



Programa de doctorado en Ciencias Biomédicas y Salud

TESIS DOCTORAL

Nuevos biomarcadores para la detección de la dehiscencia anastomótica en cirugía colorrectal: índice neutrófilos/linfocitos, índice plaquetas/linfocitos (PLR) e índice Proteína C Reactiva/linfocitos (PCRL), y comparación con la PCR.

Estudio retrospectivo multicéntrico

Tesis presentada por Juan Carlos Pastor Mora

Licenciado en Medicina

Mayo de 2024



**Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas y de la Salud
Escuela de Doctorado de la Universitat Jaume I**

Título de la tesis

Nuevos biomarcadores para la detección de la dehiscencia anastomótica en cirugía colorrectal: índice neutrófilos/linfocitos, índice plaquetas/linfocitos (PLR) e índice Proteína C Reactiva/linfocitos (PCRL), y comparación con la PCR. Estudio retrospectivo multicéntrico

Memoria presentada por Juan Carlos Pastor Mora para optar al grado de doctor/a por la Universitat Jaume I

Juan Carlos Pastor Mora
Doctorando

Virginia Morillo Macías
Directora de la tesis

Carlos Fortea Sanchís
Co-director de la tesis

Castelló de la Plana, Mayo de 2024

Licencias y derechos de autor

Esta tesis doctoral está protegida por la Licencia Creative Commons **Licencia CC Reconocimiento - Compartir igual (BY-SA)**.

TODOS LOS DERECHOS RESERVADOS.

Financiación recibida

Esta tesis doctoral no ha recibido financiación de ninguna institución o ente.

Agradecimientos

A la Dra. Virginia Morillo Macías, que como directora de tesis ha tenido un papel crucial en la orientación y corrección de este trabajo.

Al Dr. Carlos Fortea Sanchís, codirector de esta tesis, por sus sabias sugerencias y su estímulo profesional, a parte de una amistad que dura más de 20 años.

A los investigadores colaboradores de esta tesis. A la Dra. Carolina Martínez Pérez por su entusiasmo y sus ganas de colaborar, y al Dr. Andrés Muñoz García por su colaboración desinteresada y aportaciones.

A los cirujanos de los centros que han operado los pacientes incluidos en esta tesis por su buen hacer y sus buenos resultados.

A mis padres y hermanos que me dieron una educación y me enseñaron los valores que rigen mi vida

Y finalmente a mi familia, por todo lo importante.

Abreviaturas

ASA: *American Society of Anesthesiologists*.- Clasificación de riesgo quirúrgico según la ASA

AUC: *Area Under the Curve*. Área bajo la curva

CCR: Cáncer colorrectal

CELS: *Combined Endoscopic-Laparoscopic Surgery*. Procedimientos combinados endoscópicos-laparoscópicos para resección de pólipos

CHGUV: Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

CHPC: Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón

DA: dehiscencia anastomótica

E: Especificidad

ERAS: *Enhanced Recovery After Surgery*. Protocolos de rehabilitación multimodal tras cirugía

ETM o TME: *Total Mesorectal Excision* ó Exéresis Total del Mesorrecto.

HGUC: Hospital General Universitario de Castellón

HIPEC: *Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy*.

IC 95%. Intervalo de confianza al 95%

ICG. *IndoCyanine Green*. Verde de indocianina

IL. Interleukinas

IMC ó BMI. Índice de Masa Corporal o *Body Mass Index*

IMS. Inestabilidad de MicroSatélites

Índice NLR: índice neutrófilos/linfocitos o índice Neulin

Índice PCRL: índice Proteína C Reactiva/ linfocitos*10⁷

Índice PLR: índice plaquetas/linfocitos.

OR. *Odds Ratio*

PAF: Poliposis Adenomatosa Familiar

PCR: Proteína C Reactiva

PCR: *Polymerase Chain Reaction*. Reacción en cadena de la polimerasa

PCT: Procalcitonina

RDW: *Red Distribution Width*

RSAE: Resección Segmentaria del Ángulo Esplénico

S: Sensibilidad

SIRS: *Systemic Inflammatory Response Syndrome*. Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica

TAMIS: *TransAnal Minimally Invasive Surgery*

TaTME: *Transanal Total Mesorectal Excision*

TEM: *Transanal Endoscopic Microsurgery*

TEO: *Transanal Endoscopic Operation*

TNM: *Tumour Node Metastasis Classification*

VCM: Volumen Corpuscular Medio

VPN: Valor Predictivo Negativo

VPP: Valor Predictivo Positivo

RESUMEN

RESUMEN

Objetivos

Evaluar la rentabilidad diagnóstica de Proteína C Reactiva, índice NLR, índice PLR, procalcitonina e índice PCRL para detectar la dehiscencia anastomótica (DA) en cirugía colorrectal.

Evaluar los factores de riesgo asociados a la DA en nuestra muestra

Material y métodos

Estudio observacional multicéntrico en 346 pacientes intervenidos de cirugía programada por neoplasias colorrectales. Se registraron datos demográficos, quirúrgicos y oncológicos. Se realizó determinación analítica en los días 1º, 2º, 3º, 4º y 7º postoperatorio, si se encontraban hospitalizados.

Se realizó un estudio univariante y multivariante de factores de riesgo asociados a la DA. Posteriormente se realizó un estudio para escoger el mejor punto de corte sobre los biomarcadores citados asociados a la DA. Asimismo, se realizó un estudio de sensibilidad diagnóstica de cada uno de ellos y un estudio multivariante de asociación de los puntos de corte escogidos con la DA.

Resultados

Se diagnosticaron 30 (8,7%) pacientes con DA. Todos los marcadores, excepto el PLR (AUC 0.79) demostraron ser unos marcadores fiables para el diagnóstico de la DA con AUC por encima de 0.8. El mejor día y punto de corte para la fiabilidad diagnóstica fue el 3º día para NLR (punto de corte 7,38) y PLR (punto de corte 336,28), y el 4º día para PCR (punto de corte 155,7 mg/L), procalcitonina (0,39 ng/ml) y PCRL (23,56). Comparativamente con la PCR sólo el índice PCRL fue superior a ésta con un valor predictivo negativo del 97,9%, valor predictivo positivo de 57,1%, sensibilidad de 83,3% y especificidad de 92,4%.

En el análisis multivariante de los factores de riesgo, de todos los biomarcadores a estudio se relacionaron de forma independiente con la DA, además del sexo masculino (OR 20,15 IC 95% [2,42-167,78]), localización en recto extraperitoneal (OR 11,35 IC 95% [1,23-104,52]), volumen corpuscular medio (OR 1,136 IC 95% [1,01-1,28]) y tiempo operatorio (OR 1,02 IC 95% [1,004-1,036]).

Conclusiones

Los valores por debajo del punto de corte de NLR y PLR en el 3º día y de PCR, PCRL y procalcitonina en el 4º día postoperatorio descartan la presencia de DA con una probabilidad elevada, por lo que aumentarían la seguridad al alta hospitalaria de los pacientes. La elevación de éstos orienta hacia la aparición de complicaciones, pero no es un parámetro fiable del diagnóstico de DA en concreto, por lo que se debería complementar con otros estudios a fin de aumentar su capacidad de detección.

ÍNDICE.

1. Introducción.....	Pág. 17
1.1. Neoplasias colónicas. Epidemiología y generalidades.....	Pág. 17
1.2. Cirugía colorrectal, indicaciones y técnicas.....	Pág. 19
1.2.1. Aplicación de la cirugía al contexto de los pólipos colorrectales.....	Pág. 19
1.2.2. Síndromes de poliposis familiar; colectomías, proctectomías y coloproctectomías profilácticas.....	Pág.20
1.2.3. Neoplasias de colon y recto con intención curativa en estadios I, II y III.....	Pág.21
Tumores de colon derecho y ciego.....	Pág.22
Tumores de colon transverso.....	Pág. 22
Tumores de ángulo esplénico.....	Pág. 22
Tumores de colon sigmoide.....	Pág. 23
Tumores rectales.....	Pág. 23
1.2.4. Resecciones en cáncer colorrectal estadio IV.....	Pág. 24
1.3. Complicaciones en cirugía colorrectal. Protocolos de rehabilitación multimodal o ERAS.....	Pág. 25
1.4. La complicación postoperatoria más importante: dehiscencia anastomótica (DA).....	Pág. 26
1.5. Factores de riesgo relacionados con la dehiscencia anastomótica.....	Pág. 27
1.5.1. Factores preoperatorios.....	Pág. 28
1.5.2. Factores intraoperatorios.....	Pág. 31
Específicos para la cirugía rectal.....	Pág. 31
Generales a cirugías de colon y/o recto.....	Pág. 33
1.5.3. Modelos predictivos para DA.....	Pág. 34
1.6. Métodos diagnósticos en la DA.....	Pág. 35
1.7. Biomarcadores con papel diagnóstico en la DA.....	Pág. 38
1.7.1. Biomarcadores séricos.....	Pág. 39
1. Proteína C reactiva (PCR).....	Pág. 39
2. Procalcitonina (PCT).....	Pág. 40
3. Recuento leucocitario.....	Pág. 41
4. Índice Neulin y PLR.....	Pág. 41
5. Índice PCR- linfocitos, o PCRL.....	Pág. 42
6. Calprotectina sérica.....	Pág. 43
1.7.2. Biomarcadores peritoneales.....	Pág. 43
1. Interleuquinas.....	Pág. 43
2. Lactato y pH peritoneal.....	Pág. 43

3. Contaminación bacteriana peritoneal.....	Pág. 44
4. Concentración de lipopolisacáridos peritoneales (LPS).....	Pág. 44
2. Hipótesis y objetivos.....	Pág. 46
2.1. Justificación del estudio.....	Pág. 46
2.2. Hipótesis.....	Pág. 46
2.3. Objetivos principales.....	Pág. 47
2.4. Objetivos secundarios.....	Pág. 47
3. Material y métodos.....	Pág. 49
3.1. Población del estudio.....	Pág. 49
3.2. Descripción de las variables.....	Pág. 49
3.3. Definiciones y manejo clínico.....	Pág. 54
3.4. Métodos estadísticos.....	Pág. 55
3.5. Análisis estadístico.....	Pág. 55
3.6. Consideraciones éticas.....	Pág. 56
4. Resultados.....	Pág. 58
4.1. Análisis descriptivo.....	Pág. 58
4.2. Factores de riesgo asociados a la DA. Análisis univariante.....	Pág. 61
4.3. Cálculo de los puntos de corte para los marcadores pronósticos de dehiscencia anastomótica.....	Pág. 69
4.4. Rentabilidad diagnóstica de los diversos marcadores predictores de dehiscencia de anastomosis.....	Pág. 74
4.5. Análisis univariante.....	Pág. 77
4.6. Análisis multivariante.....	Pág. 77
5. Discusión.....	Pág. 81
5.1. Sobre la rentabilidad diagnóstica de los marcadores predictores de dehiscencia anastomótica.....	Pág. 81
5.1.1 Proteína C Reactiva.....	Pág. 81
5.1.2. Índice Neulin o índice NLR.....	Pág. 81
5.1.3. Índice PLR.....	Pág. 82
5.1.4. Procalcitonina.....	Pág. 82

5.1.5. Índice Proteína C Reactiva/Linfocitos.....	Pág. 83
5.2. Sobre el objetivo secundario del estudio: dehiscencia anastomótica y factores de riesgo.....	Pág. 83
5.3. Sobre las limitaciones del presente estudio.....	Pág. 84
6. Conclusiones.....	Pág. 87
7. Índice de tablas y figuras.....	Pág. 89
8. Bibliografía.....	Pág. 92
9. Anexo: Dictamen de aprobación por Comité de Ética e Investigación de Medicamentos (CEIM).....	Pág. 105

1. Introducción

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Neoplasias colónicas. Epidemiología y generalidades.

El cáncer colorrectal (CCR) y los pólipos colorrectales (PC) representan un reto en la Salud Pública dado su incidencia en nuestras poblaciones. El CCR en Europa representa la tercera neoplasia en frecuencia y la segunda causa de mortalidad por cáncer en todo el mundo. En nuestro entorno (Europa del Sur) se ha calculado una incidencia para hombres de 25 casos/100.000 habitantes y en mujeres de 16 casos/100.000 habitantes; en el caso del recto, 16,9/100.000 casos/año para hombres y 9/100.000 para mujeres¹.

La mayoría de los cánceres de colon y recto son de origen esporádico (alrededor del 70-80%) y el resto vienen determinados por alteraciones genéticas transmisibles en el marco de síndromes familiares polipósicos y no polipósicos. Estas alteraciones en el genoma de las células del tracto digestivo inferior dan como primer paso a neoplasias benignas (adenomas, pólipos serrados) que evolucionan al cabo de años o décadas, en condiciones favorables a cánceres invasivos, por lo que la extirpación de estas lesiones es el principal tratamiento encaminado a su curación.

La aparición del cáncer colorrectal sigue dos vías fisiopatológicas principales: la secuencia adenoma-carcinoma y la de los pólipos serrados. La más relevante en cuanto a frecuencia es la secuencia adenoma-carcinoma, con alrededor del 80% de los CCR, que implica la formación de lesiones adenomatosas en el colon que desarrollan progresivos grados de displasia hasta la conversión en lesiones malignas infiltrantes². El riesgo de malignización está relacionado con el tamaño del adenoma y el subtipo (adenoma vellosos, tubular o túbulo-vellosos), entre otros, y se desarrolla cronológicamente en años o décadas. A un nivel genómico, se han descrito mutaciones genéticas causantes o predisponentes para la aparición de pólipos adenomatosos, entre las que se encuentran la inestabilidad de microsatélites (IMS), mutaciones en el K-RAS, la pérdida de expresión del gen APC y la pérdida/mutación del gen p53³.

En la otra vía fisiopatológica se encuentran los pólipos serrados, representando al 10-15% de los pólipos. Esta vía engloba a 3 entidades diferentes tanto morfológicas como histológicas: los pólipos hiperplásicos, lesiones serradas sésiles y adenomas serrados tradicionales⁴. Las alteraciones genéticas predominantes en este tipo de pólipos son las mutaciones en K-RAS y BRAF, sobreexpresión de la GTPasa RAC1b y la IMS⁵.

Una vez alcanzada la transformación neoplásica maligna, los tumores colorrectales tienen tendencia a la infiltración en profundidad de la pared de la víscera sobre la que se asientan. Durante este proceso o al final de éste, los tumores colorrectales pueden enviar células a distancia mediante 4 tipos de vías fundamentales:

- 1) Vía capilares linfáticos hasta llegar a los ganglios regionales.
- 2) Vía capilares vasculares, llegando a la circulación portal o sistémica y de allí a asentarse en órganos distantes como el hígado y pulmón, por este orden.
- 3) Vía progresión de la infiltración en profundidad, afectando a órganos anatómicamente vecinos (vejiga urinaria, intestino delgado, uréter, entre otros).
- 4) Vía descamación de células en la cavidad peritoneal, creando implantes de carcinomatosis peritoneal. Ésta vía sólo es posible en el caso particular del cáncer de colon o del cáncer de recto intraperitoneal.

Dependiendo de la afectación parcial o total de las paredes del colon o recto, la presencia de células en los ganglios regionales o de lesiones metastásicas a distancia, los CCR tienen diferente

pronóstico en cuanto a la mortalidad específica por cáncer de estos pacientes. Diferentes clasificaciones pronósticas se han descrito para agrupar a los pacientes según su pronóstico, siendo la más utilizada actualmente la clasificación TNM⁶, en su última edición de 2018.

Tx	Tumor no evaluable
T0	No restos tumorales
T1	Infiltración hasta submucosa
T2	Infiltración hasta la muscular
T3	Infiltración hasta la serosa o a tejidos no peritonizados
T4a	Infiltración del peritoneo visceral
T4b	Infiltración de órganos vecinos
<hr/>	
N0	No se detectan metástasis ganglionares
N1	Afectación de 1 a 3 ganglios
N1a	Afectación de 1 ganglio
N1b	Afectación de 2 o 3 ganglios
N1c	Depósitos tumorales en grasa mesorrectal o mesocolónica
N2	Afectación de 4 ganglios o más
N2a	Afectación de 4 ganglios
N2b	Afectación de 5 o más ganglios
<hr/>	
M0	No metástasis a distancia
M1a	Metástasis en 1 órgano
M1b	Metástasis en más de 1 órgano
M1c	Carcinomatosis peritoneal

Tabla 1. Clasificación TNM del cáncer de colon en su 8ª edición⁶

Esta clasificación divide a los CCRR en cuatro estadios clínicos con diferente pronóstico, que se reflejan en la tabla 2.

De forma general, el estadio I representa al cáncer de colon localmente inicial, el estadio II al cáncer de colon localmente avanzado, el estadio III al regionalmente avanzado, y por último, el estadio IV al CCR con metástasis a distancia.

Estadios clínicos

Estadio I	T1 o T2
Estadio IIa	T3 o T4
- IIa	T3
- IIb	T4a
- IIc	T4b
<hr/>	
Estadio III	Cualquier T, N 1 o N2
- IIIa	T1 o T2, N1/1c T1, N2a
- IIIb	T3-T4a, N1/N1C T2-T3, N2a T1-T2, N2b
- IIIc	T4a, N2a T3-T4a, N2b T4b, N1-N2
<hr/>	
Estadio IV	Cualquier T, cualquier N, M1
- IVa	M1a
- IVb	M1b
- IVc	M1c

Tabla 2. Clasificación TNM en estadios clínicos del cáncer de colorrectal en su 8ª edición⁶

En este contexto, la cirugía colorrectal tiene un papel terapéutico en varios escenarios clínicos:

- Pólipos o neoplasias benignas que no puedan ser resecaos por colonoscopia u otras técnicas o con potencial de transformación maligno.
- Neoplasias malignas iniciales (pT1) resecaas de forma completa por endoscopia, presentan riesgo de afectación ganglionar regional tras su caracterización anatomopatológica.
- Neoplasias de colon y recto en estadios I-III, de forma única, o asociadas a esquemas de tratamiento neoadyuvante o adyuvante (quimioterapia, radioterapia o ambas).
- Neoplasias de colon estadio IV como tratamiento paliativo de síntomas; obstrucción intestinal o sangrado.
- Neoplasias de colon estadio IV en forma de carcinomatosis peritoneal, en contexto de tratamientos de citorreducción con o sin quimioterapia peritoneal hipertérmica (HIPEC, *hypertermic intraperitoneal chemotherapy*).

A continuación, realizaremos una revisión de las técnicas e indicaciones quirúrgicas y su estado actual.

1.2. Cirugía colorrectal, indicaciones y técnicas.

Aplicación de la cirugía al contexto de los pólipos colorrectales

En este contexto existe controversia respecto a la técnica quirúrgica más idónea para la resección de pólipos no manejables por endoscopia. La controversia se sitúa entre dos indicaciones quirúrgicas: la resección limitada del pólipo con su pared o la necesidad de ampliar la resección y hacer una cirugía reglada o radical con linfadenectomía regional. La elección de una u otra variante tiene que ver con dos factores principales: 1) el riesgo de metástasis ganglionares, que conduciría a la necesidad de una linfadenectomía adecuada y, por tanto, de una resección radical, y 2) las consecuencias tanto en complicaciones como en alteración funcional de resecciones regladas, sobre todo, en pacientes con alto riesgo quirúrgico y en localizaciones con implicaciones funcionales importantes, como puede ser el recto bajo.

Aplicando estos principios, los pólipos malignos extirpados por endoscopia con factores de riesgo histológicos de metástasis ganglionares y los pólipos que presentan riesgo de invasión submucosa en su evaluación óptica durante la endoscopia, requerirían de entrada una resección radical “extendida” con linfadenectomía regional. Esto se tratará en sucesivos apartados junto con el tratamiento del estadio I y II

Por otra parte, los pólipos sin riesgo de invasión submucosa por valoración óptica y no resecaos por endoscopia, podrían ser tratados con una resección “limitada”. En relación con esta última situación clínica, en los últimos años, ha habido un desarrollo de técnicas mixtas, laparoscópicas y endoscópicas, llamadas CELS (*Combined LaparoEndoscopic Surgery*), para el tratamiento de pólipos técnicamente complejos de extirpar en un intento de limitar la indicación de cirugías radicales, dado que en diferentes series, presenta una no desdeñable morbilidad, entorno del 15 % de grado mayor (Clavien-Dindo III-IV) y reingresos en torno al 7 %, siempre en el contexto de cirugía en pólipos⁷. Los procedimientos CELS, incluyen diferentes variantes tanto con excisión endoscópica controlada por laparoscopia (LACP, *Laparoscopy-assisted Endoscopic Polypectomy*, FLEX, *Full Thickness Laparo-Endoscopic eXcision*) o resecciones laparoscópicas

controladas con colonoscopia intraoperatoria (CAL-WR, *colonoscopy-assisted laparoscopic wedge resection*)⁸.

Síndromes de poliposis familiar; colectomías, proctectomías y coloproctectomías profilácticas

Para esta situación clínica, la indicación de cirugía es puramente profiláctica, dado el potencial de producción de pólipos tanto en número como en transformación neoplásica precoz, así como la imposibilidad de un seguimiento y tratamiento endoscópico adecuado para estos pacientes a largo plazo.

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es una enfermedad genética autosómica dominante que presenta una incidencia del 1% de las neoplasias colorrectales. Se caracteriza por la producción de miles de pólipos durante la vida con un potencial de transformación neoplásica cercano al 100 %.

Las alteraciones genéticas descritas para la PAF incluyen la mutación del gen APC que está situado en el brazo largo del cromosoma 5q21, cuya función es regular la formación del epitelio colónico. Otras mutaciones comprenden a los genes MUYTH, descritas recientemente, pero que necesitan de una alteración previa del gen APC para progresar⁹⁻¹²

Existen variantes clínicas relacionadas al síndrome principal como son:

- 1) Síndrome de poliposis familiar atenuada, que se define por la presencia de menos de 100 pólipos, más manifestaciones extracolónicas, edad más avanzada de aparición.
- 2) Síndrome de Turcot: asociación de pólipos colorrectales y tumores del Sistema Nervioso Central.
- 3) Síndrome de Gardner: ahora considerada como parte de la PAF clásica.

El diagnóstico inicial es endoscópico encontrando típicamente decenas o cientos de pólipos colónicos distribuidos por las paredes del colon. Posteriormente debe ser completado este diagnóstico con otro test genético de confirmación que suele arrojar alteraciones del gen APC en el 70-80% de los casos. El momento de idóneo para iniciar el estudio después del conocimiento del síndrome familiar es entre los 12-15 años para los familiares descendientes.

Respecto al momento de la indicación quirúrgica en estos casos, se debe operar de inmediato cuando existen más de 100 pólipos colónicos o más de 20 rectales, y no antes de los 18 años, dado que la malignización es rara a edades pediátricas.

Las dos técnicas más empleadas son la proctocolectomía total con reservorio ileoanal o la colectomía total con anastomosis ileorrectal, preservando el recto. En esta última se requiere de una revisión y seguimiento exhaustivo del recto remanente, dado el alto riesgo de desarrollo de pólipos y de malignización de éstos a medio o largo plazo. Respecto a las complicaciones y presencia de secuelas, parece que algunas revisiones sistemáticas y metaanálisis favorecen la indicación de proctocolectomía total con reservorio ileoanal, con o sin derivación proximal en casos de poliposis severa o moderada y reservan la colectomía total con preservación del recto para casos más leves¹³.

Neoplasias de colon y recto con intención curativa en estadios I, II y III

Los estadios I y II del cáncer de colon y recto comprenden a las neoplasias que tienen una afectación local, inicial o avanzada, respectivamente mientras que en el estadio III ya ha habido una progresión de la enfermedad con afectación de los ganglios regionales. En estos tres estadios la cirugía resectiva de colon y recto ha demostrado su papel fundamental en la curación y el control de la enfermedad neoplásica. Esto es así porque las colectomías y proctectomías oncológicamente radicales tienen la característica fundamental de extirpar el tumor con un margen de seguridad tanto distal, proximal como radial en el caso de los tumores rectales, y llevan aparejado una exéresis de todo el tejido linfograso regional, que será la siguiente estación de los tumores tras la infiltración local.

Debido a las diferencias tanto anatómicas como clínicas respecto al comportamiento de las neoplasias referiremos de forma separada al colon y al recto, a continuación.

