

ARTÍCULO ORIGINAL

UTILIZACIÓN DE VERDE DE INDOCIANINA FLUORESCENTE INTRAOPERATORIO EN CIRUGÍA BILIAR. FACTIBILIDAD DEL MÉTODO: EXPERIENCIA INICIAL

F. Dip, L. Alle, M. Nahmod, P. Bolea, R. Reverendo, P. Ferraina MAAC FACS

CENTRO DE EXPERIMENTACIÓN HOSPITAL DE CLÍNICAS JOSÉ DE SAN MARTÍN,
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, BUENOS AIRES, ARGENTINA

RESUMEN

Introducción: El verde de indocianina es un colorante hidrofílico que une a la albúmina y tiene propiedades fluorescentes al ser excitado con luz de 780 nm (infrarrojo cercano) y captado con un filtro de longitud de onda de 830 nm. Es excretado exclusivamente por vía biliar, lo que lo haría apto como método colangiográfico.

Objetivo: Evaluar la factibilidad de la utilización del verde de indocianina como colorante fluorescente para la visualización del hígado y la vía biliar mediante la estimulación con infrarrojo cercano.

Lugar de aplicación: Centro de Cirugía Experimental Hospital de Clínicas José de San Martín.

Diseño: Estudio prospectivo, descriptivo, experimental.

Población: 10 ratas Wistar de laboratorio, de 350 gramos.

Método: Se realizó anestesia de los de los ejemplares con ketamina xylasina intraperitoneal. Se llevó a cabo una inguinotomía, disección de vena ilíaca e inyección endovenosa del contraste verde de indocianina. Posteriormente se procedió con una laparotomía. Durante la cirugía se evaluó la anatomía del hígado y vía biliar intercalando la exposición del campo con luz de xenón blanca e infrarroja.

Resultados: Al evaluar el campo operatorio se observó con luz de xenón el hígado y el duodeno de los ejemplares, no pudiendo identificarse claramente en ningún caso la vía biliar. Cuando se utilizó posteriormente el prototipo de óptica y cámara con visión infrarroja con el filtro de 830 nm, se visualizaron en todos los casos la vía biliar en toda su extensión extra hepática y el duodeno de color azul fluorescente. Las estructuras vasculares del hilio hepático, tanto vena porta como arteria hepática, se visualizaron como estructuras tubulares de color negro.

Conclusión: La exposición del verde de indocianina a luz infrarroja de 780 nanómetros genera una proyección fluorescente de color azul insensible a la visión humana pero sensible a un filtro de 830 nanómetros. Al ser inyectado por vía endovenosa y tener excreción exclusivamente por vía biliar, permite la visualización anatómica hepatobiliar de manera fluorescente.

Palabras clave: vía biliar - cirugía experimental

ABSTRACT

Introduction: Indocyanine green dye is hydrophilic due to albumin binding. The dye has fluorescent properties when excited with light of 780 nm (near infrared) and captured with a filter wavelength of 830 nm. It is excreted exclusively via the bile, which would make it suitable as cholangiographic method.

Objective: To evaluate the feasibility of using indocyanine green as fluorescent dye for visualization of the liver and bile ducts by near-infrared stimulation.

Application: Experimental Surgery Center University Hospital de Clínicas José de San Martín.

Design: Prospective, descriptive, experimental.

Population: 10 wistar rats of 350 grams laboratory.

Method: Anesthesia with ketamine intraperitoneal xylasina. Then performed an inguinoscopy, iliac vein dissection intravenous injection of indocyanine green contrast and then we proceeded with a laparotomy. During surgery we evaluated the anatomy of the liver and bile duct field exposure alternating with white xenon light and infrared.

Results: In evaluating the operative field with xenon light was observed the liver and duodenum of the rats but could not be clearly identified in any case, the bile duct. When we used optical and infrared vision camera with 830 nm filter were visualized in all cases the bile duct in its entirety and duodenum extrahepatic fluorescent blue color. The hepatic vascular structures of the hilum, both hepatic artery and portal vein, were visualized as tubular structures in black color.

Conclusion: Exposure of indocyanine green to infrared light of 780 nm generates a blue fluorescent projection insensitive to human vision but sensitive to 830 nanometer filter. When injected intravenously and with its exclusively biliary excretion, allows viewing on a fluorescent hepatobiliary anatomy.

Key words: biliary duct - research surgery
Rev Argent Cirug., 2011; 100 (1-2): 19-22

El verde de indocianina es una sustancia hidrosoluble utilizada desde hace muchos años para pruebas de funcionalidad hepática por su propiedad de ser excretada y no metabolizada exclusivamente por el hígado⁵.

En los últimos años se determinó que, exponiendo el colorante ante una luz de longitud de onda de 780 nm (infrarrojo cercano), aquel cambia la longitud de onda de la luz incidente², por una de longitud de onda de 830 nm. Utilizando esta propiedad se comenzaron a realizar estudios de angiofluorescencia de retina y estudios anatómicos de arterias coronarias por medio de dispositivos capaces de detectar este fenómeno¹.

Ante la constante y persistente problemática de las lesiones quirúrgicas de la vía biliar se ha propuesto la utilización de este método para una identificación anatómica más exacta previa a su disección⁹. Todavía los dispositivos ópticos son prototipos y se encuentran en desarrollo.

Objetivo: Evaluar la factibilidad de la utilización del verde de indocianina como colorante fluorescente para la visualización del hígado y la vía biliar mediante la estimulación con infrarrojo cercano.

MATERIALES Y MÉTODOS

Todos los procedimientos fueron aprobados por el Comité de Bioética y Docencia e Investigación del Hospital de Clínicas José de San Martín. Los procedimientos se realizaron en el Centro de Cirugía Experimental del Departamento de Cirugía del Hospital. El método utilizado fue similar al realizado por Figueredo y col.⁶.

Las ratas fueron anestesiadas con ketamina 90 mg/kg y xylazina 10 mg/kg por vía intraperitoneal. Se realizó una laparotomía extensa para lograr una adecuada exposición del hígado y la vía biliar.

Se disecó la región inguinal identificándose la arteria y la vena femoral. Se administró 0.05 mg/kg de verde de indocianina endovenoso. Se generó un campo oscuro para la visualización con equipo de cirugía laparoscópica.

El tiempo transcurrido entre la inyección del contraste endovenoso y la visualización de la cavidad abdominal fue entre 1 y 3 minutos.

Durante la cirugía se evaluó la anatomía del hígado y vía biliar intercalando la exposición del

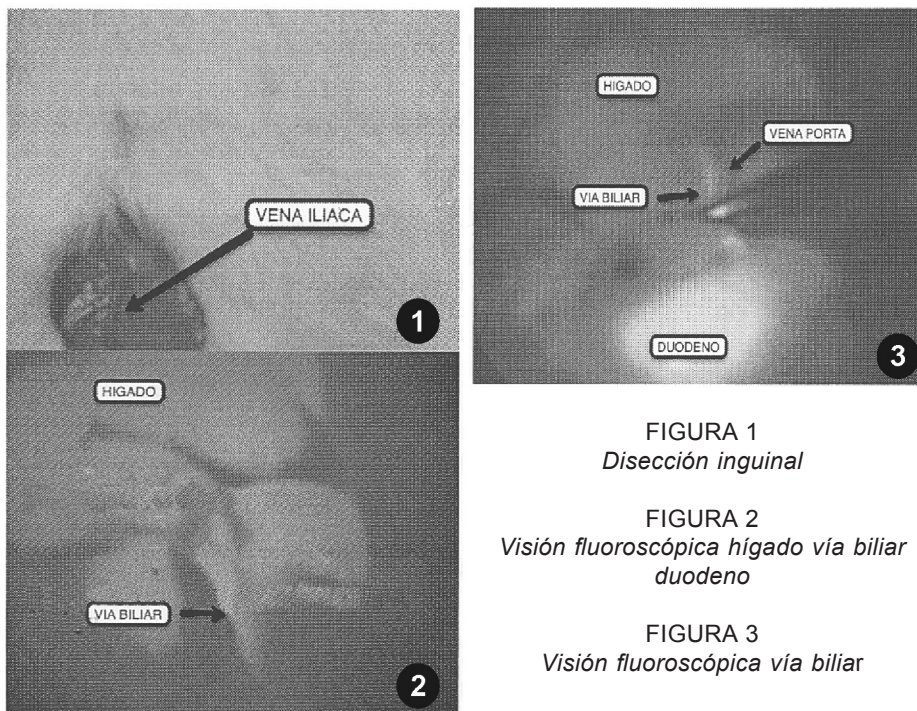


FIGURA 1
Disección inguinal

FIGURA 2
*Visión fluoroscópica hígado vía biliar
duodeno*

FIGURA 3
Visión fluoroscópica vía biliar

campo con luz de xenón blanca e infrarroja. Se analizaron.

La visualización fue evaluada con un sistema de excitación infrarrojo (filtered Xenon Short Arc lamp, Karl Storz, Tuttlingen, Germany) y con un filtro acoplado a una cámara CCD sensible a infrarrojo con 3 chips (Karl Storz, Tuttlingen, Germany). De este modo los filtros bloquean la luz infrarroja reflejada incidente, captando la cámara solamente la luz fluorescente. Las imágenes fueron adquiridas por el dispositivo digital (AIDA Compact II System, Karl Storz, Tuttlingen, Germany).

Los especímenes fueron sacrificados luego de realizar los procedimientos.

RESULTADOS

En la primera parte del procedimiento, al realizarse la inspección de la cavidad abdominal con el equipo de laparoscopia, se identificaron el hígado y el duodeno, no pudiéndose determinar la localización específica de la vía biliar extra-hepática en ninguno de los ejemplares.

En una segunda etapa se evaluó la cavidad abdominal con el sistema óptico infrarrojo, observándose inmediatamente el hígado de color azul fluorescente, identificándose lobulaciones hepáticas en todos los casos. El resto de la cavidad abdominal se observó de color negro.

El período de máxima visualización de la vía biliar fue entre 5 y 10 minutos de inyectado el contraste. Luego de los 15 minutos se observó una pérdida de intensidad lumínica hepática y una visualización clara fluorescente del duodeno.

DISCUSIÓN

La lesión quirúrgica de la vía biliar es una complicación infrecuente pero grave. La identificación anatómica certera de la vía biliar puede prevenir la lesión o identificarla en el intraoperatorio⁶. La colangiografía intraoperatoria radioscópica convencional es utilizada frecuentemente y puede mitigar la severidad de la lesión cuando es correctamente interpretada. Sin embargo, sería de gran utilidad tener un método por imágenes que muestre en tiempo real la anatomía biliar extrahepática sin necesidad de modificar la visión laparoscópica.

El propósito de este estudio es demostrar la factibilidad del método de visualizar la vía biliar con una nueva técnica colangiográfica en tiempo

real y sin modificación de la visión laparoscópica, utilizando un colorante inyectado en forma endovenosa y visualizándolo con luz infrarroja⁷.

El verde de indocianina es un colorante vital tricarbocianino, aprobado para uso en humanos en 1956. Se trata de un colorante hidrofílico, soluble en agua, con afinidad por las proteínas, y que en plasma se une a la albúmina y a las alfa-1 lipoproteínas¹³. Debido a su hidrofilia, tiende a ser excluido de las células vivas con membranas celulares intactas. No tiene metabolización y es eliminado por vía biliar. Es utilizado en medicina para valorar la función hepática^{3, 14}. La toxicidad del verde de indocianina oscila en un 0.003% y se caracteriza por reacciones anafilácticas, siendo éstas dependientes de la dosis y pudiendo aparecer con dosis que superan los 0.5 mg/kg^{4, 11}.

A través de este estudio inicial se evalúa la utilización del verde de indocianina como método de contraste fluorescente para la visualización anatómica hepatobiliar, utilizando las propiedades lumínicas de la sustancia al ser excretada exclusivamente por la vía biliar, sin la necesidad de realizar maniobras sobre los conductos^{8, 15}. Esto es ventajoso ya que permite obtener información exacta de la anatomía del hilio vesicular sin necesidad de realizar maniobras previas^{10, 12}.

En conclusión, la exposición del verde de indocianina a luz infrarroja de 780 nanómetros genera una proyección fluorescente de color azul insensible a la visión humana pero sensible a un filtro de 830 nanómetros. Al ser inyectada por vía endovenosa y tener excreción exclusivamente por vía biliar, permite la visualización anatómica hepatobiliar de manera fluorescente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Araki H, et al.: *Indocyanine Green Staining for Visualization of the Biliary System during Laparoscopic Cholecystectomy*. Endoscopy 1992; 24: 803-805.
2. Billinton N, Knight AW. *Seeing the wood through the trees: from endogenous autofluorescence*. Anal Biochem 2001; 291: 175-197.
3. Buddingh A, et al. *Intraoperative assessment of biliary anatomy for prevention of bile duct injury: a review of current and future patient safety interventions*. Surgical Endoscopy 2009; 4022 pp.
4. Cockbain C, et al.: *Randomized clinical trial of routine on-table cholangiography during laparoscopic cholecystectomy*. Br J Surg 2011; 98: 362-367.
5. Desmettre P, et al.: *Fluorescence properties and metabolic features of indocyanine green (ICG)*. J Fr Ophtalmol 1999; 22; 9: 1003-1016.

6. Figueiredo J, et al.: *Intraoperative near-Infrared Fluorescent Cholangiography (NIRFC) in Mouse Models of Bile Duct Injury*. World J Surg 2010; 34; 2: 336-343.
7. Fletcher DR, Hobbs MS, Tan P, et al.: *Complications of cholecystectomy: risks of the laparoscopic approach and protective effects of operative cholangiography: a population-based study*. Ann Surg 1999; 229: 449-457.
8. Garden T: *Fluorescent cholangiography illuminating the biliary tree during laparoscopic cholecystectomy*. Br J Surg 2010; 97: 1369-1377.
9. Hochheimer BF. *Angiography of the retina with indocyanine green*. Arch Ophthalmol 1971; 86: 564-565.
10. Ishizawa T, Bandai Y, Ijichi M, et al.: *Fluorescent cholangiography illuminating the biliary tree during laparoscopic cholecystectomy*. Br J Surg 2010; 97: 1369-1377.
11. Ishizawa T, Bandai Y, Kokudo N.: *Fluorescent cholangiography using indocyanine green for laparoscopic cholecystectomy: an initial experience*. Arch Surg 2009; 144: 381-382.
12. Ishizawa T, Tamura S, Masuda K, et al.: *Intraoperative fluorescent cholangiography using indocyanine green: a biliary road map for safe surgery*. J Am Coll Surg 2008; 208: e1-er.
13. Koneru B, Leevy CB, Klein KM, Zweil P: *Clearance of indocyanine green in the evaluation of liver donors*. Transplantation 1994; 58: 729-731.
14. Seibel J, et al.: *Indocyanine green plasma disappearance rate for monitoring hepatosplanchnic blood flow*. Intensive Care Med 2011; 37: 2: 357-359.