



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

REDUCIENDO MÁRGENES Y AMPLIANDO LA ESPERANZA DE VIDA: USO DEL VERDE DE INDOCIANINA EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA VETERINARIA

REDUCING MARGINS AND INCREASING LIFE EXPECTANCY: USE OF
INDOCYANINE GREEN IN VETERINARY ONCOLOGIC SURGERY

Autor/es

Helena Sebastián Pérez

Director/es

D. José Benito Rodríguez Gómez

Facultad de Veterinaria

2023-24

AGRADECIMIENTOS

A mi hermana Nayla, que ha sido mi mayor apoyo incondicional no sólo en mis años de carrera, sino a lo largo de toda mi vida como estudiante y como persona.

A mi pareja, David. Eres un hombre excelente y la prueba de ello es que llevas más de 5 años consiguiendo que tu amor y tu apoyo atravesen los 500km desde Elche hasta Zaragoza.

A mi amiga e inseparable compañera de prácticas, Cristina. Sin nuestras incontables horas de repaso juntas, el paso por la carrera habría sido infinitamente más solitario y difícil.

A mis abuelos Ramón y Encarnación, que han escuchado con atención todos los detalles escatológicos y poco agradables de mis anécdotas veterinarias y me han ayudado en todo lo posible y más para poder avanzar con mis estudios.

A mi tía Elvira. Espero que allá donde estés, sigas viéndome con orgullo. Desde mi corazón el título de veterinaria también será tuyo, como te prometí después de tantas horas explicándote todos los temarios de la carrera. Sobre todo, a ti, te dedico este trabajo.

Todos vosotros habéis compartido mis lloros en momentos difíciles y habéis celebrado mis victorias como si de las vuestras se tratases. En esta breve dedicatoria nunca cabrán las suficientes palabras para expresar lo que os debo. Gracias.

ÍNDICE

1. Resumen.....	2
2. Introducción	3
3. Justificación y Objetivos	4
4. Metodología.....	4
5. Resultados y Discusión	5
5.1. Propiedades del ICG y bases de su aplicación.....	5
5.1.1.Qué es el verde de indocianina. Propiedades.....	5
5.1.2.Fundamentos de la técnica. Componentes básicos de un equipo para su uso.....	7
5.2. Aportes del ICG a la cirugía oncológica	
5.2.1.Identificación de tumores	8
5.2.1.1. Tumores hepáticos.....	8
5.2.1.2. Neoplasias y masas torácicas.....	10
5.2.1.3. Otros tumores	11
5.2.2.Identificación de linfonodos centinelas.....	12
5.2.3.Angiografía en cirugía reconstructiva.....	14
5.3. Otros usos	16
5.3.1.Terapia fotohipertérmica	16
5.3.2.Estudios de funcionalidad hepática.....	17
5.3.3.Oftalmología.....	18
5.3.4.Detección de fistulas	18
5.4. Situación actual en la medicina veterinaria	20
5.4.1.Nuevos fluoróforos.....	21
6. Conclusiones	24
7. Valoración personal	25
8. Referencias bibliográficas	26
9. Anexo I – Glosario.....	30

1. RESUMEN

El verde de indocianina (ICG) es una tinción tricarbocianida con un largo histórico, muy baja toxicidad, de fácil acceso y de uso sencillo. Para su visualización se requiere una fuente de luz excitatoria y una cámara capaz de captar las radiaciones cercanas al infrarrojo (NIR), ya que emite fluorescencia en el espectro infrarrojo. Sus propiedades han resultado de interés en aplicaciones como la angiografía, identificación de algunas estructuras anatómicas y estudios de funcionalidad hepática. Recientemente se han abierto múltiples líneas de investigación enfocadas a su uso como marcador tumoral basándose en el fenómeno de permeabilidad y retención aumentada (EPR), así como para la localización de linfonodos centinelas (SLNs). Existen ya varios estudios realizados en animales para la localización de masas hepáticas, torácicas y otras. Se trata de una técnica en pleno desarrollo cuyos resultados hasta la fecha, aunque prometedores, requieren aún de investigación profunda y de aprobación para su aplicación clínica. Las propiedades sub-óptimas del compuesto han impulsado el desarrollo de derivados y nuevas moléculas con mejores propiedades para la identificación específica de células tumorales.

Indocyanine Green (ICG) is a tricarbocyanine dye with a long history, very low toxicity, easy accessibility and easy to use. For its visualization, an excitation light source and a camera capable of detecting near-infrared radiation (NIR) are required, as it emits fluorescence in the infrared spectrum. Its properties have been of interest in applications such as angiography, identification of certain anatomical structures, and liver function studies. Recently, multiple lines of research have focused on its use as a tumor marker based on the enhanced permeability and retention (EPR) phenomenon, as well as for the localization of sentinel lymph nodes (SLNs). Several studies have already been conducted in animals for the localization of hepatic, thoracic, and other masses. This is a technique in full development, and its results to date, although promising, still require thorough research and approval for clinical application. The suboptimal properties of the compound have driven the development of derivatives and new molecules with better properties for the specific identification of tumor cells.

2. INTRODUCCIÓN

Uno de los principales desafíos de la cirugía oncológica es la correcta delimitación de los márgenes tumorales. A menudo la extensión del tumor y por ende el tamaño de los márgenes se establecen estimándose por observación directa, palpación... por lo que existe la posibilidad de que queden en los márgenes células cancerígenas invisibles al ojo desnudo. Esto puede suponer posteriores recidivas, con todo lo que ello puede conllevar:

- Reintervención en el mismo punto u otro/s distinto/s, con riesgo anestésico y quirúrgico adicionales para el paciente.
- Incremento del riesgo de metástasis.
- Necesidad de uso de quimioterapia anticancerígena.

Estas complicaciones suponen un compromiso de la calidad de vida del paciente, pudiendo llegar a plantearse la eutanasia humanitaria si ésta se viese seriamente deteriorada. No podemos olvidar también, que las reintervenciones, tratamientos y pruebas diagnósticas adicionales derivadas de las recidivas conllevan un gasto económico adicional para el tutor del animal, pudiendo superar sus capacidades económicas y en ocasiones, inclinando la balanza hacia la opción de la eutanasia.

De igual forma también es de vital importancia discernir el tejido afectado de las estructuras sanas. Además del perjuicio que ya puede suponer la resección de estructuras verdaderamente invadidas por células tumorales, la lesión o resección de estructuras no afectadas constituye frecuentemente otro motivo de pérdida de calidad de vida en los pacientes que pasan por este tipo de intervenciones. Por este motivo, urge el desarrollo de técnicas que permitan aumentar la precisión a la hora de eliminar tejido afectado respetando al máximo el tejido sano.

El verde de indocianina se emplea como marcador fluorescente en pruebas de imagen. Emite fluorescencia cuando se ve expuesto a radiaciones cercanas al infrarrojo (NIR) y posibilita la visualización e identificación intraoperatoria, en tiempo real de algunas neoplasias, suponiendo un avance notable en este tipo de cirugías. Del mismo modo se emplea también en diagnóstico y en detección de metástasis que de otro modo podrían pasar desapercibidas y en la localización de linfonodos centinelas (SLN). Su reciente implementación en este ámbito de la cirugía oncológica veterinaria, abre nuevas posibilidades para optimizar este tipo de intervenciones y potencialmente incrementar la esperanza y calidad de vida de los pacientes.

Con el objetivo de profundizar mi comprensión y conocimientos acerca de sus usos y las posibilidades que ofrece, he realizado una amplia búsqueda dentro de la bibliografía disponible, incluyendo tanto artículos dentro de la medicina humana como la veterinaria, ya que su implementación relativamente reciente como contraste en cirugía oncológica, limita la cantidad de estudios y artículos publicados acerca de ello en medicina veterinaria.

3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

A mi paso por el Grado en Veterinaria, he desarrollado un interés especial por la clínica de pequeños animales y en concreto por la cirugía. La resección de masas tumorales me ha parecido desde un inicio, un tema interesante por su *aparente* sencillez manual, pero que entraña numerosas dificultades. ¿Qué sucede cuando los márgenes abarcan una estructura de vital importancia? ¿Cómo puede refinarse la técnica quirúrgica para discernir mejor entre tejido sano y afectado? ¿Existe algún método o instrumento para ello? ¿Qué pros y contras presenta?

Mediante este trabajo pretendo ampliar mis conocimientos personales en el campo de la cirugía de tejidos blandos y más concretamente sobre la cirugía como terapia contra el cáncer, ya sea como solución definitiva o como parte de un plan de tratamiento más amplio.

Profundizar la comprensión de la trayectoria y situación actual de las técnicas que implementan la fluorescencia cercana al infrarrojo (NIRF) mediante la aplicación del verde de indocianina en la medicina veterinaria (grado de implementación, viabilidad, inconvenientes, etc.).

Investigación de otros usos del verde de indocianina en la medicina veterinaria y humana, así como de nuevos contrastes empleados en cirugía oncológica y sus características, haciendo una comparativa con el ICG y resaltando posibles ventajas e inconvenientes con respecto a este último.

4. METODOLOGÍA

Búsqueda de información en bases de datos: Wiley Online Library, Scopus, Elsevier, Science Direct, Web of Science, Sage Journal, Google Scholar. Palabras clave empleadas: "*indocyanine green*", "*ICG*", "*oncologic surgery*", "*dog(s)*", "*cat(s)*", "*hepatic masses*", "*pulmonary masses*", "*tumors*", "*fibrosarcoma*", "*cancer*", "*ocular*".

Selección "en masa" en base a título, de artículos que puedan adecuarse al contenido del trabajo, con posterior lectura superficial de los mismos para efectuar una segunda criba y filtrar los que mejor se ajustan a los contenidos y finalidad de la investigación.

Lectura comprensiva y en profundidad de los artículos, para posterior extracción de información relevante y redacción del presente trabajo.

Revisión y corrección de ortografía, estilo y coherencia.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. PROPIEDADES DEL ICG Y BASES DE SU APLICACIÓN

5.1.1. *Qué es el verde de indocianina. Propiedades.*

El verde de indocianina (ICG) fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para uso clínico e investigación en humanos en 1956. Entre sus usos más antiguos destacan la determinación del gasto cardíaco, función hepática y perfusión oftálmica (Schaafsma et al., 2011). Con los años sus usos se han ido expandiendo, hacia la investigación neuroquirúrgica (2003), la angiografía de vasos cardíacos (2005) y de igual forma fue aprobado también para su uso integrado con microscopios quirúrgicos (2006). Sin embargo, también se ha empleado para otros fines no autorizados en su momento, como contraste para obtener imágenes y vídeo entiempo real en cirugías abdominales, cirugía plástica y estadificación y tratamiento oncológico (Reinhart et al., 2016).