Empezando por el caso concreto de los tumores colónicos, la cirugía a realizar dependerá de la localización del tumor, por lo que, a grandes rasgos, la cirugía a realizar será:

- Neoplasias de ciego y colon ascendente: hemicolectomía derecha.
- Neoplasias de colon transversal: hemicolectomía derecha ampliada o transectomía (en pacientes con alto riesgo quirúrgico).
- Neoplasias de colon descendente: hemicolectomía izquierda, hemicolectomía derecha ampliada o resección segmentaria del ángulo esplénico.
- Neoplasias de sigma: sigmoidectomía.

A continuación, referiremos resumidamente las peculiaridades de la cirugía colorrectal a realizar según la localización.

I. Tumores del colon derecho y ciego

En este caso se realizará una hemicolectomía derecha, de forma general. Esta técnica requiere la ligadura de los vasos ileocecales o tronco ileobicecoapendicular y la de los vasos cólicos derechos si están presentes hasta el borde derecho de los vasos cólicos medios, respetándolos.

La necesidad de profundizar o realizar linfadenectomías más extendidas en los tumores del colon derecho está siendo discutida actualmente, y parece ser que los resultados avalan ampliarla. A partir de los trabajos de Hohenberger et al. se introdujo el concepto de excisión total del mesocolon, como extrapolación del concepto excisión total del mesorrecto que ya se aplicaba en la cirugía del recto inferior con éxito. La técnica consistía en disecar el tronco principal de la vena mesentérica superior hasta encontrar el tronco de Henle y así aumentar tanto la extensión como la cantidad de material linfograso para análisis. Este abordaje ha demostrado aumentar la cantidad de ganglios medios en las piezas de hemicolectomía, y lo que es más importante, mejorar la supervivencia global de los pacientes que se someten a esta técnica¹⁴. Otros estudios posteriores han repetido resultados similares hasta un reciente metaanálisis de 2017¹⁵, donde confirma la mejora en la calidad de las piezas de resección como de la supervivencia global, pero a costa de un aumento de la morbilidad postoperatoria. Asimismo, hay que reseñar que la heterogeneidad de los estudios es alta, por lo que los resultados deben ser analizados con cautela.

II. Tumores de colon transverso

Aquí es necesario realizar una ligadura de los vasos cólicos medios en su origen, y el debate está en si incluir el colon derecho en la pieza (hemicolectomía derecha ampliada) o no (colectomía transversa, resección atípica del colon transverso o transversectomía).

Clásicamente se había tendido a realizar resecciones ampliadas con el objetivo de aumentar la cantidad de tejido colónico resecado y de ganglios recolectados. Esto ha sido así hasta que han surgido diferentes estudios que han demostrado que no hay diferencias entre resecciones limitadas o extendidas del colon transverso en cuanto a calidad y pronóstico oncológico, teniendo las extendidas más complicaciones postoperatorias. El estudio de Chong et al. sobre una cohorte histórica de 1066 pacientes en Corea del Sur, comparando ambas técnicas y la hemicolectomía izquierda para los tumores de colon transverso, no encuentran diferencias en supervivencia global ni libre de enfermedad¹⁶.

E este tipo de tumores se recomendaba el abordaje abierto para su resección enfrente del laparoscópico, debido a que se consideraba que aportaba una mejor disección ganglionar, siguiendo un curso contrario a la generalización de la laparoscopia que se estaba dando en el resto de localizaciones. Esta indicación se mantuvo por la falta de evidencia al respecto hasta hace relativamente poco hasta que aparecieron trabajos que demostraban una menor tasa de complicaciones postoperatorias y no diferencias en cuanto a supervivencia global o libre de enfermedad¹⁷.

III. Tumores del ángulo esplénico

Para los tumores del ángulos esplénico del colon existen tres alternativas quirúrgicas: 1) hemicolectomía derecha ampliada hasta la tumoración, 2) resección segmentaria del ángulo esplénico (RSAE) y 3) hemicolectomía izquierda. En el caso de la hemicolectomía derecha ampliada, se realiza la ligadura del tronco ileocecal, cólica derecha y media hasta sobrepasar el tumor, que puede llevar a realizar una colectomía casi total, por lo que se reserva habitualmente en casos en los que no se ha podido explorar proximalmente el colon derecho o transverso, como tumores estenosantes que no permiten el paso del endoscopio y en hospitales donde la colonoscopia virtual no está disponible, no se puede realizar o existen lesiones proximales con indicación quirúrgica.

En el caso de la RSAE, se realiza una resección limitada al ángulo esplénico sin ligar ni los vasos cólicos medios ni los mesentéricos inferiores, y se diferencia de la hemicolectomía izquierda porque ésta los incluye. Respecto a la extensión de la resección ha existido controversia entre la realización de RSAE, hemicolectomía izquierda o hemicolectomía derecha ampliada, por si había diferencias entre resultados de complicaciones quirúrgicas u oncológicos. Varios estudios aportan información sobre la idoneidad de realizar RSAE respecto a sus alternativas; en 2020 se publicó un estudio retrospectivo nacional italiano con 1304 pacientes donde no se aprecian diferencias significativas en complicaciones a 30 días (6%) ni de supervivencia a 5 años, con un tiempo operatorio menor¹⁸. En ese mismo año se publicó un metaanálisis sobre los estudios publicados, la mayoría retrospectivos, con una muestra de 956 pacientes provenientes de 7 estudios, donde apoyaban las conclusiones antes expuestas: menor tiempo operatorio, mismas complicaciones y no diferencias en supervivencia¹⁹.

IV. Tumores del colon sigmoide.

En los tumores localizados en el colon sigmoide existe amplio consenso sobre la realización de sigmoidectomía con ligadura de los vasos mesentéricos inferiores y sección distal del recto por encima del promontorio del sacro. Existe abundante evidencia respecto al abordaje laparoscópico, tanto en términos de seguridad como de estándares oncológicos^{20,21,22}. Respecto a la extensión de la linfadenectomía no existe evidencia alguna de mejoría en el pronóstico o resultados oncológicos cuando ésta se realiza de forma extendida hasta el plano preaórtico, conocida como linfadenectomía D3. En la actualidad se ha publicado un ensayo clínico en nuestro país con un ensayo clínico aleatorizado con una muestra de 96 pacientes donde no se han encontrado diferencias significativas en complicaciones o en supervivencia oncológica respecto a ambas modalidades de resección, solo aportando un ganglio suplementario de media en el grupo D3 y aumentando la morbilidad urinaria y sexual en varones²³.

V. Tumores rectales

El tratamiento quirúrgico en tumores rectales difiere de los colónicos por dos motivos fundamentales: anatómicos, debido a que el recto medio y bajo tiene una localización extraperitoneal, y oncológicos, debido a que tanto el pronóstico como el esquema de tratamiento multidisciplinar cambia. A estos dos condicionantes, hay que sumar las consecuencias sobre la funcionalidad evacuatoria, miccional o sexual de las proctectomías.

Respecto a la localización anatómica, la resección de tumores rectales incluye tanto el margen de seguridad proximal y distal de 5 cm en recto superior y de 1 cm en recto medio e inferior como una linfadenectomía adecuada. En este caso la linfadenectomía propuesta es la excisión total del mesorrecto (ETM o TME- *total mesorectal excision* en inglés), que implica todo el tejido linfograso situado alrededor del recto hasta la fascia pélvica y la musculatura elevadora del ano. Desde su descripción en 1986 por Heald²⁴ se ha convertido en la técnica *gold standard* para el tratamiento de la neoplasia rectal baja, disminuyendo las tasas de recurrencia local y mejorando la supervivencia global, como resultado de la extirpación de todos ganglios regionales en esta zona. Esta concepción fundamental se ha mantenido hasta nuestros días, ampliándose en los últimos años, de la mano de avances tecnológicos, las vías de abordaje para conseguirlo. Vamos a reseñar las dos más actuales: ETM por vía transanal (TaTME) y ETM asistida por robot.

La ETM por vía transanal o TaTME (*transanal total mesorectal excisión o Excisión total del mesorrecto por vía transanal*) consiste en la disección del plano distal mesorrectal abordándolo desde la luz del recto. Las hipotéticas ventajas de esta técnica son: 1) hace más ergonómica la disección de la parte distal del mesorrecto, dificultosa por la vía anterior transabdominal, 2) disminuye la cantidad de disparos distales por grapadora mecánica (al utilizar una única sección facilitada por el cierre en bolsa de tabaco), 3) requiere de menos incisiones abdominales al no realizar la incisión de asistencia, habitualmente tipo Pfannenstiel para la extracción de la pieza 4) permite la realización de la cirugía por dos equipos simultáneos de cirujanos, un equipo abdominal y otro perineal, ahorrando tiempo quirúrgico, pero aumentando la complejidad logística.

Esta vía ha tenido un gran difusión en la última década, con estudios y series de casos en las que se mostraba no haber diferencias en morbilidad o calidad de piezas de resección^{25,26,27}. Hasta que en 2020 se publicó la experiencia de un grupo colaborativo en cirugía rectal de Noruega. Los resultados detectaron un aumento de las tasas de DA (8% TaTME vs 4,3%

laparoscopia) y de recidiva local (11,6 % TaTME comparada con el 2,4% de la laparoscopia) para esta nueva técnica, que como consecuencia, llevó a una moratoria en el uso de esta técnica tanto en este país como en resto del mundo²⁸. A la espera de evidencia de mayor calidad sobre el tema, hay varios ensayos clínicos en curso multicéntricos, el más importante, COLOR III²⁹, para resolver esta cuestión y definitivamente asentar la indicación.

Coincidiendo temporalmente con la moratoria en el TaTME se desarrolló otro abordaje: la ETM asistida por robot. Este tipo de cirugía consiste en los mismos pasos técnicos que la abierta o laparoscópica, pero en este caso la realiza un robot articulado manejado por un cirujano desde una consola. Esta técnica aporta una serie de ventajas, como son la ergonomía, la supresión del tremor de la mano, visión tridimensional y el aumento de grados de libertad tanto en disección como en aplicación de suturas, por lo que tiene un especial interés en territorios anatómicos estrechos o difíciles como la pelvis menor. Como desventajas en el momento actual hay que señalar que la curva de aprendizaje es larga (más de 20 procedimientos como asistente y más de 20 como cirujano) y los costes que tiene tanto en material como en infraestructura son muy elevados. Diferentes estudios han valorado la seguridad, utilidad y resultados comparados con la vía laparoscópica aportando buenas impresiones iniciales, aunque no disponemos de cantidad ni calidad de evidencia suficiente para establecer su uso rutinario. Existen ensayos clínicos y metaanálisis que demuestran que, a día de hoy, no existen diferencias en cuanto a morbilidad y calidad de piezas de resección, reduciendo sustancialmente la tasa de conversión a cirugía abierta o laparoscópica^{30,31}.

En el caso de los pólipos rectales sin criterios de mal pronóstico en afectación ganglionar, existe una alternativa técnica para la resección de éstos en el caso de no poder realizarla por vía endoscópica convencional: el TEM (*transanal endoscopic microsurgery*), TEO (*transanal endoscopic operation*) y TAMIS (*transanal minimally invasive surgery*). Estas técnicas consisten en la resección desde la luz rectal del espesor completo de la pared rectal distal, siempre en localizaciones extraperitoneales. Se ha demostrado su seguridad y utilidad en múltiples estudios, tanto experimentales como clínicos, pudiendo reducir la indicación de resecciones bajas de recto y así minimizar morbilidad y consecuencias funcionales³²⁻³⁴

VI. Resecciones en cáncer colorrectal estadio IV

El papel de la cirugía en el cáncer colorrectal metastásico ha avanzado en los últimos 20 años, y tiene dos indicaciones principales en este momento: 1) la carcinomatosis peritoneal, en el contexto de citorreducción con o sin quimioterapia hipotérmica (HIPEC) y 2) el tratamiento de complicaciones locales de tumores colorrectales como perforación, sangrado, obstrucción y fistulización. En este contexto neoplásico avanzado, las resecciones radicales con linfadenectomías extensas no están indicadas por qué no aportan beneficios a la supervivencia de los pacientes, aumentando su probabilidad de complicaciones, por lo que se utilizan resecciones limitadas, encaminadas a reducir masa tumoral (carcinomatosis peritoneal) o a tratar la complicación local del tumor (resecciones paliativas). En el caso concreto de la carcinomatosis peritoneal, el tratamiento multimodal con quimioterapia de inducción, en el mismo acto operatorio (HIPEC) y posterior, es el tratamiento de elección en pacientes con enfermedad potencialmente controlable, demostrando mejoría en el pronóstico oncológico.

1.3. Complicaciones en cirugía colorrectal. Protocolos de rehabilitación multimodal o ERAS en cirugía colorrectal.

La cirugía ha tenido una gran evolución en las últimas décadas tanto en desarrollo tecnológico, avances en cuidados anestésicos y comprensión de mecanismos biológicos básicos que intervienen en la cicatrización. La cirugía colorrectal ha avanzado pareja a estos avances, aunque persiste una importante morbimortalidad en estos procesos. Esto ha estimulado a diferentes grupos de clínicos y de investigación que han encaminado sus esfuerzos a desarrollar herramientas clínicas con el objetivo de disminuir la presencia de complicaciones postoperatorias. Estas estrategias tienen como ítems principales: 1) disminución de la mortalidad, y sus obvias mejoras tanto personales como sociales, 2) disminución de la morbilidad postoperatoria, 3) mejoría de la calidad de vida de los pacientes, dado que las complicaciones postoperatorias tienen un impacto significativo en éstas, 4) optimización de los recursos terapéuticos, desarrollando las mejores estrategias coste-efectivas.

Todas estas líneas de actuación se resumen en el término Rehabilitación Multimodal o en inglés ERAS (*Enhanced Recovery After Surgery*). Ésta se define como la implementación de actuaciones clínicas para que el paciente llegue a la cirugía en las mejores condiciones, tenga el mejor tratamiento posible y su recuperación posterior sea la más eficaz. Atendiendo a esta definición se extraen tres etapas cronológicas de aplicación fundamentales: preoperatoria o prehabilitación, perioperatoria y postoperatoria^{35,36}.

Período preoperatorio

Diferentes estrategias se han demostrado útiles en esta fase, se exponen de forma resumida las que más impacto han demostrado hasta el momento:

- Información previa al paciente: disminuye la ansiedad frente al proceso quirúrgico y aumenta la colaboración.
- Optimización de la anemia y corrección de comorbilidades³⁷.
- Optimización nutricional y detección de malnutrición³⁸.
- Profilaxis antitrombótica; la aplicación de enoxaparina en dosis profilácticas el día de antes o de bemparina 6h posteriores al procedimiento quirúrgico ha demostrado disminuir la incidencia de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar en el postoperatorio^{39,40}.
- Profilaxis antibiótica: la administración de antibióticos empíricos orales el día de antes de la intervención y de endovenosos en la inducción anestésica reduce la incidencia de infección superficial y organocavitaria⁴¹.
- Preparación y desinfección de la piel: diferentes estudios han demostrado la disminución de infecciones superficiales tras aplicar una ducha preoperatoria y la aplicación local de antisépticos, preferentemente con clorhexidina alcohólica⁴².

Período perioperatorio

Estas estrategias se aplican a la técnica y a los recursos derivados de ésta que se utilizan durante la propia intervención quirúrgica.

- Uso de cirugía mínimamente invasiva: se incluyen aquí las técnicas que implican reducción de incisiones respecto a la cirugía abierta clásica, como la laparoscopia y cirugía endoluminal (TAMIS). Diferentes estudios clínicos aleatorizados y revisiones muestran un beneficio en disminución de estancia hospitalaria, reducción de

complicaciones postoperatorias y reincorporación precoz a actividades de la vida diaria^{43,44,45}

- Ayuno de 6 h para sólidos y de 2h para líquidos.
- Colocación de vía periférica.
- Catéter epidural torácico de analgesia para cirugía abierta: ha demostrado un mejor control de la analgesia postoperatoria, disminuyendo las necesidades de opioides⁴⁶.
- Fluidoterapia con solución balanceada.
- Mantenimiento de optimización hemodinámica por objetivos.
- Calentamiento con manta térmica para evitar la hipotermia.
- Evitar la colocación de drenajes, tanto abdominales como endoluminales.
- Infiltración de puertos de laparoscopia con anestesia local o bloqueo ecodirigido regional según criterio clínico⁴⁷.

Período Postoperatorio

Comprende desde la salida de quirófano hasta el alta hospitalaria.

- Inicio de dieta oral a las 6 horas de la finalización de la cirugía o del procedimiento quirúrgico.
- Inicio de la movilización a las 8h si se comprueba ausencia de bloqueo motor.
- Suplementación nutricional en casos seleccionados.
- Retirada de sonda vesical antes de las 48h del postoperatorio⁴⁸.
- Progresión de dieta rápida.
- Tromboprolifaxis partir de las 12h del fin de cirugía.

La aplicación de estos principios ha demostrado diferentes ventajas, fundamentalmente en la reducción de la estancia hospitalaria, sobre todo la retirada precoz de drenajes, la retirada de sonda vesical, la deambulación precoz y la dieta progresiva⁴⁹. Otros estudios objetivan que la adopción de estrategias ERAS, se asocia con un descenso de las complicaciones postoperatorias, a falta de evidencia de mayor calidad al respecto⁵⁰.

1.4. La complicación postoperatoria más importante: dehiscencia anastomótica.

La dehiscencia anastomótica (DA) es la complicación más temida y grave de las resecciones colorrectales con anastomosis. Su incidencia oscila entre el 3-8 % para cirugía colónica^{51,52,53} y 10-18 % para la cirugía rectal^{54,55}, y es el principal factor relacionado con la mortalidad postoperatoria. La aparición de DA se relaciona con un peor pronóstico oncológico⁵⁶, una peor calidad de vida⁵⁷ y un aumento de los gastos sanitarios y sociales⁵⁸, entre otros. Debido a estas consecuencias, se ha desarrollado un campo amplio de estudio sobre sus causas, consecuencias y tratamientos, encaminadas a disminuir su incidencia e impacto.

Se define la DA como el defecto en la pared intestinal del sitio anastomótico (incluyendo reservorios colónicos) que crea una comunicación entre un compartimento endoluminal y otro extraluminal⁵⁹. Esta comunicación tiene como resultado la extravasación de contenido intestinal a la cavidad abdominal, su contaminación por gérmenes, y, por tanto, la creación tanto de abscesos intraabdominales en espacios contenidos como de peritonitis difusas, de forma libre.

Su expresión clínica varía en cuanto a gravedad, desde un cuadro asintomático, detectado por pruebas radiológicas en el seguimiento postoperatorio, hasta una sepsis severa con repercusión

sistémica; es por esto por lo que se han propuesto diferentes clasificaciones para su mejor comprensión. En 2001 se realizó un metaanálisis sobre las definiciones en cirugía gastrointestinal (esofágica, pancreática, colónica etc.)⁵⁹, proponiendo específicamente para los casos de colon distal-recto una división en tres categorías; 1) DA radiológica; la encontrada en pruebas de imagen en el seguimiento, que no produce un cambio en el tratamiento 2) DA menor; salida de material endoluminal (intestinal, biliar, fecaloideo) por drenaje, heridas o demostración de extravasación de contraste por pruebas radiológicas, que no comportan cambios en los tratamientos pero que alargan la estancia hospitalaria, 3) DA mayor: criterios diagnósticos como la DA menor pero con necesidad de cambios en la estrategia terapéutica y reintervención.

En el caso concreto de la cirugía rectal, el International Study Group of Rectal Cancer⁶⁰, propuso en 2010 una clasificación para las DA, similar a las existentes para la cirugía pancreática, que divide en tres grados las dehiscencias, y presenta una mejor aplicabilidad en contextos clínicos

1) Grado A: no cambios en el manejo del paciente

2) Grado B: requiere de tratamiento antibiótico dirigido, radiología intervencionista o endoscópica, sin necesidad de laparotomía.

3) Grado C: requiere de revisión quirúrgica.

Es importante reseñar que en este artículo se menciona a los abscesos pélvicos perianastomóticos y se recomienda incluirlos en el grupo de la DA, aun sin haber demostrado una comunicación, medida que incrementa los casos sospechosos y que intenta unificar la definición. Esta clasificación, inicialmente aplicada a la cirugía rectal, se ha extendido a la cirugía colónica dadas sus similitudes.

En cuanto a su definición, aún existe cierta controversia respecto a la unificación de criterios, dado que incluyen parámetros clínicos, analíticos, radiológicos y quirúrgicos, que pueden ser variables. Esto es así debido a que no todos los pacientes acaban reinterviniéndose para confirmar la dehiscencia de forma intraoperatoria. Por otra parte, las pruebas diagnósticas pueden no demostrar la presencia de DA y aunque sí la tenga, por lo que esta dificultad en la definición lastra los resultados obtenidos en los estudios y es un sesgo relevante a tener en cuenta a la hora de analizar los estudios. La implantación ya hace décadas de la cirugía mínimamente invasiva, como la laparoscópica, y más actualmente, robótica, ha disminuido la tasa de complicaciones y estancia hospitalaria sin modificar los estándares de calidad de resección oncológica, pero estas ventajas no se han visto reflejadas en una disminución de la tasa de dehiscencia. Ello es debido a una etiopatogenia multifactorial no relacionada únicamente con aspectos técnicos o puramente operatorios, sino con factores preoperatorios modificables (hábitos tóxicos, tratamientos previos) y no modificables (edad, localización y estadio tumoral), que se tratarán en los siguientes apartados.

1.5. Factores de riesgo relacionados con la dehiscencia anastomótica.

Debido al gran impacto de la DA en la supervivencia y en la calidad de vida de los pacientes, existe un gran interés en identificar las situaciones clínicas y los factores de riesgo en la que aparece con más frecuencia. Todo esto ha dado como resultado una abundante literatura al respecto centrada en la identificación de factores de riesgo y estrategias de selección de pacientes. Hay que reseñar que la calidad metodológica de estos estudios es a veces limitada, dado su naturaleza retrospectiva, pero, en gran parte de ellos presentan un gran tamaño muestral.

Los factores de riesgo para la DA se pueden clasificar en dos grandes grupos, preoperatorios e intraoperatorios.

1.5.1. Factores de riesgo preoperatorios

Entre los factores preoperatorios de riesgo más relevantes para la DA se han entre otros: sexo masculino, obesidad (Índice de Masa Corporal >30 Kg/m²), diabetes, clasificación funcional ASA (*American Society of Anesthesiologists classification*), consumo de tabaco, terapia crónica con corticoides y estado nutricional previo^{61, 62}. A continuación, se procederá a explicarlos de manera más detallada.

Sexo masculino

La mayor dificultad técnica, sobre todo en neoplasias pélvicas, como las rectales, han asociado el sexo masculino a una mayor tasa de DA, debido a que la pelvis del varón es más estrecha, y por tanto dificulta la disección quirúrgica. También se podría asociar una mayor prevalencia en este sexo de otras condiciones como el tabaquismo y enolismo, desde un punto de vista social, que a su vez son factores de riesgo reconocidos sobre la DA. En una de las series unicéntricas más largas publicadas en Corea del Sur sobre 10477 pacientes⁵⁶, el sexo masculino, la transfusión intraoperatoria y el tiempo quirúrgico, se asociaban con una mayor incidencia de DA como factor independiente. Por otra parte, en una auditoría nacional holandesa publicada en 2019 sobre 36929 pacientes⁶³, el sexo masculino y el cáncer rectal fueron los factores independientes relacionados más fuertemente con la DA (OR 3,9; p<0,05), tanto precoz como tardía.

Obesidad

La presencia de obesidad lleva aparejada una mayor presencia de comorbilidades como el síndrome metabólico o las enfermedades cardiovasculares, y aumenta la complejidad técnica durante las cirugías, entre otras, por lo que es un factor bien establecido. En un serie retrospectiva sobre 1059 pacientes sometidos a sigmoidectomía laparoscópica por diverticulitis⁶⁴, el IMC > 35 se estableció como factor independiente para DA cuasi cuatriplicando las tasas aunque en otros estudios con tamaño muestral, no se ha confirmado.

