



**Universidad  
Zaragoza**

**TRABAJO DE FIN DE MÁSTER**

**Máster de Iniciación a la Investigación en Medicina. Universidad de  
Zaragoza**

**UTILIDAD DE LA ANGIOGRAFÍA DE FLUORESCENCIA CON VERDE DE  
INDOCIANINA EN LA COMPROBACIÓN DE LA PERFUSIÓN VASCULAR  
PARA LA PREVENCIÓN DE DEHISCENCIA ANASTOMÓTICA EN CIRUGÍA  
COLORRECTAL**

**Autor:**

**JESÚS VÍCTOR PÉREZ-TIERRA RUIZ**

**Directoras:**

**MANUELA ELÍA GUEDEA / MARIA ELENA CÓRDOBA DÍAZ DE LASPRA**



# ÍNDICE

Página:

1. Resumen / Abstract.....	4
2. Introducción .....	6
2.1. El papel de la cirugía en patología colorrectal.	
2.2. Consideraciones anatómicas	
2.3. Complicaciones	
2.3.1. Factores de riesgo asociados a complicaciones en cirugía colorrectal.	
2.3.2. Morbimortalidad en cirugía colorrectal	
2.3.3. Complicaciones concernientes a las anastomosis en cirugía colorrectal.	
2.4. Definición de Fuga Anastomótica	
2.4.1. Consecuencias de una FA	
2.4.2. Factores de riesgo para la FA	
2.4.3. Medios para prevenir la FA.	
2.5. El uso de verde de indocianina (ICG)	
3. Objetivos.....	14
3.1. Objetivo primario.	
3.2. Objetivos secundarios.	
3.3. Justificación.	
4. Material y Métodos.....	16
4.1. Revisión bibliográfica.	
4.2. Potocolo	
4.3. Variable principal.	
4.4. Variable secundaria.	
4.5. Análisis estadístico.	
4.6. Aspectos éticos.	
4.6. Aspectos éticos.	
5. Resultados.....	21

5.1 Datos descriptivos de la muestra.	
5.1.1. Edad.	
5.1.2. Género.	
5.1.3. Factores de riesgo.	
5.1.4. Aplicación de rehabilitación multimodal.	
5.2. Complicaciones.	
5.2.1. Dehiscencia anastomótica.	
5.3. Estancia hospitalaria.	
5.4. Abordaje	
5.5. Cambio en la conducta del cirujano.	
5.6. Resultados adversos.	
6. Discusión.....	26
6.1. Nuestros datos descriptivos.	
6.2. Complicaciones y fuga anastomótica.	
6.3. Mortalidad.	
6.4. Estancia hospitalaria.	
6.5. Abordaje.	
6.6. Modificación del punto de sección.	
6.7. El valor de la objetividad.	
6.8. Futuro.	
7. Conclusiones.....	32
Bibliografía	

## 1. RESUMEN

**Introducción:** La dehiscencia de anastomosis es una de las complicaciones más temidas de la cirugía colorrectal, con una etiología multifactorial. La fluorescencia intraoperatoria mediante verde de indocianina (ICG) permite evaluar el estado de vascularización de los tejidos implicados, factor fundamental en el proceso de cicatrización.

**Objetivos:** Evaluar si el empleo de ICG influye en la prevención de la dehiscencia de anastomosis y en el curso postoperatorio en cirugía colorrectal.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo con 60 pacientes sometidos a cirugía colorrectal por patología tumoral maligna divididos en dos grupos: 31 pacientes en los que se aplicó ICG (Grupo ICG) y 29 controles a los que no se aplicó ICG (Grupo No-ICG). Se compararon variables relativas al curso postoperatorio.

**Resultados:** No se hallaron diferencias significativas en la tasa de dehiscencia anastomótica: 3'4% (No-ICG) *versus* 3'2% (ICG) ( $p=0'962$ ). Se hallaron diferencias significativas en la estancia media hospitalaria: 5'84 días (ICG) *versus* 7'72 días (No-ICG) ( $p=0'041$ ). En un 12'9% de los pacientes comprobados por ICG se modificó el lugar de la anastomosis. No se registraron *exitus* ni reacciones adversas a ICG.

**Conclusiones:** El ICG se plantea como una prometedora herramienta para el cirujano colorrectal, además de en otros campos. En nuestro estudio ICG no se asoció a una disminución de las complicaciones, pero sí a una disminución de la estancia hospitalaria así como servir de ayuda para la toma de decisiones del cirujano. Estudios retrospectivos han mostrado la utilidad del ICG, sin embargo serían necesarios ensayos aleatorizados para establecer recomendaciones más sólidas.

**Palabras clave:** Indocyanine Green (ICG), dehiscencia anastomótica, cirugía colorectal, complicaciones.

## 1. ABSTRACT

**Introduction:** Anastomosis dehiscence is one of the most feared complications in colorectal surgery, influenced by many factors. Intraoperative Indocyanine Green-enhanced (ICG) fluorescence angiography allows to assess the vascular perfusion of the anastomosis, an essential factor to its healing process.

**Objective:** To assess if ICG use plays a role in preventing anastomotic dehiscence in colorectal surgery and in the postoperative outcomes.

**Methods:** A retrospective study of 60 patients undergoing colorectal surgery because of malignant neoplasms was made from two groups: 31 patients received ICG (ICG Group) and 29 patients as a control group did not (No-ICG Group). Outcomes concerning the postoperative course were compared.

**Results:** No significant differences concerning anastomotic dehiscence were found, 3'4% rate in No-ICG *versus* 3'2% rate in ICG ( $p=0'962$ ). Significant differences were found concerning hospital stay length, with a medium stay of 5'84 days in ICG *versus* 7'72 days in No-ICG ( $p=0'041$ ). In 12'9% of ICG patients the surgical plans were changed due to perfusion findings. No *exitus* or adverse reactions to ICG were detected.

**Conclusions:** ICG seems to be a promising tool for the colorectal surgeon, in addition to other fields. In our study, the ICG was not associated to a lower complications rate, but to the hospital stay length. ICG also was helpful to the surgeon decision making. Retrospective studies have shown his utility, nevertheless randomised trials would be necessary to set up stronger recommendations.

**Keywords:** Indocyanine Green (ICG), anastomotic dehiscence, colorectal surgery, complications.

## **2. INTRODUCCIÓN**

### 2.1 El papel de la cirugía en patología colorrectal.

La cirugía es la piedra angular del tratamiento del cáncer de colon y recto (CCR), siendo la única opción curativa. A su vez una buena parte de la patología benigna del mismo también se beneficia del tratamiento quirúrgico, siendo la enfermedad inflamatoria intestinal y la patología diverticular posibles indicaciones de cirugía tanto de carácter urgente como programado. El tratamiento del CCR supone la mayor parte de las indicaciones de cirugía programada, siendo el segundo tumor maligno más común en los países desarrollados y la primera causa de muerte por tumor considerando ambos sexos. El CCR es la segunda causa de muerte en varones después del cáncer de pulmón. Debido a las diferencias entre ambos, conviene discernir entre cáncer de colon y cáncer de recto; en cuanto a su incidencia relativa en España, la del cáncer de colon es de dos tercios respecto a un tercio la de cáncer de recto<sup>1</sup>.

### 2.2 Consideraciones anatómicas.

Las particularidades anatómicas de cada una de estas estructuras cobra capital importancia de cara al planteamiento técnico de la cirugía. Aspectos como su fijación a las estructuras adyacentes o la vascularización van a condicionar decisiones como la elección de un lugar para emplazar la anastomosis o incluso la elección de técnicas como la adición de una eventual ileostomía de protección. En el caso concreto del recto su posición relativa respecto al peritoneo debe considerarse. En su parte anterolateral está cubierto por peritoneo hasta 7-8 cm del margen anal, aquí se encuentra la reflexión peritoneal que forma el saco de Douglas. Sin embargo en su parte posterior no está peritonizado, en este punto está cubierto por el mesorrecto, una estructura con una rica vascularización sanguínea y linfática<sup>2,3</sup>.

