

Uso del verde de indocianina en cirugía colorrectal y hepato-biliopancreática

Use of indocyanine green in colorectal and
hepato-biliopancreatic surgery

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETS-ISCIH

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



Red Española de Agencias de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias y Productos



Agencia de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias
Instituto
de Salud
Carlos III

Uso del verde de indocianina en cirugía colorrectal y hepato-biliopancreática

Use of indocyanine green in colorectal and
hepato-biliopancreatic surgery

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

AETS-ISCIH

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



GOBIERNO
DE ESPAÑA



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
de Tecnologías y Prácticas de la Sanidad Nacional y Salud



AEC Agencia de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias
IIS Instituto
de Salud
Carlos III

Uso del verde de indocianina en cirugía colorrectal y hepatobiliopancreática. Mario Cárdbaba Arranz. Begoña Rodríguez Ortiz de Salazar Esther Elena García Carpintero Ministerio de Sanidad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III. 2022

1 archivo pdf;— (Informes, Estudios e Investigación)

Instituto de Salud Carlos III

Palabras clave: Verde de Indocianina, Cirugía Colorrectal, Cirugía Hepatobiliopancreática, Revisión Sistemática, Revisión de Revisiones Sistemáticas

Keywords: Indocyanine Green, Colorectal Surgery, Hepatobiliopancreatic Surgery, Systematic Review, Systematic Review of Systematic Reviews

Autores: Mario Cárdbaba Arranz, Begoña Rodríguez Ortiz de Salazar y Esther Elena García Carpintero.

Revisión del informe: Luis M Sánchez Gómez.

Convenio de colaboración/financiación:

Este documento ha sido realizado por la por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III, en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 26 de mayo de 2021.

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III sin que la colaboración de los revisores presuponga por su parte la completa aceptación del mismo. Los revisores del documento no suscriben necesariamente todas y cada una de las conclusiones y recomendaciones finales, que son responsabilidad exclusiva de los autores.

Para citar este informe:

CÁRDABA ARRANZ M, RODRÍGUEZ ORTIZ DE SALAZAR B, GARCÍA CARPINTERO E.

Uso del verde de indocianina en cirugía colorrectal y hepatobiliopancreática. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación. Ministerio de Sanidad. Madrid. 2021/22 Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Agradecimientos:

Este informe de evaluación ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III, agradece al Dr. Alberto Gutiérrez Calvo, Jefe de Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares (Madrid), su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

Declaración de conflicto de interés:

Los autores del presente informe declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en relación con la tecnología evaluada y los comparadores considerados de este documento.

Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Información editorial:

ISCIII

NIPO pdf : 834220231

NIPO epub: 834220226

MS

NIPO pdf: 133221313

NIPO Epub: 133221308

Edita:

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III.

Contacto: aets-info@isciii.es

Índice

SIGLAS Y ACRÓNIMOS	6
RESUMEN	9
Introducción	9
Objetivos	9
Metodología	10
Resultados	10
Conclusiones	13
SUMMARY	15
Introduction	15
Objectives	15
Methodology	16
Results	16
Conclusions	19
INTRODUCCIÓN	20
OBJETIVOS	23
2.1. Objetivo general	23
2.2. Alcance	23
METODOLOGÍA	24
3.1. Fuentes de información y estrategia de búsqueda	24
3.2. Selección de los estudios	26
3.3. Valoración de la calidad de los resultados	27
3.4. Extracción de datos y síntesis de evidencia	28
3.5. Participación de los agentes de interés	29
RESULTADOS	30
4.1 Resultados de la búsqueda bibliográfica	30
4.2. Características de los estudios seleccionados	31
4.2.1. Cirugía colorrectal	32

4.2.2. Cirugía hepatobiliopancreática	36
4.3. Calidad metodológica de los estudios incluidos	39
4.3.1. Cirugía colorrectal	39
4.3.2. Cirugía hepatobiliopancreática	40
4.4. Descripción y análisis de resultados	40
4.4.1. Eficacia/efectividad	40
4.4.1.1. Cirugía colorrectal	40
4.4.1.2. Cirugía hepatobiliopancreática	46
4.4.2. Seguridad	50
4.4.2.1. Cirugía colorrectal	50
4.4.2.2. Cirugía hepatobiliopancreática	51
DISCUSIÓN	52
CONCLUSIONES	58
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60
ANEXOS	63
ANEXO 1. Estrategia de Búsqueda	63
ANEXO 2. Referencias de estudios excluidos	67
ANEXO 3. Características de las revisiones incluidas	70
ANEXO 4. Calidad metodológica de las revisiones incluidas	74

Siglas y acrónimos

AF	Angiografía de Fluorescencia
AF-VIC	Angiografía de Fluorescencia con verde de indocianina
AMSTAR	A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews
ANACO	Registro español de fugas en anastomosis de colon
ASA	American Society of Anesthesiologists
CF-VIC	Colangiografía por fluorescencia con VIC
CIO	Colangiografía intraoperatoria estándar tradicional
CPAF	Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación
DM	Diferencia de medias
EA	Efecto adverso
ECA	Ensayo Clínico Aleatorio
EPP	Emparejamiento por puntuación de propensión
FA	Fuga anastomótica
FDA	Food and Drug Administration
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HIF-VIC	Hepatectomía de tumores hepáticos guiada por imagen de fluorescencia con verde de indocianina
HT	Hepatectomía tradicional
IC	Intervalo de confianza
IMC	Índice de Masa Corporal
IRC	Infrarrojo cercano
ISREC	International Study Group of Rectal Cancer
MA	Meta análisis
MIE	Métodos intraoperatorios estándar
NNTB	Número necesario de pacientes a tratar para obtener un beneficio adicional
OR	Odds ratio

REDECAN	Red Española de Registros de Cáncer
RR	Riesgo relativo
ROBINS-I	Risk of Bias in Non-Randomized Studies of Interventions
RS	Revisión sistemática
SIF	Sistema de imágenes de fluorescencia
SNS	Sistema Nacional de Salud
VIC	Verde de indocianina

Resumen

Introducción

El verde de indocianina (VIC) es un colorante fluorescente con diferentes aplicaciones clínicas debido a sus propiedades fisicoquímicas y a su seguridad. Se utiliza en diferentes especialidades médicas desde hace más de 50 años, estando su uso especialmente consolidado en angiografía oftálmica, diagnóstico cardíaco, circulatorio y microcirculatorio (medición del gasto cardíaco, volumen de sangre circulante y perfusión cerebral) y medición de la función excretora hepática.

En los últimos años ha ganado notoriedad por las aplicaciones quirúrgicas propuestas con sistemas de imagen de fluorescencia (SIF), especialmente en el área oncológica, siendo la cirugía colorrectal y hepatobiliopancreática dos campos en los que se está explorando intensamente su utilidad. El VIC se emplea en angiografías para valorar el riesgo de hipoperfusión en las anastomosis colorrectales y prevenir la dehiscencia anastomótica. Aprovechando su aclaramiento hepático, se utiliza también en la obtención de imágenes del árbol biliar, así como para la localización intraoperatoria de hepatocarcinomas y en la definición de mejores márgenes de resección en hepatectomías que disminuyan la recidiva de la enfermedad metastásica. Asimismo, también se emplea en linfografías y detección del ganglio centinela y en la localización de estructuras anatómicas vitales susceptibles de sufrir lesiones durante la cirugía digestiva (uréteres).

El uso del VIC en cirugía colorrectal y hepatobiliopancreática podría ayudar a conseguir unas intervenciones más seguras y eficientes, mejorando los resultados postoperatorios y consiguiendo altos estándares de calidad.

Objetivos

Estudiar la eficacia y seguridad de la utilización del VIC mediante SIF, que pueden estar incorporados a equipos de cirugía laparoscópica o robóti-

ca, en comparación con los procedimientos habituales, en cirugía colorrectal y hepatobiliopancreática que precisen resección, tanto en pacientes oncológicos como no oncológicos, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS) español.

Metodología

Se realizó una revisión sistemática (RS) de revisiones sistemáticas. Se revisó la evidencia científica disponible recogida en revisiones sistemáticas y meta-análisis. Se diseñó una estrategia de búsqueda específica para localizar los estudios de interés en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2007 hasta el 31 de mayo de 2021. Dos revisores seleccionaron de forma independiente los estudios a partir de la lectura de los títulos y resúmenes localizados a través de la búsqueda de la literatura, realizaron la extracción de datos de los estudios incluidos y valoraron la calidad de los mismos mediante la aplicación de la herramienta AMSTAR-2. Se elaboraron tablas de evidencia a partir de los formularios de extracción de datos.

Resultados

La búsqueda bibliográfica preliminar permitió identificar 90 revisiones sistemáticas y meta-análisis (26 en Medline y 64 en EMBASE) sobre el uso de VIC en patología colorrectal y hepatobiliopancreática durante el período 2007-2021. Una vez excluidos los duplicados (n=37), por título y resumen (n=32), y por otras causas (n=17), finalmente se incluyeron 4 revisiones sistemáticas (RS) con meta análisis (MA). Los criterios de inclusión fueron: revisiones sistemáticas/y/o meta-análisis que analizasen la seguridad y efectividad del uso (como único elemento de ampliación o refuerzo al tratamiento o técnica diagnóstica estándar) del VIC mediante SIF durante una intervención quirúrgica o procedimiento diagnóstico en pacientes mayores de 18 años de ambos sexos susceptibles de recibir cirugía colorrectal y/o hepatobiliopancreática. En esta revisión de revisiones se analizan los efectos del uso del VIC mediante SIF en las siguientes condiciones clínicas:

- La prevención de fuga anastomótica (FA) mediante angiografía de fluorescencia en cirugía colorrectal (2 RS),

- Las hepatectomías por tumor hepático guiadas por imagen de fluorescencia (1 RS) y
- Las colangiografías de fluorescencia en colecistectomías (1 RS).

Se valoró la calidad de las RS con la herramienta AMSTAR2. De las 4 RS incluidas, 3 presentan una calidad baja y 1 críticamente baja.

Como herramienta de valoración del riesgo de sesgo de los ECAs, las 2 RS que los incluyeron utilizaron la herramienta de Risk of Bias de la colaboración Cochrane. Una de las RS empleó adicionalmente la escala Jadad para valorar la calidad metodológica de los ECAs. Para los estudios no experimentales observacionales, 1 de las RS empleó la herramienta MINORS (methodological index for non-randomized studies), 2 emplearon la escala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) y otra la herramienta Cochrane ROBINS-I (Risk of Bias in Non-Randomized Studies of Interventions). Los 2 ECAs incluidos no recibieron la misma valoración global en las 2 RS que los analizaron, que sí coincidieron en considerar un alto riesgo de sesgo de detección por el cegamiento del resultado. Los estudios no experimentales observacionales presentaron una calidad muy heterogénea, caracterizándose por un pequeño tamaño muestral, diseños retrospectivos y un seguimiento a corto plazo. Se aprecia una gran variabilidad en la selección y recogida de las variables resultado de efectividad y seguridad descritas por los autores, que en el caso de las 2 RS que evaluaron las fugas de anastomosis (FA) en cirugía colorrectal se ilustra en la coincidencia entre ambos análisis en una única variable resultado de efectividad (la tasa de FA, que asimismo no se definió de la misma forma en ambos trabajos), de un total de 14 variables resultado descritas entre las 2 RS. En las 4 RS evaluadas se aprecia la ausencia de una recogida sistemática y homogénea de datos sólidos sobre seguridad del procedimiento de aplicación del VIC. Sólo una de las RS evaluadas en este informe recogió información específica de posibles efectos adversos (EA) de la administración del VIC. La evaluación de complicaciones relacionadas con los procedimientos de aplicación del VIC fue muy heterogénea en las 4 revisiones examinadas en este informe. Los comparadores utilizados en cada ámbito quirúrgico fueron las técnicas estándar habituales sin emplearse otro colorante distinto al VIC. En los MA se aplicó un modelo de efectos aleatorios si la heterogeneidad entre estudios se consideró elevada (con diferentes umbrales de heterogeneidad según los autores), empleándose en caso contrario un modelo de efectos fijos. 3 de las RS realizaron algún tipo de análisis de sensibilidad (según la calidad o el tipo de estudio primario) y análisis por subgrupos (según ciertas características clínicas de los pacientes o el origen geográfico del estudio).

Angiografía de fluorescencia con verde de indocianina (AF-VIC) en la prevención de la fuga anastomótica (FA) en cirugía colorrectal

Se seleccionaron dos revisiones sistemáticas (RS) de baja calidad con 21 estudios primarios comunes analizados en ambos trabajos (2 de ellos ECAs; el resto estudios observacionales en su mayoría retrospectivos) y 12 analizados únicamente en una u otra de las revisiones (7 de ellos sin grupo control, analizados en una de las RS), evaluaban la seguridad y efectividad de la angiografía de fluorescencia con verde de indocianina (AF-VIC) comparado con la no utilización de esta técnica en la prevención de la FA en cirugía colorrectal. Una de las revisiones recogió información específica sobre posibles EA del colorante, pero no de las posibles complicaciones del procedimiento de administración del colorante o de otras variables de seguridad, mientras que la otra revisión no recogió información de los EA relacionados con el colorante, pero sí proporcionó información poco específica de las complicaciones sufridas por los pacientes (globales y severas) sin concretar su definición en detalle. Aunque en ambas revisiones los autores consideran que el uso de la AF-VIC parece apuntar a un descenso en la tasa de FA, pero no de forma homogénea en todos los pacientes, sino que según una de las RS disminuiría especialmente en los pacientes con resección rectal baja/ultra-baja. Por otro lado, la otra RS concluye adicionalmente que la tasa de FA se incrementaría en aquellos pacientes a quienes se modificase la línea de anastomosis tras evaluarlos con AF-VIC. Esta otra RS considera asimismo que la AF-VIC podría reducir la tasa de complicaciones globales, la tasa de complicaciones severa y la tasa de reintervención mientras que podría aumentar la tasa de fleo postoperatorio. La baja calidad de las 2 revisiones y las limitaciones y heterogeneidad de los estudios incluidos no permiten establecer conclusiones sólidas sobre la seguridad y eficacia de la AF-VIC para la prevención de la fuga anastomótica (FA) en cirugía colorrectal.

Hepatectomía guiada por imagen de fluorescencia con VIC

Una única RS de baja calidad analizó la efectividad y seguridad de las hepatectomías de tumores hepáticos guiadas por imagen de fluorescencia con VIC (HIF-VIC) frente a la hepatectomía tradicional. Esta revisión incluyó 6 estudios de cohortes retrospectivos. No se recogió información específica sobre posibles EA del colorante. Los autores concluyeron que la pérdida de sangre, la estancia hospitalaria (en este caso con una heterogeneidad importante) y la tasa global de complicaciones postoperatorias resultaron inferiores en el grupo de pacientes con HIF-VIC frente a los pacientes sometidos a una HT. No encontraron diferencias en cuanto a duración de la cirugía, transfusión sanguínea, resección R0 (con bordes libres

de enfermedad) y tasa de recurrencia a un año. La baja calidad de la RS, el limitado número de estudios primarios incluidos y su baja calidad no permiten establecer conclusiones sobre la efectividad y seguridad de las hepatectomías de tumores hepáticos guiadas por imagen de fluorescencia con VIC (HIF-VIC) frente a la hepatectomía tradicional.

Colangiografía intraoperatoria con VIC

Se ha seleccionado una RS de calidad críticamente baja que comparaba la efectividad y seguridad de la colangiografía por fluorescencia con VIC (CF-VIC) y la colangiografía intraoperatoria estándar tradicional (CIO) en la definición de la anatomía biliar extrahepática en pacientes sometidos a colecistectomía mediante cirugía de acceso mínimo. Esta RS incluyó 7 estudios primarios: 6 de casos y controles y 1 de casos y controles aleatorizado. La variable resultado primaria era el porcentaje de visualización del conducto cístico, del conducto biliar común, de la bifurcación cístico-biliar común y del conducto hepático común. Los autores informaron de una manera inespecífica sobre posibles complicaciones sufridas por los pacientes y no recogieron datos específicos sobre posibles EA del colorante. Los autores no apreciaron diferencias significativas en la tasa de visualización del conducto cístico, del conducto biliar común y de la bifurcación cístico-biliar común entre la CF-VIC comparada con la CIO. Según los autores, la CF-VIC proporcionaba una mejor visualización estadísticamente significativa del conducto hepático común comparada con la CIO. Debido al escaso número y la baja calidad de los estudios disponibles no se pueden emitir conclusiones sólidas sobre la seguridad y efectividad de la colangiografía por fluorescencia con VIC (CF-VIC) y la colangiografía intraoperatoria estándar tradicional (CIO) en la definición de la anatomía biliar extrahepática en pacientes sometidos a colecistectomía mediante cirugía de acceso mínimo.

Conclusiones

La escasa evidencia disponible y su limitada calidad, no permiten emitir conclusiones sólidas sobre el empleo de la AF-VIC comparado con la no utilización de esta técnica, para la prevención de la fuga anastomótica en cirugía colorrectal.

La escasa evidencia disponible y su limitada calidad, no permiten emitir conclusiones sólidas sobre el empleo de la HIF-VIC comparada con la HT en cirugía de resección de tumores hepáticos.

La escasa evidencia disponible y su limitada calidad, no permiten emitir conclusiones sólidas sobre el empleo de la CF-VIC comparada con la CIO en la definición de la anatomía biliar extrahepática en pacientes no oncológicos sometidos a colecistectomía mediante cirugía de acceso mínimo.

No se ha encontrado evidencia de la seguridad y efectividad del VIC en otros escenarios clínicos como la identificación de tumores, la linfadenectomía, el ganglio centinela y el mapeo linfático en cirugía colorrectal y hepatobiliopancreática.

No se ha encontrado evidencia sobre el coste-efectividad del uso del VIC mediante SIF ni de las repercusiones de su implantación generalizada en la organización y funcionamiento de los servicios quirúrgicos que atiendan a pacientes para cirugía colorrectal o hepatobiliopancreática.

La enorme dificultad que supone estandarizar el procedimiento de aplicación del VIC mediante SIF en las diferentes situaciones clínicas en las que se está estudiando su seguridad y efectividad, así como los problemas en el diseño y realización de estudios de calidad, aconsejan establecer mecanismos que faciliten la obtención de un protocolo homogéneo, riguroso y aceptado por los todos los actores implicados en este campo.

Summary

Introduction

Indocyanine green (ICG) is a fluorescent dye with a variety of clinical applications due to its physicochemical properties and safety. It has been utilized in different medical specialties for more than 50 years, being its use especially consolidated in ophthalmic angiography, cardiac, circulatory and microcirculatory diagnostics (measurement of cardiac output, circulating blood volume and cerebral perfusion) and measurement of hepatic excretory function.