El ICG es, químicamente hablando, una tricarbocianida de 776 Da de peso molecular. La molécula tiene carga negativa y es anfipática: presenta propiedades hidrófobas gracias a los anillos policíclicos (señalados en amarillo) e hidrofílicas, gracias a los grupos fosfato (azul), por lo que posee cierta solubilidad en agua (Desmettre et al., 2000) (*Ilustración 1A*). Se disuelve más fácilmente en agua destilada que en solución salina, por lo que algunos autores no recomiendan preparar la solución inyectable con esta última, ya que forma agregados y precipita más fácilmente (Morales-Conde et al., 2022).

Su utilidad se basa en su fluorescencia, que se define como la capacidad de una sustancia de emitir luminiscencia al absorber radiación de una determinada longitud de onda del espectro electromagnético y emitirla a otra longitud de onda distinta (Morales-Conde et al., 2022). En solución acuosa, el ICG absorbe aproximadamente a unos 780nm y emite a 810nm. Tras ser inyectado, su espectro de absorción se desplaza 25nm hacia longitudes de onda más altas (*Ilustración 1B*), presentando un pico de absorción en 805nm y un pico de emisión en 835nm. Este cambio se debe a la modificación fisicoquímica del ambiente que experimentan las moléculas tras ser inyectadas (Desmettre et al., 2000; Morales-Conde et al., 2022) y su rápida unión a proteínas plasmáticas (principalmente -globulinas y lipoproteínas (Raabe et al., 2005)).

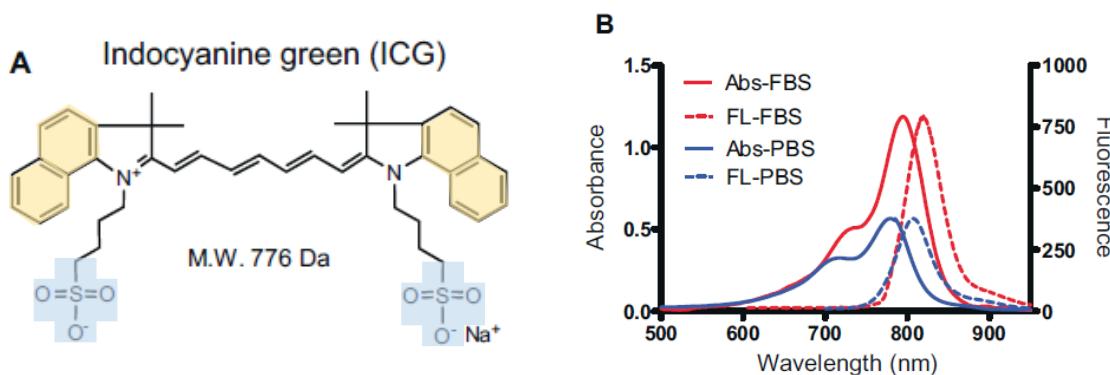


Ilustración 1: A: Estructura molecular del ICG. B: Espectro de absorción y emisión de una solución 10 μM de ICG en solución salina tamponada con fosfato (PBS) y en suero fetal bovino (FBS). Extraido de (Schaafsma et al., 2011)

De la misma forma que su unión a distintos elementos afecta a su espectro de absorción y emisión, también afecta al rendimiento cuántico de su fluorescencia. El rendimiento cuántico (Φ) se define según Raval et al. (2023), como la ratio entre el número de fotones emitidos y absorbidos y nos da una idea de la capacidad de una partícula de emitir la radiación electromagnética que absorbe en forma de fotones. La unión a proteínas evita su agregación, incrementando en más de 3 veces su rendimiento cuántico, lo que se traduce en una fluorescencia mayor (Schaafsma et al., 2011).

Su concentración también influye en este fenómeno, ya que a concentraciones altas en sangre (por encima de 80g/ml), el ICG tiende a formar agregados, cuya fluorescencia es más débil que la que producen los monómeros libres o unidos a proteínas plasmáticas (*Ilustración 2*) (Desmettre et al., 2000). Un proceso similar ocurre en agua y soluciones salinas, aunque con más facilidad en estas últimas, como ya se ha comentado.

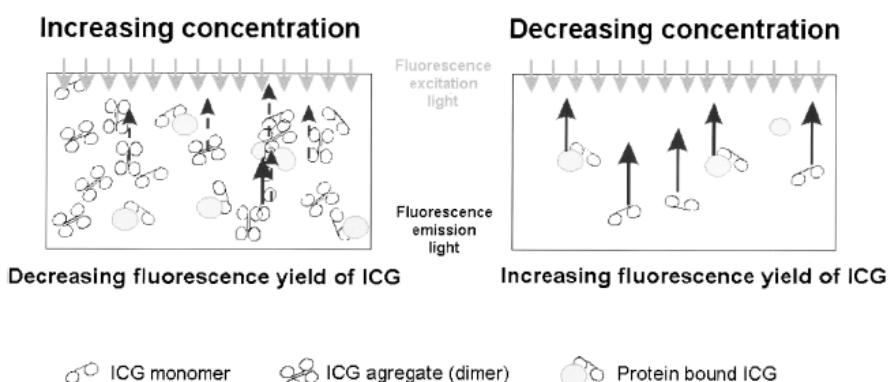


Ilustración 2.: Influencia de la concentración de ICG en sangre sobre fenómenos de autoagregación y su repercusión en la intensidad de la fluorescencia. Extraído de (Desmettre et al., 2000).

El hecho de emplear una luz cercana al infrarrojo (NIR) presenta otra ventaja frente a otras longitudes de onda, ya que en esta franja del espectro la dispersión de la luz y absorción de radiación por parte de la sangre son menores, lo que aumenta la translucencia de los tejidos permitiéndonos profundizar en éstos varios milímetros más que con otras longitudes de onda. Esto mejora la discriminación entre los tejidos tumorales que acumulan contraste y los tejidos normales, mejorando la ratio señal-ruido (SNR) (Newton et al., 2018; Reinhart et al., 2016).

Una de sus propiedades farmacocinéticas más interesantes es su alta unión a proteínas plasmáticas, lo que hace que quede casi exclusivamente confinado al espacio intravascular y lo convierte en una herramienta óptima para estudios de angiografía. Su filtrado del torrente sanguíneo es efectuado rápida y exclusivamente por el hígado, siendo posteriormente excretado de forma inalterada en la bilis y sin sufrir recirculación enterohepática (Alander et al., 2012; Raabe et al., 2005; Reinhart et al., 2016). Según Schaafsma et al. (2011), su semivida en sangre se encuentra entre los 150-180 segundos (3 minutos como máximo), mientras que otros autores hablan de hasta 4-5 minutos (Morales-Conde et al., 2022; Raabe et al., 2005). Gracias a esto, es posible aplicarlo repetidas veces dentro de una misma intervención.

Otra de las ventajas del ICG es que su toxicidad es muy baja y las reacciones alérgicas a él son muy poco frecuentes (1:10.000) dentro de las dosis típicamente empleadas en procedimientos diagnósticos (0.1-0.5mg/kg) (Schaafsma et al., 2011).

5.1.2. Fundamentos de la técnica. Componentes básicos de un equipo para su uso.

Resumidamente, la técnica se basa en iluminar el campo quirúrgico con una fuente de luz que sea capaz de excitar el ICG y captar la fluorescencia de éste con un receptor. Generalmente el receptor cuenta con dos cámaras: una convencional y una cámara NIR (Alander et al., 2012). La primera detectará la luz visible del campo quirúrgico y la segunda, la radiación fluorescente emitida por el ICG. Posteriormente las imágenes captadas por ambas cámaras se procesan para mostrar una combinación de la imagen visible y las zonas fluorescentes, lo que permite situar las zonas fluorescentes con respecto a las referencias visibles del campo quirúrgico (Alander et al., 2012).

Previamente hemos definido el concepto de fluorescencia como la luminiscencia que presentan ciertas sustancias al absorber radiación electromagnética a una determinada longitud de onda y emitirla a otra longitud de onda distinta. Siguiendo esta definición, para el empleo de esta técnica precisaremos de una fuente de luz cuya iluminación contenga la longitud de onda correspondiente al pico de absorción del ICG (805nm) y un receptor que capte la radiación emitida por el mismo en su pico de emisión (835nm) (*Ilustración 3*).

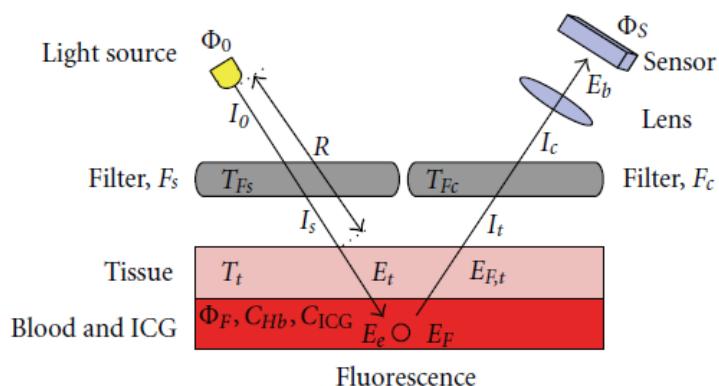


Ilustración 3. Esquema básico de los elementos necesarios para la técnica NIRF con ICG. Las flechas representan la trayectoria de la radiación emitida y absorbida. Extraído de (Alander et al., 2012)

El problema es que por lo general las fuentes de iluminación emiten en un espectro que contiene un rango (mayor o menor) de longitudes de onda y no únicamente la radiación necesaria para excitar el ICG. Para evitar que las longitudes de onda fluorescentes emitidas por la fuente de luz lleguen al campo quirúrgico e interfieran con la propia fluorescencia del ICG, se emplea un filtro (F_s), que las bloquea. De manera similar, se emplea un segundo filtro (F_c) típicamente integrado en sistema receptor que bloquea aquellas radiaciones fuera de la ventana de emisión del ICG. El objetivo es que la cámara NIR capte el mínimo de radiación proveniente de la fuente excitatoria y el máximo de radiación emitida por el ICG (Alander et al., 2012).

Existen diversas posibilidades para usar como fuente de luz, y cada una presenta sus ventajas e inconvenientes. Hasta ahora las fuentes más utilizadas han sido los halógenos y los LEDs, aunque también se puede emplear láser diodo. Cada una presenta sus ventajas e inconvenientes; el láser no requiere de filtro al emitir en una sola longitud de onda, pero sigue siendo necesario el uso de una fuente de luz visible (Alander et al., 2012).

Teniendo en cuenta los componentes requeridos, es evidente la razón por la que esta técnica es una buena candidata para integrarse en las cirugías en las que ya están implicados dispositivos de imagen e iluminación especiales, como la microcirugía y técnicas mínimamente invasivas como la laparoscopia.

5.2. APORTES DEL ICG A LA CIRUGÍA ONCOLÓGICA

Como hemos mencionado brevemente antes, la delimitación de masas y tumores intraquirúrgicamente se ha realizado hasta la fecha, mayoritariamente por observación directa y palpación de los mismos por parte del cirujano, ayudado o no de otras pruebas de imagen realizadas con anterioridad a la cirugía, como radiografías, imágenes ecográficas, TAC o resonancia magnética.

