



Archivos de Coloproctología, 2020, 3(2): 6-40
DOI: https://doi.org/10.26754/ojs_arcol/archcolo.202024567

Test del verde de indocianina: ¿es realmente útil en cirugía de colon y recto?

Erica María Barreiro Domínguez.

Carlos Montero Zorrilla.

Miriam Ortín Navarro.

1. Introducción.

El verde de Indocianina (Indocyanine Green-ICG) es un polvo liofilizado de color verde, soluble en agua y con unas propiedades que lo hacen muy útil en la práctica clínica. PROPIEDADES MOLECULARES:

- Fórmula química: (sal monosódica 2-{7-[1,1-dimetil-3-(4-sulfobutil)benz[e]-indolin-2-iliden]hepta-1,3,5-trienil}-1,1-dimetil-1H-benz[e]indolio-3-(butil-4- sulfonato)
- Contiene una proporción de yoduro de sodio inferior al 5% como contaminante.
- Peso molecular: 774,97 daltons.

Haciendo un breve repaso a su historia, cabe destacar que fue desarrollado por primera vez durante la 2ª Guerra Mundial por Eastman Kodak como colorante fotográfico sensible a los infrarrojos y en 1956 fue testado para el uso en humanos en la Clínica Mayo. Tres años más tarde, en el año 1959 la Food and Drug Administration (FDA) aprobó su uso para estudios de dilución de colorante y para el diagnóstico de la función hepática y en el año 1975 autorizó su empleo para la realización de angiografías oftálmicas.

Es en 1991 cuando la compañía Pulsion la comercializa en Alemania y más recientemente, en 2007 se registra como medicamento en nuestro país.



Archivos de Coloproctología, 2020, 3(2): 6-40
DOI: https://doi.org/10.26754/ojs_archol/archcolo.202024567

A pesar de ser un compuesto con una toxicidad muy baja (0,005% complicaciones), se han descrito efectos indeseables leves como náuseas, urticaria, erupción cutánea y taquicardia y reacciones anafilactoides como laringoespasma, broncoespasmo e hipotensión arterial. Incluso están descritos casos anecdóticos de shock anafiláctico en relación con partidas defectuosas del producto.

Aunque no hay suficientes datos para determinar su teratogenicidad está contraindicado su uso en embarazadas, neonatos y prematuros. Además, no debe emplearse en pacientes con alergia al yodo, con hipertiroisismo y también es recomendable evitar su uso en pacientes con hepatopatías importantes.

En cuanto a las interacciones con otros fármacos, algunos disminuyen la absorción de ICG como los anticonvulsivantes, compuestos con bisulfito, Haloperidol, Heroína, Meperidina, Metamizol, Alcaloides opiáceos, Morfina, Nitrofurantoína, Fenilbutazona y Fenobarbital; otros fármacos, sin embargo, la aumentan como el Ciclopropano, Probenecid y rifampicina.

El verde de indocianina tiene unas características farmacológicas de gran relevancia y que lo convierten en un excelente agente de contraste vascular y linfático, y en una molécula con muchas aplicaciones en la práctica clínica.

Desde el punto de vista de su fluorescencia, la ICG es excitada entre 760 y 785nm, emite aproximadamente a 830 nm y se emplea fluorescencia de infrarrojos cercanos (NIR) para captar la liberación de las ondas emitidas por el mismo.

Después de la inyección intravascular, un 95% del ICG se une a la albúmina y lipoproteínas, lo que da como resultado una tasa de fuga muy baja al espacio extravascular y una vez inyectado tiene una vida media de 2-3 minutos aproximadamente con una penetración en el tejido de hasta 5 mm. Se elimina por la bilis inalterada después de unos 15-20 min, sin metabolizar y sin experimentar recirculación enterohepática, lo que lo hace muy útil para el estudio de la función del



Archivos de Coloproctología, 2020, 3(2): 6-40
DOI: https://doi.org/10.26754/ojs_archcol/archcolo.202024567

hígado (Ilustración 1). Del plasma pasa al interior de los hepatocitos y éstos lo eliminan por un proceso activo hacia los canalículos biliares.

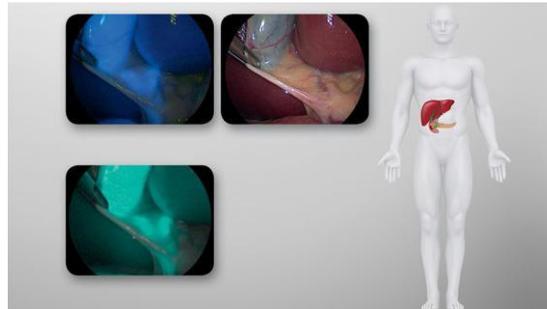


Ilustración 1. Eliminación por Bilis.

Una de sus indicaciones más consolidadas es en el campo de la oftalmología para el estudio de la perfusión de la retina a partir de una angiografía oftálmica fluorescente. También es de utilidad en cardiología y cirugía cardíaca para el estudio del gasto cardíaco, volumen de eyección..., y en cirugía plástica para evaluar colgajos de reconstrucción. Su seguridad y eficacia hacen que cada vez tenga más aplicaciones en la práctica clínica.

Centrándonos más en el cáncer colorrectal, tema que nos ocupa, existen ya varios artículos publicados en la literatura sobre el uso de ICG en la detección de las metástasis hepáticas, pero sobre todo está en auge su utilización para valorar la perfusión de los tejidos y así auditar la calidad de las anastomosis intestinales.

Una vez inyectado el verde de indocianina por vía intravenosa, se examina el área de interés por fluorescencia de infrarrojos cercanos, agregando sólo unos 5-6 min al tiempo operatorio, lo que es perfectamente asumible. La dosis habitual para uso clínico es 0,1-0,5 mgr/ml/kg, con una dosis máxima recomendada de menos de 2 mg/kg de peso y día. Así obtenemos en tiempo real una evidencia de la perfusión del intestino antes de la sección, después de la división del mesenterio y al realizar la anastomosis, siendo inmediata la visualización de cualquier zona isquémica, en



Archivos de Coloproctología, 2020, 3(2): 6-40
DOI: https://doi.org/10.26754/ojs_archol/archcolo.202024567

comparación con los diez minutos que de promedio se necesitan para obtener una demarcación isquémica intestinal (Ilustración 2) visible para la luz estándar.

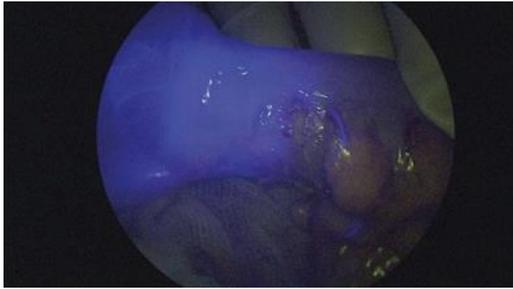


Ilustración 2. Diferenciación zona bien vascularizada.

Hay varios sistemas disponibles en el mercado que se pueden emplear tanto en cirugía laparoscópica como en cirugía abierta, como el Stryker 1588 AIM Platform, Pinpoint de Novadaq (Mississauga, ON, Canadá), IC-View (Pulsion Medical Systems, Munich, Alemania), D-Light de Storz (Alemania), PDE-neo Sistema (Hamamatsu Photonics, Hamamatsu, Japón), el SPY Elite Kit (LifeCell Corporation, Bridgewater, NJ, EE. UU.), y el sistema quirúrgico robótico da Vinci Firefly (Intuitivo Surgical, Sunnyvale, CA, EE. UU.). Además, Olympus ya ha puesto en marcha el Stryker Conepó Novadak.

Estas imágenes de fluorescencia contribuyen a la toma de decisiones durante las intervenciones quirúrgicas y podrían mejorar los resultados de las mismas. Hipotéticamente, todos los pacientes con hipoperfusión que requieran una sección más proximal tendrían un riesgo más elevado de dehiscencia. Hay que tener en cuenta que la fístula anastomótica es una de las complicaciones más graves y temidas en la cirugía colorrectal y que conlleva un aumento de la morbilidad, mortalidad, recidiva, estancia hospitalaria y costes. Además, los pacientes con fístula intestinal cuando se trata de resecciones bajas presentan a largo plazo una peor función anorrectal debido a la fibrosis pélvica. Se ha demostrado que tienen menor complianza rectal, urgencia defecatoria, mayor número de deposiciones y mayor tasa de incontinencia con todo lo que esto afecta a su calidad de vida. A pesar de todos los esfuerzos por evitarla y de



Archivos de Coloproctología, 2020, 3(2): 6-40
DOI: https://doi.org/10.26754/ojs_arcol/archcolo.202024567

todos los avances técnicos, la tasa de fuga en cirugía colorrectal sigue encontrándose en general entre un 2-14%. Esta considerable variación se debe en parte a la falta de una definición uniforme de fuga anastomótica. En 2010, el International Study Group of Rectal Cancer propuso como definición que se trata de "un defecto de la pared intestinal en el sitio anastomótico que conduce a una comunicación entre los compartimentos intraluminal y extraluminal". También se han establecido varios grados según el tipo de fístula: Grado A cuando no se requirió ningún cambio en el manejo de los pacientes; Grado B si requieren alguna intervención, pero no reintervención quirúrgica; Grado C cuando se realizó una laparotomía/laparoscopia. Si nos centramos en cirugía rectal baja el riesgo de fuga anastomótica es mayor. Está bien establecido que cuánto más distales, mayor incidencia de dehiscencia, por la dificultad técnica, quizás por la mayor tensión de las anastomosis, mayor trauma local sobre los tejidos y menor aporte sanguíneo a las mismas.