In recent years it has gained notoriety for the surgical uses proposed with fluorescence imaging systems (FIS), especially in the oncological area, with colorectal and hepatobiliopancreatic surgery being two fields in which its application is being intensively explored. ICG is used in angiography to assess the risk of hypoperfusion in colorectal anastomoses and prevent anastomotic dehiscence. Taking advantage of its hepatic clearance, it is also used in imaging the biliary tree, as well as for intraoperative localization of hepatocarcinomas and in the definition of better resection margins in hepatectomies that reduce the recurrence of metastatic disease. It is also used in lymphography and sentinel lymph node detection and in the localization of vital anatomical structures susceptible to injury during digestive surgery (for example, the ureters).

The use of ICG in colorectal and hepatobiliopancreatic surgery could help to achieve safer and more efficient interventions, improving postoperative outcomes and reaching high quality standards.

Objectives

To study the efficacy and safety of the use of CIV by means of FIS, which can be integrated into laparoscopic or robotic surgical equipment, in comparison with the usual procedures, in colorectal and hepatobiliopancreatic surgery requiring resection, both in oncologic and non-oncologic patients, from the perspective of the Spanish National Health System (SNHS).

Methodology

A systematic review (SR) of systematic reviews was performed. The available scientific evidence collected from systematic reviews and meta-analyses was reviewed. A specific search strategy was designed to locate the studies of interest in the period from January 1, 2007 to May 31, 2021. Two reviewers independently selected the studies by reading the titles and abstracts retrieved from the literature search, extracted data from the included studies, and assessed the quality of the studies using the AMSTAR-2 tool. Evidence tables were developed from the data extraction forms.

Results

The preliminary literature search identified 90 systematic reviews and meta-analyses (26 in Medline and 64 in EMBASE) on the use of ICG in colorectal and hepatobiliopancreatic pathology during the period 2007-2021. After excluding duplicates (n=37), by title and abstract (n=32), and for other causes (n=17), 4 systematic reviews with meta-analysis (MA) were finally included in the analysis. Inclusion criteria were: systematic reviews and/or meta-analyses analysing the safety and effectiveness of the use (as a unique augmentation or reinforcement to standard treatment or diagnostic technique) of ICG via FIS during a surgical intervention or diagnostic procedure in patients over 18 years of age of both sexes undergoing colorectal and/or hepatobiliopancreatic surgery. In this review of reviews, the effects of the use of ICG via FIS in the following clinical conditions are analysed: prevention of anastomotic leakage by fluorescence angiography in colorectal surgery (2 SR), fluorescence imaging-guided hepatectomies for liver tumors (1 SR) and fluorescence cholangiography in cholecystectomies (1 SR). The quality of the SRs was assessed with the AMSTAR2 tool. Out of the 4 SRs included, 3 were of low quality and 1 critically low.

As a tool to assess the risk of bias of the RCTs, the 2 SRs that included them used the Risk of Bias tool of the Cochrane Collaboration. One of the SRs additionally used the Jadad scale to assess the methodological quality of the RCTs. For the non-experimental observational studies, 1 SR used the MINORS tool (methodological index for non-randomized studies), 2 used the Newcastle-Ottawa Scale (NOS) and one used the Cochrane ROBINS-I

tool (Risk of Bias in Non-Randomized Studies of Interventions). The 2 included RCTs did not receive the same overall assessment in the 2 SRs that analysed them, which did agree in considering a high risk of detection bias due to blinding of the outcome. The non-experimental observational studies were of very heterogeneous quality, characterised by small sample size, retrospective designs and short-term follow-up. There was great variability in the selection and collection of the effectiveness and safety outcome variables described by the authors, which in the case of the 2 SR that evaluated anastomotic leaks (AL) in colorectal surgery is illustrated by the coincidence between both analyses in only one effectiveness outcome variable (the rate of AL, which was also not defined in the same way in both studies), out of a total of 14 outcome variables described in the 2 SR. In the 4 SRs evaluated, there is a lack of systematic and homogeneous collection of robust data on the safety of the ICG application procedure. Only one of the SRs evaluated in this report collected specific information on possible adverse effects (AE) of ICG administration. The assessment of complications related to administration procedures was very heterogeneous in the 4 reviews examined in this report. The comparators used in each surgical setting were the usual standard techniques with no other dye than ICG used. A random-effects model was applied in the MAs if the heterogeneity between studies was considered high (with different heterogeneity thresholds depending on the authors), otherwise a fixed-effect model was used. 3 of the SRs performed some form of sensitivity analysis (according to quality or type of primary study) and subgroup analysis (according to certain clinical characteristics of patients or geographical origin of the study).

Indocyanine green fluorescence angiography for prevention of anastomotic leak in colorectal surgery

Two low-quality systematic reviews (SR) were selected with 21 common primary studies analysed in both papers (2 of them RCTs; the rest observational studies mostly retrospective) and 12 analysed only in one or the other of the reviews (7 of them without control group, analysed in one of the SR), evaluating the safety and effectiveness of indocyanine green fluorescein angiography (ICG-FA) compared to the non-use of this technique in the prevention of AL in colorectal surgery. One of the reviews collected specific information on possible AEs of the dye, but not on possible complications of the dye administration procedure or other safety variables, while the other review did not collect information on AEs related to the dye, but provided non-specific information on the complications suffered by patients (global and severe) without specifying their definition in detail. Although in both reviews the authors consider that the use of ICG-FA seems to suggest

a decrease in the rate of AF, this is not homogeneous in all patients, but according to one of the SRs it would decrease especially in patients with low/ultra-low rectal resection. On the other hand, the other SR additionally concludes that the rate of AL would increase in those patients whose anastomosis line is modified after evaluation with ICG-FA. This other SR also considers that ICG-FA could reduce the overall complication rate, the severe complication rate and the reoperation rate while it could increase the postoperative ileus rate. The low quality of the 2 reviews and the limitations and heterogeneity of the studies do not allow us to draw solid conclusions on the safety and efficacy of ICG-FA for the prevention of anastomotic leakage (AL) in colorectal surgery.

Indocyanine green fluorescence imaging-guided hepatectomy for liver tumors

A single low-quality SR analysed the effectiveness and safety of hepatectomy of liver tumors guided by fluorescence imaging with VIC (ICG-FIGH) versus traditional hepatectomy (TH). This review included 6 retrospective cohort studies. No specific information on possible AEs of the dye was collected. The authors concluded that blood loss, hospital stay length (in this case with significant heterogeneity) and overall postoperative complication rate were lower in the ICG-FIGH group of patients compared to TH group. They found no differences in surgery duration, blood transfusion, R0 resection (with disease-free margins) and 1-year recurrence rate. The low quality of the SR, the limited number of primary studies included and their low quality do not allow conclusions to be drawn on the effectiveness and safety of ICG-FIGH versus TH.

Indocyanine green dye fluorescent cholangiography

A critically low-quality SR comparing the effectiveness and safety of ICG fluorescence cholangiography (ICG-FC) and traditional standard intraoperative cholangiography (IOC) in the definition of extrahepatic biliary anatomy in patients undergoing cholecystectomy by minimal access surgery was selected. This SR included 7 primary studies: 6 case-control and 1 randomised case-control. The primary outcome variable was the percentage of visualisation of the cystic duct, common bile duct, cystic duct -common bile duct junction and common hepatic duct. The authors reported non-specific information on possible complications suffered by the patients and did not collect specific data on possible AEs of the dye. The authors found no significant difference in the visualisation rate of the cystic duct, common bile duct cystic duct -common bile duct junction

between ICG-FC compared to IOC. According to the authors, ICG-FC provided a statistically significant better visualisation of the common hepatic duct compared to IOC. Due to the small number and low quality of available studies, no solid conclusions can be drawn on the safety and effectiveness of ICG-FC and traditional standard IOC in defining extrahepatic biliary anatomy in patients undergoing cholecystectomy by minimal access surgery.

Conclusions

The scarce evidence available and its limited quality do not allow us to draw solid conclusions on the use of ICG-FA compared to the non-use of this technique for the prevention of anastomotic leakage in colorectal surgery.

The scarce evidence available and its limited quality do not allow us to draw solid conclusions on the use of ICG-FIGH compared to TH in liver tumor resection surgery.

The limited evidence available and its limited quality do not allow to draw strong conclusions on the use of ICG-FC compared to IOC in the definition of extrahepatic biliary anatomy in non-oncological patients undergoing cholecystectomy by minimal access surgery.

No evidence has been found on the safety and effectiveness of ICG in other clinical scenarios such as tumor identification, lymphadenectomy, sentinel node and lymphatic mapping in colorectal and hepatobiliopancreatic surgery.

No evidence has been found on the cost-effectiveness of the use of ICG using FIS nor on the impact of its widespread implementation on the organisation and operation of surgical services that provide care for patients undergoing colorectal or hepatobiliopancreatic surgery.

The enormous difficulty in standardising the protocol for the application of ICG using FIS in the different clinical situations in which its safety and effectiveness is being studied, as well as the problems in designing and conducting high-quality studies, suggest that mechanisms should be established to facilitate a rigorous protocol accepted by all the actors involved in this field.

1. Introducción

El verde de indocianina (VIC) es una sustancia hidrosoluble capaz de emitir fluorescencia en torno a los 830 nm de longitud de onda al absorber la luz del espectro infrarrojo cercano (IRC), que fue aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) en 1956. Tras inyectarse por vía intravenosa se une a las proteínas plasmáticas, se depura rápidamente en el hígado sin metabolizar ni experimentar circulación enterohepática, siendo eliminado por vía biliar en aproximadamente unos 15-20 minutos. Si se inyecta de forma extravascular se drena por vía linfática también unido a proteínas. Su toxicidad es escasa y está relacionada con reacciones de hipersensibilidad. Su uso está contraindicado en pacientes alérgicos al yodo, con hipertiroidismo o con hepatopatías importantes, al presentar yoduro de sodio en su composición. El VIC se utiliza en diferentes especialidades médicas desde hace más de 50 años, estando en nuestro país autorizado únicamente para uso diagnóstico cardíaco, circulatorio y microcirculatorio (medición del gasto cardíaco, volumen de eyección, del volumen de sangre circulante y de la perfusión cerebral) diagnóstico de la función hepática (medición de la función excretora del hígado) y en angiografía oftalmológica (medición de la perfusión coroidea). En los últimos años se está utilizando en el área oncológica y en cirugía digestiva (colorrectal y hepatobiliopancreática). Sus características físico-químicas y escasa toxicidad permiten utilizarlo en diferentes escenarios quirúrgicos, como por ejemplo mediante la fluorescencia con IRC para obtener imágenes en pocos minutos sin comprometer la duración de la cirugía (17-3)

Los tumores colorrectales, una de las patologías con más aplicaciones potenciales del VIC, suponen una importante carga de enfermedad en nuestro país. Según estimaciones de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), en 2021 se diagnosticarán 43.581 casos de cáncer de colon y recto. En cuanto a la mortalidad, en 2019, según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), el cáncer fue la 2ª causa de muerte tras las enfermedades del sistema circulatorio (109.997 muertes, el 26,3% del total de defunciones). Con 11.546 fallecimientos, el cáncer colorrectal fue la segunda causa de mortalidad por cáncer en ambos sexos tras el cáncer de tráquea, bronquios y pulmón (4,5)

Existe la evidencia creciente sobre la utilidad de la angiografía de fluorescencia con VIC en la cirugía gastrointestinal para disminuir la tasa de

complicaciones postoperatorias, especialmente cuando se precisa una resección en la que puede presentarse una dehiscencia de anastomosis y fístula anastomótica, ambas complicaciones graves en cirugía colorrectal que implican un aumento de la morbilidad, mortalidad, recidiva y estancia hospitalaria (1, 2). Según datos del registro español sobre fugas en anastomosis de colon (ANACO), la tasa de dehiscencia de anastomosis fue del 8,7%, aunque según las series puede variar entre el 2 y el 14% (6-8). Habitualmente las tasas de FA tras la cirugía colorrectal oscilan entre 1-19%, siendo el 1-8% en localización ileocólica, 2-3% en colon, 3-7% en ileorrectal y 5-19% en colorrectal o coloanal (9). Una disminución en la perfusión sanguínea es probablemente la causa de la FA, pero la laparoscopia con AF-VIC puede utilizarse para observar la microcirculación antes de la anastomosis, y permite a los cirujanos seleccionar la mejor área de perfusión. Los sistemas de imágenes de fluorescencia (SIF) ayudan al cirujano en la toma de decisiones respecto a la perfusión del área de anastomosis durante la intervención, que puede ser por vía laparoscópica, abierta o incluso en cirugías robotizadas. En cualquier caso, aunque los resultados parecen prometedores, la valoración definitiva de la perfusión permanece a criterio del cirujano. Aunque hasta la fecha no se han publicado ensayos clínicos aleatorizados para esta aplicación, existen varios en marcha (1,2,10,11)

Otras aplicaciones del VIC son el marcaje de tumores colorrectales (inyectándose en la submucosa alrededor del tumor 1 o 2 días antes de la cirugía), la delimitación de la extensión de las carcinomatosis peritoneales y la visualización de los uréteres para evitar lesionarlos durante el acto quirúrgico (1,2).

Aprovechando su excreción exclusivamente hepática, el VIC también se ha utilizado en patología hepatobiliar para realizar colangiografías de fluorescencia, comparándose con los resultados de las colangiografías intraoperatorias convencionales. Asimismo, se ha valorado la utilidad del VIC en la detección de tumores sólidos como en la localización intraoperatoria de hepatocarcinomas, colangiocarcinomas, hepatoblastomas o metástasis hepáticas. También podría ayudar en la consecución de márgenes de resección adecuados, pudiendo disminuir la recidiva de la enfermedad metastásica (1,2,10,11).

A solicitud de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación (CPAF), en el marco del proceso de identificación y priorización de necesidades de evaluación que da lugar al Plan de Trabajo Anual de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, se ha considerado prioritaria

la evaluación de la contribución del uso del VIC en cirugía colorrectal y hepatobiliopancreática en la consecución de cirugías oncológicas más seguras y eficientes, en la mejora de los resultados postoperatorios de las cirugías y en el logro de altos estándares de calidad.

2. Objetivos

2.1. Objetivo general

El objetivo de este informe es evaluar la efectividad y seguridad de la angiografía de Fluoresceína con verde de indocianina (AF-VIC), en cirugía colorrectal y hepatobiliopancreática que precisen resección, tanto en pacientes oncológicos como no oncológicos, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS) español.

Los objetivos secundarios de este informe son:

- Establecer el perfil de indicación del AF-VIC en cirugía colorrectal y hepatobiliopancreática.
- Describir los aspectos organizativos y de gestión necesarios para el uso de esta indicación del VIC.
- Valoración del impacto económico de la utilización del VIC en esta indicación.

2.2. Alcance

Este informe se enmarca en el proceso de identificación y priorización de necesidades de evaluación que da lugar al Plan de Trabajo Anual de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud. De acuerdo con esto, se ha limitado el informe a la utilización del VIC mediante SIF en pacientes mayores de 18 años de edad con patología colorrectal y/o hepatobiliopancreática que precisen cirugías con resección en las que la utilización del VIC pueda mejorar la seguridad quirúrgica y los resultados postoperatorios y, en caso de patología tumoral, los resultados oncológicos.

La audiencia del informe está conformada por las autoridades nacionales y regionales con capacidad para la toma de decisiones, industria interesada, sociedades científicas, y organizaciones de pacientes y/o cuidadores.

3. Metodología

Se realizó una revisión sistemática (RS) de revisiones sistemáticas publicadas en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2007 (año en que el VIC se registra como medicamento en España), hasta el 31 de mayo de 2021. Como base para el desarrollo de este informe se empleó la metodología propuesta por la colaboración EUnetHTA (HTA Core Model for surgical and medical interventions) para “Rapid Effectiveness Assessment” (REA) adaptada en la “Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnología sanitaria (ETS)” (12) desarrollada en el marco de actividades de la Red Española de Agencias de ETS y Prestaciones del SNS.

3.1. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

La identificación de estudios se ha realizado mediante una búsqueda de la literatura científica en las siguientes bases de datos bibliográficas:

- PubMed (Medline) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
- EMBASE <https://www.embase.com/>
- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Library),
- DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*), HTA (*Health Technology Assessment*) Database y NHS EED (*National Health System Economic Evaluation Database*) y CDR (*Centre for Reviews and Dissemination*) de la Universidad de York, <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>
- TripDatabase <https://www.tripdatabase.com/>
- Web of Science WOS <https://www.recursoscientificos.fecyt.es/licencias/productos-contratados/wos>
- SCOPUS, la Biblioteca Virtual en Salud (BVS) <https://bvsalud.isciii.es/>
- Elsevier, <https://www.elsevier.com/es-es>
- Web de asociaciones y sociedades médicas como la Asociación Española de Cirujanos. <https://www.aecirujanos.es/>
- PROSPERO –NIHR- revisiones sistemáticas. <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>

También se buscó información en los sitios web de las agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y a través de

- INHATA (Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias), <http://www.inahta.org/about-nahta/>
- EUnetHTA, <https://www.eunethta.eu/>
- AHRQ <http://www.ahrq.gov/research/index.html>
- NICE <https://www.nice.org.uk>

Se buscaron ensayos clínicos en marcha en

- Cochrane Central Register of Clinical Trials (CENTRAL), <https://www.cochranelibrary.com/es/central/about-central>
- ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/>
- EU Clinical Trials Register <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>
- WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) <http://www.who.int/clinical-trials-registry-platform/>

Se realizaron búsquedas en bases de datos específicas para evaluación económica:

- NHS-EED (National Health System Economic Evaluation Database)
- Cost-Effectiveness Analysis (CEA) Registry <https://cevr.tuftsmedical-center.org/databases/cea-registry>
- ECONLIT (American Economic Association) <https://www.aeaweb.org/econlit/>
- Paediatric Economic Database Evaluation (PEDE). <http://pede.ccb.sickkids.ca/pede/database.jsp>

Para la identificación de estudios se han diseñado diferentes estrategias de búsqueda adaptadas a cada fuente de información, combinando términos MeSH y texto libre junto con diferentes operadores booleanos y de truncamiento (Anexo 1).

Las referencias bibliográficas se gestionaron a través del gestor bibliográfico Endnote X8.

Se utilizó el vocabulario controlado de las distintas bases de datos consultadas y términos libres adaptados a cada fuente de información.

Por último, se revisaron los listados de referencias de los artículos originales, revisiones y/o meta-análisis seleccionados. No se incluyeron resúmenes de congresos ni artículos no publicados.

3.2. Selección de los estudios

Dos técnicos/as evaluadores/revisoras seleccionaron de forma independiente los estudios a partir de la lectura de los títulos y resúmenes localizados a través de la estrategia de búsqueda de la literatura. El texto completo de los estudios seleccionados como relevantes fue analizado de forma independiente por los dos revisores, que los clasificaron como incluidos o excluidos de acuerdo con los criterios de selección especificados. Los dos revisores contrastaron sus opiniones y cuando hubo dudas o discrepancias estas fueron resueltas mediante consenso o con la ayuda de un tercer revisor. Para la selección de estudios se aplicaron los siguientes **criterios de inclusión**:

- **Tipos de estudio:** Revisiones sistemáticas/y/o meta-análisis
- **Tipo de Participantes:** Pacientes mayores de 18 años de ambos sexos susceptibles de recibir cirugía colorrectal y/o hepatobiliopancreática que precisen resección.
- **Tipo de Intervención:** Utilización (como único elemento de ampliación o refuerzo al tratamiento o técnica diagnóstica estándar) del VIC mediante SIF durante la intervención quirúrgica o procedimiento diagnóstico.
- **Tipo de Comparadores:** Tratamiento o técnica diagnóstica estándar en procedimientos de cirugía colorrectal y/o hepatobiliopancreática que precisen resección.
- **Idioma de la publicación:** Artículos publicados en español e inglés.

Los estudios afectados por alguno de los siguientes criterios fueron excluidos de la revisión:

- Estudios que no cumplan los criterios de inclusión establecidos en los tipos de estudios y condición clínica o no ofrecen datos evaluables relacionados con las medidas de resultado seleccionadas
- Estudios que mezclan condiciones clínicas, intervenciones múltiples y no permiten identificar de forma separada el efecto del VIC
- Estudios duplicados o desfasados por estudios posteriores de la misma institución.
- Revisiones narrativas, editoriales, resúmenes y comunicaciones a congresos, cartas al director, artículos de opinión y artículos no publicados.

Efectividad / seguridad:

Medidas de resultado asociadas a la condición clínica estudiada:

- Porcentaje de fugas anastomóticas
- Porcentaje de cambios en los márgenes de resección
- Porcentaje de cambios de cirugía laparoscópica a cirugía abierta
- Estancia hospitalaria postoperatoria
- Tasa de reintervención
- Mortalidad por fuga anastomótica
- Mortalidad postoperatoria
- Otras complicaciones postoperatorias
- Porcentaje de ganglios centinela detectados
- Tasa de recidiva tumoral
- Tasa de visualización exitosa de estructuras anatómicas susceptibles de iatrogenia quirúrgica
- Reacciones adversas relacionadas con la administración del VIC
- Calidad de vida
- Satisfacción del paciente

Resultados de las evaluaciones económicas en términos de:

- coste del dispositivo de laparoscopia o cirugía robótica,
- coste de mantenimiento, coste del colorante,
- impacto presupuestario,
- costes por año de vida ganado,
- costes por año de vida ajustado por calidad,
- costes por año de vida ajustado por discapacidad.

Seguridad: Efectos secundarios, complicaciones y efectos adversos.

3.3. Valoración de la calidad de los resultados

La valoración de la calidad metodológica de los estudios incluidos fue realizada de forma independiente por dos revisores/técnicos/as evaluadores/as. Cuando hubo desacuerdo entre ambos se resolvió por consenso tras discusión y cuando no hubo consenso se consultó con un tercer revisor/a. Para la evaluación de la calidad de las RS incluidas se ha empleado la herramienta AMSTAR 2 (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews) en su versión online (https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php). AMSTAR

es un instrumento ampliamente utilizado en la valoración de la calidad de las RS sobre intervenciones terapéuticas (13, 14) que permite la evaluación de la calidad de las que incluyen tanto ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) como ensayos no aleatorizados. Esta herramienta está dividida en 10 dominios y 16 ítems que evalúan cada uno con sí no o parcialmente sí. Esta herramienta permite evaluar la calidad de cada RS como alta, moderada, baja o críticamente baja.

3.4. Extracción de datos y síntesis de evidencia

Los datos de los estudios incluidos fueron extraídos utilizando un formulario específicamente elaborado (ad-hoc), en formato EXCEL para este Informe, a partir del cual se elaboraron las correspondientes Tablas de Evidencia. Este formulario recoge las variables de resultado más importantes relacionadas con los objetivos generales y específicos de este informe.

- Características generales de las RS
- Datos bibliográficos (autor principal, año de publicación)
- Objetivo de la RS
- Criterios de inclusión y exclusión de las RS incluidas
- Características generales de los estudios incluidos (n° y tipo de estudios incluidos, n° pacientes incluidos, sexo, edad, otras)
- Descripción de la intervención
- Descripción de los comparadores
- Resultados principales de los RS incluidos
- Conflictos de interés

El proceso de extracción de datos de los estudios incluidos se realizó por pares, de forma independiente. Cualquier posible desacuerdo se resolvió por consenso. Se realizó un descriptivo y análisis narrativo de las tablas de evidencia y síntesis de las principales medidas de resultado. La información recopilada fue resumida a través de una síntesis narrativa con tabulación de resultados de los estudios incluidos.

3.5. Participación de los agentes de interés

Dadas las características de la tecnología (procedimiento técnico intraoperatoria), los agentes de interés son los profesionales sanitarios, en

este caso cirujanos de patología digestiva, que deben decidir una u otra técnica diagnóstica dentro del quirófano, en base a la evidencia científica sobre eficacia y seguridad de las distintas alternativas.

Se invitó a un experto clínico con experiencia en el ámbito del estudio a participar como revisor externo, presentando sus observaciones al borrador del documento.

La participación de los pacientes en este caso no estaría justificada ni aportaría valor añadido dado que habitualmente no participan en la decisión de utilizar una u otra técnica intraoperatoria.

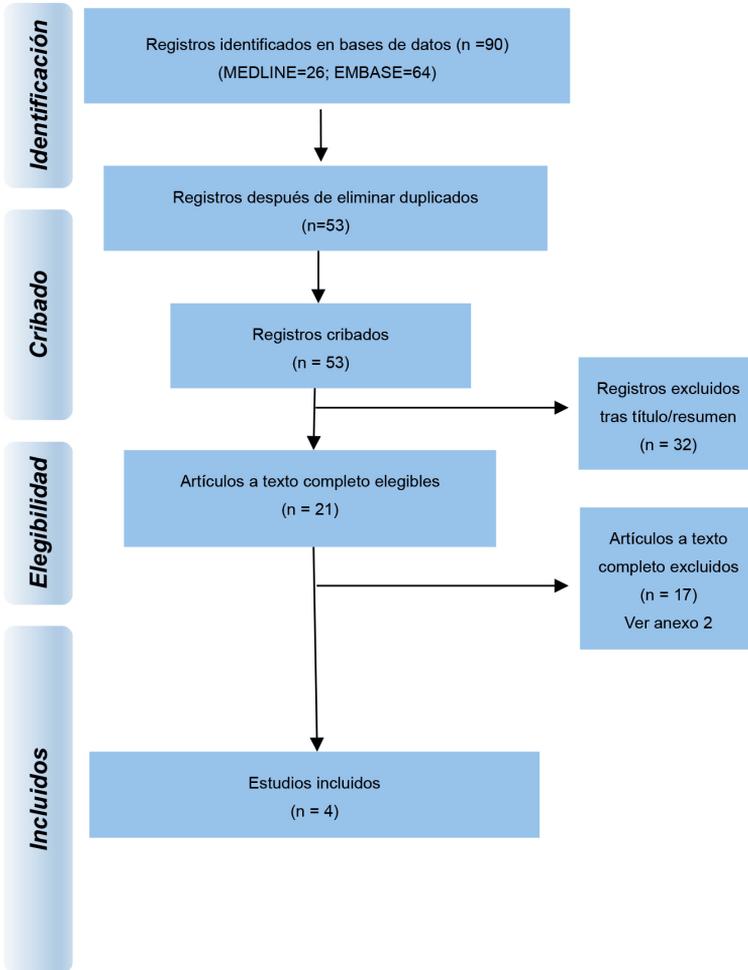
4. Resultados

4.1 Resultados de la búsqueda bibliográfica

La búsqueda bibliográfica preliminar permitió identificar 90 revisiones sistemáticas y meta-análisis (26 en Medline y 64 en EMBASE) sobre el uso de VIC durante el período 2007-2021. Se seleccionaron revisiones sobre la eficacia y seguridad del VIC en patología colorrectal y hepatobiliopancreática. Una vez excluidos los duplicados (n=37), se incluyeron un total de 53 revisiones para su valoración por título y resumen (Figura 1).

La selección por título y resumen permitió excluir 32 revisiones. De los 21 artículos elegidos, La lectura a texto completo, permitió excluir 17 artículos por distintas causas (Anexo 2). finalmente, se seleccionaron 4 artículos que se incluyeron en el análisis (Figura 1).

Figura 1. Proceso de selección de estudios (diagrama de flujo)



4.2. Características de los estudios seleccionados

A continuación, se presentan los resultados de las RS y MA incluidos en esta revisión de revisiones. Se organizan en apartados diferenciados según el tipo de cirugía, colorrectal o hepatobiliopancreática. En el anexo 3 se recogen las características en tablas.

4.2.1. Cirugía colorrectal

Se han seleccionado dos RS con MA, Trastulli et al. (10) y Zhang et al. (15) sobre el efecto de la angiografía de fluorescencia con verde de indocianina (AF-VIC) en la prevención de la fuga anastomótica (FA) en cirugía colorrectal. Estas dos revisiones incluyen 21 estudios primarios seleccionados en común.

Trastulli et al. publicaron en 2021 una RS que tenía el objetivo de evaluar los beneficios e inconvenientes de la AF-VIC en la prevención de la FA en cirugía colorrectal, realizada tanto en enfermedades benignas como malignas. Esta revisión realizó asimismo un MA que incluyó 25 estudios, de los cuales 2 eran ECAs y 23 eran estudios observacionales no aleatorizados.

La intervención se definió como aquel procedimiento quirúrgico (tanto por vía laparoscópica, robótica, abierta o por escisión mesorrectal total transanal), que implicase la resección del colon y/o del recto por cáncer o por enfermedad benigna, con realización de una anastomosis primaria (ileocólica, ileorrectal, ileoanal, colocolónica, colorrectal o coloanal) en el que la AF-VIC se emplease como el método para evaluar la perfusión del muñón intestinal después de realizar la anastomosis y/o para evaluar la perfusión de la anastomosis antes de establecerla. Se pudo obtener información del tipo y número de procedimientos quirúrgicos en 22 de los estudios primarios. Un total de 24 de los estudios primarios informaron del número de procedimientos que modificaron el plan de resección tras evaluar la perfusión con AF-VIC. Según la información disponible, se realizaron análisis de subgrupos para los siguientes pacientes: anastomosis rectales o anales (definidas como procedimientos con creación de anastomosis colorrectal, coloanal, ileorrectal o ileoanal), resecciones rectales anteriores bajas, resecciones por cáncer, resecciones por cáncer rectal específicamente, resecciones rectales bajas/ultra-bajas, resecciones rectales bajas/ultra-bajas sólo por cáncer, colectomías (derecha, izquierda, transversal, total o atípica), colectomías derechas, colectomías izquierdas (incluyendo sigmoidectomías).

Sólo se seleccionaron estudios con grupo de comparación en el que la perfusión se analizase mediante lo que denominaron métodos intraoperatorios estándar (MIE) entre los que se incluían color de la pared intestinal, peristalsis visible, sangrado de las arterias marginales después de transección intestinal y la detección de pulso de la arteria mesentérica.

Los autores consideraron que si el estudio no citaba explícitamente el método de evaluación de la perfusión con el que se comparaba la AF-VIC, se asumía la utilización de alguno de los MIE antes citados. De un total de 7.735 pacientes, 3.307 se encuadraban en el grupo de intervención con AF-VIC y 4.428 en el grupo de comparación con MIE. El tamaño muestral de los estudios osciló entre 38 y 1677. Todos los estudios primarios incluidos, excepto uno, informaron de la proporción de pacientes con cáncer: el 86,6% de los pacientes en el grupo de intervención, frente al 87,2% en el grupo de comparación con MIE. Un total de 5 de los estudios primarios no informaron sobre el empleo de terapia neo adyuvante. La quimioterapia o radioterapia neo adyuvante se utilizó en el 24,1% y el 25,2% de los pacientes del grupo de intervención y del grupo con MIE, respectivamente.

La FA se definió según el International Study Group of Rectal Cancer (ISREC) como un “defecto de la pared intestinal en el lugar de la anastomosis (incluyendo la sutura y la línea de grapas de reservorios neorrectales), que implica una comunicación entre los compartimentos intra y extra lumbales. Un absceso pélvico cercano a la anastomosis también se considera fuga anastomótica. Para su diagnóstico se podían emplear criterios clínicos, radiológicos o endoscópicos. El grado de la FA se definió también según el criterio del ISREC (A, fuga que no precisa tratamiento; B, fuga que precisa tratamiento, pero manejable sin una nueva laparotomía; C, fuga que precisa reintervención quirúrgica). Entre los estudios primarios, 10 especificaban claramente la FA según la definición anterior. En 9 de los estudios primarios se definía claramente la FA sin referirse a la definición antes citada. En 6 de los estudios primarios no se indicaba una definición precisa de FA, pero se recogía claramente la FA como variable resultado evaluada en los dos grupos de estudio.

Para evaluar la fluorescencia se consideraron adecuados tanto los métodos visuales cualitativos (examen por parte del cirujano), como los cuantitativos (medición cuantitativa mediante software específico). En 20 estudios, la perfusión fue evaluada subjetivamente por los cirujanos mediante la evaluación visual de la intensidad de la fluorescencia, mientras que en 4 estudios se empleó una medición cuantitativa objetiva de la fluorescencia mediante un software específico; en un estudio, se utilizaron ambos métodos (subjetivo y objetivo). Se recogió asimismo el sistema de perfusión del colorante, su dosis y el momento quirúrgico de su administración. En 18 de los estudios se informó sobre los posibles efectos adversos de la administración del VIC.

Trastulli et al. evaluaron la calidad metodológica de los ECAs con la escala Jadad. En los estudios no aleatorizados se evaluó con la herramienta MINORS (methodological index for non-randomized studies). Los 2 ECAs presentaron una calidad metodológica buena. En los estudios no aleatorizados, 6 presentaron una calidad metodológica intermedia y 18 una calidad alta. El riesgo de sesgo en los ECAs se analizó con la herramienta de la Colaboración Cochrane, resultando una valoración global de riesgo de sesgos baja.

Respecto a la metodología del meta-análisis, se calcularon los indicadores agregados para los valores del OR, diferencia de riesgos y diferencia de medias (DM), según cada variable resultado considerada, con sus intervalos de confianza al 95%, en un análisis por intención de tratar. La heterogeneidad clínica se definió mediante el valor I^2 (inconsistencia), considerando que un valor superior al 15 % indica una heterogeneidad sustancial. Si la heterogeneidad tanto estadística (calculada mediante un test de X^2) como clínica, resultasen estadísticamente significativa o sustancial, se empleó un modelo de efectos aleatorios. En caso contrario, se usó un modelo de efectos fijos. El riesgo de sesgo de publicación se evaluó mediante gráficos de embudo.

Zhang et al. (15) publicaron en 2021 una RS que tenía el objetivo evaluar el efecto de la AF-VIC en la reducción de la tasa de FA tras la cirugía colorrectal. Realizaron una RS y MA que incluyó 29 estudios primarios de los cuales 22 eran estudios comparativos (2 ECAs, 9 estudios de cohortes retrospectivos, 4 de cohortes prospectivos y 7 estudios de emparejamiento por puntuación de propensión, EPP) y 7 eran estudios no controlados. En total se incluyeron 6.312 pacientes. En los 22 estudios controlados se incluyeron 5.876 pacientes: 2.354 en el grupo de intervención con AF-VIC y 3.522 en el grupo de comparación sin VIC, oscilando el tamaño muestral entre 38 y 844 pacientes. Un total de 21 de los estudios comparativos incluidos en esta revisión lo estaban también en la otra RS de este apartado (10). Los 7 estudios no controlados (436 pacientes) solamente están incluidos en Zhang et al. y su tamaño muestral osciló entre 18 y 192 pacientes.

Se consideró como variable resultado primaria la tasa de FA (22 estudios primarios proporcionaron información sobre la FA). Como variables resultado secundarias se analizaron la tasa de complicaciones globales (10 estudios informaron de esta variable, uno de los cuales se excluyó del análisis por sesgos), las complicaciones severas (6 estudios), la infección de la herida (12 estudios), el íleo (10 estudios, de los que se excluyeron 3 por sesgos o elevada heterogeneidad en el meta análisis), la neumonía postoperatoria

(5 estudios), la retención urinaria (4 estudios), la hemorragia postoperatoria (7 estudios), la mortalidad postoperatoria (6 estudios), la tasa de reingreso (3 estudios), la tasa de reintervención (7 estudios, uno de los cuales cambiaba el resultado del MA al salir del modelo) y la tasa de FA en pacientes con AF-VIC en los que se modificó la línea de anastomosis frente a los pacientes en los que no se modificó la línea de anastomosis (5 estudios controlados y 7 estudios no controlados proporcionaron información sobre esta variable). Los autores no especificaron el tipo de complicaciones consideradas, solamente recogieron información sobre las complicaciones bien globales (en conjunto) o bien severas (sin detallar cuáles son de este tipo), sin informar tampoco de manera específica sobre reacciones o EA relacionados con la administración del VIC.

Se realizó asimismo un análisis de sensibilidad, eliminando cada estudio de forma consecutiva para comprobar si su salida del análisis influenciaba el resultado. Para realizar un análisis por subgrupos, los autores clasificaron los estudios según el origen geográfico en dos grupos: occidentales y de Asia Oriental, estudiando en cada subgrupo las siguientes variables: fuga anastomótica, complicaciones globales, infección de la herida, íleo, hemorragia y tasa de reintervención.

Los autores no dieron detalles sobre la patología (oncológicos o no) ni sobre los criterios para el diagnóstico de la FA (15). Tampoco informaron sobre los sistemas de visualización de la AF-VIC ni de los criterios de evaluación de la fluorescencia, bien de forma subjetiva por parte del equipo de cirujanos o en su caso mediante la utilización de algún método cuantitativo. Presentaron información sobre el tipo de cirugía (laparoscópica, robótica y abierta), la dosis de perfusión del VIC y lo que denominaron tiempo de observación de la perfusión (en minutos o segundos).

La calidad metodológica de los ECAs se valoró mediante la herramienta de la Colaboración Cochrane para análisis del riesgo de sesgos. Los 2 ECAs presentaron alto riesgo de sesgo en el análisis de resultados y uno de ellos mostraba un riesgo de sesgo poco claro en el cegamiento. En el caso de los estudios de cohortes se empleó la escala Newcastle-Ottawa Scale (NOS), obteniendo 20 de los estudios comparativos (cohortes prospectivos y retrospectivos y estudios apareados por puntuación de propensión) puntuaciones moderadas con valores entre 6 y 8. Los autores no informaron de la calidad de los 7 estudios no controlados.

En cuanto a la metodología del MA, para estimar el efecto agregado de las variables cuantitativas binarias (RR/OR) se utilizó el método de Man-

tel-Haenszel. El efecto agregado de las variables continuas se estimó mediante el método de la varianza inversa (diferencia de medias ponderada, DMP). En todos los parámetros se calcularon los intervalos de confianza al 95% (IC 95%). La heterogeneidad entre los estudios primarios se evaluó cualitativamente con un Q test de Chi-cuadrado y los P valores $< 0,10$ se consideraron significativos. El nivel de heterogeneidad se evaluó también mediante el estadístico I^2 . Un $I^2 < 30\%$ indicaba una heterogeneidad baja, aplicándose entonces un modelo de efectos fijos, en cualquier otro caso se aplicó un modelo de efectos aleatorios. Entre $30\% \leq I^2 \leq 50\%$ indicaba una heterogeneidad moderada y un valor de $I^2 > 50\%$ una heterogeneidad alta. Se seleccionó el resultado con menor heterogeneidad si tras el análisis de sensibilidad el resultado del MA se invertía. Para evaluar cualitativamente el posible sesgo de publicación se empleó un gráfico de embudo. Asimismo, el sesgo de publicación se evaluó cuantitativamente mediante los test de Begg y de Egger. Según estas pruebas, Zhang et al. no detectaron sesgos de publicación.

4.2.2. Cirugía hepatobiliopancreática

Se ha seleccionado una RS sobre la efectividad y seguridad de las hepatectomías de tumores hepáticos guiadas por imagen de fluorescencia con VIC (HIF-VIC) y otra RS que compara la efectividad y seguridad de la colangiografía por fluorescencia con VIC (CF-VIC) y la colangiografía intraoperatoria estándar tradicional (CIO).

Qi et al. (16) publicaron en 2019 una revisión sistemática con el objetivo de evaluar la efectividad y seguridad de las HIF-VIC en pacientes con tumores hepáticos. Esta revisión incluyó 6 estudios de cohortes retrospectivos con los que se realizó un MA. La intervención consistió en una HIF-VIC comparada con una hepatectomía tradicional (HT). Los sistemas de imagen de fluorescencia que se utilizaron en los estudios primarios fueron de dos tipos: MIPS (Medical Imaging Projection System, Panasonic Corporation, Osaka, Japón) y PINPOINT® Endoscopic Fluorescence Imaging System (Novadaq, Toronto, Canadá). No indican los autores detalles sobre la dosis del colorante, ni la vía, ni el momento de administración. Los 6 estudios aportaron 587 pacientes con tumores de hígado: 208 en el grupo de HIF-VIC y 379 en el grupo de hepatectomía tradicional (HT). El tamaño muestral de los estudios primarios osciló entre 42 y 154 pacientes. Los 6 estudios primarios incluidos proporcionaron información sobre la duración de la cirugía (en minutos). En 4 de los estudios primarios se extrajo infor-

mación sobre la pérdida de sangre (en mililitros) durante la cirugía, de los que 3 informaron también sobre la tasa de transfusión sanguínea. Asimismo, otro estudio indicó la tasa de transfusión sanguínea pero no comunicó la pérdida de sangre. 3 estudios valoraron la tasa de resección R0 (resección con márgenes sin células tumorales). La duración de la estancia hospitalaria (en días) se valoró en 3 estudios. Se pudo extraer la siguiente información respecto a las complicaciones postoperatorias: 4 estudios informaron de la fuga biliar, otros 4 sobre la infección postoperatoria, 3 sobre el derrame pleural y 3 informaron sobre el fallo hepático. En conjunto, se pudo calcular una tasa global de complicaciones en el MA a partir de 5 de los estudios primarios. Por otro lado, 2 estudios informaron de la tasa de recurrencia al año de la cirugía. Los autores de la revisión presentaron un análisis por subgrupos según el tipo de cirugía (4 estudios con cirugía laparoscópica y 2 con cirugía abierta) y el tipo de sistema de imagen de fluorescencia (2 estudios con el sistema MIPS y 3 estudios con el sistema PINPOINT®).

Los autores evaluaron la calidad metodológica de los estudios primarios mediante la escala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) para estudios no aleatorizados. Con una puntuación máxima de 9, se consideró que los estudios con puntuaciones > 5 tenían calidad alta. La valoración global de los estudios primarios fue de una calidad moderada a alta (2 estudios alcanzaron una puntuación de 9 y 4 estudios obtuvieron 8 puntos)

En cuanto a la metodología del MA, en cada estudio la diferencia de tasas en las variables categóricas, la diferencia de medias (DM) en las variables continuas y los IC al 95% se combinaron para calcular el valor agregado. La heterogeneidad se valoró con un test de X^2 y el estadístico I^2 , considerándose una heterogeneidad no importante si el valor I^2 oscilaba entre el 0-35%, moderada entre el 35-75% y considerable entre el 75-100%. Si era mayor del 75% se empleó un modelo de efectos aleatorios, utilizándose en caso contrario un modelo de efectos fijos. Los autores realizaron asimismo un análisis de sensibilidad excluyendo un estudio sucesivamente cada vez, repitiendo el MA para evaluar si el estudio excluido modificaba significativamente las estimaciones agregadas. El riesgo de sesgo de publicación se evaluó mediante gráficos de embudo.

Lim et al. (17) publicaron en 2021 una RS y MA en la que se incluyeron 7 estudios primarios: 6 de casos y controles y 1 de casos y controles aleatorizado. El objetivo era comparar en pacientes no oncológicos la efectividad y seguridad de la CF-VIC y la CIO estándar en la definición de la anatomía biliar extrahepática en pacientes sometidos a colecistectomía mediante cirugía de acceso mínimo.

La intervención de interés consistió en comparar la CF-VIC con la CIO tradicional en pacientes sin enfermedad biliar oncológica sometidos a colecistectomía (tanto electiva como de urgencia). La variable resultado primaria era el porcentaje de visualización del conducto cístico, del conducto biliar común, de la bifurcación cístico-biliar común y del conducto hepático común. Un total de 5 estudios informaron del porcentaje de visualización del conducto cístico y del conducto biliar común, de la bifurcación del cístico-biliar común se informó en 4 estudios y del conducto hepático común en 4 estudios.

Se consideró cirugía de urgencia en caso de colecistitis aguda o bien pancreatitis aguda. En cirugía electiva se incluyeron el resto de indicaciones como discinesia biliar, colelitiasis sintomática, colangitis o ictericia por colelitiasis. Se incluyeron 481 pacientes entre los 7 estudios. Hubo 2 estudios que incluyeron diferentes pacientes en cada brazo del estudio. En los otros 5 estudios, los pacientes actuaron como su propio control (recibiendo cada paciente la intervención y el comparador). El tamaño muestral de los estudios primarios osciló entre 23 y 82 pacientes. Finalmente, en cada grupo (CF-VIC y CIO) se incluyeron 377 pacientes. Los sistemas de imagen empleados en los estudios primarios fueron Firefly® (Novadaq Technologies, Canadá), Karl Storz Endoskope® (Tuttlingen, Alemania), sistema de laparoscopia S343020® (Olympus, Tokio, Japón) y el dispositivo Stryker Infrared Fluorescence Imaging System® (San José, California, Estados Unidos de América).

En 6 estudios se realizó colecistectomía laparoscópica y en 1 estudio colecistectomía robótica. En 1 de los estudios además de comparar la CF-VIC con la CIO se añadió una comparación adicional con un sistema de visualización mediante realidad virtual aumentada. Los 6 estudios incluían pacientes con indicación de la cirugía tanto programada (electiva) como urgente. 1 de los estudios incluyó solamente pacientes con cirugía programada. Los 7 estudios proporcionaron información sobre la duración de la operación (en minutos), sistema de cámara, dosis de VIC y momento de su administración (en minutos previos a la incisión). En cuanto a la dosis de VIC, en 3 estudios se administró 0,05 mg/kg, en 2 estudios 2,5 mg y en otros 2 un rango de dosis de $0,27 \pm 0,08$ mg/kg y de $0,1 \pm 0,1$ mg/kg. En todos los estudios el VIC se administró por vía intravenosa y en un estudio asimismo se administraron también 0,2 mg directamente en la vesícula biliar. En 5 estudios se recogió información sobre la imposibilidad para realizar la CF-VIC o la CIO. 5 estudios informaron sobre la conversión de la colecistectomía de laparoscópica o robótica a cirugía abierta. Sobre la calidad de la imagen obtenida, 2 estudios recogieron información cualitativa, puntuando en uno de ellos las 2 técnicas y en el otro únicamente la calidad de la imagen obtenida por CF-VIC. Solo 3 estudios informaron sobre complica-

ciones (intra y postoperatorias) debidas al procedimiento de obtención del colangiograma. En ninguno de los estudios se analizó específicamente la posibilidad de EA al VIC. En 2 estudios se evaluó la curva de aprendizaje para la CF-VIC mediante el tiempo necesario (en minutos) hasta identificar la anatomía biliar. La duración media de la cirugía (en minutos) se recogió en 4 estudios. Otros 2 estudios compararon la duración media de la cirugía entre la CF-VIC y la CIO. 1 estudio recogió la impresión del cirujano sobre la facilidad para realizar la colecistectomía con CF-VIC comparada con la CIO mediante una escala subjetiva. Otros 2 estudios informaron sobre la estancia hospitalaria (en días). Y un estudio informó sobre el coste (en dólares) de la colecistectomía según se emplease CF-VIC o CIO.

Se evaluó el riesgo de sesgo de los estudios primarios mediante la herramienta Cochrane ROBINS-I (Risk of Bias in Non-Randomized Studies of Interventions). 5 de los estudios presentaron un riesgo de sesgo moderado por la comunicación de los resultados. Los otros 2 estudios mostraron un riesgo serio debido a la selección de los pacientes.

En el MA de la variable resultado primaria (porcentaje de visualización de estructuras biliares) los datos ponderados se analizaron según un modelo de efectos aleatorios. Se calcularon OR para las variables dicotómicas y diferencia de medias ponderadas para las variables continuas, con IC al 95% en ambos casos. La heterogeneidad entre estudios se valoró con el estadístico I^2 . Cuando $I^2 > 50\%$ con una $p < 0,05$, sugiriendo una heterogeneidad substancial, se empleó un modelo de efectos aleatorios. Si el estadístico $I^2 < 50\%$, se empleó un modelo de efectos fijos. Si no se pudo realizar el procedimiento (CF-VIC o CIO), el paciente no se excluyó del análisis considerándose como imposibilidad de visualizar las estructuras biliares. No se realizó un análisis de sensibilidad. Se valoró el sesgo de publicación mediante gráfico de embudo.

4.3. Calidad metodológica de los estudios incluidos

4.3.1. Cirugía colorrectal

La valoración de la calidad de la revisión de Trastulli et al. (10) mediante la herramienta AMSTAR2 se detalla en el anexo 4. Presenta una calidad

baja, al no aportar la lista de estudios excluidos con su justificación, ni las fuentes de financiación de los estudios primarios seleccionados.

La valoración de la calidad de la revisión de Zhang et al. (15) mediante la herramienta AMSTAR2 se detalla en el anexo 4. Presenta una calidad baja al no aportar la lista de estudios excluidos con su justificación, ni las fuentes de financiación de los estudios primarios seleccionados.

4.3.2. Cirugía hepatobiliopancreática

La valoración de la calidad de la revisión de Qi et al. (16) mediante la herramienta AMSTAR2 se presenta en el anexo 4. La calidad es baja al no aportar la lista de los estudios excluidos con su justificación, ni las fuentes de financiación de los estudios primarios incluidos.

La valoración de la calidad de la revisión de Lim et al. (17) mediante la herramienta AMSTAR2 se presenta en el anexo 4. La calidad es críticamente baja al no aportar la lista de los estudios excluidos con su justificación, las fuentes de financiación de los estudios primarios incluidos ni evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo de los estudios individuales en los resultados del MA ni consideraron el riesgo de sesgo al interpretar sus resultados.

4.4. Descripción y análisis de resultados

4.4.1. Eficacia/efectividad

4.4.1.1. Cirugía colorrectal

Tasa de fuga anastomótica

La revisión de Trastulli et al. (10) informó que la tasa de FA en el grupo de intervención con AF-VIC fue del 3,2% (105 de 3.307 pacientes), comparada con el 7,5% (330 de 4.428 pacientes) en el grupo de MIE, señalando una reducción significativa de la tasa de FA de todos los grados, con un OR agregado de 0,39 (IC 95%: 0,31 a 0,49; $p < 0,001$) y sin heterogeneidad ($I^2 = 0\%$, $X^2 = 19,67$). Se calculó asimismo el número necesario de pacientes a

evaluar con AF-VIC en lugar de con MIE para evitar una FA (NNTB: *número necesario de pacientes a tratar para obtener un beneficio adicional*), que resultó ser de 23. El gráfico de embudo señalaba un posible sesgo de publicación en los estudios de pequeño tamaño.

Estos indicadores se calcularon también por subgrupos según el procedimiento quirúrgico, informándose de una reducción significativa de la tasa de FA en todos excepto en aquellos pacientes sometidos a colectomía derecha donde no se apreció una diferencia significativa entre los pacientes del grupo de intervención y los del grupo con MIE (OR 1,06; IC 95%: 0,31 - 3,57; $p = 0,93$; NNTB 500). Los OR agregados según el grado de FA resultaron ser significativamente menores a favor de la evaluación con AF-VIC: grado A (OR 0,33; IC 95%: 0,18 - 0,60), $p < 0,001$, grado B (OR 0,58; IC 95%: 0,35 - 0,97; $p = 0,04$) y grado C (OR 0,59; IC 95%: 0,38 - 0,92), $p = 0,02$). Debido a la notable diferencia de riesgo de FA en las resecciones rectales frente a las colónicas, en las resecciones rectales bajas/ultra-bajas frente a las altas y en las resecciones colorrectales por cáncer frente a las realizadas por enfermedad benigna, los autores llevaron a cabo un análisis según estos subgrupos de pacientes, encontrándose que la efectividad de la AF-VIC respecto a los MIE para prevenir la FA se incrementaba progresivamente al considerar únicamente aquellos procedimientos colorrectales en los que la anastomosis se realizaba con el recto o el ano (OR 0,34; NNTB 17), en las resecciones por cáncer rectal (OR 0,33; NNTB 16) y en las resecciones realizadas por cáncer en general (OR 0,34; NNTB 16). Si se consideraba el subgrupo de pacientes con resección rectal baja/ultra-baja, los pacientes con AF-VIC presentaron una tasa de FA del 4,1% frente al 11,1% en el grupo de MIE, con un OR 0,32 (IC 95%: 0,23 a 0,45; $p < 0,001$) y un NNTB de 14. Los autores informaron igualmente de una tasa de cambio en el plan de resección tras la AF-VIC de un 10,6% (con un 0,1% de las anastomosis reestructuradas). Asimismo, Trastulli et al. informaron de una tasa de FA del 4,5% en los pacientes a quienes se les modificó el plan de resección tras la AF-VIC.

En la RS de Zhang et al. (15), 22 estudios informaron sobre la tasa de FA, con una baja heterogeneidad ($I^2 = 0\%$, $P = 0,6$), estimándose un efecto agregado de un RR = 0,39 (IC 95 %: 0,30 - 0,50; $P < 0,00001$). La tasa de FA fue significativamente más baja en el grupo de AF-VIC que en el grupo sin AF-VIC. El efecto agregado en el grupo de estudios EPP y en los ECAs fue de un RR = 0,34 (IC 95 %: 0,23 - 0,49; $P < 0,00001$) y un RR = 0,56 (IC 95 %: 0,35 - 0,90; $P = 0,02$) respectivamente. El análisis de subgrupos mostró que en los países occidentales y en los del este de Asia, la tasa de FA fue significativamente más baja en el grupo con AF-VIC que en el grupo sin ella

(RR = 0,42 (IC 95 %: 0,31 - 0,57; $P < 0,00001$; RR = 0,38 (IC 95 %: 0,20 - 0,73; $P = 0,004$, respectivamente). No se observaron cambios en la dirección del resultado del MA ni en la heterogeneidad tras el análisis de sensibilidad.

Zhang et al. (15) también examinaron la FA entre los pacientes en los que la línea de resección de la anastomosis se modificó en función de la AF-VIC. Dichos autores evaluaron las tasas de FA en los pacientes sometidos a una AF-VIC comparando el grupo en los que se modificó la línea de anastomosis con el grupo en el que no se cambió la línea de anastomosis. 5 estudios controlados y 7 no controlados proporcionaron información al respecto. Se observó una baja heterogeneidad ($I^2=0\%$, $p=0,50$). El efecto agregado estimado fue de un OR = 5,17 (IC 95 %: 2,74 - 9,73; $P < 0,00001$). La tasa de FA fue significativamente más alta en el grupo con cambio de la línea de anastomosis que en el grupo en que no se alteró la línea de anastomosis. Los autores consideraron que esta circunstancia podría deberse a que estos pacientes podrían presentar otros factores de riesgo para la FA que podrían afectar a la perfusión, como por ejemplo enfermedad coronaria, hipertensión o diabetes. Tras el análisis de sensibilidad no se observó un cambio en la dirección del resultado del MA ni en la heterogeneidad.

Duración de la cirugía

Trastulli et al. (10) recogieron esta variable en 17 de los estudios primarios, no encontrándose diferencias en el tiempo operatorio entre el grupo con AF-VIC y el de MIE (media en minutos de 206,4 frente a 211,2 respectivamente), con una DM agregada de -5,20 minutos (IC 95%: -22,4 - 11,84; $p = 0,55$) y con una alta heterogeneidad ($I^2 = 97$ por ciento, $X^2 = 632,96$). La duración media de la cirugía fue también similar entre el grupo con AF-VIC y el de MIE en todos los análisis de subgrupos realizados. Ningún estudio informó separadamente de la duración de la colectomía. Zhang et al. (15) no consideraron esta variable en su RS.

Estancia hospitalaria

Esta variable se consideró en 9 de los estudios primarios revisados por Trastulli et al. (10), encontrándose que fue significativamente más corta en el grupo de AF-VIC que en el de MIE (media en días de 6,6 frente a 7,7 respectivamente), con una DM agregada de -0,72 (IC 95%: -1,22 - -0,21; $p = 0.006$) y con esta heterogeneidad ($I^2 = 62$ por ciento, $X^2 = 21,03$). La estancia hospitalaria también fue significativamente más corta para el grupo con AF-VIC que para el grupo con MIE en los siguientes subgrupos analizados: pacientes con anastomosis anal o rectal, pacientes con resección rectal

anterior, pacientes con resección anterior baja/ultra-baja, pacientes con resección anterior baja/ultra-baja por cáncer, pacientes con cáncer colorrectal y pacientes con cáncer rectal. Ningún estudio informó separadamente de la duración de la estancia hospitalaria en el caso de colectomía. En la RS de Zhang et al. (15) no se examinó esta variable.

Trastulli et al. (10) concluyen que el uso de la AF-VIC en lugar de los MIE en la cirugía colorrectal para la evaluación de la perfusión del muñón intestinal redujo significativamente la tasa de FA y la necesidad de reintervención por FA, especialmente en los pacientes con resección rectal baja/ultra-baja. Las siguientes variables resultado encuadradas en el apartado de cirugía colorrectal se examinaron en la revisión de Zhang et al. (15) pero no en la de Trastulli et al. (10).

Infeción de la herida quirúrgica

Zhang et al. (15) informaron de 12 estudios en los que se recogió información sobre esta variable, con una baja heterogeneidad ($I^2=0\%$, $p=0,86$), estimándose un efecto agregado de un $RR = 0,99$ (IC 95%: 0,60 - 1,62; $P = 0,96$). No se observó una diferencia significativa en la tasa de infección de la herida quirúrgica entre los dos grupos de estudio. En los estudios con EPP se observó una baja heterogeneidad ($I^2=0\%$, $p=0,44$), estimándose un efecto agregado de un $RR = 1,00$ (IC 95%: 0,34 - 2,93; $P = 1,00$), sin observarse diferencias significativas entre los estudios con EPP entre el grupo con AF-VIC y sin ella. Tras el análisis de sensibilidad no se observaron cambios en la dirección del resultado del MA ni en la heterogeneidad. Los análisis de subgrupos no revelan diferencias significativas en la infección de la herida entre los países occidentales y los del este asiático ($RR = 0,93$ (IC 95%: 0,44 - 1,95; $P = 0,84$; $RR = 1,04$ (IC 95%: 0,54 - 2,00; $P = 0,91$, respectivamente).

Tasa de íleo

En la RS de Zhang et al. (15), 10 estudios registraron la tasa de íleo. Se excluyó un estudio por elevada heterogeneidad ($I^2 = 45\%$, $p=0,06$) y otros dos porque tras el análisis de sensibilidad se alteraba la dirección del resultado del MA y la heterogeneidad se reducía significativamente. Con los 7 estudios restantes se estimó un efecto agregado de un $RR = 1,65$ (IC 95%: 1,09 - 2,50; $P < 0,02$). La tasa de íleo fue significativamente más alta en el grupo con AF-VIC que en el grupo sin AF-VIC. El análisis de subgrupos mostró que la tasa de íleo era significativamente más alta en el grupo con AF-VIC que en el grupo sin ella en 7 estudios occidentales ($RR = 1,6$; IC

95%: 1,04 - 2,47; $P = 0,03$), mientras que era significativamente más bajo en el grupo con AF-VIC que en el grupo sin ella en 3 estudios de países del este de Asia (RR = 0,53; IC 95%: 0,29 - 0,96; $P = 0,04$).

Neumonía postoperatoria

Zhang et al. (15) informaron de 5 estudios en los que se registró esta variable, observándose una baja heterogeneidad ($I^2=0\%$, $P = 0,59$). El efecto agregado estimado fue de un RR = 1,13 (IC 95%: 0,60 - 2,11, $P = 0,71$). No hubo diferencias significativas en la tasa de neumonía postoperatoria entre el grupo con AF-VIC y el grupo sin ella. No se apreció un cambio en la dirección del resultado del MA ni en la heterogeneidad tras realizar el análisis de sensibilidad.

Retención urinaria

Los 4 estudios que en la RS de Zhang et al. (15) proporcionaron información sobre esta variable mostraron una baja heterogeneidad ($I^2=0\%$, $P = 0,43$). No se observaron diferencias significativas entre el grupo de intervención con AF-VIC y el grupo sin ella. Se estimó un efecto agregado de un RR = 0,55 (IC 95%: 0,20 - 1,48, $P = 0,24$). En el análisis de sensibilidad no se observó un cambio en la dirección del resultado ni en la heterogeneidad del MA.

Sangrado postoperatorio

Los 7 estudios que en la RS de Zhang et al. (15) informaron sobre esta variable presentaron una baja heterogeneidad ($I^2=0\%$, $P = 0,95$). No se observaron diferencias significativas en la tasa de sangrado postoperatorio entre el grupo con AF-VIC y el grupo control. El efecto agregado que se estimó fue de un RR = 1,33 (IC 95%: 0,65 - 2,74, $P = 0,43$). No se observaron cambios en la dirección del resultado agregado ni en la heterogeneidad tras el análisis de sensibilidad. El análisis por subgrupos no muestra diferencias significativas entre el grupo con AF-VIC y el grupo sin ella en los países occidentales y los del este asiático (RR = 1,04, IC 95%: 0,46 - 2,37; $P = 0,92$; RR = 3,26 (IC 95%: 0,59 - 17,96; $P = 0,18$, respectivamente).

Mortalidad postoperatoria

Un total de seis estudios en la RS de Zhang et al. (15) registraron la mortalidad postoperatoria, observándose una baja heterogeneidad ($I^2 =$

0%, $P = 0,61$). No se observaron diferencias significativas de mortalidad postoperatoria, entre el grupo de intervención con AF-VIC y el grupo control, estimándose un efecto agregado de un $RR = 0,86$ (IC 95%: 0,19 - 3,84, $P = 0,84$). Tras el análisis de sensibilidad no se observaron cambios en la dirección del resultado agregado ni en la heterogeneidad del MA.

Tasa de reingreso

Se examinó esta variable en 3 estudios primarios de la RS de Zhang et al. (15), que mostraron una heterogeneidad baja ($I^2 = 0\%$, $P = 0,63$). No se observó una diferencia significativa en la tasa de reingreso entre el grupo con AF-VIC y el grupo control sin ella. El efecto agregado estimado fue de un $RR = 0,92$ (IC 95%: 0,50 - 1,71, $P = 0,80$). Tras el análisis de sensibilidad tampoco se observaron cambios en el resultado ni en la heterogeneidad del MA.

Tasa de reintervención

De los 7 estudios que en la revisión de Zhang et al. (15) examinaron esta variable (mostrando una baja heterogeneidad: $I^2 = 9\%$, $P = 0,36$), se estimó un efecto agregado de un $RR = 0,67$ (IC 95%: 0,40 - 1,14, $P = 0,14$), sin observarse diferencias significativas en la tasa de reintervención entre el grupo con AF-VIC y el grupo sin ella. Tras retirar del análisis uno de los dos ECAs, el resultado del MA se invertía y la heterogeneidad se reducía ($I^2 = 0\%$, $P = 0,58$), con un efecto agregado ahora de un $RR = 0,53$ (IC 95%: 0,29 - 0,96, $P = 0,04$) y siendo ahora la tasa de reintervención significativamente más baja en el grupo con AF-VIC que en el grupo control sin ella. En esta variable los autores presentaron análisis por subgrupos, informándose que no se observaron diferencias significativas en la tasa de reintervención en 5 estudios del grupo de países occidentales (se incluía en este grupo el ECA que se retiró en el análisis de sensibilidad antes mencionado) y que en el grupo de países del este de Asia se observó que 2 estudios mostraban que la tasa de reintervención era significativamente más baja en el grupo con AF-VIC que en el grupo sin ella ($RR = 0,32$; IC 95%: 0,11 - 0,95; $P = 0,04$).

Zhang et al. (15) concluyen que la AF-VIC parece reducir la tasa de FA postoperatoria tras cirugía en cáncer colorrectal pero que sin embargo la tasa de FA se incrementa en aquellos pacientes a quienes se cambia la línea de anastomosis tras evaluarlos con AF-VIC. Asimismo, consideran que la AF-VIC podría reducir la tasa de complicaciones globales, la tasa de com-

plicaciones severa y la tasa de reintervención. Por el contrario, la AF-VIC podría aumentar la tasa de íleo postoperatorio.

4.4.1.2. Cirugía hepatobiliopancreática

Duración de la cirugía

Un total de 6 estudios primarios de la RS de Qi et al. (16) presentaron datos de esta variable (en minutos). No se encontraron diferencias significativas en esta variable (DM = -36,03; IC 95%: -73,25 – 1,19) con una heterogeneidad importante ($p < 0,01$; $I^2 = 83\%$). Los autores indican que, en el análisis de sensibilidad, al retirar un estudio en pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal, se modificaron las estimaciones agregadas, disminuyendo el tiempo operatorio considerablemente en el grupo de HIF-VIC (DM = -55,45; IC 95%: -78,85 - -32,05) con una menor heterogeneidad igualmente ($p = 0,008$; $I^2 = 71\%$).

Pérdida de sangre

En los 4 estudios que informaron sobre esta variable (16), se estimó una menor pérdida de sangre (en mililitros) en el grupo de HIF-VIC (DM = 12,99; IC 95%: 12,00 – 13,97) con una heterogeneidad no importante ($p = 0,43$; $I^2 = 0\%$).

Transfusión sanguínea

El MA con los 4 estudios primarios que examinaron esta variable (16) no estimó diferencias significativas de la tasa de transfusión entre los 2 grupos (DT = -0,06; IC 95%: -0,14 – 0,02) con una heterogeneidad no importante ($p = 0,58$; $I^2 = 0\%$).

Tasa de resección R0

Fueron 3 los estudios primarios que informaron sobre esta variable (16), no observándose una diferencia significativa entre los 2 grupos (DT = 0,03; IC 95%: -0,01 – 0,08). La heterogeneidad no fue importante ($p = 0,68$; $I^2 = 0\%$).

Estancia hospitalaria

De los 3 estudios primarios que consideraron esta variable, se estimó que el grupo con HIF-VIC presentaba una estancia (en días) más corta que

el grupo con hepatectomía tradicional (DM = -12,61; IC 95%: -15,06 - -10,17), mostrando a su vez una heterogeneidad importante ($p < 0,01$; $I^2 = 99\%$).

Mortalidad perioperatoria

No se informó de mortalidad perioperatoria en ninguno de los dos grupos de pacientes (16).

Tasa de recurrencia a un año

Los 2 estudios primarios que en esta revisión (16) consideraron esta variable, no encontraron diferencias significativas en el MA entre los dos grupos de pacientes, comunicándose una diferencia de tasas de -0,05 (IC 95%: -0,18 - 0,09) con una heterogeneidad moderada ($p = 0,16$; $I^2 = 49\%$).

Las estimaciones para la pérdida de sangre, transfusión sanguínea, resección R0, estancia hospitalaria, complicaciones postoperatorias y tasa de recurrencia al año se mostraron robustas en el análisis de sensibilidad apenas cambiando ligeramente. En el análisis de subgrupos por tipo de cirugía (laparoscópica frente abierta) y el tipo de sistema de imagen de fluorescencia (MIPS o PINPOINT®) no se encontraron cambios en la dirección de los resultados ni en la significación estadística del OR (odds-ratio) o la DM (diferencia de medias) ni tampoco en la heterogeneidad de las siguientes variables: duración de la cirugía, pérdida de sangre y transfusión sanguínea. El gráfico de embudo no mostraba sesgo de publicación.

Los autores de esta revisión (16) concluyeron que la pérdida de sangre, la estancia hospitalaria (en este caso con una heterogeneidad importante) y la tasa global de complicaciones postoperatorias resultaron inferiores en el grupo de pacientes con HIF-VIC frente a los pacientes sometidos a una HT. No encontraron diferencias en cuanto a duración de la cirugía, transfusión sanguínea, resección R0 y tasa de recurrencia a un año. En el análisis de sensibilidad los autores detectaron un descenso significativo del tiempo de duración de la cirugía en el grupo con HIF-VIC al excluir del análisis un estudio en pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal.

Visualización de estructuras biliares

Lim et al. (17) realizaron un MA de la variable resultado primaria, encontrando que según 5 estudios se pudieron estimar mayores tasas de visualización del conducto cístico (Risk Ratio = 0,90; IC 95%: 0,79-1,03; p

= 0,12; $I^2 = 74\%$) y del conducto biliar común (Risk Ratio = 0,82, IC 95%: 0,65–1,03; $p = 0,09$; $I^2 = 87\%$) en el grupo de CF-VIC frente al grupo de CIO. Un total de 4 estudios presentaron mayores tasas de visualización de la bifurcación del cístico-biliar común (Risk Ratio = 0,68; IC 95% = 0,45–1,02; $p = 0,06$; $I^2 = 94\%$) en el grupo de CF-VIC que en el grupo de CIO. Los 4 estudios mostraron mayores tasas de visualización del conducto hepático común en el grupo de CF-VIC frente al grupo de CIO (Risk Ratio = 0,58; IC 95%: 0,35–0,93; $p = 0,03$, $I^2 = 91\%$), en este caso con un valor $p < 0,05$. En todos los casos se informó de una $I^2 > 50\%$. Se detectó asimetría en el gráfico de embudo, indicando sesgo de publicación.

Imposibilidad de realizar la CF-VIC o la CIO

De los 5 estudios que analizaron esta variable (17), se informó que la CF-VIC no se pudo llevar a cabo en el 1,49% de los pacientes (4 de 268) y que la CIO no se pudo realizar en el 16,8% de los pacientes (45 de 268), indicando que la diferencia resultó significativa ($p < 0,01$; test exacto de Fisher). La permeabilidad del conducto cístico, adherencias, variantes anatómicas peligrosas, cuestiones técnicas del equipo y el criterio del cirujano fueron las causas que impidieron realizar el colangiograma inicialmente planeado.

Conversión a cirugía abierta

De los 5 estudios que informaron sobre esta variable (17), en 2 no se produjo conversión a cirugía abierta. En un estudio, el paciente sometido al cambio a cirugía abierta se excluyó del estudio sin explicar el motivo. En otro estudio, un paciente del grupo CIO pasó a cirugía abierta al presentar un conducto cístico no patente. El tercer estudio que comunicó cambios a cirugía abierta informó de un paciente con adherencias y de otro con una variante anatómica que obligaron a la cirugía abierta.

Calidad de imagen

De los 2 estudios que proporcionaron esta información (17), uno empleó una escala tipo Likert (1 = pobre; 5 = excelente) para puntuar las dos técnicas. La calidad de imagen con la CF-VIC se puntuó $2,25 \pm 1,4$ y con CIO alcanzó $3,88 \pm 0,93$, indicándose una $p < 0,0001$. El otro estudio usó una escala visual analógica (1= menos correcta; 5 = más correcta) para evaluar solamente la imagen de la CF-VIC, señalándose una puntuación ≥ 3 en 38 de 44 pacientes antes de la disección y en 41 de 44 tras disección parcial.

Curva de aprendizaje de la CF-VIC

Un estudio apreció una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo necesario para identificar las estructuras biliares, empleando con los primeros 41 pacientes $2,7 \pm 2,0$ minutos comparados con $1,2 \pm 0,7$ minutos utilizados en los 41 pacientes finales ($p < 0,001$) (17). Otro estudio no encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,13$) entre el tiempo necesario para activar el equipo ($0,77 \pm 0,3$ minutos), y la identificación de estructuras biliares ($0,65 \pm 0,2$ minutos), entre dos grupos de pacientes arbitrariamente seleccionados (17).

Otros resultados

Los 4 estudios que recogieron la variable sobre la duración media de la cirugía (sin especificar el procedimiento) informaron de tiempos entre 65 y 133 minutos (17). En 2 estudios se comparó la duración media de la cirugía entre el grupo con CF-VIC frente al grupo con CIO, resultando en uno de ellos 45 (25–138) minutos frente a 54 (33–163) y en el otro $86,9 \pm 36,9$ (30–180) minutos frente a $117,9 \pm 43,4$ (40–220). Un estudio informó sobre la impresión del cirujano de la facilidad para realizar la colecistectomía con CF-VIC frente a realizarla con CIO, empleando una escala subjetiva que puntuaba entre 1 (muy fácil) a 5 (muy difícil), resultando una media de 1,90 (DE: 0,89) frente a 2,36 (DE:1,03) con un valor $p = 0,011$ (17).

Respecto a la estancia hospitalaria (en días), un estudio informó una media de $2,2 \pm 1,2$ días en el grupo de CF-VIC y de $2,25 \pm 1,2$ para el grupo con CIO ($p = 0,8925$). Otro estudio comunicó una media de 2 (1–4) días sin concretar el grupo de pacientes (17). En cuanto al coste (en dólares estadounidenses) medio individualizado de realizar una colecistectomía con CF-VIC frente a su realización con una CIO, un estudio informó de una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,0001$) entre el grupo con CF-VIC ($13,97 \pm 4,3$) y el grupo con CIO ($778,43 \pm 0,4$) (17).

Lim et al. (17) no apreciaron diferencias significativas en la tasa de visualización del conducto cístico, del conducto biliar común y de la bifurcación cístico-biliar común entre la CF-VIC comparada con la CIO. Según los autores, la CF-VIC proporcionaba una mejor visualización estadísticamente significativa del conducto hepático común comparada con la CIO. Sin presentar datos agregados, los autores indicaron que la CF-VIC puede ser útil en el caso de colecistitis aguda con un conducto cístico no permeable. Asimismo, señalaron que la CIO presentó fallos por errores en la canulación, aunque que las imágenes obtenidas fueron superiores a las de

la CF-VIC. Consideraron igualmente que la CF-VIC no era adecuada para visualizar el árbol biliar intrahepático.

4.4.2. Seguridad

4.4.2.1. Cirugía colorrectal

En cuanto a los resultados de seguridad, en la revisión de Trastulli et al. (10), un total de 18 estudios seleccionados (entre ellos los 2 ECAs) recogieron datos sobre posibles efectos adversos (EA) relacionados con la administración del VIC, sin informar de ningún EA relacionado con la administración del colorante. No proporcionaron información sobre la seguridad de la técnica o el procedimiento de la AF-VIC. No se proporcionó tampoco información sobre la mortalidad relacionada con el procedimiento.

Zhang et al. (15) no recogieron información sobre EA derivados de la administración del VIC. Proporcionaron información sobre las complicaciones, clasificándolas en dos grupos: globales (en conjunto) y severas, sin detallar específicamente cuales eran esas complicaciones ni los criterios para diferenciar unas de otras. Un total de diez estudios registraron las complicaciones globales. Se excluyó un estudio que generaba una alta heterogeneidad ($I^2 = 50\%$, $P = 0,03$), observándose entonces en los otros estudios una heterogeneidad baja ($I^2 = 0\%$, $P = 0,5$), y se aplicó un modelo de efectos fijos que estimó un efecto agregado de un $RR = 0,77$ (IC 95%: 0,67 – 0,90, $P < 0,00006$). La tasa de complicaciones globales fue significativamente más baja en el grupo con AF-VIC que en el grupo sin ella. Tras el análisis de sensibilidad no se observaron cambios en la dirección del resultado del MA ni en la heterogeneidad. El análisis por subgrupos no mostró diferencias significativas en los países occidentales ($RR=0,88$; IC 95%: 0,74 - 1,06; $P = 0,19$), pero la tasa de complicaciones generales fue significativamente más baja en el grupo de intervención con AF-VIC en los países del este de Asia ($RR=0,64$; IC 95%: 0,49 - 0,82; $P = 0,0004$). En cuanto a las complicaciones categorizadas como severas, 6 estudios proporcionaron datos con una baja heterogeneidad ($I^2 = 0\%$, $p=0,61$), estimándose un efecto agregado de un $RR = 0,67$ (IC 95%: 0,47 – 0,96, $P < 0,03$). La tasa de complicaciones severas fue significativamente más baja en el grupo con AF-VIC que en el grupo de comparación. En los estudios de EPP se observó una baja heterogeneidad ($I^2 = 0\%$, $p=0,44$), con un efecto agregado de un $RR = 0,52$ (IC 95%: 0,32 – 0,85, $P = 0,003$) (15).

