción de la dispersión de fotones y la mínima absorción de tejido en la ventana NIR.

Los avances en la microscopía de imagen del tiempo de vida de la fluorescencia (FLIM) están permitiendo la adquisición de imágenes de alta velocidad y en 3 dimensiones. Esta tecnología proporciona información adicional sobre el microentorno tumoral, lo que puede mejorar la precisión del diagnóstico y la resección. La medición simultánea de la autofluorescencia y la fluorescencia inducida, junto con la introducción de tecnologías de detección de fluorescencia que proporcionen un campo de visión más amplio, podría conducir al desarrollo de herramientas fáciles de usar e implementables en la rutina operatoria. Se están investigando sistemas basados en la detección de la autofluorescencia tumoral, lo que evitaría la necesidad de administrar tintes exógenos.

Desarrollo de nuevos agentes fluorescentes específicos

En los últimos años se ha prestado especial atención al desarrollo de agentes fluorescentes que operan en la segunda ventana del NIR, ya que ofrecen una mejor penetración en los tejidos, una mínima absorción tisular y una baja autofluorescencia. Estos agentes tienen un gran potencial para mejorar la precisión y la seguridad de la cirugía guiada por imágenes. Su diseño implica la selección cuidadosa de fluoróforos, quelantes y enlaces, así como la optimización de sus propiedades farmacocinéticas para garantizar una alta captación tumoral y una rápida eliminación de los tejidos no diana. La ingeniería genética también ha surgido como una estrategia para modificar los fluoróforos NIR, mejorando aún más sus características.

Entre los nuevos agentes fluorescentes específicos que se están desarrollando, se destacan:

▪ **Colorantes de cianina:** la modificación de los colorantes de cianina para desplazar su emisión hacia la longitud de onda NIR ha sido un área de investigación activa. Se han desarrollado colorantes de polimetina como IR-26, IR-1048 e IR-1061, así como otros colorantes de cianina NIR innovadores con biocompatibilidad y rendimiento cuántico de fluorescencia mejorados. Los colorantes de cianina se investigan para cambiar su emisión hacia la longitud de onda NIR. Algunos colorantes de polimetina producidos comercialmente son IR-26, IR-1048 e IR-1061. Los colorantes de cianina se utilizan en la imagenología tumoral guiada por fluorescencia.

Para aumentar el rendimiento cuántico de la fluorescencia, un estudio experimentó con el reemplazo del átomo de S en IR-26 con un átomo de O, creando el fluoróforo de polimetina de flavilio Flav7. En contraste, otro estudio investigó la cadena de heptametina de IR-26 y la transición a una cadena de pentametina más pequeña, creando el tinte BTC1070 que demostró una mayor fotoestabilidad en soluciones acuosas y una menor extinción solvatocrómica en comparación con IR-26.

▪ **Sondas BODIPY:** los fluoróforos de borodipirrometeno (BODIPY) se han modificado para crear derivados de aza-BODIPY que exhiben longitudes de onda de emisión desplazadas hacia el extremo rojo del espectro. Estos se utilizan para la imagenología de ganglios linfáticos y la cirugía guiada por fluorescencia. Los fluoróforos derivados de dipirrometenoborodifluoruro (BODIPY) exhiben características sobresalientes como una robusta fotoestabilidad, versatilidad en enmiendas químicas, un mayor coeficiente de extinción molar y compatibilidad con sistemas biológicos.

De manera similar, otro estudio preparó un mes-[2.2]paraciclofano-3,5-bis-N,N-dimetilaminostiril BODIPY (PCP-BDP2) como un tinte BODIPY ejemplar con agregación J que produce fluorescencia NIR, con una longitud de onda de emisión a 1010 nm en el estado de agregación J. El estudio muestra que el tinte BODIPY puede ser un sustituto de la agregación J mioty para la ingeniería de materiales fluorescentes NIR.

▪ **Sondas AIE:** los luminógenos de emisión inducida por agregación (AIEgens) se vuelven más brillantes en forma sólida o agregada, lo que los hace adecuados para la creación de nanopartículas AIE con alta intensidad de fluorescencia. La encapsulación de AIEgens en nanopartículas puede crear 'nanopartículas AIE', que tienen una mayor fluorescencia al aumentar los AIEgens encapsulados. Fan diseñó un material fluorescente AIE, denominado BPN-BBTD, que emite luz NIR

fuertemente, aplicándolo para visualizar vasos sanguíneos y tumores. Se usan para la visualización de vasos sanguíneos y tumores. Los AIEgens se vuelven más brillantes cuando están en forma sólida o agregada, como dentro de las nanopartículas. Esta propiedad única les da a las nanopartículas AIE un QY e intensidad de fluorescencia relativamente altos, adecuados para la imagenología *in vivo*.

Asimismo, otro estudio demostró que las nanopartículas BPN-BBTD exhiben una pérdida de fluorescencia mínima después de una irradiación continua de 1 hora con un láser de 793 nm de densidad de potencia de 1 W cm⁻², lo que subraya la robusta fotoestabilidad.

▪ **Puntos cuánticos:** los puntos cuánticos de sulfuro de plata (Ag₂S-QDs) han atraído la atención debido a su pequeña talla, toxicidad limitada y potentes emisiones NIR-II, lo que los convierte en herramientas prometedoras para la imagenología biomédica. Se utilizan para la detección sin autofluorescencia de células MCF-7 de cáncer de mama humano sembradas en muestras de sangre total, con un límite de detección tan bajo como 12 células por pocillo en una placa de 96 pocillos. Además, las nanosondas se utilizaron para la imagenología tumoral dirigida en ratones vivos, lo que arrojó un SBR de 5811. Estos hallazgos subrayan el potencial significativo de las nuevas nanopartículas fluorescentes CuInSe₂ NIR en los ámbitos del diagnóstico tumoral y la IGS.

Otro estudio ajustó hábilmente la relación Se/In para producir QDs de CuInSe₂ (CISe) con una longitud de onda de emisión NIR ajustable entre 920 nm y 1224 nm. Además, estos QDs de CISe mostraron una banda de excitación que abarca desde el UV hasta la región NIR, lo cual es altamente deseable para una variedad de aplicaciones biomédicas. Al aplicar una fina capa de ZnS, lograron un impresionante rendimiento cuántico de fluorescencia NIR absoluto del 21,8%, el más alto informado para QDs libres de Pb y cadmio Cd.

▪ **Nanotubos de carbono:** los nanotubos de carbono de pared simple (*single-walled carbon nanotubes*, por sus siglas en inglés [SWCNT]) recubiertos con polietilenglicol (PEG) han demostrado ser útiles en la imagenología de fluorescencia intravital dentro del rango NIR. Mediante la modificación de la superficie empleando lípidos conjugados con PEG, se eleva el QY de fluorescencia de los SWCNT, haciéndolos biocompatibles para aplicaciones *in vivo*. Estos se utilizan en el análisis de componentes principales (PCA), la imagenología tumoral dirigida y la evaluación de la hemodinámica en las arterias periféricas de ratones. La FI transcraneal del cerebro del ratón se logró con una profundidad impresionante (> 2 mm) y una resolución

fina (< 10 μm) canalizando la fluorescencia NIR-II de los SWCNT en el rango espectral de 1300-1400 nm.