La introducción a la cirugía oncológica de contrastes capaces de asistir en este desafío mediante una mejor delimitación y localización de posibles estructuras afectadas, supone un paso enorme hacia el objetivo principal de este tipo de intervenciones: la resección completa de las estructuras afectadas respetando al máximo los tejidos sanos circundantes.

5.2.1 *Identificación de tumores*

El ICG ha demostrado hasta la fecha, ser una herramienta útil en la identificación de algunos tumores sólidos (Favril et al., 2020; Newton et al., 2018; Sakurai et al., 2022, 2023). La forma de administración y visualización pueden variar dependiendo del tipo de tumor. Por ejemplo, para la detección de masas hepáticas, el ICG se suele administrar vía intravenosa a dosis bajas o medias (0.5-10 mg/kg) de 1 a 7 días antes de la cirugía (Newton et al., 2018).

Varios ensayos realizados en humanos, demuestran que la imagenología NIR con ICG también es capaz de detectar carcinomas hepatocelulares, metástasis hepáticas de cáncer colorrectal y pancreático y ganglios linfáticos centinelas en cáncer de mama y melanoma. La hipótesis más aceptada actualmente es que la acumulación del ICG en masas tumorales se debe a la mayor permeabilidad de los capilares que las irrigan, lo que permite el paso de macromoléculas; por contrapartida, esto también sucede en zonas con inflamación, donde la permeabilidad también se ve alterada, por lo que el ICG carece de la especificidad para poder diferenciarlas (Newton et al., 2018).

5.2.1.1 *Tumores hepáticos*

Existen varios estudios sobre el uso del verde de indocianina para la delimitación y resección de masas hepáticas que concluyen que es eficaz para evaluar la resección completa de las mismas. Entre los tumores hepáticos más comunes, se encuentra el carcinoma hepatocelular (HCC), que en perros suele presentarse como una masa única y localizada en un solo lóbulo. Los perros que presentan este patrón tienen un mejor pronóstico que los que presentan un patrón nodular y difuso, aunque los resultados son relativamente favorables cuando la resección es completa (Sakurai et al., 2022). Dado que los tumores malignos primarios de origen hepático suelen tener un mal pronóstico (Fry & Rest, 1993; LAWRENCE et al., 1994), la determinación

histopatológica de la naturaleza de la masa, así como si su resección ha sido completa, son relevantes para el futuro del paciente.

En el estudio conducido por Sakurai et al. (2022), 104 perros fueron sometidos a exéresis de masas hepáticas, recolectando en total 122 nódulos, de los cuales 106 mostraron un incremento en la fluorescencia (con respecto al resto del tejido hepático), 9 mostraron un decremento de fluorescencia y 7 no mostraron cambios. En 47 de los casos, se evaluó y comparó la fluorescencia de los márgenes de las masas; de éstos, los 3 casos de resección incompleta presentaban fluorescencia en los márgenes, y de los 44 casos donde la resección fue completa, 34 no presentaban fluorescencia en los márgenes, mientras que los 10 restantes, sí. Por tanto, para la precisión diagnóstica de resección completa según las imágenes con ICG se obtuvo una estimación del 100% de sensibilidad (todas las masas cuyos bordes presentaban fluorescencia fueron resecciones incompletas) y un 77'2% de especificidad (34 de 44 casos de resección completa no presentaban fluorescencia en los bordes). Los perros con una resección completa tuvieron una esperanza de vida significativamente mayor que aquellos en los que la resección fue incompleta (914 y 254 días de mediana, respectivamente).



Ilustración 4: Patrón de fluorescencia en anillo. (A) Vista macroscópica de una masa hepática con patrón de fluorescencia en anillo. (B) Imagen fluorescente de la misma masa. Observamos este patrón cuando existe fluorescencia en el tejido circundante pero no en el centro de la masa. Extraído de (Sakurai et al., 2022)

En el mismo estudio se llegó a la conclusión de que el patrón de fluorescencia en los HCCs puede variar y no tiene correlación directa con su grado de diferenciación. Las metástasis provenientes de otros órganos no presentan fluorescencia en sí, pero pueden exhibir un patrón en anillo a su alrededor debido a la compresión de tejido circundante, como se muestra en la Ilustración 4. Las hiperplasias por su parte, presentan frecuentemente un patrón sólido de fluorescencia aumentada, que se piensa que está relacionado con una menor capacidad de excreción del tejido hiperplásico, mientras que conserva su capacidad de absorción (Sakurai et al., 2022).

5.2.1.2 Neoplasias pulmonares y masas torácicas

El empleo del ICG para la evaluación intraoperatoria de masas pulmonares es un área emergente de investigación que promete mejorar la efectividad terapéutica en este campo. Investigaciones recientes han explorado el uso de ICG en la caracterización de la perfusión sanguínea y la vascularización de neoplasias pulmonares, lo que conjuntamente con otras técnicas diagnósticas podría ayudar a diferenciar entre lesiones benignas y malignas, así como a guiar la planificación quirúrgica y la evaluación intraoperatoria de los márgenes tumorales.

Con la llegada de la toracoscopia asistida por vídeo (VATS) a la escena de la cirugía, se presentan nuevos desafíos. Uno de los inconvenientes que presenta es la imposibilidad de palpación del tejido para localizar nódulos de pequeño tamaño, lo que en ocasiones supone la conversión de una toracoscopia a una toracotomía. Por esto mismo la extirpación de masas mediante VATS implica un riesgo mayor de que puedan quedar masas pequeñas, que sí podrían detectarse por palpación durante una toracotomía (Newton et al., 2018).

Newton et al. (2018) han desarrollado y aplicado en varias ocasiones el método *TumorGlow®*, que consiste en la administración de una dosis más alta (con respecto a la dosis típicamente empleada para la detección de masas sólidas) de 5mg/kg por infusión intravenosa lenta unas 24 horas antes de la intervención. Se diferencia de la técnica habitual principalmente por la dosis. El ICG se acumula en las masas tumorales gracias a la mayor permeabilidad de los capilares que las irrigan, lo que permite su visualización intraoperatoria. Con esta técnica han demostrado que es posible identificar lesiones residuales en los márgenes excisionales y bajo el mismo principio, delimitar los márgenes tumorales con mayor precisión.

En modelos murinos de varios tumores han observado que el ICG se acumula en masas de cáncer pulmonar, cáncer esofágico, timoma y mesotelioma. En estudios preclínicos realizados en perros, *TumorGlow®* fue capaz de localizar sarcomas y tumores pulmonares espontáneos. En otro ensayo clínico, Newton et al. (2018) demostraron que *TumorGlow®* era capaz de detectar nódulos de hasta 0,2cm y nódulos que no fueron evidentes en las pruebas de imagen transversales¹ realizadas previamente a la cirugía, todos ellos menores de 1cm. Los nódulos que no presentaban fluorescencia visible *in vivo* se encontraban a una media de 1,7cm de la superficie pleural, mientras que los que sí fueron visibles mediante fluorescencia *in vivo* se encontraban a una media de 0,4cm. De ello deducimos que la profundidad de penetración puede suponer una de las principales limitaciones de esta técnica para visualizar los nódulos profundos *in vivo* con éxito.

En otro estudio también realizado por el grupo de Newton et al. (2018) en 5 pacientes, se concluyó que su otra limitación clave es la falta de especificidad debido a su acumulación en áreas inflamatorias. En los 5 pacientes, los márgenes tumorales se delimitaron tanto por palpación como por imagen NIR con *TumorGlow®*, resultando en una delimitación correcta en tumores de pequeño tamaño y sin inflamación, pero poco acertada en tumores grandes y con inflamación periférica, donde la palpación subestimó la extensión de los márgenes y *TumorGlow®* la sobreestimó.

¹ Cualquier técnica que genere una imagen de un plano de corte de una sección anatómica mostrando sus estructuras en una sección transversal. E.g. ecografía, TAC, RMN...

5.2.1.3 Otros tumores

Tres de los tumores superficiales más frecuentes en el perro son los tumores de mama, los mastocitomas y los melanomas. Favril et al. (2020) evaluaron la utilidad de la técnica ICG NIRF en 9 pacientes caninos con este tipo de neoplasias. Para la administración emplearon la técnica de “segunda ventana” (administración del ICG por vía IV al menos 24h previa a la cirugía). La NIRF permitió la identificación clara del tumor sólo en 4 de los 9 pacientes, teniendo especial dificultad para ello en los tumores de mama, donde el tejido mamario remanente presentaba una alta fluorescencia, dificultando la delineación precisa de los nódulos. La intensidad de señal fue variable entre los distintos tipos de tumor y también dentro del mismo tipo, por lo que no sería un factor fiable para la diferenciación.

Al igual que en el estudio de Newton et al. (2018), la delineación precisa de los límites no fue posible en varios casos. Ambos resultados son consistentes con el mecanismo de acumulación del ICG en tejidos ya explicado: los tejidos tumorales presentan una permeabilidad y retención aumentadas, pero esto puede darse también en otros tejidos con alteraciones vasculares como las áreas inflamatorias por lo que carece de especificidad.

5.2.2 Identificación de linfonodos centinelas

Los linfonodos centinelas (SLN) son aquellos que reciben el drenaje primario desde la zona donde existe un tumor maligno. Para conseguir una resección total y potencialmente curativa, todo el tejido afectado situado entre el tumor primario y el linfonodo centinela debería ser eliminado (Alander et al., 2012). La localización y obtención de el/los SLN(s) para su posterior examen influye también en el pronóstico y tratamiento del paciente. Si el examen histopatológico de los mismos revela la presencia de metástasis, debería establecerse un tratamiento con quimioterapia adyuvante (Potanas et al., 2015; Worley, 2014).

Dado que son el primer tejido en verse afectado por una posible metástasis, localizarlos y extirparlos para su posterior análisis es de vital importancia para diagnosticar una posible diseminación a distancia del tumor primario y determinar también así el estadiaje del cáncer, que a su vez será esencial para emitir un pronóstico y establecer un tratamiento posterior, como la quimioterapia o radioterapia adyuvantes. Sin embargo, localizarlos correctamente no siempre es fácil o siquiera posible sin una técnica de apoyo. Según los resultados obtenidos por Rossi et al. (2018) y Worley (2014), el linfonodo más cercano anatómicamente al tumor primario no siempre es el centinela e incluso hay neoplasias que cuentan con varios SLNs. Esto pone en evidencia la importancia de un método que permita identificar exitosamente todos los SLNs que drenen la neoplasia. Por ello y teniendo también en cuenta que la técnica NIRF no ha sido investigada tan a fondo en medicina veterinaria como en medicina humana, combinar distintas técnicas preoperatorias e intraoperatorias para localización de SLNs es una buena opción para incrementar la tasa de éxito del proceso (Wan, 2021).

En medicina veterinaria, la detección se lleva a cabo tradicionalmente en la consulta mediante palpación de aquellos linfonodos aumentados de tamaño, pero este no es un método para diagnóstico de metástasis fiable (Brissot & Edery, 2017). Se recurre también a la realización de citologías por punción con aguja fina (PAF) de dichos linfonodos, aunque la sensibilidad de la técnica para la detección de metástasis varía entre 63-100% dependiendo del tipo de tumor (Fournier et al., 2018; Ku et al., 2017; Langenbach et al., 2001) y el estudio histopatológico sigue considerándose el “gold standard” para esta finalidad (Wan, 2021).

Existe la posibilidad de recurrir a la linfoescintigrafía empleando radioisótopos marcadores como el tecnecio-99. Actualmente la linfoescintigrafía combinada con la inyección de azul de metileno es el procedimiento estándar para mapeo intraoperatorio de SLNs en medicina humana. Sin embargo, el uso de isótopos radiactivos supone una limitación importante, ya que sólo pueden emplearse en instalaciones autorizadas y con unas medidas de seguridad estrictas en lo referente a su manipulación, uso y gestión de residuos. Adicionalmente, requiere de la presencia de un veterinario capacitado, así como de las instalaciones y equipos adecuados, por lo que su uso en la clínica veterinaria está muy limitado (Beer et al., 2018).

Cuando se emplea para localizar linfonodos, el ICG se prepara en solución con albúmina, lo que incrementa el diámetro hidrodinámico del conjugado (ICG + proteína) hasta el diámetro de la proteína (Schaafsma et al., 2011). De esta manera se consigue incrementar el tiempo que el ICG permanece en los linfonodos (Wan et al., 2021). Para esta aplicación, convencionalmente se inyecta peritumoral (u otras vías de inyección, dependiendo del tipo y localización del tumor),

tras lo cual viaja por el torrente linfático hasta el linfonodo centinela correspondiente (Morales-Conde et al., 2022).

Los resultados obtenidos por el grupo de Newton et al. (2018) tras analizar varios estudios acerca del mapeo de linfonodos centinelas en neoplasias torácicas, concluyen que en ninguno de los estudios revisados se consiguió identificar selectivamente los SLN que contenían células metastásicas. Ellos mismos condujeron otro estudio con el mismo objetivo e igualmente sin éxito, atribuyendo este resultado a problemas como la profundidad de penetración, drenaje pasivo de la tinción a través de todos los vasos linfáticos que drenan el tumor y unión inespecífica de la tinción a otros receptores con mayor expresión en los linfonodos. Señalan que lo ideal para la identificación de SLNs sería disponer de un trazador o la combinación de varios, que inyectados sistémicamente permitiesen la identificación simultánea del tumor y el SLN y/o los linfonodos que contengan metástasis.

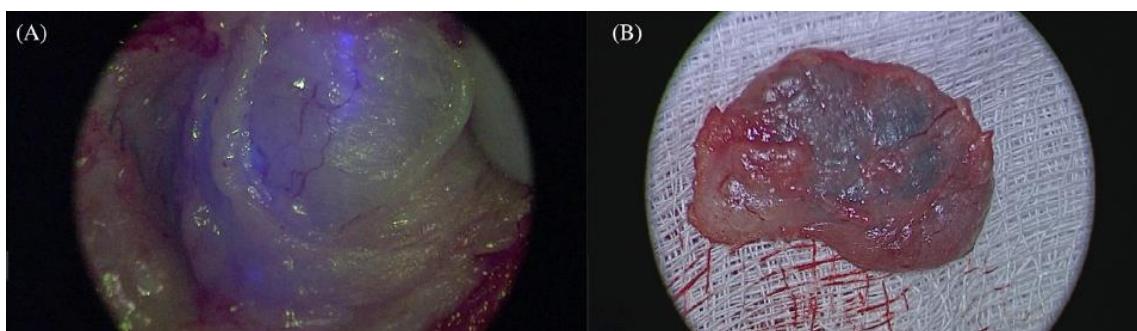


Ilustración 5: Imagen intraoperatoria (izq.) y ex vivo (der.) del linfonodo mandibular ventromedial de un perro. En la imagen A se está empleando imagenología NIRF y en la B el linfonodo se encuentra teñido de azul. Extraído de (Wan et al., 2021).

Algunos estudios sugieren que la combinación de varios métodos para la detección de SLNs incrementa la probabilidad de éxito (Ishiguro et al., 2020; Rossi et al., 2018; Yamamoto et al., 2016). Wan et al. (2021) aplicaron en su estudio la combinación de CTL preoperatoria, imagenología NIRF con ICG y tinción con azul de metileno (MB) intraoperatorias para detección de SLNs en perros con tumores orales. La CTL se llevó a cabo con un contraste yodado inyectado en la submucosa peritumoral tomando imágenes 1, 3 y 10 minutos post-inyección. El primer linfonodo (o linfonodos) identificado(s) con el contraste se asumió como el SLN. Dentro de los 7 días post-CTL se llevaron a cabo las exéresis del tumor primario aplicando una combinación de ICG y MB intraoperatoria por la misma vía y punto de inyección que el contraste yodado para CTL. Los resultados fueron una tasa de detección del 100% al combinar las 3 técnicas. Entre las 3, la ICG NIRF fue la técnica con una proporción significativamente mayor de linfonodos detectados (91'2%) (52/57). De los 57 linfonodos identificados en total, solo el 31'6% (18/57) fueron identificados por los 3 métodos. Sin embargo, solo uno de los 57 SLNs dio positivo a metástasis tras el análisis histopatológico. Estos resultados ponen en evidencia la utilidad de combinar técnicas para la detección y nos recuerdan la falta de especificidad del ICG para unirse a las células cancerosas, ya evidenciada en el estudio de Newton et al. (2018)

5.2.3 Angiografía en cirugía reconstructiva

Probablemente la angiografía en su sentido más amplio ha sido hasta la fecha el principal ámbito de aplicación del ICG como contraste, ya que además fue uno de los primeros usos para los cuales fue aprobado. Desde angiografía coronaria hasta cirugías reconstructivas, el ICG constituye una valiosa herramienta al permitir la visualización en tiempo real de la perfusión sanguínea, lo que es de vital importancia en este tipo de cirugías. La posibilidad de visualización directa de los vasos sanguíneos durante la intervención, sumada a su bajo coste y facilidad de uso intraoperatorio en relación a otras técnicas de angiografía como la Rx, TAC o RMN, lo hacen una opción muy a tener en cuenta para este tipo de estudios (Alander et al., 2012).

Si bien realizar una resección limpia de una masa tumoral es el objetivo principal de la terapia quirúrgica oncológica, es de igual importancia corregir o reconstruir y cerrar correctamente los defectos causados por la misma. Este es otro de los grandes desafíos en este campo, ya que frecuentemente nos encontramos con masas de gran tamaño o de localización complicada (o ambas), donde el tejido restante disponible para cerrar el defecto no es suficiente para crear una sutura sin tensión, o sencillamente no es suficiente para cerrar de ninguna manera. Las suturas con tensión tienen un mayor riesgo de deshincencia y aunque existen métodos para reducir dicha tensión (líneas de descarga, incisiones relajantes, puntos en u ...), no siempre son factibles. En estos casos, se recurre a la creación de colgajos (*flaps*), plastias o injertos.

Una de las principales preocupaciones del cirujano en la resolución de defectos mediante *flaps*, plastias o injertos es que no se implanten. La necrosis es la complicación más grave, ya que frecuentemente supone la pérdida del tejido cutáneo implicado en la reconstrucción. Entre los factores que pueden contribuir a la pérdida se encuentran una técnica quirúrgica inadecuada o una valoración errónea de la localización de los vasos que irrigan el colgajo (Michalik & Nolff, 2022).

El ICG nos permite evaluar la correcta vascularización y perfusión de un colgajo antes, durante y después de su formación, así como hacer un seguimiento postoperatorio del mismo (Morales-Conde et al., 2022). La ICG NIRF puede emplearse con fines reconstructivos en cirugías de resección tumoral donde hayan sido necesarias medidas agresivas en el tejido cutáneo. Michalik & Nolff (2022), evaluaron la perfusión de colgajos axiales realizados en las extremidades anteriores de dos perros. En ambos pacientes la necesidad de realizar una reconstrucción derivaba de un problema tumoral, concretamente de un sarcoma de tejidos blandos y una complicación tras una escisión incompleta de un mastocitoma. Gracias a la imagenología NIR fue posible identificar correctamente el trayecto de la arteria braquial, que de otra forma habría sido dañada o no incluida en el colgajo (ilustración 6). Cabe puntualizar que el colgajo del paciente con una resección incompleta de mastocitoma y posterior infección sufrió una necrosis parcial y tras una reintervención el defecto terminó de cerrarse por segunda intención. La razón de la necrosis no llegó a averiguarse, pero los investigadores señalan que pudo deberse al cambio de posición de los vasos al rotar el colgajo, ya que además en su posición final, el vaso queda directamente sobre la articulación del codo (Michalik & Nolff, 2022).

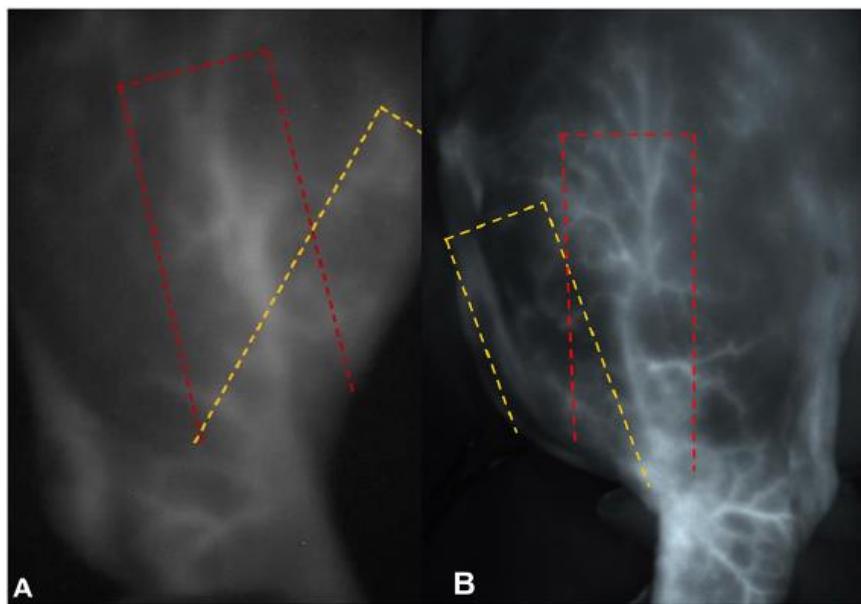


Ilustración 6: Imágenes NIRA de la arteria braquial en los 2 perros del informe de Michalik & Nolff (2022). Las líneas amarillas delimitan la localización teórica de los colgajos acorde con las referencias anatómicas establecidas. Las líneas rojas trazan la localización final del colgajo establecida gracias al uso del ICG. Extraído de (Michalik & Nolff, 2022).

Bigdeli et al. (2020) investigaron las repercusiones del uso de angiografía NIR (NIRA) con ICG en la toma de decisiones durante las cirugías y en los resultados postoperatorios. En su estudio se incluyeron 88 casos de injertos realizados en humanos. Al realizar los injertos confiando en la angiografía NIR con ICG no hubo casos de necrosis postoperatoria impredecibles, mientras que en los casos donde no se recurrió a ella (6 casos en total), 5 de los 6 injertos sufrieron necrosis parcial. En conclusión, la NIRA consiguió predecir los casos de malperfusión que derivarían en necrosis y ayudó a la toma de decisiones intraquirúrgica aportando una imagen objetiva sobre la perfusión de los injertos (Bigdeli et al., 2020).

De manera similar, el ICG se emplea para valorar la perfusión visceral de forma intraoperatoria y grupos como el de Boni et al. (2016) la han aplicado en anastomosis colorrectales. Sus resultados y revisiones concluyen que la imagenología NIRF es capaz de reducir el riesgo de fugas en anastomosis colorrectales al permitir la valoración de la perfusión de los segmentos y consiguientes correcciones por parte del cirujano durante la intervención.

5.3. OTROS USOS

El ICG está probando ser una molécula altamente versátil para los investigadores. Desde sus primeras aplicaciones para angiografía, la comunidad científica lo ha aplicado con éxito para otras funciones como la identificación de distintas estructuras anatómicas (árbol biliar, uréteres, conducto torácico, paratiroides) (Morales-Conde et al., 2022). A continuación, se desarrollan algunas de ellas.

5.3.1. *Terapia fotohipertérmica*

La terapia fotohipertérmica (PHT) es una modalidad de terapia anticancerígena que resulta de la combinación de terapia fotodinámica (PDT) y fototérmica (Yamashita et al., 2020). En el caso expuesto por Yamashita et al. (2020) se observó que la aplicación de terapia fotohipertérmica a un linfoma fue eficaz como tratamiento. El linfoma nasal en gatos puede tratarse mediante quimioterapia, radioterapia o una combinación de quimioterapia + radioterapia, obteniendo una mediana de 320, 1.431 y 473 días de supervivencia respectivamente (Haney et al., 2009). En este caso se empleó un conjugado liposomal incluyendo ICG, carboplatino y paclitaxel. El ICG actúa en este contexto como un fotosensibilizante, liberando calor y oxígeno singlete al ser excitado por una fuente de luz NIR con una longitud de onda de 800nm y el hecho de encontrarse encapsulado en un conjugado liposomal potencia el fenómeno de retención en tejidos tumorales (Yamashita et al., 2020). Se cree que el efecto antitumoral del ICG en PDT está relacionado con mecanismos de respuesta inmunológica (Shibata et al., 2019).

El protocolo para este caso consistió en la administración del conjugado en disolución por vía IV e irradiación del área tumoral 5 días/semana durante 2 semanas. No se observaron efectos adversos atribuibles a los fármacos empleados. El paciente se mantuvo en remisión durante 151 días, tras lo que sufrió una recaída y volvió a tratarse con el mismo protocolo. La segunda aplicación del tratamiento no mostró la misma eficacia que la primera. Finalmente se obtuvo una supervivencia de 401 días, superior a la mediana reportada en otros casos con quimioterapia como tratamiento único (320 días).

Evidentemente, este se trata de un informe sobre un caso único en el que se empleó un protocolo no estandarizado, por lo que existen muchas limitaciones y aspectos cuyo ajuste podría permitir optimizar el proceso y obtener resultados mejores. Para ello sería necesario un estudio (o varios) más amplio temporalmente y con un mayor número de casos. Pese a ello, este es otro ejemplo de la diversificación en las aplicaciones del ICG cuyo potencial queda por ser investigado en profundidad y podría formar parte de nuestras herramientas en un futuro.

En otro estudio realizado por Onoyama et al. (2014) englobando a diez pacientes caninos y seis felinos con sarcoma de tejidos blandos se empleó un método similar, combinando terapia fotodinámica, hipertermia y quimioterapia local. En este caso los autores nombraron el método como quimioterapia fotodinámica hipertérmica (PHCT). No se observaron efectos secundarios graves derivados de la terapia y posteriormente no hubo recidivas en el 70% (7/10) de los perros y en el 50% (3/6) de los gatos. Los resultados sugieren que la PHCT reduce el riesgo de reaparición en sarcomas de tejidos blandos, obteniéndose los mejores resultados en los casos de fibrosarcoma, schwannoma maligno y hemangiopericitoma (Onoyama et al., 2014).

No obstante, el estudio contaba con muchas fuentes de variabilidad por tratarse de animales con propietario. Sin contar con la posible influencia de la raza, edad o sexo de los pacientes, las preferencias de los propietarios suponen en este estudio un factor limitante serio, ya que algunos rechazaron la cirugía, la quimioterapia o los procedimientos reconstructivos y la frecuencia de aplicación de la PHCT dependía también de su voluntad.

5.3.2. *Estudios de funcionalidad hepática*

Otro de sus usos con mayor historial es la estimación de la funcionalidad hepática. Gracias a que el verde de indocianina es excretado única y exclusivamente por el hígado hacia la bilis y no sufre circulación enterohepática posterior, puede emplearse como un indicador de la funcionalidad hepática (Alander et al., 2012; Raabe et al., 2005; Reinhart et al., 2016).

Honkavaara et al. (2023) compararon la eficacia de dos métodos para estimar la funcionalidad hepática en perros conscientes y sedados mediante la desaparición del ICG del plasma. Uno de ellos invasivo, que requiere la toma repetida de muestras de sangre, y el otro no invasivo mediante medición transcutánea. El método invasivo no es una práctica habitual en la clínica por la inconveniencia del muestreo repetitivo y porque requiere de un equipo de cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) o un espectrofotómetro (Grobelna et al., 2016).

El estudio fue realizado en perros sanos y no se observó una correlación clara entre el método invasivo y el no invasivo. Los investigadores teorizan que pudo deberse a una mala calidad de señal en el método transcutáneo y que debería ser repetido en una muestra más amplia de pacientes, además de realizarse también con perros cuya función hepática esté alterada. Los resultados difieren de los obtenidos en un estudio anterior realizado por Grobelna et al. (2016), donde los perros (también adultos sanos) se encontraban bajo anestesia general inducida con Propofol y mantenida con isoflurano. En este caso, sí que se observó una correlación entre los dos métodos cuando los perros se encontraban recuperándose de la anestesia. Los motivos de la discordancia entre los estudios quedan por descubrir.

En humanos, se han realizado estudios que indican que existe una relación entre la tasa de desaparición del ICG en plasma (ICG-PDR) y las complicaciones, fracasos de injerto o muertes tras un trasplante hepático. La detección temprana de fallos en los trasplantes hepáticos puede significar la diferencia entre la vida y la muerte en los pacientes transplantados. Schneider et al. (2011) investigaron sobre la posible conexión entre la captación y excreción de ICG por parte del hígado y las complicaciones postquirúrgicas. Sus resultados sugieren que la ICG-PDR es significativamente menor en pacientes con complicaciones postquirúrgicas (pérdida del trasplante, muerte o complicaciones que requieren reintervención) que en aquellos sin complicaciones en los primeros 30 días tras la cirugía.

Pese a que los trasplantes de órganos no son una práctica habitual en la clínica de pequeños animales actualmente, quizás en un futuro ésta se convierta en una herramienta a tener en cuenta.

5.3.3. Oftalmología

No es infrecuente encontrarnos con problemas oftalmológicos en pacientes caninos. Las patologías vasculares de la retina son evaluables con fluoresceína y mediante oftalmoscopio, sin embargo, la vascularización de la coroides no es visible con estos métodos. Puesto que la retina depende del aporte nutricional de la coroides, es de interés detectar anomalías en el riego sanguíneo de esta capa para el diagnóstico de problemas retinianos u del globo ocular en general. El ICG presenta algunas ventajas en comparación a la fluoresceína, ya que la radiación NIR traspasa los pigmentos oculares (de ahí la posibilidad de observar los vasos coroideos) y su unión a proteínas impide su salida de los vasos a través de las fenestraciones capilares (Wakaiki et al., 2007).

El ICG se emplea de forma rutinaria en medicina humana para evaluar la vascularización de la coroides (Wakaiki et al., 2007), pero los estudios sobre ello en veterinaria aún son escasos. El grupo de Wakaiki et al. (2007) empleó 8 beagles para realizar una comparativa entre la capacidad del ICG y la fluoresceína para evaluar el fondo de ojo. El ICG demostró ser eficaz para visualizar la vascularización de la coroides distinguiéndolos de los vasos retinianos. Los angiogramas realizados con fluoresceína mostraban únicamente los vasos retinianos, pero no los coroideos. Descubrieron de esta forma que las arterias coroideas del perro tienen su origen mayoritariamente alrededor del disco óptico, a diferencia de los humanos (Wakaiki et al., 2007). Una combinación secuencial de ambos métodos podría ser útil para evaluar la vascularización del fondo de ojo al completo.

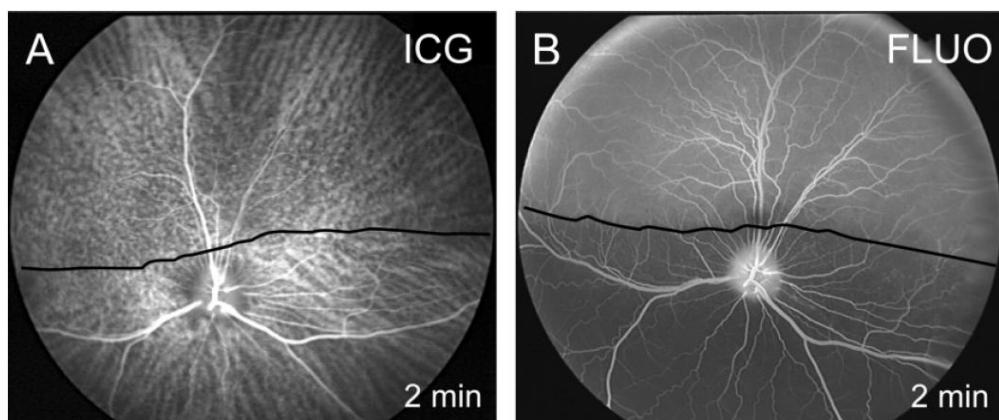


Ilustración 7: Angiogramas con ICG (A) y fluoresceína (B) del fondo de ojo de un perro. En el angiograma con ICG se observan los vasos coroideos y los vasos retinianos principales, siendo posible discernir con claridad unos de otros. En el angiograma con fluoresceína vemos con detalle la vascularización de la retina, pero no los vasos coroideos. La línea negra marca el límite entre la zona tapetal (arriba) y la zona no tapetal (abajo). Extraído de (Wakaiki et al., 2007)

5.3.4 Detección de fistulas

Las fistulas alveolares son la complicación postoperatoria más frecuente tras una cirugía pulmonar. De ellas pueden derivar otras complicaciones adicionales para el paciente, como la necesidad de prolongar la permanencia de un drenaje torácico, hospitalización prolongada y mayor riesgo de empiema. Tradicionalmente la detección de fistulas pleurales se ha basado en la observación de aparición de burbujas encontrándose el pulmón sumergido en un líquido (generalmente SSF). Esto presenta un inconveniente importante, sobre todo en VATS, ya que para ello el pulmón debe estar expandido y esto bloquea el campo de visión. Esta limitación

aumenta las posibilidades de que las fístulas reveladas por la técnica de inmersión en líquido pasen desapercibidas (Yokota et al., 2021).