Estas decisiones podrán verse afectado por la incorporación de medios técnicos como el que se expondrá en este estudio.

### 2.3. Complicaciones

Estas van a marcar el postoperatorio del paciente como en cualquier intervención, pero también pueden influir en el curso evolutivo a largo plazo de la enfermedad.

#### 2.3.1. Factores de riesgo asociados a complicaciones en cirugía colorrectal.

Estos aspectos que influyen en las decisiones de la técnica vienen definidos en parte por los factores de riesgo para la aparición de complicaciones postoperatorias derivadas del gesto quirúrgico.

Su asociación se ha ido estudiando en diversos estudios. Algunos de ellos relativos al paciente como una edad mayor de 70 años, la puntuación en la escala de riesgo anestésico de la ASA (American Society of Anesthesiologists), la comorbilidad del paciente, el peso corporal y la relación con su pérdida, el estadio tumoral, la presencia de hipoalbuminemia o el tratamiento crónico con corticoides <sup>4-6</sup>. En cuanto al gesto terapéutico se identifican otros factores de riesgo como el realizar una cirugía de urgencia, la duración del tiempo operatorio, la contaminación peritoneal o la necesidad de escisión del recto <sup>4,6</sup>. Además de estudiar estos factores, otros estudios también han contribuido a desarrollar modelos predictivos del riesgo de complicación con la intención hacer estimaciones aproximadas o tener unos valores de referencia <sup>6-9</sup>.

#### 2.3.2. Morbimortalidad en cirugía colorrectal

Los valores de morbilidad mayor van de 20% a un 35% según la literatura <sup>4,6</sup>, con una mortalidad a los 30 días entre un 2% y un 9% <sup>4,6-9</sup>. No parece haber diferencia entre esta tasa de mortalidad entre las indicaciones de cirugía por causa maligna o benigna <sup>4,6,7</sup>.



### 2.3.3. Complicaciones concernientes a las anastomosis en cirugía colorrectal.

Entre las complicaciones inherentes a toda cirugía digestiva (íleo postoperatorio, infección, hemorragia...) destacan las relacionadas con la anastomosis. Las más habituales serían hemorragias, estenosis, fístulas o dehiscencias de la anastomosis. Ésta última reviste importantes consecuencias motivo por el cual centra nuestro estudio.

Presenta una incidencia global entre 1-30% <sup>10</sup>, pudiendo llegar al 50% en pacientes con factores de riesgo <sup>11</sup>, que se reduce a 2-7% en manos de cirujanos expertos <sup>5,12-14</sup>. No obstante no resulta sencillo estimar su incidencia debido a la disparidad de definiciones de la misma, pudiendo ir desde una mínima fuga de contenido entérico, fístula o absceso controlado de forma conservadora a una dehiscencia completa acompañada de proceso séptico y peritonitis precisando una reintervención quirúrgica de urgencia.

### 2.4. Definición de Fuga Anastomótica

Se han propuesto diferentes definiciones de fuga anastomótica (FA) sin un claro consenso <sup>12</sup>. Puede clasificarse como cualquier salida del contenido luminal a nivel de la unión anastomótica <sup>15</sup>. Esta podría ser una "FA radiológica" evidenciada por medio de estudios de imagen en un paciente sin clínica que tan solo requeriría un tratamiento conservador; una FA "clínica menor" que no requiere reintervención pero alarga la estancia hospitalaria; o una FA "clínica mayor" en la cual es necesario tomar medidas terapéuticas más agresivas o reintervenir quirúrgicamente <sup>16</sup>. Puede definirse también en función de la actitud terapéutica requerida como "FA que no requiere una intervención terapéutica activa", "FA que requiere una intervención terapéutica activa sin re-laparotomía" o "FA que requiere una intervención terapéutica activa con re-laparotomía" <sup>17</sup>, con las consecuencias que ello pueda conllevar en el resultado de la cirugía. A su vez puede considerarse el periodo de aparición dentro de los primeros 30 días postoperatorios <sup>16</sup> o incluso a más largo plazo (hasta un 12% tras los 30 primeros días) <sup>14</sup>.

Entre los signos clínicos acompañan a la FA se encuentran el dolor abdominal, fiebre, taquicardia, peritonitis, productos patológicos por el drenaje (contenido entérico, purulento, fecaloideo...). Los signos radiológicos más característicos serán la presencia de colecciones intraabdominales extraluminales o neumoperitoneo. Intraoperatoriamente podrán evidenciarse estos hallazgos pudiendo además objetivar la solución de continuidad más o menos amplia a nivel de la anastomosis <sup>18,19</sup> .

#### 2.4.1. Consecuencias de una FA

La aparición en un paciente de una dehiscencia anastomótica se asocia con un aumento de la morbilidad y mortalidad postquirúrgica (6.8% vs 1.6%;  $p < 0.001$ ), con la consecuente prolongación de la estancia hospitalaria (13 vs 5 días;  $p < 0.001$ ) e incremento de la tasa de readmisión (43.5% vs 8.3%;  $p < 0.001$ ), de estoma permanente y de gastos sanitarios globales <sup>20</sup> . Por otro lado, algunos estudios han revelado la asociación entre la DA y desarrollo de recurrencias tumorales a nivel local <sup>21,22</sup> . Durante los últimos años, los pacientes sometidos a cirugía colorrectal se caracterizan por presentar progresivamente una edad más avanzada, lo cual está asociado ,entre otros factores, con una peor recuperación de la capacidad funcional basal; cuando a este hecho se añade la aparición de una morbilidad mayor como es la DA, las posibilidades de lograr una restitución postoperatoria se reducen repercutiendo enormemente en la calidad de vida <sup>23,24</sup> . Dadas estas devastadoras consecuencias se han estudiado los factores implicados en su aparición, de los cuales pueden desarrollarse herramientas que permitan combatirla.

#### 2.4.2. Factores de riesgo para la FA

El proceso de cicatrización de una anastomosis es similar al de otros tejidos del organismo. Se caracteriza por componerse de tres fases: catabólica, anabólica y de maduración definitiva del colágeno. La capa submucosa en el tubo digestivo es el origen de la cicatrización, por su riqueza en fibras de colágeno. En la primera fase de cicatrización la cantidad de colágeno en la anastomosis disminuye un 40%, por lo que la integridad de la misma depende principalmente de los puentes de fibrina entre los cabos intestinales y de la propia sutura. Del cuarto al séptimo día el colágeno y la resistencia a la ruptura

se incrementan de forma logarítmica. Entre los días siete y catorce del postoperatorio aumenta gradualmente la resistencia, produciéndose la unión definitiva de la anastomosis<sup>25</sup>.

Como ya se viera en lo concerniente a los factores de riesgo de aparición de complicaciones en cirugía colorectal, la DA tiene un origen multifactorial cuyos factores de riesgo se han estudiado de forma específica. Entre los factores asociados se encuentran los relacionados con el paciente (tabaquismo activo, malnutrición, consumo de alcohol, terapia quimiorradioterápica neoadyuvante, edad avanzada, sexo masculino, ASA > III o anemia <sup>26</sup>), con la propia anastomosis (distancia de la misma al margen anal <sup>11,27</sup>) y la técnica empleada para su confección (tipo de dispositivo, ausencia de tensión, adecuada perfusión, correcta aposición de tejidos, mínimo vertido intestinal <sup>28</sup> y duración de la intervención <sup>27</sup>).

Estos factores se han podido ver más o menos asociados dependiendo de la localización intraperitoneal o extraperitoneal de la anastomosis. De este modo la distancia al margen anal cobra mayor importancia en la cirugía del recto, cuando esta es menor de los 5 cm el riesgo de FA es mayor <sup>11,27</sup>, siendo el grupo de más riesgo los pacientes sometidos a resección anterior de recto ultrabaja (hasa un 8%) <sup>11</sup>. El género masculino se asocia más al riesgo de FA de localización extraperitoneal, probablemente debido a la mayor estrechez de la pelvis en comparación con la mujer a la hora de realizar anastomosis a un nivel más bajo <sup>19,29</sup>. Del mismo modo la obesidad también se ha relacionado con un aumento del riesgo en el caso de localizaciones de anastomosis bajas extraperitoneales respecto a personas no obesas en la misma localización. Sin embargo en localización intraperitoneal estos dos factores no parecen asociarse a mayor riesgo de FA <sup>29</sup>.

La importancia de la ausencia de tensión anastomótica y de una buena vascularización ha sido ampliamente demostrada, desde hace décadas. Se ha tratado de demostrar esta asociación intraoperatoriamente entre la vascularización y la aparición de FA, sin llegar a desarrollar una aplicación técnica en la práctica clínica habitual <sup>12,30,31</sup>. Hasta el momento, la evaluación de estos parámetros dependía de la valoración subjetiva del equipo quirúrgico

en base a características físicas de coloración, temperatura, sangrado de los extremos de resección... Sin embargo diversos estudios han demostrado que el criterio del cirujano tiende a infraestimar el riesgo de fuga anastomótica <sup>32</sup>.

#### 2.4.3. Medios para prevenir la FA.

Múltiples herramientas se han tratado de utilizar en este sentido. Como se ha mencionado previamente a la hora de estimar riesgos de complicación en cirugía colorrectal, algunos modelos predictivos se han propuesto a partir de escalas de valoración aplicadas antes de una cirugía para estimar el riesgo de FA. Una estimación fiable del riesgo podría guiar la toma de decisiones en cuanto a la conducta terapéutica a tomar, no obstante estos no han alcanzado una evidencia relevante <sup>25</sup>.

Uno de los sistemas propuestos inicialmente fue el Acute Physiology and Chronic Health Evaluation System (APACHE) <sup>33,34</sup>, aplicado en pacientes quirúrgicos de cuidados intensivos. La escala POSSUM (Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity) <sup>35</sup>, aplicada en algunos grupos de investigación de cirugía colorrectal <sup>8,36</sup> ha demostrado tener un mayor valor predictivo <sup>37</sup>. Sin embargo se ha visto que en pacientes de bajo riesgo tiende a sobreestimar la mortalidad esperada. La única escala que por el momento parece haberse mostrado eficaz para predecir el riesgo de FA es la CLS (Colon Leakage Score) <sup>38</sup>; a pesar de su utilidad depende de lo que se considere como definición de FA, además de no contar con unas indicaciones claras acerca de la idoneidad de las medidas aplicables como un estoma derivativo de protección <sup>25</sup>.

Ante las dificultades para controlar este peligroso riesgo, la posibilidad de evaluar intraoperatoriamente la vascularización del lugar de anastomosis se erige como una prometedora herramienta. Esto puede lograrse mediante la aplicación de fluorescencia gracias al verde de indocianina (ICG).

## 2.5. El uso de verde de indocianina (ICG)

El verde de indocianina (ICG) es un fluoróforo hidrosoluble aprobado por la FDA (Food and Drug Administration). Es una sustancia segura y bien tolerada<sup>39</sup>. Se caracteriza por tener la capacidad molecular de excitarse con luz cercana al infrarrojo emitiendo como respuesta, luz en longitud de onda 834 nm que puede ser captada y reflejada por un dispositivo en forma de fluorescencia. Desde los años cincuenta, se ha hecho uso de la propiedad de fluorescencia en diversos campos médicos para la evaluación de la perfusión de los órganos (oftalmología, neurocirugía, cirugía hepática)<sup>40</sup>. Se empezó utilizando en el campo de la oftalmología, para realizar angiografías de la retina.

Su aplicación en la visualización de vasos sanguíneos radica en la unión a proteínas del plasma. Además su baja toxicidad y rápida excreción (principalmente por vía biliar) hacen posible su buena tolerancia. La tasa de reacciones adversas (RA) asociadas a su utilización es baja (RA leve 0,15%, RA moderada 0,2% y RA severa 0,05%) y relacionadas en su mayor parte con reacciones alérgicas leves o complicaciones locales relacionadas con el punto de inyección<sup>39,41</sup>.

El dispositivo de captación puede incorporarse en cualquier cámara y fuente de luz como las utilizadas en las ópticas de laparoscopia. Esto permite un amplio campo de utilización en la cirugía como la localización de lesiones en cirugía hepática (así como monitorizar la función hepática); cirugía de la vía biliar; cirugía de las paratiroides; como indicador de la vascularización en neurocirugía, cirugía coronaria y cirugía vascular; como marcador para biopsias de ganglio centinela y realización de linfografías; para valorar la severidad de grandes quemados; comprobar la viabilidad de tejidos en cirugía plástica; incluso realizando terapias fototermales o como pigmento para realizar tatuajes quirúrgicos. Cabe destacar que su uso en laparoscopia, además de las posibilidades técnicas al incorporar la óptica capaz de captarlo, aumenta su vida media por la insuflación de neumoperitoneo que va a disminuir el flujo hepático<sup>42</sup>.

### 2.5.1. ICG en la cirugía colorrectal.

Su incorporación al ámbito de la cirugía colorrectal es más reciente. Su utilidad se ha demostrado en estudios previos como el de Kudzusz que objetivó una reducción del riesgo de revisión quirúrgica de hasta el 60% en resecciones electivas de CCR ( $p=0,04$ ), además de una reducción de la estancia hospitalaria en el grupo experimental ( $p=0.01$ )<sup>43</sup>. Degett<sup>44</sup>, en una revisión sistemática concluyó que resultaba una herramienta de utilidad en la evaluación de la perfusión de anastomosis colorrectales evidenciando una reducción en la tasa de DA entre el grupo de pacientes a los que se les realizó angiografía de fluorescencia 3.83% (95%CI 2.64–5.02 %) frente a los controles 7.58 % (95 % CI 4.97– 10.19 %) con un valor de  $p=0.0055$ . No obstante recalca que no hay ensayos clínicos aleatorizados incluidos en el estudio, siendo todos ellos estudios de cohortes. Concluye afirmando que es una muy prometedora técnica pero que todavía no se cuenta con la suficiente evidencia para confirmar los hallazgos<sup>44</sup>.

Todos estos conocimientos favorecen la instauración de programas de recuperación intensificada y prehabilitación, que junto a la evolución de las técnicas quirúrgicas ha mejorado significativamente la incidencia de complicaciones postoperatorias en nuestra Unidad de Coloproctología, incluida la dehiscencia anastomótica, (7,4% vs 2,6%). Cualquier elemento que pueda contribuir a evitar esta complicación, consideramos debe ser valorada debido a las devastadoras consecuencias que supone.

### **3. OBJETIVOS**

#### 3.1. Objetivo primario.

El objetivo primario de este estudio es comprobar la utilidad de la angiografía de fluorescencia con verde de indocianina en la prevención de dehiscencias anastomóticas de cirugía colorrectal en nuestro medio. El objetivo se llevará a cabo mediante la comparación de la tasa de dehiscencia anastomótica entre un grupo de pacientes a los que se realizará angiografía de fluorescencia con verde de indocianina frente a un grupo control.

#### 3.2. Objetivos secundarios.

Los objetivos secundarios fueron:

- Comparación de la tasa de reducción de complicaciones globales entre el grupo angiografía de fluorescencia-ICG y el grupo control.
- Comparación de la estancia hospitalaria entre el grupo angiografía de fluorescencia-ICG y el grupo control.
- Comprobación de la utilidad de la técnica en la decisión del lugar de sección colónica. Número de pacientes en los que se modificó la localización prevista de sección / número total de pacientes a los que se administró ICG.
- Identificar posibles efectos adversos al ICG no conocidos.
- Comparar la mortalidad entre el grupo angiografía de fluorescencia-ICG y el grupo control.