Estatus nutricional preoperatorio

La hipoproteïnemia e hipoalbuminemia como marcadores de desnutrición están asociados a un aumento de la tasa de DA, debido a una peor cicatrización y a una peor reserva funcional en general. En un nomograma desarrollado por Hoshino et al.⁶⁵ para la predicción de la DA en cirugía rectal sobre una serie de 936 pacientes, se asoció como principal factor la hipoalbuminemia, junto con otros como localización tumoral, sexo masculino y resección simultánea de otros órganos. La hipoalbuminemia es un factor establecido de riesgo para complicaciones tanto sépticas como médicas en otras cirugías, como la gastrointestinal⁶⁶, cardíaca⁶⁷ y urológica⁶⁸, entre otras.-Estos hallazgos se apoyan en otro tipo de estudios como metaanálisis⁶⁹.

Tamaño tumoral

En localizaciones anatómicas complejas, como la pelvis, con un espacio reducido, el tamaño tumoral hace más difícil completar la disección quirúrgica y la confección de anastomosis. La

evidencia al respecto arroja datos de escasa calidad (estudios observacionales) y conclusiones diferentes respecto a la importancia de este factor. En un intento por aclarar este ítem, un metaanálisis sobre 18804 pacientes basado en ocho estudios retrospectivos, no encontró asociación con la DA⁵⁵ (OR 0,86; p> 0.05).

Tratamiento neoadyuvante

La realización de tratamiento neoadyuvante o preoperatorio, de radioterapia exclusiva o en combinación con quimioterapia radiosensibilizante, o esquemas de neoadyuvancia “total” en la neoplasia rectal, conlleva un pronóstico más favorable y una mayor resecabilidad, aunque a costa de alterar potencialmente la cicatrización y crear fenómenos de isquemia/revascularización en los tejidos que después conformarán la anastomosis. Hay diferentes series de casos y estudios casos- control donde se plantea esta cuestión, asociando a la radioterapia preoperatoria con defectos en la cicatrización de anastomosis y DA. Como ejemplo, el estudio de Park et al ⁵⁶, la neoadyuvancia estaba asociada a una mayor tasa de DA como factor independiente en el análisis multivariante (OR 2,26 ;p< 0,05). Por otra parte, el único metaanálisis que aborda la cuestión de forma específica, incluyendo 22 estudios tanto observacionales como aleatorizados, concluye que no presenta diferencias estadísticamente significativas⁷⁰ en pacientes con tratamiento previo, por lo que esta cuestión está abierta a debate a día de hoy.

Clasificación funcional ASA (*American Society of Anaesthesiologists*)

La presencia de comorbilidades en los pacientes quirúrgicos en general y los sometidos a cirugía colorrectal en particular, se ha asociado a un aumento en la morbimortalidad postoperatoria, y a la presencia de unas mayores tasas de DA. En la auditoría inglesa de 2014, sobre 15667 pacientes⁷¹, la clase funcional ASA II -III (ASA II- enfermedad crónica estable, ASA III- enfermedad crónica no compensada), se asoció con mayores tasas de DA. En un metaanálisis con aproximadamente 17000 pacientes del mismo año⁵⁵, se encontró la misma asociación con una OR 1,67.

Terapia con corticoesteroides

Los corticoesteroides son conocidos fármacos antiinflamatorios e inmunosupresores, que en el caso de las anastomosis pueden inhibir o retrasar su cicatrización, de ahí a que sean considerados factores de riesgo de la DA. Hay evidencia que asocia la toma preoperatoria de corticoesteroides con el aumento de las tasas en esta complicación postoperatoria, aunque la heterogeneidad de los estudios hace difícil establecer un criterio único. En 2014, Eriksen et al.⁷² publicaron una revisión sistemática mostrando una superior tasa de DA en tratamiento con corticosteroides preoperatorios (6,77% vs 3,26% en el grupo control; p<0,05), con la limitación de que no se pudo realizar metaanálisis por la heterogeneidad de los estudios, por lo que no tenemos un análisis de la potencia de esta relación.

Antibióticos orales y preparación mecánica anterógrada del colon

La profilaxis antibiótica preoperatoria se utiliza en cirugía colorrectal para la prevención de la infección del sitio quirúrgico, tanto superficial como profunda y está bien establecido su papel en la prevención de las complicaciones infecciosas. En un intento por mejorar las tasas de

infección postquirúrgica se empezaron a probar antibióticos orales previos, que arrojaron interesantes conclusiones. Se cree que estos antibióticos a parte de su efecto bactericida se encargan de modular la flora bacteriana del colon, disminuyendo la carga de microorganismos presentes en la luz y seleccionando posteriormente un perfil microbiológico más favorable.

Otra forma de reducir la carga microbiana de la luz intestinal es la preparación colónica anterógrada, haciendo desaparecer heces formes con gran cantidad de bacterias y disminuyendo la presión intraluminal al disminuir su ocupación por heces sólidas, por lo que esta estrategia, asociada o no los antibióticos se ha estudiado con el objetivo de disminuir la tasa de DA. Este apartado combina ambos ítems debido a que los estudios publicados al respecto no los discriminan en su gran mayoría.

En una fase inicial, los estudios que se iniciaron sobre la preparación mecánica lo hicieron con la esperanza de reducir la tasa de DA como la de infección del sitio quirúrgico por otras causas. Se ha llegado a un consenso, que consiste en que la preparación mecánica no disminuye la tasa de DA y que debería ser abandonada para este propósito, dado que presenta efectos colaterales indeseados (deshidratación, descompensación de patología metabólica y renal, entre otros). En la última revisión Cochrane sobre este ítem⁷³ sobre varias revisiones sistemáticas y metaanálisis de 5805 pacientes, establece que la preparación mecánica no aporta beneficio sobre las tasas de DA e infección del sitio quirúrgico en pacientes sometidos a resecciones colorrectales de cualquier tipo y etiología. Hay que reseñar que, aunque no de manera significativa, el brazo de lavado anterógrado tiene una tasa menor de dehiscencia (lavado 3% vs no lavado 3,5% en cirugía colónica y lavado 8,8% vs no lavado 10,3% en cirugía rectal), pero no alcanza significación estadística.

En relación con el uso de antibióticos orales, existen numerosos estudios que avalan su uso para reducir la tasa de infección del sitio quirúrgico y la evidencia es bastante fuerte al respecto. En algunos también se recomiendan para reducir las tasas de DA, pero globalmente no se ha visto un efecto clínicamente significativo, tanto en solitario como combinados. Hay que reseñar que en algunos de ellos, no separan adecuadamente el uso de antibióticos de la preparación mecánica, por lo que las conclusiones en algunos de ellos pueden ser confusas^{74,75,76,41}.

Autor	Año	n	Tipo estudio	Observaciones	Conclusiones
Kiran et al ⁷⁴	2015	8442	Observacional	Base de datos nacional. Separa P y AO en varios brazos.	AO+P disminuye DA (OR 0,57*) AO-P disminuye DA (OR 0,78*) También disminuye íleo PO e infección SSI
McSorley et al ⁷⁵	2018	57207	Metaanálisis	AO CON P	AO+P disminuye SSI (OR 0,4*) No cambios en DA en análisis de ensayos clínicos
Toh et al. ⁷⁶	2018	8458	Metaanálisis	AO con y sin P	Disminución de DA en series (OR 0.59*) Mejor combinación AO+P para la SSI OR 0.4 No cambios en DA en ninguna combinación

Espin-Basany et al. ⁴¹	2020	582	Ensayo clínico multicéntrico	AO SIN P	Disminución SSI No cambios en DA
-----------------------------------	------	-----	------------------------------	----------	-------------------------------------

Tabla 3. Estudios sobre influencia de lavado anterógrado y/o antibióticos orales en infección del sitio quirúrgico y DA. AO: antibióticos orales, P: preparación mecánica, DA: dehiscencia anastomótica, OR: odds ratio, SSI: infección del sitio quirúrgico, * p<0,05)

1.5.2. Factores de riesgo intraoperatorios o técnicos

Específicos para la cirugía rectal

1. Nivel de anastomosis o distancia al margen anal

Se incluyen en la misma categoría, dado que están relacionados entre sí; la distancia al margen anal de la neoplasia o resección rectal (factor preoperatorio) marcará posteriormente la altura o nivel de anastomosis (intraoperatorio). Este dato es importante en las resecciones anteriores de recto, dado que cuánto mayor cercanía al margen anal mayor complejidad técnica, peor irrigación, más riesgo de resecciones oncológicas no curativas y mayor incidencia de DA. Las publicaciones al respecto reflejan un aumento de incidencia de DA respecto al nivel de anastomosis o distancia al margen anal (Tabla 2)^{65,55,54,77,78}.

Autor	Año	n	Tipo estudio	Conclusiones
Rullier ⁷⁸	1998	272	Retrospectivo	Tasa DA 12 %/ OR 6,5 en anastomosis < 5 cm
Marusch ⁷⁷	2002	1463	Retrospectivo	Tasa DA 10,9%/análisis univariante cuanto más cerca del MA más tasa
Pommergaard ⁵⁵	2014	17949	Metaanálisis	Tasa DA 8.8%/OR 3,26 diferencias entre recto medio/bajo y alto
Zhang ⁵⁴	2017	319	Retrospectivo	Tasa DA 11,91%/OR 3,44 (punto de corte en 7 cm MA)
Hoshino ⁶⁵	2018	936	Prospectivo-(nomograma)	Tasa DA 15,9%/ OR 0,77 cada 2 cm que nos alejamos del margen anal

Tabla 4. Estudios sobre la influencia de la altura de la anastomosis en las tasas de DA. MA: margen anal, OR; odds ratio

2. Estomas de protección.

La protección de las anastomosis rectales bajas ha demostrado disminuir la incidencia de la DA clínica, probablemente por disminuir la contaminación fecal de la luz intestinal y, en consecuencia, minimizar el impacto clínico de ésta. En la serie específica para recto de Park et al. la realización de estomas de protección (ileostomía o colostomía), se asoció con menor tasa de DA, pero en el análisis multivariante este efecto no se pudo demostrar. En un estudio más reciente, específico para estomas, se analizaron de forma retrospectiva 4282 pacientes, encontrando una asociación entre estomas y disminución de la DA y, por tanto, de la menor necesidad de relaparotomías (OR 0,33 ;p<0,05)⁷⁹.

3. Número de disparos con grapadora lineal.

La cirugía laparoscópica ha aportado ventajas en la menor morbimortalidad y pronta recuperación de los pacientes, pero ha añadido algunas dificultades técnicas a los equipos quirúrgicos. Una de ellas es la sección distal en la pelvis menor en los casos de neoplasias rectales, que se realizan en este caso mediante una endograpadora. La dificultad para introducir esta máquina en la pelvis y el grosor del recto distal obliga a realizarla en varios disparos para conseguir un correcto cierre distal del recto que después se va a usar para la anastomosis mecánica, aumentando las zonas de intersección de grapas y de potencial isquemia o mala vascularización. Son numerosos los estudios que asocian cada vez con mayor evidencia que la realización de más de dos disparos de endograpadora aumenta de la tasa de DA. En la actualidad, se ha publicado un metaanálisis realizado por los coloproctólogos del H Arnau de Vilanova de Valencia, sobre 5 estudios y 1267 pacientes⁸⁰, donde comparan las tasas de DA entre un disparo único y dos, excluyendo más de 3. En el grupo de un disparo la tasa de DA es del 3,5 % y en el de dos es del 6,7 %, concluyendo que más de dos disparos triplica el riesgo de DA. Otra conclusión interesante es que a menor calibre de endograpadora (45 mm o 60 mm), aumenta el número de disparos y, por tanto, la tasa de DA, por lo que nos enfrentamos a un dilema técnico: grapadora más pequeña, mejor maniobrabilidad en la pelvis, pero más disparos y más tasa de DA.

4. TaTME (*Transanal total mesorectal excision*, Excisión total del mesorrecto por vía Transanal)

La reciente introducción de esta variante técnica para la resección anterior baja o ultrabaja de recto ha ampliado las posibles alternativas técnicas para las neoplasias de recto medio- bajo. El TaTME aporta un segundo equipo quirúrgico que se dedica, entre otras funciones, a la elección correcta de la sección rectal distal y a la disección mesorrectal de la parte más cercana al suelo de la pelvis, ambos puntos clave en el pronóstico oncológico y en la dificultad técnica de neoplasias que requieren una disección mesorrectal total. La popularización de la técnica ha llevado a que se estudie su viabilidad tanto en términos de morbimortalidad como de resultados oncológicos, con la intención de demostrar su no inferioridad respecto a la vía convencional laparoscópica o abierta. Se están llevando a cabo diversos registros de casos internacionales para evaluar su seguridad y factibilidad, y posteriormente evaluar los resultados. Recientemente, se han publicado los resultados de la serie europea que coordina un grupo de cirujanos ingleses, junto con un análisis de los factores de riesgo⁸¹. En el registro se incluyen 1594 pacientes, con una tasa de DA del 15,7%, algo elevada para los estándares laparoscópicos. En el análisis de los factores de riesgo asociados a la DA se concluyó que sexo masculino, obesidad, tabaco, diabetes mellitus, tumores mayores de 25 mm, sangrado intraoperatorio excesivo, anastomosis manual y tiempo perineal excesivamente largo eran factores independientes para el desarrollo de dehiscencias, de una forma muy similar a los estudios previos sobre resecciones abiertas o laparoscópicas. Respecto a los resultados oncológicos, existe actualmente cierta controversia respecto a su idoneidad actual, debido a la comunicación en algunos estudios de tasas inesperadamente altas de recidivas locales y calidad subóptima de piezas quirúrgicas, llevando a una moratoria de la aplicación de esta técnica en países como Noruega²⁸.

Generales a cirugías de colon y/o recto

1. Sangrado intraoperatorio

La aparición de una hemorragia intraoperatoria se ha asociado a una tasa mayor de DA por dos razones; una indirecta, como marcador de dificultad técnica de la cirugía, y otra directa como causante de alteraciones hemodinámicas durante ésta que pueden alterar la vascularización y posterior viabilidad de las anastomosis. Kawada et al. encontraron en su serie sobre 154 pacientes encontró que un sangrado intraoperatorio superior a 100cc se asociaba con una mayor incidencia de DA⁸². En la misma línea, un estudio multicéntrico coreano de 2013 sobre 1609 pacientes con cáncer rectal⁸³, concluía que el sangrado intraoperatorio era el factor de riesgo para la DA con el mayor impacto de los evaluados (OR 10,705; p= 0,001).

2. Tiempo operatorio

El tiempo operatorio prolongado es un signo indirecto de la dificultad técnica durante la cirugía y está ampliamente estudiada su asociación con el aumento de la DA. Las resecciones que se prolongan más de 220-300 minutos aumentan significativamente la tasa de DA tanto en cirugía de colon como en recto^{82, 83}.

3. Drenajes intraabdominales

El uso principal de drenajes intraabdominales es doble; por una parte, tienen una función diagnóstica para avisar precozmente de la salida de contenido endoluminal de la anastomosis y por otra, podrían recoger el drenaje fecaloideo/ intestinal minimizando las consecuencias clínicas, y en casos seleccionados evitar la reintervención. Los argumentos en su contra son que crean una zona de presiones negativas que podrían entorpecer la correcta cicatrización de la anastomosis favoreciendo las fugas

Respecto a la evidencia sobre el tema, disponemos de 2 metaanálisis. En 2016, Zhang et al. publicó uno sobre 11 ensayos clínicos con 1803 pacientes en total⁸⁴, donde no se observaron diferencias significativas en cuanto a la colocación o no de drenaje intraabdominal (OR 1,14; IC 0,8-1,62; p < 0,05) y en la tasa de reintervenciones (OR 1,18; IC 0,75-1,85; p<0,05). Más recientemente, en 2020, el grupo de Podda et al., publicó resultados sobre 4 ensayos clínicos con 1120 pacientes⁸⁵, no encontrando diferencias tanto en tasa de DA (8,5% en drenaje vs 7,6% en no drenaje, p=0,57) como en reintervenciones (9,1% drenaje y 7,9% no drenaje p=0,48). Ambos metaanálisis consideran que no existe suficiente evidencia para recomendar su utilización de forma sistemática.

4. Drenaje transanal

En los casos de resecciones de colon izquierdo o recto, con anastomosis cercanas al margen anal, se ha probado la colocación de drenajes transanales, en un intento por descomprimir, de forma endoluminal, la zona de la anastomosis, y así favorecer su correcta cicatrización evitando zonas de alta presión.

Hay 4 ensayos clínicos y un metaanálisis sobre los citados estudios, con 909 pacientes⁸⁶ sometidos a cirugía colónica distal y rectal que demuestra una disminución de la tasa de DA en

el grupo drenaje (OR 0,4; $p<0,05$) y de las reintervenciones (OR 0,18 ; $p=0,02$) respecto al grupo control, concluyendo que tiene un efecto en la disminución de las mismas y recomendando su uso de forma sistemática. Pero, una revisión reciente de 2022 advierte que no se detectan diferencias y sí que existe un riesgo aumentado de sangrado postoperatorio si analizamos solo la evidencia de mayor calidad, como los ensayos clínicos aleatorizados⁸⁷, por lo que se necesita más evidencia para establecer una clara recomendación.

5. Uso del verde de indocianina

Dado que se conoce un componente isquémico en la patogenia de la DA, se han desarrollado técnicas intraoperatorias orientadas a confirmar una correcta irrigación del colon o recto a suturar. El verde de indocianina (ICG, *indocyanine green*) es el colorante más utilizado actualmente y que más ha crecido en su uso para este propósito. Empieza a existir evidencia científica que apoya su uso para disminuir la tasa de DA en cirugía colorrectal, al mostrar áreas isquémicas e indicar un cambio en la línea de sección de piezas por otro con mejor vascularización. La mayor limitación de estos estudios es que la valoración de la correcta captación de verde por el tejido es subjetiva, y se realiza por visión directa del operador, sin aplicar una cuantificación objetiva de la intensidad del colorante o perfusión para tomar una decisión guiada. En 2017 se publicó un metaanálisis sobre 5 estudios no aleatorizados con 1302 pacientes⁸⁸, concluyendo que de forma general no había diferencias estadísticamente significativas en cuanto a tasas de DA en el grupo que aplicaba el ICG respecto al control. Hay que reseñar que, en este mismo estudio, en el análisis de pacientes con indicación de cirugía por cáncer en general y en anastomosis rectales, sí que se encontraba una disminución significativa de las DA (cáncer; ICG 2,3 % vs 6,6% control; $p=0,006$, recto; ICG 1,1% vs 6,1% control; $p=0,02$). Estas conclusiones han cambiado a raíz de la publicación de un metaanálisis en 2021 con trece estudios randomizados y retrospectivos, donde se aprecia una mejora en las tasas de fuga, complicaciones y reintervención en el brazo ICG (3,8 vs 7,8 %, OR 0,44 IC 0,33-0,59; $p<0,001$, en el caso de fugas)⁸⁹.

1.5.3. Modelos predictivos preoperatorios-intraoperatorios para la DA

La evidencia acumulada en torno a los factores de riesgo ha permitido el desarrollo de herramientas encaminadas a la predicción del riesgo “real” preoperatorio de DA: los modelos predictivos. Estos modelos tienen como objetivo la ponderación del riesgo individual preoperatorio de cada paciente según la presencia o ausencia de factores, que, de forma acumulativa, calculan éste mediante un modelo matemático. Este modelo tiene una aplicación práctica porque permite discriminar pacientes expuestos a tener DA con más frecuencia. Para ello se sirven de grandes poblaciones de pacientes provenientes de múltiples centros.

Hay que destacar entre ellos los estudios ANACO y PROCOLE. El estudio ANACO⁹⁰ reclutó 3193 pacientes de 22 centros hospitalarios españoles obteniendo un nomograma predictivo asentado en las siguientes variables: obesidad, sexo masculino, nivel preoperatorio de proteínas, tratamiento anticoagulante oral, complicaciones intraoperatorias y tamaño hospitalario. Posteriormente se realizó un nomograma asignado una puntuación ponderada a cada factor, pero sin una cohorte de validación. Por otra parte, el estudio PROCOLE⁹¹, realizó una estimación estudios ya publicados. Para ello se efectuó una revisión sistemática de la literatura disponible sobre factores de riesgo, seleccionando 68 estudios, sobre los cuáles se estimó el tamaño del efecto de cada factor y se realizó un metaanálisis posterior. Se aplicó a cada factor una ponderación de efecto y se creó un modelo predictivo, con una calibración dentro del propio

estudio. El propio modelo se calibró con una muestra aleatoria de casos y controles con 123 pacientes, arrojando unas buenas cifras respecto al test diagnóstico (AUC 0.82), siendo de utilidad para la valoración preoperatoria de la DA.

En 2023 se llevó a cabo una revisión sistemática y metaanálisis de estudios que utilizaban diferentes scores de medición de riesgo de DA, seleccionado un total de 34 estudios sobre cirugía de colon y recto⁹². La heterogeneidad de los resultados hizo no posible la realización de metaanálisis, y un análisis exhaustivo de la metodología informó de resultados dispares con un alto riesgo de sesgos, a parte de una ausencia en la mayoría de ellos de estudios de calibración y validación, por lo que se aconsejaba realizar estudios con mejor metodología para conseguir mejor información respecto al riesgo de DA. Como conclusión la utilización de modelos predictivos tiene que utilizarse con cautela debido al alto riesgo de sesgos y la falta de validación suficiente de los resultados, por lo que esta cuestión requiere de nuevos y más fiables estudios que mejoren las tasas de selección de pacientes en riesgo de DA.

1.6. Métodos diagnósticos en la DA.

La aproximación al diagnóstico de la DA se realiza desde diferentes perspectivas, tanto clínica, que es la más importante en todas las disciplinas médicas, como técnica, con la ayuda de exploraciones complementarias. En el apartado clínico vamos a describir el examen digital (tacto rectal) en las anastomosis bajas. Respecto a las exploraciones complementarias, nos centraremos en las pruebas de imagen y endoscopia, pasando a hablar de los test analíticos en un apartado separado de una forma más profunda.

Examen digital por tacto rectal

Consiste en un tacto rectal que valora la integridad de las anastomosis, y, por tanto, solo se puede aplicar en casos de anastomosis coloanales o ultrabajas, esto es, situadas en recto bajo al alcance del dedo del examinador. Es una prueba reproducible, rápida, sin coste, y totalmente accesible. Sus indicaciones actuales son el diagnóstico de dehiscencia anastomótica clínica en el postoperatorio inmediato de resecciones anteriores bajas y, junto a otras exploraciones, forma parte de los estudios preoperatorios que se realizan a pacientes que se van a someter a un cierre de ileostomía, tras una resección baja de recto. Diferentes estudios han establecido su utilidad en estas situaciones, como el estudio de Tang de 2005 sobre 195 pacientes sometidos a resecciones ultrabajas en el que se realizó seguimiento con examen digital y enema opaco, demostrando el primero una sensibilidad alrededor del 98% y una muy baja tasa de falsos positivos y negativos⁹³, mejorando las cifras del enema opaco, y recomendando su uso preferente de la exploración con tacto rectal. En la práctica clínica habitual, y pese a la tecnificación creciente de la medicina, se utiliza de forma rutinaria por equipos entrenados en cirugía colorrectal.

Enema opaco

Es la primera prueba radiológica específica que se utilizó históricamente para el diagnóstico de la dehiscencia anastomótica. Es una prueba rápida, de bajo coste, y requiere de una baja tecnificación y especialización de los recursos sanitarios. Consiste en la realización de una

radiografía simple de pelvis en PA (posteroanterior) y lateral mientras se instila contraste radioopaco en la luz del recto o colon a través de una sonda rectal. Sirve para detectar su extravasación a cavidad peritoneal o pelvis menor, por lo que solo es aplicable a anastomosis distales en colon izquierdo y recto, pudiendo acceder a colon transversal en contadas ocasiones.

Existe evidencia, en su mayoría series retrospectivas, sobre su utilidad en el diagnóstico de la DA en pacientes con anastomosis bajas sobre recto o colon izquierdo distal, aunque progresivamente está siendo desplazada en su uso por el TC abdominal o enema-TC en la gran mayoría de los centros. Actualmente se utiliza para la comprobación de la estanqueidad de anastomosis bajas en recto protegidas por ileostomía, procedimiento previo a la reconstrucción del tránsito^{94,95}, junto con la evaluación clínica (tacto rectal) y/o endoscópica. En un metaanálisis de 2015, con 1142 pacientes, se estableció la sensibilidad para el diagnóstico de DA de 79 % (IC 95% 63,9- 89,9), especificidad de 95,4 % (IC 95% 92-97,4), valor predictivo positivo de 64,6% (IC 95% 55,5-72,9) y valor predictivo negativo de 98,4 % (IC 95% 97,4-99,1). La conclusión es que el enema opaco es muy útil para descartar la DA sintomática, con un valor más relativo en pacientes asintomáticos⁹⁶. En este último supuesto, existe la controversia sobre su utilidad en pacientes que tienen una DA asintomática, más relacionada con el tratamiento a seguir posteriormente que con la sensibilidad inherente de la prueba diagnóstica.