Recientemente el grupo de Yokota et al. (2021) ha testado una nueva técnica que emplea ICG aerosolizado para la detección de estas fístulas. Su estudio se practicó en 6 beagles, creando defectos pleurales durante toracotomía y aerosolizando una disolución de ICG a través de un catéter directamente en la tráquea. Los defectos fueron creados con una aguja de 25G y cauterizados para evitar el sangrado. Tras comprobar que las fístulas eran permeables con el método tradicional, se administró el ICG aerosolizado. Tras la administración se suspendió la ventilación del pulmón observado para realizar la última confirmación con el pulmón colapsado.

El 96% (24/25) de los puntos fistulizados fueron identificables mediante NIRF con el pulmón colapsado. El punto restante se encontraba en un área de atelectasia parcial. El análisis histopatológico de los pulmones 1 mes post-intervención no reveló efectos adversos derivados de la administración del ICG. Se destacan como principales limitaciones en este estudio los posibles falsos negativos en áreas atelectásicas o fístulas taponadas con sangre o líquido pleural. La presencia de líquido superficial causa un “difuminado” del ICG al salir por la fístula, lo que potencialmente dificulta la localización exacta del defecto pleural.

Por su similitud patogénica, el método podría emplearse en las cirugías de detección y resolución de neumotórax a tensión. Puesto que la visualización de los defectos es posible estando el pulmón colapsado, nos encontramos ante una prueba de detección de fugas ideal para VATS porque no supone una pérdida de campo de visión como sucedería con la técnica tradicional (Yokota et al., 2021).

Quizá también sería interesante extender este principio a la comprobación de la estanqueidad de suturas en vísceras huecas, como el tracto intestinal o la vejiga, mediante la inyección de una solución de ICG en el interior de las mismas. Actualmente esta comprobación se lleva a cabo mediante la inyección de aire o azul de metileno (Boni et al., 2016).

5.4. SITUACIÓN ACTUAL EN LA MEDICINA VETERINARIA

Aunque el ICG lleva décadas empleándose para aplicaciones como la angiografía, su empleo como contraste en cirugía oncológica es relativamente reciente, y más aún si hablamos de su incorporación al contexto de la medicina veterinaria. Si realizamos una búsqueda refinada en Scopus empleando las palabras clave "indocyanine green" AND "dogs" OR "animal" OR "cats" y restringiendo los resultados al campo de la medicina veterinaria, obtenemos un total de 91 artículos en los últimos 50 años (1973-2023) con la siguiente distribución:

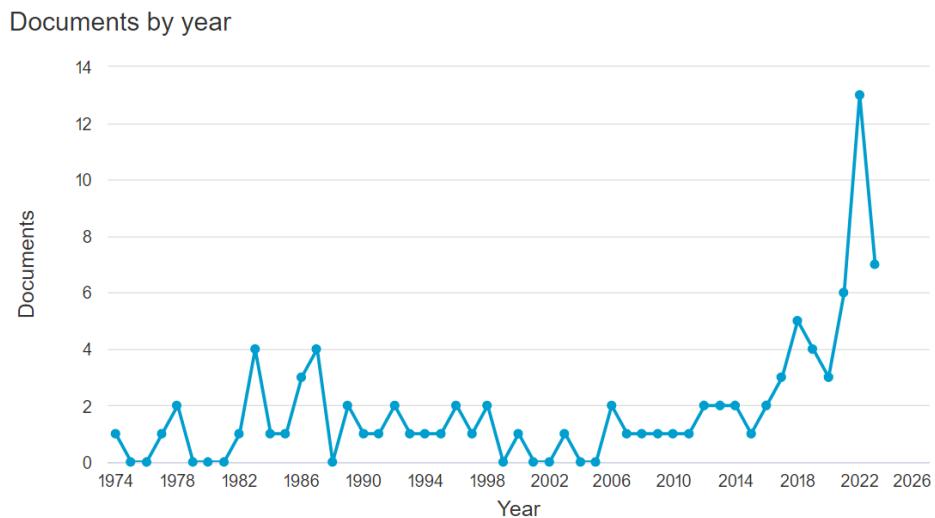


Gráfico 1. Número de artículos con los criterios "indocyanine green" AND "dogs" OR "animal" OR "cats" publicados por año desde 1973 según la base de datos Scopus. Extraído de <https://www-scopus-com.cuarzo.unizar.es>

Mientras que si realizamos la búsqueda en el mismo espacio de tiempo con los criterios "indocyanine green" AND "human" y restringiendo los resultados a artículos clasificados en el campo de la medicina, obtenemos la siguiente gráfica de distribución temporal con un total de 13.253 resultados:

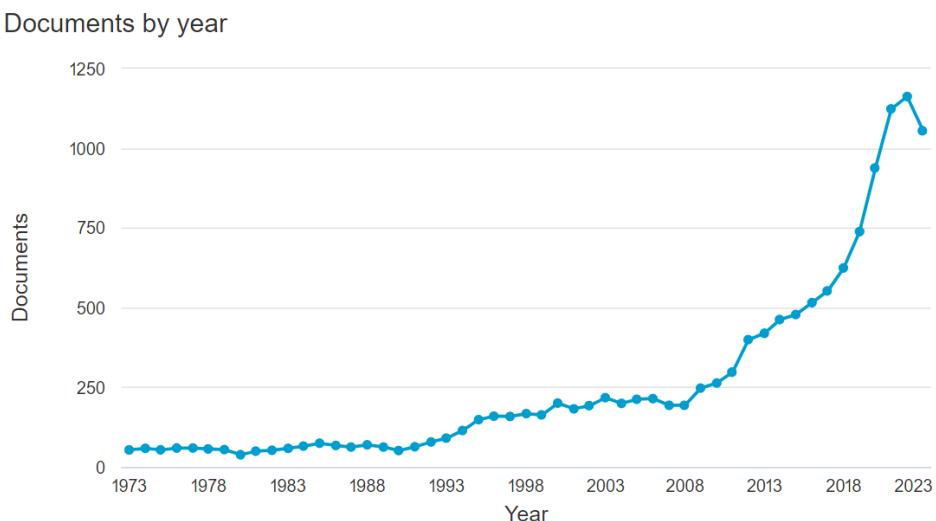


Gráfico 2. Número de artículos con los criterios "indocyanine green" AND "human" publicados por año desde 1973 según la base de datos Scopus. Extraído de <https://www-scopus-com.cuarzo.unizar.es>

Estos resultados evidencian varios hechos: El primero, que en ambos campos ha existido un crecimiento exponencial en las últimas dos décadas, atribuible al descubrimiento y desarrollo gradual de nuevas aplicaciones para el ICG. Segundo, que el incremento en los estudios de investigación sobre el ICG aplicados a la medicina veterinaria ha ido más o menos en consonancia con el crecimiento de los mismos en medicina humana, aunque en un número notablemente menor.

Otro de los factores a tener en cuenta es que siempre ha existido una demanda mucho mayor de avances en tratamientos individuales (como son las cirugías) en medicina humana, porque si bien la población conjunta de pacientes veterinarios es mayor que el censo de humanos, sólo un pequeño porcentaje de animales domésticos, principalmente perros y gatos, se someten a cirugía en algún momento de sus vidas. E incluso en éstos, las cirugías tampoco eran muy frecuentes hasta hace relativamente poco. Esto se debe a que con el paso de los años la percepción de la sociedad sobre los animales de compañía ha ido cambiando, desde considerarse meras herramientas de trabajo, hasta formar parte de la unidad familiar, como es el caso de la mayoría de perros y gatos en la actualidad, al menos dentro de la comunidad europea. Gracias a esta sensibilización, los propietarios están también más dispuestos a hacer sacrificios económicos en el nombre de la salud y bienestar de sus mascotas, impulsando el desarrollo del sector.

No debemos ignorar también el factor de la financiación económica; la industria farmacéutica y la investigación ligadas a la medicina humana son inmensamente más amplias y diversificadas y disponen de mucha más financiación y apoyos que en la medicina veterinaria, ya sea por parte de empresas, gobiernos u otras entidades.

Es evidente que el desarrollo de las aplicaciones del ICG se encuentra en crecimiento exponencial y que la cirugía veterinaria se podrá beneficiar de los avances conseguidos en medicina humana. Sin embargo, conociendo ya las características del ICG como tinción y los requerimientos para su incorporación a la cirugía general y oncológica ¿hasta qué punto es factible dicha incorporación? ¿hay mejores alternativas?

5.4.1 Nuevos fluoróforos

Una de las mayores desventajas del ICG para la cirugía oncológica y el mapeo de SLN es su carencia de especificidad. Como hemos visto, su acumulación en masas tumorales se debe a la mayor permeabilidad vascular en éstas, sin embargo, esto también sucede en áreas de inflamación. Esto ha llevado a la investigación y desarrollo de agentes de contraste con afinidad por marcadores tumorales o similares. Entre ellos se encuentran el EC17 y el OTL38, que ya han sido aplicados en casos clínicos por Newton et al. (2018).

En su búsqueda de un contraste con capacidad de identificar el adenocarcinoma pulmonar, probaron el EC17, un agente NIR conjugado con isotiocianato de fluoresceína, con longitudes de onda de excitación y emisión máximas de 470 y 520 nm. Al ser un análogo del ácido fólico, presenta afinidad por el receptor de folato alfa (FR α), que se encuentra sobreexpresado en algunos tumores malignos de origen epitelial, incluidos los adenocarcinomas pulmonares. Los principales inconvenientes del EC17 son que su profundidad de penetración es menor que la del ICG y que debido a que su pico de fluorescencia está en el espectro visible, los tejidos presentan

autofluorescencia, lo que interfiere con el registro de la imagen del campo quirúrgico y disminuye la relación señal-ruido (SNR).

Para obtener las mejores cualidades del ICG y el EC17 simultáneamente diseñaron un tercer contraste fluorescente, el OTL38. El OTL38 es un análogo de ácido fólico conjugado al tinte NIR S0456 con longitudes de onda de excitación y emisión máximas de 776 y 796 nm. Por tanto, combina la especificidad del EC17 con unos picos de excitación y emisión en el rango NIR, lo que proporciona una mayor profundidad de penetración y disminución del fenómeno de autofluorescencia. Una comparación de ambos en varios ensayos *in vitro* con pulmones humanos e *in vivo* en tumores de ratón demostraron que efectivamente, el contraste OTL38 presentaba menor autofluorescencia y mayor capacidad de penetración que el EC17, mostrando también una alta especificidad por tumores con expresión del FR α . Además, en otros dos estudios se observó que OTL38 quedaba confinado en xenoinjertos de cáncer pulmonar murino y en tumores pulmonares espontáneos de perros *in vivo* y que la fluorescencia se correspondía con los márgenes tumorales (Newton et al., 2018).