### 3.3. Justificación.

Las devastadoras consecuencias que supone una dehiscencia anastomótica, conduce al desarrollo de herramientas que minimicen su aparición. Con este estudio pretendemos corroborar los datos publicados en estudios previos y comprobar la utilidad de esta técnica en nuestro medio.



## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

### 4.1. Revisión bibliográfica.

En primer lugar se llevó a cabo una revisión bibliográfica acerca de las complicaciones de la cirugía colorrectal en general, especialmente los factores de riesgo, consecuencias y herramientas preventivas de la FA. Para concluir con las aplicaciones médicas y el papel actual del ICG y de los pigmentos “Near InfraRed” (NIR).

### 4.2. Potocolo

Se plantea un estudio de casos y controles, en el que se incluyeron un total de 60 pacientes sometidos a cirugía colorrectal intervenidos de manera consecutiva a partir de Noviembre de 2016 en la Unidad de Coloproctología del Hospital Clínico Universitario de Zaragoza.

La inclusión de los pacientes se realizó entre los dos siguientes grupos:

- Grupo control. Pacientes sometidos a cirugía colorrectal sobre los que no se realizó ninguna intervención extraordinaria (Grupo No-ICG). Con un total de 29 pacientes.
- Grupo experimental (angiografía de fluorescencia con verde de indocianina, Grupo ICG)). Con un total de 31 pacientes, en este grupo la intervención se desarrolló de la manera habitual añadiendo la siguiente intervención:
  - Previo a la inyección de verde de indocianina el cirujano marcó el lugar de sección previsto.
  - Se administró una dosis de verde de indocianina (0,2-0,4 mg/kg diluidos en 5 ml de agua destilada) por vía intravenosa.

- Mediante el sistema de visión NIR/ICG Fluorescence Imaging an OPAL1™ Technology from KARL STORZ (SPECTRA\_Laparoscopy) se evaluó la perfusión vascular en tres momentos: previo a la sección del colon, tras la misma y una vez realizada la anastomosis.

Los pacientes con historia de reacción adversa a la indocianina o yodo, hipertiroidismo, embarazadas o en periodo de lactancia se excluyeron del estudio.

Se decidió incluir solo pacientes intervenidos de forma programada por patología tumoral colorectal. Se excluyeron del estudio intervenciones (tanto de urgencia como programadas) por patología benigna principalmente inflamatoria, infecciosa, isquémica... asumiendo sus diferencias de base en la vascularización y el proceso de cicatrización de estos tejidos.

Dentro de la patología neoplásica se excluyeron aquellos casos en los que la invasión obligaba a la realización de gestos quirúrgicos extraordinarios durante la misma intervención; como pudiera ser el caso de metastasectomías hepáticas o exanteraciones pélvicas. Asumiendo la diferencia que supone el alargamiento del tiempo quirúrgico, además de los riesgos de complicación inherentes a toda cirugía más agresiva<sup>4,6</sup>.

También fueron excluidos del estudio aquellos casos de anastomosis colorectal en los que fue asociada una ileostomía de protección, asumiendo que las probabilidades de complicación de esa anastomosis se habrían visto alienadas<sup>25</sup>.

No se impusieron criterios de exclusión de género o edad, dada la prevalencia cada vez mayor en personas de elevada edad.

Se registraron las variables demográficas y comorbilidades, Se recogieron variables quirúrgicas y relativas al postoperatorio, tanto de manejo como de morbi-mortalidad durante los 30 primeros días postoperatorios. (Anexo I)

Se incluyeron pacientes sometidos a cirugía de colon derecho, izquierdo y recto. La vía de abordaje laparoscópica fue prioritaria, relegando el abordaje abierto a pacientes en los que el primero esté contraindicado por la propia patología y/o antecedentes/comorbilidades del paciente. La intervención indicada se llevó a cabo según la técnica quirúrgica protocolizada por la Unidad de Coloproctología. Todos los pacientes incluidos en el estudio siguieron los protocolos habituales de manejo perioperatorio de la Unidad de Coloproctología: prehabilitación dos/tres semanas antes de la intervención quirúrgica seguido de un programa de recuperación intensificada.

#### 4.3. Variable principal.

La variable principal a estudio fue la tasa de dehiscencia anastomótica en ambos grupos.

- Tasa de dehiscencia anastomótica grupo control / 29 pacientes incluidos en el grupo

- Tasa de dehiscencia anastomótica grupo experimental / 31 pacientes incluidos en el grupo

#### 4.4. Variable secundaria.

Las variables secundarias fueron las siguientes:

- Tasa de complicaciones globales durante los 30 primeros días postoperatorios medida con la escala Clavien-Dindo (Anexo II).
- Mortalidad registrada durante los 30 primeros días postoperatorios.
- Tasa de pacientes del grupo experimental en los que se modificó el lugar de sección tras la angiografía de fluorescencia con verde de indocianina.

(Número de pacientes en los que se modificó el lugar de sección / número total de pacientes del grupo).

- Tasa de efectos adversos registrados en el grupo experimental / pacientes incluidos en el grupo experimental.
- Estancia hospitalaria postoperatoria en cada grupo.
- Datos descriptivos acerca de la muestra y factores que pueden influir en el resultado: comorbilidad (diabetes, cardiopatía isquémica), tratamiento con corticoides.

#### 4.5. Análisis estadístico.

El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS versión 23.0 para Windows. Para comparar las variables cualitativas se empleó el test Chi-cuadrado y el test de Fisher. Las comparaciones para las variables cuantitativas entre dos grupos independientes se realizaron mediante el test T Student, el test U de Mann Whitney y el test de Kruskal-Walis según los criterios de normalidad comprobados por test de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk. El valor de significación estadística se estableció en  $p < 0,05$ .

#### 4.6. Aspectos éticos.

En cuanto a los aspectos éticos; la angiografía de fluorescencia con verde de indocianina es un procedimiento ampliamente difundido en diversos campos de la Medicina. Como ya se ha mencionado anteriormente el verde de indocianina ha demostrado ser es un colorante seguro<sup>39,41</sup>. Con el objetivo de minimizar el riesgo se excluyen del estudio los pacientes con historia de reacción adversa a la indocianina o yodo, hipertiroidismo, embarazadas o en periodo de lactancia.

Los pacientes participantes en el estudio fueron informados previamente a la intervención quirúrgica. Su inclusión estuvo supeditada a la aceptación por parte de los mismos y la firma de un Consentimiento Informado.

Los datos derivados del estudio fueron incluidos en una base de datos para su análisis. El acceso a la base estuvo restringido al investigador principal y a los investigadores colaboradores. Los datos identificativos del paciente no se incluyeron en la base. Se firmó el “Compromiso de confidencialidad destinado a alumnos” (Protocolo publicado en el BOE, Núm. 31, Lunes 6 de febrero de 2017 Sec. III. Pág. 8288) (Anexo III).

#### 4.7. Financiación.

El estudio no requirió financiación.

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Datos descriptivos de la muestra.

Fueron analizados un total de 60 pacientes, de los cuales en 31 se realizó la fluorescencia con verde de indocianina (Grupo ICG) y en 29 no (Grupo no ICG).

#### 5.1.1. Edad.

En cuanto a la distribución por edad, la media es de 69,55 años con una desviación estándar de 9,223. En el grupo que recibió ICG la edad media fue de 67,65 años con una desviación estándar de 7,830. Mientras que en el grupo que no recibió ICG la edad media fue de 71,59 años con una desviación estándar de 10,259 (tabla 1).

<b>EDAD</b>	<b>N</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación estándar</b>
Edad global	60	46	89	69,55	9,223
Edad no ICG	29	49	89	71,59	10,259
Edad ICG	31	46	82	67,65	7,853

**Tabla 1. Distribución por edad**

#### 5.1.2. Género

El 51,7% fueron mujeres, por un 48,3% de hombres. Según la pertenencia al grupo ICG, se distribuyeron como detalla la Tabla 2. Siendo discretamente superior la presencia de mujeres en el grupo No-ICG con un 55,2% que en el grupo ICG con un 48,4%.

#### 5.1.3. Factores de riesgo.

Algunas de las características de los pacientes que pueden influir en cuanto a las complicaciones se han recogido como detalla la Tabla 3, destacando la presencia de diabetes en casi un tercio de los pacientes.

GÉNERO		Frecuencia	Porcentaje
No-ICG	Mujer	16	55,2
	Varón	13	44,8
	Total	29	100,0
ICG	Mujer	15	48,4
	Varón	16	51,6
	Total	31	100

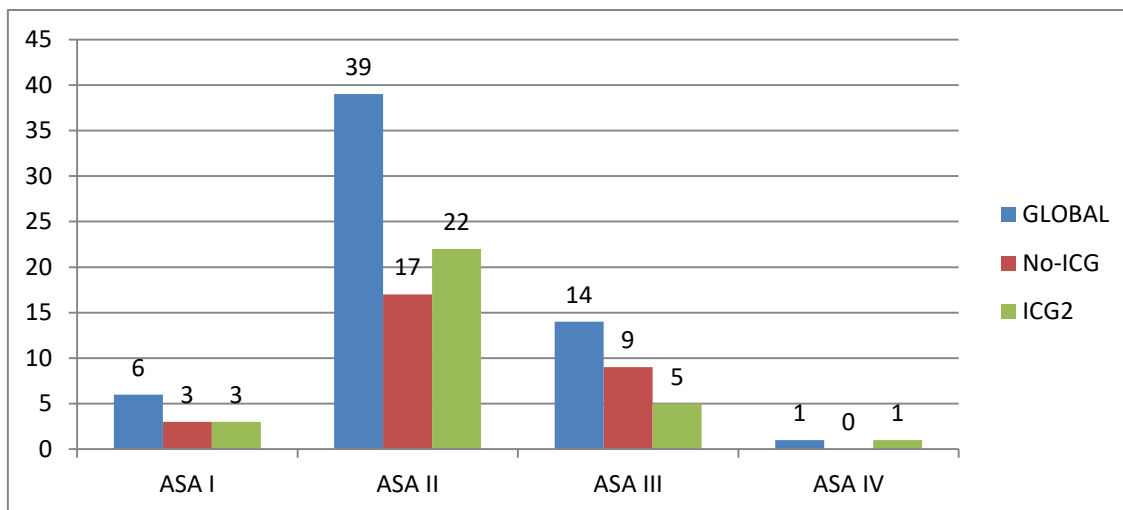
**Tabla 2. Distribución por género**

FACTOR DE RIESGO	TOTAL (%)	ICG (%)	NO ICG (%)
Tratamiento corticoideo	1 (1,7%)	1 (3,2%)	0
Diabetes	17 (28,3%)	10 (32,3%)	7 (24,1%)
Cardiopatía isquémica	4 (6,7%)	2 (6,5%)	2 (6,9%)

**Tabla 3. Tasa de Factores de riesgo**

El 65% de los pacientes obtuvo una valoración de II en la escala ASA, siendo la más frecuente. Seguido de un 14% con valoración III, un 10% con valoración I y 1,7% (un único caso) de valoración igual a IV. El número de pacientes de cada categoría se muestra en el Gráfico 1.

El IMC fue calculado en 47 de los pacientes estudiados, sin hallar diferencias significativas entre los grupos ICG y no ICG ( $p=0,749$ ). La media fue de 27'26 con una desviación estándar de 7'173. El mínimo fue de 17'72 y el máximo de 42'24.



**Gráfico 1. Clasificación ASA del total de la muestra.**

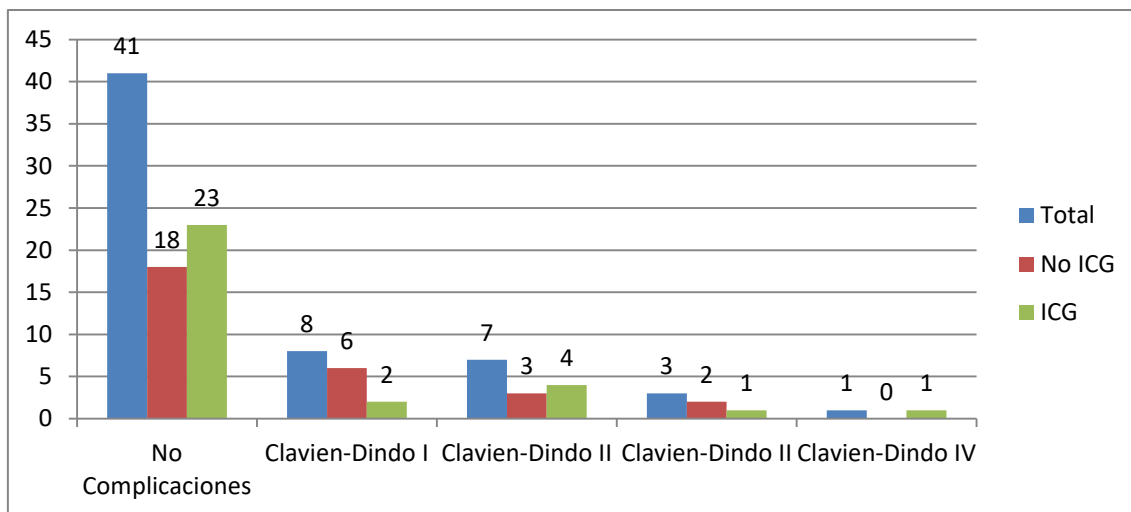
#### 5.1.4. Aplicación de rehabilitación multimodal.

El protocolo de rehabilitación multimodal del hospital se aplicó en el 96'7% de los pacientes, desestimándose tan solo la intención de aplicarlo en 2 pacientes por las características individuales de los mismos. Todos siguieron el programa de prehabilitación las dos o tres semanas previas a la intervención.

#### 5.2. Complicaciones.

Las complicaciones fueron agrupadas según la escala Clavien-Dindo, no hallando diferencias entre los dos grupos a estudio ( $p=0'225$ ) en la puntuación de la escala. Tampoco se observaron diferencias considerando la presencia o no de complicaciones ( $p=0'879$ ). Un total de 41 pacientes no sufrieron complicaciones en el postoperatorio, resultando la distribución de los pacientes en la escala por grupo según se muestra en Gráfico 2. Un 25'8% de los pacientes del Grupo ICG sufrieron algún tipo de complicación puntuable en la escala Clavien-Dindo, por un 37'9% en el Grupo No ICG.





**Gráfico 2. Distribución según la clasificación Clavien-Dindo.**

### 5.2.1. Dehiscencia anastomótica.

Se produjo un único caso de dehiscencia anastomótica en cada uno de los grupos, lo que supondría una tasa de dehiscencia del 3'4% (No-ICG) y 3'2% (ICG) con los datos actuales, no alcanzando la significación estadística la variable principal a estudio ( $p=0'962$ ).

### 5.3. Estancia hospitalaria.

La estancia hospitalaria tuvo una media de 6,75 días, con una desviación estándar de 7,173. El valor mínimo fue de 3 días y el máximo de 53 días (en un paciente del grupo No-ICG). Se hallaron diferencias significativas entre los grupos ICG y No ICG ( $p=0'041$ ). Por otro lado no se hallaron diferencias en la estancia hospitalaria según el abordaje ( $p=0'058$ ). Los valores de la estancia hospitalaria en ambos grupos se detallan en la Tabla 4.

GRUPO	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
ICG	3	29	5,84	4,769
NO ICG	3	53	7,72	9,063
GLOBAL	3	53	6'75	7,173

**Tabla 4. Estancia hospitalaria por grupos**

#### 5.4. Abordaje

Se hallaron diferencias en el abordaje realizado entre los grupos ICG y No ICG ( $p=0,003$ ). Las intervenciones se realizaron por laparoscopia en el 96,8% de los pacientes en el grupo de los pacientes sometidos a ICG, mientras en los no sometidos a ICG el porcentaje de intervenciones por laparoscopia fue de 65,5 (Tabla 5).