TC abdominal

La aplicación del TC abdominal con contraste iv (intravenoso) ha mejorado sustancialmente las tasas de detección de la DA y es la herramienta diagnóstica más utilizada en la práctica clínica asistencial en pacientes con sospecha en el postoperatorio inmediato. Los signos radiológicos que se pueden objetivar pueden ser directos como el neumoperitoneo, colección líquida o hidroaérea en la zona alrededor de la anastomosis, y otros indirectos, como el íleo paralítico reactivo o la infiltración de la grasa perirrectal/pericolónica.

La asociación del TC abdominal con la aplicación endoluminal de contrastes hidrosolubles ha demostrado aumentar la sensibilidad y especificidad de la prueba, añadiendo a los signos esperables de DA la extravasación de contraste a cavidad peritoneal. En varios estudios se ha probado la sensibilidad y especificidad del TC multicorte sin contraste endoluminal y con él, encontrando una mejora de la capacidad de detección de la DA⁹⁷⁻⁹⁹.

Autor	Año	N	Sensibilidad %	Especificidad %	VPP %	VPN %
<i>Kaur et al.</i> ⁹⁹	2014	170 (30)	Sin 63-81% Con 100%	Sin 74-88% Con 100 %	Con 100 %	Con 95%
<i>Kauv et al.</i> ⁹⁷	2015	153	Sin 71-83% Con 83%	Sin 84-92% Con 97%	Sin 40% Con 88 %	Sin 41% Con 100%
<i>Marres et al.</i> ⁹⁸	2021	225	Sin 47% Con 78 %	Sin 88 % Con 94%	Sin 66 % Con 78 %	Sin 76% Con 94%

Tabla 5. Estudios referidos a la rentabilidad diagnóstica del TC en la DA.

Hay que señalar que la mayor limitación respecto a estos estudios es debida a que son de naturaleza retrospectiva y en general con muestras pequeñas, por lo que hay que tomar con cautela la extrapolación de resultados a la práctica clínica habitual.

Por otra parte, la aplicación de contrastes endoluminales es más difícil o no posible en situaciones de anastomosis proximales como las ileocólicas, debido a que es poco probable que el contraste alcance de forma retrógrada la anastomosis, por lo que en estos casos puede ser más complicado alcanzar el diagnóstico.

Evaluación endoscópica: colonoscopia o rectosigmoidoscopia flexible

En este caso, se utiliza la visión directa de las anastomosis mediante la colonoscopia/o rectosigmoidoscopia, y así detectar defectos o soluciones de continuidad de la misma anastomosis o de la pared del colon o recto, a parte además de signos directos o indirectos de isquemia local mucosa. Estas técnicas se aplican en anastomosis bajas de recto, en dos situaciones principales: en el postoperatorio inmediato, dentro de protocolos de “ileostomía fantasma” y dentro de las exploraciones preoperatorias para el cierre de ileostomías, en anastomosis bajas protegidas por ileostomía.

Los protocolos de ileostomía fantasma surgieron para reducir la tasa de ileostomías en pacientes sometidos a resecciones bajas de recto y así evitar la morbilidad asociada a éstas, principalmente la deshidratación, insuficiencia renal y problemas locales del estoma, que pueden llegar al 20 % de los pacientes. El protocolo consiste en el marcaje de la zona a realizar la ileostomía con un tutor que se deja accesible en la piel durante la cirugía y durante el postoperatorio se realizan dos endoscopias para valoración de la anastomosis. Si en alguna de esas endoscopias se sospecha o confirma DA, se puede realizar fácilmente la ileostomía solo terminando el procedimiento de anclaje de ésta a la piel del abdomen, en una intervención menos compleja, a menudo con anestesia raquídea. Diversos estudios prospectivos unicéntricos evalúan su utilidad, siendo el que más impacto ha tenido es el estudio de Flor-Lorente¹⁰⁰, con 44 pacientes a los que se realiza ileostomía fantasma, y se les realiza una endoscopia a 3 y 5 día postoperatorio para descartar DA. Este estudio arroja una sensibilidad del 60 % y una especificidad del 100 % para la detección de DA por endoscopia.

En otros centros, la evaluación de las anastomosis dentro de estos protocolos se ha sustituido por el enema-TC por su mayor accesibilidad y menor coste. En un metaanálisis reciente con 554 pacientes, basado mayoritariamente en estudios no aleatorizados, se comparó la estrategia de la ileostomía fantasma y convencional, con la comprobación por enema-TC de la anastomosis, mostrando una reducción de costes y menores tasas de reingreso, aunque faltan más estudios aleatorizados para asentar su indicación^{101,102}.

Fuera de los protocolos de ileostomía fantasma, las técnicas de endoscopia, en el momento actual, se aplican fundamentalmente en el contexto de pacientes que van a ser intervenidos de cierre de ileostomía en el contexto de neoplasias rectales bajas. En este caso, la endoscopia tiene una doble misión: la valoración de la permeabilidad de la luz de la anastomosis colorrectal (descartar la estenosis anastomótica) y el diagnóstico de DA, en este caso, tardía. La evidencia al respecto es limitada, dada la naturaleza retrospectiva de la mayoría de los estudios publicados, pero parece mostrar que no hay diferencias en resultados de sensibilidad entre la valoración por enema opaco o enema-TC y la valoración endoscópica, si atendemos al diagnóstico de DA^{103,104}. Es más, en una reciente revisión sistemática de 2021 con 1903

pacientes, parece mostrar una mejor sensibilidad y especificidad el examen digital y endoscopia que el enema opaco o enema-TC¹⁰⁵, aportando nuevos elementos al debate de la mejor prueba diagnóstica.

Modelos predictivos clínicos para el diagnóstico de DA en el período postoperatorio.

Para el diagnóstico de la DA durante el seguimiento clínico postoperatorio se han desarrollado modelos matemáticos y herramientas de predicción del riesgo en un intento por aunar y sumar la sensibilidad diagnóstica de los hallazgos de la exploración física, marcadores analíticos y pruebas radiológicas.

Uno de los trabajos que más interés ha suscitado en este sentido fue el DULK (Dutch Leakage) score, con una primera comunicación en 2009¹⁰⁶ y con una modificación definitiva en 2013, realizado en cinco hospitales holandeses sobre 782 pacientes¹⁰⁷. En la versión modificada del score se tenían en cuenta parámetros clínicos como la frecuencia respiratoria, el deterioro clínico y el dolor abdominal diferente al de la herida junto con una PCR superior a 250mg/L, y la presencia al menos de uno de los parámetros arrojaba datos de alto VPN (99,5%) con un discreto VPP que no llegaba en ningún caso al 60 %, por lo que su principal aplicación es la selección de pacientes sin dehiscencia.

Mencionaremos otro importante estudio como el DIACOLE¹⁰⁸. Este estudio consiste en una revisión sistemática de la literatura sobre 28 estudios con scores predictivos en el postoperatorio, en los que se identificó 16 signos y síntomas relacionados con la DA. En una segunda fase se realizó un cálculo del tamaño del efecto y se asignó una OR mediante una regresión logística, que fue finalmente la puntuación para el score final. Con esto se construyó un score y se encontró un punto de corte para la toma de decisiones: una puntuación por encima de 3.065 necesita de una reevaluación y una analítica urgente de sangre mientras de un valor por encima de 5,43 necesita de un TC con contraste para la confirmación de DA. Esta estrategia se valida con una cohorte posterior y se compara con el DULK score, encontrando un mejor perfil diagnóstico con AUC de 0.91, por lo que se concluye su utilidad, superior al DULK score.

Estos sistemas de puntuación ayudan en la detección de la DA, pero como principal factor de sesgo tienen un componente altamente subjetivo la mayoría de ellos, que impide su estandarización y la mejora de los resultados.

1.7. Biomarcadores con papel diagnóstico en la DA

Diversos estudios han mostrado que la mayoría de las dehiscencias se producen entre el 5º y 7º día postoperatorio¹⁰⁹. En un contexto de extensión de los protocolos ERAS y de la aplicación sistemática del *fast-track* en la cirugía colorrectal, se precisan marcadores fiables que detecten complicaciones con un nivel de seguridad adecuado, ya que en muchos casos el alta hospitalaria se dará antes del momento cronológico estimado para el desarrollo de las complicaciones mayores.

Entre los diferentes métodos diagnósticos aplicables, reviste de interés los biomarcadores que se definen como moléculas, tanto en sangre como en líquidos orgánicos con valor diagnóstico.

En el caso de la cirugía colorrectal se utilizan para evaluar el estado inflamatorio del paciente y así establecer el riesgo para la aparición de complicaciones infecciosas, de entre ellas la DA. Estos biomarcadores requieren de análisis de sangre mediante punción venosa o análisis de líquidos orgánicos, usualmente a través de drenajes previamente localizados cerca de anastomosis, por lo que son sencillos de realizar y requieren de una escasa tecnificación.

Se han descrito más de 50 tipos de biomarcadores¹¹⁰, tanto sistémicos (sanguíneos) como intraperitoneales relacionados con las complicaciones sépticas postoperatorias. Hay que diferenciar en este punto la utilidad de éstos en la práctica clínica, ya que en un uso “ideal”, el biomarcador debería tener el mayor valor predictivo para el diagnóstico precoz de la DA, y así ahorrar otro tipo de pruebas o manejos, en un intento por simplificar las decisiones clínicas. Por desgracia, la gran mayoría de estos biomarcadores no tienen un adecuado valor predictivo positivo para el diagnóstico debido a que son proteínas y hormonas que se alteran de forma inespecífica en estados de inflamación e infección por otras causas, y no discriminan de forma adecuada los casos de DA.

Por otro lado, y es el uso más extendido actualmente, estos biomarcadores sí que presentan elevados valores predictivos negativos (VPN), esto es, la capacidad de detectar de forma fidedigna los casos sin complicaciones, por lo que se emplean para discernir o clasificar separar pacientes con un buen curso postoperatorio sin complicaciones de otros que sí las pudieran tener, y éstas se detecten en fase subclínica. Esta estrategia es útil dentro de programas de *fast-track* en cirugía laparoscópica, ya que disminuye considerablemente la tasa de reingresos y de mortalidad, y puede evitar que los pacientes dados precozmente de alta dentro de estos programas sufran complicaciones tardías fuera del ámbito hospitalario.

En los siguientes apartados haremos un resumen de la evidencia actual sobre los biomarcadores más utilizados y con cierto impacto en la cirugía colorrectal.

1.7.1. Biomarcadores sistémicos (sanguíneos)

Proteína C Reactiva

La proteína C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda producido de forma exclusiva en el hígado y secretado a la circulación general en respuesta al estímulo de las citoquinas, que a su vez se elevan por cuadros infecciosos e inflamatorios. Como marcador se eleva de forma inespecífica en infecciones e inflamaciones sin origen microbiano, y son múltiples sus aplicaciones para el diagnóstico de infecciones en cualquier localización. También tiene una aplicación en estados inflamatorios sin concurso de infección demostrada, como puede ser la enfermedad inflamatoria intestinal¹¹¹, con utilidad para la monitorización de su actividad. Como marcador de la DA en la cirugía colorrectal, hay abundante evidencia sobre la utilidad de este parámetro en el postoperatorio, demostrando VPN elevados en torno 90-95 %, con unos VPP bastante discretos, alrededor del 60 %¹¹².

Uno de los puntos clave más importantes respecto a su utilización es el momento de realizarlo. Los estudios eligen el mejor día para el VPN entre el 3º y 5º día, desechando los dos primeros días por su menor rendimiento diagnóstico. El día más utilizado en los estudios y en la práctica clínica habitual es el 3º o 4º día, ya que es cuando más probablemente se darán de alta los pacientes sometidos a laparoscopia de colon o recto sin incidencias postoperatorias. Hay que reseñar, que, como marcador inespecífico, la mayoría de los estudios seleccionan como objetivo primario la aparición de complicaciones infecciosas (incluyendo la DA) más frecuentemente que la DA de forma aislada. En la siguiente tabla hacemos referencia a una selección de estudios con la DA como objetivo primario (Tabla 3)^{110,113,114, 115}.

Autor	Año	Tipo estudio/objetivo	n	Día postoperatorio	Punto de corte (mg/L)	Resultados
Sing et al. ¹¹³	2013	Metaanálisis Sólo DA	2483	3	172	VPN 97%, VPP 21%, AUC 0,81
				4	124	VPN 97%, VPP 21%, AUC 0,80
				5	144	VPN 97%, VPP 21%, AUC 0,82
Su'a et al. ¹¹⁰	2017	Rev. sistemática Sólo DA	11 estudios	3-4	94-190	VPN 95-98%, VPP 22%, AUC 0,78-0,88
Paradis et al. ^{*114}	2020	Metaanálisis Compl. Infecciosas	5418	3	194	VPN 0,58%, VPP 55%, AUC 0,68
				4	140	VPN 70% VPP 71% AUC 0,85
Stephensen et al. ¹¹⁵	2020	Prospectivo multicéntrico	933	3	172	VPN 96%, VPP 8%
				4	124	VPN 98%, VPP 10%
				5	144	VPN 97% VPP 14%
				Cualquier	Aumentado 50	VPN 96% VPP 16%

Tabla 6. Principales estudios que evalúan la PCR como parámetro diagnóstico de la DA. A: cirugía abierta, L: cirugía laparoscópica, VPN: valor predictivo negativo, VPP: valor predictivo positivo. AUC: área bajo la curva, *sólo se muestran los valores del subgrupo DA

Los estudios eligen un punto de corte favorable para la especificidad, y por tanto para el VPN, y a partir de ahí estratifican como test positivo por encima del punto de corte y, al contrario. Si bien la gran mayoría de los estudios eligen el método del punto de corte, hay algunos que eligen otros parámetro si cabe más interesantes como son la tendencia aritmética; por ejemplo en el estudio de Stephensen et al.¹¹⁵, que además de establecer puntos de corte para diversos biomarcadores en la DA, descubrió que el aumento de más de 50 mg/L de la PCR entre cualquier día del postoperatorio se considera como sospechoso, arrojando muy buenos datos de VPN.

Procalcitonina

La procalcitonina (PCT) es un péptido inactivo de la hormona calcitonina con 116 aminoácidos, secretado por las células C de la glándula tiroides. Se ha demostrado su elevación en sepsis generadas por infecciones bacterianas y fúngicas, así como en otras situaciones como obstrucción intestinal, pancreatitis aguda y SIRS (*Severe Inflammation Response Syndrome*, o Síndrome de Respuesta Inflamatoria Severa o Grave) de causa no infecciosa.

Igual que con la PCR, la PCT ha sido utilizada para el diagnóstico de la DA en la cirugía colorrectal, con el objetivo de que fuese un marcador más específico, dado que se eleva sensiblemente en infecciones bacterianas.

Existe una evidencia algo menor que con la PCR, y al igual que ésta, en muchos de los estudios se incluye la DA con el resto de las complicaciones infecciosas. En la serie observacional más grande publicada, el estudio PREDICS, se evaluó de forma prospectiva 504 pacientes en varios centros hospitalarios italianos¹¹⁶, arrojando datos similares a los de la PCR. El momento más favorable era el 3º y 5º postoperatorios, con un punto de corte de 2,7 y 2,3 ng/m, y un VPN de 96% y 98%, respectivamente.

El último metaanálisis sobre el tema se basa en 8 estudios con 1536 pacientes¹¹⁷, concluyó que con puntos de corte por encima de 0,25 ng/mL, entre el 3-5º día, alcanzaban VPN entre 95-100% y un área bajo la curva de 0,88, por lo que se demostraba su capacidad para detectar a los pacientes con más riesgo de reingreso.

De la misma forma que la PCR, la PCT aporta unos buenos resultados en cuanto a VPN, pero unos resultados discretos respecto al VPP (oscilan entre el 22% y el 60%), por lo que no serían buenos parámetros para el diagnóstico precoz de la DA.

Recuento leucocitario

La presencia de leucocitosis mantenida en pacientes sometidos a cirugía colorrectal u otras es un conocido marcador de complicaciones infecciosas, dado que éstos se mantienen elevados en respuesta a la liberación de citoquinas proinflamatorias y al resto de reactantes de fase aguda, presentes en estados de sepsis.

En el estudio de García-Granero et al.¹¹⁸, se evaluaron diferentes marcadores para el diagnóstico de la DA, en el que se analizaban PCR, PCT, el recuento leucocitario y el número de neutrófilos absolutos, entre otros. Los resultados respecto a estos dos últimos arrojaron para los neutrófilos un buen perfil de VPP (98%), en mediciones al 4 y 5º día postoperatorio, con un bajo VPP (18%), aplicando un punto de corte por encima de 5520×10^9 leucocitos/L para el cuarto día y 5590 para el quinto, por lo que podrían ser utilizados en la práctica clínica a falta de más estudios que corroboren los hallazgos.

Índice neutrófilos/linfocitos (NLR) y plaquetas/linfocitos (PLR)

Uno de los primeros usos del NLR o índice Neulin, en la práctica clínica fue la valoración de respuesta a radioterapia en la neoplasia de próstata, demostrando asociación de este parámetro con los índices de respuesta¹¹⁹ bioquímica al tratamiento. Hay todo un campo de estudio como marcador bioquímico de respuesta a tratamiento sistémico o locorregional que se está evaluando en tumores como el colangiocarcinoma¹²⁰ y el cáncer gástrico¹²¹, entre otros.

La utilidad de este índice radica en que es un reflejo indirecto del estado inflamatorio del paciente, por lo que puede ser útil para el diagnóstico y para disminuir el índice de reingresos en pacientes dados de alta. Los puntos de corte para test positivo se sitúan habitualmente por encima de 5, es decir, una proporción de 5 veces superior de neutrófilos que de linfocitos.

Se ha evaluado en diferentes estudios su utilidad como biomarcador para la DA. En 2017, Mik et al. publicaron una serie de casos observacional sobre 724 pacientes¹²², analizando diferentes biomarcadores, entre ellos el NLR, obteniendo al 4º día postoperatorio con un punto de corte de 6,8, valores de VPN del 88 % y especificidad del 78 %, que en una comparativa con la PCR, era igual o superior a ésta.

El índice PLR o plaquetas/linfocitos, mide la proporción entre éstos, y tiene un uso similar al índice NLR, pero presenta una menor cantidad de literatura al respecto en análisis de forma aislada. Se ha probado su asociación a mayor porcentaje de recidiva y menor supervivencia global en pacientes con cáncer colorrectal, asumiendo un punto de corte de 153, pero la evidencia disponible, en este momento es de tipo retrospectivo y hay pocos estudios que avalen su utilización, por lo que hay que tomar con precaución sus conclusiones¹²³.

El estudio con mayor tamaño muestral que evalúa conjuntamente NLR y PLR, es el de Paliogiannis et al.¹²⁴. En este trabajo, se valoran conjuntamente diferentes parámetros del

hemograma como PLR, NLR, RDW (índice de distribución de glóbulos rojos) y niveles de leucocitos, entre otros, con la asociación a la DA, en 1432 pacientes sometidos a cirugía colorrectal. Posteriormente se realiza un estudio de rentabilidad diagnóstica de cada uno de ellos, que arroja los siguientes datos:

- PLR: punto de corte 217, sensibilidad del 74 %, especificidad del 49 %, un AUC 0,63.
- NLR: punto de corte de 7,1 en el 4º día postoperatorio, con una sensibilidad del 73% y especificidad del 72,7%, con un área bajo la curva de 0,744.

En las conclusiones los autores remarcan que el índice NLR puede ser un buen parámetro analítico para descartar la DA. Por otra parte, no recomiendan la realización del índice PLR debido a los pobres datos en rentabilidad diagnóstica.

Índice PCR- linfocitos (en adelante PCRL)

Después de observar la capacidad de predicción de niveles elevados PCR para estados inflamatorios de todo tipo e igualmente observar que la disminución de los linfocitos se asocia igualmente a éstos, surgió la idea de combinarlos para ver si aumentaba su capacidad diagnóstica.

Desde el 2020 han ido surgiendo estudios que analizan su asociación a diversas patologías como al pronóstico del cáncer pancreático¹²⁵, al pronóstico del cáncer epidermoide del suelo de boca¹²⁶ y a la tiroiditis¹²⁷, sugiriéndolo como marcador interesante para completar la idea general del pronóstico oncológico. Todos estos estudios parten de la premisa de que los cánceres con peor pronóstico tienen un estado inflamatorio alterado o aumentado, donde se esperan altos niveles de PCR y bajos de linfocitos.

En el campo del cáncer colorrectal hay pocos estudios que analicen la relación del índice PCRL con el pronóstico oncológico de esta neoplasia. Existe una revisión sistemática reciente sobre 10 estudios caso-control con 7068 pacientes, realizados en China y Japón, donde se detecta una asociación entre niveles altos de PCRL y mal pronóstico oncológico. Esta asociación, en un análisis de subgrupos, es debida a que niveles altos se dan en pacientes con cánceres indiferenciados o de alto grado¹²⁸, ya de por sí con peor pronóstico. Los estudios sobre los que se basa son casos-controles, de una región geográfica concreta (Asia) y existe una disparidad importante entre los puntos de corte propuestos, por lo que, aunque existe evidencia al respecto, no tiene una suficiente calidad para confirmar esta asociación.

Respecto al área de conocimiento que atañe a esta tesis doctoral, existe un trabajo específicamente diseñado para pacientes sometidos a cirugía colorrectal, que estudia la asociación entre los niveles de PCRL y la mortalidad postquirúrgica, encontrando una asociación entre niveles por encima de 256 mg/L/linfocitos*10⁹ con la mortalidad (AUC 0,88, p<0.001)¹²⁹.

No hemos encontrado un estudio que específicamente estudie el papel del PCRL en la DA hasta 2023.

Calprotectina sérica

En el estudio comparativo de Reisinger et al.¹³⁰, utilizando una cohorte de 84 pacientes se comparó la eficacia de PCR, PCT, calprotectina sérica y las combinaciones entre ellas para el diagnóstico de DA. Este era el parámetro que más se elevaba y que mejores resultados obtenía de forma aislada respecto al resto con una sensibilidad del 100 % y especificidad del 92% al 4º día postoperatorio.

1.7.2. Biomarcadores peritoneales

Interleuquinas

Las interleuquinas (IL) son un tipo de citoquinas, producidas por los linfocitos y neutrófilos como hormonas en el curso de respuestas inflamatorias. Ayudan a coordinar y estimular la respuesta inmune delante de agresiones tanto traumáticas, inflamatorias o infecciosas. Existen dos tipos, proinflamatorias, con capacidad de expandir la respuesta inflamatoria y antiinflamatorias, con capacidad de regularla. Entre las primeras, las más estudiadas son la IL 1 β - y el TNF- α , y de las segundas la IL-4 y el IL-10, otras como la IL-6 tienen ambos efectos. La elevación de las citoquinas proinflamatorias tiene dos fases, una inicial durante el trauma de la cirugía y otra relacionada con la aparición de complicaciones infecciosas, que es donde radica el interés para su estudio.

En un metaanálisis sobre medición de citoquinas en cavidad peritoneal y su asociación con la DA¹³¹, se encontró relación entre el aumento de IL-6 y TNF- α peritoneales, entre los días 3 y 5 postoperatorios con la tasa de DA, aunque no se cuantificó un punto de corte ni sensibilidad del test. En este mismo estudio se evaluó la utilidad de las mismas citoquinas en sangre, sin encontrar esta vez diferencias estadísticamente significativas para recomendar su uso.

En otro estudio un poco más reciente, de tipo observacional sobre 206 pacientes en Nueva Zelanda¹³², se analizan la relación los niveles de IL-6, IL-8, IL-10 y TNF- α , en el primer día postoperatorio de resecciones colorrectales, tanto en muestras peritoneales como sistémicas, y el riesgo de desarrollar DA. De las cuatro, sólo IL-6 e IL-10 peritoneales alcanzan la significación estadística para la detección, mientras que las sistémicas (sanguíneas) no la alcanzan. No se establecen puntos de corte ni evaluaciones de sensibilidad de la prueba en ninguno de los estudios citados, por lo que no existe actualmente un punto de corte recomendado o al menos testado para su uso clínico.

Lactato y pH peritoneal

El lactato es una importante molécula en el metabolismo anaerobio, y es usado como marcador indirecto de isquemia tisular. Es bien conocido su uso en la diferenciación de la sepsis grave y de la isquemia intestinal, entre otros. Para la DA, se utiliza en un intento de probar un estado de isquemia tisular como causa de la DA. En la revisión sistemática de 2017¹¹⁰, se analizan 6 series con el lactato como marcador, y en 2 de ellas tiene valor combinada en forma de ratio con el piruvato, mientras que en los otros cuatro no objetivan diferencias significativas. En un estudio más reciente sobre 292 pacientes con un estudio exhaustivo de marcadores peritoneales¹³³, el lactato no presentó asociación estadísticamente significativa, por lo que tiene un papel controvertido hasta la fecha para el diagnóstico de la DA, hasta publicación de nueva evidencia que complete el conocimiento sobre sus aplicaciones.

La medición del pH se hace, en línea con el apartado anterior, como marcador de isquemia, ya que un menor pH es indicador de presencia de metabolismo anaerobio. En un estudio del H. Clínico de Valencia en 90 pacientes¹³⁴, donde se medía el pH en el postoperatorio de resecciones colorrectales, se estableció un pH<7,28 en las primeras 24h como marcador de DA con un buen VPP (90%) y VPN (71,3%). En otro estudio con una muestra de 753 pacientes¹³⁵, se estableció un punto de corte de 6,98 a 25°C en el 3º día postoperatorio, con unos datos de sensibilidad y especificidad por encima ambos del 95%. Éste último presenta un prometedor futuro como marcador de DA, dado que su análisis es fácil en la práctica clínica y no requeriría de una gran tecnificación.

Estudio contaminación bacteriana peritoneal

Se ha estudiado la cantidad de colonias de *E. coli* y *E. faecalis* mediante la detección de fragmentos específicos de AND bacteriano por PCR (*polymerase chain reaction*, o reacción en cadena de la polimerasa) de líquido peritoneal, como reflejo indirecto de la contaminación fecal relacionada con la DA. El estudio más importante hasta la fecha, es el estudio APPEAL de 2014, que analiza a una cohorte de 243 pacientes sometidos a resecciones de colon izquierdo¹³⁶ en varios centros holandeses, y cuantifica la evolución del número de colonias de *E. coli* mediante PCR, encontrando una asociación entre el incremento de colonias entre el 1º y 4º día con la DA, con un alto VPN de 95,6%, y un OR 7,9.

Concentración de lipopolisacáridos (LPS) peritoneales

Las bacterias gram negativas, que forman parte de la flora intestinal, están recubiertas por una membrana celular, donde los lipopolisacáridos son los principales componentes estructurales. El sistema inmunitario ha desarrollado una proteína capaz de unirse a estos lipopolisacáridos y ayudar en el proceso de fagocitosis de las bacterias, la LBP (*lipopolysaccharid binding protein*, o Proteína Ligando de Lipopolisacáridos). Por tanto, la medición de los niveles de LBP, es un reflejo de la actividad antibacteriana en el entorno peritoneal, e indirectamente de la contaminación fecal de éste.

Los estudios que tratan sobre el tema lo hacen desde una perspectiva conjunta con otros marcadores, para encontrar la combinación más adecuada en cuanto a VPN y VPP. En un estudio observacional con 243 pacientes sometidos a cirugía colorrectal¹³⁷ se analizó la concentración de PCR, PCT y LBP en líquido peritoneal, alcanzando sólo la LBP significación estadística a las 24 horas de la intervención en su elevación un 50%, sin establecer un punto de corte estático.

2. Hipótesis y objetivos

2. Hipótesis y objetivos

2.1. Justificación del estudio

El carcinoma colorrectal es la neoplasia más frecuente en ambos sexos en los países desarrollados, con una incidencia aproximada de 35 casos por 100.000 habitantes/año, siendo una de las principales causas de muerte en nuestro medio.

Con el objetivo de la mejora en la calidad asistencial y disminución de las complicaciones postquirúrgicas, en los últimos años se ha extendido el empleo de la rehabilitación multimodal (fast-track) en cirugía. Las bases de esta tienen como finalidad la reducción del tiempo para la reincorporación a las actividades de la vida diaria, asociándose con una disminución de la estancia hospitalaria.

Su introducción a la cirugía del CCR presenta diferentes inconvenientes, el principal de ellos se trata de la posible aparición de fallos de anastomosis en estos pacientes. Los cuales se asocian con una importante morbimortalidad si no se tratan de forma temprana y eficaz. Estas dehiscencias anastomóticas suelen suceder durante el cuarto o quinto día postoperatorio, periodo en el cual los pacientes con buena evolución postoperatoria reciben el alta hospitalaria. Debido a ello son necesarias pruebas diagnósticas que puedan predecir este suceso previamente al alta hospitalaria con el objetivo de disminuir las graves complicaciones asociadas al fallo de anastomosis.

En la actualidad se ha extendido el empleo de la PCR) durante el tercer y cuarto día postoperatorio como marcador del fallo de anastomosis en la cirugía del CCR; sin embargo, esta presenta una baja especificidad. En el presente trabajo se plantea el estudio de diferentes marcadores predictores del fallo de anastomosis colorrectal con el objetivo de la mejoría de los resultados asistenciales.

2.2. Hipótesis

La medición seriada de NLR, PLR, procalcitonina y PCRL durante los 4 primeros días postoperatorios, tiene un alto valor predictivo negativo para la detección de pacientes sin dehiscencia anastomótica, y éste puede ser comparable o superior al de la PCR.

La aplicación en la detección de la DA de los parámetros propuestos aportará evidencia científica para ampliar el catálogo de biomarcadores disponibles para esta finalidad tanto para la cirugía colorrectal como en otros campos de la cirugía general, como la cirugía esofagogástrica o hepatobiliar.

En segundo lugar, son pruebas diagnósticas sencillas de interpretar y con resultados inmediatos que pueden ser utilizadas fácilmente en la práctica asistencial.

Por último, puede reducir gastos dado que en el caso del índice NLR y PLR, sólo se necesitaría la realización de hemogramas, con un coste menor respecto a otros parámetros clínicos sanguíneos, que requieren de la realización de estudios bioquímicos específicos (PCR y procalcitonina).

2.3. Objetivos principales

Determinar NLR, PLR, procalcitonina y PCRL tienen un VPN adecuado para descartar la DA en pacientes sometidos a cirugía colorrectal con anastomosis.

Comparar estos resultados con los de la PCR, considerada como estándar de diagnóstico de dehiscencia anastomótica en la actualidad.

2.4. Objetivos secundarios

Estudio descriptivo de las variables recogidas de la muestra estudiada, incluyendo datos demográficos, de diagnóstico, técnicos, del postoperatorio y analíticos.

Estudio sobre posibles factores de riesgo asociados a la DA en nuestra muestra de pacientes.

3. Material y métodos

3. Material y métodos

3.1. Población del estudio

Pacientes consecutivos intervenidos en el Hospital General Universitario de Castellón (HGUC), Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón (CHPC) y el Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (CHGUV) durante el periodo comprendido entre 2017-2019 por neoplasias colorrectales con anastomosis, analizados de forma retrospectiva.

Cálculo del tamaño muestral

Teniendo en cuenta que en estudios retrospectivos previos en el CHPC la tasa de DA fue de 7%, se calculó una muestra con 20-30 casos con DA (7-10%) y proporcionalmente 310-330 de controles (90-93%).

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Diagnóstico de neoplasia benigna (adenoma o pólipo), o maligna de colon.
- Cirugía colorrectal programada
- Anastomosis ileocólica, colocólica o colorrectal de cualquier tipo.

Criterios de exclusión

- Pacientes sin anastomosis colorrectal (intervención de Hartmann, amputación abdominoperineal).
- Cirugía urgente.
- Diverticulitis aguda.
- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Plaquetopenia por enfermedad hematológica o hepática, o en estudio.
- Leucemia/linfoma.
- Leucopenia/neutropenia previa debido a enfermedades hematológicas diagnosticadas.
- Neutrofilia o linfocitosis en estudio hematológico.

3.2. Descripción de las variables

El estudio recoge los datos de las analíticas sanguíneas efectuadas a los pacientes de la muestra elegida, durante el período postoperatorio. Por otra parte, se seleccionan variables sociodemográficas generales, la presencia o no de factores de riesgo para la DA descritos en la literatura y la evolución clínica de los pacientes, incluyendo morbilidad, mortalidad y reingresos.

A continuación, se detallan las variables recogidas:

Variables demográficas

1. Número identificativo propio del estudio.
2. Numero identificativo propio del estudio dentro del centro.

3. Edad.
4. Origen del centro hospitalario: Provincial/General/Valencia.
5. Sexo: Hombre/Mujer.
6. Corticoides: variable dicotómica con los valores Si o 1, No o 0
7. Fumador: dicotómico Si o 1, No o 0. Se considera fumador si no ha suspendido el consumo tabáquico hace menos de 6 meses.
8. Comorbilidades pulmonares; Si o 1, No o 0, variable dicotómica. Aquí se incluyen las enfermedades como EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), asma y SAOS (síndrome de apnea obstructiva del sueño).
9. Comorbilidades cardíacas: Si o 1, No o 0, variable dicotómica. Se excluye la HTA de esta consideración, a menos que presente miocardiopatía hipertensiva. Se incluyen cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y trastornos de ritmo como la fibrilación auricular.
10. Comorbilidades renales: Si o 1, No o 0, variable dicotómica. Se incluyen cualquier estadio de insuficiencia renal incluida diálisis.
11. Diabetes mellitus: Si o 1, No o 0, variable dicotómica.
12. Intervenciones quirúrgicas previas: Si o 1, No o 0, variable dicotómica.
13. Peso: variable continua expresada en Kg.
14. Talla: variable continua expresada en cm.
15. IMC: variable continua, en Kg/m².
116. ASA: variable ordinal con los niveles 1, 2, 3, 4.

Variables del estudio preoperatorio

17. Localización: variable ordinal multinivel con los siguientes estratos: CD (colon derecho), CTD (colon transversal a la derecha de la cólica media), CTI (colon transversal a la izquierda de la cólica media), CI (colon descendente), S (sigma), URS (unión rectosigma), RA (recto alto >10 cm de margen anal medidos por rectoscopia o en su defecto RMN), RM (recto medio a 5-10cm de margen anal), RB (recto bajo, a menos de 5 cm de margen anal).
18. Diagnóstico: texto largo: "ej. neoplasia ángulo hepático".
19. Estadio clínico TNM: P (pólipo), 1 (Estadio I), 2 (EII), 3 (EIII), 4 (EIV), por pruebas de imagen. En cánceres de colon TC toracoabdominal. En cánceres de recto TC toracoabdominal y RMN pélvica.
20. Distancia al margen anal; expresada en cm, medidos por rectoscopia rígida o colonoscopia. Si se considera pieza de hemicolectomía derecha, y no se marca la distancia al ano por protocolo, escribir: "colon derecho, o ciego".
21. Tratamiento neoadyuvante previo: no tratamiento preoperatorio, quimioterapia previa, radioterapia preoperatoria sola, quimiorradioterapia preoperatoria. Variable ordinal.
22. Radioterapia preoperatoria: Si o 1, No o 0, variable dicotómica.

Variables técnicas de la intervención quirúrgica

23. Fecha intervención quirúrgica.

24. Tipo de resección: HD (hemicolecotomía derecha), HDA (hemicolecotomía derecha ampliada), CT (colectomía transversa- resección segmentaria), HIA (hemicolecotomía izquierda ampliada), HI (hemicolecotomía izquierda), S (sigmoidectomía), RAA (resección anterior alta), RAB (Resección anterior baja), RAUB (resección anterior ultrabaja- aplicado sólo a las anastomosis coloanales), TaTME, M (intervención de Miles o amputación abdominoperineal), CS (colectomía subtotal), CPS (coloproctectomía total).
25. Preparación anterógrada del colon con laxantes osmóticos: dicotómico Si o 1, No o 0.
26. Antibióticos orales: preparación con antibióticos orales 24-48 horas antes de intervención. La preparación es con metronidazol 500 mg cada 8 horas oral con ciprofloxacino 500 mg cada 12 horas, también oral. Es una variable dicotómica: Si o 1, No o 0.
27. Intervención realizada: texto largo, “ej. Resección anterior baja laparoscópica + ileostomía lateral”.
28. Abordaje quirúrgico: L (laparoscópico), A (abierto), LC (laparoscopia conversión).
29. Drenaje: drenaje intraabdominal. Es una variable dicotómica Si o 1, No o 0.
30. Drenaje transanal: dicotómico Si o 1, No o 0.
31. Tiempo operatorio en minutos. Variable continua.
32. Tipo anastomosis: configuración anastomosis y material. LL BCN (laterolateral tipo Barcelona), LL isoperistáltica extra (laterolateral isoperistáltica extracorpórea con cierre del ojal manual- sutura barbada), LL isoperistáltica intra (laterolateral intracorpórea isoperistáltica con cierre del ojal sutura barbada), TL Reus (anastomosis ileocólica terminolateral utilizando endograpadora circular CEEA 28 o 31), TT CEEA 28 mm (terminoterminal con endograpadora circular 28 mm, TT CEEA 29 (misma sutura que anterior pero diámetro de 29 mm), TT CEEA 31, TT CEEA 32, TT CEEA 33, manual. De esta variable multinivel se crearán otras variables dicotómicas como: disposición de cabos (anti o isoperistáltica), material de anastomosis (manual o mecánica).
33. Recto disparos: número de disparos en cirugía de sigma y recto de cualquier altura para conseguir sellado previo a anastomosis mecánica. Sólo en localización rectal o colónica distal.
34. Estoma protección: dicotómico Si o 1, No o 0.
35. Experiencia cirujano: 1 (0-5 años como facultativo especialista), 2 (5-10 años), 3 (> 10 años).
36. Tratamiento con AINEs en el postoperatorio: No o 0, Texto largo donde se especifica el principio activo empleado: Nolotil, Enantyum, ketorolaco, etc.

Variables del postoperatorio

37. Complicaciones postoperatorias: dicotómico Si o 1, No o 0.
38. Complicaciones según la clasificación de Clavien Dindo: 0 (no complicaciones), 1 (Clavien 1: desviación del postoperatorio normal), 2 (Clavien 2: necesidad de tratamiento antibiótico, transfusión sanguínea o nutrición parenteral), 3a (Clavien 3a: necesidad de intervención con anestesia local, intervencionismo o endoscopia), 3b (Clavien 3b: necesidad de intervención bajo anestesia general), 4 (Clavien 4: necesidad de ingreso en UCI), 5 (Clavien 5: éxitus).
39. Complicaciones texto largo: No o 0, Texto largo especificando el tipo de complicación o complicaciones “ej. Rectorragias- transfusión, infección de herida”

40. Mortalidad postquirúrgica durante el ingreso hospitalario: dicotómica Si o 1, No o 0.
41. Día complicación: día que se detecta la complicación, en general. Si no hay complicaciones, espacio vacío.
42. Dehiscencia de anastomosis: dicotómico Si o 1, No o 0.
43. Día DA: día que aparece la dehiscencia anastomótica.
44. Tratamiento fallo sutura: A conservador, B Rx intervencionista, C lavados+/- estoma protección, C desmontaje.
45. Infección de herida quirúrgica: dicotómico Si o 1, No o 0.
46. Tratamiento infección herida: A antibióticos, B drenaje local, C reintervención.
47. Colección intraabdominal: dicotómico Si o 1, No o 0.
48. Tratamiento de la colección intraabdominal: A antibióticos solos, B Rx intervencionista o endoscopias, C reintervención
49. Íleo paralítico: dicotómico Si o 1, No o 0.
50. Tratamiento del íleo paralítico: A sueros y dieta 0, B nutrición parenteral.
51. Otras complicaciones; texto largo, libre.
52. Días de estancia hospitalaria.
53. Mortalidad 30 días desde la intervención. dicotómico Si o 1, No o 0.
54. Reingreso a los 90 días de la intervención: dicotómico Si o 1, No o 0.
55. Motivo reingreso: texto largo, libre. "ej. Fallo sutura tardío 15 días".
56. Proteínas preoperatorio: variable continua expresada en g/dl.
57. Albúmina preoperatoria: en g/dl.
58. Hemoglobina preoperatoria: en g/L.
59. Hematocrito preoperatorio: variable continua expresada en porcentaje.
60. PCR preoperatoria: variable continua expresada en mg/L.
61. Procalcitonina (PCT) preoperatoria: variable continua expresada en ng/ml.
62. RDW (Red Cell Blood Distribution Width) preoperatorio: variable continua expresada en %.
63. VCM (Volumen corpuscular medio) preoperatorio: variable continua expresada en fL.
64. Leucocitos preoperatorio: variable continua expresada leucocitos x 10^9 /ml.
65. Neutrófilos preoperatorio: variable continua expresada neutrófilos x 10^9 /ml.
66. Linfocitos preoperatorio: variable continua expresada en linfocitos x 10^9 /ml.
67. Plaquetas preoperatorias: variable continua expresada plaquetas x 10^9 / ml.
68. Índice NLR preoperatorio: resultante de la división entre neutrófilos preoperatorio y linfocitos. Sin unidad de medida, expresada como ratio.
69. Índice PLR preoperatorio: resultante de la división entre plaquetas preoperatorio y linfocitos. Sin unidad de medida, expresada como ratio.

70. Índice PCRL preoperatorio: resultante de la división entre el nivel de PCR en mg/L y el nivel de linfocitos $\times 10^7/\text{ml}$.
71. PCR 1DPO: PCR 1^a día postoperatorio, en las unidades antes citadas.
72. PCT 1DPO: PCT 1^a día postoperatorio.
73. RDW 1DPO: RDW en el 1^o día postoperatorio.
74. VCM 1DPO: VCM en el 1^o día postoperatorio
75. Leucocitos 1DPO: leucocitos en el 1^o día postoperatorio
76. Neutrófilos 1DPO: neutrófilos en el 1^o día postoperatorio
77. Linfocitos 1DPO: linfocitos en el 1^o día postoperatorio
78. Plaquetas 1DPO: plaquetas en el 1^o día postoperatorio
79. NLR 1DPO: índice NLR en el 1^o día postoperatorio
80. PLR 1DPO: índice PLR en el 1^o día postoperatorio
81. PCRL1DPO: índice PCRL en el 1^o día postoperatorio.
82. PCR 2DPO: PCR 2^a día postoperatorio
83. PCT 2DPO: PCT 2^o día postoperatorio
84. RDW 2DPO
85. VCM 2DPO
86. Leucocitos 2DPO
87. Neutrófilos 2DPO
88. Linfocitos 2DPO
89. Plaquetas 2DPO
90. NLR 2DPO
91. PLR 2DPO
92. PCRL2DPO
93. PCR 3DPO: PCR 3^a día postoperatorio.
94. PCT 3DPO: PCT 3^o día postoperatorio
95. RDW 3DPO
96. VCM 3DPO
97. Leucocitos 3DPO
98. Neutrófilos 3DPO
99. Linfocitos 3DPO
100. Plaquetas 3DPO
101. NLR 3DPO
102. PLR 3DPO

103. PCRL3DPO
104. PCR 4DPO: PCR 4^a día postoperatorio.
105. PCT 4DPO: PCT 4^o día postoperatorio
106. RDW 4DPO
107. VCM 4DPO
108. Leucocitos 4DPO
109. Neutrófilos 4DPO
110. Linfocitos 4DPO
111. Plaquetas 4DPO
112. NLR 4DPO
113. PLR 4DPO
114. PCRL4DPO
115. PCR 7DPO: PCR 7^a día postoperatorio.
116. PCT 7DPO: PCT 7^o día postoperatorio
117. RDW 7DPO
118. VCM 7DPO
119. Leucocitos 7DPO
120. Neutrófilos 7DPO
121. Linfocitos 7DPO
122. Plaquetas 7DPO
123. NLR 7DPO
124. PLR 7DPO
125. PCRL7DPO

3.3. Definiciones y manejo clínico.

A los pacientes se les ha realizado un seguimiento en la planta de hospitalización de cada hospital tanto clínico como analítico mediante la realización de determinaciones sanguíneas seriadas, a criterio del cirujano responsable, durante la estancia hospitalaria.

El diagnóstico de sospecha de la dehiscencia anastomótica se ha realizado con una combinación de signos clínicos (dolor abdominal, signos de irritación peritoneal, fiebre, hipotensión, emisión de material fecaloideo o gas por drenaje entre otros) y analíticos (elevación de reactantes de fase aguda mencionados anteriormente). Posteriormente se ha realizado en todos los casos un TC abdominopélvico con contraste endovenoso, y en algunos casos, con contraste rectal (Gastrografin®) para su confirmación. En los casos con drenaje percutáneo la DA se confirmó por la presencia de débito fecaloideo y en los casos operados de urgencia mediante inspección de

visu. En los casos no operados y tratados sólo con antibióticos se confirmó con las imágenes radiológicas del TC.

Se ha utilizado la clasificación de Rahbari⁶⁰ para estratificar la severidad de la dehiscencia anastomótica y la de Clavien- Dindo¹³⁸ para la repercusión de las complicaciones en general.

Biomarcadores de interés

Se han realizado analíticas seriadas en el 1º, 2º, 3º, 4º y 7º día (en los casos que aún estuvieran hospitalizados) postoperatorios.

Hemos recogido las mediciones de PCR en mg/L y las de procalcitonina en ng/ml. El cálculo de los índices NLR y PLR se ha realizado mediante estas sencillas fórmulas: neutrófilos absolutos/linfocitos absolutos, y plaquetas absolutas/linfocitos absolutos.

Para el cálculo del PCRL lo hemos calculado como los niveles de PCR en mg/L dividido por los linfocitos absolutos, y para hacerlo más comprensible lo hemos multiplicado por un factor 100, debido a que habitualmente resulta en un número con 2 o 4 decimales (0,0001 a 0,01), para facilitar su interpretación, o lo que es similar, PCR en mg/L entre linfocitos*10⁷.

3.4. Métodos estadísticos

Las variables cuantitativas se resumieron con su mediana y rango. Las variables categóricas se expresaron como con frecuencias y porcentajes. Para determinar la distribución de la muestra se empleó la prueba de Shapiro-Wilk. Para el análisis univariante se utilizó el test de Chi-cuadrado (o el test exacto de Fisher con recuentos inferiores a 5) para comparar 2 variables discretas y el U de Mann-Whitney para comparar 2 variables continuas no paramétricas.

Como nivel de significación estadística se aceptó un valor de $p < 0,05$.

Para el cálculo de los puntos de corte en variables cuantitativas se emplearon las curvas ROC, y con ellas el cálculo del área bajo la curva (AUC) y la elección del punto de corte mediante el índice de Youden.

Posteriormente se realizó un estudio comparativo de sensibilidad de pruebas diagnósticas para el cálculo de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN), likelihood ratio positiva (LR+), likelihood ratio negativa (LR-) y exactitud del test (*test accuracy*).

Para el análisis multivariante de variables independientemente relacionadas se escogió el test de regresión logística binaria, seleccionando las variables con nivel de significación estadística asintótica menor a 0,05, y utilizando el método por pasos "hacia atrás Wald".

3.5. Análisis estadístico

El análisis estadístico se llevará a cabo con el programa R versión 4.3.1 (2023 Viena, Austria) e IBM SPSS Statistics versión 29. Para la obtención de las gráficas ROC y punto óptimo de Youden se utilizó el paquete pROC de R. Para el estudio de rentabilidad diagnóstica se empleó el programa STATA® versión 17 y el paquete RCMRpluginEZR de R.

3.6. Consideraciones éticas

La información se ha obtenido a través de la revisión de historias clínicas de cada hospital participante por el investigador principal y colaboradores. Los datos clínicos se han recogido en una base de datos realizada “ad hoc” con el programa informático Microsoft Excel y se han anonimizado mediante un código de identificación que solo conocía el equipo investigador.

El estudio se ha llevado a cabo de conformidad con el protocolo, de acuerdo con los principios éticos de la Declaración de Helsinki y la normativa vigente. Se ha iniciado tras haber obtenido la autorización del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) de los tres centros participantes.

4. Resultados

4. Resultados

4.1. Análisis descriptivo

Se han reclutado un total de 346 pacientes en el período estudiado. Las características generales de la muestra se explicitan en las tablas 7,8 y 9.

Variables demográficas y de riesgo preoperatorio.

En la tabla 7 se relatan las características sociodemográficas y de riesgo quirúrgico de la muestra.

Variab les	n (%) ó mediana [rango]
n	346
Edad	69.00 [31.00, 89.00]
Sexo (%)	
Hombre	206 (59.5)
Mujer	140 (40.5)
Talla	164.00 [136.00, 185.00]
IMC	27.59 [14.20, 48.70]
Clase funcional ASA	
ASA 1	16 (4.6)
ASA 2	230 (66.5)
ASA 3	97 (28.0)
ASA 4	3 (0.9)
Comorbilidades cardíacas(%)	
No comorbilidades cardíacas	278 (80.3)
Comorbilidades cardíacas	68 (19.7)
Cardiopatía isquémica (%)	
No cardiopatía isquémica	314 (90.8)
Cardiopatía isquémica	32 (9.2)
Diabetes mellitus (%)	
No DM	262 (75.7)
DM	84 (24.3)
Toma de corticoides (%)	335 (96.8)
No	335 (96.8)
Si	11 (3.2)
Intervenciones quirúrgicas previas (%)	
No	266 (76.9)
Si	80 (23.1)

Tabla 7. Características descriptivas de variables demográficas y de riesgo preoperatorio.

Características del estudio preoperatorio

En la tabla 8 se muestran las características más importantes del estudio preoperatorio respecto a localización y motivo de cirugía.

Variables	n (%) ó mediana [rango]
n	346
Localización anatómica (%)	
Colon derecho	140 (40.5)
Colon izquierdo	114 (32.9)
Recto	85 (24.6)
Sincrónicas	7 (2.0)
EstadiocTNM o histología (%)	
Neoplasia benigna: Adenoma	40 (11.6)
Cáncer colorrectal estadio I	57 (16.5)
Cáncer colorrectal estadio II	99 (28.6)
Cáncer colorrectal estadio III	119 (34.4)
Cáncer colorrectal estadio IV	31 (9.0)
Tratamientos previos (%)	
No	304 (87.9)
Quimioterapia	10 (2.9)
Quimiorradioterapia	32 (9.2)
Tipo intervención quirúrgica (%)	
Hemicolectomía derecha	124 (35.8)
Hemicolectomía derecha ampliada	15 (4.3)
Resección de colon transverso	3 (0.9)
Resección del ángulo esplénico	6 (1.7)
Hemicolectomía izquierda	23 (6.6)
Sigmoidectomía	63 (18.2)
Colectomía total	7 (2.0)
Doble resección colon derecho e izquierdo	2 (0.6)
Resección anterior alta de recto	42 (12.1)
Resección anterior baja de recto	49 (14.2)
Resección anterior ultrabaja de recto	12 (3.5)
Abordaje quirúrgico (%)	
Abierto	59 (17.1)
Laparoscopia	287 (82.9)

Tabla 8. Características descriptivas del estudio preoperatorio.

La localización mayoritaria de las lesiones ha sido el colon derecho, seguido de colon izquierdo y recto. Han tenido tratamiento preoperatorio el 12.1% de los pacientes, en forma de quimioterapia o quimiorradioterapia. Casi el 83 % de las resecciones se han realizado por laparoscopia.

Variables técnicas y curso postoperatorio

Variables	n (%) ó mediana [rango]
n	346
Días estancia	6.00 [3.00, 60.00]
Complicaciones según clasificación de Clavien- Dindo (%)	
No complicaciones	228 (65.9)

Clavien I	34 (9.8)
Clavien II	43 (12.4)
Clavien III	16 (4.6)
Clavien IV	20 (5.8)
Clavien V- exitus	5 (1.4)
Reintervención (%)	
No	324 (93.6)
Si	22 (6.4)
Infección de herida (%)	
No	321 (93.0)
Si	24 (7.0)
Ileo paralítico (%)	
No	307 (89.8)
Si	35 (10.2)
Complicaciones hemorrágicas (%)	
No	321 (92.8)
Si	25 (7.2)
Colección intraabdominal postoperatoria (%)	
No	324 (94.5)
Si	19 (5.5)
Dehiscencia anastomótica (%)	
No	316 (91.3)
Si	30 (8.7)
Mortalidad postquirúrgica ingreso (%)	
No	335 (98.5)
Si	5 (1.5)
Mortalidad a 30 días (%)	
No	338 (98.0)
Si	7 (2.0)
Reingreso a los 90 días (%)	
No	315 (91.6)
Si	29 (8.4)

Tabla 9. Características descriptivas técnicas y del curso postoperatorio

La tasa general de complicaciones quirúrgicas ha sido del 34,1%, especialmente la DA que ha resultado en 30 (8,7%). La mortalidad global a 30 días ha sido del 7(2%) con una tasa de reingreso a 90 días de 29 (8,4%). La mayoría de la mortalidad (5, 71%) está directamente atribuida a la DA.

Estudio descriptivo del grupo DA

Nuestro trabajo tiene como eje central la dehiscencia anastomótica, por lo que en la tabla 2 se describen las características más importantes del grupo de pacientes que presentan dicha complicación afectos.

Variables	Dehiscencia anastomótica,
	n= 30
Día de la DA (mediana [rango])	6.00 [2.00, 30.00]
Momento de la DA, agrupado (n%)	
Hasta el 4º día postoperatorio	24 (73.3)

Entre 5º y 7º día postoperatorio	8 (26.6)
Entre 8º y 30º día postoperatorio	8 (26.6)
Clasificación y tratamiento de la DA (%)	
Antibiótico (B)	7 (23.3)
Radiología intervencionista (B)	3 (10.0)
Reintervención (C)	19 (63.3)
Limitación del esfuerzo terapéutico	1 (3.3)
Tipo de cirugía sobre la que ocurre la DA (%)	
Hemicolectomía derecha	7 (23.3)
Hemicolectomía derecha ampliada	4 (13.3)
Hemicolectomía izquierda	1 (3.3)
Sigmoidectomía	2 (6.7)
Resección anterior alta de recto	4 (13.3)
Resección anterior baja de recto	9 (30.0)
Resección anterior ultrabaja de recto	3 (10.0)
Días estancia hospitalaria (mediana [rango])	17.00 [4.00, 60.00]
Mortalidad a 30 días (%)	5 (16.6)
Reingreso a 90 días (%)	12 (40.0)

Tabla 10. Análisis descriptivo del grupo DA

El 73.3% de las DA se diagnostican entre el 1-4º día postoperatorio, habiendo un 23.3% de casos diagnosticados hasta el 7º día y, de forma más tardía diagnósticos hasta los 30 días posteriores al procedimiento quirúrgico. La mayoría de los pacientes con DA (19, 63.3%) han sido reintervenidos mientras que un 23.3% se han podido manejar de forma conservadora con antibioticoterapia. Las cirugías donde se ha dado con mayor frecuencia han sido las de recto (16, 53.3%) seguidas de las de colon derecho (11, 36.6%). La tasa de mortalidad de los pacientes con DA ha sido de 5 (16.6%), correspondientes a 4 pacientes operados de hemicolectomía derecha y 1 de sigmoidectomía.

4.2. Factores de riesgo asociados a la DA. Análisis univariante.

En cuanto al análisis univariante de los grupos con y sin DA, se agruparán en tres categorías con el objetivo de favorecer el análisis de resultados: variables demográficas y comorbilidades, características del estudio preoperatorio y técnicas.

Variables demográficas y comorbilidades.

A continuación, se especifican los datos obtenidos en el análisis el análisis univariante atendiendo a las comorbilidades y variables demográficas (tabla 11).

Variable	No dehiscencia anastomótica	Dehiscencia anastomótica	p valor
n	316	30	
Edad (mediana[rango])	69.00 [31.00, 89.00]	64.50 [41.00, 83.00]	0.168
Edad (%)			
Menores de 70 años	163 (51.6)	21 (70.0)	0.058
Mayores de 70 años	153 (48.4)	9 (30.0)	

Sexo (%)			
Hombre	181 (57.3)	25 (83.3)	0.006
Mujer	135 (42.7)	5 (16.7)	
Peso (mediana[rango])	74.00 [33.00, 115.00]	81.50 [49.00, 116.20]	0.042
Peso (%)			
Menor de 80 Kg	187 (64.0)	11 (36.7)	0.005
Mayor de 80 Kg	105 (36.0)	19 (63.3)	
Talla (mediana [rango])	164.00 [136.00, 185.00]	168.00 [143.00, 185.00]	0.092
IMC (mediana [rango])	27.30 [14.20, 48.70]	30.00 [20.00, 35.10]	0.098
Obesidad (%)			
No obesidad	245 (77.5)	18 (60.0)	0.043
Obesidad	71 (22.5)	12 (40.0)	
Clasificación funcional ASA (%)			
1	15 (4.7)	1 (3.3)	0.374
2	209 (66.1)	21 (70.0)	
3	90 (28.5)	7 (23.3)	
4	2 (0.6)	1 (3.3)	
Hábito tabáquico (%)			
No	265 (83.9)	23 (76.7)	0.310
Si	51 (16.1)	7 (23.3)	
Comorbilidades cardiacas (%)			
No	254 (80.4)	24 (80.0)	1.000
Si	62 (19.6)	6 (20.0)	
Cardiopatía isquémica (%)			
No	288 (91.1)	26 (86.7)	0.504
Si	28 (8.9)	4 (13.3)	
Diabetes mellitus (%)			
No DM	238 (75.3)	24 (80.0)	0.661
DM	78 (24.7)	6 (20.0)	
Comorbilidades pulmonares (%)			
No	271 (85.8)	27 (90.0)	0.782
Si	45 (14.2)	3 (10.0)	
Insuficiencia renal (%)			
No	292 (92.4)	26 (86.7)	0.054
Si	24 (7.6)	4 (13.3)	
Toma de corticoides (%)			
No	307 (97.2)	28 (93.3)	0.245
Si	9 (2.8)	2 (6.7)	
Intervenciones quirúrgicas previas (%)			
No	241 (76.2)	25 (83.3)	0.542
Si	75 (23.7)	5 (16.7)	

Tabla 11. Estudio univariante de las variables preoperatorias asociadas a la DA. En negrita se resaltan las variables con $p < 0,05$.

Las variables asociadas significativamente a la DA son el sexo masculino, el peso (especialmente mayor a 80 Kg) y la presencia de obesidad, en este primer análisis.

Variables del estudio preoperatorio

El estudio univariante de los factores de riesgo relacionados con la DA en el estudio preoperatorio se relatan en la tabla 12.

Variable	No dehiscencia anastomótica	Dehiscencia anastomótica	p valor
n	316	30	
Localización tumoral (%)			
Colon derecho	130 (41.1)	10 (33.3)	0.012
Colon izquierdo	109 (34.5)	5 (16.7)	
Recto	70 (22.2)	15 (50.0)	
Multicéntrico	7 (2.2)	0 (0.0)	
Localización tumoral respecto al peritoneo (%)			
Colon y recto intraperitoneal	268 (84.8)	20 (66.7)	0.019
Recto extraperitoneal	48 (15.2)	10 (33.3)	
Distancia de la lesion al margen anal, cm (mediana [rango])	20.00 [4.00, 120.00]	11.00 [3.00, 70.00]	0.048
Distancia menor a 10 cm del margen anal (%)			
No	168 (81.2)	14 (58.3)	0.016
Si	39 (18.8)	10 (41.7)	
Estadio cTNM (%)			
Adenomas	36 (11.4)	4 (13.3)	0.356
Estadio I	55 (17.4)	2 (6.7)	
Estadio II	90 (28.5)	9 (30.0)	
Estadio III	105 (33.2)	14 (46.7)	
Estadio IV	30 (9.5)	1 (3.3)	
Tratamiento neoadyuvante (%)			
No tratamiento	281 (88.9)	22 (73.3)	0.009
Quimiorradioterapia	25 (7.9)	8 (26.7)	
Quimioterapia exclusiva	10 (3.2)	0 (0.0)	
Radioterapia preoperatoria (%)			
No RT	291 (92.1)	22 (73.3)	0.004
RT	25 (7.9)	8 (26.7)	
Albumina preoperatoria g/l (mediana [rango])	4.00 [0.20, 4.90]	4.00 [3.20, 4.40]	0.958
Hipoalbuminemia (%)			
No	240 (94.9)	22 (100.0)	0.609
Si	13 (5.1)	0 (0.0)	
Proteinas preoperatorias g/l (mediana [rango])	6.80 [3.78, 8.82]	6.70 [5.55, 7.69]	0.432
Hipoproteinemia (%)			
No	231 (85.9)	21 (84.0)	0.767
Si	38 (14.1)	4 (16.0)	0.767
Hemoglobina preoperatoria g/dl (mediana[rango])	13.20 [7.00, 17.90]	13.70 [9.40, 16.40]	0.216
Hematocrito en % (mediana [rango])	40.30 [13.20, 53.90]	41.00 [29.20, 49.40]	0.685
Anemia (%)			
No	136 (70.5)	17 (81.0)	0.446
Si	57 (29.5)	4 (19.0)	
VCM en fL (mediana [rango])	88.05 [54.50, 113.90]	92.05 [76.40, 110.90]	0.021

Leucocitos preoperatorio (mediana [rango])	6645.00 59920.00]	[680.00,	6235.00 13800.00]	[3630.00,	0.800
Leucocitosis preoperatorio (%)					
No	300 (95.5)		26 (86.7)		0.061
Si	14 (4.5)		4 (13.3)		
Neutrofilos preoperatorios (mediana [rango])	4000.00 39500.00]	[1400.00,	4100.00 11900.00]	[2000.00,	0.907
Neutrofilia preoperatoria (%)					
No	298 (94.9)		26 (86.7)		0.085
Si	16 (5.1)		4 (13.3)		
Linfocitos preoperatorios (mediana [rango])	1705.00 7180.00]	[280.00,	1550.00 3000.00]	[500.00,	0.280
Linfopenia preoperatorio (%)					
No	279 (88.9)		22 (73.3)		0.037
Si	35 (11.1)		8 (26.7)		
Plaquetas preoperatorio (mediana [rango])	240200.00 846000.00]	[39000.00,	220200.00 461000.00]	[108000.00,	0.187
NLR preoperatorio (mediana [rango])	2.28 [0.64, 26.71]		2.52 [0.96, 23.80]		0.330
PLR preoperatorio (median [rango])	136.53 [11.70, 795.20]		153.81 [55.12, 487.40]		0.511
PCR preoperatorio en mg/L (mediana [rango])	6.40 [0.39, 187.52]		5.46 [1.31, 40.00]		0.831

Tabla 12. Análisis univariante de los factores de riesgo del estudio preoperatorios relacionados con la DA. En negrita se resaltan las variables con $p < 0.05$

Las variables del estudio preoperatorio relacionadas con la DA en el análisis univariante son la distancia al margen anal en centímetros, la distancia menor a 10 cm del margen anal, la radioterapia preoperatoria, el volumen corpuscular medio preoperatorio y la linfopenia preoperatoria.

Características técnicas

Respecto a las características de la técnica quirúrgica tanto en preparación como intraoperatorias y postoperatorias se especifican en la tabla 13.

VARIABLES	No dehiscencia anastomótica	Dehiscencia anastomótica	p valor
n	316	30	
Abordaje quirúrgico (%)			
Laparotomía	53 (16.8)	6 (20.0)	0.616
Laparoscopia	263 (83.2)	24 (80.0)	
Tipo intervención reducido (%)			
Colectomía derecha	128 (40.5)	11 (36.7)	0.040
Colectomía transversa	3 (0.9)	0 (0.0)	
Colectomía izquierda	91 (28.8)	3 (10.0)	
Resección de recto	87 (27.5)	16 (53.3)	
Colectomía total o doble resección	7 (2.2)	0 (0.0)	
Tipo intervención (%)			
Hemicolectomía derecha	117 (37.0)	7 (23.3)	NA
Resección anterior ultrabaja de recto	9 (2.8)	3 (10.0)	
Colectomía total	7 (2.2)	0 (0.0)	

Doble resección colon derecho e izquierdo	2 (0.6)	0 (0.0)	
Hemicolectomía derecha ampliada	11 (3.5)	4 (13.3)	
Resección atípica transverso	3 (0.9)	0 (0.0)	
Resección segmentaria del ángulo esplénico	6 (1.9)	0 (0.0)	
Hemicolectomía izquierda	22 (7.0)	1 (3.3)	
Sigmoidectomía	61 (19.3)	2 (6.7)	
Resección anterior alta de recto	38 (12.0)	4 (13.3)	
Resección anterior baja de recto	40 (12.7)	9 (30.0)	
Técnica de anastomosis (%)			
Laterolateral mecánica (tipo Barcelona)	110 (34.8)	9 (30.0)	0.717
Laterolateral mecánica intracorpórea	7 (2.2)	1 (3.3)	
Laterolateral mecánica extracorpórea con cierre del ojal	15 (4.7)	0 (0.0)	
Terminolateral circular	6 (1.9)	1 (3.3)	
Terminoterminal circular	159 (50.3)	17 (56.7)	
Lateroterminal circular	8 (2.5)	1 (3.3)	
Terminolateral circular	1 (0.3)	0 (0.0)	
Terminoterminal manual	10 (3.2)	1 (3.3)	
Disposición cabos de anastomosis (%)			
Laterolateral	135 (42.7)	10 (33.3)	0.632
Terminoterminal	6 (1.9)	1 (3.3)	
Terminolateral	166 (52.5)	18 (60.0)	
Lateroterminal	9 (2.8)	1 (3.3)	
Orientación de cabos de anastomosis (%)			
Antiperistáltica	125 (39.6)	9 (30.0)	0.443
Isoperistáltica	191 (60.4)	21 (70.0)	
Material de la anastomosis (%)			
Manual	10 (3.2)	1 (3.3)	1.000
Mecánica	306 (96.8)	29 (96.7)	
Numero de disparos para sección distal (%)			
1 ó 2	212 (96.4)	24 (92.3)	0.286
Más de 2	8 (3.6)	2 (7.7)	
Estoma de protección (%)			
No	264 (83.5)	19 (63.3)	0.011
Ileostomía lateral	52 (16.5)	11 (36.7)	
Tiempo operatorio en minutos (mediana[rango])			
	180.00 [11.00, 420.00]	225.00 [90.00, 420.00]	0.014
Drenaje abdominal (%)			
No	115 (36.4)	14 (46.7)	0.324
Si	201 (63.6)	16 (53.3)	
Drenaje transanal (%)			
No	316 (100.0)	29 (96.7)	0.087
Si	0 (0.0)	1 (3.3)	
Comprobación con verde de indocianina intraoperatorio(%)			
No	81 (56.2)	10 (62.5)	0.792
Si	63 (43.8)	6 (37.5)	
Preparación con antibióticos orales (%)			
No	286 (90.5)	30 (100.0)	0.092
Si	30 (9.5)	0 (0.0)	

Preparación mecánica del colon (%)			
No	131 (41.5)	11 (36.7)	0.700
Si	185 (58.5)	19 (63.3)	
Tratamiento con AINE en el postoperatorio (%)			
No	23 (7.3)	3 (10.0)	0.609
Si	293 (92.7)	27 (90.0)	

Tabla 13. Análisis univariante de los factores de riesgo técnicos relacionados con la DA. En negrita se resaltan las variables con $p < 0.05$.

En relación con las características técnicas de la intervención, se relaciona con la DA en nuestro estudio el tipo de técnica quirúrgica utilizada (fundamentalmente las resecciones de recto) y el tiempo operatorio más largo. Por otra parte, se relaciona de forma inversa con la DA la presencia de estomas de protección.

Evolución de los biomarcadores durante el ingreso

La evolución cuantitativa de los biomarcadores para cada grupo de interés en nuestro estudio (PCR, índice NLR, índice PLR, procalcitonina e índice PCRL) se muestran en las figuras 1-5.

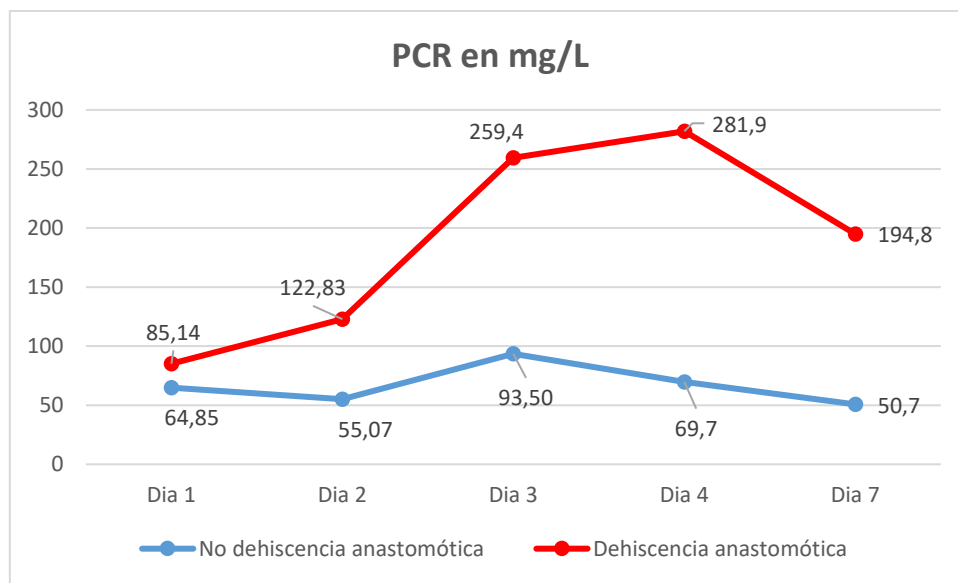


Figura 1. Gráfico de las medianas de la PCR (mg/L) en el postoperatorio.

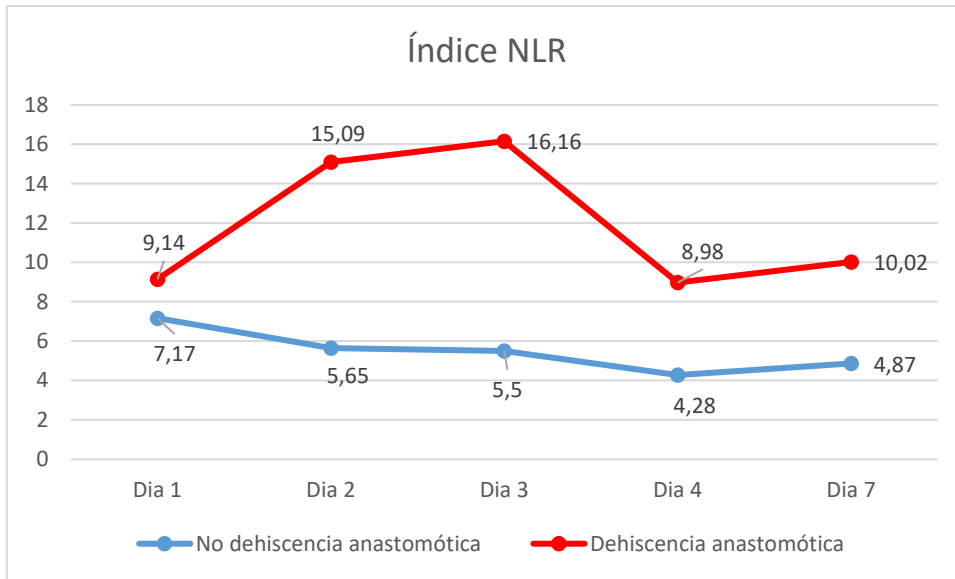


Figura 2. Gráfico de las medianas del índice NLR en el postoperatorio.

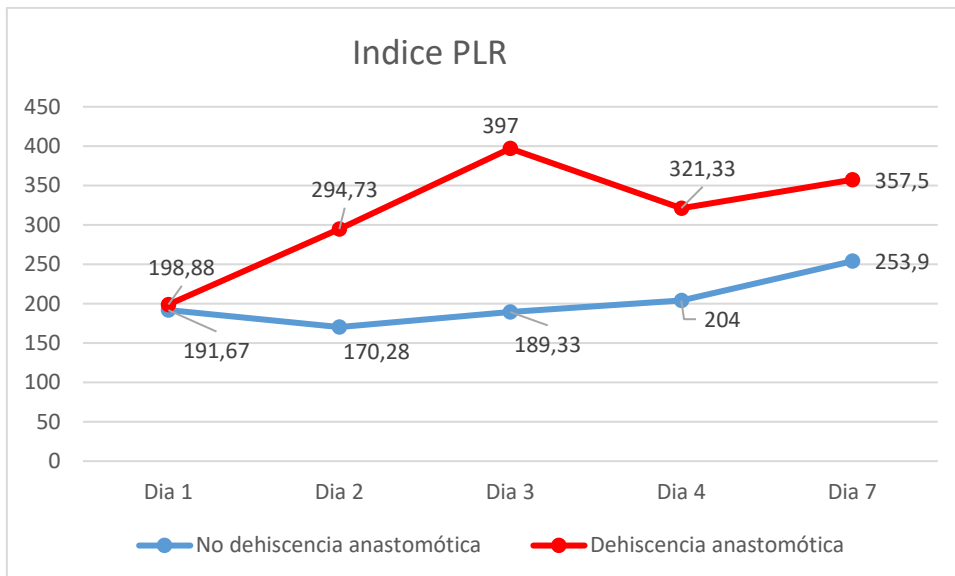


Figura 3. Gráfico de las medianas del índice PLR en el postoperatorio.

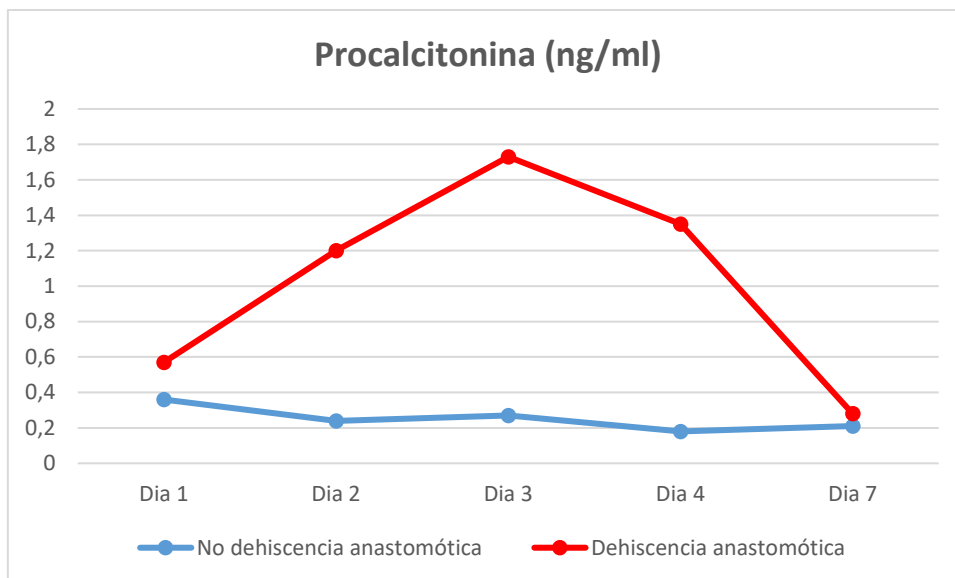


Figura 4. Gráfico de las medianas de procalcitonina (ng/ml) en el postoperatorio.

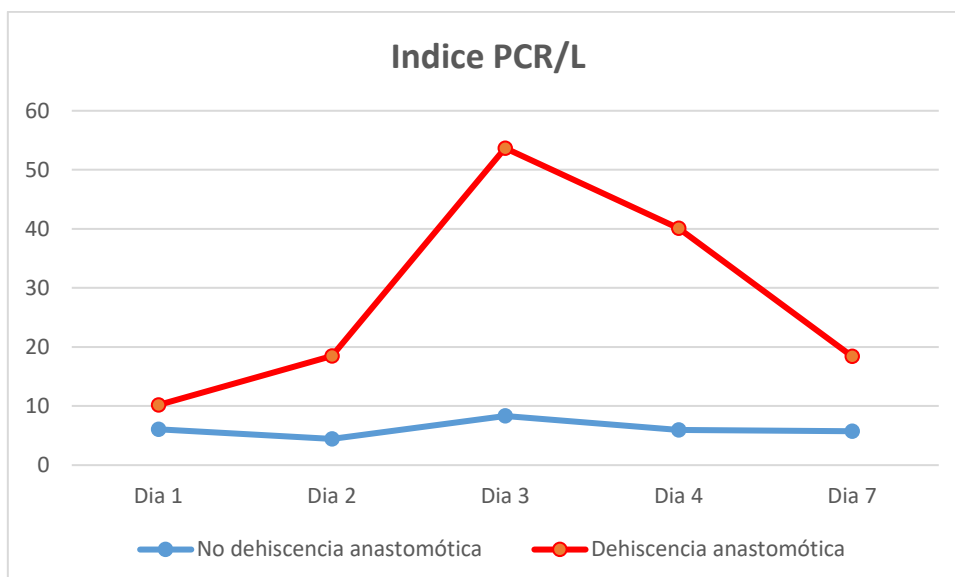


Figura 5. Gráfico de las medianas del índice PCRL (PCRL*100) en el postoperatorio.

En la tabla 14 se resumen las gráficas antes expuestas y se realiza el análisis univariante de PCR, NLR y PLR, para las diferencias entre el grupo DA y el grupo control.

Variable	No dehiscencia anastomótica	Dehiscencia anastomótica	p valor
n	316	30	
PCR en mg/L			
Dia 1	64.85 [2.30, 550.83]	85.14 [8.80, 235.00]	0.454
Dia 2	55.07 [5.30, 402.30]	122.83 [8.80, 364.13]	0.029
Dia 3	93.50 [12.81, 372.51]	259.40 [8.80, 603.73]	<0.001
Dia 4	69.70 [7.42, 447.21]	281.90 [6.43, 526.21]	<0.001

Día 7	50.70 [3.89, 478.69]	194.80 [33.11, 302.11]	<0.001
Indice NLR			
Día 1	7.17 [1.73, 41.33]	9.14 [3.26, 42.00]	0.019
Día 2	5.65 [1.89, 40.00]	15.09 [3.60, 22.51]	<0.001
Día 3	5.50 [1.66, 110.94]	16.16 [3.74, 58.67]	<0.001
Día 4	4.28 [0.74, 31.67]	8.98 [4.08, 205.50]	<0.001
Día 7	4.87 [1.28, 113.50]	10.02 [2.00, 23.00]	0.002
Indice PLR			
Día 1	191.67 [15.18, 1216.67]	198.88 [71.47, 628.00]	0.402
Día 2	170.28 [56.15, 1305.00]	294.73 [56.00, 401.00]	0.001
Día 3	189.33 [15.15, 950.50]	397.00 [84.52, 1226.33]	<0.001
Día 4	204.00 [15.38, 1223.53]	321.33 [69.67, 1923.50]	<0.001
Día 7	253.90 [78.35, 1450.00]	357.50 [93.41, 996.67]	0.065
Procalcitonina (ng/ml)			
Día 1	0.36 [0.02, 87.30]	0.57 [0.10, 13.06]	0.332
Día 2	0.24 [0.01, 11.62]	1.20 [0.08, 8.93]	0.015
Día 3	0.27 [0.03, 28.00]	1.73 [0.11, 17.13]	<0.001
Día 4	0.18 [0.02, 10.49]	1.35 [0.05, 14.26]	<0.001
Día 7	0.21 [0.01, 56.95]	0.28 [0.09, 7.83]	0.235
Indice PCR/L			
Día 1	6.07 [0.28, 211.86]	10.19 [0.68, 58.75]	0.028
Día 2	4.44 [0.20, 67.05]	18.47 [0.59, 110.97]	0.002
Día 3	8.32 [0.35, 136.55]	53.68 [0.33, 196.03]	<0.001
Día 4	5.95 [0.37, 99.67]	40.09 [0.51, 230.40]	<0.001
Día 7	5.77 [0.29, 149.59]	18.43 [4.87, 63.80]	<0.001

Tabla 14. Análisis univariante sobre los biomarcadores PCR, NLR, PLR, procalcitonina e índice PCRL. En negrita se resaltan las variables con $p < 0.05$.

De forma general, a partir del 2º día postoperatorio tanto en el caso de la PCR, como NLR, PLR, procalcitonina y PCRL se observan diferencias significativas entre los niveles de cada marcador en pacientes con DA y sus controles. En el caso de los índices NLR e índice PCRL estas diferencias ya se observan desde el primer día postoperatorio.

4.3. Cálculo de los puntos de corte para los marcadores pronósticos de dehiscencia anastomótica.

En una primera fase de análisis se procede a calcular el área bajo la curva (AUC, *Area Under Curve*) de cada parámetro en cada día del postoperatorio estudiado. En las tablas 15- 19 se expresa el análisis por separado para cada parámetro, mostrando en negrita el mejor día para el diagnóstico.

Proteína C reactiva

Variable	95% de intervalo de confianza				
	Área	Error estándar	Significación	asintótico	
asintótica			Límite inferior	Límite superior	
PCR 1º día	,548	,072	,462	,407	,690
PCR 2º día	,668	,083	,028	,506	,830
PCR 3º día	,812	,065	,000	,685	,938
PCR 4º día	,882	,047	,000	,790	,973
PCR 7º día	,809	,055	,000	,701	,918

Tabla 15. Análisis de la AUC para curvas ROC en cada día del postoperatorio. PCR.

Índice NLR

Variable	95% de intervalo de confianza				
	Área	Error estándar	Significación	asintótico	
asintótica			Límite inferior	Límite superior	
NLR 1º día	,637	,054	,019	,531	,744
NLR 2º día	,803	,057	,000	,691	,914
NLR 3º día	,839	,049	,000	,742	,935
NLR 4º día	,827	,037	,000	,754	,900
NLR 7º día	,741	,063	,002	,617	,866

Tabla 16. Análisis de la AUC para curvas ROC en cada día del postoperatorio. Índice NLR.

Índice PLR

Variable	95% de intervalo de confianza				
	Área	Error estándar	Significación	asintótico	
asintótica			Límite inferior	Límite superior	
PLR 1º día	,549	,058	,401	,436	,662
PLR 2º día	,738	,065	,001	,610	,867
PLR 3º día	,790	,064	,000	,665	,916
PLR 4º día	,749	,048	,000	,655	,844
PLR 7º día	,647	,073	,066	,503	,790

Tabla 17. Análisis de la AUC para curvas ROC en cada día del postoperatorio. Índice PLR.

Procalcitonina

Variable	95% de intervalo de confianza				
	Área	Error estándar	Significación	asintótico	
asintótica			Límite inferior	Límite superior	
PCT 1º día	,602	,113	,332	,380	,824
PCT 2º día	,711	,082	,014	,550	,872
PCT 3º día	,798	,063	,000	,674	,922
PCT 4º día	,829	,053	,000	,726	,933
PCT 7º día	,616	,090	,235	,439	,792

Tabla 18. Análisis de la AUC para curvas ROC en cada día del postoperatorio. Procalcitonina.

Índice PCRL

Variable	Significación		95% de IC asintótico		
	AUC	Error estándar	asintótica	Límite inferior	Límite superior
PCRL 1º día	,644	,072	,028	,503	,786
PCRL 2º día	,736	,086	,002	,567	,905
PCRL 3º día	,854	,064	,000	,728	,980
PCRL 4º día	,908	,041	,000	,827	,989
PCRL 7º día	,792	,053	,000	,688	,896

Tabla 19. Análisis de la AUC para curvas ROC en cada día del postoperatorio. Índice PCRL.

El tercer día que tiene mejor AUC para los índices NLR y PLR (NLR, AUC 0.83, y PLR, AUC 0.79). Para la PCR (AUC 0.88), procalcitonina (AUC 0.829) y PCRL (AUC 0.90) son el 4º día postoperatorio.

En una segunda fase se procede a calcular el punto óptimo de corte para discriminar los pacientes con DA, mediante el cálculo del índice de Youden en las gráficas ROC. Las figuras 6-10 muestran gráficamente esta fase.

PCR en el 4º día postoperatorio

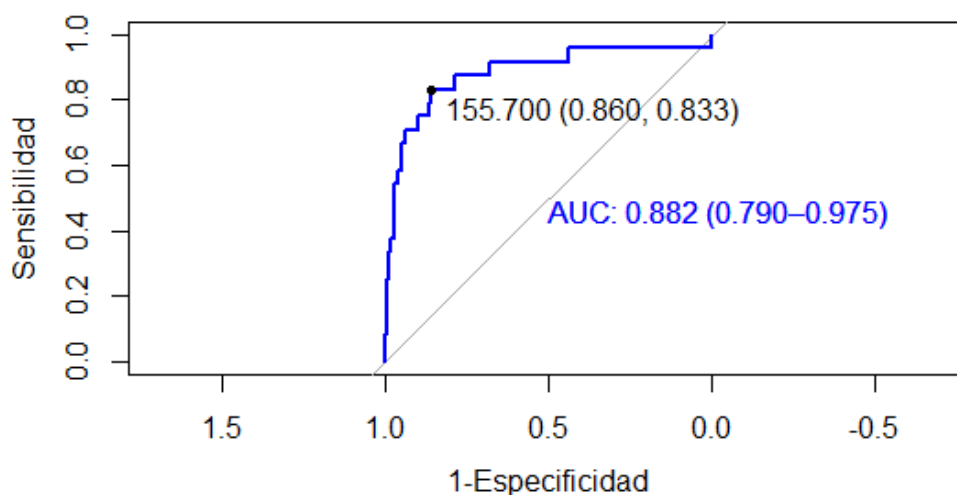


Figura 6. Curva ROC para la PCR en el 4º día postoperatorio. Se muestra el punto de corte óptimo con IC al 95%. AUC (área bajo la curva).

NLR en el 3º día postoperatorio

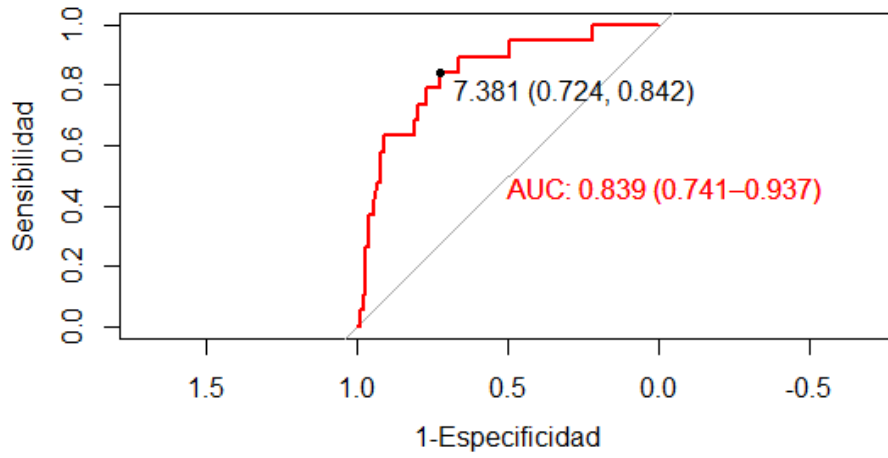


Figura 7. Curva ROC para el índice NLR en el 3º día postoperatorio. Se muestra el punto de corte óptimo con IC al 95%. AUC (área bajo la curva).

PLR en el 3º día postoperatorio

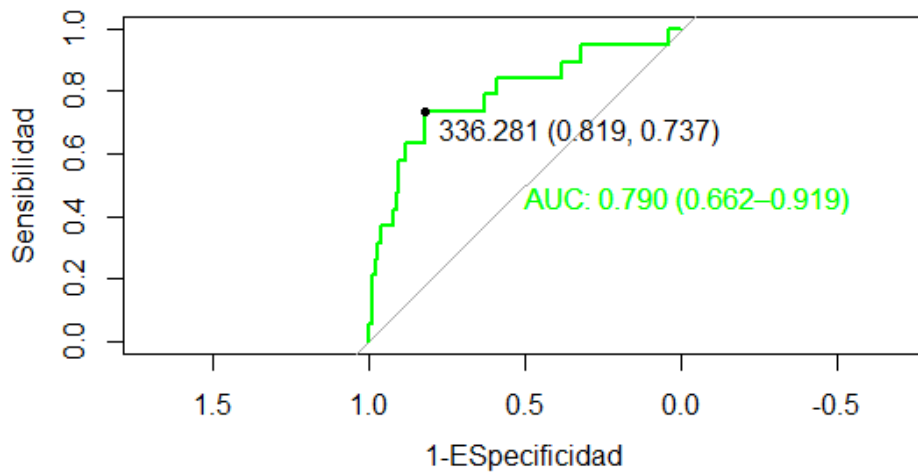


Figura 8. Curva ROC para el índice PLR en el 3º día postoperatorio. Se muestra el punto de corte óptimo con IC al 95%. AUC (área bajo la curva).

Procalcitonina en el 4º día postoperatorio

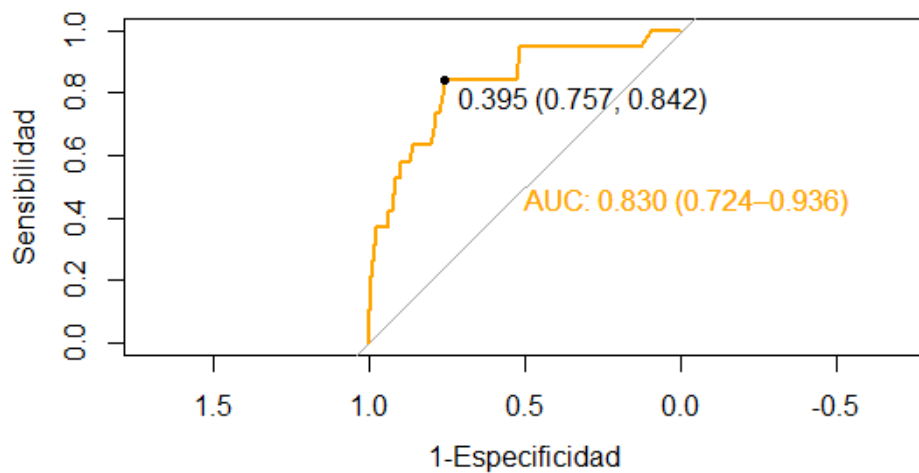


Figura 9. Curva ROC para la Procalcitonina en el 4º día postoperatorio. Se muestra el punto de corte óptimo (con IC al 95%. AUC (área bajo la curva).

PCRL en el 4º día postoperatorio

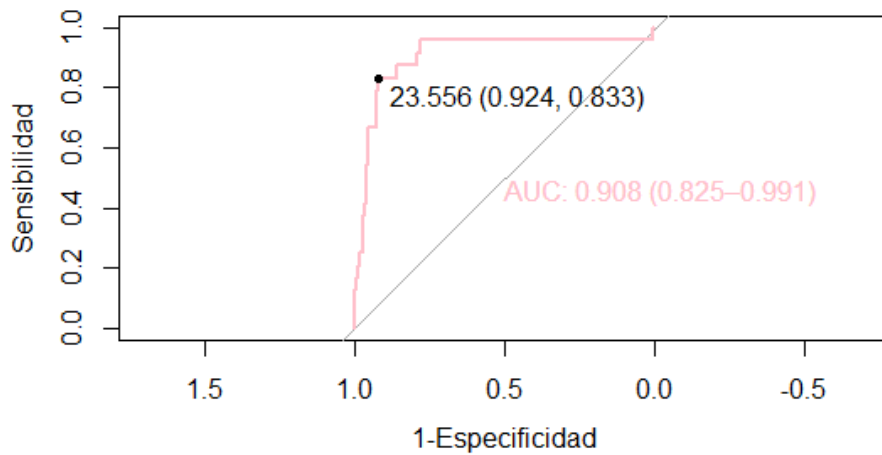


Figura 10. Curva ROC para el índice PCRL en el 4º día postoperatorio. Se muestra el punto de corte óptimo con IC al 95%. AUC (área bajo la curva).

En la tabla 20 se resume el punto de corte y el momento cronológico óptimo para cada biomarcador de interés.

Variable	AUC	Punto de corte óptimo
PCR 4º día (mg/L)	0.882	155.70
NLR 3º día	0.839	7.38
PLR 3º día	0.79	336.28
Procalcitonina 4º día (ng/ml)	0.83	0.39
PCRL 4º día	0.908	23.56

Tabla 20. Puntos de corte óptimos para PCR, NLR, PLR, procalcitonina y PCRL con AUC para cada variable.

4.4. Rentabilidad diagnóstica de los diversos marcadores predictores de dehiscencia de anastomosis.

Conociendo el día del postoperatorio que mejor discrimina la dehiscencia, así como el punto de corte más indicado y el punto de corte óptimo, pasaremos a realizar un test de rentabilidad diagnóstica de cada variable por separado, que se muestra en las tablas 21-25.

PCR en el 4º día postoperatorio

	Estimación	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
Prevalencia aparente	0.212	0.161	0.271
Prevalencia verdadera	0.104	0.068	0.151
Sensibilidad	0.833	0.626	0.953
Especificidad	0.860	0.805	0.904
Valor predictivo positivo	0.408	0.270	0.558
Valor predictivo negativo	0.978	0.945	0.994
Exactitud (accuracy) diagnóstica	0.857	0.805	0.900
Likelihood ratio +	5,948	4,060	8,715
Likelihood ratio -	0.194	0.079	0.475

Tabla 21. Estudio de rentabilidad diagnóstica de la PCR al 4º día postoperatorio, con un punto de corte de 155.70 mg/L.

En cuanto a la PCR en el 4º día postoperatorio destaca su alto valor predictivo negativo (97,8%) y su bajo valor predictivo positivo (40,8%), con una exactitud diagnóstica aceptable, por encima del 80%.

NLR en el 3º día postoperatorio.

	Estimación	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
Prevalencia aparente	0.363	0.278	0.454
Prevalencia verdadera	0.153	0.095	0.229
Sensibilidad	0.842	0.604	0.966
Especificidad	0.724	0.628	0.807
Valor predictivo positivo	0.356	0.219	0.512
Valor predictivo negativo	0.962	0.893	0.992
Exactitud (accuracy) diagnóstica	0.742	0.656	0.816
Likelihood ratio +	3,049	2,115	4,396
Likelihood ratio -	0.218	0.077	0.620

Tabla 22. Estudio de rentabilidad diagnóstica del índice NLR al 3º día postoperatorio, con un punto de corte de 7,38.

Del índice NLR al 3º día postoperatorio hay que destacar el alto valor predictivo negativo (96.2%) con un VPP bajo (35.6%), y una exactitud diagnóstica algo menor por debajo del 80%.

PLR en el 3º día postoperatorio.

	Estimación	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
Prevalencia aparente	0.266	0.191	0.353
Prevalencia verdadera	0.153	0.095	0.229
Sensibilidad	0.737	0.488	0.909
Especificidad	0.819	0.732	0.887
Valor predictivo positivo	0.424	0.255	0.608
Valor predictivo negativo	0.945	0.876	0.982
Exactitud (accuracy) diagnóstica	0.806	0.726	0.872
Likelihood ratio +	4,072	2,500	6,631
Likelihood ratio -	0.321	0.151	0.685

Tabla 23. Estudio de rentabilidad diagnóstica del índice PLR al 3º día postoperatorio, con un punto de corte de 336.28.

El índice PLR tiene similares rendimientos diagnósticos a sus predecesores, destacando un VPN de 94.5% (algo menor que PCR), un bajo VPP (42.4%) y una aceptable exactitud de 80.6%.

Procalcitonina en el 4º día postoperatorio.

	Estimación	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
Prevalencia aparente	0.312	0.248	0.383
Prevalencia verdadera	0.099	0.061	0.150
Sensibilidad	0.842	0.604	0.966
Especificidad	0.746	0.674	0.809
Valor predictivo positivo	0.267	0.161	0.397
Valor predictivo negativo	0.977	0.935	0.995
Exactitud (accuracy) diagnóstica	0.755	0.688	0.814
Likelihood ratio +	3,311	2,402	4,564
Likelihood ratio -	0.212	0.075	0.600

Tabla 24. Estudio de rentabilidad diagnóstica de la procalcitonina al 4º día postoperatorio, con un punto de corte de 0.39 ng/ml.

De la procalcitonina al 4º día postoperatorio hay que destacar su elevado VPN (97.7%), el más bajo VPP con 26.7% y la menor exactitud diagnóstica (75.5%).

PCRL en el 4º día postoperatorio.

	Estimación	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
Prevalencia aparente	0.158	0.112	0.212
Prevalencia verdadera	0.108	0.071	0.157
Sensibilidad	0.833	0.626	0.953
Especificidad	0.924	0.878	0.957
Valor predictivo positivo	0.571	0.394	0.737
Valor predictivo negativo	0.979	0.946	0.994
Exactitud (accuracy) diagnóstica	0.914	0.870	0.948
Likelihood ratio +	11,000	6,550	18,472
Likelihood ratio -	0.180	0.074	0.442

Tabla 25. Estudio de rentabilidad diagnóstica de la procalcitonina al 4º día postoperatorio, con un punto de corte de 0.39 ng/ml.

De todos los parámetros estudiados, el índice PCRL presenta los mejores resultados en cuanto a VPN (97.9%), VPP (57.1%) y exactitud diagnóstica (91.4%).

En resumen, todos los parámetros estudiados tienen un buen perfil de sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo, que tiene su principal utilidad en descartar los pacientes que no van a presentar DA. Por otra parte, todos los parámetros estudiados tienen un bajo rendimiento para el diagnóstico de la DA de forma aislada por lo que su utilidad no es suficiente, y se debería seguir investigando otros biomarcadores con mejores perfiles diagnósticos.

De todos ellos, el que mejor perfil tiene es el índice PCRL al 4º día seguido por la PCR al 4º día, siendo la procalcitonina, el índice NLR y PLR, inferiores a éstas.

4.5. Análisis univariante

Una vez establecida la rentabilidad diagnóstica de cada parámetro por separado, evaluaremos la fuerza de la asociación con la DA. En una primera fase realizaremos un estudio univariante que se muestra en la tabla 26.

Variable	No dehiscencia anastomótica	Dehiscencia anastomótica	p valor
n	316	30	
PCR al 4º día postoperatorio (%)			
Por debajo 155.7 mg/L	279 (88.3)	4 (13.3)	<0.001
Por encima 155.7 mg/L	37 (11.7)	26 (86.7)	
NLR al 3º día postoperatorio (%)			
Por debajo de 7.38	257 (81.3)	6 (20.0)	<0.001
Por encima de 7.38	59 (18.7)	24 (80.0)	
PLR al 3º día postoperatorio (%)			
Por debajo de 336.28	272 (86.1)	13 (43.3)	<0.001
Por encima de 336.28	44 (13.9)	17 (56.7)	
Procalcitonina al 4º día postoperatorio (%)			
Por debajo de 0.39 ng/ml	265 (83.9)	4 (13.3)	<0.001
Por encima de 0.39 ng/ml	51 (16.1)	26 (86.7)	
PCRL al 4º día postoperatorio (%)			
Por debajo de 23.56	298 (94.3)	6 (20.0)	<0.001
Por encima de 23.56	18 (5.7)	24 (80.0)	

Tabla 26. Análisis univariante de asociación entre los parámetros y la DA.

Los puntos de corte elegidos para cada parámetro están relacionados con la presencia de DA de forma significativa.

4.6. Análisis multivariante

Con todo en análisis previo, vamos a realizar una regresión logística binaria para determinar si los biomarcadores del estudio se consideran factores independientemente relacionados con la DA. Toda esta información se muestra en la tabla 27.

Variable	Análisis univariante			Análisis multivariante			
	No dehiscencia anastomótica	Dehiscencia anastomótica	p valor	OR	IC 95% límite inferior	IC 95% límite superior	p valor
Sexo (%)							
Hombre	181 (57.3)	25 (83.3)	0.006	20.15	2.423	167.678	0.005
Mujer	135 (42.7)	5 (16.7)		7			

Peso (mediana[rango])	74.00 [33.00, 115.00]	81.50 [49.00, 116.20]	0.042	n.s.				
Peso (%)								
Menor de 80 Kg	187 (64.0)	11 (36.7)	0.005	n.s.				
Mayor de 80 Kg	105 (36.0)	19 (63.3)						
Obesidad (%)				n.s.				
No obesidad	245 (77.5)	18 (60.0)	0.043					
Obesidad	71 (22.5)	12 (40.0)		n.s.				
Localización resumida (%)								
Colon y recto intraperitoneal	268 (84.8)	20 (66.7)	0.019					
Recto extraperitoneal	48 (15.2)	10 (33.3)			11.349	1.232	104.520	0.032
Distancia menor a 10 cm del margen anal (%)								
No	168 (81.2)	14 (58.3)	0.016					
Si	39 (18.8)	10 (41.7)		n.s.				
Radioterapia preoperatoria (%)								
No RT	291 (92.1)	22 (73.3)	0.004					
RT	25 (7.9)	8 (26.7)		n.s.				
VCM en fL (mediana [rango])	88.05 [54.50, 113.90]	92.05 [76.40, 110.90]	0.021		1.136	1.009	1.279	0.035
Estoma de protección (%)								
No	264 (83.5)	19 (63.3)	0.011					
Ileostomía lateral	52 (16.5)	11 (36.7)		n.s.				
Tiempo operatorio en minutos (mediana[rango])	180.00 [11.00, 420.00]	225.00 [90.00, 420.00]	0.014		1.02	1.004	1.036	0.014
PCR al 4º día postoperatorio (%)								
Por debajo 155.7 mg/L	279 (88.3)	4 (13.3)	<0.001					
Por encima 155.7 mg/L	37 (11.7)	26 (86.7)			6.63	1.001	43.928	0.05
NLR al 3º día postoperatorio (%)								
Por debajo de 7.38	257 (81.3)	6 (20.0)	<0.001					
Por encima de 7.38	59 (18.7)	24 (80.0)			22.602	3.272	156.114	0.002
PLR al 3º día postoperatorio (%)								
Por debajo de 336.28	272 (86.1)	13 (43.3)	<0.001					
Por encima de 336.28	44 (13.9)	17 (56.7)		n.s.				
Procalcitonina al 4º día postoperatorio (%)								
Por debajo de 0.39 ng/ml	265 (83.9)	4 (13.3)	<0.001					
Por encima de 0.39 ng/ml	51 (16.1)	26 (86.7)			24.028	3.685	156.66	<0.001
PCRL al 4º día postoperatorio (%)								
Por debajo de 23.56	298 (94.3)	6 (20.0)	<0.001					
Por encima de 23.56	18 (5.7)	24 (80.0)			17.082	2.011	145.105	0.009

Tabla 27. Análisis univariante y multivariante de asociación entre los parámetros y la DA, incluidos los puntos de corte de los biomarcadores de interés. OR: odds ratio, IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

En la regresión logística junto con los factores de riesgo estudiados para la DA, se confirma que los niveles por encima de los puntos de corte referidos para PCR, NLR, procalcitonina y PCRL son

factores independientes asociados. En este análisis no se aprecia una asociación independiente entre el índice PLR al 3º día con la DA.

Otros factores clínicos independientemente asociados son el sexo masculino, volumen corpuscular medio preoperatorio, localización rectal y tiempo operatorio.

5. Discusión

5. Discusión

La prevención y el diagnóstico precoz de la DA es una preocupación constante en todos los equipos quirúrgicos de cirugía colorrectal. Sus consecuencias van más allá de la morbimortalidad asociada a ésta, ya que, si se superan las complicaciones derivadas, estos pacientes van a requerir un largo ingreso hospitalario y una larga recuperación sin obviar que en la mayoría de los pacientes se realizarán estomas que a su vez requerirán de cuidados continuos y tendrán un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes. Por otra parte, existen variados estudios sobre el impacto económico que recibe el sistema sanitario debido al aumento de costes tanto humanos como materiales, hasta 38.000€ por paciente¹³⁹ en nuestro medio. Finalmente, y no menos importante, existe un impacto psicológico y emocional sobre el cirujano responsable de la confección de esa anastomosis, que puede aumentar su ansiedad y alterar sus patrones de actuación durante su desempeño profesional^{140,141}.

5.1. Sobre la rentabilidad diagnóstica de los marcadores predictores de dehiscencia anastomótica

En el presente estudio se ha demostrado que la PCR al 4º día postoperatorio, el índice NLR al 3º día postoperatorio, el índice PLR al 3º día postoperatorio, la procalcitonina al 4º día postoperatorio y el índice PCRL al 4º día postoperatorio tienen un buen valor predictivo negativo (VPN) para la DA. En comparación a la PCR, el índice PCRL es más fiable para la detección de la DA y este resultado es un hallazgo original de este estudio, no descrito hasta el momento en la literatura.

I. Proteína C reactiva

La determinación de los niveles de PCR ha demostrado su alta utilidad en este trabajo, en consonancia con la abundante literatura publicada al respecto.

En los diferentes estudios sobre el tema como series de casos, estudios multicéntricos o metaanálisis establecen un punto de corte en el 4º día alrededor de 120-150 mg/L, como punto óptimo de corte para el diagnóstico de DA, y nuestro trabajo sigue esta estela con un punto de corte de 155.7 mg/L. En la mayoría de estos trabajos se determina una especificidad alta (alrededor del 80%) y un valor predictivo negativo alto (entre 90-95%) como característica más común e importante de la determinación de PCR^{110,115,142}, que en este estudio se confirma (VPN de 97.4%). Por lo tanto, la PCR continúa siendo uno de los principales marcadores para monitorizar la respuesta inflamatoria en el postoperatorio de cirugía colorrectal y así excluir complicaciones como la DA.

II. Índice Neulin o índice NLR

El índice NLR en nuestro trabajo se ha demostrado un parámetro útil para descartar la DA, pero no superior a la PCR. Esto puede ser debido a la inespecificidad inherente a este marcador en la respuesta inflamatoria, ya que los neutrófilos, aparte de intervenir en la respuesta inflamatoria a infecciones, también tienen un papel muy relevante en los primeros pasos de la respuesta a la agresión quirúrgica y a la cicatrización de los tejidos. Estos estímulos, sin tener una relación causal directa con la DA elevan *per se* los niveles de neutrófilos y pueden ser un factor de confusión para la rentabilidad de este parámetro.

La literatura revisada corrobora este extremo dando una notable especificidad (70-85%) y valor predictivo negativo algo menor que la PCR (alrededor de 82-90%) con áreas bajo de la curva casi siempre menores a 0.8, por lo que con una capacidad global menor de diagnosis. El trabajo que analiza con mayor profundidad la capacidad diagnóstica del NLR (y PLR) hasta la fecha es el de Paliogiannis et al.¹²⁴, que analiza 1423 casos consecutivos de cirugía colorrectal y calcula la rentabilidad diagnóstica de diferentes índices del recuento leucocitario. En este estudio se determina que la AUC del NLR al 4º día postoperatorio es de 0.74, por debajo del ideal, 0.8. El punto de corte es similar a nuestro estudio, 7.1 (el nuestro 7.38), pero en el 4º día. En nuestro caso el NLR, ha tenido algo mejor rendimiento diagnóstico que el de este trabajo con una AUC por encima de 0.8 (AUC al 3º día 0.83), pero inferior a la PCR.

Hay dos trabajos comparativos entre PCR y NLR, de forma específica, hasta la fecha. El primero es de Pantoja et al.¹⁴³, donde se analiza una cohorte de 116 pacientes, observando que sólo la PCR tiene diferencias significativas entre grupos, no obteniendo el NLR significación. Estos resultados se podrían explicar por el reducido número de pacientes, sobre todo en el grupo dehiscencia (sólo 9 pacientes), que pueden alterar de forma importante los resultados. El segundo trabajo y más importante es el de Mik et al.¹²², donde se analiza de forma retrospectiva a 724 pacientes sometidos a cirugía colorrectal, y los compara. Establece un punto de corte de 180 mg/L para el 4º día para la PCR con una AUC de 0.83, especificidad de 91% y VPN de 87%, mientras que para el NLR establece un punto de corte al 4º día de 6.5 con una AUC de 0.68, especificidad de 78 % y VPN de 88%, no superiores a ésta. Nuestros datos concordantes en AUC a los de Mik, pero superiores en especificidad y VPN, rondando este último el 98 %.

No se dispone de más estudios comparativos al respecto, por lo que el presente estudio aportaría datos que complementan los ya analizados.

III. Índice PLR

El índice PLR ha demostrado tener el rendimiento diagnóstico más discreto para el diagnóstico de la DA de todos los biomarcadores analizados. En el mencionado estudio de Paliogiannis¹²⁴, asigna un peor rendimiento al PLR que al resto de parámetros estudiados, con una discreta AUC de 0.64, y una especificidad del 48 %, para un punto de corte de 226. En nuestro estudio estos datos son algo mejores, pero no superiores al resto de marcadores, corroborando la tendencia de estos resultados. No existen trabajos hasta la fecha que analicen el papel del PLR en la DA de cirugía colorrectal.

Las posibles explicaciones a este menor papel diagnóstico podrían ser que se observa que los niveles de plaquetas prácticamente no varían en el postoperatorio, no aportando información adicional al parámetro. Por otra parte, los niveles de linfocitos sí que disminuyen en situaciones de DA, pero éstos no adquieren una significación estadística por sí mismos para el diagnóstico, por lo que, unidos a la observación anterior, disminuye el poder de detección del PLR.

IV. Procalcitonina

La procalcitonina ha demostrado en este estudio que es un buen biomarcador para la dehiscencia anastomótica. Hemos observado que un nivel superior a 0.39 ng/mL en el 4º día postoperatorio tiene una rentabilidad diagnóstica similar a la PCR (VPN de 97.7% frente al 97.8% de la PCR), y tiene una asociación mayor con la DA en el análisis multivariante con la mayor OR de todos los biomarcadores. Estos datos son congruentes con los disponibles en la literatura. En el metaanálisis más reciente disponible sobre 8 estudios observacionales¹¹⁷, establece que la PCT tiene unos niveles de VPN por encima del 95% entre los días 3-5º postoperatorio, con un

punto de corte muy dispar entre 0.25 hasta 680 ng/ml, con muy bajos niveles de VPP en torno al 35 %. El mejor día para el AUC es el 5º con una AUC de 0.88.

V. Índice Proteína C Reactiva/Linfocitos

En nuestro estudio hemos podido demostrar que el índice PCRL es superior en rentabilidad diagnóstica a la PCR, si se mide en el 4º día postoperatorio, con una mayor especificidad, VPN y AUC. Hasta la fecha no hemos encontrado en la literatura un estudio que analice su papel en el diagnóstico de la DA en cirugía colorrectal, por lo que los hallazgos encontrados serían una aportación novedosa a la literatura científica.

Estos resultados podrían estar en relación con el alto valor predictivo de la PCR al 4º día sumado al nivel de linfocitos. Se sabe que la linfopenia en estados de sepsis se relaciona con la mortalidad por ésta, sobre todo en estados de shock¹⁴⁴. La explicación a este fenómeno se debe a la migración por quimiotaxis de los linfocitos al foco séptico y a la apoptosis de éstos inducida por los estados de sepsis^{145,146}, que reducen su número absoluto circulante en el sistema vascular, medición que podemos determinar en el análisis sanguíneo. La combinación de la PCR, que se eleva en el numerador del cociente como respuesta a la sepsis, y los linfocitos que disminuyen en el denominador, hace que se obtengan las distancias crecientes entre éstos aumentando así la exactitud del método.

Futuros estudios con más pacientes, en diferentes contextos clínicos y geográficos, y con mejor perfil metodológico deberán confirmar o refutar nuestros hallazgos.

En resumen, los cinco parámetros estudiados en esta tesis doctoral (Proteína C Reactiva, índice NLR, índice PLR, procalcitonina e índice PCRL) tienen una gran utilidad en seleccionar a los pacientes que no van a padecer una DA, para de esta forma, efectuar un alta hospitalaria con el mínimo de probabilidades de reingreso. Sus valores predictivos negativos por encima del 95% reflejan su utilidad para este extremo. Por el contrario, tienen un discreto papel en el diagnóstico de los pacientes que sí van a padecer esta complicación, debido a su bajo valor predictivo positivo, inferior al 50%, por lo que no deben ser utilizados de forma aislada en el diagnóstico de la DA.

5.2. Sobre el objetivo secundario del estudio: dehiscencia anastomótica y factores de riesgo.

La tasa general de dehiscencia anastomótica en este estudio ha sido de 30 sobre 346 (8.6%). Esta tasa se encuadra dentro de la mayoría de estudios analizados (entre 5-10%) y es un poco superior a las recomendaciones de la AACP para unidades colorrectales¹⁴⁷, que recomiendan situarla por debajo del 7%.

En el estudio de factores de riesgo se ha demostrado asociación independiente con la DA: sexo masculino, obesidad, peso, localización rectal, tratamiento neoadyuvante con radioterapia, distancia al margen anal, volumen corpuscular medio y linfopenia preoperatoria. Estos factores aparecen en la mayoría de los estudios analizados en el apartado introducción de este documento, y se replican en los resultados de este trabajo.

Como hallazgo de este estudio hay que resaltar la asociación encontrada entre la elevación del volumen corpuscular medio (VCM) y la DA. En el análisis multivariante de factores de riesgo de DA con y sin los biomarcadores del estudio, se ha demostrado una relación entre un nivel

elevado de VCM y la DA de forma independiente. Una explicación posible para este fenómeno es la relación del VCM y RDW con la presencia de anemia preoperatoria, y por consiguiente de ésta con la DA, presente en varios estudios como factor de riesgo¹⁴⁸⁻¹⁵⁰. En el presente estudio, no se ha encontrado una asociación entre anemia y DA, que pueda reforzar esta teoría, a falta de otras hipótesis. Respecto a la literatura disponible al respecto, hay muy pocos estudios que hayan analizado de forma separada los niveles de VCM con la DA en el contexto de cirugía colorrectal. Destacar en este aspecto el estudio de Sato et al.¹⁵¹ en contexto de cirugía obstructiva por cáncer de colon sobre una cohorte de 85 pacientes, que encuentra asociación independiente entre los niveles elevados de RDW (por encima de 13.8%) y VCM > 88 fL con las complicaciones infecciosas postoperatorias y el mal pronóstico oncológico a largo plazo, pero sin una mención específica de la dehiscencia anastomótica.

Este sería uno de los primeros estudios que establecen una relación entre un Volumen Corpuscular Medio elevado preoperatorio y el riesgo de padecer una DA.

Otros factores descritos en la literatura como la edad avanzada, la clasificación ASA, la toma de corticosteroides y la insuficiencia renal no han tenido significación estadística en este estudio, pero se ha observado una tendencia a ésta. Creemos que esto puede ser debido, en primer lugar, a que las diferencias para estos factores son clínicamente pequeñas y por tanto hubiesen necesitado de un mayor tamaño muestral para su detección. En segundo lugar, esta falta de significación puede ser debida a las pérdidas de información en las historias clínicas por la naturaleza retrospectiva del estudio.

5.3. Sobre las limitaciones del presente estudio

Este estudio presenta diversas limitaciones que vamos a comentar. En primer lugar, hay que resaltar la naturaleza retrospectiva del estudio que puede llevar a diferentes sesgos que modifiquen las conclusiones, fundamentalmente el sesgo de selección.

En segundo lugar, la recogida de datos retrospectiva a través de historias clínicas puede dar lugar a pérdidas de datos que disminuya la cantidad y calidad de las variables, afectando por consiguiente a los resultados.

En tercer lugar, este trabajo aún aborda el abordaje abierto y laparoscópico, sin diferenciarlo, que puede alterar los resultados. Esto es debido a que la cirugía abierta desencadena una respuesta inflamatoria mayor y por tanto, mayores niveles de biomarcadores respecto a los pacientes operados por vía laparoscópica^{114,152}, por tanto puede alterar los puntos de corte al alza y por ende, los parámetros diagnósticos de sensibilidad. En nuestro estudio, sólo un 17.1% de los pacientes se han intervenido por vía abierta, por lo que la gran mayoría han sido por vía laparoscópica, disminuyendo el hipotético impacto del abordaje abierto sobre los resultados. Por otra parte, en los análisis estadísticos, no se han visto diferencias significativas en la evolución de los parámetros respecto a la vía de abordaje.

Finalmente, otro factor que puede haber alterado la validez interna del estudio es la no discriminación entre localización rectal y colónica, por las diferencias en la naturaleza de las lesiones y del tratamiento que se efectúa sobre ellas. La localización rectal se asocia con una mayor tasa de DA, y a su vez con varios de los factores de riesgo más importantes para ésta como la radioterapia preoperatoria y la menor distancia al margen anal, por lo que, a priori los

pacientes con neoplasias de recto tendrían una mayor predisposición a padecer esta complicación. Por otra parte, en neoplasias rectales distales o que han recibido tratamiento neoadyuvante se realiza de forma rutinaria una ileostomía de protección, factor demostrado de protección frente de la DA⁷⁹. Algunos estudios apuntan a que estos factores se compensan y no alteran el curso de los biomarcadores si comparamos cirugía rectal y colónica. Por ejemplo, en el estudio PREDICT¹¹⁵, no se observan diferencias entre la evolución de la PCR en pacientes operados de cáncer de colon respecto a los operados de recto con y sin ileostomía, por lo que el efecto de la localización podría no estar tan claro.

6. Conclusiones

6. Conclusiones

La PCR, índice NLR, índice PLR e índice PCRL son marcadores útiles en el diagnóstico de la dehiscencia anastomótica en cirugía colorrectal programada.

La rentabilidad diagnóstica principal de estos biomarcadores radica en su alto valor predictivo negativo, por tanto, en la selección de pacientes que no van a sufrir la DA.

La detección de valores elevados de los índices NLR y PLR en el 3º día postoperatorio y de la PCR, procalcitonina e índice PCRL en el 4º, tiene una alta especificidad y un alto valor predictivo negativo para la detección de la dehiscencia anastomótica en pacientes operados de cirugía por neoplasias colorrectales.

La comparación de la sensibilidad diagnóstica de los citados biomarcadores con la PCR, considerada el *gold standard*, arroja que sólo el índice PCRL es superior a ésta, siendo NLR, PLR y procalcitonina ligeramente inferiores.

Todos los biomarcadores analizados, excepto el índice PLR, se relacionaron de forma independiente con la DA.

En el estudio de los factores de riesgo asociados en nuestro estudio a la DA se ha encontrado asociación en el sexo masculino, localización en recto extraperitoneal, volumen corpuscular medio en fL y tiempo operatorio, en minutos.

Estos marcadores pueden ayudar en la selección de pacientes con buena evolución tras cirugía colorrectal y así reducir costes.

7. Índice de tablas y figuras

7. Índice de tablas y figuras

Tablas

- Tabla 1.** Clasificación TNM del cáncer de colon en su 8ª edición. Página 18.
- Tabla 2.** Clasificación TNM en estadios clínicos del cáncer de colorrectal en su 8ª edición. Página 18.
- Tabla 3.** Estudios sobre influencia de lavado anterógrado y/o antibióticos orales en infección del sitio quirúrgico y DA. Página 31.
- Tabla 4.** Estudios sobre la influencia de la altura de la anastomosis en las tasas de DA. Página 31.
- Tabla 5.** Estudios referidos a la rentabilidad diagnóstica del TC en la DA. Página 36.
- Tabla 6.** Principales estudios que evalúan la PCR como parámetro diagnóstico de la DA. Página 39.
- Tabla 7.** Características descriptivas de variables demográficas y de riesgo preoperatorio. Página 57.
- Tabla 8.** Características descriptivas del estudio preoperatorio. Página 58.
- Tabla 9.** Características descriptivas técnicas y del curso postoperatorio. Páginas 59- 60.
- Tabla 10.** Análisis descriptivo del grupo DA. Páginas 60-61.
- Tabla 11.** Estudio univariante de las variables preoperatorias asociadas a la DA. Páginas 61-62.
- Tabla 12.** Análisis univariante de los factores de riesgo del estudio preoperatorios relacionados con la DA. Página 63-64.
- Tabla 13.** Análisis univariante de los factores de riesgo técnicos relacionados con la DA. Páginas 64-66.
- Tabla 14.** Análisis univariante sobre los biomarcadores PCR, NLR, PLR, procalcitonina e índice PCRL. Páginas 68-69.
- Tabla 15.** Análisis de la AUC para curvas ROC en cada día del postoperatorio. PCR. Página 70.
- