

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HERRAMIENTAS PREDICTORAS Y MARCADORES SEROLÓGICOS DE FUGA
ANASTOMÓTICA EN CIRUGÍA COLORRECTAL

Tesis sometida a la consideración de la comisión del Programa de Estudios de Posgrado en
Especialidades Médicas para optar al grado y título de Especialista en Cirugía General

GABRIEL DÍAZ HERNÁNDEZ

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2022

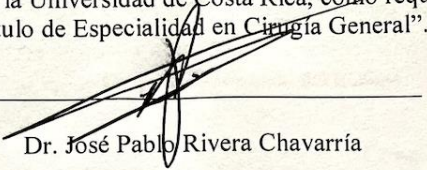
DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A mi esposa, por acompañarme durante estos largos años de preparación profesional, siempre con paciencia y amor en todo momento. Definitivamente, es el mayor pilar de mi vida.

A mi familia, que siempre ha estado conmigo en los mejores y peores momentos. Gracias infinitas por el apoyo incondicional y por brindarme la oportunidad de completar mis estudios en medicina.

A mis profesores de posgrado, los cuales me brindaron durante 4 años las herramientas necesarias para tener una excelente formación como cirujano.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar el título de Especialidad en Cirugía General”.

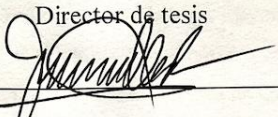


Dr. José Pablo Rivera Chavarría

Especialista en Cirugía General

Subespecialista en Coloproctología

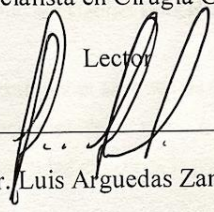
Director de tesis



Dr. José Enrique Murillo Rodríguez

Especialista en Cirugía General

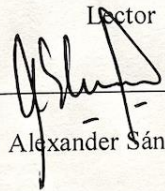
Lector



Dr. Luis Arguedas Zamora

Especialista en Cirugía General

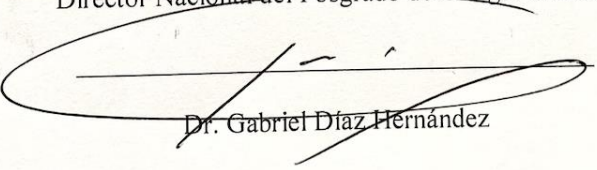
Lector



Dr. Alexander Sánchez Cabo

Especialista en Cirugía General

Director Nacional del Posgrado de Cirugía General



Dr. Gabriel Díaz Hernández

Sustentante

Carta de aprobación del filólogo

Cartago, 9 de septiembre de 2022

Los suscritos, Elena Redondo Camacho, mayor, casada, filóloga, incorporada a la Asociación Costarricense de Filólogos con el número de carné 0247, portadora de la cédula de identidad número 3-0447-0799 y, Daniel González Monge, mayor, casado, filólogo, incorporado a la Asociación Costarricense de Filólogos con el número de carné 0245, portador de la cédula de identidad número 1-1345-0416, ambos vecinos de Quebradilla de Cartago, revisamos el trabajo final de graduación que se titula: *HERRAMIENTAS PREDICTORAS Y MARCADORES SEROLÓGICOS DE FUGA ANASTOMÓTICA EN CIRUGÍA COLORRECTAL*, sustentado por Gabriel Díaz Hernández.

Hacemos constar que se corrigieron aspectos de ortografía, redacción, estilo y otros vicios del lenguaje que se pudieron trasladar al texto. A pesar de esto, la originalidad y la validez del contenido son responsabilidad directa de la persona autora.

Esperamos que nuestra participación satisfaga los requerimientos de la Universidad de Costa Rica.

ANA ELENA
REDONDO
X CAMACHO (FIRMA)

Firmado digitalmente por
ANA ELENA REDONDO
CAMACHO (FIRMA)
Fecha: 2022.09.09 23:54:32
-06'00'

Elena Redondo Camacho
Filóloga - Carné ACFIL n.º 0247

DANIEL ALBERTO
GONZALEZ
X MONGE (FIRMA)

Firmado digitalmente por
DANIEL ALBERTO GONZALEZ
MONGE (FIRMA)
Fecha: 2022.09.09 23:53:41
-06'00'

Daniel González Monge
Filólogo - Carné ACFIL n.º 0245

TABLA DE CONTENIDO

1. Introducción	1
2. Objetivos	2
2.1 Objetivo general.....	2
2.2 Objetivos específicos.....	2
3. Fisiopatología de la fuga anastomótica	5
3.1 Microbioma humana.....	5
3.2 Rol de los macrófagos.....	6
4. Definición de fuga anastomótica	8
5. Clasificación de fuga anastomótica	9
5.1 Fuga Anastomótica Grado A.....	9
5.2 Fuga Anastomótica Grado B.....	9
5.3 Fuga Anastomótica Grado C.....	10
6. Factores de riesgo	10
6.1 Factores de riesgo preoperatorios	10
6.1.1 Factores de riesgo no modificables.....	10
6.1.1.1 Sexo masculino.....	10
6.1.1.2 Edad.....	11
6.1.1.3 Exposición a radiación.....	12
6.1.1.4 Clasificación ASA.....	13
6.1.1.5 Enfermedades crónicas.....	13
6.1.1.6 Cirugía de emergencia.....	13
6.1.1.7 Ubicación y características de la lesión.....	13
6.1.2 Factores de riesgo modificables.....	14
6.1.2.1 Tabaquismo.....	14
6.1.2.2 Obesidad.....	14
6.1.2.3 Alcohol.....	15
6.1.2.4 Fármacos que modulan respuesta inmune.....	15
6.1.2.5 Estado nutricional.....	16
6.1.2.6 Preparación intestinal.....	16

6.2	Factores de riesgo transoperatorios	17
6.2.1	Técnica Quirúrgica.....	17
6.2.1.1	Anastomosis manual <i>versus</i> mecánica.....	17
6.2.1.2	Nivel de ligadura vascular.....	18
6.2.1.3	Uso de verde indocianina.....	19
6.2.1.4	Cirugía laparoscópica <i>versus</i> abierta.....	20
6.2.1.5	Omentoplastía.....	20
6.2.1.6	Drenaje abdominal.....	20
6.2.1.7	Ostomía de protección.....	21
6.2.1.8	Pruebas de verificación anastomótica transoperatorias.....	22
6.2.1.9	Oximetría transoperatoria.....	23
6.2.2	Otros factores de riesgo transoperatorios.....	23
6.3	Factores de riesgo postoperatorios	24
6.3.1	Anemia.....	24
6.3.2	Uso de AINES.....	25
6.3.3	Sonda nasogástrica.....	25
6.3.4	Nutrición enteral temprana.....	25
7.	Herramientas y marcadores serológicos que se utilizan para el diagnóstico de fuga anastomótica	
7.1	Proteína C Reactiva.....	25
7.1.1	PCR y Cirugía Colorrectal.....	27
7.1.2	PCR y recursos hospitalarios.....	28
7.2	Procalcitonina.....	29
7.2.1	PCT y Cirugía Colorrectal.....	29
7.3	Albúmina.....	30
7.4	Niveles de Sodio.....	31
7.5	Relación PCR-Albúmina (CAR).....	32
7.6	Índice Neutrófilo-Linfocito.....	33
7.7	Biomarcadores en líquido peritoneal.....	34
7.7.1	Biomarcadores de isquemia.....	34
7.7.1.1	Relación Lactato Piruvato.....	35
7.7.1.2	PH.....	35
7.7.1.3	Biomarcadores de infección bacteriana.....	36
7.7.1.4	Otros Biomarcadores de inflamación.....	37
7.7.1.4.1	Citoquinas, Factor Necrosis tumoral Alfa.....	37
7.7.1.4.2	Biomarcadores de reparación tisular.....	37
7.8	Marcador de actividad de neutrófilos como biomarcador.....	37
8.	Conclusiones	39
9.	Bibliografía	40



Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Gabriel Díaz Hernández, con cédula de identidad 115160925, en mi condición de autor del TFG titulado Herramientas predictoras y marcadores Serológicos de Fuga anatómica en cirugía colorrectal

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI [X] NO * []

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Gabriel Díaz Hernández

Número de Carné: B 89841 Número de cédula: 115 16 0925

Correo Electrónico: gdiazh20@gmail.com

Fecha: 28/9/22 Número de teléfono: 88642627

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Jose Pablo Rivera Chavarría

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, padezca como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se ve forzado a realizar su mejor situación para que no solo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

1. INTRODUCCIÓN

La peritonitis aguda después de cirugía colorrectal representa una complicación grave con una alta incidencia de mortalidad, entre el 6 y el 22 %, y se debe esencialmente a la fuga anastomótica, la cual es responsable en el 19 % de los casos (1). Esta complicación se ha estudiado, de manera exhaustiva, desde su fisiopatología, los factores de riesgo modificables y no modificables, hasta las técnicas quirúrgicas. Sin embargo, a pesar de todos los esfuerzos para comprenderla y prevenirla, la incidencia permanece estable (1).

Aunque la predicción precisa del riesgo es imposible, se sabe que ciertos factores influyen en las tasas de fuga anastomótica y la apreciación de estos factores puede ayudar a los cirujanos a optimizar a las personas pacientes antes de la cirugía. Esto también permite la selección de aquellos pacientes que se beneficiarían de una ostomía de protección o en los cuales se tomaría la decisión de evitar la anastomosis (2).

La fuga anastomótica presenta complicaciones sépticas severas con eventual necesidad de hospitalización prolongada e incluso puede afectar el desenlace oncológico de un paciente (3). Por todo lo mencionado, su detección temprana es vital para reducir la morbimortalidad (4,5).

Se han reconocido marcadores serológicos con alto poder predictivo negativo. Aún se encuentran en estudio otros marcadores bioquímicos de fuga anastomótica, como marcadores de isquemia, inflamación, reparación tisular y contaminación bacteriana (5).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

Definir la utilidad de marcadores serológicos en la predicción de fuga anastomótica en la cirugía colorrectal.

2.2. Objetivos específicos

- Describir los factores de riesgo asociados con fuga anastomótica
- Describir el mecanismo mediante el cual los marcadores serológicos indican un diagnóstico temprano de fuga anastomótica en cirugía colorrectal.
- Describir la utilidad de marcadores serológicos en el ahorro de recursos económicos para centros de salud.
- Determinar cuál es el mejor marcador serológico de fuga anastomótica temprana

RESUMEN

La fuga anastomótica es una complicación temida después de una intervención quirúrgica colorrectal que conduce a una morbilidad y mortalidad significativa con estancia hospitalaria prolongada y costos de atención médica considerables. Aunque algunas fugas se presentan poco después de la cirugía y las personas pacientes desarrollan una sepsis abrumadora, otras pueden presentarse con un curso más insidioso y solo se hacen evidentes clínicamente hasta el día posoperatorio 8-12. En el periodo posoperatorio temprano, la sepsis puede ser difícil de diferenciar de la respuesta inflamatoria sistémica normal al estrés quirúrgico. Existen numerosos factores de riesgo reconocidos para la fuga anastomótica, sin embargo, es difícil predecir su desarrollo.

Se han descrito marcadores serológicos con alto poder predictivo negativo para el diagnóstico temprano de fuga anastomótica colorrectal. Este trabajo pretende hacer una revisión bibliográfica de estos marcadores con la evidencia científica actual más reciente.

ABSTRACT

Anastomotic leak is a feared complication following colorectal surgery leading to significant morbidity and mortality with prolonged hospital stay and substantial healthcare costs. Although some leaks present soon after surgery and patients develop overwhelming sepsis, others may present with a more insidious course and only become clinically apparent as late as postoperative day (8-12). In the early postoperative period, sepsis can be difficult to distinguish from the normal systemic inflammatory response to surgical stress. There are numerous recognized risk factors for anastomotic leak, however it remains difficult to predict its development.

Serological markers with high negative predictive value have been described for the early diagnosis of colorectal anastomotic leak. This work aims to make a bibliographic *review* of these markers with the most recent current scientific evidence.

3. FISIOPATOLOGÍA DE LA FUGA ANASTOMÓTICA

3.1. Microbiota humana

La microbiota humana contiene 100 trillones de microorganismos, la mayor densidad se encuentra en el íleon terminal y en el intestino grueso. Esto engloba bacterias, hongos y virus. La microbiota del tracto gastrointestinal contiene más de mil especies y está compuesta principalmente de *firmicutes* y *bacteroidetes*, *actinobacteria* y *proteobacteria* (6).

Debe existir un equilibrio entre estas especies, se considera una microbiota sana cuando hay una dominancia de bacterias anaerobias del grupo firmicutes y bacteroidetes que previenen la expansión de bacterias aerobias facultativas potencialmente patógenas del grupo *enterobacteriaceae*. Un desbalance o disbiosis puede generar un aumento en el potencial patogénico de una bacteria y disminuir consecuentemente la diversidad de especies, por ejemplo, se ha descrito con la *pseudomonas aeruginosa* una menor producción de moco, una alteración en la barrera epitelial, aumentos locales y sistémicos de interleuquina 10 que se traducen en estrés metabólico (6).

Además, se han descrito fenotipos colagenolíticos de enterococos, el *Enterococcus faecalis* tiene la capacidad de activar la metaloproteasa 9 (MMP9), la cual es una endopeptidasa dependiente de zinc que contribuye con la degradación de matriz extracelular (6). Evidencia reciente apoya la hipótesis de que la fuga anastomótica resulta de un proceso inflamatorio infeccioso local, lo que ocasiona una cicatrización alterada secundaria a un aumento en la actividad de la colagenasa (7).

Hace más de 60 años se describió por primera vez el impacto de la microbiota intestinal con respecto a la cicatrización anastomótica. Se documentó que el uso de antibióticos intraluminales se asociaba con una mejor cicatrización en anastomosis colónicas desvitalizadas con disminución en la mortalidad en perros (8). Este gran descubrimiento es uno de los fundamentos del uso de antibiótico terapia profiláctica prequirúrgica en cirugía del tracto gastrointestinal (6).