ABORDAJE		Frecuencia	Porcentaje
No ICG	Abierto	9	31,0
	Laparoscópico	19	65,5
	Conversión	1	3,4
	Total	29	100,0
ICG	Laparoscópico	30	96,8
	Conversión	1	3,2
	Total	31	100,0

**Tabla 5. Distribución del abordaje por grupos**

#### 5.5. Cambio en la conducta del cirujano.

De los pacientes sometidos a ICG, ésta técnica supuso un cambio en la elección del lugar de anastomosis en 4 de los 31 pacientes (12,9%).

#### 5.6. Resultados adversos.

La mortalidad en ambos grupo resultó de un 0% a los 30 días de seguimiento, no habiéndose registrado tampoco ningún fallecimiento en el seguimiento posterior hasta la fecha.

No se dio ningún caso de reacción adversa a la indocianina, ni evidencias de posible toxicidad.

## 6. DISCUSIÓN

Entre las complicaciones más temidas de la cirugía colorrectal se encuentra la dehiscencia de la anastomosis, ésta depende entre otros factores de una adecuada perfusión para un correcto proceso de cicatrización. Entre los elementos a nuestro alcance para prevenirla se encuentra la fluorescencia mediante verde de indocianina. Esta sustancia ha mostrado ser segura para ser aplicada en medicina, aportando una valiosa información como indicador de la vascularización de los tejidos. Desde sus inicios clínicos en el campo de la oftalmología, se ha abierto camino en numerosos campos, especialmente de la cirugía<sup>39-41</sup>. No nos ha pasado por alto su potencial aplicabilidad en la cirugía colorrectal como herramienta preventiva de las complicaciones derivadas de las anastomosis<sup>43,44</sup>.

### 6.1. Nuestros datos descriptivos.

Las complicaciones relativas a las anastomosis en cirugía colorectal dependen de numerosos factores como hemos desarrollado anteriormente. Entre los datos analizados hemos considerado algunos de los más representativos, con un interés principal en informar sobre el papel del uso de ICG. Es importante interpretar con precaución los resultados obtenidos, para evitar sesgos que puedan pasar desapercibidos por la confusión que puedan crear estos factores. En términos generales podemos decir que los datos descriptivos de la muestra son acordes a nuestro medio. En el caso de la edad, a pesar de su mayor relación con complicaciones<sup>23,24</sup> no hemos aplicado criterios de exclusión para incluir una muestra lo más próxima posible a la población. No hay diferencias significativas entre los dos grupos salvo en la vía de abordaje, cuestión que se mencionará más adelante.

### 6.2. Complicaciones y fuga anastomótica.

No se han encontrado diferencias significativas en las variables principales a estudio. La incidencia de fuga anastomótica ha sido de un caso en cada uno de

los dos grupos, lo que supone incidencia en torno al 3%, en concordancia con los datos encontrados en la literatura cuando se lleva a cabo en manos de cirujanos expertos (2-7%)<sup>5,12-14</sup>. Siendo la tasa global de hasta un 30%<sup>10</sup>, o incluso del 50% cuando en grupos de alto riesgo<sup>11</sup>. Dada esta baja incidencia de la complicación en nuestro medio hospitalario creemos que podría ser necesaria una muestra más numerosa para alcanzar resultados significativos. Hasta la fecha numerosos estudios no aleatorizados parecen señalar la utilidad intraoperatoria de ICG para disminuir la tasa de dehiscencia anastomótica, así como la repercusión que tiene en la toma de decisiones del cirujano sobre la elección del mejor emplazamiento de la anastomosis<sup>43-48</sup>. Sin embargo, hasta la fecha son en su mayoría estudios retrospectivos ensayos no aleatorizados, por lo que aún no contamos con una evidencia fuerte para la recomendación de su uso. De todos modos todos los estudios coinciden en su inocuidad y rapidez, no hallando desventajas en su uso a cambio de unos potenciales beneficios muy importantes. El ensayo PILLAR III<sup>49</sup> es un ensayo clínico aleatorizado que tiene prevista su finalización próximamente (año 2017), y que podría aportar unos resultados más significativos para recomendar el uso de ICG<sup>46</sup>. En cuanto a la seguridad del verde de indocianina, no hemos percibido ningún caso de toxicidad ni reacciones adversas del mismo, al igual que en los datos encontrados en la literatura<sup>41</sup>.

### 6.3. Mortalidad.

No se han dado casos de mortalidad en nuestro estudio, ni en el seguimiento inmediato a 30 días ni en el momento de recoger los datos. En la literatura se reflejan cifras de mortalidad en torno a 2-4 % en ausencia de dehiscencia de anastomosis, con cifras de hasta 15-32% en caso de fallo de la anastomosis<sup>29,50</sup>. Por el momento no se ha objetivado en la literatura una reducción en la mortalidad debido al uso de fluorescencia<sup>43,44,46</sup>.

#### 6.4. Estancia hospitalaria.

Sin duda el punto que más llama la atención es la diferencia observada en cuanto a la estancia hospitalaria. Resultando una media de 5'84 días en el grupo ICG y de 7'72 días en el grupo No-ICG ( $p=0'041$ ). En la literatura encontramos que en ausencia de dehiscencia anastomótica la estancia media está en torno a los 5-10 días, siendo de unos 13-28 días en presencia de complicaciones relativas a la anastomosis <sup>20,29</sup>.

Para comprender este resultado significativo hemos de considerar que factores influyen. El mero hecho de haber utilizado o no la fluorescencia mediante ICG no tiene por qué influir de forma intrínseca sobre la duración de la estancia hospitalaria. Resulta lógico pensar que su influencia sobre la estancia la ejercería a través de la prevención de complicaciones potenciales, sin embargo no se han hallado diferencias en cuanto a la aparición de complicaciones entre ambos grupos, al menos de la forma en la que se han recogido éstas. Si bien la clasificación de Clavien-Dindo goza de cierto consenso a la hora de ponderar la morbimortalidad al menos en nuestro medio quirúrgico, presenta como desventaja al igual que toda clasificación el simplificar los resultados, pudiendo en ocasiones no quedar reflejadas pequeñas desviaciones del curso postoperatorio. Cabe destacar los resultados mostrados por Kudszus, quien también encuentra una diferencia significativa en la estancia hospitalaria al comparar la aplicación de fluorescencia en los dos grupos de pacientes. En su caso sí halla diferencias significativas en cuanto a la tasa de reintervenciones, de un 7'7% en el grupo control a 3'1% en el grupo experimental ( $p=0'04$ ). Este dato parece *a priori* suficiente para justificar un aumento de la estancia hospitalaria. De todos modos alerta de la importancia del manejo del postoperatorio en cuanto a la introducción de potocolos fast-track, profilaxis antibiótica, la anestesia... <sup>43</sup>.

#### 6.5. Abordaje.

Otro gran factor con influencia demostrada en la estancia hospitalaria es el abordaje realizado <sup>51</sup>, acortándose en el caso de abordaje laparoscópico

respecto al abierto. En nuestro estudio se han hallado diferencias significativas respecto al abordaje, con un 65'5% de acceso laparoscópico en el grupo No-ICG respecto a un 96'8%% en el grupo ICG ( $p=0'003$ ). No obstante al realizarse un análisis por subgrupos no se han hallado diferencias significativas en la estancia al considerar el abordaje, esto nos orienta hacia otros posibles factores responsables.

Revisando el protocolo realizado, hemos percibido diferencias en cuanto a la composición de los equipos de cirujanos participantes, siendo generalmente unos equipos más propensos que otros al uso de ICG. A pesar de aplicar los protocolos fast-track por parte de toda la Unidad, esta diferencia de integrantes en los equipos puede repercutir de forma subjetiva a la hora del manejo general de cada paciente. Una posibilidad de eliminar este sesgo sería la participación del mismo equipo quirúrgico en ambos grupos, aunque el doble ciego nunca será realizable debido a las particularidades obvias de la aplicación del procedimiento, resultaría algo más homogénea toda la actuación tanto intraoperatoriamente como perioperatoriamente. Otra posibilidad de eliminar este potencial sesgo sería la utilización de controles históricos intervenidos por parte de los mismos equipos previamente a la introducción del ICG, aunque excluye por supuesto la posibilidad de realizar un ensayo clínico aleatorizado.

Además de lo comentado en cuanto a la composición de los equipos quirúrgicos, cabe destacar que la utilización de ICG requiere el empleo de medios técnicos de captación, en nuestro medio incorporados en la óptica de laparoscopia. Esto podría predisponer a que más casos del Grupo ICG reciban una indicación de abordaje inicialmente laparoscópico, respecto a los del Grupo ICG. Aunque también puede aplicarse la técnica en un abordaje abierto con el mismo dispositivo, su disponibilidad puede variar en función de la programación quirúrgica u otros aspectos de índole más logística, dado que además en el abordaje abierto el cirujano cuenta con otros métodos (siempre subjetivos) de valorar la vascularización.

## 6.6. Modificación del punto de sección.

Uno de los datos que ha centrado nuestro interés es la tasa de modificaciones del punto de sección. Una modificación del lugar de la anastomosis asume que la valoración inicial por parte del cirujano de la vascularización no habría sido la más acertada, una vez comprobada mediante la aplicación de ICG el estado real de la vascularización en ese momento. Esto no quiere decir que ese lugar escogido inicialmente por el cirujano fuera a conducir a un fracaso seguro de la anastomosis, pero es más probable que de suceder sea en esos casos. El 12% de tasa de modificaciones encontrado indica una cantidad nada desdeñable de casos en los que la anastomosis se realiza en una situación mejorable simplemente desplazando algunos centímetros los cabos de sección. Dato próximo al 16% publicado por Kudzusz <sup>43</sup> o al 10% publicado por Škrovina <sup>52</sup>. A pesar de no haber hallado datos significativos en cuanto a la variable principal, este dato nos refuerza la idea de su potencial importancia, sobre todo de cara a muestras más amplias de casos.

## 6.7. El valor de la objetividad.

Otro aspecto sobre el que puede especularse es el grado de subjetividad con el que se está dispuesto a trabajar. En el mundo de la ciencia, y más cuanto más “exacta” se considere la ciencia en cuestión, todo aquello ponderable adquiere más validez y fiabilidad. El mundo de la medicina y la cirugía tienen una base fundamental de esa parte exacta de la ciencia, pero también mucho de la parte basada en la experiencia individual. Como reza la Medicina Basada en la Evidencia: “consiste en la integración de la mejor evidencia científica disponible sobre un tema con la maestría clínica individual” <sup>53</sup>. Siguiendo un razonamiento deductivo desde este punto de vista, la aplicación de las herramientas de las que hemos hablado para mejorar este procedimiento pasan por tratar de aportar la mayor objetividad posible a una ya importante carga subjetiva. Quizá no basten por sí solas, pero la adición de todas ellas contribuirían a esa integración de la mejor evidencia disponible con la maestría clínica individual inherente a la medicina y la cirugía. Otra reflexión interesante es la forma en la que el cirujano percibe la información aportada por la fluorescencia, ésta se

hace en base a una escala cromática en la cual según la intensidad del color se asume una perfusión adecuada. En sí mismo no es algo cuantificable de forma objetiva, sin embargo no cabe duda de la ayuda que supone el simple hecho de tener *in situ* una referencia de dicha vascularización. En este sentido se está trabajando en tratar de cuantificar la intensidad de la señal captada para establecer unos valores de referencia. Algunos dispositivos traducirían una medida numérica del espectro de onda captado además de la información cromática aportada por la óptica <sup>44</sup>. Todo ello a favor de la búsqueda de la mayor cantidad de objetividad posible.

#### 6.8. Futuro.

A pesar de no contar todavía con estudios de peso para establecer unas recomendaciones sólidas sobre su uso, la fluorescencia mediante ICG está mostrando un futuro prometedor como herramienta preventiva de la dehiscencia anastomótica, una de las complicaciones más temidas en cirugía colorectal.



## 7. CONCLUSIONES

Respecto a la utilización de ICG:

1. No ha demostrado en nuestro estudio la prevención de la dehiscencia anastomótica en cirugía colorrectal en nuestro medio.
2. No ha demostrado la reducción de complicaciones globales tras cirugía colorrectal.
3. Se ha asociado a una reducción en la estancia hospitalaria en el Grupo experimental.
4. Ha demostrado ser de utilidad en la toma de decisiones acerca del mejor emplazamiento para confeccionar una anastomosis en cirugía colorrectal.
5. No ha demostrado una disminución en la mortalidad.
6. No se ha asociado a la aparición de efectos adversos relacionados con el verde de indocianina.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ortiz H. Cirugía Colorectal. [monografía en Internet]. 2ª Edición. Madrid: Asociación Española de Cirujanos Sección de Coloproctología; 2012 [acceso 10 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.aecirujanos.es/es/publicaciones/guias-clinicas-de-la-aec-a-textocompleto>
2. Schünke M, Schulte E SU. *Prometheus (Texto Y Atlas de Anatomía)*. Panamericana; 2009.
3. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM MK. *Sabiston (Tratado de Cirugía)*. Elsevier; 2009.
4. Alves A, Panis Y, Mathieu P, Manton G, Kwiatkowski F, Slim K. Postoperative Mortality and Morbidity in French Patients Undergoing Colorectal Surgery. *Arch Surg*. 2005;140(3):278.
5. Sliker JC, Komen N, Mannaerts GH, et al. Long-term and Perioperative Corticosteroids in Anastomotic Leakage. *Arch Surg*. 2012;147(5):581-595.
6. Ragg JL, Watters DA, Guest GD. Preoperative Risk Stratification for Mortality and Major Morbidity in Major Colorectal Surgery. *Dis Colon &*. 2009;52(7):1296-1303.
7. Leung E, Ferjani AM, Stellard N, Wong LS. Predicting post-operative mortality in patients undergoing colorectal surgery using P-POSSUM and CR-POSSUM scores: a prospective study. *Int J Colorectal Dis*. 2009;24(12):1459-1464.
8. Tekkis PP, Poloniecki JD, Thompson MR, Stamatakis JD. Operative mortality in colorectal cancer: prospective national study. *BMJ*. 2003;327(7425):1196-1201.
9. Fazio VW, Tekkis PP, Remzi F, Lavery IC. Assessment of operative risk in colorectal cancer surgery: the Cleveland Clinic Foundation colorectal cancer model. *Dis Colon Rectum*. 2004;47(12):2015-2024.
10. Buchs NC, Gervaz P, Secic M, Bucher P, Mugnier-Konrad B, Morel P. Incidence, consequences, and risk factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: a prospective monocentric study. *Int J Colorectal*

- Dis.* 2008;23(3):265-270.
11. Platell C, Barwood N, Dorfmann G, Makin G. The incidence of anastomotic leaks in patients undergoing colorectal surgery. *Color Dis.* 2007;9(1):71 -79.
  12. Kingham TP, Pachter HL, Weijma IM, al. et. Colonic Anastomotic Leak: Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *J Am Coll Surg.* 2009; 208(2):269-278.
  13. Park JS, Choi G, Kim SH, et al. Multicenter Analysis of Risk Factors for Anastomotic Leakage After Laparoscopic Rectal Cancer Excision: The Korean Laparoscopic Colorectal Surgery Study Group. *Ann Surg.* 2013;257(4):665-671.
  14. Hyman N, Manchester TL, Osler T, Burns B, Cataldo PA. Anastomotic leaks after intestinal anastomosis: it's later than you think. *Ann Surg.* 2007; 245(2):254-258.
  15. Peel AL, Taylor EW. Proposed definitions for the audit of postoperative infection: a discussion paper. Surgical Infection Study Group. *Ann R Coll Surg Engl.* 1991; 73(6):385-388.
  16. Bruce J, Krukowski ZH, Al-Khairiy G, Russell EM, Park KGM. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. *Br J Surg.* 2001;88(9):1157-1168.
  17. Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, et al. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery.* 2010;147(3):339-351.
  18. Lipska MA, Bissett IP, Parry BR, Merrie AEH. Anastomotic leakage after lower gastrointestinal anastomosis: men are at a higher risk. *ANZ J Surg.* 2006;76(7):579-585.
  19. Law WI, Chu KW, Ho JW, Chan CW. Risk factors for anastomotic leakage after low anterior resection with total mesorectal excision. *Am J Surg.* 2000; 179(2):92-96.
  20. Midura EF, Hanseman D, Davis BR, et al. Risk factors and consequences of anastomotic leak after colectomy: a national analysis. *Dis Colon Rectum* 2015; 58(3):333-338.
  21. Mirnezami A, Mirnezami R, Chandrakumaran K, Sasapu K, Sagar P,

- Finan P. Increased Local Recurrence and Reduced Survival From Colorectal Cancer Following Anastomotic Leak. *Ann Surg.* 2011;253(5):890-899.
22. Kim HJ, Huh JW, Kim HR, Kim YJ. Oncologic impact of anastomotic leakage in rectal cancer surgery according to the use of fibrin glue: case-control study using propensity score matching method. *Am J Surg.* 2014; 207(6):840-846.
23. Neuman HB, Weiss JM, Levenson G, et al. Predictors of short-term postoperative survival after elective colectomy in colon cancer patients  $\geq$  80 years of age. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(5):1427-1435.
24. Lawrence VA, Hazuda HP, Cornell JE, et al. Functional independence after major abdominal surgery in the elderly. *J Am Coll Surg.* 2004; 199(5):762-772.
25. Sección De Coloproctología de la Asociación española de Cirujanos. *Protocolo Estudio ANACARE. Registro Nacional Sobre Fugas En ANastomosis Tras Cirugía de CAncer de REcto.* Asociación Española de Cirujanos; 2016. Disponible en: <http://www.aecirujanos.es/es/noticias/122933-proyecto-anacarenoticias>.
26. van Rooijen S, Carli F, Dalton SO, et al. Preoperative modifiable risk factors in colorectal surgery: an observational cohort study identifying the possible value of prehabilitation. *Acta Oncol (Madr).* 2017;56(2):329-334.
27. Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, Nagawa H. Risk Factors for Anastomotic Leakage after Surgery for Colorectal Cancer: Results of Prospective Surveillance. *J Am Coll Surg.* 2006;202(3):439-444.
28. Protyniak B, Dinallo AM, Boyan WP, Dressner RM, Arvanitis ML. Intraoperative indocyanine green fluorescence angiography-an objective evaluation of anastomotic perfusion in colorectal surgery. *Am Surg.* 2015; 81(6):580-584.
29. Choi H-K, Law W-L, Ho JWC. Leakage after resection and intraperitoneal anastomosis for colorectal malignancy: analysis of risk factors. *Dis Colon Rectum.* 2006;49(11):1719-1725.
30. Boyle N, Manifold D, Jordan M, Mason R. Intraoperative assessment of colonic perfusion using scanning laser doppler flowmetry during colonic resection No competing interests declared. *J Am Coll Surg.* 2000;

- 191(5):504-510.
31. Vignali A, Gianotti L, Braga M, Radaelli G, Malvezzi L, Di Carlo V. Altered microperfusion at the rectal stump is predictive for rectal anastomotic leak. *Dis Colon Rectum*. 2000; 43(1):76-82.
  32. Karliczek A, Harlaar NJ, Zeebregts CJ, Wiggers T, Baas PC, van Dam GM. Surgeons lack predictive accuracy for anastomotic leakage in gastrointestinal surgery. *Int J Colorectal Dis*. 2009;24(5):569-576.
  33. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest*. 1991;100(6):1619-1636.
  34. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-829.
  35. Copeland GP, Jones D, Walters M. POSSUM: A scoring system for surgical audit. *Br J Surg*. 1991;78(3):355-360.
  36. Sagar PM, Hartley MN, Mancey-Jones B, Sedman PC, May J, Macfie J. Comparative audit of colorectal resection with the POSSUM scoring system. *Br J Surg*. 1994;81(10):1492-1494.
  37. Jones DR, Copeland GP, De Cossart L. Comparison of POSSUM with APACHE II for prediction of outcome from a surgical high-dependency unit. *Br J Surg*. 1992;79(12):1293-1296.
  38. Dekker J, Liefers G, de Mol van Otterloo J, Putter H, Tollenaar R. Predicting the risk of anastomotic leakage in left-sided colorectal surgery using a colon leakage score. *J Surg Res*. 2011;166(1):27-34.
  39. Hope-Ross M, Yannuzzi LA, Gragoudas ES, et al. Adverse reactions due to indocyanine green. *Ophthalmology*. 1994;101(3):529-533.
  40. Alander JT, Kaartinen I, Laakso A, et al. A review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery. *Int J Biomed Imaging*. 2012; 2012:940585.
  41. Obana A, Miki T, Hayashi K, et al. Survey of complications of indocyanine green angiography in Japan. *Am J Ophthalmol*. 1994; 118(6):749-753.
  42. Alander JT, Kaartinen I, Laakso A, et al. A review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery. *Int J Biomed Imaging*. 2012;

- 2012:940585.
43. Kudzus S, Roesel C, Schachtrupp A, Höer JJ. Intraoperative laser fluorescence angiography in colorectal surgery: a noninvasive analysis to reduce the rate of anastomotic leakage. *Langenbeck's Arch Surg.* 2010; 395(8):1025-1030.
  44. Degett TH, Andersen HS, Gögenur I. Indocyanine green fluorescence angiography for intraoperative assessment of gastrointestinal anastomotic perfusion: a systematic review of clinical trials. *Langenbeck's Arch Surg.* 2016; 401(6):767-775.
  45. Jafari MD, Wexner SD, Martz JE, et al. Perfusion Assessment in Laparoscopic Left-Sided/Anterior Resection (PILLAR II): A Multi-Institutional Study. *J Am Coll Surg.* 2015;220(1):82-92.
  46. Vallance A, Wexner S, Berho M, et al. A collaborative review of the current concepts and challenges of anastomotic leaks in colorectal surgery. *Color Dis.* 2017;19(1):1-12.
  47. Ris F, Hompes R, Cunningham C, et al. Near-infrared (NIR) perfusion angiography in minimally invasive colorectal surgery. *Surg Endosc.* 2014;28(7):2221-2226.
  48. Boni L, Fingerhut A, Marzorati A, Rausei S, Dionigi G, Cassinotti E. Indocyanine green fluorescence angiography during laparoscopic low anterior resection: results of a case-matched study. *Surg Endosc.* 2017;31(4):1836-1840.
  49. ClinicalTrials.gov. A Study Assessing Perfusion Outcomes With PINPOINT? Near Infrared Fluorescence Imaging in Low Anterior Resection (PILLAR III) 2015. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02205307> (accessed March 2017).
  50. Slieker JC, Komen N, Mannaerts GH, et al. Long-term and Perioperative Corticosteroids in Anastomotic Leakage. *Arch Surg.* 2012;147(5):581 - 595.
  51. Cerdán Santacruz C, Frasson M, Flor-Lorente B, et al. Laparoscopy may decrease morbidity and length of stay after elective colon cancer resection, especially in frail patients: results from an observational real-life study. *Surg Endosc.* April 2017.
  52. Škrovina M, Benčurik V, Holášková E, et al. [Fluorescence angiography

in the detection of anastomotic perfusion during rectal and sigmoid resection preliminary report]. *Rozhl Chir.* 95(10):354-358.

53. Sarker A, Mollá D, Paris C. Automatic evidence quality prediction to support evidence-based decision making. *Artif Intell Med.* 2015;64(2):89-103.