Un estudio reciente informó sobre la utilización de SWCNT recubiertos con PEG en estudios pioneros que involucran fluorescencia intravital dentro del rango NIR. En solución, los SWCNT hidrofóbicos generan fluorescencia NIR como resultado de las transiciones de Van Hove a través de las separaciones de bandas. La investigación en este campo se centra en la creación de agentes que no solo sean altamente específicos para las células tumorales, sino también posean propiedades farmacocinéticas optimizadas para garantizar una captación tumoral eficaz y una rápida eliminación del cuerpo, minimizando así los efectos secundarios. Además, se están explorando estrategias para mejorar la estabilidad y el rendimiento cuántico de estos agentes, así como para desarrollar métodos de administración que permitan una distribución uniforme en el tejido tumoral.

El objetivo final es traducir estos avances en aplicaciones clínicas que mejoren el diagnóstico y tratamiento del cáncer, permitiendo a los cirujanos extirpar los tumores con mayor precisión y preservar al máximo el tejido sano circundante. La colaboración entre investigadores, médicos y la industria es esencial para acelerar este proceso y garantizar que los nuevos agentes fluorescentes específicos lleguen a los pacientes que más los necesitan.

Avances en dispositivos de visualización portátiles

Los dispositivos de visualización portátiles están experimentando un avance significativo, transformando la práctica médica con herramientas que permiten la visualización no invasiva o mínimamente invasiva de estructuras internas. Están mejorando continuamente en resolución, sensibilidad y capacidad de proporcionar información en tiempo real, lo que facilita diagnósticos más precisos y tratamientos más eficaces. Estos avances abarcan desde sistemas de endoscopia avanzados hasta técnicas de imagenología molecular que permiten la visualización de procesos biológicos celulares. Estos dispositivos han revolucionado la medicina y la cirugía, permitiendo la visualización de estructuras y procesos antes invisibles, mejorando la precisión diagnóstica, la planificación de tratamientos y la ejecución de procedimientos.

Entre estos, VISION, una plataforma de imagenología de fluorescencia sin lentes basada en chips, es una innovación prometedora para la navegación intraoperatoria. Utiliza la imagenología de contacto para eliminar lentes ópticas voluminosas y lograr una alta eficiencia en la recolección de emisiones de fluorescencia. Esta tecnología permite la detección microscópica y la

imagenología multiplexada. A diferencia de los sistemas CGF convencionales, VISION aprovecha la imagenología de contacto para eliminar las lentes ópticas. El sensor de imagen se coloca en contacto directo con el tejido para capturar las emisiones de fluorescencia antes de que se dividan, lo que permite una resolución adecuada y un alta eficacia de recolección sin lentes. VISION puede detectar focos tumorales de menos de 100 células a velocidades de fotogramas de video cercanas a las normales y puede visualizar simultáneamente tumores y nervios en tejido prostático *ex vivo*. Las mejoras futuras de VISION pueden aumentar la sensibilidad a través de optimizaciones de *hardware*. El rendimiento del sistema se puede mejorar optimizando la captación óptica con un filtro de interferencia personalizado con bandas de paso óptimas para los fluoróforos. También se puede aumentar el FWHM del FOP para mejorar la eficacia de la recolección, manteniendo la compensación de la sensibilidad al ángulo del filtro de interferencia.

Los pequeños péptidos de doble marcaje, que combinan el radiomarcaje y el marcaje de fluorescencia, ofrecen alta sensibilidad en la radioimagen para la detección de tumores y visualización óptica basada en fluorescencia para la guía quirúrgica. La radioimagen no invasiva facilita la identificación de tumores primarios y metástasis, mientras que la imagenología de fluorescencia ayuda en la toma de decisiones quirúrgicas al distinguir entre tejido maligno y no maligno.

La microscopía confocal láser endoscópica (CLE) ha surgido como una herramienta valiosa para generar biopsias ópticas intraoperatorias. La CLE permite examinar el tejido celular en tiempo real, ayudando a diferenciar entre tejido sano y tumoral. La combinación de la medición de la autofluorescencia y la fluorescencia inducida podría mejorar su precisión diagnóstica. La imagenología espectroscópica, que mide la autofluorescencia y la reflectancia difusa del tejido, también ha demostrado ser prometedora para la identificación intraoperatoria de gliomas de bajo grado. Los algoritmos que combinan estas métricas han alcanzado alta sensibilidad y especificidad para diferenciar el tejido sano del glioma. La espectroscopia de fluorescencia inducida por ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) puede detectar concentraciones muy bajas de protoporfirina IX, mejorando la detección de gliomas de bajo grado.

Las cámaras SPAD® (*Single-Photon Avalanche Diode*) permiten realizar mediciones de TOF (*Time-of-Flight*) espacialmente resueltas en una gran matriz de píxeles. La información de TOF, junto con la reflectancia difusa, permite reconstruir la ubicación, la forma y la concentración del fluoróforo en el objeto. La alta resolución temporal del sistema permite una precisión de profundidad submilimétrica, y la sensibilidad es suficiente para cuantificar las señales TOF de fluorescencia hasta 5 mm de profundidad en tejidos humanos.

En consideración de todos los avances en imagenología, óptica y tecnología de asistencia quirúrgica, es importante recordar las limitaciones de esta innovación y el potencial de lograr crear un puente conceptual hacia la aplicación clínica. Dichas innovaciones son, sin lugar a duda, el cimiento de las herramientas quirúrgicas asociadas a la fluorescencia por ICG que serán utilizadas en el futuro.

Integración con inteligencia artificial y realidad aumentada

El futuro de la cirugía guiada por fluorescencia está intrínsecamente ligado a la integración de la inteligencia artificial (IA) y la realidad aumentada (RA), lo que promete revolucionar la precisión, la eficacia y los resultados para los pacientes. Esta convergencia tecnológica se centra en mejorar la visualización y la demarcación tumoral, optimizar la toma de decisiones intraoperatorias y superar las limitaciones técnicas inherentes a los métodos quirúrgicos actuales. La IA se erige como un pilar fundamental en esta transformación, perfeccionando la calidad de las imágenes de fluorescencia mediante el procesamiento y análisis de datos complejos. Los algoritmos de aprendizaje profundo afinan la resolución de las imágenes y la demarcación tumoral, abordando las deficiencias de los fluoróforos disponibles. En el ámbito intraoperatorio, la IA se convierte en un aliado indispensable para la toma de decisiones, gracias a su capacidad para procesar grandes volúmenes de datos abstractos, identificar patrones y realizar análisis de imágenes con una precisión inigualable. La IA puede detectar diferencias sutiles y analizar información médica multimodal que escapa a la percepción humana, lo que aumenta la sensibilidad, la exactitud y la exhaustividad de las imágenes.

La clasificación y el procesamiento de datos son otras áreas donde la IA aporta un valor significativo. Al identificar las características espectrales óptimas, la IA puede discriminar entre tumores y tejidos normales, presentando contrastes claros que facilitan la diferenciación. Los modelos de aprendizaje automático, como las redes neuronales de retropropagación (BPNN), el análisis de componentes principales (PCA) y las máquinas de vectores de soporte (SVM), analizan espectros de fluorescencia para distinguir tejidos cancerosos y no cancerosos, lo que mejora la precisión del diagnóstico.

La integración de información multimodal es crucial para proporcionar una visión holística de la enfermedad. Al combinar las imágenes de fluorescencia con datos de otras modalidades, como imágenes radiológicas, características patológicas y datos ómicos, la IA puede ofrecer un apoyo a la toma de decisiones más completo y personalizado. Los modelos de CNN, por

ejemplo, pueden discriminar tumores de muestras no tumorales y lograr la clasificación patológica en tiempo real, lo que agiliza el proceso diagnóstico.

En contraste, la RA desempeña un papel clave en la mejora de la visualización y la interacción en los sistemas de imagenología. Al integrar la información generada por la IA en el campo de visión del cirujano, la RA permite una visualización perfecta de los datos relevantes, lo que aumenta la maniobrabilidad y mejora la experiencia del usuario.

La IA también contribuye a superar las limitaciones técnicas inherentes a las técnicas de imagenología de fluorescencia, como la profundidad de imagen superficial, la relación señal a ruido insuficiente (TBR) y la baja resolución. Los algoritmos de aprendizaje profundo mejoran la calidad de imagen de los fluoróforos, lo que aumenta el TBR y define mejor los bordes del tumor.

En el ámbito de la robótica quirúrgica, la IA permite la planificación quirúrgica basada en imágenes de fluorescencia, lo que facilita la transferencia de experiencia quirúrgica entre instituciones e incluso extiende su alcance a la robótica quirúrgica. La información multimodal, que incluye el diseño del corte quirúrgico, las imágenes radiológicas y los resultados histopatológicos, se utiliza para 'enseñar' a la IA a diseñar planes quirúrgicos óptimos, lo que mejora la precisión y la eficacia de la intervención.

A pesar de los avances prometedores, existen desafíos que deben abordarse para garantizar una implementación exitosa de estas tecnologías. Tales desafíos incluyen la necesidad de ensayos clínicos de fase III, la alineación de los resultados de la imagenología de fluorescencia con los resultados patológicos y la construcción de modelos de IA que puedan formular planes quirúrgicos. Para superar estos retos es esencial fomentar la colaboración interdisciplinaria entre comunidades médicas, químicas, industriales e informáticas. Los cirujanos deben liderar esta colaboración, guiando las innovaciones tecnológicas y asegurando que se satisfagan las necesidades clínicas.

Uso de IA para análisis en tiempo real de imágenes fluorescentes

En lugar de depender de la interpretación humana de imágenes estáticas, el análisis de IA de los cambios dinámicos en las imágenes puede generar mapas de clasificación del tejido que se está resecaando. La IA puede procesar y analizar datos para diferenciar tumores de tejidos normales, un proceso que implica umbrales de relación y datos paramétricos relacionados con espectros de fluorescencia. La IA también puede gestionar la heterogeneidad inherente en las imágenes

de fluorescencia, que surge de características histopatológicas sutiles, variaciones en los sitios de la lesión, diferentes entornos de imagen, niveles fluctuantes de intensidad de fluorescencia y diferencias individuales del paciente.

Las técnicas relacionadas con la IA hacen posible una mejora adicional durante el procesamiento de imágenes que compensa la reducción en la resolución causada por la dispersión de la luz. La IA puede cuantificar y analizar diferencias sutiles, así como información médica multimodal, que podría escapar a la percepción humana, mejorando así la sensibilidad, precisión e integridad de esta modalidad de imagen.

Un ensayo clínico demostró la capacidad de la IA para clasificar tejidos intraoperatoriamente sin impedir el flujo de trabajo quirúrgico normal. Este ensayo se centró en el uso de la IA para la clasificación de tejidos durante la cirugía de cáncer colorrectal, utilizando la perfusión de ICG. El objetivo principal fue empoderar a los cirujanos con clasificaciones de tejido basadas en datos durante la operación, lo que podría mejorar las decisiones quirúrgicas. El ensayo utilizó un método de análisis basado en IA de la angiografía con ICG para predecir complicaciones anastomóticas después de la cirugía laparoscópica de colon. Se administró ICG en dos momentos intraoperatorios críticos: antes de la resección intestinal para evaluar la perfusión del tejido colónico y después de la construcción de la anastomosis para evaluar la suficiencia vascular. La velocidad de adquisición de datos de fluorescencia y el análisis de IA permitieron clasificaciones de tejidos intraoperatoriamente sin impedir el flujo de trabajo quirúrgico normal. Los resultados mostraron que 19 de 20 cánceres se diagnosticaron correctamente, con una alta precisión del 95%. Este estudio marca un avance significativo sobre los enfoques de imagen tradicionales, ya que la información del tejido se obtiene a través de la comprensión asistida por IA de la perfusión tisular dinámica, en lugar de depender de las diferencias observables por el ser humano en los patrones de intensidad de fluorescencia en un solo punto de tiempo. Se propuso que este enfoque podría ser aplicable para su uso con otros fluoróforos, así como con otros tipos de tejido.

La velocidad de adquisición de datos de fluorescencia y el análisis de IA permitieron producir clasificaciones de tejidos intraoperatoriamente sin impedir el flujo de trabajo quirúrgico normal. Este avance marca una mejora significativa con respecto a los enfoques de imagen tradicionales, ya que la información del tejido se obtiene sin necesidad de diferencias observables por el ser humano en los patrones de intensidad de fluorescencia en un solo punto de tiempo, sino más bien a través de la comprensión asistida por IA de la perfusión tisular dinámica. Además, la IA puede mejorar la precisión diagnóstica de la endomicroscopia láser confocal.

La combinación de tecnologías de IA aporta contribuciones técnicas positivas a las imágenes de fluorescencia. Los fluoróforos disponibles actualmente no pueden proporcionar una relación tumor-fondo (TBR) satisfactoria para delinear los tumores de forma sensible y precisa de su entorno. En este sentido, la IA puede ayudar a superar las limitaciones de los fluoróforos. En la cirugía, la IA ofrece la posibilidad de analizar imágenes dinámicas en lugar de depender de la interpretación humana de imágenes estáticas. El análisis de IA de los cambios dinámicos en las imágenes podría emplearse para producir intraoperatoriamente mapas de clasificación del tejido que se está reseando.

La espectroscopia combinada con la adquisición de espectros de reflectancia difusa también se utiliza para analizar el tejido cerebral normal y tumoral, donde los algoritmos que combinan estas métricas alcanzan una sensibilidad y especificidad máximas respectivas del 97 y 96% para diferenciar el tejido sano del glioma, independientemente del grado. Se están desarrollando herramientas de *software* basadas en IA para ayudar a los cirujanos a interpretar datos espectroscópicos y mejorar la precisión del diagnóstico. En particular, la espectroscopia puede detectar concentraciones bajas de PpIX, lo que lleva a un mejor rendimiento en la detección de gliomas de bajo grado, y puede distinguir estos tumores del cerebro sano y de los gliomas de alto grado. La espectroscopia, sin embargo, proporciona mediciones focales, lo que requiere técnicas adicionales como la imagen de tiempo de vida de la fluorescencia (FLIM) y la imagen de fluorescencia cuantitativa resuelta espectralmente de campo amplio para producir un mapa de PpIX en todo el campo quirúrgico. Además, los algoritmos de aprendizaje automático se están utilizando para analizar imágenes hiperespectrales a fin de mejorar el contraste de PpIX y suprimir áreas falsas positivas causadas por la reflexión. Aunque estos sistemas han sido probados clínicamente solo en gliomas de alto grado hasta ahora y están limitados por largos tiempos de adquisición, representan pasos prometedores hacia herramientas de imagenología intraoperatoria más precisas.

El uso de la IA en la cirugía guiada por fluorescencia está evolucionando rápidamente y se espera que mejore la precisión y la eficacia de la resección tumoral y sea implementada como una herramienta para la cirugía guiada. La IA está preparada para cambiar la forma en que se presenta la información al equipo quirúrgico. Los estudios futuros se centrarán en el desarrollo de algoritmos de IA más complejos y exhaustivos con la capacidad de incrementar la precisión del diagnóstico, reducir los tiempos de adquisición e integrar datos multimodales.

Visualización aumentada de estructuras anatómicas críticas

La visualización aumentada se logra mediante el uso de fluoróforos moleculares que, al ser excitados, emiten luz, marcando selectivamente tejidos específicos, como tumores o nervios, permitiendo así una mejor diferenciación entre tejido sano y enfermo. La IA mejora la visualización aumentada al optimizar la calidad de las imágenes de fluorescencia y facilitar la interpretación de los datos intraoperatorios. Los algoritmos de aprendizaje profundo pueden procesar grandes cantidades de datos de imágenes de fluorescencia para reducir el ruido, aumentar el contraste y mejorar la resolución. Por ejemplo, se han utilizado modelos CycleGAN® para mejorar la calidad de las imágenes de ICG, un fluoróforo común, logrando resultados comparables a las imágenes obtenidas en el rango del NIR, que generalmente ofrece mejor calidad en la imagen pero requiere equipos más especializados.

La IA posee el potencial de procesar imágenes de fluorescencia para segmentar automáticamente diferentes tipos de tejidos, como tumores, vasos sanguíneos y nervios. Esto permite a los cirujanos identificar y preservar estructuras anatómicas críticas durante la cirugía. Los modelos de aprendizaje profundo pueden ser entrenados para reconocer patrones sutiles en las imágenes de fluorescencia que son imperceptibles para el ojo humano, lo que facilita una detección más precisa de los márgenes tumorales y una mejor delimitación de las estructuras circundantes. Igualmente, la IA podría llegar a analizar imágenes de fluorescencia en tiempo real para proporcionar a los cirujanos información sobre la ubicación y extensión del tumor, así como la proximidad de estructuras anatómicas críticas. Esta guía quirúrgica en tiempo real puede ayudar a los cirujanos a realizar resecciones más precisas y completas, minimizando el daño a los tejidos sanos circundantes.

Notablemente, el alcance de la IA podría utilizar datos de imágenes de fluorescencia y otra información del paciente para predecir los resultados quirúrgicos, como el riesgo de recurrencia tumoral o complicaciones posoperatorias. Esto supondría una asistencia adicional a los cirujanos en la selección de la estrategia quirúrgica más adecuada para cada paciente y para optimizar los resultados posoperatorios.

En el futuro, se espera que la visualización aumentada de estructuras anatómicas críticas impulsada por la IA se convierta en una herramienta indispensable en la cirugía oncológica y otras especialidades quirúrgicas. El desarrollo de nuevos fluoróforos con mayor especificidad y brillo, junto con algoritmos de IA más avanzados, permitirá a los cirujanos visualizar estructuras

anatómicas con una precisión sin precedentes y realizar cirugías más seguras y eficaces. La integración de la RA en los sistemas de visualización quirúrgica facultará a los cirujanos superponer información de imágenes de fluorescencia directamente sobre el campo quirúrgico, mejorando aún más la precisión y la seguridad de la cirugía.

Expansión de indicaciones clínicas

La CGF ha experimentado una notable expansión en sus indicaciones clínicas durante la última década. Este crecimiento está impulsado por los continuos avances en la ciencia de los materiales, el desarrollo de fluoróforos moleculares específicos y la integración de la inteligencia artificial (IA). A medida que la tecnología continúa evolucionando, la CGF está preparada para revolucionar diversas especialidades quirúrgicas, ofreciendo una visualización, orientación y capacidades de toma de decisiones intraoperatorias sin precedentes.

La oncología ha sido una de las principales beneficiarias de la expansión de la CGF, con aplicaciones que van desde la detección de tumores hasta el mapeo de ganglios linfáticos centinela y la evaluación de la perfusión. Más allá de la oncología, la CGF está encontrando un creciente uso en otras disciplinas quirúrgicas. En la cirugía de tiroides y paratiroides, el azul de metileno y la fluorescencia del infrarrojo cercano ayudan en la identificación y preservación de las glándulas paratiroides, minimizando el riesgo de hipoparatiroidismo posoperatorio. La CGF también se está utilizando en la evaluación de la perfusión durante cirugías abdominales y reconstructivas, asegurando una vascularización adecuada de los tejidos y reduciendo las complicaciones. Además, ha mostrado potencial en urología, donde puede ayudar en la visualización de estructuras críticas durante procedimientos laparoscópicos.

A pesar de los notables avances en la CGF, todavía existen varios desafíos que deben abordarse para una adopción generalizada. Un desafío importante es la disponibilidad limitada de colorantes clínicamente aprobados, lo que impulsa la investigación para diseñar y optimizar nuevos fluoróforos con propiedades de imagen mejoradas y especificidad tisular. Otro desafío es la necesidad de protocolos estandarizados para el desarrollo, caracterización y control de calidad de los compuestos de doble marcaje, lo que agilizaría el proceso de aprobación regulatoria y facilitaría los ensayos clínicos multicéntricos. Además, la mejora de la usabilidad y la practicidad de los sistemas de CGF en entornos clínicos es crucial para su transición de aplicaciones especializadas a la atención quirúrgica rutinaria.

Para acelerar la traducción clínica de la CGF, es esencial fomentar la colaboración entre instituciones académicas, centros médicos y socios de la industria. Las redes de investigación dedicadas pueden facilitar el intercambio de recursos, experiencia y poblaciones de

pacientes, permitiendo ensayos clínicos más eficientes y el desarrollo de protocolos de imagen estandarizados y métodos de análisis. Además, la inversión continua en innovación tecnológica, como el desarrollo de sistemas de imagenología basados en chips y técnicas espectroscópicas avanzadas, impulsará aún más las capacidades y aplicaciones de la CGF.

Uso en procedimientos no quirúrgicos

El uso de la fluorescencia ha revolucionado los procedimientos no quirúrgicos, especialmente en endoscopias e intervencionismo, ofreciendo diagnósticos más precisos y detecciones tempranas de enfermedades. La capacidad de visualizar tejidos y estructuras moleculares ha superado las limitaciones de las técnicas tradicionales, permitiendo intervenciones más eficaces y menos invasivas.

En el ámbito de la endoscopia, la imagen de fluorescencia (FI) se destaca como una modalidad de vanguardia para la visualización *in vivo* de tumores y la detección de cáncer. A diferencia de las modalidades de imagen convencionales que dependen de cambios morfológicos generales, la FI puede identificar cambios precancerosos y tumores tempranos mediante el examen de las características microestructurales, bioquímicas y moleculares. Esta capacidad es crucial, ya que la endoscopia tradicional puede pasar por alto lesiones debido a su enfoque limitado en la morfología. La imagen de autofluorescencia ofrece una ventaja adicional al no requerir el uso de sondas exógenas ni la remoción de muestras de tejido. Esta característica minimiza el daño a órganos vitales como el hígado y los riñones, además de evitar reacciones adversas causadas por trazadores exógenos. La sensibilidad superior de la imagen por fluorescencia, combinada con la amplia disponibilidad de endoscopios en la práctica clínica, ha mejorado significativamente el diagnóstico de lesiones precancerosas y tumores tempranos.

Por otro lado, el diagnóstico fotodinámico (PDD) emplea fotosensibilizadores (PS) como mecanismo de contraste para identificar tejido patológico. Múltiples ensayos clínicos han demostrado que las capacidades de detección de tumores de PDD superan a la endoscopia de luz blanca convencional mejorando el diagnóstico temprano. La PDD permite visualizar tejidos biológicos e identificar áreas enfermas, lo que facilita la toma de decisiones clínicas más informadas y precisas. La fluorescencia no solo mejora la detección, sino también proporciona una guía en tiempo real durante los procedimientos. La PDD y AFI ofrecen guía de imagen fluorescente en tiempo real, lo que es conveniente y preciso para la cirugía. Esta capacidad resulta especialmente útil en el diagnóstico temprano de cáncer y la localización intraoperatoria precisa, mejorando así el pronóstico del paciente.

Un estudio sobre la optimización y aplicación del diagnóstico fotodinámico en CGF destaca el uso del procesamiento de imágenes pseudocolor en imágenes de autofluorescencia compuestas para diferenciar tejidos normales de cancerosos. Este enfoque permitió visualizar las diferencias entre ambos tipos de tejidos, facilitando una mejor detección del cáncer durante los procedimientos no quirúrgicos. La autofluorescencia, al no requerir el uso de contrastes exógenos, reduce los riesgos asociados con la toxicidad y las reacciones adversas. Los resultados del estudio demostraron una sensibilidad diagnóstica del 96,7% y una especificidad del 53,8%. Estos valores indican que la técnica es muy eficaz para identificar correctamente los tejidos cancerosos, aunque su capacidad para descartar correctamente los tejidos no cancerosos es moderada. A pesar de esta limitación en la especificidad, la alta sensibilidad la convierte en una herramienta valiosa para la detección temprana y precisa del cáncer. Este estudio subraya el potencial de las imágenes de autofluorescencia y el procesamiento de imágenes pseudocolor para mejorar la precisión diagnóstica en la detección del cáncer, especialmente en procedimientos como la endoscopia. La capacidad de diferenciar entre tejidos normales y cancerosos sin necesidad de equipos complejos hace que esta técnica sea particularmente útil en aplicaciones clínicas, facilitando diagnósticos más rápidos y precisos.

Las técnicas de diagnóstico óptico ideales deben ser no invasivas, objetivas y reutilizables, ofreciendo alta precisión diagnóstica y baja toxicidad. Sin embargo, ninguna técnica de imagen óptica incorpora todas estas propiedades. Por lo tanto, se están optimizando y refinando continuamente para mejorar su eficacia y seguridad. En la práctica clínica, los endoscopios equipados con AFI pueden detectar el carcinoma de células escamosas de esófago y faringe, así como neoplasias colorrectales no polipoideas. Estas aplicaciones demuestran la versatilidad de la fluorescencia para diagnosticar y guiar intervenciones en una variedad de contextos clínicos.

Además de la endoscopia, la fluorescencia también está encontrando aplicaciones en el intervencionismo, donde se utiliza para guiar la administración de fármacos y terapias. La capacidad de visualizar la distribución de fármacos y su interacción con los tejidos permite optimizar las estrategias de tratamiento y mejorar los resultados clínicos. La combinación de la imagen de fluorescencia con otras modalidades de imagen, como la resonancia magnética (MRI) y la tomografía por emisión de positrones (PET), también está ganando terreno. Estas estrategias multimodales permiten obtener una visión más completa y precisa de la enfermedad, facilitando la toma de decisiones clínicas más informadas y personalizadas.

Retos pendientes

Uno de los principales retos técnicos es la penetración limitada de la luz del NIR. La fluorescencia NIR, que es ampliamente utilizada en CGF, solo penetra unos pocos milímetros en el tejido, lo que restringe su capacidad para detectar lesiones profundas o estructuras ocultas. Esto puede ser especialmente problemático en tumores localizados en áreas más profundas o rodeados de tejido denso. Aunque se están desarrollando fluoróforos en el espectro NIR, ofreciendo mayor sensibilidad y profundidad de penetración, su disponibilidad clínica aún es limitada y requiere validación adicional. Otro desafío importante es el *quenching* de la fluorescencia, un fenómeno en el que la intensidad de la fluorescencia disminuye debido a factores como la concentración elevada del fluoróforo o interacciones con el entorno tisular. Este problema puede dificultar la interpretación de las imágenes y reducir la precisión de la tecnología. Además, la fluorescencia puede verse afectada por la presencia de sangre, tejido inflamado u otros líquidos corporales, lo que complica aún más su uso en entornos quirúrgicos dinámicos.

El tiempo de administración y biodistribución de los fluoróforos específicos es otra limitación clave. Los agentes fluorescentes dirigidos, como los anticuerpos monoclonales conjugados con fluoróforos, requieren un tiempo prolongado para acumularse en el tejido tumoral y alcanzar una concentración adecuada. Esto implica que los pacientes deben recibir el fluoróforo días antes de la cirugía, lo que puede aumentar la complejidad logística y los costos del procedimiento. Además, la biodistribución de estos agentes no siempre es uniforme, lo que puede llevar a áreas de fluorescencia heterogénea y dificultar la identificación precisa de los márgenes tumorales.

En el ámbito clínico, uno de los mayores retos es la caracterización molecular de los tumores. La eficacia de la CGF depende en gran medida de la expresión de antígenos específicos en el tejido tumoral, los cuales son el objetivo de los fluoróforos dirigidos. Sin embargo, no todos los pacientes tienen tumores que expresen estos antígenos en niveles suficientes para garantizar una señal fluorescente clara. Esto requiere que se realice una evaluación molecular rutinaria de los tumores antes de la cirugía para seleccionar el fluoróforo más adecuado, lo que aumenta la complejidad del manejo preoperatorio.

Otra limitante significativa es la curva de aprendizaje asociada al uso de la tecnología. Aunque los sistemas de CGF han sido diseñados para integrarse en el flujo quirúrgico, su interpretación y uso efectivo requieren capacitación especializada. Los cirujanos deben familiarizarse con las propiedades ópticas de los fluoróforos, las configuraciones de los equipos y las posibles

fuentes de error en la interpretación de las imágenes. Esto puede ser un obstáculo en entornos quirúrgicos con recursos limitados o en hospitales donde el acceso a la tecnología y la formación es restringido.

Desde el punto de vista regulatorio, la aprobación y estandarización de los fluoróforos sigue siendo un desafío importante. Muchos agentes fluorescentes aún están en etapas experimentales o en ensayos clínicos, y su aprobación por parte de agencias regulatorias como la FDA o la EMA puede llevar años. Además, la falta de estandarización en los protocolos de uso y en los sistemas de imagen dificulta la comparación de resultados entre diferentes centros y estudios, lo que lentifica la adopción generalizada de la tecnología.

En términos económicos, el alto costo de los equipos y fluoróforos representa una barrera significativa para la implementación de la CGF en hospitales de bajos y medianos recursos. Los sistemas avanzados de imagen de fluorescencia, como los utilizados en cirugía robótica o mínimamente invasiva, requieren inversiones considerables en infraestructura y mantenimiento. Además, los fluoróforos específicos, como los anticuerpos monoclonales conjugados, son costosos de producir y administrar, lo que puede limitar su accesibilidad para pacientes y sistemas de salud con presupuestos ajustados.

Por último, un reto emergente es la integración de tecnologías avanzadas, como la IA y la imagen hiperespectral, en la CGF. Estas herramientas tienen el potencial de automatizar la interpretación de imágenes y mejorar la precisión diagnóstica, pero su desarrollo e implementación requieren una inversión significativa en investigación y desarrollo, así como en capacitación para los equipos quirúrgicos. Además, la interoperabilidad de diferentes plataformas tecnológicas sigue siendo un área de mejora.

Costos y accesibilidad de la tecnología

La CGF ha demostrado ser ampliamente aplicable en muchos campos de la cirugía. Sin embargo, a pesar de su potencial, la adopción generalizada de la CGF se enfrenta a desafíos relacionados con los costos y la accesibilidad. Un estudio de evaluación de tecnología de la salud (HTA) realizado por la Sociedad Italiana de Cirugía Endoscópica (SICE) investigó las implicaciones económicas, sociales, éticas y organizativas relacionadas con la adopción de la CGF, con un enfoque en el abordaje mínimamente invasivo. El estudio reveló que la CGF puede ser una tecnología eficaz y económicamente sostenible en cirugía mínimamente invasiva, particularmente en cirugía colorrectal, ginecológica, urológica y torácica. El análisis económico del estudio HTA consideró dos fases diferentes: la 'vía quirúrgica', que incluye todos los costos de cirugía y tecnología, y la 'vía médica', que incluye la duración de la estancia

hospitalaria, los análisis de laboratorio y otros costos de procedimientos de diagnóstico. El estudio encontró que la CGF se asoció con un ligero aumento en el tiempo operatorio, lo que derivó en un aumento de los costos de la "vía quirúrgica". Sin embargo, también condujo a una reducción significativa en la duración de la estancia hospitalaria, lo que se tradujo en ahorros en los costos de la "vía médica". En general, el estudio HTA estimó que la CGF podría generar un ahorro económico conservador del 12,82% debido a la reducción de las complicaciones y la optimización del tiempo de hospitalización. El análisis de costo-efectividad (ACE) reveló la naturaleza dominante de la tecnología ICG innovadora, donde un ACE más bajo indica una tecnología preferible. Un análisis de impacto presupuestario (BIA) mostró que la introducción de ICG, desde una perspectiva regional, generaría un ahorro económico que oscila entre un mínimo de 4% y un máximo de 8%, estrictamente dependiente del uso de ICG en los hospitales, en la práctica quirúrgica rutinaria. A pesar de los beneficios económicos potenciales, el estudio HTA también destacó varios desafíos de accesibilidad. El estudio encontró que la CGF aún no se usa comúnmente en Italia, y su utilización se limita a un campo de aplicación restringido. El estudio también señaló que el ICG se usa como una indicación fuera de etiqueta en muchos entornos quirúrgicos, lo que requiere la responsabilidad directa del médico y la necesidad de un consentimiento informado firmado por el paciente. Para abordar los desafíos de accesibilidad se enfatizó la necesidad de capacitar a los colaboradores, tanto a los gerentes médicos como al personal que apoya el procedimiento. El estudio también sugirió que la introducción de la CGF en la práctica clínica podría permitir una mejora en el proceso organizativo y una consiguiente optimización de la vía hospitalaria. Además de los costos y la accesibilidad, el estudio HTA también exploró las percepciones cualitativas de los cirujanos con respecto a la CGF. Los cirujanos informaron que mejoró la precisión de la técnica quirúrgica, la identificación de los vasos sanguíneos y la tasa de detección de ganglios linfáticos, lo que permitió una mejor calidad de imagen en comparación con la luz blanca estándar. Sin embargo, los cirujanos también expresaron su preocupación por la posible incidencia de una reacción alérgica al ICG, con un consiguiente impacto en su uso repetido.

Otro factor que influye en la accesibilidad es el requisito de planificación preoperatoria, incluida la administración del agente mucho antes de la operación prevista, con una ventana limitada para condiciones visuales óptimas. Este protocolo exige una coordinación precisa y una ventana de tiempo limitada para obtener condiciones visuales óptimas. La necesidad de programar la administración del agente con suficiente antelación introduce una capa adicional de complejidad logística, pudiendo restringir la flexibilidad en la programación quirúrgica y limitar la disponibilidad del

procedimiento para casos urgentes o pacientes con dificultades para cumplir con los plazos preoperatorios. Además, la dependencia de un intervalo de tiempo específico para la visualización impacta la utilidad de la información dinámica temprana. Aunque la captación del colorante por el tumor es un proceso dinámico, la visualización se realiza en un intervalo estable, lo que implica la pérdida de información potencialmente útil de la fase dinámica inicial. Esta limitación en la flexibilidad temporal puede afectar la capacidad del cirujano para adaptarse a hallazgos intraoperatorios inesperados o para optimizar la estrategia quirúrgica en tiempo real, disminuyendo la accesibilidad de la técnica para una gama más amplia de escenarios clínicos.

A fin de mejorar aún más la accesibilidad y la adopción de la CGF, los investigadores están explorando el uso del aprendizaje automático y la IA para ayudar a la interpretación de imágenes fluorescentes y mejorar la precisión y objetividad de la técnica¹⁷. El estudio de la SICE también señala que la evaluación final de la CGF puede depender de superar la fase de introducción tecnológica, definiendo así las ventajas potenciales y una mayor practicidad de uso. Además, indica que la adopción de la tecnología ICG permitiría una optimización de la vía quirúrgica de los pacientes. La inversión debido al ligero aumento en el tiempo operatorio (solo 15 minutos), podría ser compensada por una reducción en la duración de la hospitalización. El documento señala que la CGF podría mostrar resultados prometedores en la navegación quirúrgica y el mapeo de ganglios linfáticos en la mayoría de los entornos oncológicos. Estos beneficios clínicos deben ser probados por nuevos ensayos, pero tienen que estar asociados a una sostenibilidad de los costos requeridos para la nueva tecnología. Se destaca que los resultados del estudio HTA podrían ser útiles para la creación de ensayos clínicos ad hoc que comparen el uso de ICG con la visión estándar en todos los entornos clínicos donde la evidencia es actualmente escasa, con el fin de reforzar las percepciones expuestas.

Necesidad de formación y capacitación de equipos quirúrgicos

La introducción de nuevas tecnologías en el campo quirúrgico, como la imagenología de fluorescencia, requiere una formación y capacitación exhaustivas de los equipos quirúrgicos para garantizar la seguridad del paciente y la eficacia del procedimiento. La CGF, aunque prometedora, implica una comprensión profunda de las características de los trazadores fluorescentes y los dispositivos en tejido humano.

La capacitación es esencial para los cirujanos que no están familiarizados con la CGF, ya que deben comprender cómo las interacciones luz-tejido influyen en las señales de fluorescencia. Esto incluye factores

como la absorción de luz, la dispersión del tejido, la profundidad de penetración y la autofluorescencia. Sin un conocimiento adecuado, existe el riesgo de una interpretación errónea de los datos de la imagenología óptica en el quirófano.

Para abordar esta necesidad se han desarrollado modelos de capacitación quirúrgica que utilizan materiales orgánicos como el *konjac*, un tubérculo, con ICG para la imagenología de fluorescencia. Estos modelos permiten a los cirujanos practicar la resección tumoral guiada por fluorescencia y detectar señales fluorescentes residuales en el lecho de la herida. La capacitación no se limita solo a los cirujanos; también debe extenderse a otros miembros del equipo quirúrgico, como enfermeras y técnicos. Todos los involucrados deben comprender los protocolos de imagenología, el manejo de agentes fluorescentes y el funcionamiento de los sistemas de imagenología. La estandarización de la capacitación quirúrgica para la cirugía oncológica guiada por fluorescencia es crucial. Esto implica el desarrollo de modelos de capacitación que utilicen diferentes agentes y dispositivos fluorescentes. Además, la capacitación debe incluir la evaluación del margen quirúrgico mediante el análisis de especímenes tumorales *ex vivo*. La formación también debe abarcar los aspectos técnicos de los sistemas de imagenología de fluorescencia, como la calibración, el control de calidad y la resolución de problemas. Los físicos médicos y los ingenieros biomédicos pueden desempeñar un papel vital en este aspecto, especialmente a medida que los dispositivos se vuelven más complejos y aumenta el riesgo de uso indebido. La evaluación del desempeño del sistema es otro componente crítico de la capacitación. Esto implica la caracterización de la calidad de la imagen mediante métodos cualitativos y cuantitativos. El objetivo es identificar las características clave de la calidad de la imagen y los métodos de prueba objetivos correspondientes.

Además de la capacitación técnica, es esencial fomentar la colaboración interdisciplinaria. Los cirujanos, ingenieros ópticos, desarrolladores de cámaras y científicos preclínicos deben trabajar juntos para optimizar la *cascada de imagenología*, que incluye el agente de imagenología, el sistema de imagenología y el protocolo quirúrgico. La capacitación también debe abordar los aspectos regulatorios y de estandarización de la CGF. Esto incluye el cumplimiento de las buenas prácticas de laboratorio (BPL) y las buenas prácticas clínicas (BPC). Los sistemas de gestión de calidad (SGC) son esenciales para garantizar la traducción segura y eficaz de la CGF a la práctica clínica. Para garantizar la calidad de los datos y la reproducibilidad en los ensayos clínicos multicéntricos, es fundamental involucrar a clínicos motivados fuera de los centros de experiencia. Esto requiere proporcionar protocolos bien definidos y capacitación en la adquisición e interpretación de datos de imagenología. La capacitación debe

adaptarse a las necesidades específicas de cada centro y especialidad quirúrgica. Los programas de capacitación personalizados pueden mejorar la adopción y el uso exitoso de la CGF en diversos entornos clínicos. Además, es importante establecer criterios de certificación para el personal cualificado que utiliza sistemas clínicos. Esto puede incluir la observación de casos y la realización de servicios bajo supervisión. La capacitación continua y el desarrollo profesional son esenciales para mantener a los equipos quirúrgicos actualizados sobre los últimos avances en CGF. Esto puede incluir talleres, conferencias y programas de tutoría. La formación y la educación son herramientas importantes que pueden utilizarse para mejorar la calidad en los centros de excelencia y garantizar que la técnica de resección utilizada sea reproducible de un cirujano a otro.

Impacto de la fluorescencia en el mundo

Para analizar el interés global en la CGF y el ICG en general, Aleman R y colaboradores realizaron un estudio entre el 1 de enero de 2019 y el 31 de diciembre del 2024, publicado en la revista *Surgical endoscopy* en 2025, donde utilizando la plataforma Google Trends® lograron medir los niveles de interés en términos de búsqueda específicos en función de su popularidad relativa en un período de tiempo y en regiones geográficas determinadas. Los resultados obtenidos no representan el número absoluto de búsquedas, sino un índice relativo donde el 100% indica el punto de mayor popularidad para un término en un lugar y tiempo específico, mientras que 0% significa que no hubo suficientes datos disponibles para generar un valor. El análisis, utilizó dos términos médicos clave relacionados con CGF: 'verde de indocianina' (ICG) e 'imágenes fluorescentes' (FI).

Ambos términos incluidos como encabezados de temas médicos (MeSH, por sus siglas en inglés). Los resultados mostraron un aumento significativo en el interés global durante el período de cinco años:

- En 2019, el interés global promedio para ICG fue del 47%, mientras que para FI fue del 64%.
- Para finales de 2024, el interés global promedio para ICG creció al 88%, mientras que FI alcanzó el 69%.

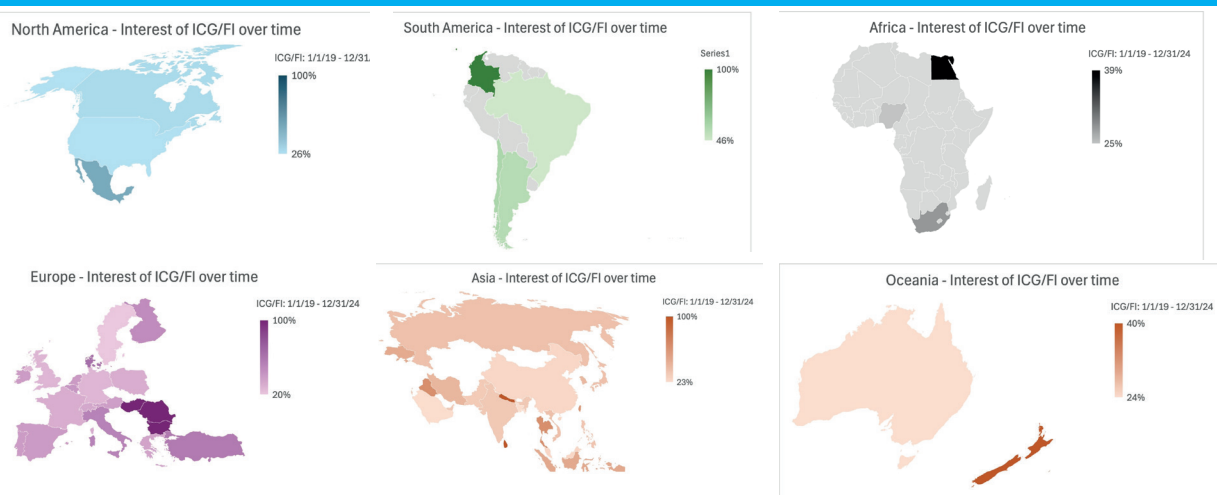
Este crecimiento refleja un aumento del 87% en el interés por el término ICG y un incremento más moderado del 8% en el interés por FI. Estos valores se calcularon mediante un análisis de regresión lineal, que mostró un crecimiento positivo y consistente en ambos términos. El coeficiente de correlación para ICG fue de un valor $r = 0,7471$ (con un intervalo de confianza del 95%), mientras que para FI fue de un valor $r = 0,3908$ (intervalo de confianza del 95%). Esto indica que el interés por el ICG creció más rápidamente que el interés por las imágenes fluorescentes en el transcurso del período evaluado en el ámbito global.

Distribución geográfica del interés

El análisis también desglosó los datos por regiones y países, mostrando cómo varió el interés en FGS en el ámbito global (Fig. 14). América (incluyendo América del Sur y del Norte) lideró el interés global, representando un promedio del 58% del total de búsquedas relacionadas. Dentro de este continente:

- América del Norte tuvo un interés del 52%
- América del Sur mostró un interés superior, alcanzando el 64%

■ FIGURA 14



Distribución de interés sobre la aplicación clínica del ICG y CGF por continente durante los últimos 5 años.

Europa ocupó el segundo lugar con un 50% del interés total.

Asia siguió con un 45%, mientras que Oceanía y África registraron valores más bajos, con un 32% y un 31%, respectivamente. En lo que respecta a países, los lugares con los valores más altos de interés (100%) incluyeron Samoa Americana, Sri Lanka, Nepal, Rumanía, Bulgaria, Hungría y Colombia. Esto indica que, en estas regiones, la búsqueda de términos relacionados con CGF alcanzó su punto máximo de popularidad relativa durante el período de estudio.

Correlación con especialidades quirúrgicas

El estudio también analizó cómo se relaciona el interés en CGF con diferentes especialidades quirúrgicas que implementan actualmente la fluorescencia con ICG. Para ello, se realizaron análisis de correlación entre los términos principales MeSH y varias especialidades quirúrgicas, como cirugía endocrina, ginecológica, urológica, entre otras. Los resultados más significativos fueron los siguientes:

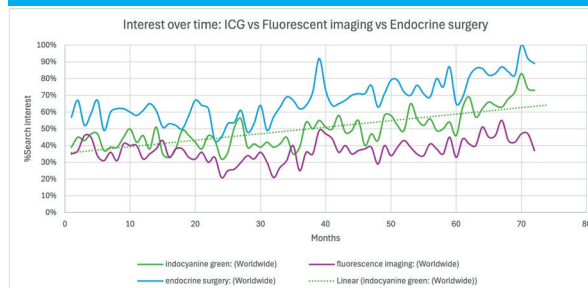
- Cirugía endocrina (Fig.15):
Correlación con “verde de indocianina”: $r = 0,78$ (alta y positiva, $p < 0,0001$).
Correlación con “imágenes fluorescentes”: $r = 0,60$ (alta y positiva, $p < 0,0001$).
- Cirugía ginecológica (Fig.16):
Correlación con “verde de indocianina”: $r = 0,57$ (moderada y positiva, $p < 0,0001$).
Correlación con “imágenes fluorescentes”: $r = 0,33$ (baja y positiva, $p = 0005$).
- Cirugía urológica (Fig.17):
Correlación con “verde de indocianina”: $r = 0,34$ (baja y positiva, $p = 0,003$).
Correlación con “imágenes fluorescentes”: $r = 0,37$ (baja y positiva, $p = 0,002$).

Estos valores indican que el interés en CGF está estrechamente relacionado con su adopción en estas especialidades quirúrgicas, especialmente en cirugía endocrina, donde la correlación fue más alta. Sin embargo, otras especialidades, como cirugía hepatobiliopancreática, oncológica o robótica, no mostraron correlaciones significativas, lo cual podría deberse a la menor implementación en estas áreas o a la falta de búsquedas específicas relacionadas.

Bibliografía

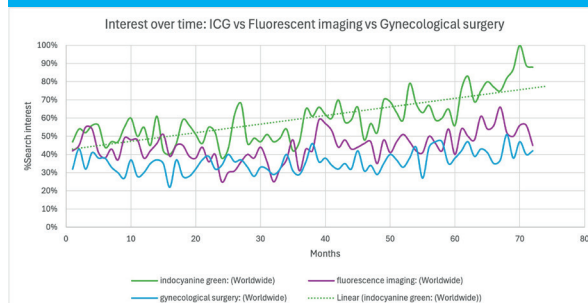
- Achterberg FB, et al. Clinical translation and implementation of optical imaging agents for precision image-guided cancer surgery. Eur J NuclMed Mol Imaging. 2021;48:332-9.
- Cahill RA, et al. Artificial intelligence indocyanine green (ICG) perfusion for colorectal cancer intra-operative tissue classification. Br J Surg. 2021;108: 5-9.
- Cheng H, et al. Illuminating the future of precision cancer surgery with fluorescence imaging and artificial intelligence convergence. NPJ Prec Oncol. 2024;8:196.
- Dai H, et al. SmallMolecularNIR-IIFluorophoresforCancerPhototheranostics. Innovation (Camb). 2021;2: 100082.
- Fan X, et al. Aggregation-Induced Emission (AIE) Nanoparticles-

FIGURA 15



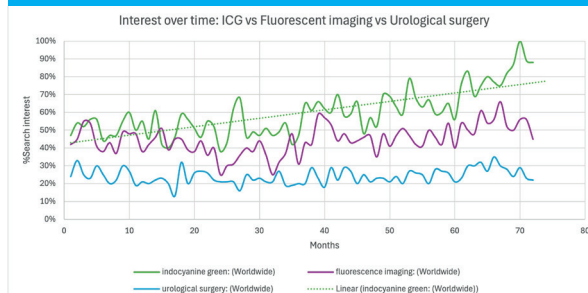
Correlación del ICG y de la CGF con cirugía endocrina

FIGURA 16



Correlación del ICG y de la CGF con cirugía ginecológica

FIGURA 17



Correlación del ICG y de la CGF con cirugía urológica

Los datos extraídos y evaluados en este estudio complementan la perspectiva del futuro de la CGF en el mundo. La implementación de estas tendencias crecientes junto al apoyo por parte de la industria y academia médica, al unísono con la educación terapéutica del paciente, la CGF posee la capacidad inerte de expandir sus aplicaciones y potencializarse como una técnica estándar en la realización de la cirugía inocua.

- Assisted NIR-II Fluorescence Imaging-Guided Diagnosis and Surgery for Inflammatory Bowel Disease (IBD). *Adv Healthc Mater.* 2021;10: e2101043.
- Ge Y, O'Shea DF. Review of Clinically Assessed Molecular Fluorophores for Intraoperative Image Guided Surgery. *Molecules.* 2024;29.
 - Kriegmair MC, Honeck P, Theuring M, Bolenz C, Ritter M. Wide-field autofluorescence-guided TUR-B for the detection of bladder cancer: a pilot study. *World J Urol.* 2018;36: 745-51.
 - Li K, et al. J-aggregates of meso-[2,2]paracyclophanyl-BODIPY dye for NIR-II imaging. *Nat Commun.* 2021;12: 2376.
 - Lian W, et al. Broadband excitable NIR-II luminescent nano-bioprobes based on CuInSe2 quantum dots for the detection of circulating tumor cells. *Nano Today.* 2020;35: 100943.
 - Minges P, Eder M, Eder A.-C. Dual-Labeled Small Peptides in Cancer Imaging and Fluorescence-Guided Surgery: Progress and Future Perspectives. *Pharmaceuticals (Basel).* 2025;18.
 - Petusseau AF, et al. Subsurface fluorescence time-of-flight imaging using a large-format single-photon avalanche diode sensor for tumor depth assessment. *J Biomed Opt.* 2024;29: 016004.
 - Picart T, et al. Fluorescence-Guided Surgical Techniques in Adult Diffuse Low-Grade Gliomas: State-of-the-Art and Emerging Techniques: A Systematic Review. *Cancers (Basel).* 2024;16.
 - Pogue BW, et al. AAPM Task Group Report 311: Guidance for performance evaluation of fluorescence-guided surgery systems. *Med Phys.* 2024;51:740-71.
 - Roschelle M, et al. Multicolor fluorescence microscopy for surgical guidance using a chip-scale imager with a low-NA fiber optic plate and a multi-bandpass interference filter. *Biomed Opt Express.* 2024;15:1761-76.
 - Shigeyama M, et al. Development of a plant-based surgical training model for fluorescence-guided cancer surgery. *Head Neck.* 2024;46: 2274-83.
 - Sutton PA, et al. Fluorescence-guided surgery: comprehensive review. *BJS Open.* 2023;7.
 - Ullah Z, et al. NIR-II Fluorescent Probes for Fluorescence-Imaging-Guided Tumor Surgery. *Biosensors (Basel).* 2024;14.
 - Vettoretto N, et al. Could fluorescence-guided surgery be an efficient and sustainable option? A SICE (Italian Society of Endoscopic Surgery) health technology assessment summary. *Surg Endosc.* 2020;34:3270-84.
 - Wan W, et al. The optimization and application of photodynamic diagnosis and autofluorescence imaging in tumor diagnosis and guided surgery: current status and future prospects. *Front Oncol.* 2024;14:1503404.
 - Zhu X, et al. High brightness NIR-II nanofluorophores based on fused-ring acceptor molecules. *Nano Res.* 2020;13:2570-5.