El microbioma intestinal desempeña un papel clave en la regulación de la respuesta inflamatoria a través de mecanismos todavía poco claros que involucran la vía de la lipoxina-TNF α -IL10 (9).

El microbioma es un campo de investigación nuevo y muy prometedor, especialmente cuando se estudian las etiologías de fuga anastomótica en cirugía colorrectal. Identificar a las personas pacientes en riesgo con un microbioma desfavorable, que comprende patógenos con alta actividad de colagenasa y tratarlos con un régimen antibiótico apropiado puede ayudar a reducir la tasa de fugas (7).

Los estudios de las últimas décadas sobre la microbioma del tracto gastrointestinal se han centrado en las intervenciones que mejoran los resultados clínicos posoperatorios, en lugar de comprender los mecanismos moleculares que relacionan la microflora con la cicatrización adecuada de los tejidos. Por lo anterior es que más investigación es necesaria (6).

3.2.Rol de los macrófagos

Los macrófagos desempeñan un rol importante en el sistema inmunitario, la cicatrización y la preservación de la homeostasis tisular. Los macrófagos son células mieloides que se caracterizan por una potente habilidad de fagocitosis, protegiendo al huésped por medio de la inmunidad innata (10).

En general, los macrófagos se pueden dividir en dos grandes grupos: los tipo M1 y los tipo M2, es decir, los de activación clásica y activación alternativa respectivamente. Los ligandos de los receptores tipo Toll, el interferón gamma induce la polarización de los macrófagos hacia tipo M1, en cambio, las interleuquinas 4 y 13 inducen hacia tipo M2 usualmente. Los M1 se relacionan con la protección del huésped y los tipo M2 se asocian con la homeostasis tisular (11,12).

En la mucosa gastrointestinal se encuentra la reserva o concentración más elevada de macrófagos del cuerpo humano. Debido a esto, se ha relacionado que su ausencia o su disfunción genera alteraciones en cicatrización y, consiguientemente, fuga anastomótica (13).

El curso fisiológico de la cicatrización anastomótica se puede dividir en tres fases diferentes, pero que se superponen. Estas fases incluyen inflamación, formación de nuevo tejido y remodelación (14).

A. *Inflamación*: en la fase inflamatoria temprana se reclutan neutrófilos de la circulación sanguínea al tejido local de cicatrización. Estos polimorfonucleares reclutados remueven las partículas extrañas locales o bacterias y después llevan a cabo necrosis o apoptosis. Después, se reclutan monocitos que se diferencian en macrófagos que son altamente fagocíticos. Estos son fagocitan neutrófilos dañados y otros residuos tisulares. Los macrófagos tipo M1 liberan altas concentraciones de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF- α), interleuquina-1 β (IL-1 β), interleuquina-6 (IL-6) e interleuquina-12 (IL-12); proteasa y especies reactivas de oxígeno (ROS) (12).

Los tipo M1 también pueden producir colagenasa, una enzima con alta actividad que produce degradación del colágeno, lo cual ocasiona disminución de la fuerza anastomótica. En la fase inflamatoria tardía, el fenotipo de macrófagos cambia de los M1 proinflamatorios a M2 antiinflamatorios. Estos macrófagos producen citoquinas como IL-10 y sientan las bases para la nueva formación de tejido al secretar otros factores como factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (12).

B. *Formación de nuevo tejido*: en esta fase, los macrófagos residentes o reclutados desde la circulación sanguínea, conocidos como macrófagos profibróticos, generan varios factores como TGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento de fibroblastos tipo 2 o factor de crecimiento similar a insulina tipo 1. El factor transformador del crecimiento es una citoquina profibrótica que activa los fibroblastos para diferenciarse en miofibroblastos en el tejido de la herida. Los miofibroblastos producen una masa de matriz extracelular (ECM) cuyos componentes incluyen colágeno y fibronectina para rellenar los defectos tisulares. El colágeno del tracto gastrointestinal incluye tipo I, III y IV. Los macrófagos profibróticos junto con los miofibroblastos y neovasos constituyen el tejido de

granulación, el compartimento fundamental más importante en el curso normal de la cicatrización (12).

C. *Remodelación*: La remodelación de la anastomosis es un proceso dinámico de maduración en el tejido cicatrizado que se basa en un balance entre depósito de ECM y degradación. Una parte de los macrófagos residentes llamados macrófagos fibrolíticos son críticos para mantener este balance. Por lo tanto, los macrófagos participan en todas las fases fisiológicas de la cicatrización anastomótica (12).

La fuga anastomótica sucede bajo 3 condiciones: comunicación, infección y alteración en la cicatrización. Comunicación se refiere a un defecto en el tracto gastrointestinal en el sitio de anastomosis, la infección se refiere a un sobrecrecimiento anormal de microorganismos en el sitio de anastomosis y las alteraciones en la cicatrización normal se resumen en hipoxia e inflamación excesiva. Los macrófagos claramente se relacionan principalmente con los últimos dos mecanismos mencionados (12).

Un exceso de macrófagos M1 o una exposición prolongada es deletéreo para la cicatrización normal, ya que alteran la expresión de sintasa de óxido nítrico. Cuando existen niveles elevados de óxido nítrico, se altera la síntesis y depósito de colágeno, esto se traduce en debilidad y falla anastomótica. La conversión de tipo 1 a macrófagos tipo 2 desempeñan un papel crítico al resolver la inflamación para una eventual cicatrización adecuada (12).

Se ha visto que los procesos infecciosos y la isquemia aumentan el número de macrófagos M1, por otro lado, factores como la vejez, la diabetes *mellitus* y los agentes quimioterapéuticos inhiben el cambio a macrófagos M2 (15).

4. DEFINICIÓN DE FUGA ANASTOMÓTICA

La base de datos ACS NSQIP (American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program) define fuga anastomótica como una fuga de contenido endoluminal a través de una anastomosis e incluye aire, líquido, contenido gastrointestinal o medio de

contraste. Además, la presencia de una infección o absceso que se cree que se relaciona con una anastomosis, incluso si la fuga no se puede identificar definitivamente, se consideraría una fuga anastomótica si así lo indica el cirujano (16).

El Grupo de Estudio Internacional del Cáncer Rectal definió en un consenso la definición de fuga anastomótica después de evaluar 1995 referencias en un total de 59 artículos. La mayoría de las definiciones consistían en sospecha clínica confirmada posteriormente con estudios diagnóstico o con una evidencia directa durante la exploración quirúrgica. El consenso posterior al análisis de la información define una fuga anastomótica como un defecto de la pared intestinal en el sitio de la anastomosis (incluidas las líneas de sutura y grapas de los reservorios neorrectales) que conduce a una comunicación entre los compartimentos intraluminal y extraluminal (17).

5. CLASIFICACIÓN DE FUGA ANASTOMÓTICA

5.1.Fuga radiológica o Grado A:

Este grado de fuga anastomótica no está asociado con síntomas clínicos o pruebas de laboratorio anormales. El paciente está clínicamente bien y no se necesita intervención terapéutica activa (17).

5.2.Fuga anastomótica Grado B:

Una fuga anastomótica se clasifica como grado B cuando la condición clínica del paciente requiere una intervención terapéutica que se pueda manejar sin una reintervención quirúrgica. El manejo clínico de la fuga grado B incluye comúnmente la administración de antibióticos o la colocación radiológica de un drenaje pélvico o lavado transanal. Las personas pacientes con este tipo de fuga tienen molestias de leves a moderadas, se presentan con dolor abdominal o pélvico y es posible que también presenten distensión abdominal. Los drenajes pélvicos colocados intraoperatoriamente pueden descargar líquido turbio/purulento o fecal, aunque la presencia de este hallazgo depende del tamaño de la fuga. Usualmente, se someten a estudios de imagen como la tomografía axial computarizada que muestran una fuga del agente de contraste administrado endoluminalmente en el espacio extraintestinal a través de la sutura o

la línea de grapeo. Además, se pueden ver colecciones de líquido pélvico que cumplen los criterios de absceso (17).

5.3.Fuga anastomótica Grado C:

Usualmente, en el contexto de un paciente gravemente enfermo, su manejo requiere reexploración quirúrgica en la mayoría de los casos. El paciente se presenta con francos datos de respuesta inflamatoria sistémica y con reactantes de fase aguda elevados. Estos pacientes se presentan con mayor frecuencia con contenido purulento/fecal en sus drenajes, además presentan signos de peritonitis al examen físico (17).

6. FACTORES DE RIESGO

6.1 Factores de riesgo preoperatorios

Existen factores de riesgo no modificables como el sexo, la edad, antecedente previo de radioterapia, la clasificación ASA (American Society of Anesthesiologists), patologías crónicas previas, cirugía de emergencia, características y ubicación de la neoplasia con respecto al margen anal. Además, se conocen factores de riesgo modificables como el tabaquismo, la obesidad, el consumo de alcohol y el estado nutricional (2).

6.1.1 Factores de riesgo no modificables

6.1.1.1 Sexo masculino

Se ha descrito que el sexo masculino tiene mayor riesgo de fuga anastomótica en todo tipo de cirugía colorrectal. Esto se explica en alteraciones anatómicas por ejemplo, el tener una pelvis más estrecha y la influencia hormonal en cuanto a la microcirculación intestinal (18,19,2).

Se debe recordar que son bien conocidas las diferencias de género en el ámbito de función cardiovascular endotelial, la incidencia de hipertensión arterial y enfermedad coronaria es mayor en hombres. Con respecto a la microcirculación intestinal, lo que se sabe es que el estradiol tiene un efecto vasodilatador, incluso en la presencia de agentes vasoconstrictores, esto se ha estudiado principalmente en el contexto de *shock* (19).

6.1.1.2 Edad

La edad no es una contraindicación para la cirugía colorrectal (2). Aproximadamente, la mitad de las personas pacientes con cáncer colorrectal se encuentran por encima de los 75 años (20).

En el contexto de cáncer de colon, no se encuentran diferencias en el ámbito de supervivencia en relación con la edad (21). Por otro lado, con respecto al cáncer colorrectal, el riesgo quirúrgico es mayor, especialmente cuando el paciente recibe neoadyuvancia. Un estudio retrospectivo con 1391 pacientes sometidos a resección anterior baja documentó que la edad superior a 60 años es un factor de riesgo para fuga anastomótica (22).

Se debe tomar en cuenta que usualmente las personas pacientes mayores que 70 años con cáncer colorrectal generalmente se excluyen de los estudios control aleatorios y que cuando se incluyen usualmente son pacientes con un estado general en forma o apto que no son representativos de la edad avanzada (20).

El riesgo quirúrgico no tiene una diferencia marcada en el contexto electivo, sin embargo, en el contexto agudo y de cirugía de emergencia el escenario para la población longeva implica mayores tasas de mortalidad. Por ejemplo, las personas pacientes que se presentan con cuadro de obstrucción intestinal secundario a cáncer colorrectal presentan una mortalidad 3 mayor que las personas pacientes jóvenes. Además, usualmente se evita la anastomosis, de estos pacientes sometidos a una ostomía, la mitad nunca se llevará nuevamente a sala de operaciones para realizar su cierre (20).

Después de intervención quirúrgica de emergencia las complicaciones cardiovasculares y respiratorias generan una mortalidad significativa, al año posoperatorio en pacientes mayores que 80 años es superior al 50 % y a los 30 días del 31 % (23).

6.1.1.3 Exposición a radiación

El tener historia previa de irradiación aumenta el riesgo en el ámbito de intestino delgado, debido a la enteritis posradiación, la tasa de fuga puede aumentar hasta en un 36 % con una mortalidad asociada del 21 % (2). Una revisión retrospectiva de una base de datos del Hospital de la Escuela de Medicina de Vermont identificó la radioterapia neoadyuvante en pacientes sometidos a resección anterior baja como factor de riesgo para fuga anastomótica, con un riesgo relativo de 1.7 (24). Otra revisión con 1437 pacientes, de los cuales 360 recibieron radioterapia neoadyuvante a una dosis de 50.4 gray (Gy) *versus* los 1077 que no recibieron radioterapia, no logró demostrar una mayor tasa de fuga anastomótica en el grupo que recibió neoadyuvancia (tasa de fuga del 7.5 % *versus* 8.1 % respectivamente) (25).

En el 2015, se llevó a cabo un estudio retrospectivo de enero de 2009 a junio de 2010, se sometieron 632 pacientes a una resección baja, 141 pacientes recibieron esquema de radioterapia neoadyuvante a una dosis de 50.5 Gy, solamente 12 pacientes presentaron fuga anastomótica. La radioterapia neoadyuvante no se consideró como un factor de riesgo para fuga anastomótica (P= 0.157) (26).

En general, la mayoría de los estudios retrospectivos asocian la quimioradioterapia neoadyuvante como un factor de riesgo para fuga anastomótica. Sin embargo, estudios prospectivos, así como estudios retrospectivos más grandes, han desafiado este concepto.

El estudio control aleatorio CR07 no encontró diferencias en tasas de fuga anastomótica en pacientes sometidos a quimioterapia neoadyuvante *versus* pacientes sometidos a tratamiento adyuvante (27).

Además, datos del ensayo holandés de escisión total mesorrectal (TME) no demuestran diferencias en fuga anastomótica cuando se compararon pacientes sometidos a radioterapia neoadyuvante más TME *versus* sometidos solamente a TME (11 *versus* 12 % respectivamente) (28).

6.1.1.4 Clasificación ASA

El simple hecho de representar un ASA de II, III o IV se ha descrito como un factor de riesgo independiente para fuga anastomótica (2,23,29). Un estudio prospectivo con 1800 pacientes y 811 anastomosis realizadas demostró que un ASA mayor o igual a 3 correlaciona, de manera importante, con riesgo de fuga anastomótica ($p=0.004$). En esta serie se demostró que por cada aumento en puntaje ASA, el riesgo de fuga aumenta hasta 2.5 veces (3).

6.1.1.5 Enfermedades crónicas

Las enfermedades crónicas como la diabetes *mellitus*, las neumopatías, las enfermedades cardiovasculares y las personas pacientes con enfermedad renal crónica, particularmente si ameritan terapia de reemplazo renal asocian con mayor riesgo de fallo anastomótico. Se sabe que la diálisis preoperatoria y posoperatoria reduce este riesgo (30,31,32).

6.1.1.6 Cirugía de emergencia

La cirugía de emergencia en el contexto de peritonitis o de obstrucción intestinal también se han demostrado en múltiples estudios clínicos aleatorios. Es importante resaltar que las anastomosis no necesariamente están contraindicadas en este contexto, pero se debe individualizar cada caso para tomar la mejor decisión e incluso tomar en cuenta la posibilidad de derivación en asa o derivación terminal, la primera es la preferida en parte de los casos (2).

6.1.1.7 Ubicación y características de la lesión

En el contexto de cirugía colorrectal, cuanto más distal sea la lesión (es decir más cercana al margen anal) mayor es su riesgo de fuga. Un análisis multivariable con 272 resecciones anteriores bajas documentó que 32 pacientes de los 272 presentaron fuga anastomótica. Los únicos factores independientes para fuga fueron una anastomosis situada a 5 cm o menos del margen anal y el sexo masculino. El riesgo de fuga aumentó 6.5 veces si la anastomosis se encontraba a menos de 5 cm (33).

Buchs y colaboradores (3) en un estudio prospectivo que se llevó a cabo en un lapso de 40 meses documentó un mayor riesgo de fuga anastomótica en las anastomosis por debajo de la reflexión peritoneal.

El tamaño tumoral rara vez se ha asociado con el riesgo de fuga, sin embargo, algunos estudios mencionan que un tamaño mayor que 3-4 cm se considera un factor de riesgo independiente (30) (25) (2).

Se considera que las neoplasias avanzadas tienen mayor riesgo en comparación con las cirugías con neoplasias consideradas tempranas (2). Un estudio prospectivo, documentó que la presencia de enfermedad metastásica en el momento de realizar una resección anterior baja incrementaba el riesgo de fuga anastomótica ($p=0.013$) (34).

6.1.2. Factores de riesgo modificables

6.1.2.1 Tabaquismo

El tabaquismo activo demuestra ser un factor de riesgo independiente para fuga anastomótica (32). En un estudio prospectivo con análisis multivariable con una muestra de 233 pacientes sometidos a resección anterior baja documentó que el tabaquismo activo es un factor de riesgo para fuga anastomótica ($p=0.009$) (34).

Adicionalmente, el antecedente de haber sido tabaquista también pareciera aumentar el riesgo (35). La relación de fuga anastomótica con el tabaquismo posiblemente se debe a la isquemia secundaria causada por la enfermedad microvascular (30).

6.1.2.2 Obesidad

Es reconocido en varios estudios de que la obesidad aumenta el riesgo de fuga anastomótica, especialmente si el índice de masa corporal (IMC) es mayor que 27, esto en el contexto de colectomía izquierda y proctectomía. En el momento de realizar una colectomía derecha, la obesidad no se sugiere como un factor de riesgo de fuga anastomótica (36).

Existen alternativas IMC, por ejemplo, la circunferencia de la cadera y la proporción cintura-cadera (RR 3.3, 95 % C. I. 1.2 a 9.2) (2). Incluso la medición de la grasa visceral es más sensible que el IMC, especialmente en el contexto de colectomía vía laparoscópica. Esto

implica que la grasa visceral es la que tiene el papel más relevante en el contexto de fuga anastomótica (2).

6.1.2.3 Alcohol

En términos generales, se conoce el impacto negativo que tiene el alcohol en la cicatrización, su relación con la fuga anastomótica posiblemente es secundaria al pobre estado nutricional de los etilistas crónicos (30). La relación de fuga anastomótica con el alcohol sucede, de manera especial, en los casos de consumo elevado (mayor o igual a 21 unidades por semana) (37).

6.1.2.4 Fármacos que modulan la respuesta inmune

En las últimas décadas la proporción de pacientes que ameritan el uso de agentes inmunosupresores-inmunomoduladores ha incrementado. El uso prolongado de corticosteroides se ha asociado como factor de riesgo, especialmente si se combina con otros medicamentos inmunosupresores (38). Una revisión sistemática encontró una tasa de fuga de hasta el 6.8 % en el grupo expuesto a esteroides *versus* 3.3 % en el grupo de pacientes sin esteroides, es importante resaltar que la duración de la exposición a esteroides fue heterogénea. El infliximab por sí solo no aumenta el riesgo de fuga, pero su combinación con otros moduladores inmunes puede enlentecer la cicatrización (39).

Existe evidencia que sugiere que medicamentos como el micofenolato de mofetilo, la ciclosporina A, el tacrolimus y el everolimus aumentan el riesgo de fuga anastomótica. Hay que tomar en cuenta que esta evidencia viene de estudios experimentales en pacientes con trasplante renal e inmunosupresión que por sí solos ya cuentan con mayor riesgo de fuga y morbimortalidad (31).

La exposición a agentes quimioterapéuticos antiangiogénicos y antimetabólicos también aumentan el riesgo de fuga anastomótica, por ejemplo, el bevacizumab (inhibidor del factor de crecimiento vascular endotelial) reduce la neovascularización y la cicatrización. Este medicamento tiene una vida media de 20 días, por lo que la recomendación es discontinuarlo al menos 28 días antes de la cirugía. Además, es necesario detener su administración al menos 28 días posoperatorios y solamente en el contexto de una herida quirúrgica cicatrizada (2).

6.1.2.5 Estado nutricional

La hipoalbuminemia, en grandes series se identificó que un nivel de albúmina menor que 3.5 es un factor de riesgo independiente para fuga de anastomosis y sepsis (40). En estudio retrospectivo del 2018 no encontró diferencia en la tasa de fuga anastomótica al comparar pacientes con albúmina normal *versus* las personas pacientes con niveles de por debajo de 3.5 en el contexto prequirúrgico. Sin embargo, en el periodo posoperatorio (días 1 y 3) asoció los niveles por debajo de 3.2 g/dL con mayor riesgo de fuga anastomótica ($P = 0001$) (41). Kang *et al.* (42) demostraron que la pérdida de peso y la malnutrición preoperatoria asociada con trastornos hidroelectrolíticos aumenta el riesgo de fuga anastomótica. Esto se demostró con base en 72000 resecciones rectales (42). En el contexto de hemicolectomía derecha, una pérdida de peso mayor al 10 % aumenta el riesgo de fuga (43).

6.1.2.6 Preparación intestinal

Con respecto a la preparación intestinal mecánica, varios estudios aleatorios han encontrado que el omitir la preparación mecánica no aumenta el riesgo de fuga en cirugía colorrectal. Una revisión sistemática, que incluyó más de 5000 pacientes, no encontró beneficio de la preparación intestinal mecánica vía oral o por medio de enema. Se menciona que la preparación intestinal brinda ventajas, por ejemplo, la posibilidad de endoscopia transoperatoria, así como facilidad en el momento de insertar la grapadora (2).

El uso de antibióticos intravenosos preoperatorios es de rutina en cirugía colorrectal electiva y de emergencia, su administración debe ser idealmente 30 a 60 minutos antes de la incisión. La combinación con antibióticos orales reduce la tasa de infecciones de sitio quirúrgico y puede disminuir la tasa de fuga de anastomosis (44).

Un metanálisis de 8 estudios control aleatorios (45) comparando descontaminación selectiva del tracto digestivo asociado con antibióticos sistémicos *versus* antibióticos sistémicos solamente demostró una tasa de fuga anastomótica del 3.3 % *versus* 7.4 % respectivamente ($P = 0.002$) (45).

6.2 Factores de riesgo transoperatorios

6.2.1 Técnica quirúrgica

La técnica quirúrgica tiene un impacto sustancial en la cicatrización. Se hace hincapié en evitar la tensión y lograr una aposición adecuada de los tejidos (2).

6.2.1.1 Anastomosis manual *versus* mecánica

En el contexto de una anastomosis manual existen distintos enfoques en cuanto a técnica y material de sutura. Las anastomosis pueden ser de una o dos capas, estas se pueden realizar, de manera continua o de manera interrumpida. La técnica continúa suele ser más rápida y ahorra material de sutura mientras que la técnica con puntos separados suele tener una duración mayor, pero genera menos estrechez en la anastomosis (46).

Una revisión sistemática de Cochrane (47) con un total de 842 pacientes comparó anastomosis manual en un plano *versus* en dos planos. No se revelaron diferencias con respecto a la tasa de fuga anastomótica y mortalidad entre las dos técnicas.

Existe poca evidencia con respecto a las anastomosis manuales, se concluye que una sutura continua simple invertida con un monofilamento de absorción lenta impresiona preferible. Hay ausencia de evidencia con respecto a la distancia de la sutura con respecto al borde de la anastomosis, la distancia entre puntos de sutura, las capas incluidas en la sutura y la configuración óptima (48).

Con respecto a escoger técnica manual *versus* mecánica, no hay evidencia de que una sea superior a la otra. En la actualidad, se recomienda la técnica mecánica debido a su uniformidad, además su facilidad de aprendizaje. Este tipo de técnica permite comparar resultados entre hospitales y cirujanos (48).

Un metanálisis (nivel 1 A) que incluyó 1.233 pacientes (49) y comparó anastomosis mecánicas y manuales para cirugía colorrectal concluyó que no había diferencia en términos de fuga radiológica y clínica entre las 2 técnicas. Sin embargo, este metanálisis no comparó cada segmento colorrectal por separado, lo que representa un sesgo de juicio relacionado con la diferencia en la vascularización, la diferencia en el diámetro de la luz intestinal y la

diferencia en la técnica de reconstrucción entre ileo-cólica, colo-cólica, anastomosis colorrectal y después del cierre de colostomía.

Un metanálisis publicado por Cochrane que incluye 7 ensayos (nivel 1 A) (50) comparó 441 pacientes con anastomosis ileo-cólica mecánica con 684 pacientes con anastomosis manual. Aunque no hubo diferencia reportada por cada uno de los estudios en términos de fuga entre las dos técnicas, el análisis combinado fue a favor de la anastomosis mecánica (1). Se tiene el conocimiento que múltiples disparos se asocian con una mayor tasa de fuga (18), en especial cuando se requieren 3 o más disparos de grapas (51).

Existen distintas técnicas de reconstrucción para resecciones anteriores bajas, entre ellas la configuración término-terminal, latero-terminal y el J pouch colónico. Al comparar la configuración término-terminal *versus* latero-terminal, la tasa de fuga anastomótica es menor utilizando la configuración latero-terminal, sin que se encontraran diferencias en términos de estenosis anastomótica (52).

El J pouch ofrece el beneficio teórico de un *neorrecto* con la capacidad de almacenar materia fecal y así tener un mejor control de la evacuación en el posoperatorio (a 2 años) cuando se compara con la configuración término-terminal (52). La evidencia actual sugiere que el J pouch y la anastomosis latero-terminal son comparables en términos de resultados funcionales intestinales, calidad de vida y resultados postoperatorios (53).

Existe una necesidad para el desarrollo de nuevas técnicas, ya que la investigación actual no ha logrado reducir, de manera radical, las tasas de fuga anastomótica. Se han investigado varias técnicas experimentales, de estas no muchas se han trasladado del modelo en animales a humanos. El sellado extraluminal usando goma de fibrina o acrilatos se ha reportado en estudios con animales, su uso no demuestra beneficio. El sellado endoluminal utilizando una barrera biodegradable demuestra ser exitoso en humanos, actualmente se encuentra en estudios (48).

6.2.1.2 Nivel de ligadura vascular

Continuando con factores que se relacionan con técnica quirúrgica, es necesario mencionar el nivel vascular de ligadura, ya que esta ligadura puede afectar la irrigación de la anastomosis con eventuales alteraciones que evitan una cicatrización adecuada. Esto tiene mayor relevancia en las lesiones neoplásicas en el ámbito de rectosigmoides donde la ligadura alta

de la arteria mesentérica inferior puede impedir la vascularización del extremo proximal de la anastomosis (1).

Si *et al.* (54) compararon la ligadura de la arteria mesentérica inferior alta *versus* baja en el contexto de cáncer sigmoideo y rectal en un metanálisis publicado en 2019 que incluyó 30 estudios (nivel 2 A), de los cuales 6 se aleatorizaron. La conclusión fue a favor de la ligadura baja en cuanto a la prevención de la dehiscencia anastomótica. No hubo diferencia en cuanto a los resultados oncológicos (número total de ganglios linfáticos recuperados, recurrencia local, supervivencia global a los 5 años y supervivencia sin recurrencia a los 5 años) (54).

6.2.1.3 Uso de verde indocianina

El suministro vascular insuficiente es una de las principales causas de fuga anastomótica en cirugía colorrectal. Se demuestra que la angiografía intraoperatoria con verde de indocianina proporciona información sobre la perfusión tisular, por lo tanto, se ha estudiado su posible efecto en reducción de fuga anastomótica (55). La mayoría de los estudios utilizando este tipo de técnica quirúrgica sugieren que ofrece información transoperatoria adicional en un 2.5 %-20 % de los casos, lo que genera cambios en la estrategia quirúrgica, por ejemplo, extendiendo el margen de resección proximal (56,57).

Además, es importante mencionar que la mayoría de los estudios publicados incluyen pacientes sometidos a resecciones de colon derecho, de colon izquierdo, con abordaje laparoscópico e incluso con abordaje abierto, por lo tanto, son heterogéneos (55).

Un metanálisis (58) que incluye cuatro ensayos clínicos controlados (nivel 2 A) con 1177 pacientes concluyó que el uso de verde indocianina permite reducir significativamente la tasa de fuga anastomótica. Sin embargo, nuevamente se observó una heterogeneidad entre los diferentes estudios. En este reporte, la fluorescencia contribuyó con la modificación de la técnica quirúrgica en el 4.7 % al 16.4 % de los casos y permitió ampliar los márgenes de resección en el 19 % de las personas pacientes (58).

Estos resultados no fueron confirmados por un estudio aleatorizado multicéntrico (nivel 1B) publicado por De Nardi (55), este estudio incluyó a 240 pacientes. Los autores concluyeron que la fluorescencia extendió el margen de resección en 13 pacientes (11 %), pero no redujo, de manera estadísticamente significativa, la tasa de fuga anastomótica (55).

6.2.1.4 Cirugía laparoscópica *versus* abierta

Otro factor que se ha comparado es el abordaje: cirugía abierta *versus* laparoscópica. Esto se debe a los beneficios que otorga la laparoscopia, entre ellos menor dolor posoperatorio y menor tiempo de hospitalización. El estudio CLASSIC (59) demostró tasas de fuga del 3 % para cirugía abierta y del 4 % para cirugía laparoscópica en resecciones colónicas, los valores subieron a 7 y 8 % respectivamente para resecciones rectales (2).

A pesar de que la cirugía laparoscópica tiene dificultades técnicas como el abordaje pélvico en hombres, la ausencia de sensación táctil o incluso la dificultad para encontrar un ángulo de corte adecuado, sus beneficios se aceptan ampliamente. Estudios aleatorios como el ACOSOG Z6051 (60) han demostrado que los resultados oncológicos, así como supervivencia a largo plazo son equivalentes (30). Se demuestra menor pérdida sanguínea, menor tiempo de hospitalización, así como menos presencia de íleo posoperatorio con la cirugía laparoscópica (61).

6.2.1.5 Omentoplastia

Omentoplastia se refiere a envolver la anastomosis en omento bien vascularizado, suponiendo que esta acción puede mejorar la cicatrización o potencialmente puede contener fugas pequeñas. Sin embargo, su eficacia no es clara, un estudio clínico aleatorio con 705 pacientes (62) no demostró diferencias en tasa de fuga, tampoco en su grado de severidad. En un estudio prospectivo, Tochi y colaboradores (63) documentaron una menor tasa clínica de fuga anastomótica en el grupo sometido a omentoplastia. Aunque no siempre es posible desde el punto de vista técnica, además, la evidencia científica no es lo suficientemente fuerte para recomendarla. Esta técnica quirúrgica no parece ser dañina (2).

6.2.1.6 Drenaje abdominal

El tema sobre la necesidad de colocar un drenaje abdominal externo se ha debatido en términos de detección temprana de fuga anastomótica. La literatura actual basada en dos metanálisis (nivel 1 A y 2 A) (64) concluyó que no es de interés colocar un drenaje en cirugía colorrectal, sin embargo, su uso es controversial después de una resección anterior baja. Después de una escisión total de mesorrecto, el espacio muerto puede promover la formación de hematomas y seromas, los cuales son factores que favorecen la proliferación bacteriana.

La translocación bacteriana hacia la anastomosis tiene la capacidad de generar fallo en la cicatrización con eventual fuga de la anastomosis (64).

Se demostró que el drenaje pélvico disminuyó la tasa de dehiscencia anastómica y la tasa de reoperación en pacientes sometidos a resección anterior baja con anastomosis extraperitoneal. Esta revisión sistemática y metanálisis incluyó 2277 pacientes (64).

Un estudio reciente liderado por Denost (65) incluyó 469 pacientes sometidos a RAB con anastomosis extraperitoneal, no se demostró una diferencia significativa en términos de sepsis pélvica entre las personas pacientes con drenaje externo y los que no tuvieron drenaje. Es importante mencionar que tampoco existieron diferencias en las personas pacientes con retiro temprano del drenaje (menos de 5 días) *versus* pacientes con retiro tardío (más de 5 días) (1).

6.2.1.7 Ostomía de protección

Después de la construcción anastomótica, una gran proporción de cirujanos realiza una desfuncionalización del tracto digestivo por medio de una ostomía. Esto particularmente en el contexto de resecciones anteriores bajas o ultra bajas. Lo anterior no se lleva a cabo para prevenir la fuga anastomótica, sino para disminuir las secuelas después de la fuga (46). El tipo de ostomía derivativa más frecuente es la ileostomía en asa, sin embargo, algunos cirujanos se inclinan por la colostomía en asa (2).

Matthiessen *et al.* (66) demostraron una tasa de fuga sintomática del 10 % y una tasa de reintervención significativamente menor en el grupo ostomizado (ileostomía o colostomía), en comparación con el 28 % presentado en el grupo sin derivación en una cohorte de 234 pacientes. Se obtuvieron resultados similares en un estudio de 256 pacientes con cáncer rectal inferior (67); las personas pacientes sometidas a ileostomía en asa tuvieron una tasa de fuga del 2.3 % *versus* el 9 % en las personas pacientes sin derivación. Ninguna de las personas pacientes derivadas ameritó reintervención quirúrgica, ninguno falleció. Se ha comparado en varios metanálisis el tipo de ostomía, si ileostomía o si colostomía, uno de los más recientes con 5 estudios aleatorios y 7 no aleatorios (68) favoreció, de manera marginal, las ileostomías en asa, esto se debe a una menor incidencia de prolapso e infección de herida quirúrgica (68). Otro metanálisis publicado en el 2019 (69) que incluyó 10 estudios con una muestra de 1534 pacientes comparando los dos tipos de ostomías también documentó mayor prolapso después

de una colostomía. Además, se demostró que una vez realizado el cierre de la ostomía, la incidencia de hernia incisional e infección de herida quirúrgica también fue mayor en el grupo de colostomía. Por otro lado, una ileostomía en asa se correlacionó con complicaciones en relación con el alto flujo de la ileostomía (1).

Al tomar en cuenta solamente la resección anterior baja, una revisión sistemática y metanálisis (70) compararon la morbilidad posoperatoria y no se documentaron diferencias entre las dos técnicas (70).

Debido a que las ostomías se han asociado con disminución en la calidad de vida, así como morbimortalidad, se ha descrito el concepto de ileostomía virtual o fantasma, la cual consiste en un asa de íleon distal que, por medio de un cabestrillo vascular o una cinta de goma, se pasa a través de una ventana mesentérica y se ancla debajo de la pared abdominal (1). En el caso de una fuga anastomótica establecida, la ileostomía virtual se saca a través de la pared abdominal y se convierte en una estoma funcional, de lo contrario, se retira en la cinta a los 10-15 días, sin necesidad de cierre de fascia (71). Se considera un procedimiento alternativo, sin embargo, no disminuye el riesgo de dehiscencia anastomótica. El riesgo de conversión a ostomía funcional fue de un 10.46 % (71).

6.2.1.8 Pruebas de verificación anastomótica transoperatorias

Finalizando con los factores y decisiones que se toman desde el punto de vista técnico transoperatorio, es importante mencionar las pruebas transoperatorias para verificar la anastomosis. La verificación de la tensión en la anastomosis es crucial. Existen dos maneras de valorar el riesgo: la prueba neumática y la endoscopía transoperatoria (1).

La identificación de estos pacientes en riesgo de fuga brinda la opción de tomar medidas preventivas, por ejemplo, reparar la anastomosis, reforzarla con puntos de sutura manual o incluso tomar la decisión de realizar una ostomía derivativa. Un metanálisis publicado por Wu (72) (que incluye 20 estudios, 2 de los cuales son aleatorizados [nivel 2 A]) evaluaron la eficacia de la prueba de fuga de aire de la anastomosis colorrectal al final de la cirugía. Estos autores concluyeron que este procedimiento no disminuyó el riesgo de una fuga, pero identificó pacientes con alto riesgo en los que es necesario tomar medidas de prevención como las mencionadas (72,1).

El uso de endoscopia transoperatoria permite la visualización directa del defecto o sangrado al nivel de la anastomosis para valorar una lesión iatrogénica en la pared rectal. Además, permite valorar la calidad de vascularización e incluso encontrar lesiones no detectadas en el preoperatorio (73,74).

6.2.1.9 Oximetría transoperatoria

Del año 2005 al 2011 se llevó a cabo un estudio (75) del Hospital de la Universidad de Helsinki, el cual fue prospectivo y de un solo brazo, incluyó a 422 pacientes sometidos a colectomía izquierda electiva. Se les tomó la oximetría de pulso a la pared colónica en el transoperatorio y, posteriormente, se analizaron los datos con las complicaciones posoperatorias. Se concluyó que existe 2.3 veces más riesgo de fuga anastomótica cuando la saturación de la pared colónica fue de 90 % o menos, la saturación media fue de 93 % en las personas pacientes que no presentaron fuga anastomótica (75).

6.2.2 Otros factores transoperatorios

Se sabe que la contaminación transoperatoria, heridas quirúrgicas sucias/contaminadas y una duración de tiempo quirúrgico mayor que 4 horas son factores de riesgo para fuga anastomótica (2).

La hipotermia aumenta el riesgo de infección de sitio quirúrgico e induce vasoconstricción, pero no existe evidencia concluyente que demuestre que aumenta el riesgo de fuga anastomótica. La hiperoxia (fracción de oxígeno inspirado de 80 *versus* 30 %) reduce el riesgo de fuga en el contexto de cirugía abierta con anastomosis colorrectal infraperitoneal (76). El uso de soporte inotrópico asocia un aumento de fuga hasta tres veces mayor. Este riesgo es independiente del estado médico del paciente por la clasificación de APACHE II (2). Inicialmente, existió la preocupación de que la anestesia epidural aumentara el riesgo de fuga debido a un aumento de la motilidad intestinal, sin embargo, esta evidencia no era fuerte (2).

El registro sueco de cáncer rectal (77), una revisión sistemática y estudios retrospectivos recientes de al menos 4000 pacientes recibiendo bloqueos epidurales, demostró que estos bloqueos no aumentan el riesgo de fuga anastomótica (2).

El manejo intraoperatorio de fluidos es un área de debate en la era del ERAS, con evidencia limitada con respecto a los protocolos de manejo de fluidos. Se ha comparado un régimen de líquidos restrictivo *versus* liberal, se mostró que el grupo restrictivo tuvo mejores resultados en términos de reducción de las complicaciones pulmonares, pero la morbilidad general en este grupo fue mayor (2). Existe una tendencia hacia la terapia dirigida por objetivos para individualizar el manejo de fluidos, con la ayuda de la monitorización del gasto cardíaco, incluido el uso de la monitorización Doppler esofágica (2). La pérdida sanguínea mayor que 100 ml y la transfusión transoperatoria también se han asociado como factores de riesgo para fuga anastomótica (30).

6.3 Factores de riesgo postoperatorios

6.3.1 Anemia

Se ha descrito la anemia como un factor de riesgo para fuga anastomótica, la hemoglobina se relaciona con la perfusión y oxigenación tisular en los márgenes de la anastomosis. Se menciona que un valor de hemoglobina inferior a 11 g/dL aumenta el riesgo de fuga (30).

6.3.2 Uso de antiinflamatorios no esteroides (AINES)

Gorissen y colaboradores (78) encontraron que los AINES no selectivos y los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 no selectivos estaban asociados con una tasa más alta de fuga anastomótica. Como dato interesante se debe recordar que se ha descubierto que la ciclooxigenasa 2 (COX2) desempeña un papel crucial y temprano en la promoción de la angiogénesis que es fundamental para la cicatrización de la anastomosis (9). Aunque la evidencia es solo circunstancial, los AINES deben usarse con precaución en el posoperatorio (79,78,80,2).

6.3.3 Sonda nasogástrica

La descompresión gástrica disminuye los vómitos postoperatorios, sin embargo, aumenta la morbilidad debido a mayor presencia de complicaciones pulmonares. No existen diferencias con respecto a fuga anastomótica (46).

6.3.4 Nutrición enteral temprana

Se ha documentado que la nutrición enteral temprana es bien tolerada, además, permite una cicatrización más rápida. Este efecto se piensa que se debe a mayor disponibilidad de componentes anabólicos, especialmente las proteínas (46). Asimismo, se demuestra que el inicio temprano de alimentación vía oral aumenta la inmunocompetencia y, de esta manera, reduce tasas de complicaciones infecciosas (81).

7. HERRAMIENTAS Y MARCADORES SEROLÓGICOS UTILIZADOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE FUGA ANASTOMÓTICA

7.1 Proteína C reactiva (PCR)

La PCR es un miembro de la subfamilia de pentraxinas cortas y consiste en una estructura cíclica formada por la unión no covalente de 5 unidades idénticas distribuidas alrededor de un poro central con una masa molecular de 118 kg daltons (82).

La proteína C reactiva es una proteína inflamatoria homopentamérica de fase aguda, una proteína plasmática altamente conservada que fue descubierta inicialmente en 1930 por Tillet y Francis mientras investigaban los sueros de pacientes que padecían la etapa aguda de la infección por neumococo. Se decidió llamarla de esta manera por la reacción que presentaba con el polisacárido capsular (Polisacárido C) del *Pneumococcus* (83).

La PCR está codificada en el cromosoma 1 y se sintetiza fundamentalmente en los hepatocitos como un reactante de fase aguda y como respuesta al estímulo de la IL-6 favorecido por la IL-1. No obstante, existen datos acerca de que su síntesis pudiera no ser exclusiva a nivel hepático, ya que el RNA mensajero de esta proteína ha podido detectarse en otras células, como las células musculares lisas de las lesiones arterioscleróticas, macrófagos, riñón, neuronas y células endoteliales. Sin embargo, no está claro que la PCR

sintetizada por células extrahepáticas se segregue y menos en su configuración pentamérica (82).

La PCR está sometida a diversos cambios postranscripcionales; la velocidad de secreción está acelerada enormemente en situaciones de fase aguda. Usualmente, en condiciones fisiológicas, la PCR se sintetiza a una velocidad lenta, se forma el pentámero y se retiene en el retículo endoplásmico, pero en situaciones de fase aguda pierde su afinidad por el anclaje citoplasmático y se libera rápidamente. Las concentraciones plasmáticas de esta proteína pueden aumentar hasta 100 o 1000 veces sus concentraciones normales como respuesta a diversas formas de agresión tisular (83).

La proteína C reactiva desempeña un papel fundamentalmente defensivo, tanto por lo que respecta a su interacción con microorganismos como por lo que respecta a su interacción con células apoptóticas o necróticas, favoreciendo su eliminación. No obstante, en situaciones en que existen células dañadas parcialmente o isquémicas, la PCR puede aumentar el daño tisular a través de su activación parcial del complemento, como ocurre en las células isquémicas tras un infarto agudo de miocardio (IAM). Por este motivo, la PCR ejerce un papel doble: defensivo o perjudicial, según la situación de los tejidos (83).

Como proteína de fase aguda, la concentración plasmática de PCR se desvía al menos un 25 % durante los trastornos inflamatorios. Las concentraciones más altas se encuentran en el suero y durante algunas infecciones bacterianas aumentan los niveles hasta 1000 veces. Sin embargo, cuando finaliza el estímulo, los valores de PCR disminuyen exponencialmente durante 18 a 20 h, duración cercana a su vida media. Los niveles plasmáticos aumentan alrededor de 1 µg/ml a más de 500 µg/ml entre las 24 a 72 h posteriores al daño tisular grave, por ejemplo, en el contexto de trauma (83).

Existe evidencia de que la PCR desempeña un papel importante en los procesos inflamatorios y las respuestas del huésped a la infección, incluida la vía del complemento, la apoptosis, la fagocitosis, la liberación de óxido nítrico y la producción de citoquinas, particularmente interleuquina-6 y factor de necrosis tumoral- α (83).

7.1.1 PCR y cirugía colorrectal

La monitorización de marcadores inflamatorios como la PCR después de cirugía colorrectal tiene gran relevancia en una era de protocolos de recuperación mejorada con egreso hospitalario temprano (2). El nivel de PCR en suero posoperatorio se puede utilizar para

predecir la aparición de una fuga anastomótica después de una resección colorrectal con anastomosis primaria (84).

Singh *et al.* (85), incluyeron 2483 pacientes sometidos a resecciones colorrectales, se encontró que los niveles corte más sensibles y específicos de PCR fueron de 172,124 y 144 mg/l en los días postoperatorios 3,4 y 5 respectivamente con sensibilidades combinadas de 76 %, 79 % y 72 % respectivamente (85).

En el 2015 un metanálisis con 1832 pacientes (84) también documentó la mejor especificidad y sensibilidad en el posoperatorio 4, con un valor corte de 135 mg/l. El valor predictivo negativo fue de un 89 %, lo que permite un egreso temprano y seguro de pacientes con PCR por debajo del valor mencionado (84).

En un estudio prospectivo (PREDICT) (86) reciente con 933 pacientes sometidos a resección y anastomosis colorrectal (41 pacientes con fuga anastomótica), se tomaron niveles de PCR preoperatorios y durante los primeros 5 días postoperatorios. Se documentó que un cambio en los niveles de PCR mayor que 50 mg/L durante los primeros dos días postoperatorios tiene una sensibilidad del 85 % para diagnosticar fuga anastomótica con un valor predictivo negativo del 99 %. Un aumento en niveles de PCR > a 50 mg/dL durante los días 3, 4 y 5 de operado brinda una especificidad del 97 % (86) este estudio señaló el valor de vigilar la trayectoria de la PCR para descartar fuga anastomótica (87).

Yeung *et al.* (88) en el metanálisis más reciente utilizaron 23 estudios, lo que incluye un total de 6647 pacientes sometidos a resecciones colorrectales y anastomosis primarias, de estos 6647 pacientes, un total de 482 tuvo fuga anastomótica. Se documentó un nivel de PCR en suero significativamente más alto en el posoperatorio n.º 1 al n.º 7 en comparación con las personas pacientes que no presentaron fuga de anastomosis (88).

La curva característica operativa del receptor (ROC) es una representación gráfica de la sensibilidad frente a la especificidad para un sistema clasificador binario según se varía el umbral de discriminación. Es decir, es la razón o proporción de verdaderos positivos frente a la proporción de falsos positivos (5).

La curva ROC del análisis determinó un umbral de PCR de 148 mg/l en el posoperatorio 3 con una sensibilidad y especificidad del 95 %. Se determinó un valor corte de 123 mg/l en el posoperatorio 4, de 115 mg/l en el posoperatorio 5, de 105 y 96 mg/l en los días 6 y 7 respectivamente con una sensibilidad y especificidad del 100 % (88).

Lo mencionado demuestra la consistencia del posoperatorio 4 como el día con mejor sensibilidad y especificidad para determinar el valor de PCR. Sin embargo, se requieren estudios en el futuro para abordar las deficiencias de la evidencia disponible. Los estudios incluidos no informaron el uso de radioterapia preoperatoria, el nivel de la anastomosis, la altura de la anastomosis o si la anastomosis fue manual o mecánica (88). Por lo tanto, el valor clínico de la PCR es como prueba *negativa*, un nivel bajo de PCR en el posoperatorio 3-5 puede ayudar a predecir pacientes que probablemente no desarrollan una fuga anastomótica.

7.1.2 PCR y recursos hospitalarios

Las personas pacientes que presentan fuga anastomótica tienen una estancia hospitalaria mayor, además tienen 1.3 veces mayor riesgo de reingreso en los siguientes 30 días, así como hasta casi el doble de riesgo para presentar infecciones posoperatorias si se comparan con las personas pacientes que no presentan fuga anastomótica (89).

Usualmente, la estancia hospitalaria se extiende al menos 7.3 días, esto se traduce en aumentos de costos hospitalarios de hasta \$24,000 USD (89). Por cada 1000 pacientes sometidos a cirugía colorrectal, la carga económica asociada con fuga anastomótica (lo que incluye hospitalización y reingresos) se calcula que equivale a \$28,600,000 USD (89).

Desde el punto de vista económico, la medición de PCR es barata y accesible. La prueba tiene un costo de \$11.7 USD, esto toma relevancia cuando se compara con la procalcitonina, la cual puede tener un costo 8 veces mayor. La implementación de un protocolo de vigilancia para las personas pacientes posoperadas con anastomosis colorrectales utilizando la PCR en el cuarto día posoperatorio puede optimizar el uso racional de estudios de imagen como la tomografía axial computarizada, así como disminuir los tiempos de internamiento hospitalario (90). Es necesario recordar que incluso cuando un paciente tiene complicaciones posoperatorias leves, su estancia hospitalaria se prolonga, lo que aumenta costos en rangos del 10 % al 65 % (90).

7.2 Procalcitonina (PCT)

La PCT tiene en su estructura 116 aminoácidos, una masa molecular de 14,5 kDa y es el precursor de la calcitonina. Su síntesis está dirigida por el gen Calc-1, en el cromosoma 11, que dirige, además, la síntesis de diversas moléculas que se relacionan, como adrenomedulina o el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (91).

Al igual que las otras proteínas codificadas por el gen Calc-1, está formada por tres *secciones*: el extremo amino terminal (también conocido como NT-PCT), la calcitonina inmadura y un extremo C-terminal (CCP-1, también conocido como katacalcina). En el plasma de individuos normales es posible encontrar pequeñas concentraciones de NT-PCT, calcitonina madura, CCP-1, CCP1-Calcitonina y otros péptidos que se relacionan (91).

La transcripción del gen Calc-1 para generar PCT y, en consecuencia, calcitonina, está restringida habitualmente (aunque no exclusivamente) a las células C del tiroides. No obstante, ha podido demostrarse la expresión de este gen en otros tejidos como hígado riñón, páncreas y cerebro. En situaciones de sepsis, esta síntesis extratiroidea de PCT, además de aumentar de forma significativa en los tejidos mencionados (no en tiroides), también ha podido demostrarse en otros tejidos como el tejido adiposo (82,91). Se ha descubierto que la PCT desempeña un papel importante en la detección de sepsis bacteriana, peritonitis bacteriana, cánceres medulares de tiroides e infecciones posoperatorias (92).

7.2.1 PCT y cirugía colorrectal

Se ha estudiado la PCT como biomarcador de vigilancia en el contexto de fuga anastomótica, conforme se presenta esta complicación y se presenta un defecto en la pared intestinal permite la invasión de bacterias gramnegativas a la cavidad abdominal, lo que genera un aumento 2 a 4 horas posterior al inicio de la inflamación sistémica y tiene un valor pico a las 24-48 horas (92). Se ha sugerido que la PCT es un predictor negativo útil para fuga anastomótica (93,94). Un metanálisis incluyó 11 estudios con 3393 pacientes (92), todos estudios prospectivos utilizando como valor corte 1.12 ng/ml con un área bajo la curva de 0.8714, se demostró que niveles de PCT en el posoperatorio 3 tiene valor clínico para el diagnóstico temprano de fuga anastomótica, especialmente en las personas pacientes sometidas a cirugía laparoscópica. Esto con valores corte entre 0.7 y 1.3 ng/ml. El estudio realiza una diferenciación entre cirugía abierta y laparoscópica debido a una mayor respuesta inflamatoria sistémica con la primera (92).

Otro metanálisis (94) con 2692 pacientes fue el primero en comparar PCR *versus* PCT como predictor temprano de fuga, se concluyó que los niveles de marcadores inflamatorios por debajo del valor de corte entre los días 3 y 5 del posoperatorio garantizan un egreso temprano y seguro después de una cirugía colorrectal electiva. Se utilizaron valores corte para PCR en

un rango de 130-190 mg/dL y para PCT de 0.27 a 0.68 ng/ml (94) La procalcitonina parece no tener valor añadido en comparación con la proteína C reactiva en este contexto (94).

Un estudio multicéntrico (95) concluyó que la PCT y la PCR eran comparables en el posoperatorio 3, pero que la PCT era un poco más precisa en el posoperatorio 5 por lo que la combinación de PCR y PCT en el posoperatorio 5 puede mejorar la certeza diagnóstica (94) (96).

7.3 Albúmina

La proteína hepática más monitorizada en la atención clínica es la albúmina (97). El hígado sintetiza diariamente de 12 a 25 g de albúmina, lo que representa aproximadamente el 40 % de la síntesis total de proteínas hepáticas. La síntesis de albúmina responde a las variaciones de presión oncótica coloidal. La albúmina, la transferrina y la prealbúmina funcionan como proteínas transportadoras de minerales, ácidos grasos, bilirrubina, vitaminas y hormonas. Los mediadores de la inflamación ejercen un efecto significativo sobre los niveles séricos de proteínas hepáticas al alterar el metabolismo normal e inducir la fuga capilar. El factor de necrosis tumoral y los metabolitos eicosenoides secundarios provocan fugas en la membrana capilar, lo que a la vez hace que el suero (incluidas las proteínas hepáticas) se desplace hacia el compartimento corporal extravascular. Por lo mencionado, se considera la albúmina un reactante *negativo* de fase aguda independiente del estado nutricional (97).

La hipoalbuminemia preoperatoria es un indicador bien conocido de desnutrición, así como uno de los factores de riesgo más prevalentes asociados con las complicaciones posoperatorias en la cirugía colorrectal, incluida la fuga anastomótica (98).

El nivel de albúmina sérica a menudo disminuye después de una cirugía gastrointestinal debido al aumento de la permeabilidad vascular, la pérdida de albúmina por medio de un tercer espacio, secundaria al estrés quirúrgico y también debido a la sobrecarga de líquidos. En un estudio multivariante que incluyó 3732 pacientes sometidos a cirugía colorrectal electiva se demostró que la hipoalbuminemia era un factor de riesgo independiente de mortalidad posoperatoria, morbilidad, así como complicaciones pulmonares, urológicas, de cicatrización de heridas y daño anastomótico (98).

La asociación entre los niveles perioperatorios de albúmina sérica y la fuga anastomótica no se ha evaluado completamente en pacientes con cáncer colorrectal (41). Un estudio cohorte

con 200 pacientes sometidos a cirugía laparoscópica colorrectal concluyó que una disminución en el posoperatorio temprano de albúmina es un indicador potencial para fuga anastomótica (41).

7.4 Niveles de sodio

En el contexto de inflamación se secretan citocinas y proteínas de fase aguda, incluidas IL-6, IL-1 β y TNF- α . La IL-6 atraviesa la barrera hematoencefálica y conduce a la secreción no osmótica de vasopresina desde la hipófisis después de través de las neuronas del núcleo supraóptico y el núcleo paraventricular. Esto activa la interfaz inmune-neuroendocrina representada por la señalización de IL-6. Este complejo se une a gp 130, lo que conduce a la dimerización de dos moléculas: estas son las *quinasas janus intracelulares* (JAK) y la proteína *transductora de señales y activadores de la transcripción* (STAT). Todos estos eventos estimulan la ADH (hormona antidiurética), lo que eventualmente conduce a la retención de agua que ocasiona hiponatremia (99).

Un metanálisis con 1575 (99), de los cuales 442 presentaron fuga anastomótica documentaron que la hiponatremia tiene un perfil alto de especificidad para fuga anastomótica, se sugiere que se asocia con leucocitosis, puede tener una especificidad del 98 %. Debido a su baja sensibilidad (28 %) la ausencia de hiponatremia no se puede utilizar para descartar fuga anastomótica después de cirugía colorrectal. Los hallazgos deben considerarse con cautela, debido a la calidad de los estudios incluidos y a la escasez de datos. Además, la fuga anastomótica es un evento multifactorial (99,100).

7.5 Relación PCR-Albúmina (CAR)

Es conocido ampliamente que la PCR se utiliza para detectar complicaciones posoperatorias derivadas de una injuria quirúrgica (86,94,101–103). Además, varios estudios han demostrado que es herramienta útil para garantizar un egreso temprano y seguro en el paciente después de cirugía colorrectal (86). Asimismo, como se mencionó, la albúmina es un indicador sensible de estrés quirúrgico que se ha propuesto como un potencial predictor de complicaciones quirúrgicas (98). Debido a esto, un índice prometedor es la relación PCR-

Albúmina. El CAR inicialmente se estudió en el contexto de cuidado crítico, se propuso como un predictor de mortalidad. Un PCR/albúmina mayor que 2 tiene alta especificidad y sensibilidad para predecir mortalidad a 90 días, demostró la mejor área bajo la curva y la mejor sensibilidad cuando se comparó con la PCR (104).

Un metanálisis que incluye 15 estudios y 6329 pacientes demostró que un índice pcr/albúmina alto antes del tratamiento correlaciona con pobre supervivencia general y pobre supervivencia libre de enfermedad en el contexto de cáncer colorrectal (105).

Este estudio también documentó dos veces mayor riesgo de muerte y hasta 4 veces mayor riesgo de progresión de enfermedad en las personas pacientes con cáncer colorrectal estadio 4 recibiendo quimioterapia. Es necesario resaltar que las personas pacientes con una CAR elevada también por lo general también eran pacientes más longevos y con estadio clínico-patológico más avanzado, por esta razón menciona el valor del CAR como biomarcador pronóstico y para estratificar pacientes de alto riesgo (105).

Shibutani (106) encontró que una normalización de la relación PCR/albúmina 8 semanas después de haber iniciado la quimioterapia en pacientes con cáncer colorrectal estadio 4 tenían mejor supervivencia general que las personas pacientes con CAR elevado persistentemente. El estudio multicéntrico más grande que se ha realizado estudiando el CAR en el posoperatorio 4 (también con la limitante de ser de naturaleza retrospectiva), incluyendo 1183 pacientes, demostró que una relación PCR/Albúmina mayor que 46 en el cuarto día posoperatorio muestra una adecuada habilidad para detectar fuga anastomótica y tiene un área bajo la curva de 0.825, una sensibilidad y especificidad de 79.6 % y 87.2 % respectivamente. Para lo que sí tuvo una alta especificidad (91 %) y sensibilidad (100 %) fue para detectar mortalidad posoperatoria (107). Este estudio concluye que el CAR es un marcador ampliamente disponible, barato y sencillo de utilizar para monitorizar pacientes en cirugía colorrectal electiva (107).

7.6 Índice neutrófilo-linfocito (INL)

Se refiere al recuento absoluto de neutrófilos dividido por el recuento absoluto de linfocitos. Se utilizó el INL por primera vez para reflejar el equilibrio entre neutrófilos y linfocitos y como marcador inflamatorio para evaluar la respuesta inflamatoria sistémica en pacientes críticos (108).

En general, el recuento de neutrófilos en sangre aumenta con el progreso de la enfermedad inflamatoria. Sin embargo, en ciertas condiciones como la caquexia, el recuento de neutrófilos no aumenta, lo que ocasiona una condición de *falso negativo*. El recuento de linfocitos refleja el estado inmunitario de un paciente y, por lo general, disminuye a medida que avanza la enfermedad inflamatoria, sin embargo, esta disminución es tardía y es posible que no refleje bien la progresión de la enfermedad. Recientemente, en estudios se informó que el INL es más confiable para predecir la supervivencia del paciente que el recuento de neutrófilos o el recuento de linfocitos solos (109).

Aunque varias condiciones pueden influir en los valores de INL, incluidos medicamentos y comorbilidades que afectan los recuentos de neutrófilos y linfocitos, INL se ha confirmado como un indicador útil para el pronóstico de varias enfermedades, por ejemplo, cirrosis, el síndrome de distrés respiratorio e incluso se le destaca como un parámetro potencial para predecir bacteremia (109). Un metanálisis con 14 estudios, 11564 pacientes con sepsis demostraron que el INL inicial puede ser un biomarcador pronóstico útil para sepsis, además un valor elevado puede indicar pronóstico desfavorable. El valor de corte varió considerablemente entre los estudios incluidos, con valores entre 4,36 y 23,8 (109).

En el contexto de complicaciones después de cirugía colorrectal, un estudio prospectivo longitudinal cohorte con 158 pacientes confirmó que el INL es una herramienta pronóstica para presentar complicaciones posoperatorias. Se concluyó que el valor preoperatorio ≥ 2.6 del índice neutrófilo/linfocito (INL) tiene poder predictivo y puede emplearse para la identificación de pacientes con cáncer colorrectal vulnerables a tener complicaciones postquirúrgicas tempranas (108).

Un estudio prospectivo con 724 pacientes (33 presentaron fuga anastomótica) comparó la PCR y el INL en el posoperatorio 4, la sensibilidad (69 %) y especificidad (78 %) del INL en posoperatorio 4 utilizando como valor corte 6.5, no fueron tan altas como para PCR, la

cual tuvo valores de sensibilidad del 75 % y de especificidad del 91 % con un valor predictivo negativo del 87 %. Además, la precisión del INL basada en curvas ROC tuvo un resultado más pobre, por lo tanto, INL puede no ser tan útil como CRP para predecir fuga anastomótica (110).

7.7 Biomarcadores en líquido peritoneal

7.7.1 Biomarcadores de isquemia

Si el suministro de oxígeno es deficiente, se genera ATP a través de la vía anaeróbica menos eficiente en la cual el piruvato se reduce a lactato. En consecuencia, en un ambiente isquémico, el lactato aumenta, el piruvato disminuye y se libera dióxido de carbono durante el proceso, que también contribuye con la disminución del pH (111). Si la exposición al ambiente isquémico se prolonga, sucede daño celular con ruptura de sus membranas y la liberación de fosfolípidos y ácidos grasos libres. Debido a lo mencionado, existe interés en los biomarcadores de isquemia, por ejemplo, la medición del lactato (87).

Lamentablemente, la valoración del lactato sérico carece de especificidad en el contexto de fuga anastomótica colorrectal (112). Debido a esto, se ha investigado la medición de biomarcadores en líquido peritoneal (87).

7.7.1.1 Relación lactato/piruvato

Una relación lactato/piruvato elevada se asocia con fuga anastomótica en varios estudios clínicos, la mayoría observacionales. Este fue un estudio con 13 pacientes sometidos a RAB con anastomosis colorrectal primaria utilizando catéteres de microdiálisis para obtener muestras cada 2 horas los primeros 2 días postoperatorios, después cada 4 horas con el mismo método hasta llegar al posoperatorio 7. Se documentó un lactato peritoneal y una relación lactato piruvato mayor en las personas pacientes que presentaron fuga anastomótica, especialmente en el posoperatorio 4 (113).

Otro estudio incluyó 60 pacientes sometidos a distintos procedimientos quirúrgicos, entre ellos anastomosis colorrectales, reparación de aneurisma aórtico, cirugías en el ámbito

gástrico y colecistectomías, documentó que una relación lactato piruvato elevada con niveles bajos de glicerol se asocian con complicaciones intraabdominales mayores (114).

Bini (115) con una muestra de 88 pacientes sometidos a distintas intervenciones quirúrgicas abdominales, analizó los niveles postoperatorios de lactato sérico y peritoneal. Las personas pacientes que tuvieron una relación lactato peritoneal/lactato sérico mayor que 4.5 o que tuvieron el lactato peritoneal mayor que 9.1 nM en la presencia de pirexia (>38.3 C), leucocitosis (>12.000), canalización de gases tardía (> 72 horas posoperatorio) y dolor abdominal para el cuarto día posoperatorio se asociaron con complicaciones posoperatorias mayores que requirieron relaparotomía (111).

Un estudio prospectivo con 129 pacientes sometidos a resección anterior baja documentó que, en todos los casos de fuga anastomótica, la concentración de lactato peritoneal aumenta con el tiempo. Se tomó como valor corte 9.8 con una sensibilidad del 77 % y una especificidad del 82 %, con un valor predictivo negativo de 88 y un valor predictivo positivo de 58 para fuga anastomótica (116).

7.7.1.2 pH

El pH se investigó como biomarcador isquémico en un estudio midiéndolo en la mucosa intestinal por medio de tonometría. Se utilizó un catéter transanal, este se ubicaba en el ámbito de la anastomosis colorrectal. Se documentó que un pH menor que 7.28 en las primeras 24 horas de posoperatorio se asoció con hasta 22 veces más riesgo de presentar fuga anastomótica con una sensibilidad de 28 % y una especificidad del 98 % (117,87).

Otro estudio utilizando el dreno abdominal para medir el pH en los primeros 12 días postoperatorios documentó niveles de pH significativamente más bajos en las personas pacientes que presentaron fuga anastomótica. Utilizando como corte <6.978 en el posoperatorio 3 se obtiene una sensibilidad del 98.7 % y una especificidad del 94.7 % para predecir fuga anastomótica (118,87).

7.7.1.3 Biomarcadores de infección bacteriana

Durante la cirugía del tracto gastrointestinal sucede contaminación peritoneal secundaria al derrame de líquido intestinal. En la mayoría de las personas pacientes, el sistema inmunitario cumple su función protectora y el paciente no tiene alteraciones durante su recuperación. Sin embargo, en las personas que presentan fuga anastomótica, la carga bacteriana constante puede sobrepasar la función inmunitaria del paciente (87).

En una revisión sistemática de 36 estudios, solamente 2 evaluaron marcadores microbiológicos. Un estudio con pacientes que presentaron fuga anastomótica diagnosticada entre el posoperatorio 2 y 8, presentaron niveles estadísticamente significativos de *Escherichia coli*, *Klebsiella* y *Pseudomonas spp.* en POD 1, 3 y 5. De manera similar, otro estudio documentó niveles significativos de *Enterococcus faecalis* y *E. coli* en el posoperatorio 1, 2 y 3 en pacientes con fuga anastomótica (87).

El tiempo de crecimiento en los cultivos limita su aplicabilidad y utilidad como biomarcador rápidamente analizable. En general, los biomarcadores bacterianos para fuga anastomótica pueden tener alguna utilidad al actuar como una prueba de *descarte* (111).

7.7.1.4 Otros biomarcadores de inflamación

7.7.1.4.1 Citoquinas, factor de necrosis tumoral alfa

Las citocinas son glicoproteínas implicadas en la regulación de la inflamación y se cree que son los principales mediadores de la respuesta inflamatoria sistémica, por esta razón, se ha estudiado su concentración en drenaje peritoneal. Una revisión sistemática que incluye un total de 36 estudios (con solo 7 estudios que describieron concentraciones de citoquinas en líquido peritoneal) documentaron que IL-6, IL-10 y el factor de necrosis tumoral alfa se elevan en pacientes con fuga anastomótica en el posoperatorio 1 al 4 (111). Al igual que los biomarcadores de isquemia, las citoquinas dan la impresión de ser mejores cuando se miden en líquido peritoneal *versus* en suero (87).

7.7.1.4.2 Biomarcadores de reparación tisular

Las metaloproteinasas son endopeptidasas dependientes de zinc involucradas en el remodelamiento de la matriz extracelular. Los procesos fisiológicos y patológicos que involucran la reparación tisular dependen del balance entre las metaloproteinasas y sus inhibidores. Se ha sugerido un rol en la fuga anastomótica a través de la inhibición de la síntesis de colágeno. Se ha sugerido que la elevación de la metaloproteinasa 9 (MMP-9) es la más consistente con el desarrollo de fuga anastomótica (87). Sin embargo, los resultados de las metaloproteinasas en líquido peritoneal son inconsistentes por lo que su utilidad es limitada (111)

7.8 Marcador de activación de neutrófilos como biomarcador

La calprotectina corresponde a aproximadamente el 60 % de las proteínas citosólicas encontradas dentro del neutrófilo. Un estudio retrospectivo con 84 pacientes documentó que una elevación importante de calprotectina indica una alta sensibilidad y especificidad desde posoperatorio 2 en adelante, especialmente cuando se combina con la proteína c reactiva en el posoperatorio 3. Con un valor de corte de 541 ng/ml en posoperatorio 4 obtuvo 100 % de sensibilidad, 91 % de especificidad y un área bajo la curva de 0.96 (5,111,119).

La calprotectina fecal se utiliza para valorar la inflamación secundaria en enfermedad inflamatoria intestinal y en cáncer colorrectal. Su rol en fuga anastomótica se encuentra en investigación. Un estudio que incluye 100 pacientes con anastomosis colorrectales, de los cuales 11 sufrieron fuga anastomótica documentó que la medición de calprotectina fecal en el posoperatorio 4 es significativamente mayor en las personas pacientes que presentan fuga anastomótica cuando se comparan con las personas pacientes que tuvieron una recuperación sin complicaciones ($>300 \mu\text{g/g}$ versus $< 90 \mu\text{g/g}$) (87). Un estudio prospectivo estudió la combinación con la PCR para diagnóstico temprano de fuga anastomótica, la asociación PCR y calprotectina aumenta la certeza diagnóstica especialmente en el posoperatorio 3 con un área bajo la curva de 0.82. Una de las limitantes del estudio fue la heterogenicidad de la población (120).

8 CONCLUSIONES

- A pesar de los avances en los procedimientos quirúrgicos, la tasa de fuga anastomótica después de la cirugía colorrectal es elevada. Prevenir esta complicación representa un gran desafío. A pesar de una vigilancia intensa, el diagnóstico clínico suele ser difícil y suele reconocerse tardíamente en el posoperatorio cuando el paciente ya ha desarrollado sepsis y peritonitis.
- Se han reconocido diversos factores de riesgo para fuga anastomótica colorrectal tanto para el periodo preoperatorio, transoperatorio y posoperatorio. Algunos de ellos son prevenibles y otros no lo son.
- La fisiopatología de la fuga anastomótica se basa en mecanismos inflamatorios sistémicos e isquémicos. Por eso, la mayoría de los biomarcadores vigilan posibles alteraciones en la inflamación y en la respiración celular.
- La identificación temprana de fuga anastomótica con la ayuda de herramientas y marcadores serológicos permite un uso racional de los recursos y un gran ahorro para el sistema de salud.
- Se considera que los mejores predictores de fuga anastomótica son la PCR y la PCT, la primera es más costo efectiva para el sistema de salud.
- Es necesaria la búsqueda del biomarcador ideal, el cual tiene que ser costo efectivo, debe ser sencillo de monitorizar y su aplicabilidad debe ser práctica. Además, debe tener una mayor sensibilidad y especificidad.

9 BIBLIOGRAFÍA

1. Chaouch MA, Kellil T, Jeddi C, Saidani A, Chebbi F, Zouari K. How to prevent anastomotic leak in colorectal surgery? A systematic review. *Ann Coloproctol*. 2020 Aug 31;36(4):213–22.
2. 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 Apr;102(5):462–79.
3. Buchs NC, Gervaz P, Secic M, Bucher P, Mugnier-Konrad B, Morel P. Incidence, consequences, and risk factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: a prospective monocentric study. *Int J Colorectal Dis*. 2008 Mar;23(3):265–70.
4. Frasson M, Flor-Lorente B, Rodríguez JLR, Granero-Castro P, Hervás D, Alvarez Rico MA *et al*. 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 Aug;262(2):321–30.
5. Su'a BU, Mikaere HL, Rahiri JL, Bissett IB, Hill AG. Systematic review of the role of biomarkers in diagnosing anastomotic leakage following colorectal surgery. *Br J Surg*. 2017 Apr;104(5):503–12.
6. Hajjar R, Santos MM, Dagbert F, Richard CS. Current evidence on the relation between gut microbiota and intestinal anastomotic leak in colorectal surgery. *Am J Surg*. 2019 Nov;218(5):1000–7.
7. Meyer J, Naiken S, Christou N, Liot E, Toso C, Buchs NC *et al*. Reducing anastomotic leak in colorectal surgery: The old dogmas and the new challenges. *World J Gastroenterol*. 2019 Sep 14;25(34):5017–25.
8. Cohn I, Rives JD. Protection of colonic anastomoses with antibiotics. *Ann Surg*. 1956 Oct;144(4):738–52.
9. Foppa C, Ng SC, Montorsi M, Spinelli A. Anastomotic leak in colorectal cancer patients: New insights and perspectives. *Eur J Surg Oncol*. 2020 Jun;46(6):943–54.
10. Varol C, Mildner A, Jung S. Macrophages: development and tissue specialization. *Annu Rev Immunol*. 2015;33:643–75.
11. Gordon S, Taylor PR. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nat Rev Immunol*. 2005 Dec;5(12):953–64.

12. Shi J, Wu Z, Li Z, Ji J. Roles of macrophage subtypes in bowel anastomotic healing and anastomotic leakage. *J Immunol Res*. 2018 Feb 18;2018:6827237.
13. Pantelis D, Beissel A, Kahl P, Vilz TO, Stoffels B, Wehner S *et al*. Colonic anastomotic healing in the context of altered macrophage function and endotoxemia. *Int J Colorectal Dis*. 2011 Jun;26(6):737–46.
14. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature*. 2008 May 15;453(7193):314–21.
15. Swift ME, Burns AL, Gray KL, DiPietro LA. Age-related alterations in the inflammatory response to dermal injury. *J Invest Dermatol*. 2001 Nov;117(5):1027–35.
16. Parthasarathy M, Greensmith M, Bowers D, Groot-Wassink T. Risk factors for anastomotic leakage after colorectal resection: a retrospective analysis of 17 518 patients. *Colorectal Dis*. 2017 Mar;19(3):288–98.
17. Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, Heald RJ, Moran B, Ulrich A *et al*. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery*. 2010 Mar 1;147(3):339–51.
18. Park JS, Choi G-S, Kim SH, Kim HR, Kim NK, Lee KY *et al*. Multicenter analysis of risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic rectal cancer excision: the Korean laparoscopic colorectal surgery study group. *Ann Surg*. 2013 Apr;257(4):665–71.
19. Ba ZF, Yokoyama Y, Toth B, Rue LW, Bland KI, Chaudry IH. Gender differences in small intestinal endothelial function: inhibitory role of androgens. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004 Mar;286(3):G452-7.
20. Audisio RA, Papamichael D. Treatment of colorectal cancer in older patients. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012 Dec;9(12):716–25.
21. Dekker JWT, van den Broek CBM, Bastiaannet E, van de Geest LGM, Tollenaar RAEM, Liefers GJ. Importance of the first postoperative year in the prognosis of elderly colorectal cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2011 Jun;18(6):1533–9.
22. Jung SH, Yu CS, Choi PW, Kim DD, Park IJ, Kim HC *et al*. Risk factors and oncologic impact of anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum*. 2008 Jun;51(6):902–8.
23. Mamidanna R, Almoudaris AM, Faiz O. Is 30-day mortality an appropriate measure of risk in elderly patients undergoing elective colorectal resection? *Colorectal Dis*. 2012 Oct;14(10):1175–82.

24. Caulfield H, Hyman NH. Anastomotic leak after low anterior resection: a spectrum of clinical entities. *JAMA Surg.* 2013 Feb;148(2):177–82.
25. Chang JS, Keum KC, Kim NK, Baik SH, Min BS, Huh H *et al.* Preoperative chemoradiotherapy effects on anastomotic leakage after rectal cancer resection: a propensity score matching analysis. *Ann Surg.* 2014 Mar;259(3):516–21.
26. Yun J-A, Cho YB, Park YA, Huh JW, Yun SH, Kim HC *et al.* Clinical manifestations and risk factors of anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cancer. *ANZ J Surg.* 2015 Apr 29;
27. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S *et al.* Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet.* 2009 Mar 7;373(9666):811–20.
28. Marijnen CAM, Kapiteijn E, van de Velde CJH, Martijn H, Steup WH, Wiggers T *et al.* Acute side effects and complications after short-term preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol.* 2002 Feb 1;20(3):817–25.
29. Pommergaard HC, Gessler B, Burcharth J, Angenete E, Haglind E, Rosenberg J. Preoperative risk factors for anastomotic leakage after resection for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2014 Sep;16(9):662–71.
30. Zarnescu EC, Zarnescu NO, Costea R. Updates of Risk Factors for Anastomotic Leakage after Colorectal Surgery. *Diagnostics (Basel).* 2021 Dec 17;11(12).
31. Krysa J, Patel V, Taylor J, Williams AB, Carapeti E, George ML. Outcome of patients on renal replacement therapy after colorectal surgery. *Dis Colon Rectum.* 2008 Jun;51(6):961–5.
32. Kruschewski M, Rieger H, Pohlen U, Hotz HG, Buhr HJ. Risk factors for clinical anastomotic leakage and postoperative mortality in elective surgery for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2007 Aug;22(8):919–27.
33. Rullier E, Laurent C, Garrelon JL, Michel P, Saric J, Parneix M. Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. *Br J Surg.* 1998 Mar;85(3):355–8.
34. Richards CH, Campbell V, Ho C, Hayes J, Elliott T, Thompson-Fawcett M. Smoking is a major risk factor for anastomotic leak in patients undergoing low anterior resection. *Colorectal Dis.* 2012 May;14(5):628–33.

35. Kim MJ, Shin R, Oh H-K, Park JW, Jeong S-Y, Park J-G. The impact of heavy smoking on anastomotic leakage and stricture after low anterior resection in rectal cancer patients. *World J Surg.* 2011 Dec;35(12):2806–10.
36. Benoist S, Panis Y, Alves A, Valleur P. Impact of obesity on surgical outcomes after colorectal resection. *Am J Surg.* 2000 Apr;179(4):275–81.
37. Sørensen LT, Jørgensen T, Kirkeby LT, Skovdal J, Vennits B, Wille-Jørgensen P. Smoking and alcohol abuse are major risk factors for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Br J Surg.* 1999 Jul;86(7):927–31.
38. Slieker JC, Komen N, Mannaerts GH, Karsten TM, Willemsen P, Murawska M *et al.* Long-term and perioperative corticosteroids in anastomotic leakage: a prospective study of 259 left-sided colorectal anastomoses. *Arch Surg.* 2012 May;147(5):447–52.
39. Krane MK, Allaix ME, Zoccali M, Umanskiy K, Rubin MA, Villa A *et al.* Preoperative infliximab therapy does not increase morbidity and mortality after laparoscopic resection for inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum.* 2013 Apr;56(4):449–57.
40. Hennessey DB, Burke JP, Ni-Dhonocho T, Shields C, Winter DC, Mealy K. Preoperative hypoalbuminemia is an independent risk factor for the development of surgical site infection following gastrointestinal surgery: a multi-institutional study. *Ann Surg.* 2010 Aug;252(2):325–9.
41. Shimura T, Toiyama Y, Hiro J, Imaoka H, Fujikawa H, Kobayashi M *et al.* Monitoring perioperative serum albumin can identify anastomotic leakage in colorectal cancer patients with curative intent. *Asian J Surg.* 2018 Jan;41(1):30–8.
42. Kang CY, Halabi WJ, Chaudhry OO, Nguyen V, Pigazzi A, Carmichael JC *et al.* Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. *JAMA Surg.* 2013 Jan;148(1):65–71.
43. Veyrie N, Ata T, Muscari F, Couchard A-C, Msika S, Hay J-M *et al.* Anastomotic leakage after elective right versus left colectomy for cancer: prevalence and independent risk factors. *J Am Coll Surg.* 2007 Dec;205(6):785–93.
44. Sadahiro S, Suzuki T, Tanaka A, Okada K, Kamata H, Ozaki T *et al.* Comparison between oral antibiotics and probiotics as bowel preparation for elective colon cancer surgery to prevent infection: prospective randomized trial. *Surgery.* 2014 Mar;155(3):493–503.
45. Roos D, Dijksman LM, Tijssen JG, Gouma DJ, Gerhards MF, Oudemans-van Straaten HM. Systematic review of perioperative selective decontamination of the

- digestive tract in elective gastrointestinal surgery. *Br J Surg*. 2013 Nov;100(12):1579–88.
46. Wallace B, Schuepbach F, Gaukel S, Marwan AI, Staerke RF, Vuille-Dit-Bille RN. Evidence according to Cochrane Systematic Reviews on Alterable Risk Factors for Anastomotic Leakage in Colorectal Surgery. *Gastroenterol Res Pract*. 2020 Jan 3;2020:9057963.
 47. Sajid MS, Siddiqui MRS, Baig MK. Single layer versus double layer suture anastomosis of the gastrointestinal tract. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jan 18;1:CD005477.
 48. Daams F, Luyer M, Lange JF. Colorectal anastomotic leakage: aspects of prevention, detection and treatment. *World J Gastroenterol*. 2013 Apr 21;19(15):2293–7.
 49. Neutzling CB, Lustosa SAS, Proenca IM, da Silva EMK, Matos D. Stapled versus handsewn methods for colorectal anastomosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Feb 15;(2):CD003144.
 50. Choy PYG, Bissett IP, Docherty JG, Parry BR, Merrie A, Fitzgerald A. Stapled versus handsewn methods for ileocolic anastomoses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Sep 7;(9):CD004320.
 51. Penna M, Hompes R, Arnold S, Wynn G, Austin R, Warusavitarne J *et al*. Incidence and risk factors for anastomotic failure in 1594 patients treated by transanal total mesorectal excision: results from the international tatme registry. *Ann Surg*. 2019 Apr;269(4):700–11.
 52. McKechnie T, Sharma S, Daniel R, Eskicioglu C. End-to-end versus end-to-side anastomosis for low anterior resection: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Surgery*. 2021 Aug;170(2):397–404.
 53. Wang Z. Colonic J-pouch versus side-to-end anastomosis for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Surg*. 2021 Aug 21;21(1):331.
 54. Si M-B, Yan P-J, Du Z-Y, Li L-Y, Tian H-W, Jiang W-J *et al*. Lymph node yield, survival benefit, and safety of high and low ligation of the inferior mesenteric artery in colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2019 Jun;34(6):947–62.
 55. De Nardi P, Elmore U, Maggi G, Maggiore R, Boni L, Cassinotti E *et al*. Intraoperative angiography with indocyanine green to assess anastomosis perfusion in patients undergoing laparoscopic colorectal resection: results of a multicenter randomized controlled trial. *Surg Endosc*. 2020 Jan;34(1):53–60.

56. Foppa C, Denoya PI, Tarta C, Bergamaschi R. Indocyanine green fluorescent dye during bowel surgery: are the blood supply “guessing days” over? *Tech Coloproctol.* 2014 Aug;18(8):753–8.
57. Jafari MD, Wexner SD, Martz JE, McLemore EC, Margolin DA, Sherwinter DA *et al.* Perfusion assessment in laparoscopic left-sided/anterior resection (PILLAR II): a multi-institutional study. *J Am Coll Surg.* 2015 Jan;220(1):82-92.e1.
58. Shen R, Zhang Y, Wang T. Indocyanine Green Fluorescence Angiography and the Incidence of Anastomotic Leak After Colorectal Resection for Colorectal Cancer: A Meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 2018 Oct;61(10):1228–34.
59. Jayne DG, Thorpe HC, Copeland J, Quirke P, Brown JM, Guillou PJ. Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. *Br J Surg.* 2010 Nov;97(11):1638–45.
60. Fleshman J, Branda M, Sargent DJ, Boller AM, George V, Abbas M *et al.* Effect of Laparoscopic-Assisted Resection vs Open Resection of Stage II or III Rectal Cancer on Pathologic Outcomes: The ACOSOG Z6051 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015 Oct 6;314(13):1346–55.
61. van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, Fürst A, Lacy AM, Hop WC *et al.* Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Mar;14(3):210–8.
62. Merad F, Hay JM, Fingerhut A, Flamant Y, Molkhov JM, Laborde Y. Omentoplasty in the prevention of anastomotic leakage after colonic or rectal resection: a prospective randomized study in 712 patients. *French Associations for Surgical Research. Ann Surg.* 1998 Feb;227(2):179–86.
63. Tocchi A, Mazzoni G, Lepre L, Costa G, Liotta G, Agostini N *et al.* Prospective evaluation of omentoplasty in preventing leakage of colorectal anastomosis. *Dis Colon Rectum.* 2000 Jul;43(7):951–5.
64. Rondelli F, Bugiantella W, Vedovati MC, Balzarotti R, Avenia N, Mariani E *et al.* To drain or not to drain extraperitoneal colorectal anastomosis? A systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2014 Feb;16(2):O35-42.
65. Denost Q, Rouanet P, Faucheron J-L, Panis Y, Meunier B, Cotte E *et al.* To drain or not to drain infraperitoneal anastomosis after rectal excision for cancer: the GRECCAR 5 randomized trial. *Ann Surg.* 2017 Mar;265(3):474–80.
66. Matthiessen P, Hallböök O, Rutegård J, Simert G, Sjødahl R. Defunctioning stoma reduces symptomatic anastomotic leakage after low anterior resection of the rectum for cancer: a randomized multicenter trial. *Ann Surg.* 2007 Aug;246(2):207–14.

67. Chude GG, Rayate NV, Patris V, Koshariya M, Jagad R, Kawamoto J *et al.* Defunctioning loop ileostomy with low anterior resection for distal rectal cancer: should we make an ileostomy as a routine procedure? A prospective randomized study. *Hepatogastroenterology*. 2008 Oct;55(86–87):1562–7.
68. Chen J, Zhang Y, Jiang C, Yu H, Zhang K, Zhang M *et al.* Temporary ileostomy versus colostomy for colorectal anastomosis: evidence from 12 studies. *Scand J Gastroenterol*. 2013 May;48(5):556–62.
69. Gavriilidis P, Azoulay D, Taflampas P. Loop transverse colostomy versus loop ileostomy for defunctioning of colorectal anastomosis: a systematic review, updated conventional meta-analysis, and cumulative meta-analysis. *Surg Today*. 2019 Feb;49(2):108–17.
70. Chudner A, Gachabayov M, Dyatlov A, Lee H, Essani R, Bergamaschi R. The influence of diverting loop ileostomy vs. colostomy on postoperative morbidity in restorative anterior resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2019 Mar;404(2):129–39.
71. Baloyiannis I, Perivoliotis K, Diamantis A, Tzovaras G. Virtual ileostomy in elective colorectal surgery: a systematic review of the literature. *Tech Coloproctol*. 2020 Jan;24(1):23–31.
72. Wu Z, van de Haar RCJ, Sparreboom CL, Boersema GSA, Li Z, Ji J *et al.* Is the intraoperative air leak test effective in the prevention of colorectal anastomotic leakage? A systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2016 Aug;31(8):1409–17.
73. Liu ZH, Liu JW, Chan FS, Li MK, Fan JK. Intraoperative colonoscopy in laparoscopic colorectal surgery: A review of recent publications. *Asian J Endosc Surg*. 2020 Jan;13(1):19–24.
74. Williams E, Prabhakaran S, Kong JC, Bell S, Warriar SK, Simpson P *et al.* Utility of intra-operative flexible sigmoidoscopy to assess colorectal anastomosis: a systematic review and meta-analysis. *ANZ J Surg*. 2021 Apr;91(4):546–52.
75. Salusjärvi JM, Carpelan-Holmström MA, Louhimo JM, Kruuna O, Scheinin TM. Intraoperative colonic pulse oximetry in left-sided colorectal surgery: can it predict anastomotic leak? *Int J Colorectal Dis*. 2018 Mar;33(3):333–6.
76. Schietroma M, Carlei F, Cecilia EM, Piccione F, Bianchi Z, Amicucci G. Colorectal Infraperitoneal anastomosis: the effects of perioperative supplemental oxygen administration on the anastomotic dehiscence. *J Gastrointest Surg*. 2012 Feb;16(2):427–34.

77. Jestin P, Páhlman L, Gunnarsson U. Risk factors for anastomotic leakage after rectal cancer surgery: a case-control study. *Colorectal Dis.* 2008 Sep;10(7):715–21.
78. Gorissen KJ, Benning D, Berghmans T, Snoeijis MG, Sosef MN, Hulsewe KWE *et al.* Risk of anastomotic leakage with non-steroidal anti-inflammatory drugs in colorectal surgery. *Br J Surg.* 2012 May;99(5):721–7.
79. Burton TP, Mittal A, Soop M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and anastomotic dehiscence in bowel surgery: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Dis Colon Rectum.* 2013 Jan;56(1):126–34.
80. Holte K, Andersen J, Jakobsen DH, Kehlet H. Cyclo-oxygenase 2 inhibitors and the risk of anastomotic leakage after fast-track colonic surgery. *Br J Surg.* 2009 Jun;96(6):650–4.
81. Herbert G, Perry R, Andersen HK, Atkinson C, Penfold C, Lewis SJ *et al.* Early enteral nutrition within 24 hours of lower gastrointestinal surgery versus later commencement for length of hospital stay and postoperative complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Oct 24;10:CD004080.
82. Gerique JG. Proteína C reactiva como marcador de inflamación. 2012.
83. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol.* 2018 Apr 13;9:754.
84. Warschkow R, Beutner U, Steffen T, Müller SA, Schmied BM, Güller U *et al.* Safe and early discharge after colorectal surgery due to C-reactive protein: a diagnostic meta-analysis of 1832 patients. *Ann Surg.* 2012 Aug;256(2):245–50.
85. Singh PP, Zeng ISL, Srinivasa S, Lemanu DP, Connolly AB, Hill AG. Systematic review and meta-analysis of use of serum C-reactive protein levels to predict anastomotic leak after colorectal surgery. *Br J Surg.* 2014 Mar;101(4):339–46.
86. Stephensen BD, Reid F, Shaikh S, Carroll R, Smith SR, Pockney P *et al.* C-reactive protein trajectory to predict colorectal anastomotic leak: PREDICT Study. *Br J Surg.* 2020 Dec;107(13):1832–7.
87. Gray M, Marland JRK, Murray AF, Argyle DJ, Potter MA. Predictive and diagnostic biomarkers of anastomotic leakage: A precision medicine approach for colorectal cancer patients. *J Pers Med.* 2021 May 25;11(6).
88. Yeung DE, Peterknecht E, Hajibandeh S, Hajibandeh S, Torrance AW. C-reactive protein can predict anastomotic leak in colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2021 Jun;36(6):1147–62.

89. Hammond J, Lim S, Wan Y, Gao X, Patkar A. The burden of gastrointestinal anastomotic leaks: an evaluation of clinical and economic outcomes. *J Gastrointest Surg.* 2014 Jun;18(6):1176–85.
90. Adamina M, Warschkow R, Näf F, Hummel B, Rduch T, Lange J *et al.* Monitoring c-reactive protein after laparoscopic colorectal surgery excludes infectious complications and allows for safe and early discharge. *Surg Endosc.* 2014 Oct;28(10):2939–48.
91. Hamade B, Huang DT. Procalcitonin: where are we now? *Crit Care Clin.* 2020 Jan;36(1):23–40.
92. Xu Z, Zong R, Zhang Y, Chen J, Liu W. Diagnostic accuracy of procalcitonin on POD3 for the early diagnosis of anastomotic leakage after colorectal surgery: A meta-analysis and systematic review. *Int J Surg.* 2022 Apr;100:106592.
93. Domínguez-Comesaña E, Estevez-Fernández SM, López-Gómez V, Ballinas-Miranda J, Domínguez-Fernández R. Procalcitonin and C-reactive protein as early markers of postoperative intra-abdominal infection in patients operated on colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2017 Dec;32(12):1771–4.
94. Cousin F, Ortega-Deballon P, Bourredjem A, Doussot A, Giaccaglia V, Fournel I. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin and C-reactive Protein for the Early Diagnosis of Intra-abdominal Infection After Elective Colorectal Surgery: A Meta-analysis. *Ann Surg.* 2016 Aug;264(2):252–6.
95. Giaccaglia V, Salvi PF, Antonelli MS, Nigri G, Pirozzi F, Casagrande B *et al.* Procalcitonin reveals early dehiscence in colorectal surgery: the PREDICS study. *Ann Surg.* 2016 May;263(5):967–72.
96. Muñoz JL, Alvarez MO, Cuquerella V, Miranda E, Picó C, Flores R *et al.* Procalcitonin and C-reactive protein as early markers of anastomotic leak after laparoscopic colorectal surgery within an enhanced recovery after surgery (ERAS) program. *Surg Endosc.* 2018 Sep;32(9):4003–10.
97. Fuhrman MP, Charney P, Mueller CM. Hepatic proteins and nutrition assessment. *J Am Diet Assoc.* 2004 Aug;104(8):1258–64.
98. Lai C-C, You J-F, Yeh C-Y, Chen J-S, Tang R, Wang J-Y *et al.* Low preoperative serum albumin in colon cancer: a risk factor for poor outcome. *Int J Colorectal Dis.* 2011 Apr;26(4):473–81.
99. Alsaleh A, Pellino G, Christodoulides N, Malietzis G, Kontovounisios C. Hyponatremia could identify patients with intrabdominal sepsis and anastomotic leak after colorectal surgery: a systematic review of the literature. *Updates Surg.* 2019 Mar;71(1):17–20.

100. Käser SA, Nitsche U, Maak M, Michalski CW, Späth C, Müller TC *et al.* Could hyponatremia be a marker of anastomotic leakage after colorectal surgery? A single center analysis of 1,106 patients over 5 years. *Langenbecks Arch Surg.* 2014 Aug;399(6):783–8.
101. Pantel HJ, Jasak LJ, Ricciardi R, Marcello PW, Roberts PL, Schoetz DJ *et al.* Should They Stay or Should They Go? The Utility of C-Reactive Protein in Predicting Readmission and Anastomotic Leak After Colorectal Resection. *Dis Colon Rectum.* 2019 Feb;62(2):241–7.
102. Ortega-Deballon P, Radais F, Facy O, d’Athis P, Masson D, Charles PE *et al.* C-reactive protein is an early predictor of septic complications after elective colorectal surgery. *World J Surg.* 2010 Apr;34(4):808–14.
103. Alsaif SH, Rogers AC, Pua P, Casey PT, Aherne GG, Brannigan AE *et al.* Preoperative C-reactive protein and other inflammatory markers as predictors of postoperative complications in patients with colorectal neoplasia. *World J Surg Oncol.* 2021 Mar 13;19(1):74.
104. Ranzani OT, Zampieri FG, Forte DN, Azevedo LCP, Park M. C-reactive protein/albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients. *PLoS ONE.* 2013 Mar 12;8(3):e59321.
105. Liao C-K, Yu Y-L, Lin Y-C, Hsu Y-J, Chern Y-J, Chiang J-M *et al.* Prognostic value of the C-reactive protein to albumin ratio in colorectal cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2021 May 1;19(1):139.
106. Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, Iseki Y, Hirakawa K, Ohira M. The significance of the C-reactive protein to albumin ratio as a marker for predicting survival and monitoring chemotherapeutic effectiveness in patients with unresectable metastatic colorectal cancer. *Springerplus.* 2016 Oct 18;5(1):1798.
107. Paliogiannis P, Deidda S, Maslyankov S, Paycheva T, Farag A, Mashhour A *et al.* C reactive protein to albumin ratio (CAR) as predictor of anastomotic leakage in colorectal surgery. *Surg Oncol.* 2021 Sep;38:101621.
108. Escobar-Munguía I, Berea-Baltierra R, Morales-González Á, Madrigal-Santillán E, Anguiano-Robledo L, Morales-González JA. Prognostic impact of the preoperative neutrophil/lymphocyte index on early surgical complications of patients with colorectal cancer. *Am J Cancer Res.* 2022 Jul 15;12(7):3294–302.
109. Huang Z, Fu Z, Huang W, Huang K. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: A meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2020 Mar;38(3):641–7.

110. Mik M, Dziki L, Berut M, Trzcinski R, Dziki A. Neutrophil to Lymphocyte Ratio and C-Reactive Protein as Two Predictive Tools of Anastomotic Leak in Colorectal Cancer Open Surgery. *Dig Surg.* 2018;35(1):77–84.
111. Wright EC, Connolly P, Vella M, Moug S. Peritoneal fluid biomarkers in the detection of colorectal anastomotic leaks: a systematic review. *Int J Colorectal Dis.* 2017 Jul;32(7):935–45.
112. Corke C, Glenister K. Monitoring intestinal ischaemia. *Crit Care Resusc.* 2001 Sep;3(3):176–80.
113. Oikonomakis I, Jansson D, Hörer TM, Skoog P, Nilsson KF, Jansson K. Results of postoperative microdialysis intraperitoneal and at the anastomosis in patients developing anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *Scand J Gastroenterol.* 2019 Oct 19;54(10):1261–8.
114. Hörer TM, Norgren L, Jansson K. Intraperitoneal glycerol levels and lactate/pyruvate ratio: early markers of postoperative complications. *Scand J Gastroenterol.* 2011 Jul;46(7–8):913–9.
115. Bini R, Ferrari G, Aprá F, Viora T, Leli R, Cotogni P. Peritoneal lactate as a potential biomarker for predicting the need for reintervention after abdominal surgery. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014 Aug;77(2):376–80.
116. Ellebaek MB, Rahr HB, Boye S, Fristrup C, Qvist N. Detection of early anastomotic leakage by intraperitoneal microdialysis after low anterior resection for rectal cancer: a prospective cohort study. *Colorectal Dis.* 2019 Dec;21(12):1387–96.
117. Millan M, García-Granero E, Flor B, García-Botello S, Lledo S. Early prediction of anastomotic leak in colorectal cancer surgery by intramucosal pH. *Dis Colon Rectum.* 2006 May;49(5):595–601.
118. Yang L, Huang X-E, Xu L, Zhou X, Zhou J-N, Yu D-S *et al.* Acidic pelvic drainage as a predictive factor for anastomotic leakage after surgery for patients with rectal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(9):5441–7.
119. Reisinger KW, Poeze M, Hulsewé KWE, van Acker BA, van Bijnen AA, Hoofwijk AGM *et al.* Accurate prediction of anastomotic leakage after colorectal surgery using plasma markers for intestinal damage and inflammation. *J Am Coll Surg.* 2014 Oct;219(4):744–51.
120. Rama NJG, Lages MCC, Guarino MPS, Lourenço Ó, Motta Lima PC, Parente D *et al.* Usefulness of serum C-reactive protein and calprotectin for the early detection of colorectal anastomotic leakage: A prospective observational study. *World J Gastroenterol.* 2022 Jun 28;28(24):2758–74.