Todo intento de bajar esta tasa de dehiscencias es recibido con esperanza por los cirujanos y aún necesitamos más estudios y nuevas tecnologías para tratar de abordar este problema. Hay múltiples condiciones que han sido asociadas con un mayor riesgo de dehiscencia y no todas son evitables. Se pueden clasificar fundamentalmente en tres grupos; factores dependientes del paciente: desnutrición, sexo masculino, edad, IMC, comorbilidades, tabaquismo, inmunosupresión, score ASA y abuso de alcohol; factores que son inherentes al propio tumor como el estadio tumoral, neoadyuvancia, localización tumoral, edema e inflamación asociados; y los factores que dependen de la técnica quirúrgica: transfusión intraoperatoria, tensión en la anastomosis, número de grapados durante la sección intestinal, condiciones sépticas intraoperatorias, operación prolongada y suministro sanguíneo insuficiente a la anastomosis. De todos ellos, la correcta perfusión de los tejidos está considerada como uno de los factores más importantes y de ahí lo interesante del uso de esta novedosa técnica con inmunofluorescencia. En la actualidad no existe un método generalizado para evaluar y cuantificar la perfusión de las anastomosis gastrointestinales



Archivos de Coloproctología, 2020, 3(2): 6-40
DOI: https://doi.org/10.26754/ojs_archcol/archcolo.202024567

intraoperatoriamente y los cirujanos verifican la viabilidad intestinal mediante la inspección de la coloración sonrosada o no de los tejidos, mediante la comprobación de sangrado en los bordes quirúrgicos tras la sección, peristaltismo adecuado o latido palpable entre otros. Todos estos criterios son muy subjetivos y cirujano dependiente. De hecho, diversos estudios han demostrado que la capacidad del cirujano para predecir la fuga anastomótica en cirugía gastrointestinal tiene una baja sensibilidad (61,3%) y una especificidad del 88% aproximadamente. Otras formas de comprobar si la anastomosis es de calidad en el caso de anastomosis bajas es verificar que los rodetes están íntegros y la comúnmente empleada prueba de fuga de aire. Otras técnicas, no muy empleadas en la práctica diaria y que evalúan el adecuado suministro de sangre al intestino, son la ecografía Doppler, espectroscopia con infrarrojos o NIRS, flujometría Doppler, angiografías, medición de pH intramucoso..., pero todas de bastante complejidad o elevado coste lo que limita mucho su uso. Lo que todavía no está claro es que cantidad de flujo sanguíneo se necesita para obtener una perfusión tisular adecuada para la correcta cicatrización de la anastomosis porque en ocasiones con poco flujo sanguíneo la curación ha sido completa. Sí queda claramente demostrado que ninguna técnica de construcción de la anastomosis es superior a otras por lo que la elección de una u otra se deja a criterio del cirujano.

Las aplicaciones médicas del ICG siguen aumentando cada vez más y ya hay estudios de su empleo para otros procedimientos quirúrgicos, algunos relacionados con la cirugía colorrectal y otros sin relación alguna, como su empleo para colecistectomías y cirugía biliar al dibujar perfectamente la anatomía del árbol biliar, para evaluar la perfusión de otros órganos como el riñón tras un trasplante, vascularización del hígado después de una resección, bazo en una esplenectomía parcial ó para realizar linfadenectomías guiadas por fluorescencia en el caso de melanomas y otros tumores.

El ICG puede inyectarse en el tumor o por vía subcutánea, penetrando en la ruta linfática desde el espacio intersticial. Como es una molécula muy pequeña, al entrar rápidamente en los ganglios linfáticos nos serviría como una buena herramienta



Archivos de Coloproctología, 2020, 3(2): 6-40
DOI: https://doi.org/10.26754/ojs_arcol/archcolo.202024567

en la oncología quirúrgica, tanto para obtener un mapeo linfático completo como para la detección de ganglios centinela. Aunque este concepto no es nuevo, en el cáncer de colon no ha tenido el mismo impacto que en el cáncer de mama, melanoma o cáncer gástrico. Si se trata de ganglios que están localizados fuera del campo de resección tradicional, la información aportada por el ICG sería de una gran utilidad. No hay que olvidar que en el caso de tumores del colon derecho existe mayor variabilidad en el drenaje linfático. En el caso de la detección de ganglios centinela en el cáncer colorrectal, aunque todavía faltan más estudios para verificar su validez, nos permitiría en muchas ocasiones cambiar la estrategia quirúrgica en base a la información obtenida, como puede ser en el caso de los cánceres de recto en estadio temprano, haciéndonos cambiar por ejemplo de una resección transanal a una cirugía más radical.

Los resultados de diferentes estudios también nos ponen de manifiesto que puede ayudar a detectar tumores sólidos como por ejemplo la detección intraoperatoria de los hepatocarcinomas, colangiocarcinomas, hepatoblastomas o metástasis hepáticas. Estas últimas constituyen un gran reto para la salud pública porque su incidencia es muy elevada en todo el mundo. El hígado es el principal órgano afectado por las metástasis del cáncer colorrectal, ya sean sincrónicas o metacrónicas y es la cirugía, siempre y cuando sean resecables, el tratamiento de elección de las mismas y el que obtiene mayor tasa de curación; pero incluso cuando la resección hepática se realiza con intención curativa, hasta un 60%-70% de los pacientes desarrollarán una recurrencia local, regional, o a distancia. Una posible explicación para esto, es la presencia de lesiones que no han sido detectadas por las técnicas de imagen empleadas, lo que infravalora la presencia de enfermedad tumoral durante la cirugía o la dificultad para obtener márgenes de resección adecuados y más aún desde el empleo de la cirugía laparoscópica.

Dentro de las pruebas diagnósticas de elección están el TAC, PET y la RM, que es muy sensible y nos permite detectar lesiones > de 10mm de tamaño en el 95%



Archivos de Coloproctología, 2020, 3(2): 6-40
DOI: https://doi.org/10.26754/ojs_arcol/archcolo.202024567

de los casos. También el empleo de la ecografía intraoperatoria ha sido un adelanto muy importante, modificando la estrategia quirúrgica hasta en el 14 % de las intervenciones. Son las lesiones subcapsulares y las de pequeño tamaño las que suponen todavía a día de hoy un desafío y en donde el empleo del verde de indocianina podría jugar un papel crucial. Diversos estudios han demostrado que puede detectar lesiones tan pequeñas como 2 mm de tamaño, pero siempre que sean superficiales porque no es capaz de detectar lesiones a más de 8 mm de profundidad.

En la literatura médica hay identificados un gran número de factores que condicionan el pronóstico después de la resección hepática, como el número de metástasis, tamaño superior a 5cm, metástasis en ganglios linfáticos portales, la presencia de metástasis extrahepáticas y la afectación del margen de resección o que éste sea inferior a 10mm. El ICG no solo sería útil para detectar lesiones metastásicas adicionales, sino que también podría ayudar a los cirujanos a obtener márgenes de resección adecuados, lo que supondría una disminución en la recidiva de la enfermedad metastásica.

La dosis habitual empleada para el estudio de las metástasis hepáticas es inyectar 24 horas antes de la cirugía, una dosis de 0,5 mg/Kg, que es la misma dosis utilizada para la evaluación de la función hepática ó prueba de eliminación del ICG.

Dentro de sus aplicaciones médicas más novedosas está su uso para visualizar los uréteres, puesto que el verde de indocianina tiñe de forma reversible el revestimiento interno del uréter y permite su correcta visualización lo que evitaría su lesión durante la cirugía, sobre todo en las resecciones rectales por vía laparoscópica, donde es más fácil la iatrogenia sobre el mismo.

También se está estudiando su utilidad para marcaje de tumores colorrectales, en la era en que la cirugía mínimamente invasiva dificulta la palpación manual de las mismas para su correcta localización. Se inyecta una solución de ICG al 0,25% en la capa submucosa, alrededor del tumor, 1-2 días antes de la cirugía.



Archivos de Coloproctología, 2020, 3(2): 6-40
DOI: https://doi.org/10.26754/ojs_arcol/archcolo.202024567

Hasta ahora la sustancia más utilizada con este fin era la tinta china (India Ink). Otras sustancias que se han empleado son el azul de metileno y el índigo carmín, entre otras, aunque es la tinta china el colorante estándar. El ICG, aunque se precisan más estudios para establecer la mejor opción de dosis y tiempo para la inyección, es un método fiable y seguro para este fin. Sus detractores se basan en que persiste sólo durante unos 7 días y si la intervención se realiza después de este tiempo, es posible que no se identifique la marca. Sus defensores se apoyan en que el sitio de inyección no muestra signos de necrosis, inflamación, microabscesos y nos evita complicaciones como la perforación y obstrucción intestinal por adherencias.

Aunque en estudios retrospectivos se ha confirmado la gran seguridad de la tinta china, en estudios prospectivos, hasta 10% de los pacientes pueden presentar fuga de tinta a peritoneo, usualmente sin consecuencias, pero también, aunque en menor porcentaje, perforaciones, peritonitis y abscesos. Además, dependiendo del grosor de la pared intestinal y de la grasa o de la localización de la tumoración, como ocurre en lesiones por debajo de la reflexión peritoneal, a veces el cirujano no logra visualizar la zona tintada teniendo que realizar colonoscopias intraoperatorias para identificar el sitio del tumor.

Una última aplicación clínica, pero con datos muy limitados todavía, es el papel que podría desempeñar en las carcinomatosis peritoneales, donde sólo contamos con la evaluación visual y por palpación del cirujano. Una nueva técnica de imagen podría aumentar la detección intraoperatoria de las distintas lesiones y conseguir resecciones quirúrgicas más completas mejorando el pronóstico de los pacientes.

2. Objetivo.



Archivos de Coloproctología, 2020, 3(2): 6-40
DOI: https://doi.org/10.26754/ojs_arcol/archcolo.202024567

El objetivo de nuestra revisión sistemática y crítica de la bibliografía, sobre el papel del verde de indocianina en la cirugía coloproctológica en el momento actual, es clarificar si en verdad se trata de una técnica útil, costo-efectiva y reproducible en la actualidad y en nuestro medio, para la mejora o avance de las técnicas usadas en la cirugía coloproctológica, además de observar cuáles podrían ser sus usos en un futuro y describir las nuevas indicaciones relacionadas con el uso del ICG, que se estén desarrollando en este tipo de patología.

3. Uso del verde de indocianina en cirugía colorrectal.

3.1. Impacto de la hipoperfusión intestinal en la anastomosis.

Como hemos visto anteriormente, la dehiscencia en la anastomosis es una complicación grave que suele estar asociada con un aumento en la morbilidad, mortalidad, mayor estancia hospitalaria, así como mayor riesgo de recurrencia local tumoral.

Una perfusión inadecuada a nivel de la anastomosis es un factor de riesgo importante para el desarrollo de una posterior dehiscencia de la anastomosis en el postoperatorio. Tradicionalmente decidir el lugar de sección del colon que estará implicado en la posterior anastomosis ha sido una decisión que el cirujano ha tomado bajo criterios subjetivos como son la coloración de la pared del colon, signos de sangrado en los bordes de sección, palpación de pulso en vasos proximales, etc.

3.2. Uso del verde de indocianina para valorar el estado de irrigación de anastomosis intestinales.

Diversos estudios han demostrado la infravaloración de la decisión del cirujano para evaluar el estado de irrigación de la zona de sección colónica, por lo que han ido surgiendo a lo largo de los años diversas herramientas técnicas para objetivar el estado



Archivos de Coloproctología, 2020, 3(2): 6-40
DOI: https://doi.org/10.26754/ojs_arcol/archcolo.202024567

de perfusión del colon, pero no todas ellas con un adecuado grado de aceptación, bien por su dificultad de reproducción en quirófano tanto técnicamente o por tiempo necesario para su aplicación sin olvidarnos del coste elevado de alguna de ellas. Sin embargo, mención especial merece el uso de verde de indocianina intraoperatorio para valorar el estado de perfusión del colon. Tiene buen grado de aceptación dado que es una técnica segura, reproducible y prometedora para intentar disminuir el riesgo de dehiscencias anastomóticas pudiendo alterar la estrategia quirúrgica planteada de inicio.

3.2.1. Revisión bibliográfica.

Realizamos una revisión bibliográfica de los artículos publicados hasta la actualidad seleccionando aquellos artículos más recientes y que han aportado más información al respecto.

Entre estos artículos destacan los que corresponden a estudios de casos y controles retrospectivos como los publicados por Kudszus, Jafari, Kim, Boni, Kin y Wada; y los estudios de series de casos prospectivos como PILAR II, Kawada, Hellan, Ris, Grone, y Watanabe; también hay publicadas series de casos retrospectivos como los trabajos publicados por Sherwinter, Bae y Foppa. Cabe destacar que hasta la fecha no se ha publicado ningún ensayo clínico aleatorizado, si bien hay en marcha al menos 3 ensayos clínicos (Ris et al, PILAR III y James et al).

El tamaño muestral de los mismos es diverso, siendo los de mayor tamaño las revisiones realizadas por Kudzus et al con 402 pacientes (ICG 201vs 201 control), Kin et al con 346 pacientes (ICG 173 vs 173 control), Jafari et al con 139 pacientes, Wada et al con 112 pacientes, Boni et al con 107 pacientes, entre otros.

Siguiendo con el aspecto que estamos analizando, el objetivo de estos trabajos es valorar la utilidad del uso de las imágenes de fluorescencia en la práctica diaria de la cirugía colorrectal con énfasis en ver la efectividad para disminuir el riesgo de



Archivos de Coloproctología, 2020, 3(2): 6-40
DOI: https://doi.org/10.26754/ojs_archol/archcolo.202024567

complicaciones postoperatorias, comprobando si hay una disminución del porcentaje de dehiscencia de la anastomosis tras el uso intraoperatorio de esta técnica. Así mismo también analizan si hay un cambio en la estrategia quirúrgica tras la realización de esta técnica.

Ejemplo de ello es el trabajo publicado por Kudzusz et al. (Estudio de casos y controles retrospectivo), en el que revisan la utilidad de dicha técnica en la disminución del riesgo de fuga anastomótica que requiere reintervención quirúrgica, así como las modificaciones en las estrategias quirúrgicas derivadas de la obtención de dichas imágenes angiográficas intraoperatorias. Muestra una reducción de un 4 % del riesgo de fuga en la anastomosis en el grupo que se utilizó la fluorescencia con respecto al grupo control; precisando un 16 % de los casos una modificación en la estrategia quirúrgica con resección del colon proximal al punto establecido previamente a la administración del verde de indocianina. Estos datos se han ido reproduciendo a lo largo de muchos de los artículos que hemos ido revisando como es el caso de Boni et al (2016) donde trabajan sobre un tamaño muestral de 42 casos en el que se usa la técnica frente a 38 pacientes que pertenecen al grupo control. En su estudio identifican 2 casos de los 42 (4,7%) que precisan de un cambio en el punto de sección del colon, realizando una resección proximal de 4+/- 3 cm. El porcentaje de fugas resultante del estudio fue nulo (0 % para el grupo que se usó fluorescencia) frente al 5,2 % del grupo control (2 de los 38); por lo que la utilización de la técnica con verde de indocianina supuso una reducción de la tasa de dehiscencia en un 5%, frente al 12% que Jafari et al. obtuvo en su revisión realizada en resecciones anteriores bajas robóticas y el 19% de cambio en los márgenes de resección. En el estudio de Boni de series de casos, publicado en 2015, obtienen un porcentaje de 3,73% (4/107 casos) de resección proximal al punto previsto sin identificar ninguna fuga en estos pacientes, perteneciendo la única fuga de todo su estudio a un caso de hemicolectomía derecha laparoscópica y aparentemente sin causa isquémicas.



Archivos de Coloproctología, 2020, 3(2): 6-40
DOI: https://doi.org/10.26754/ojs_archol/archcolo.202024567

Siguiendo la línea de estos autores nos encontramos con el artículo realizado por Kawada et al, que realizan una evaluación de la perfusión intestinal en la anastomosis con las imágenes de fluorescencia obtenidas tras la administración del verde de indocianina en cirugía colorrectal laparoscópica. Realizan un estudio prospectivo cuyo objetivo es analizar la utilidad de las imágenes de fluorescencia del verde de indocianina para determinar la línea de sección del colon proximal durante la resección del colon vía laparoscópica e investigar factores de riesgo asociado a una deficiente perfusión. Incluyen a 68 pacientes en el estudio. Analizan 20 variables, de las cuales unas están relacionadas con el paciente (edad, sexo, BMI, nivel de albúmina y hemoglobina preoperatoria, diabetes mellitus, toma de tratamiento anticoagulante y/o tratamiento con corticoides, hábito tabáquico, PCR), relacionados con el tumor (localización del tumor, quimioterapia preoperatoria) y relacionados con la cirugía (tiempo quirúrgico, sangrado intraoperatorio, nivel de ligadura de la arteria mesentérica inferior, liberación del ángulo esplénico y tiempo de perfusión de la fluorescencia después de la administración del verde de indocianina).

Tras completar la resección y previo a realizar la sección del extremo proximal del colon realizan un marcaje en la zona que consideran adecuada para realizar la posterior anastomosis según los criterios anteriormente citados. Tras ello y con la pieza extracorpórea marcan el punto adecuado de sección según las imágenes obtenidas por fluorescencia tras la administración del verde de indocianina. La diferencia entre ambos puntos lo miden en milímetros, y esta diferencia fue definida por un menos (-) o un más (+) dependiendo si la diferencia con el punto marcado inicial por el cirujano con respecto al punto obtenido por fluorescencia estaba localizado proximal o distal, respectivamente. La media de distancia fue de +3 mm (rango de - 100 mm a +16 mm). En 18 de los 68 pacientes (26,5%) se modificó el punto de sección en 5 mm hacia proximal con respecto al punto marcado previamente por el cirujano. En 3 pacientes (4,4%) supuso una modificación hacia proximal de unos 50 mm y en un paciente



Archivos de Coloproctología, 2020, 3(2): 6-40
DOI: https://doi.org/10.26754/ojs_archol/archcolo.202024567

incluso de 100 mm, lo que conllevó también a una modificación del procedimiento quirúrgico, realizando finalmente un Hartmann.

Teniendo en cuenta las diferencias objetivadas entre los puntos de sección subjetivos seleccionados inicialmente por los cirujanos y la zona final de sección realizada tras las imágenes obtenidas por fluorescencia tras la administración del verde de indocianina, Kawada et al. dividen a los pacientes en dos grupos: Baja perfusión n=18 (en los que se obtuvo una diferencia de 5 mm o más hacia proximal con respecto al punto seleccionado inicialmente por el cirujano) y buena perfusión n= 50 (diferencia de 5 mm o menos).

Comprobaron la asociación entre pertenecer al grupo de baja perfusión con diabetes mellitus, tratamiento con anticoagulantes, quimioterapia neoadyuvante y tiempo quirúrgico superior a 5 horas, ASA II / III, nivel de sección por debajo de la reflexión peritoneal con $P < 0,10$. Pero de todas las variables analizadas con $P < 0,10$ sólo el tratamiento con anticoagulantes y la quimioterapia preoperatoria están significativamente relacionadas con una peor perfusión intestinal. El resto de las variables analizadas (edad, sexo, BMI, etc.) no han demostrado relación significativa con el grado de perfusión.

Del total del tamaño muestral analizado 3 pacientes tuvieron finalmente una dehiscencia sintomática con repercusión clínica precisando reintervención quirúrgica. El total de estos pacientes pertenecen al grupo de baja perfusión (3/18) y ninguno al de perfusión intestinal adecuada. La discrepancia de los puntos de sección de estos pacientes fue de -8, -15 y -65 mm.

Son muchos más los estudios que podríamos continuar adjuntando a la lista anteriormente citada que avalan la eficacia del uso de imágenes de fluorescencia en la reducción de la tasa de fugas, pero sin embargo hay uno que no llega a las mismas conclusiones. Se trata del estudio de Kin et al. el único que hasta la fecha pone en duda la utilidad de la angiografía con verde de indocianina para reducir el número de



Archivos de Coloproctología, 2020, 3(2): 6-40
DOI: https://doi.org/10.26754/ojs_archol/archcolo.202024567

fugas anastomóticas. Se trata de un artículo publicado en 2015, donde realiza un estudio retrospectivo de casos y controles en el que incluyen a 173 pacientes en cada uno de los grupos. Todos los pacientes han sido sometidos a cirugía abierta o por laparoscopia para realizar una resección de colon izquierdo, sigmoidea o rectal, con anastomosis primaria.

Como en otros estudios, el objetivo primario era comprobar si empleando el verde de indocianina (ICG) intraoperatorio para la visión de la perfusión del segmento a reseccionar se obtenía una reducción del número de fugas de la anastomosis. Sin embargo, describen un porcentaje mayor de fugas en aquellos pacientes en los que se ha administrado ICG, un 7,5% frente a un 6,4%, sin ser la diferencia significativa ($p=0,67$). De forma secundaria se plantearon ver el porcentaje de pacientes en los que tuvieron que cambiar la zona de resección al observar con el ICG que la zona inicial de resección estaba mal perfundida. Este cambio se realizó en 8 pacientes el (4,6%) de los cuales 1 presentó posteriormente una fuga.

Con estos resultados, y siendo conscientes de sus limitaciones (muestra baja y estudio retrospectivo) concluyen que el uso de ICG no parece prevenir las fugas anastomóticas, siendo estas secundarias a otros factores también importantes como el margen de resección, la habilidad del cirujano, el empleo de radioterapia..., si bien dejan la puerta abierta a futuros ensayos clínicos que aclaren la utilidad de la angiografía con ICG.

En lo que sí que parece existir consenso es que la realización de la técnica es sencilla, reproducible y no evidencia una demora importante en el tiempo quirúrgico. De los estudios que analizan esta variable nos encontramos con un tiempo máximo de 6,8 +/- 2,6 minutos en el trabajo de Kudzus et al.

Hemos comentado a lo largo de esta revisión que la aplicación de esta técnica puede conllevar modificaciones en la estrategia quirúrgica, como puede ser cambio en la zona de sección del colon proximal. En la mayoría de los artículos identifican la zona



Archivos de Coloproctología, 2020, 3(2): 6-40
DOI: https://doi.org/10.26754/ojs_archol/archcolo.202024567

hipoperfundida con la observación de las imágenes de fluorescencia a través de la serosa del colon, pero es en trabajos como lo de Sherwinter donde nos encontramos como evalúan la irrigación también a nivel transanal, identificando por tanto áreas isquémicas en la mucosa de la anastomosis ya realizada en pacientes sometidos a resección anterior baja. Identificando a 4 de los 22 pacientes analizados una anastomosis con irrigación no adecuada. En dos de los cuales decidieron hacer ileostomía de protección y en el resto no se realizó ninguna modificación y fueron ambos los dos pacientes en los que se registró una fuga en el postoperatorio.

Es precisamente la comprobación con las imágenes de fluorescencia la buena irrigación de la anastomosis en resecciones anteriores bajas con anastomosis cercanas al margen de resección lo que ha conllevado también a modificaciones en la estrategia quirúrgica como es el no realizar una ileostomía de protección prevista en un inicio. Hecho constatado por ejemplo en un trabajo realizado por Ris et al en que los autores suspendieron la realización de ileostomía de protección en 3 de 6 pacientes (50 %) a los que se les realizó una anastomosis a 8 cm o menos del margen anal sin fugas posteriores.

Jafari también publicó el estudio PILLAR II. Siendo este un estudio interesante al tratarse del primer estudio multicéntrico prospectivo de series de casos publicados al respecto. Participaron 139 pacientes a los que se les realizó una colectomía izquierda o una resección anterior baja (laparoscópica, robótica o abierta). El objetivo principal del estudio era comprobar la aplicabilidad y utilidad de la inmunofluorescencia usando la angiografía con ICG y viendo las imágenes de forma directa con el sistema de imagen fluorescente endoscópica PINPOINT. Observaron la perfusión colónica en la zona a reseccionar (previamente marcada) y tras realizar la anastomosis, también comprobaban la perfusión de la misma mediante la realización de una endoscopia con la cámara de imagen fluorescente (se trata de uno de los primeros estudios en usar esta doble comprobación). Determinaron una utilidad y una efectividad del 98,6 % a la hora de visualizar la perfusión colónica. Los objetivos secundarios del estudio pasaban por



Archivos de Coloproctología, 2020, 3(2): 6-40
DOI: https://doi.org/10.26754/ojs_archcol/archcolo.202024567

determinar el porcentaje de fugas anastomóticas y el número de pacientes en el que había que cambiar los márgenes de resección. En un 8% de los pacientes (11 pacientes) tuvieron que cambiar la zona de resección tras ser observada con la cámara de fluorescencia; 9 de ellos por mala perfusión antes de la resección y en 2 casos se tuvo que rehacer la anastomosis en otra zona por mala perfusión en la anastomosis principal. Ninguno de estos pacientes presentó una fuga posteriormente.

Hasta el momento, los datos que se van obteniendo son prometedores, y en ese sentido inciden las principales revisiones que se han realizado hasta la fecha, destacando en este sentido la publicada por Mizrahi y Wexner en 2017 y que engloba la mayor parte de estudios comentados previamente, concluyendo que la técnica parece eficaz para disminuir el riesgo de fugas, no aumenta significativamente el tiempo quirúrgico y no asocia efectos adversos, aunque inciden en la necesidad de comprobar estos resultados en ensayos clínicos aleatorizados y con mayor muestra.

Existen actualmente varios ensayos clínicos pendientes de publicar sus resultados como es el estudio multicéntrico randomizado y controlado de James et al para analizar el impacto de la angiografía intraoperatoria con ICG en la fuga de las anastomosis en cirugía abierta, laparoscópica, robótica en resecciones anteriores bajas para cáncer de recto. Calculan un tamaño muestral de 723 pacientes en cada rama para poder detectar una disminución del 33% de fugas en el grupo que se use ICG. El sistema utilizado es PINPOINT y obtendrán las imágenes después de la división de la arteria mesentérica inferior, pero antes de la sección del colon y seguidamente verán la irrigación de la mucosa de la anastomosis, puesto que lo que quieren valorar es el impacto de la implementación de esta técnica en la cirugía rectal, con la posibilidad de modificar la estrategia quirúrgica prevista para así poder disminuir la incidencia de la fuga de la anastomosis evitando realizarla sobre un tejido escasamente irrigado.

PILLAR III es otro estudio multicéntrico, randomizado, controlado y paralelo con una muestra que calculan de unos 550 pacientes que está en desarrollo actualmente.



Archivos de Coloproctología, 2020, 3(2): 6-40
DOI: https://doi.org/10.26754/ojs_arcol/archcolo.202024567

Incluyen a pacientes con cáncer rectal o a nivel rectosigmoideo con una anastomosis planeada a 10 o menos del margen anal. Los objetivos a tratar son los mismos que hemos citado en el resto de los estudios.

3.3. Nuevos usos del verde de indocianina en la cirugía colorrectal.

A pesar de que en el momento actual el principal uso que se le está dando al verde de indocianina en la cirugía coloproctológica está relacionado con la perfusión en el momento de la anastomosis, existen varios grupos los cuáles buscan usos alternativos para mejorar aspectos quirúrgicos y se están desarrollando numerosos equipos de investigación en diferentes caminos, para mejorar la seguridad de este tipo de paciente, los cuáles se van a desarrollar a continuación.

3.3.1. Visualización del uréter durante la cirugía.

La lesión iatrogénica en el uréter (Ilustración 3) y otras estructuras del tracto urinario durante las cirugías abdominales, y sobre todo en las colorrectales y ginecológicas, está siempre muy presente en la mente del cirujano durante el tiempo quirúrgico y también en el postquirúrgico.

Aunque es una complicación rara en la cirugía del colon, ésta posee una considerable morbilidad. A pesar de su rareza, se ha observado una mayor incidencia en la cirugía colorrectal laparoscópica, sobre todo en las resecciones laparoscópicas de cáncer rectal.

Como ya se ha dicho, la lesión ureteral durante la cirugía colorrectal es una complicación rara con una frecuencia reportada de entre 0.3% a 1.5%. En este caso la cirugía del colon es la segunda causa más común después de la ginecológica. Una temprana percepción de esta complicación durante el acto quirúrgico es imprescindible para no derivar en una morbilidad grave en el paciente durante el postoperatorio, para evitar la insuficiencia renal en el paciente. Pero a menudo, esta lesión puede pasar



Archivos de Coloproctología, 2020, 3(2): 6-40
DOI: https://doi.org/10.26754/ojs_arcol/archcolo.202024567

desapercibida en el acto quirúrgico pudiéndose llegar a una derivación temporal en forma de nefrostomía o incluso en una reintervención.

Contrariamente a lo esperado, por las múltiples ventajas de la laparoscopia en la cirugía colorrectal, algunos estudios sugieren un incremento de este tipo de lesiones debido al uso de procedimientos laparoscópicos. Un ejemplo de ello es el estudio de Marcelissen et al. de 2016, donde observaron que la incidencia del daño ureteral, tras analizar a 3302 intervenidos de cirugía colorrectal entre los años 2004 y 2014, fue de 0.6% en procedimientos abiertos mientras que los laparoscópicos hubo un 1% de lesiones, siendo más común cuando la cirugía se desarrolla en sigma-recto. Coincidiendo estos datos con el resto de literatura revisada, excepto con el estudio de Halabi et al que es el único estudio en el cual se encontró la laparoscopia como factor protector.

Tradicionalmente se han usado métodos para evitar el daño del uréter en la cirugía como la colocación de catéteres en procedimientos que se prevean de riesgo, pero estos métodos también tienen cierta morbilidad, y en los últimos años se han probado otras formas de identificación como son la inyección de sustancias fluorescentes que se secreten por vía urinaria para localizarlos mediante cámaras laparoscópicas especiales. Entre estas sustancias están el azul de metileno y el verde de indocianina.

En el caso del verde de indocianina existe poca evidencia sobre el tema, pero se está evaluando para facilitar la identificación del uréter, ya que el verde posee unas proteínas que se unen de forma reversible al uréter permitiendo su visualización mediante la cámara infrarroja, permitiendo mejor visualización del uréter en caso de pacientes que hayan recibido radioterapia o ya intervenidos en los que pueda existir fibrosis que dificulte la localización del mismo.¹

En el trabajo de Siddighi et al se cuenta su experiencia con más de 10 pacientes a los cuales inyectaron mediante la punta de un catéter de 6-F por el orificio



Archivos de Coloproctología, 2020, 3(2): 6-40
DOI: https://doi.org/10.26754/ojs_archcol/archcolo.202024567

ureteral, 25mg disueltos en 10ml de agua estéril, consiguiendo en todos los casos localizar el trayecto del uréter en todo momento, incluso en pacientes obesos en los cuales suele encontrarse más profundos. No se observaron efectos adversos en la intervención, ni el postoperatorio en 2 meses de seguimiento. Aunque la cohorte de pacientes es pequeña parece ser un método sencillo, seguro y sin incrementar el coste de la intervención en exceso.

Por lo tanto, por ahora se ha mostrado como una técnica en desarrollo que parece eficiente para probar en pacientes que requieran un especial cuidado en la localización del uréter durante la intervención, como pueden ser pacientes ya intervenidos, pacientes con tumores de recto sigma que comprometan u obstruyan el uréter o personas en las que se sospeche una fibrosis en la zona por procesos como la radioterapia.

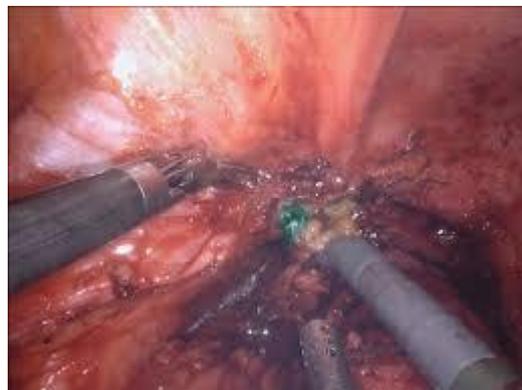


Ilustración 3. ureter dañado con marcaje ICG.

3.3.2. Tatuaje del tumor.

Otro uso que se está dando al verde de indocianina es el tatuaje de las neoformaciones (Ilustración 4) para facilitar la localización de estas durante la cirugía para poder realizar una correcta resección. Este método de marcaje ha sido usado en varios trabajos para guiar la resección de tumores colorrectales. Sin embargo, a pesar de verse como un método útil para el marcaje, se han visto que pueden, aunque rara



Archivos de Coloproctología, 2020, 3(2): 6-40
DOI: https://doi.org/10.26754/ojs_arcol/archcolo.202024567

vez, ocurrir ciertas complicaciones como peritonitis y adherencias produciendo síntomas oclusivos. La técnica se suele realizar con la inyección de forma endoscópica de 0.5ml disuelto al 0.25% de forma submucosa y la posterior localización se realiza con ayuda de cámaras de infrarrojos incluidas en la cámara laparoscópica.

En dos estudios se ha reseñado que la mediana para la inyección del verde de indocianina antes de la resección son 4 días siendo visible hasta 7 días después de la inyección, y tras 9-10 días fue solo visible en el 20% de los casos.

En el estudio de Nagata et al se realizó una comparativa inyectando verde de indocianina y tinta China en sitios separados en 24 pacientes mostrando que en el caso de la localización por infrarrojos se localizó en el 100% de los pacientes, sin embargo en 10 de los 24 pacientes no se observó marcaje con la tinta China, viendo que en el lugar de inyección del verde de indocianina no se vieron fibrosis, microabscesos o necrosis, mientras que en la localización con la tinta China se observó vasculitis, edema, necrosis e infiltración neutrofílica en la pared del colon.

A pesar de esto, se necesitan aún ensayos controlados para definir protocolos del sitio de inyección correcto, la concentración del fármaco inyectado y el momento de la misma. La evidencia hasta el momento sugiere que el verde de indocianina sería útil como marcaje preoperatorio para la localización local de la tumoración.



Ilustración 4. Localización tumor intraoperatorio.



Archivos de Coloproctología, 2020, 3(2): 6-40
DOI: https://doi.org/10.26754/ojs_archol/archcolo.202024567

3.3.3. Ganglio centinela y mapeo linfático.

En resecciones de cirugías oncológicas se ha mostrado las ventajas del mapeo linfático o localización de ganglio centinela cambiando la técnica quirúrgica oncológica en el mismo acto quirúrgico dependiendo de los resultados intraoperatorios de estos mapeos, como se está viendo en las cirugías de mama o del melanoma.

En los últimos años se están desarrollando estudios en el mapeo linfático durante la cirugía colorrectal (Ilustración 4), viéndose en algunos de ellos que el verde de indocianina podría ser útil para encontrar ganglios linfáticos y viéndose que sería útil valorar cambios en la técnica quirúrgica de forma intraoperatoria.

Sobre este uso prometedor en el campo de la coloproctología existes múltiples artículos y estudios en los cuales se está intentando valorar el uso de la técnica de mapeo ganglionar con infrarrojos en la cirugía coloproctológica, entre ellos están los estudios en los cuáles se comparan la localización de ganglio entre ICG y azul de metileno como es el caso de Liberale, G. en 2016 en el cuál analizó ambas técnicas en 20 piezas ex vivo siendo una tasa de identificación del 95% en ambas técnicas, tuvo mayor sensibilidad el ICG 57% vs 43% del azul, siendo más sensible el ICG en pacientes con índice de masa corporal (IMC) > 25 kg/m².¹⁰

Otra alternativa de uso interesante sería el que fue analizado por Yeung y su equipo en el estudio que publicó en 2017 para analizar el uso del ganglio centinela en la cirugía del cáncer colorrectal, en el se eligieron 16 pacientes donde se analizaron 78 ganglios en fresco localizados por infrarrojos con ICG. Todos se analizaron de la forma tradicional y mediante el OSNA con una concordancia analítica del 98.7%; solo una adenopatía fue positiva mediante OSNA resultando negativa mediante el estudio tradicional. En los 16 sujetos a estudio mediante ICG, en 6 se localizaron alrededor de 9 ganglios en cada uno, en el resto no se pudo localizar ganglio centinela y ninguno de los 16 pacientes presentó efectos adversos.



Archivos de Coloproctología, 2020, 3(2): 6-40
DOI: https://doi.org/10.26754/ojs_arcol/archcolo.202024567

Existe otro estudio piloto al respecto, desarrollado por Currie en St. Mark's, publicado en 2017 también, que recoge una casuística de 30 pacientes en los que se usó la técnica con marcaje con el verde de indocianina. En este caso se localizaron una media de 3 ganglios por paciente en 27 de los 30 sujetos, de los cuáles 9 tuvieron ganglios afectados. Además, se obtuvieron 6 falsos negativos de los cuáles, en 5 de ellos, el tumor era mayor de 35mm y con una infiltración T3/4, por lo que se concluyó que esta técnica fue aceptable para localizar el ganglio centinela en tumores T1/T2.

Por último, existe una revisión sistemática de 2017, en la cual tras realizar un metanálisis de la bibliografía sobre la detección por este método de ganglios metastásicos, se analizaron 12 estudios que englobaron cerca de 250 pacientes y donde las tasas de sensibilidad y especificidad agrupadas para detectar ganglios metastásicos fueron 71% y 84,6%, respectivamente, concluyendo que la técnica es prometedora con una sensibilidad y especificidad en estos estudios nada desdeñable.

A diferencia de lo extendido que está el uso de ICG para mapeo linfático en cánceres como el de mama o el melanoma, en la actualidad para el cancer colorrectal no ha existido el mismo impacto y existen menos estudios al respecto y menor evidencia de su utilidad y la muestra de los que hay suele ser pequeña debido a que aún están comenzando a desarrollarse. A pesar de que los resultados parece que pueden tener utilidad, concluimos que deben seguirse realizando más estudios que tengan una cohorte de casos mayor y mayor seguimiento a largo plazo para poder establecer protocolos exactos que puedan variar las técnicas quirúrgicas en un futuro.



Archivos de Coloproctología, 2020, 3(2): 6-40
DOI: https://doi.org/10.26754/ojs_arcol/archcolo.202024567

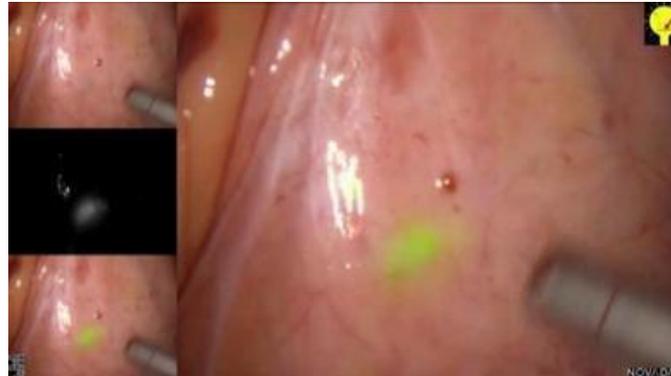


Ilustración 5. Adenopatía visualizada mediante ICG.

3.3.4. Utilidad para la detección de carcinomatosis peritoneal.

En carcinomatosis peritoneal de cáncer colorrectal la resección completa en la citorreducción quirúrgica es muy importante para el pronóstico del paciente. En este campo podría ser una herramienta para facilitar una resección completa.

En el estudio preliminar de Lieto et al de 2017 que publicó para analizar el uso de esta técnica en la *World Journal of Surgery*, se analizó a 7 pacientes con carcinomatosis peritoneal a los cuales se les iba a someter a cirugía de citorreducción + hipertermia intraperitoneal. Se les inyectó de forma endovenosa 0.25mg/kg de ICG 50 minutos antes para la localización in vivo de la carcinomatosis, en este estudio no se mostraron complicaciones y se localizaron 79 implantes mientras que 52 de los cuales habían sido diagnosticados preoperatoriamente por imágenes convencionales (n = 30; 43%) o intraoperatoriamente por inspección visual / palpación (n = 22; 32%). Con ICG, 47 (90%) nódulos fueron hiperfluorescentes y cinco hipofluorescentes. Intraoperatoriamente se localizaron 17 nódulos hiperfluorescentes adicionales, los cuales, en histopatología, 16 fueron nódulos metastásicos. Por los resultados que se obtuvieron se sugieren que esta técnica puede mejorar los resultados en pacientes que



Archivos de Coloproctología, 2020, 3(2): 6-40
DOI: https://doi.org/10.26754/ojs_archol/archcolo.202024567

vayan a ser intervenidos, puesto que sensibilidad aumentó del 76.9%, con los procedimientos de diagnóstico convencionales, al 96.9%.

Otro estudio ha comparado la sensibilidad de la inmunofluorescencia en paciente tratados con bevacizumab, un inhibidor de la angiogénesis, con los que no recibieron. En este estudio la sensibilidad de la fluorescencia del nódulo de carcinomatosis fue mayor en los pacientes que no recibieron bevacizumab en comparación con los que recibieron el fármaco (76,3% y 65,0%, respectivamente). La tasa de resultados falsos negativos fue mayor en el grupo de bevacizumab que en el grupo que no recibió el medicamento (53.8% y 42.9%, respectivamente). Por lo que en pacientes que hayan tenido tratamiento con bevacizumab empeoraría la función del ICG para la localización de los implantes metastásicos.

3.3.5. Uso para guiar la escisión total de mesorrecto.

En la actualidad está muy en auge la cirugía combinada laparoscópica + endoanal para tumores rectales bajos mejorando los resultados y la visualización de los planos a nivel pélvico bajo, pero para ello es necesario una curva de aprendizaje amplia, para conseguir ir por el plano correcto y evitar sangrados, daños nerviosos o incluso ureterales.

En esta técnica también se ha descrito el uso de ICG para la identificación del plano adecuado, en concreto Dapri et al en un caso, se ayudan de la infusión del ICG para detección del plano y de la fascia presacra. Además, también se están realizando estudios y pruebas al respecto, pero éstos son pruebas realizadas en cadáveres. Según lo visto en el caso de Dapri esta herramienta podría ser útil para diferenciar y realizar una escisión por el plano correcto en la cirugía endoanal, sobre todo durante la curva de aprendizaje inicial.

3.3.6. Localización metástasis hepáticas en cáncer colorrectal.



Archivos de Coloproctología, 2020, 3(2): 6-40
DOI: https://doi.org/10.26754/ojs_archol/archcolo.202024567

Este uso para guiarse durante la resección de metástasis hepáticas está siendo uno de los más populares en cirugía, existiendo múltiples estudios al respecto.

La dosis habitualmente usada para la localización de las metástasis hepáticas consta en inyectar 24 horas antes de la cirugía, una dosis de 0,5 mg/Kg, para que en el momento quirúrgico puedan observarse de forma correcta (Ilustración 6).

Existe un estudio multicéntrico retrospectivo publicado en Journal of Cancer Surgery en 2017 con una muestra de 173 pacientes comparando 86 pacientes en los que se usó la inmunofluorescencia y 87 en los que no. Se vio que en la cohorte en la que se usó la inmunofluorescencia se localizaron mayor número de metástasis adicionales a las ya conocidas por las pruebas diagnósticas previas durante la cirugía (ICG 25% vs sin ICG 13%, $p=0.04$), además se vio que los tumores localizados con ICG fueron significativamente más pequeños que con solo la inspección, palpación quirúrgica o incluso la ecografía intraoperatoria (3.2 ± 1.8 mm vs 7.4 ± 2.6 mm, $p < 0.001$) y la supervivencia sin recidiva específica en el hígado a los 4 años fue del 47% con imágenes inmunofluorescencia y del 39% sin ella.

Existe una revisión sistemática bastante reciente del equipo de Liberale en 2017, donde analizó 32 estudios específicos de metástasis del cáncer colorrectal, viendo en su análisis que la técnica de localización con ICG intraoperatoria permite la detección de metástasis adicionales y a pesar de que los datos sobre ello son escasos, estos son alentadores y el ICG podría mejorar la estadificación y el tratamiento de estos pacientes.

Por lo tanto y como hemos visto en los apartados anteriores el uso del verde de indocianina en este campo es una técnica prometedora sobre todo para pequeñas metástasis y que puede permitir mejorar el estadiaje y una resección R0 mejorando claramente el pronóstico de los pacientes.



Archivos de Coloproctología, 2020, 3(2): 6-40
DOI: https://doi.org/10.26754/ojs_arcol/archcolo.202024567

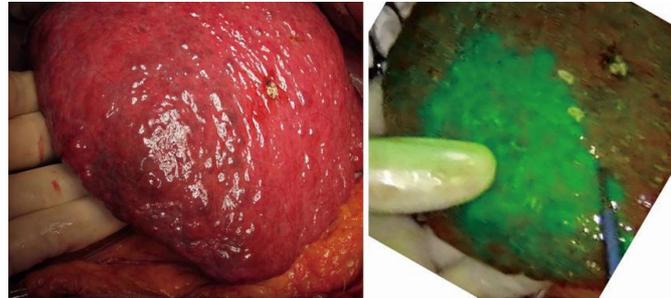


Ilustración 6.- Metástasis hepática por ICG.

4. Conclusiones.

A pesar de que este compuesto soluble es conocido desde casi principios del siglo XX hasta hace unos pocos años que se están estudiando sus oportunidades en la cirugía general y coloproctológica. Se está viendo que debido a sus cualidades sería útil en cirugías de hígado, linfadenectomías pélvicas o incluso para localizar el ganglio centinela.

En el campo de la cirugía de colon y recto, los estudios y pruebas para el uso de ICG se están centrando sobre todo para valorar la zona de resección. Se trata de una técnica prometedora, con la que se pretende intentar disminuir el riesgo de fugas en las anastomosis de cirugía colorrectal que tanta repercusión lleva asociada en cuanto a aumento de morbilidad, mortalidad, etc. Para ello puede que precisemos de modificaciones en la altura prevista para nuestra anastomosis, para realizarla sobre un tejido con mayor irrigación y tasa de éxito en el postoperatorio. Derivado de ello, tal vez no solo consigamos esa reducción, tan deseada, en la tasa de dehiscencia, sino que podríamos valernos precisamente de esa mejor irrigación en la anastomosis para no realizar, por ejemplo, ileostomías de protección en anastomosis de alto riesgo. Tal vez, derivada de la aplicación de esta técnica podamos realizar una cirugía mucho más segura y a su vez más definitiva, evitando al paciente a someterse a reintervenciones por dehiscencia anastomótica o para la reconstrucción del tránsito intestinal en



Archivos de Coloproctología, 2020, 3(2): 6-40
DOI: https://doi.org/10.26754/ojs_arcol/archcolo.202024567

portadores de ileostomía de protección. No obstante debemos ser prudentes y esperar al resultado de los estudios que están en marcha (estudios multicéntricos, aleatorizados, randomizado) puesto que muchos de los estudios presentes tienen tamaños muestrales pequeños, variaciones en la aplicación o interpretación de la técnica como son las dosis de ICG utilizada, tiempo desde su administración hasta que se realiza la lectura de las imágenes, distancia entre el endoscopio y el intestino, calidades del instrumental, etc.; por todo ello, es aconsejable esperar a los próximos estudios, aunque sin olvidarnos de la importancia de los datos obtenidos hasta el momento y que esperemos que se confirmen en los próximos estudios que hay en marcha.

Otros usos y alternativas que están estudiando para el verde de indocianina y que están relacionadas con cirugía de colon, son el marcaje de los uréteres, ya que como hemos enunciado anteriormente el ICG se une de forma temporal al epitelio de los mismo, esto serviría para visualizarlos durante la cirugía y evitar iatrogenias, opción que se está viendo útil en algunos casos que se intuya que puede haber dificultad a la hora de localizarlos como son en la cirugía de recto-sigma en pacientes que tengan factores de riesgo como puede ser obesidad, cirugías previas en la zona o fibrosis en la zona por radioterapia u otras circunstancias.

El ICG además podría ayudar en el mapeo ganglionar o en localización del ganglio centinela abriendo nuevas alternativas o incluso cambiando el plan quirúrgico en el mismo acto. También su utilidad para el marcaje endoscópico del tumor en vistas a sustituir la tradicional tinta china que puede en ocasiones dar lugar a confusiones por excesivo marcaje y tinción de otras zonas del peritoneo, microperforaciones que pueden dar lugar a adherencia y dificultar la cirugía. Parece que con el marcaje con ICG estas molestas circunstancias podrían desaparecer o por lo menos reducirse. Además debido a las recientes técnicas en cánceres de recto medio/bajo como es la cirugía combinada laparoscópica + endoanal para la escisión total de mesorrecto, se está viendo que podría facilitar la disección por vía endoanal del mesorrecto ayudando



Archivos de Coloproctología, 2020, 3(2): 6-40
DOI: https://doi.org/10.26754/ojs_archcol/archcolo.202024567

al cirujano en formación o ya experto a seguir el plano adecuado para mejorar la seguridad de la cirugía, evitando la lesión de estructuras vecinas (uretra, uréteres, fascia prostática y presacra, etc.) y además evitar sangrados que no sólo dificultan la cirugía sino que pueden comprometer la vascularización futura.

Otras líneas de trabajo están buscando estadiar o mejorar la cirugía de tumores de colon ya avanzados o bien en la cirugía como las metastasectomías hepáticas o la cirugía de la carcinomatosis peritoneal. Todos estos nuevos usos aunque con resultados prometedores, como hemos dicho carecen de estudios con muestras grandes y los que tenemos suelen ser limitados debido al número de pacientes y no se han observado aún si existen complicaciones a largo plazo por lo reciente de la técnica, por lo que no existe evidencia suficiente, para crear protocolos y estandarizar las técnicas en la actualidad, aunque viendo los resultados actuales parece existir un amplio abanico de usos esperanzadores, que posiblemente en un futuro puedan convertirse en estándar para disminuir el número de complicaciones en la cirugía, sin encarecer el coste de la misma debido a que por lo que hemos visto no es una técnica cara (más teniendo en cuenta lo que nos ahorraría en complicaciones futuras) y parece reproducible de forma fácil y segura.

5. Bibliografía.

1. Bae, S.U., Baek, S.J., Hur, H., Baik, S.H., Kim, N.K., Min, B.S., 2013. Intraoperative near infrared fluorescence imaging in robotic low anterior resection: three case reports. *Yonsei Med. J.* 54, 1066–1069.
2. Boni, L., David, G., Dionigi, G., Rausei, S., Cassinotti, E., Fingerhut, A., 2016. Indocyanine green-enhanced fluorescence to assess bowel perfusion during laparoscopic colorectal resection. *Surg Endosc* 30, 2736–2742.



Archivos de Coloproctología, 2020, 3(2): 6-40

DOI: https://doi.org/10.26754/ojs_arcol/archcolo.202024567

3. Boni, L., David, G., Mangano, A., Dionigi, G., Rausei, S., Spampatti, S., Cassinotti, E., Fingerhut, A., 2015. Clinical applications of indocyanine green (ICG) enhanced fluorescence in laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 29, 2046–2055.
4. Boni, L., Fingerhut, A., Marzorati, A., Rausei, S., Dionigi, G., Cassinotti, E., 2017. Indocyanine green fluorescence angiography during laparoscopic low anterior resection: results of a case-matched study. *Surg Endosc* 31, 1836–1840.
5. Currie, A.C., Brigic, A., Thomas-Gibson, S., Suzuki, N., Moorghen, M., Jenkins, J.T., Faiz, O.D., Kennedy, R.H., 2017. A pilot study to assess near infrared laparoscopy with indocyanine green (ICG) for intraoperative sentinel lymph node mapping in early colon cancer. *Eur J Surg Oncol* 43, 2044–2051.
6. Dapri, G., Cahill, R., Bourgeois, P., Liberale, G., Galdon Gomez, M., Cadière, G.-B., 2017. Peritumoural injection of indocyanine green fluorescence during transanal total mesorectal excision to identify the plane of dissection – a video vignette. *Colorectal Dis* 19, 599–600.
7. Degett, T.H., Andersen, H.S., Gögenur, I., 2016. Indocyanine green fluorescence angiography for intraoperative assessment of gastrointestinal anastomotic perfusion: a systematic review of clinical trials. *Langenbecks Arch Surg* 401, 767–775.
8. Emile, S.H., Elfeki, H., Shalaby, M., Sakr, A., Sileri, P., Laurberg, S., Wexner, S.D., 2017. Sensitivity and specificity of indocyanine green near-infrared fluorescence imaging in detection of metastatic lymph nodes in colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol* 116, 730–740.
9. Filippello, A., Porcheron, J., Klein, J.P., Cottier, M., Barabino, G., 2017. Affinity of Indocyanine Green in the Detection of Colorectal Peritoneal Carcinomatosis. *Surg Innov* 24, 103–108.



Archivos de Coloproctología, 2020, 3(2): 6-40

DOI: https://doi.org/10.26754/ojs_arcol/archcolo.202024567

10. Foppa, C., Denoya, P.I., Tarta, C., Bergamaschi, R., 2014a. Indocyanine green fluorescent dye during bowel surgery: are the blood supply “guessing days” over? *Tech Coloproctol* 18, 753–758.

11. Foppa, C., Denoya, P.I., Tarta, C., Bergamaschi, R., 2014b. Indocyanine green fluorescent dye during bowel surgery: are the blood supply “guessing days” over? *Tech Coloproctol* 18, 753–758. [https://doi.org/10.1007/s10151-014-1130-](https://doi.org/10.1007/s10151-014-1130-3)

3

12. Gröne, J., Koch, D., Kreis, M.E., 2015. Impact of intraoperative microperfusion assessment with Pinpoint Perfusion Imaging on surgical management of laparoscopic low rectal and anorectal anastomoses. *Colorectal Dis* 17 Suppl 3, 22–28.

13. Halabi, W.J., Jafari, M.D., Nguyen, V.Q., Carmichael, J.C., Mills, S., Pigazzi, A., Stamos, M.J., 2014. Ureteral injuries in colorectal surgery: an analysis of trends, outcomes, and risk factors over a 10-year period in the United States. *Dis. Colon Rectum* 57, 179–186.

14. Handgraaf, H.J.M., Boogerd, L.S.F., Höppener, D.J., Peloso, A., Sibinga Mulder, B.G., Hoogstins, C.E.S., Hartgrink, H.H., van de Velde, C.J.H., Mieog, J.S.D., Swijnenburg, R.J., Putter, H., Maestri, M., Braat, A.E., Frangioni, J.V., Vahrmeijer, A.L., 2017. Long-term follow-up after near-infrared fluorescence-guided resection of colorectal liver metastases: A retrospective multicenter analysis. *Eur J Surg Oncol* 43, 1463–1471.

15. Hellan, M., Spinoglio, G., Pigazzi, A., Lagares-Garcia, J.A., 2014. The influence of fluorescence imaging on the location of bowel transection during robotic left-sided colorectal surgery. *Surg Endosc* 28, 1695–1702.



Archivos de Coloproctología, 2020, 3(2): 6-40

DOI: https://doi.org/10.26754/ojs_arcol/archcolo.202024567

16. Jafari, M.D., Lee, K.H., Halabi, W.J., Mills, S.D., Carmichael, J.C., Stamos, M.J., Pigazzi, A., 2013. The use of indocyanine green fluorescence to assess anastomotic perfusion during robotic assisted laparoscopic rectal surgery. *Surg Endosc* 27, 3003–3008.
17. Jafari, M.D., Wexner, S.D., Martz, J.E., McLemore, E.C., Margolin, D.A., Sherwinter, D.A., Lee, S.W., Senagore, A.J., Phelan, M.J., Stamos, M.J., 2015. Perfusion assessment in laparoscopic left-sided/anterior resection (PILLAR II): a multi-institutional study. *J. Am. Coll. Surg.* 220, 82–92.e1.
18. James, D.R.C., Ris, F., Yeung, T.M., Kraus, R., Buchs, N.C., Mortensen, N.J., Hompes, R.J., 2015. Fluorescence angiography in laparoscopic low rectal and anorectal anastomoses with pinpoint perfusion imaging--a critical appraisal with specific focus on leak risk reduction. *Colorectal Dis* 17 Suppl 3, 16–21.
19. Kawada, K., Hasegawa, S., Wada, T., Takahashi, R., Hisamori, S., Hida, K., Sakai, Y., 2017. Evaluation of intestinal perfusion by ICG fluorescence imaging in laparoscopic colorectal surgery with DST anastomosis. *Surg Endosc* 31, 1061–1069.
20. Keller, D.S., Ishizawa, T., Cohen, R., Chand, M., 2017. Indocyanine green fluorescence imaging in colorectal surgery: overview, applications, and future directions. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2, 757–766.
21. Kim, J.C., Lee, J.L., Yoon, Y.S., Alotaibi, A.M., Kim, J., 2016. Utility of indocyanine-green fluorescent imaging during robot-assisted sphincter-saving surgery on rectal cancer patients. *Int J Med Robot* 12, 710–717.
22. Kin, C., Vo, H., Welton, L., Welton, M., 2015. Equivocal effect of intraoperative fluorescence angiography on colorectal anastomotic leaks. *Dis. Colon Rectum* 58, 582–587.



Archivos de Coloproctología, 2020, 3(2): 6-40

DOI: https://doi.org/10.26754/ojs_arcol/archcolo.202024567

23. Kudzus, S., Roesel, C., Schachtrupp, A., Höer, J.J., 2010. Intraoperative laser fluorescence angiography in colorectal surgery: a noninvasive analysis to reduce the rate of anastomotic leakage. *Langenbecks Arch Surg* 395, 1025–1030.

24. Liberale, G., Bourgeois, P., Larsimont, D., Moreau, M., Donckier, V., Ishizawa, T., 2017. Indocyanine green fluorescence-guided surgery after IV injection in metastatic colorectal cancer: A systematic review. *Eur J Surg Oncol* 43, 1656– 1667.

25. Liberale, G., Vankerckhove, S., Galdon, M.G., Larsimont, D., Ahmed, B., Bouazza, F., Moreau, M., El Nakadi, I., Donckier, V., Bourgeois, P., R&D Group for the Clinical Application of Fluorescence Imaging at the Jules Bordet Institute, 2016. Sentinel Lymph Node Detection by Blue Dye Versus Indocyanine Green Fluorescence Imaging in Colon Cancer. *Anticancer Res.* 36, 4853–4858.

26. Lieto, E., Auricchio, A., Cardella, F., Mabilia, A., Basile, N., Castellano, P., Orditura, M., Galizia, G., 2017. Fluorescence-Guided Surgery in the Combined

Treatment of Peritoneal Carcinomatosis from Colorectal Cancer: Preliminary Results and Considerations. *World J Surg.*

27. Liguori, G., Dobrinja, C., Pavan, N., de Manzini, N., Bucci, S., Palmisano, S., Trombetta, C., 2016. Iatrogenic ureteral injury during laparoscopic colectomy: incidence and prevention A current literature review. *Ann Ital Chir* 87, 446–455. 28. Marcelissen, T.A.T., Den Hollander, P.P., Tuytten, T.R.A.H., Sosef, M.N., 2016. Incidence of Iatrogenic Ureteral Injury During Open and Laparoscopic Colorectal Surgery: A Single Center Experience and Review of the Literature.

Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 26, 513–515.



Archivos de Coloproctología, 2020, 3(2): 6-40

DOI: https://doi.org/10.26754/ojs_arcol/archcolo.202024567

29. Miyoshi, N., Ohue, M., Noura, S., Yano, M., Sasaki, Y., Kishi, K., Yamada, T., Miyashiro, I., Ohigashi, H., Iishi, H., Ishikawa, O., Imaoka, S., 2009. Surgical usefulness of indocyanine green as an alternative to India ink for endoscopic marking. *Surg Endosc* 23, 347–351.
30. Nagata, J., Fukunaga, Y., Akiyoshi, T., Konishi, T., Fujimoto, Y., Nagayama, S., Yamamoto, N., Ueno, M., 2016. Colonic Marking With Near-Infrared, Light- Emitting, Diode-Activated Indocyanine Green for Laparoscopic Colorectal Surgery. *Dis. Colon Rectum* 59, e14-18.
31. Ozawa, Y., Murakami, M., Watanabe, M., Yoshizawa, S., Goto, S., Otsuka, K., Aoki, T., 2016. Preoperative colonic cancer tattooing using the near-infrared fluorescence laparoscopic imaging system. *Asian J Endosc Surg* 9, 340–343.
32. Ris, F., Hompes, R., Cunningham, C., Lindsey, I., Guy, R., Jones, O., George, B., Cahill, R.A., Mortensen, N.J., 2014. Near-infrared (NIR) perfusion angiography in minimally invasive colorectal surgery. *Surg Endosc* 28, 2221– 2226.
33. Sherwinter, D.A., Gallagher, J., Donkar, T., 2013. Intra-operative transanal near infrared imaging of colorectal anastomotic perfusion: a feasibility study. *Colorectal Dis* 15, 91–96. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2012.03101.x>
34. Shogan, B.D., Carlisle, E.M., Alverdy, J.C., Umanskiy, K., 2013. Do we really know why colorectal anastomoses leak? *J. Gastrointest. Surg.* 17, 1698–1707.
35. Siddighi, S., Yune, J.J., Hardesty, J., 2014. Indocyanine green for intraoperative localization of ureter. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 211, 436.e1-2.
36. Watanabe, J., Ota, M., Suwa, Y., Suzuki, S., Suwa, H., Momiyama, M., Ishibe, A., Watanabe, K., Masui, H., Nagahori, K., Ichikawa, Y., Endo, I., 2015. Evaluation of the intestinal blood flow near the rectosigmoid junction using the



Archivos de Coloproctología, 2020, 3(2): 6-40

DOI: https://doi.org/10.26754/ojs_arcol/archcolo.202024567

indocyanine green fluorescence method in a colorectal cancer surgery. *Int J Colorectal Dis* 30, 329–335.

37. Yeung, T.M., Volpi, D., Tullis, I.D.C., Nicholson, G.A., Buchs, N.,

Cunningham, C., Guy, R., Lindsey, I., George, B., Jones, O., Wang, L.M., Hompes, R., Vojnovic, B., Hamdy, F., Mortensen, N.J., 2016. Identifying Ureters In Situ Under Fluorescence During Laparoscopic and Open Colorectal Surgery. *Ann. Surg.* 263, e1-2.

38. Yeung, T.M., Wang, L.M., Colling, R., Kraus, R., Cahill, R., Hompes, R., Mortensen, N.J., 2017. Intraoperative identification and analysis of lymph nodes at laparoscopic colorectal cancer surgery using fluorescence imaging combined with rapid OSNA pathological assessment. *Surg Endosc.*