Se ha investigado también la posibilidad de conjugar el ICG con componentes que mejoren su especificidad, como es el caso del estudio realizado por Ogawa et al. (2009), que conjugaron ICG con anticuerpos monoclonales. Al conjugar el ICG con proteínas, éste pierde capacidad de fluorescencia. Aunque puede parecer un inconveniente, el grupo de Ogawa et al. ha conseguido convertirlo en una ventaja; tras unirse a los receptores de membrana y ser endocitado, el conjugado ICG-Ac es degradado y al disociarse el ICG recupera su fluorescencia, de modo que solo las células que presenten receptores para el anticuerpo en cuestión, es decir, las células tumorales, muestran fluorescencia.

Otra combinación del ICG es el CF800, un encapsulado liposomal de iohexol e ICG que ha sido testado en humanos y animales para mapeo de linfonodos centinelas con resultados prometedores (Wan, 2021). Este contraste se diseñó con la finalidad de combinar dos técnicas de mapeo de SLN: la linfografía por tomografía computarizada (CTL) preoperatoria y la imagenología NIRF de forma intraoperatoria. Al tratarse de un encapsulado liposomal, su permanencia en el organismo es mucho mayor (hasta 21 días) a la del ICG como molécula solitaria (Zheng et al., 2015).

Según los resultados obtenidos por Zheng et al. (2015) en modelos animales, sus propiedades permiten la localización de nódulos preoperatoria mediante TAC (48h post-administración) e intraoperatoria mediante NIR. El uso del TAC permite crear una imagen tridimensional de la localización de los tumores y planificar la cirugía en base a ello. El CF-800 fue capaz de identificar tumores y metástasis en modelos de ratón y conejo (Zheng et al., 2015).

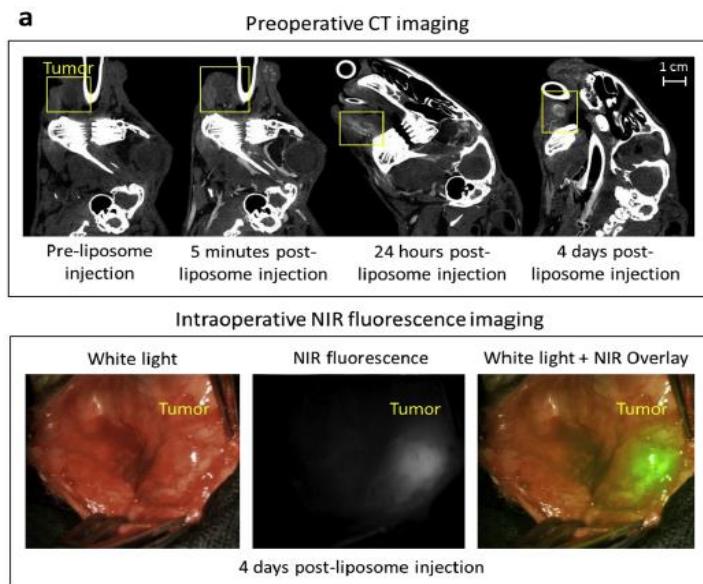


Ilustración 8: Imágenes TAC preoperatorias (arriba) y NIR intraoperatorias (abajo) de conejos infectados con CF800. Exxtraido de: (Zheng et al., 2015)

Otro aspecto mejorable respecto a la imagenología de fluorescencia con ICG (IFI) es la profundidad de penetración. Según Newton et al. (2018), esto podría mejorarse desarrollando trazadores cuyos picos de absorción y emisión se encuentren en la “segunda ventana”² del NIR, entre los 950-1400nm, donde la dispersión causada por los tejidos y la autofluorescencia son menores, permitiendo una mayor penetración.

Debido a sus requerimientos técnicos tanto en cuestión de equipos e instalaciones como de personal especializado, su uso es más factible en hospitales que en clínicas pequeñas. Varios estudios citan como ventaja del verde de indocianina el coste *relativamente* bajo de los equipos necesarios para su uso (Alander et al., 2012). Averiguar el precio aproximado de formatos comerciales y equipos de imagen existentes para imagenología NIR ha probado ser una tarea difícil, al menos bajo el perfil de estudiante. Aunque con los estudios avalando la accesibilidad económica del fármaco (Alander et al., 2012; Wan, 2021), es seguro decir que el factor de mayor peso a considerar es la inversión inicial en adaptar los equipos quirúrgicos existentes o en adquirir uno ya diseñado para ello, así como la inversión de tiempo y dinero por parte del cirujano para familiarizarse con su uso. Como se ha explicado anteriormente, los mejores candidatos a esta adaptación podrían ser aquellos equipos que por su naturaleza ya incorporen un sistema de cámaras y de iluminación, como los equipos para laparoscopia.

² No debe confundirse con la técnica de segunda ventana referida a la administración del ICG 24h previa a la intervención quirúrgica y ya mencionada en el apartado “Otros tumores”. En este caso hablamos de un segundo intervalo (segunda ventana) en el espectro cercano al infrarrojo (NIR).

6. CONCLUSIONES

El ICG es una molécula con un largo histórico y un amplio abanico de aplicaciones, que ha demostrado ser de aplicación sencilla y segura. Su bajo coste y relativa sencillez de los componentes de un equipo para su uso, han contribuido a que los investigadores experimentasen con diferentes componentes y aplicaciones innovadoras. Sus aplicaciones en el campo de la oncología y más concretamente en la oncología dentro de la medicina veterinaria todavía no están registradas o aprobadas por organismos como la FDA o la EMA y sin embargo existen numerosos estudios y líneas de investigación activas con resultados prometedores. Su uso se ha diversificado enormemente y la innovación en el ámbito de la cirugía oncológica está en crecimiento exponencial.

Pese a su falta de especificidad, está probando ser una herramienta valiosa en la evaluación intraquirúrgica de masas tumorales y la localización de SLNs. Para mejorar esta y otras carencias, se está investigando en la creación de conjugados y nuevas moléculas que permitan una mayor profundidad de penetración y que posean especificidad para localizar selectivamente células tumorales.

ICG is a molecule with a long history and a wide range of applications, which has proven to be easy and safe to use. Its low cost and the relative simplicity of the components of equipment for its use have contributed to researchers experimenting with different components and innovative applications. Its applications in the field of oncology, and more specifically in oncology within veterinary medicine, are still not registered or approved by organizations such as the FDA or EMA. However, there are numerous studies and active research lines with promising results. Its use has diversified enormously, and innovation in the field of oncological surgery is growing exponentially.

Despite its lack of specificity, it is proving to be a valuable tool in the intraoperative evaluation of tumor masses and the localization of SLNs. To improve this and other shortcomings, research is being conducted on the creation of conjugates and new molecules that allow greater penetration depth and have specificity to selectively locate tumor cells.

7. VALORACIÓN PERSONAL

El presente trabajo me ha permitido adentrarme en un mundo cuya existencia desconocía hasta hace poco. La aplicación de contrastes, tinciones y trazadores para refinar no sólo las intervenciones en oncología quirúrgica, sino otro tipo de cirugías y pruebas diagnósticas, es un tema verdaderamente fascinante. Los avances constantes y la expansión a nuevas aplicaciones son prueba suficiente de que nos encontramos ante una molécula altamente versátil.

Aunque carece de especificidad a nivel molecular, ha demostrado ser una herramienta útil hasta la fecha en la delimitación de tumores sólidos y localización de linfonodos centinelas. Y si bien esta falta de especificidad necesaria para emplearse como trazador de células cancerígenas puede considerarse una desventaja, su relevancia y la investigación activa de sus usos ya establecidos, así como de otros nuevos, han planteado nuevas metas y desafíos para la investigación de trazadores tumorales. Como hemos visto, esta rama de la investigación ha dado ya algunos resultados, como el conjugado con anticuerpos de Ogawa et al. (2009) o el CF-800 aplicado por Zheng et al. (2015).

Así que, si bien es posible que el ICG sea sustituido por otros trazadores con mejores propiedades ópticas y una alta afinidad por los tejidos tumorales, podemos decir con bastante confianza que seguirá conservando un lugar importante en la medicina.

Muchas otras innovaciones como por ejemplo la medición de la ICG-PDR para estimación de la funcionalidad hepática y la terapia fotohipertérmica aún requieren de mucha investigación y de estudios con poblaciones más amplias, para establecer unos protocolos estandarizados con los que obtener resultados comparables antes de declarar la magnitud de su eficacia y utilidad. Para mí, este es un aspecto positivo; el hecho de que quede mucho por descubrir y perfeccionar deja abiertas innumerables posibilidades de innovación y mejora que prometen una mejor calidad de vida para nuestros futuros pacientes.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alander, J. T., Kaartinen, I., Laakso, A., Pätilä, T., Spillmann, T., Tuchin, V. v., Venermo, M., & Välisuo, P. (2012). A Review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery. In *International Journal of Biomedical Imaging* (Vol. 2012). <https://doi.org/10.1155/2012/940585>
- Brissot, H. N., & Edery, E. G. (2017). Use of indirect lymphography to identify sentinel lymph node in dogs: a pilot study in 30 tumours. *Veterinary and Comparative Oncology*, 15(3), 740–753. <https://doi.org/10.1111/vco.12214>
- Desmettre, T., Devoisselle, J. M., & Mordon, S. (2000). Fluorescence Properties and Metabolic Features of Indocyanine Green (ICG) as Related to Angiography. *Survey of Ophthalmology*, 45(1), 15–27. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0039-6257\(00\)00123-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0039-6257(00)00123-5)
- Favril, S., Abma, E., Stock, E., Devriendt, N., van Goethem, B., Blasi, F., Brioschi, C., Polis, I., de Cock, H., Miragoli, L., Oliva, P., Valbusa, G., Vanderperren, K., & de Rooster, H. (2020). Fluorescence-guided surgery using indocyanine green in dogs with superficial solid tumours. *Veterinary Record*, 187(7), 273. <https://doi.org/10.1136/vr.105554>
- Fournier, Q., Cazzini, P., Bavcar, S., Pecceu, E., Ballber, C., & Elders, R. (2018). Investigation of the utility of lymph node fine-needle aspiration cytology for the staging of malignant solid tumors in dogs. *Veterinary Clinical Pathology*, 47(3), 489–500. <https://doi.org/10.1111/vcp.12636>
- Fry, P. D., & Rest, J. R. (1993). Partial hepatectomy in two dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 34(4), 192–195. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1993.tb02654.x>
- Grobelna, A. P., Honkavaara, J., Restitutti, F., Huuskonen, V., Sakka, S. G., & Spillmann, T. (2016). Evaluation of a transcutaneous method to assess canine liver function by indocyanine green plasma disappearance rate in healthy adult Beagle dogs. *Veterinary Journal*, 209, 169–173. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.10.053>
- Haney, S. M., Beaver, L., Turrel, J., Clifford, C. A., Klein, M. K., Crawford, S., Poulson, J. M., & Azuma, C. (2009). Survival Analysis of 97 Cats with Nasal Lymphoma: A Multi-Institutional Retrospective Study (1986–2006). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(2), 287–294. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0243.x>
- Ishiguro, K., Iwai, T., Izumi, T., Sugiyama, S., Baba, J., Oguri, S., Hirota, M., & Mitsudo, K. (2020). Sentinel lymph node biopsy with preoperative CT lymphography and intraoperative indocyanine green fluorescence imaging for N0 early tongue cancer: A long-term follow-up study. *Journal of Crano-Maxillofacial Surgery*, 48(3), 217–222. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2020.01.007>
- Ku, C. -K., Kass, P. H., & Christopher, M. M. (2017). Cytologic–histologic concordance in the diagnosis of neoplasia in canine and feline lymph nodes: a retrospective study of 367 cases. *Veterinary and Comparative Oncology*, 15(4), 1206–1217. <https://doi.org/10.1111/vco.12256>
- Langenbach, A., McManus, P. M., Hendrick, M. J., Shofer, F. S., & Sorenmo, K. U. (2001). Sensitivity and specificity of methods of assessing the regional lymph nodes for evidence of metastasis in dogs and cats with solid tumors. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 218(9), 1424–1428. <https://doi.org/10.2460/javma.2001.218.1424>

Lawrence, H. J., Erb, H. N., & Harvey, H. J. (1994). Nonlymphomatous Hepatobiliary Masses in Cats: 41 Cases (1972 to 1991). *Veterinary Surgery*, 23(5), 365–368. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.1994.tb00496.x>

Morales-Conde, S., Licardie, E., Alarcón, I., & Balla, A. (2022). Indocyanine green (ICG) fluorescence guide for the use and indications in general surgery: Recommendations based on the descriptive review of the literature and the analysis of experience. In *Cirugía Española* (Vol. 100, Issue 9, pp. 534–554). Asociación Española de Cirujanos. <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2021.11.018>

Newton, A. D., Predina, J. D., Nie, S., Low, P. S., & Singhal, S. (2018). Intraoperative fluorescence imaging in thoracic surgery. In *Journal of Surgical Oncology* (Vol. 118, Issue 2, pp. 344–355). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/jso.25149>

, M., Kosaka, N., Choyke, P. L., & Kobayashi, H. (2009). In vivo molecular imaging of cancer with a quenching near-infrared fluorescent probe using conjugates of monoclonal antibodies and indocyanine green. *Cancer Research*, 69(4), 1268–1272. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-3116>

Onoyama, M., Tsuka, T., Imagawa, T., Osaki, T., Minami, S., Azuma, K., Kawashima, K., Ishi, H., Takayama, T., Ogawa, N., & Okamoto, Y. (2014). Photodynamic hyperthermal chemotherapy with indocyanine green: a novel cancer therapy for 16 cases of malignant soft tissue sarcoma. *Journal of Veterinary Science*, 15(1), 117. <https://doi.org/10.4142/jvs.2014.15.1.117>

Potanas, C. P., Padgett, S., & Gamblin, R. M. (2015). Surgical excision of anal sac apocrine gland adenocarcinomas with and without adjunctive chemotherapy in dogs: 42 cases (2005–2011). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 246(8), 877–884. <https://doi.org/10.2460/javma.246.8.877>

Raabe, A., Nakaji, P., Beck, J., Kim, L. J., Hsu, F. P. K., Kamerman, J. D., Seifert, V., & Spetzler, R. F. (2005). Prospective evaluation of surgical microscope-integrated intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography during aneurysm surgery. In *Journal of Neurosurgery* (Vol. 103). <https://doi.org/10.3171/jns.2005.103.6.0982>

Raval, J. B., Kailasa, S. K., & Mehta, V. N. (2023). An overview of optical, physical, biological, and catalytic properties of carbon dots. In *Carbon Dots in Analytical Chemistry* (pp. 31–41). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-98350-1.00026-8>

Reinhart, M. B., Huntington, C. R., Blair, L. J., Heniford, B. T., & Augenstein, V. A. (2016). Indocyanine Green: Historical Context, Current Applications, and Future Considerations. *Surgical Innovation*, 23(2), 166–175. <https://doi.org/10.1177/1553350615604053>

Rossi, F., Körner, M., Suárez, J., Carozzi, G., Meier, V. S., Roos, M., & Rohrer Bley, C. (2018). Computed tomographic-lymphography as a complementary technique for lymph node staging in dogs with malignant tumors of various sites. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 59(2), 155–162. <https://doi.org/10.1111/vru.12569>

Sakurai, N., Ishigaki, K., Terai, K., Heishima, T., Okada, K., Yoshida, O., Kagawa, Y., & Asano, K. (2022). Clinical impact of near-infrared fluorescence imaging with indocyanine green on surgical

treatment for hepatic masses in dogs. *BMC Veterinary Research*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12917-022-03467-2>

Sakurai, N., Ishigaki, K., Terai, K., Heishima, T., Okada, K., Yoshida, O., Kagawa, Y., & Asano, K. (2023). Impact of near-infrared fluorescence imaging with indocyanine green on the surgical treatment of pulmonary masses in dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 10. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1018263>

Schaafsma, B. E., Mieog, J. S. D., Huttelman, M., van der Vorst, J. R., Kuppen, P. J. K., Löwik, C. W. G. M., Frangioni, J. v., van de Velde, C. J. H., & Vahrmeijer, A. L. (2011). The clinical use of indocyanine green as a near-infrared fluorescent contrast agent for image-guided oncologic surgery. In *Journal of Surgical Oncology* (Vol. 104, Issue 3, pp. 323–332). <https://doi.org/10.1002/jso.21943>

Schneider, L., Spiegel, M., Latanowicz, S., Weigand, M. A., Schmidt, J., Werner, J., Stremmel, W., & Eisenbach, C. (2011). Noninvasive indocyanine green plasma disappearance rate predicts early complications, graft failure or death after liver transplantation. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, 10(4), 362–368. [https://doi.org/10.1016/S1499-3872\(11\)60061-1](https://doi.org/10.1016/S1499-3872(11)60061-1)

Shibata, S., Shinozaki, N., Suganami, A., Ikegami, S., Kinoshita, Y., Hasegawa, R., Kentaro, H., Okamoto, Y., Aoki, I., Tamura, Y., & Iwadate, Y. (2019). Photo-immune therapy with liposomally formulated phospholipid-conjugated indocyanine green induces specific antitumor responses with heat shock protein-70 expression in a glioblastoma model. *Oncotarget*, 10(2), 175–183. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.26544>

Wakaiki, S., Maehara, S., Abe, R., Tsuzuki, K., Igarashi, O., Saito, A., Itoh, N., Yamashita, K., & Izumisaiwa, Y. (2007). Indocyanine Green Angiography for Examining the Normal Ocular Fundus in Dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*, 69(5), 465–470. <https://doi.org/10.1292/jvms.69.465>

Wan, J. (2021). *The Use of Near Infrared Fluorescence Imaging for Sentinel Lymph Node Mapping in Dogs*. [Doctoral Thesis, University of Guelph]. University of Guelph Institutional Repository <https://atrium.lib.uoguelph.ca/server/api/core/bitstreams/eec22a40-1d90-4ed8-8e71-0d00045d2158/content>

Wan, J., Oblak, M. L., Ram, A., Singh, A., & Nykamp, S. (2021). Determining agreement between preoperative computed tomography lymphography and indocyanine green near infrared fluorescence intraoperative imaging for sentinel lymph node mapping in dogs with oral tumours. *Veterinary and Comparative Oncology*, 19(2), 295–303. <https://doi.org/10.1111/vco.12675>

Worley, D. R. (2014). Incorporation of sentinel lymph node mapping in dogs with mast cell tumours: 20 consecutive procedures. *Veterinary and Comparative Oncology*, 12(3), 215–226. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2012.00354.x>

Yamamoto, S., Suga, K., Maeda, K., Maeda, N., Yoshimura, K., & Oka, M. (2016). Breast sentinel lymph node navigation with three-dimensional computed tomography–lymphography: a 12-year study. *Breast Cancer*, 23(3), 456–462. <https://doi.org/10.1007/s12282-015-0584-0>

Yamashita, M., Mayama, M., Suganami, A., Azuma, K., Tsuka, T., Ito, N., Imagawa, T., Tamura, Y., & Okamoto, Y. (2020). Photohyperthermal therapy using liposomally formulated indocyanine green for feline nasal lymphoma: A case report. *Molecular and Clinical Oncology*, 13(4), 1–4. <https://doi.org/10.3892/mco.2020.2107>

Zheng, J., Muhanna, N., de Souza, R., Wada, H., Chan, H., Akens, M. K., Anayama, T., Yasufuku, K., Serra, S., Irish, J., Allen, C., & Jaffray, D. (2015). A multimodal nano agent for image-guided cancer surgery. *Biomaterials*, 67, 160–168. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.07.010>

9. ANEXO I – GLOSARIO

- CMI → Cirugía Mínimamente Invasiva
- CTL → Computed Tomography Lymphography → Linfografía por Tomografía Computarizada
- EMA → European Medicines Agency → Agencia Europea de Medicamentos
- FDA → Food and Drug Administration → Administración de Alimentos y Medicamentos
- HCC → Hepatocelular Carcinoma → Carcinoma Hepatocelular
- HPLC → High Performance Liquid Chromatography → Cromatografía de Líquidos de Alto Rendimiento
- ICG → Indocyanine Green → Verde de Indocianina
- ICG-PDR → ICG Plasma Disappearance Rate → Tasa de Desaparición del ICG en Plasma
- IFI → ICG Fluorescence Imaging → Imagenología de Fluorescencia con ICG
- IV → Intravenosa
- LED → Light-Emitting Diode → Diodo Emisor de Luz
- MB → Methylene Blue → Azul de Metileno
- NIR → Near-Infrared Radiation → Radiación Cercana al Infrarrojo
- NIRA → Near-Infrared Radiation Angiography → Angiografía con Radiación Cercana al Infrarrojo
- NIRF → Near-Infrared Radiation Fluorescence → Fluorescencia en la Radiación Cercana al Infrarrojo
- PDT → Photodynamic Therapy → Terapia Fotodinámica
- PHCT → Photodynamic Hyperthermal Chemotherapy → Quimioterapia Fotodinámica Hipertérmica
- PHT → Photohyperthermal Therapy → Terapia Fotohipertérmica
- RMN → Resonancia Magnética
- SLN → Sentinel Lymph Node → Linfonodo Centinela
- SNR → Signal to Noise Ratio → Relación Señal-Ruido
- SSF → Suero Salino Fisiológico
- TAC → Tomografía Axial Computarizada
- VATS → Video-Assisted Thoracic Surgery → Cirugía Torácica Asistida por Vídeo