4.4.2.2. Cirugía hepatobiliopancreática

En la revisión de Qi et al. (16) ninguno de los estudios primarios recogió datos concretos sobre posibles efectos adversos (EA) relacionados con la administración del VIC. Los autores informan sobre complicaciones postoperatorias globales y diversas complicaciones específicas entre las que se incluyen fuga biliar, infección postoperatoria, derrame pleural, fallo hepático. Asimismo, recogen otras complicaciones sin detallar si en este último caso están comprendidos aquí los EA por la administración del colorante. Respecto a las complicaciones postoperatorias, consideradas en conjunto se registraron menos en el grupo con HIF-VIC, estimándose una diferencia de tasas global de complicaciones postoperatorias de $-0,07$ (IC 95%: $-0,12 - -0,01$) con una heterogeneidad no importante ($p = 0,14$; $I^2 = 42\%$). La incidencia de fuga biliar fue menor en el grupo con HIF-VIC, informándose de una diferencia de tasas de $-0,05$ (IC 95%: $-0,10 - 0,00$) con una heterogeneidad no importante ($p = 0,22$; $I^2 = 32\%$). No se encontraron diferencias significativas en cuanto a infección postoperatoria, derrame pleural y fallo hepático (16).

En la revisión de Lim et al. (17), no se indica que se recogiera de forma específica información sobre los posibles efectos adversos (EA) derivados de la administración del VIC. De manera genérica se informa de la recogida de información sobre las complicaciones debidas al procedimiento (CF-VIC o CIO). En la discusión de sus resultados mencionan que no hubo complicaciones por la administración del VIC, pero hasta ese momento no precisan esta cuestión (17).

En 3 estudios se recogió información sobre complicaciones intra y postoperatorias según el grupo con CF-VIC o con CIO, sin indicarse explícitamente que se valorasen las posibles EA relacionadas con el colorante (17). En uno de los estudios se informó de un paciente del grupo con CF-VIC que sufrió un daño accidental a una estructura biliar y de un paciente del grupo con CIO que padeció una pancreatitis postoperatoria. Otro de los estudios comunicó un paciente del grupo con CF-VIC que sufrió primero una hemorragia hepática intraoperatoria resuelta con éxito y que posteriormente presentó un absceso subhepático y otro paciente del grupo con CIO presentó una pancreatitis. Otro de estos estudios informó de un paciente con infección superficial de la herida quirúrgica y con una colección intraabdominal (17).

5. Discusión

Este informe ha evaluado la seguridad y efectividad de la utilización del VIC en cirugía colorrectal y hepatobiliopancreática y para ello se ha empleado la metodología de una revisión sistemática de RS y MA. Se decidió esta metodología dada la amplia heterogeneidad de los estudios primarios y la existencia asimismo de revisiones sistemáticas y MA sobre esta materia. La revisión sistemática de la literatura científica ha permitido identificar y finalmente seleccionar 4 revisiones sistemáticas (10, 15-17), de las cuales 3 son de calidad baja y 1 de calidad críticamente baja, según criterios AMSTAR2. Se desestimó la realización de una síntesis cuantitativa de los datos provenientes de los MA realizados por las dos RS que abordaban la fuga anastomótica en cirugía colorrectal porque suponía separar los datos de los estudios primarios que hubieran sido seleccionados en más de una RS y MA, siendo ésta una difícil tarea que entrañaba también un alto riesgo de introducir sesgos al combinar resultados duplicados. Ninguna de las RS seleccionadas aportaron una lista con los estudios excluidos y los motivos de exclusión, ni detallaron la financiación o los conflictos de intereses en los estudios primarios.

Los estudios primarios incluidos en las RS se caracterizan por un diseño observacional retrospectivo, de pequeño tamaño y seguimiento a corto plazo. Los ECAs son muy escasos y con riesgo de sesgo principalmente en el cegamiento y en el informe selectivo de los resultados. Asimismo, se ha observado una gran variabilidad en el procedimiento de aplicación del VIC pues no existe un protocolo estandarizado de uso en ninguno de los escenarios clínicos examinados en este informe. Igualmente, se advierte una gran diversidad en las variables resultado examinadas por los autores y una marcada heterogeneidad estadística en muchos de los resultados agregados. Trastulli et al. (10) analizaron 3 variables resultado mientras que Zhang et al. (15) analizaron 11, coincidiendo únicamente en la variable tasa de FA que asimismo fue descrita de forma distinta en ambos trabajos. Diferentes razones pueden explicar y contribuir a estas circunstancias: poblaciones de pacientes de diferente origen geográfico y enfermedad de base, tamaños muestrales pequeños, diferentes técnicas quirúrgicas (cirugía abierta, laparoscopia o cirugía robótica) y protocolos de aplicación del colorante y de valoración de la imagen de fluorescencia en el que la opinión subjetiva del cirujano es en la mayoría de los casos el elemento fundamental en la evaluación de la imagen.

En el caso de la evaluación de la efectividad de la AF-VIC en la prevención de la fuga anastomótica en cirugía colorrectal nos encontramos con las dificultades antes mencionadas que disminuyen la validez de la evidencia. La calidad de los estudios primarios suele ser baja, con diseños normalmente no experimentales y con pequeños tamaños muestrales, aumentando la posibilidad de sesgos. La selección de los pacientes también puede influir en los resultados, no siendo igual la evolución de todos los pacientes sometidos a una anastomosis en cirugía colorrectal, tanto por la zona en que se localiza la lesión como por la enfermedad y el estado basal de los pacientes. Asimismo, en las RS que evalúan el riesgo de FA (10, 15) se observa una gran diversidad en las variables resultado escogidas por los autores, de manera que estas dos revisiones (10, 15) únicamente tienen en común una variable resultado, la tasa de FA. La definición de la propia variable, las diversas patologías de los pacientes y su distribución en subgrupos dificultan valorar la evidencia que proporcionan estas dos RS (10, 15) como lo suficientemente sólida para emitir recomendaciones sobre la utilización de la AF-VIC en la valoración de la anastomosis colorrectal. Igualmente, es posible la presencia de sesgos según el área geográfica de procedencia de los pacientes, pues del análisis de subgrupos por Zhang et al. (15) surgen diferencias entre los estudios de países asiáticos frente a los occidentales que resultaría de interés explorar en profundidad. También influye la técnica quirúrgica, bien sea abierta, laparoscópica o robotizada. Asimismo, la heterogeneidad de los procedimientos de administración del VIC es muy amplia pues no se trata de una técnica estandarizada en la que aún no están definidos el tiempo de visualización de la fluorescencia ni la dosis. Igualmente, una limitación importante en la evaluación de la AF-VIC es que, a pesar de la existencia de algoritmos cuantitativos para la visualización de la fluorescencia (muy poco empleados en la práctica), se requiere generalmente la valoración subjetiva de los cirujanos, pudiendo afectarse su interpretación por variables como la experiencia del cirujano, la curva de aprendizaje y otros parámetros del paciente y del protocolo de administración del colorante. El trabajo de Zhang et al. (15) muestra una circunstancia interesante en el caso de los pacientes valorados con AF-VIC que se sometieron a un cambio de la línea de resección, pues en ellos se observó un aumento de la tasa de FA. Los autores contemplan la hipótesis de la posible utilidad de la AF-VIC para identificar factores de riesgo de la FA, pero no pudieron reducir los factores de riesgo sistémicos que presentaban los pacientes antes de la cirugía (15). La edad, el sexo, la puntuación ASA, el tipo de anastomosis, el IMC, la aplicación de tratamientos como la quimioterapia neoadyuvante se consideran factores que pueden influir en el riesgo de FA (15). La revisión de Trastulli

et al. (10) nos muestra la dificultad para definir y diagnosticar la FA. En este sentido, el análisis de Trastulli et al. (10) según el grado de la FA y la consideración de diferentes subgrupos de pacientes dependiendo del lugar de la anastomosis ilustra la dificultad que supone valorar la FA dentro de la variedad de pacientes susceptibles de sufrirla.

Respecto a la seguridad, la revisión de Zhang et al. (15) no recogió información específica sobre EA derivados de la administración del VIC y no detalló los tipos de complicaciones globales ni severas ni los criterios considerados para clasificarlas en esos grupos. En este caso (15), se observó una menor tasa de complicaciones globales y severas en el grupo de intervención con AF-VIC, pero también un aumento de la tasa de íleo postoperatorio en el grupo con AF-VIC. Trastulli et al. (10) sí que proporcionaron información sobre los EA derivados de la administración del colorante, pero no proporcionó más información sobre seguridad de la técnica y el procedimiento de la AF-VIC. Aunque parece que el perfil de seguridad del VIC está bastante estudiado dado el extenso periodo de uso en otros ámbitos clínicos, es preciso que en este ámbito de utilización no se desatienda este aspecto básico de la evaluación de la técnica de AF-VIC. La evidencia disponible sobre datos de seguridad de la aplicación del VIC en cirugía colorrectal es escasa, confiándose en los datos previos sobre su seguridad obtenidos previamente en otros entornos clínicos muy diferentes al de la cirugía colorrectal.

Aunque en ambas revisiones (10, 15) los autores consideren que la AF-VIC parece prevenir la FA o bien disminuir la tasa de FA postoperatoria, la calidad de la evidencia sobre seguridad y efectividad que proporcionan no se considera lo suficientemente robusta para emitir en este momento una recomendación favorable a su empleo generalizado en ese escenario clínico. Una todavía escasa evidencia de calidad en los estudios primarios, la amplia heterogeneidad en las variables de resultado de seguridad y efectividad, la ausencia de una estandarización de la técnica en su aplicación y en la valoración de las imágenes de fluorescencia obtenidas y una escasa evidencia sobre datos de seguridad del procedimiento de aplicación de la AF-VIC, no permiten recomendar el empleo generalizado de la AF-VIC para la prevención de la fuga anastomótica en cirugía colorrectal.

En el ámbito de la cirugía hepática, para este informe de evaluación se seleccionó una RS de calidad baja (16) en la que se recogía información de 6 estudios de cohorte retrospectivos con tamaños muestrales pequeños y de una calidad metodológica de moderada a alta que compara-

ba la efectividad y seguridad de la HIF-VIC con la HT en pacientes con tumores hepáticos. Los autores realizaron un MA del que concluyeron que la pérdida de sangre, la estancia hospitalaria y la tasa global de complicaciones postoperatorias resultaron inferiores en el grupo de pacientes con hepatectomía guiada por IF-VIC frente a los pacientes sometidos a una hepatectomía tradicional. En el caso de la estancia hospitalaria, los resultados agregados mostraron una heterogeneidad importante. No se encontraron diferencias en los datos agregados en la duración de la cirugía, transfusión sanguínea, resección R0 y tasa de recurrencia a un año (16).

Desde 2009 se han realizado estudios sobre los resultados de las HIF-VIC (18). Esta tecnología permitiría el visionado en tiempo real del área quirúrgica, la manipulación reducida de los órganos intraabdominales, la detección de la fuga biliar y una valoración de los límites de resección hepática en caso de tumor que podría mejorar el resultado oncológico. Si bien hay autores que consideran que esta tecnología podría utilizarse para definir los límites de los tumores hepáticos, detectar lesiones residuales y obtener imágenes intraoperatorias en tiempo real del área quirúrgica (19), el hecho de que en este campo de utilización del VIC también se carezca de una metodología estandarizada de uso que junto a la heterogeneidad del diseño y de la calidad metodológica de los estudios primarios hacen que el valor de la evidencia disponible sea limitado.

Qi et al. (16) no describieron con detalle el procedimiento de administración del colorante, su dosificación ni la forma de visualización y cuantificación de la imagen de fluorescencia. Informaron de la utilización en los estudios primarios de dos sistemas de imagen de fluorescencia (MIPS y PINPOINT®) que, junto con el tipo de cirugía (laparoscópica o abierta), les sirvió para plantear un análisis por subgrupos en el que no encontraron cambios en las variables resultado de duración de la cirugía, pérdida de sangre y transfusión sanguínea. Los autores no encontraron diferencias significativas en la duración de la cirugía entre los dos grupos de estudio. Al eliminar en el análisis de sensibilidad un estudio en pacientes con metástasis de cáncer colorrectal, el grupo con HIF-VIC presentó una menor duración de la cirugía con una heterogeneidad algo inferior a la del resultado agregado antes del análisis de sensibilidad. En este caso los autores argumentaron que la tipología de los pacientes (pacientes con metástasis de cáncer colorrectal) podría afectar al resultado. No se informó de muertes relacionadas con la HIF-VIC ni en los pacientes sometidos a HT. En el resto de las variables resultado, el análisis de sensibilidad confirmó la robustez de los resultados agregados (16).

Entre las limitaciones que se señalan en este estudio (16), se encuentran el pequeño número de estudios primarios incluidos, que su calidad metodológica en general fuera baja (todos eran estudios de cohortes retrospectivos con un tamaño muestral pequeño), la presencia de una heterogeneidad significativa al agregar los resultados en el MA y que salvo uno de los estudios primarios realizado en Holanda, los otros 5 provenían de países asiáticos lo que podría influir en la generalización de los resultados (16). La escasa evidencia disponible y su limitada calidad no permiten recomendar la utilización generalizada de la HIF-VIC.

En cuanto a la visualización de estructuras anatómicas mediante el VIC, se seleccionó una RS de calidad críticamente baja (17) que incluyó 7 estudios primarios de casos y controles con pequeños tamaños muestrales y un riesgo de sesgo de moderado a alto que comparaba en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica la colangiografía de fluorescencia con VIC con la colangiografía intraoperatoria estándar en la definición de la anatomía biliar extrahepática, concluyéndose tras efectuar un MA, que la CF-VIC presentaba una mejor tasa de visualización, estadísticamente significativa, del conducto hepático común que la de la CIO, sin encontrar diferencias significativas entre las dos técnicas en la visualización del conducto cístico, del conducto biliar común y de la bifurcación del cístico-biliar común. Estos resultados agregados presentaban una marcada heterogeneidad estadística (17).

En el trabajo de Lim et al. (17) se observan limitaciones comunes a otros campos de uso del VIC como son la falta de estudios clínicos aleatorizados de buena calidad metodológica (relacionada con la presencia de sesgos de selección, descripción selectiva de resultados y un tamaño muestral pequeño) que reducen el valor de la evidencia disponible, contribuyendo a la heterogeneidad de los resultados de su MA. Igualmente, la evaluación de la evidencia se ve dificultada por la ausencia de un protocolo estandarizado de administración del colorante con lo que existe gran variabilidad en la dosis y el momento de administración. También pueden influir en el resultado del procedimiento la habilidad y experiencia del equipo de cirujanos.

La simplicidad, la menor duración de la operación, la no necesidad de canulación del conducto cístico y la ausencia de exposición a radiación son a priori ventajas de la CF-VIC frente a la CIO que pueden influir en la seguridad y efectividad de cada procedimiento y en las dificultades para su realización (17). La calidad de la imagen parece subjetivamente superior en la CIO. Si bien los autores describieron las complicaciones intra y postoperatorias como similares en los dos grupos de pacientes,

mencionando que no hubo complicaciones relacionadas con la administración del VIC, la evidencia recogida por los autores sobre seguridad de la CF-VIC se ve limitada por la ausencia de información expresa sobre posibles efectos adversos derivados de la administración del colorante y no presentar datos agregados de las complicaciones recogidas (17). Otras variables descritas por los autores en las que tampoco proporcionaron datos agregados fueron la curva de aprendizaje del equipo quirúrgico, la tasa de conversión a cirugía abierta, la duración de la operación, la impresión del cirujano de la facilidad para realizar la colecistectomía, la estancia hospitalaria y el coste de la realización de un procedimiento u otro (17). Lim et al. (17) no realizaron un análisis de sensibilidad en el que se tuviera en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios al interpretar los resultados. En los estudios primarios seleccionados no se informa de mortalidad relacionada con los procedimientos analizados (17).

En este momento no se puede recomendar un uso clínico generalizado de la CF-VIC a la vista de la escasez y baja calidad de la evidencia disponible.

Esta revisión de revisiones presenta una serie de limitaciones. Las 4 revisiones incluidas son de una calidad baja o críticamente baja (10, 15-17), según la herramienta AMSTAR2. Se han examinado RS y MA de escenarios clínicos como la fuga anastomótica en cirugía colorrectal, la efectividad de la hepatectomía en tumores hepáticos y la identificación de estructuras anatómicas con potencial riesgo de lesión como la colangiografía mediante imagen de fluorescencia en colecistectomías, pero no se ha encontrado evidencia para valorar otras situaciones clínicas en las que el uso del VIC puede ser de interés, como la identificación de tumores digestivos, la linfadenectomía, el ganglio centinela y el mapeo linfático, por lo que este informe no abarca la totalidad de ámbitos en los que se está estudiando la seguridad y efectividad del VIC en cirugía colorrectal y hepatobiliopancreática. Asimismo, tampoco se ha encontrado evidencia sobre el coste-efectividad de la aplicación de esta tecnología ni sobre la repercusión que su implantación generalizada tendría sobre la organización y funcionamiento de los servicios quirúrgicos. Todos estos factores limitan la obtención de conclusiones sólidas y la fortaleza de las posibles recomendaciones.

Este informe reconoce la enorme dificultad que supone estandarizar el procedimiento de aplicación del VIC en las diferentes situaciones clínicas en las que se está estudiando su seguridad y efectividad y el trabajo que supone para los investigadores y equipos quirúrgicos implicados en este campo el diseño y realización de estudios de alta calidad metodológica.

6. Conclusiones

Se ha realizado una revisión sistemática de revisiones sistemáticas de la literatura científica disponible, sobre la efectividad y la seguridad de la utilización del VIC mediante SIF en pacientes tanto oncológicos como no oncológicos sometidos a cirugía colorrectal y hepatobiliopancreática que precisen resección.

La heterogeneidad metodológica y de calidad en los estudios primarios, la amplia variedad clínica de los pacientes, los tamaños muestrales pequeños, la gran diversidad de las variables resultado de seguridad y efectividad descritas por los investigadores, la gran variedad de los dispositivos de fluorescencia empleados, la ausencia de protocolos estandarizados de aplicación del colorante, la dosificación, el empleo simultáneo con otros colorantes o tecnologías, y la evaluación generalmente subjetiva de la imagen de fluorescencia por parte del cirujano, introducen multitud de fuentes de sesgo que dificultan la interpretación de los resultados y limitan el establecimiento de recomendaciones sólidas para la utilización generalizada del VIC mediante SIF. La baja calidad de las revisiones sistemáticas seleccionadas para este informe y la ausencia de datos sólidos sobre seguridad del procedimiento de aplicación del colorante, implican un elevado riesgo de sesgo que no permite considerar la evidencia disponible como suficiente para adoptar una conclusión sobre la seguridad y eficacia de la utilización del VIC mediante SIF en escenarios clínicos de resección en pacientes sometidos a cirugía colorrectal y hepatobiliopancreática.

Para evaluar la efectividad y la seguridad de la utilización del VIC mediante SIF se necesitan ECAs controlados con placebo de mayor calidad, multicéntricos y con mayores tamaños muestrales.

La escasa evidencia disponible y su limitada calidad no permiten recomendar el empleo generalizado de la AF-VIC para la prevención de la fuga anastomótica en cirugía colorrectal.

La escasa evidencia disponible y su limitada calidad no permiten recomendar la utilización generalizada en cirugía hepática de la HIF-VIC.

La escasa evidencia disponible y su limitada calidad no permiten recomendar un uso clínico generalizado en cirugía biliar de la CF-VIC.

No se ha encontrado evidencia de la seguridad y efectividad del VIC en escenarios clínicos como la identificación de tumores, la linfadenectomía, el ganglio centinela y el mapeo linfático en cirugía colorrectal y hepatobiliopancreática.

No se ha encontrado evidencia sobre el coste-efectividad del uso del VIC mediante SIF ni de las repercusiones de su implantación generalizada en la organización y funcionamiento de los servicios quirúrgicos que atiendan a pacientes para cirugía colorrectal o hepatobiliopancreática.

La enorme dificultad que supone estandarizar el protocolo de aplicación del VIC mediante SIF en las diferentes situaciones clínicas en las que se está estudiando su seguridad y efectividad, así como los problemas en el diseño y realización de estudios de calidad, aconsejan establecer mecanismos que faciliten la obtención de un protocolo riguroso y aceptado por los actores implicados en este dinámico campo en el que se aúnan la investigación aplicada y la epidemiología clínica.

7. Referencias bibliográficas

1. Domínguez, E, Barreiro, M, s Montero Zorrilla, C Ortín Navarro M. Test del verde de indocianina: ¿es realmente útil en cirugía de colon y recto?. Archivos de coloproctología. 2020;3(2):6-40.
2. Yeung, Trevor M. Fluorescence imaging in colorectal surgery. Surgic Endosc..2021;35(9):4956-4963.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS. Accesible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/82368/82368_ft.pdf [último acceso el 25/05/2021]
4. REDECAN. Red Española de Registros de Cáncer. Accesible en: <https://redecan.org/redecan.org/es/index.html> [último acceso el 25/05/21].
5. Instituto Nacional de Estadística (INE). Estadística de defunciones según causa de muerte. Accesible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=enlaces&i-dp=1254735573175 [último acceso el 25/05/21].
6. Frasson M, Flor-Lorente B, Ramos Rodríguez JL, Granero-Castro P, Hervás D, Alvarez Rico MA et al. ANACO Study Group. Risk factors for anastomotic leak after colon resection for cancer: multivariate analysis and nomogram from a multicentric, prospective, national study with 3193 Patients. Ann Surg. 2015; 262(2): 321-330.
7. Platell C, Barwood N, Dorfmann G, Makin GI. The incidence of anastomotic leaks in patients undergoing colorectal surgery. Colorectal Dis. 2006; 9(1): 71-79.
8. Phitayakorn R, Delaney CP, Reynolds HL, Champagne BJ, Heriot AG, Neary P, et al. Standardized algorithms for management of anastomotic leaks and related abdominal and pelvic abscesses after colorectal surgery. World J Surg 2008; 32(6): 1147-1156.
9. McDermott FD, Heeney A, Kelly ME, Steele RJ, Carlson GL, Winter DC. Systematic review of preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for colorectal anastomotic leaks. Br J Surg. 2015;102(5):462-479.

10. Trastulli S, Munzi G, Desiderio J, Cirocchi R, Rossi M, Parisi A. Indocyanine green fluorescence angiography versus standard intraoperative methods for prevention of anastomotic leak in colorectal surgery: meta-analysis. *Br J Surg.* 2021 Apr 30;108(4):359-372. doi: 10.1093/bjs/znaa139. PMID: 33778848.
11. Alius, C, Tudor C, Dumitru Badiu C, Dascalu AN, Gabriel Smarandache C, Dan Sabau A, et al. Indocyanine Green-Enhanced Colorectal Surgery—between Being Superfluous and Being a Game-Changer. *Diagnostics.*2020; 10(10): 742.
12. Puñal-Rioboo J, Baños-Alvarez E, Varela-Lerma L, Castillo-Muñoz MA, Atienza-Merino G, Ubago-Perez R, et al. Grupo de trabajo de la Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico avalia-t, editor. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS; 2016.
13. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017; 358: j4008.
14. AMSTAR2. Disponible en:(<https://amstar.ca/Amstar-2.php> [último acceso el 25/05/2021]
15. Zhang W, Che X. Effect of indocyanine green fluorescence angiography on preventing anastomotic leakage after colorectal surgery: a meta-analysis. *Surg Today.* 2021; 51(9):1415–1428.
16. Qi C, Zhang H, Chen Y, et al.. Effectiveness and safety of indocyanine green fluorescence imaging-guided hepatectomy for liver tumors: a systematic review and first meta-analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2019; 28:346–353.
17. Lim SH, Tan HTA, Shelat VG. Comparison of indocyanine green dye fluorescent cholangiography with intra-operative cholangiography in laparoscopic cholecystectomy: a meta-analysis. *Surg Endosc.* 2021;35:1511–1520.
18. Ishizawa, N, Fukushima, J, Shibahara, K, Masuda, S, Tamura, T, Aoki, et al., Real time identification of liver cancers by using indocyanine green fluorescent imaging, *Cancer.*2009; 115(11):2491–2504.

19. Morales-Conde, S., Licardie, E., Alarcón, I., & Balla, A. (2022). Guía de uso e indicaciones de la fluorescencia con verde de indocianina (ICG) en cirugía general: recomendaciones basadas en la revisión descriptiva de la literatura y el análisis de la experiencia. *Cirugía Española*. Disponible en <https://www.elsevier.es/es-revista-cirurgia-espanola-36-articulo-guia-uso-e-indicaciones-fluorescencia-S0009739X21003778>

8. Anexos

ANEXO 1. Estrategia de Búsqueda

Medline (Ovid) (fecha de búsqueda: de 1946 a 9 de junio de 2021)		
Nº	Pregunta	Resultados
1	Indocyanine Green/	8276
2	(indocyanine adj2 green).ti,ab,kw.	11663
3	Wofaverdin.ti,ab,kw.	19
4	Vophaverdin.ti,ab,kw.	1
5	Ujoveridin.ti,ab,kw.	0
6	Vofaverdin.ti,ab,kw.	7
7	Cardio-Green.ti,ab,kw.	38
8	(Cardio adj2 Green).ti,ab,kw.	37
9	CardioGreen.ti,ab,kw.	83
10	(fluoresce* adj2 (angiograph or dye or Imaging)).ti,ab,kw.	34174
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	46160
12	Colon/	61845
13	Rectum/	40935
14	Liver/	441445
15	Pancreas/	70041
16	Bile Ducts/	15636

Medline (Ovid)
(fecha de búsqueda: de 1946 a 9 de junio de 2021)

17	Colorectal Neoplasms/	93093
18	Pancreatic Neoplasms/	76931
19	colon.ti,ab,kw.	173532
20	colorectal.ti,ab,kw.	159301
21	rectum.ti,ab,kw.	39785
22	liver.ti,ab,kw.	839568
23	hepatic.ti,ab,kw.	306357
24	pancrea*.ti,ab,kw.	301998
25	(bile adj2 duct).ti,ab,kw.	39399
26	Biliary.ti,ab,kw.	86003
27	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26	1741162
28	Laparoscopy/	90778
29	Surgical Oncology/	514
30	Anastomosis, Surgical/	32250
31	"Margins of Excision"/	3034
32	Biliary Tract Surgical Procedures/	4129
33	surgery.ti,ab,kw.	1214386
34	laparoscopic.ti,ab,kw.	114443

Medline (Ovid) (fecha de búsqueda: de 1946 a 9 de junio de 2021)		
35	resection.ti,ab,kw.	302350
36	colectom*.ti,ab,kw.	12933
37	Hepatectom*.ti,ab,kw.	24047
38	cholecystectom*.ti,ab,kw.	30734
39	Anastomos?s.ti,ab,kw.	71176
40	(excision adj3 margin?).ti,ab,kw.	2176
41	(Surg* adj3 magin?).ti,ab,kw.	0
42	28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41	1549701
43	11 and 27 and 42	1596
44	limit 43 to humans	1117
45	limit 44 to (meta analysis or "systematic review")	26

EMBASE (fecha de realización: hasta 9 de junio de 2021)		
Nº	Pregunta	Resultados
1	'indocyanine green'/exp	15533
2	(indocyanine NEAR/2 green):ti,ab,kw	15917
3	wofaverdin:ti,ab,kw	27
4	vophaverdin:ti,ab,kw	1
5	ujoveridin:ti,ab,kw	0
6	vofaverdin:ti,ab,kw	10

EMBASE (fecha de realización: hasta 9 de junio de 2021)		
Nº	Pregunta	Resultados
7	'cardio green':ti,ab,kw	73
8	(cardio NEAR/2 green):ti,ab,kw	73
9	cardiogreen:ti,ab,k	142
10	(fluoresce* NEAR/2 (angiograph OR dye OR imaging)):ti,a-b,kw	43020
11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	60357
12	'colon'/exp	99342
13	'rectum'/exp	50257
14	'liver'/exp	747272
15	'pancreas'/exp	130763
16	'bile duct'/exp	87003
17	colon:ti,ab,kw	265886
18	liver:ti,ab,kw	1239252
19	rectum:ti,ab,kw	68098
20	pancrea*:ti,ab,kw	447591
21	(bile NEAR/2 duct):ti,ab,kw	62303
22	biliary:ti,ab,kw	135731
23	'colorectal tumor'/exp	32660
24	'pancreas tumor'/exp	165837
25	colorectal:ti,ab,kw	248731
26	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	2444220

EMBASE (fecha de realización: hasta 9 de junio de 2021)		
N°	Pregunta	Resultados
27	surgery:ti,ab,kw	1839748
28	laparoscopic:ti,ab,kw	189287
29	resection:ti,ab,kw	470581
30	colectom*:ti,ab,kw	23346
31	hepatectom*:ti,ab,kw	36191
32	cholecystectom*:ti,ab,kw	44991
33	'laparoscopic surgery'/exp	88360
34	'surgical oncology'/exp	1546
35	'anastomosis'/exp	265992
36	'surgical margin'/exp	15158
37	'biliary tract surgery'/exp	88939
38	(surg* NEAR/3 oncolog*):ti,ab,kw	24942
39	anastomos?s:ti,ab,kw	112666
40	(excision NEAR/3 margin):ti,ab,kw	1399
41	(surg* NEAR/3 margin?):ti,ab,kw	16029
42	#27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 O	2484419
43	#11 AND #26 AND #42	2976
44	#11 AND #26 AND #42 AND [humans]/lim AND ([systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	64

ANEXO 2. Referencias de estudios excluidos

	Estudio	Motivo de exclusión
1	Alius, C., et al. (2020). "Indocyanine green-enhanced colorectal surgery: between being superfluous and being a game-changer." <i>Diagnostics</i> 10(10).	Revisión narrativa
2	Ankersmit, M., et al. (2019). "Near-infrared fluorescence imaging for sentinel lymph node identification in colon cancer: a prospective single-center study and systematic review with meta-analysis." <i>Techniques in coloproctology</i> 23(12): 1113-1126.	Además del VIC se evalúa otro colorante: IRDye800CW combinado o no con "blue dye" (azul de metileno, azul patente y azul de isosulfán).
3	Arezzo, A., et al. (2020). "Intraoperative use of fluorescence with indocyanine green reduces anastomotic leak rates in rectal cancer surgery: an individual participant data analysis." <i>Surgical endoscopy</i> 34(10): 4281-4290.	Los estudios primarios incluidos se recogen en revisiones posteriores.
4	Chan, D. K. H., et al. (2020). "Indocyanine green fluorescence angiography decreases the risk of colorectal anastomotic leakage: Systematic review and meta-analysis." <i>Surgery</i> 168(6): 1128-1137.	Los estudios primarios incluidos se recogen en revisiones posteriores.
5	Dip, F., et al. (2021). "Does near-infrared fluorescent cholangiography with indocyanine green reduce bile duct injuries and conversions to open surgery during laparoscopic or robotic cholecystectomy? — A meta-analysis." <i>Surgery (United States)</i> 169(4): 859-867.	La estrategia de búsqueda se inicia en 2013 y se realiza en una única base de datos (PUBMED). En los estudios que no emplearon el VIC no se concreta el tipo de intervención realizada.
6	Kryzauskas, M., et al. (2020). "Intraoperative testing of colorectal anastomosis and the incidence of anastomotic leak: A meta-analysis." <i>Medicine</i> 99(47): e23135.	Incluye estudios primarios recogidos en revisiones posteriores. En cuanto a la anastomosis, se valoran su integridad y perfusión, considerando para la comprobación de la perfusión diversos estudios en los que al empleo del VIC se añade también un test de aire.

	Estudio	Motivo de exclusión
7	Li, Z., et al. (2020). "Meta-Analysis on the Efficacy of Indocyanine Green Fluorescence Angiography for Reduction of Anastomotic Leakage After Rectal Cancer Surgery." <i>The American Surgeon</i> , 87(12), 1910-1919.	Los estudios primarios incluidos se recogen en revisiones posteriores.
8	Lin, J., et al. (2021). "The efficacy of intraoperative ICG fluorescence angiography on anastomotic leak after resection for colorectal cancer: a meta-analysis." <i>International journal of colorectal disease</i> 36(1): 27-39.	Los estudios primarios incluidos se recogen en revisiones posteriores.
9	Liu, D., et al. (2021). "Does intraoperative indocyanine green fluorescence angiography decrease the incidence of anastomotic leakage in colorectal surgery? A systematic review and meta-analysis." <i>International journal of colorectal disease</i> 36(1): 57-66.	Los estudios primarios incluidos se recogen en revisiones posteriores.
10	Liu, Y., et al. (2021). "Meta-analysis of Indocyanine Green Fluorescence Imaging-guided Laparoscopic Hepatectomy." <i>Photodiagnosis and photodynamic therapy</i> : 102354.	Se agregan resultados de pacientes oncológicos y no oncológicos sin indicar su distribución. Varios de los estudios primarios ya recogidos en otra revisión específica sobre pacientes oncológicos.
11	Mok, H. T., et al. (2020). "Indocyanine green fluorescent imaging on anastomotic leakage in colectomies: a network meta-analysis and systematic review." <i>International journal of colorectal disease</i> 35(12): 2365-2369.	Los estudios primarios incluidos se recogen en revisiones posteriores.
12	Pampiglione, T. and M. Chand (2021). "Enhancing colorectal anastomotic safety with indocyanine green fluorescence angiography: An update." <i>Surgical Oncology</i> .	Revisión narrativa.
13	Purich, K., et al. (2020). "Intraoperative fluorescence imaging with indocyanine green in hepatic resection for malignancy: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies." <i>Surgical endoscopy</i> 34(7): 2891-2903.	Revisión narrativa de 21 estudios de los que se incluyen 7 en un metaanálisis (con diversos estudios primarios recogidos en revisiones posteriores). Algunos de los estudios del metaanálisis añaden en la intervención al empleo del VIC el uso concomitante de ecografía intraoperatoria.

	Estudio	Motivo de exclusión
14	Qiao, L. (2020). "Sentinel lymph node mapping for metastasis detection in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis." <i>Revista Espanola de Enfermedades Digestivas</i> 112(9): 722-730.	Estrategia de búsqueda inadecuada: interviene un único revisor; agrega resultados de diferentes colorantes además del VIC.
15	van den Bos, J., et al. (2018). "Near-Infrared Fluorescence Imaging for Real-Time Intraoperative Guidance in Anastomotic Colorectal Surgery: A Systematic Review of Literature." <i>Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques. Part A</i> 28(2): 157-167.	Los estudios primarios incluidos se recogen en revisiones posteriores.
16	Villegas-Tovar, E., et al. (2020). "Performance of Indocyanine green for sentinel lymph node mapping and lymph node metastasis in colorectal cancer: a diagnostic test accuracy meta-analysis." <i>Surgical endoscopy</i> 34(3): 1035-1047.	Se evalúan otros colorantes además del VIC: azul de metileno y azul de isosulfán. Diversos estudios no aclaran la técnica de referencia "gold-standard". Un estudio evalúa también pacientes con cáncer gástrico.
17	Yao, S., et al. (2020). "Precise right hemihepatectomy for the treatment of hepatocellular carcinoma guided by fusion ICG fluorescence imaging." <i>Journal of Cancer</i> 11(9): 2465-2475.	Se evalúa una serie de casos propia de pacientes sometidos a cirugía por hepatocarcinoma con y sin utilización del VIC, que posteriormente se incluye en un meta-análisis junto con diversos estudios de los cuales varios están redactados en chino. Un estudio incluido en el meta-análisis compara el uso del VIC frente a otra intervención en la que no se emplea el VIC o bien se utiliza ecografía intraoperatoria.

ANEXO 3. Características de las revisiones incluidas

REFERENCIA	TRASTULLI et al. 2020, Italia	ZHANG et al. 2020, China.
TÍTULO	Indocyanine green fluorescence angiography versus standard intraoperative methods for prevention of anastomotic leak in colorectal surgery: meta-analysis	Effect of indocyanine green fluorescence angiography on preventing anastomotic leakage after colorectal surgery: a meta-analysis

REFERENCIA	TRASTULLI et al. 2020, Italia	ZHANG et al. 2020, China.
Tipo de estudio	Revisión sistemática y metaanálisis	Revisión sistemática y Metaanálisis
Objetivo	Evaluar los beneficios e inconvenientes de la angiografía de fluorescencia con VIC (AF-VIC) para la prevención de la fuga de anastomosis (FA) en cirugía colorrectal realizada tanto para enfermedades benignas como malignas.	Evaluar el efecto de la angiografía de fluorescencia con VIC en la reducción de Fuga anastomótica (FA) tras la cirugía colorrectal
Criterios de Inclusión	ECA y estudios observacionales (independientemente del tamaño de la muestra o del cegamiento) escritos en inglés que incluyeran pacientes adultos (de 18 años o más) sometidos a cirugía colorrectal (definida como un procedimiento quirúrgico que implique la resección del colon y/o el recto) por cáncer o enfermedad benigna, con independencia de la técnica quirúrgica (incluyendo cirugía robótica). Estudios con grupo de comparación en el que se utilizasen métodos intraoperatorios estándar (MIE) para valorar la anastomosis.	Estudios randomizados controlados prospectivos y retrospectivos y estudios no controlados Pacientes de cualquier edad con anastomosis colorrectal o resección rectal evaluada por fluorescencia con VIC Tamaño de la muestra y Tiempo de seguimiento ilimitado No hay limitación del idioma Estudios en humanos
Criterios de Exclusión	Estudios en que se comparase el VIC con métodos diferentes a los considerados MIE como por ejemplo evaluar otro colorante, técnicas de ultrasonido Doppler, tensión tisular de oxígeno / tonometría o técnicas de espectroscopia de oxígeno. Estudios que no indicasen la tasa de fuga anastomótica en los dos grupos de estudio	Estudios republicados, no publicados, y estudios con información incompleta o datos inválidos Estudios de casos y experimentación con animales
DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS		
Nº de estudios incluidos/ tipo de estudios	25 estudios (2 ECAS; 23 estudios observacionales no aleatorizados).	29 estudios 22 controlados (2 ECAs) y 7 estudios no controlados

REFERENCIA	TRASTULLI et al. 2020, Italia	ZHANG et al. 2020, China.
Calidad de estudios incluidos	<p>ECAs: evaluada según la escala Jadad, los dos tuvieron buena calidad metodológica. Según la herramienta Cochrane Collaboration para el riesgo de sesgo, tuvieron un riesgo global de sesgo bajo.</p> <p>Estudios observacionales no aleatorizados: evaluada según la herramienta MINORS, todos tuvieron buena calidad (6 estudios con calidad intermedia y 17 con calidad alta)</p>	<p>Una limitación importante en la evaluación de la perfusión anastomótica de fluorescencia con VIC es que requiere la evaluación subjetiva de los cirujanos. Y puede estar afectada por la dosis, el tiempo de administración y la distancia entre el endoscopio, la heterogeneidad entre los pacientes la tensión arterial, función hepática, y IMC.</p> <p>La mayoría de los estudios incluidos fueron retrospectivos, heterogéneos y con pequeños tamaños muestrales. Muchos estudios están en la curva de aprendizaje y precisan experiencia del cirujano. El procedimiento no estaba estandarizado. La definición de perfusión preoperatorio adecuada o inadecuada no estaba clara.</p> <p>La evaluación e la calidad de los estudios de cohortes se basó en la escala de Newcastle- Otawa (NOS), alcanzando la mayoría una media de 7-8, excepto dos con una calificación de 6.</p>
Descripción población de los estudios incluidos	3.307 pacientes en el grupo de intervención AF-VIC y 4.428 en el grupo de MIE. Se informa de variables demográficas (edad, sexo) y de la enfermedad y técnica quirúrgica	Un total de 6.312 participantes, 5.876 en estudios controlados y 436 en estudios no controlados. Los estudios controlados incluyeron 2.354 pacientes en el grupo VIC y 3.522 en el grupo no VIC
CARACTERÍSTICAS INTERVENCIÓN Y COMPARADOR		
Intervención	Angiografía de fluorescencia con VIC (AF-VIC) con independencia de la instrumentación y del método usado para medir la intensidad de la fluorescencia.	Angiografía de fluoresceína con VIC en cirugía colorrectal
Comparador	Métodos intraoperatorios estándar (MIE) para valorar la anastomosis como el color de la pared intestinal, peristalsis visible, sangrado de las arterias marginales después de transección intestinal y la detección de pulso de la arteria mesentérica	Angiografía sin VIC en cirugía colorrectal

REFERENCIA	TRASTULLI et al. 2020, Italia	ZHANG et al. 2020, China.
Medidas de resultados	<p>Se expresaron en forma de OR, diferencia de riesgos y diferencia de medias (DM), con sus intervalos de confianza al 95%, basado en un análisis por intención de tratar. Se estimó el NNTB, el número necesario a tratar para un beneficio adicional como el número de pacientes que necesitaron ser evaluados con el uso de AF-VIC en lugar de MIE para evitar una FA adicional.</p> <p>Resultado primario: tasa de fuga anastomótica (con independencia del grado)</p> <p>Resultados secundarios: grado de FA (según criterios del International Study Group of Rectal Cancer); duración de la cirugía (minutos), días de estancia hospitalaria.</p>	<p>Resultado primario: tasa de FA</p> <p>Resultados secundarios: tasa de modificación quirúrgica, tasa de complicaciones, complicaciones severas, infección de la herida, neumonía postoperatoria, retención urinaria, sangrado postoperatorio, mortalidad postoperatoria, tasa de readmisión, y tasa de reintervención.</p> <p>La tasa de general de complicaciones, la tasa de complicaciones graves y la tasa de reintervención en grupo de angiografía de fluoresceína con VIC fueron significativamente más bajas que en grupo sin VIC (RR=0,79)</p> <p>La tasa de íleo postoperatorio fue significativamente mayor en el grupo con VIC que en el grupo sin VIC (RR=1,65)</p>
Resultados	<p>El uso de la angiografía por fluorescencia ICG intraoperatoria se relacionó con una reducción significativa de las fugas anastomóticas de todos los grados (OR 0,39 (95% IC 0,31 a 0,49), $P<0,001$; número necesario a tratar para un resultado beneficioso adicional (NNTB) 23) y de la duración de la estancia hospitalaria (DM 0,72 (95% IC. 1,22 a 0,21) días, $P=0,006$). Se demostró una incidencia significativamente menor de fuga anastomótica de grado A (OR 0,33 (0,18 a 0,60), $P<0,001$), grado B (OR 0,58 (0,35 a 0,97), $P=0,04$) y grado C (OR 0,59 (0,38 a 0,92), $P=0,02$) a favor de la AF-VIC. Para la resección rectal baja o ultrabaja la probabilidad de desarrollar una fuga anastomótica fue de 0,32 (0,23 a 0,45) ($P<0,001$; NNTB 14). No hubo diferencias en la duración de la cirugía ni eventos adversos relacionados con la inyección fluorescente de ICG.</p>	<p>La angiografía de fluoresceína con VIC redujo significativamente la tasa de FA tras la cirugía colorrectal (RR=0,39 IC95%: 0,30-0,50; $p<0,00001$).</p> <p>Los pacientes cuya línea de resección se cambió según la angiografía de fluoresceína con Vic presentaron una tasa de FA más alta (OR=5,37)</p>

REFERENCIA	TRASTULLI et al. 2020, Italia	ZHANG et al. 2020, China.
CONCLUSIONES	El uso de la AF-VIC en lugar de los MIE para evaluar la perfusión sanguínea de la anastomosis en la cirugía colorrectal supone a una reducción significativa de las FA y de la necesidad de reintervención quirúrgica por FA, especialmente en pacientes con resecciones rectales bajas o ultrabajas	La angiografía de fluoresceína con VIC parece reducir la tasa postoperatoria de FA en cirugía de cáncer colorrectal. Sin embargo la tasa postquirúrgica de FA al cambiar la línea anastomótica en pacientes con VIC muestra perfusión insuficiente. La angiografía de fluoresceína con VIC puede identificar pacientes con alto riesgo de FA y facilitar estrategias preventivas. Y puede reducir la tasa de complicaciones y de reintervenciones, pero causa algunos efectos adversos. La efectividad y la seguridad necesitan mayor verificación y ensayos aleatorios controlados con placebo de mayor calidad
Conflictos de interés	Sin conflicto	Los autores declaran NO conflictos de interés No se informa si existen conflictos de interés por parte de los autores de los estudios revisados
Calidad AMSTAR	Baja	Baja
REFERENCIA	Qi, Chi, et al. 2019. China	Lim, S.H., et al. 2021. Singapur.
TÍTULO	Effectiveness and safety of indocyanine green fluorescence imaging-guided hepatectomy for liver tumors: A systematic review and first meta-analysis	Comparison of indocyanine green dye fluorescent cholangiography with intra-operative cholangiography in laparoscopic cholecystectomy: a meta-analysis
Tipo de estudio	Revisión sistemática y metaanálisis	Revisión sistemática y metaanálisis
Objetivo	La capacidad de fluorescencia del VIC se puede utilizar en cirugía hepática para detectar lesiones microscópicas y para la navegación en tiempo real en hepatectomía anatómica. Evaluar la efectividad y seguridad de la hepatectomía guiada con imágenes de fluorescencia con VIC (verde indocianina) en tumores de hígado.	El objetivo primario de este metaanálisis es comparar la colangiografía de fluorescencia con el verde de indocianina (CF-VIC) con la colangiografía intraoperatoria (CIO) en la definición de la anatomía biliar extrahepática en cirugía de acceso mínimo (colecistectomías).

REFERENCIA	Qi, Chi, et al. 2019. China	Lim, S.H., et al. 2021. Singapur.
Criterios de Inclusión	Pacientes de cualquier sexo, edad, raza o nacionalidad sometidos a hepatectomías por tumor hepático.	Estudios republicados, no publicados, y estudios con información incompleta o datos inválidos. Estudios de casos y experimentación con animales.
Criterios de Exclusión	Estudios sin grupo control, series de casos, resúmenes (abstracts), comunicaciones a congresos o experimentos. Estudios en los que el texto completo no estuviera disponible y la información del abstract fuera insuficiente.	Se excluyeron estudios con menos de 20 pacientes. Se excluyeron casos clínicos, editoriales, comunicaciones a congresos, artículos de revisión, series de casos, revisiones sistemáticas, estudios en población pediátrica (≤ 18 años de edad), y estudios de oncología biliar. Se excluyeron también estudios que no informasen de las tasas de visualización de la anatomía biliar.
DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS		
Nº de estudios incluidos/tipo de estudios	6 estudios de cohortes retrospectivos.	7 estudios: 6 de casos y controles y 1 caso y controles aleatorizado.
Calidad de estudios incluidos	Evaluada con la escala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) para estudios no aleatorizados. Con una puntuación máxima de 9, se consideró que los estudios con puntuaciones >5 tenían calidad alta. La valoración global fue de una calidad moderada a alta.	Evaluada con la herramienta Cochrane ROBINS-I (Risk of Bias in Non-Randomized Studies of Interventions) para estudios no aleatorizados. El riesgo de sesgo se consideró moderado en 5 de los 7 estudios y serio en los otros 2 (debido a un sesgo de selección).
Descripción población de los estudios incluidos	587 pacientes sometidos a hepatectomía por tumores de hígado: 208 en el grupo de hepatectomía guiada con fluorescencia y 379 en el grupo de hepatectomía tradicional. Se informa sobre la edad (se comprueba que los 6 estudios incluidos no incluyeron pacientes <18) pero no sobre el sexo.	481 pacientes entre los 7 estudios. 2 estudios incluyeron diferentes pacientes en cada brazo del estudio. En los otros 5 estudios, los pacientes actuaron como su propio control, de modo que finalmente en cada grupo de pacientes (intervención con CF-VIC y CIO) se evaluaron 377 pacientes. Se informó de datos demográficos (edad y sexo), el IMC (índice de masa corporal), indicación de la cirugía, media de la duración de la operación, sistema de cámara, dosis de VIC y momento de la administración del VIC.
CARACTERÍSTICAS INTERVENCIÓN Y COMPARADOR		
Intervención	Hepatectomía guiada con imágenes de fluorescencia con VIC.	Colangiografía de fluorescencia con el verde de indocianina (CF-VIC).

REFERENCIA	Qi, Chi, et al. 2019. China	Lim, S.H., et al. 2021. Singapur.
Comparador	Hepatectomía tradicional.	Colangiografía intraoperatoria. 1 estudio incluía una comparación adicional con un sistema de visualización de realidad virtual aumentada
Medidas de resultados	<p>Los tamaños de efecto calculados en cada estudio (diferencia de tasas o diferencia de medias según fueran variables categóricas o continuas, respectivamente) y sus IC al 95% se combinaron para calcular un valor agregado según un modelo de efectos fijos (si la heterogeneidad no era importante o bien moderada) o de efectos aleatorios (si la heterogeneidad >75%). Se utilizó el programa Cochrane Review Manager (Revman; versión 5.1). Se realizó un análisis de sensibilidad para evaluar el efecto de la retirada secuencial de cada estudio sobre el cálculo de la estimación conjunta. Se evaluó el sesgo de publicación mediante gráficos de embudo. Se realizó análisis de subgrupos (para valorar si estos factores afectaban a las conclusiones) cuando fue factible respecto al estadio del cáncer, el tipo de cirugía, el tipo de tumor primario y de resección, comorbilidades, función hepática pre y post cirugía, grado de fibrosis y el sistema de imagen utilizado.</p> <p>Las variables resultado primarias fueron: duración de la cirugía (minutos), pérdida de sangre (mililitros), transfusión de sangre, estancia hospitalaria (días), resección R0 (márgenes negativos), complicaciones postoperatorias, mortalidad postoperatoria y tasa de recurrencia a 1 año.</p>	<p>Las variables resultado primarias fueron el porcentaje de visualización del conducto cístico (CC), del conducto biliar común (CBC) o colédoco, de la bifurcación CC-CBC y del conducto hepático común (CHC). Las variables resultado secundarias fueron la media de la duración de la cirugía, tiempo empleado en la CF-VIC comparado con la CIO, incapacidad de obtener un colangiograma, conversión a cirugía abierta, complicaciones intra y post operatorias, duración media de la estancia hospitalaria, evaluación subjetiva de la calidad de la imagen, facilidad de realización del procedimiento informada por el cirujano, curva de aprendizaje de la CF-VIC, y coste de la CF-VIC frente a la CIO.</p> <p>Las variables resultado ponderadas se analizaron según un modelo de efectos aleatorios con IC al 95% mediante el programa Revman versión 5.3. Se calcularon OR con IC al 95% para variables dicotómicas y diferencias de medias ponderadas con IC al 95% para variables continuas. La heterogeneidad entre estudios se analizó con el estadístico I^2. Un $I^2 > 50\%$ sugería heterogeneidad considerable. Cuando el I^2 superaba el 50% con una $p < 0,05$, se empleaba un modelo de efectos aleatorios. Si el $I^2 < 50\%$ se empleó un modelo de efectos fijos. La incapacidad para realizar la CF-VIC o la CIO, debido a problemas técnicos, no excluía del cálculo y se analizó como incapacidad para visualizar las estructuras biliares.</p>

REFERENCIA	Qi, Chi, et al. 2019. China	Lim, S.H., et al. 2021. Singapur.
Resultados	<p>La duración de la cirugía (diferencia de medias, DM=-5,45; IC 95% = -78,85- -32,05), la pérdida de sangre (DM=12,99; IC 95%=12,00-13,97), la estancia hospitalaria (diferencia de tasas, DT = -12,61; IC 95% = -15,06- -10,17), y las complicaciones postoperatorias (DT = -0,07; IC 95% = -0,12- -0,01) fueron inferiores en el grupo de intervención con hepatectomía guiada por fluorescencia con VIC respecto al grupo con hepatectomía tradicional. No se encontraron diferencias en cuanto a transfusión de sangre, resección R0 o la tasa de recurrencia a 1 un año. No se observó mortalidad perioperatoria en ninguno de los grupos.</p>	<p>5 estudios que incluyeron 275 pacientes indicaron mayor tasa de visualización del conducto cístico (RR = 0,90, p = 0,12, IC 95% 0,79-1,03, I²= 74%) y del conducto colédoco (RR = 0,82, p = 0,09, IC 95% 0,65-1,03, I²= 87%) con la CF-VIC. 4 estudios que abarcaron 223 pacientes informaron de mayor tasa de visualización de la bifurcación del conducto cístico-colédoco con la CF-VIC comparada con la CIO (RR = 0,68, p = 0,06, IC 95% = 0,45-1,02, I²= 94%). 4 estudios que comprendía 210 pacientes informaron de mayor tasa de visualización del conducto hepático común con la CF-VIC comparada con la CIO (RR = 0,58, p = 0,03, IC 95% 0,35-0,93, I²= 91%).</p>
CONCLUSIONES	<p>La aplicación de tecnología de imagen por fluorescencia con VIC para diagnosticar y tratar los tumores de hígado puede reducir efectivamente la duración de la cirugía, la pérdida de sangre, la estancia hospitalaria y la incidencia complicaciones postoperatorias. Sin embargo, considerando la heterogeneidad clínica y metodológica entre los estudios seleccionados, se necesitan estudios controlados aleatorizados multicéntricos con tamaños muestrales grandes.</p>	<p>La CF-VIC es segura y proporciona una visualización similar del conducto cístico, del conducto biliar común y de la bifurcación cístico-colédoco en comparación con la CIO. La CF-VIC proporciona una mejor visualización del conducto hepático común en comparación con la CIO. La CF-VIC es útil en el contexto de una colecistitis aguda con conducto cístico no patente. La CIO presenta fallos cuando no se consigue la canulación, pero las imágenes obtenidas en la CIO son superiores. La CF-VIC es inadecuada para la visualización del árbol biliar intrahepático. Tanto la CIO como la CF-VIC pueden tener su lugar en la colecistectomía de acceso mínimo.</p>

REFERENCIA	Qi, Chi, et al. 2019. China	Lim, S.H., et al. 2021. Singapur.
Conflictos de interés	Los autores no declaran conflictos de interés. El estudio recibió las siguientes ayudas de entidades chinas: la fundación <i>Scientific and Technological Strategic Cooperation Foundation, People's Government of Luzhou City, China</i> (número 2017LZXNYD-J07), el plan de 2017 <i>Fourth Batch of Provincial Science and Technology Plans in 2017-key R&D Projects</i> (número 2017SZYZF0015), y el fondo <i>Funded Project of Sichuan Provincial Science and Technology Department Joint Research Special Fund</i> (número Z1428).	Los autores no declaran conflictos de interés.
Calidad AMSTAR	Baja	Críticamente baja

ANEXO 4. Calidad metodológica de las revisiones incluidas

Amstar 2 https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php	Zhang W 2020	Trastulli 2021	Qi et al 2019	Lim et al 2021
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes de PICO?	Sí	Sí	Sí	Sí
2. ¿Contenía el informe de la revisión una declaración explícita de que los métodos de revisión se habían establecido antes de la realización de la revisión y justificaba el informe cualquier desviación significativa del protocolo?	Sí Parcial	Sí	Sí Parcial	Sí Parcial
3. ¿Explicaron los autores de la revisión su selección de los diseños de estudio para su inclusión en la revisión?	Sí	Sí	Sí	Sí

Amstar 2 https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php	Zhang W 2020	Trastulli 2021	Qi et al 2019	Lim et al 2021
4. ¿Los autores de la revisión utilizaron una estrategia integral de búsqueda de literatura?	Sí Parcial	Sí Parcial	Sí Parcial	Sí Parcial
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por pares?	No	Si	Si	Si
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por pares?	No	Si	Si	Si
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No	No	No	No
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con el detalle suficiente?	Sí Parcial	Sí Parcial	Sí Parcial	Sí Parcial
9. ¿Utilizaron los autores de la revisión una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo (RoB) en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión?	Sí	Sí Parcial	Sí Parcial	Sí Parcial
10. ¿Los autores de la revisión informaron sobre las fuentes de financiación para los estudios incluidos en la revisión?	No	No	No	No
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿utilizaron los autores de la revisión los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?	Sí	Sí	Sí	Sí
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿evaluaron los autores el impacto potencial del RoB en estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	Sí	Sí	Sí	Sí

Amstar 2 https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php	Zhang W 2020	Trastulli 2021	Qi et al 2019	Lim et al 2021
13. ¿Los autores de la revisión dieron cuenta del RoB en estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	Si	Sí	Sí	Si
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Si	Si	Sí	Si
15. Si realizaron una síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una investigación adecuada del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión?	Si	Sí	Sí	Si
16. ¿Los autores de la revisión informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido la financiación que recibieron para realizar la revisión?	Si	Si	Sí	Si
Evaluación AMSTAR2 – Valoración de la confianza general en los resultados de la revisión	Baja calidad	Baja calidad	Baja calidad	Críticamente baja

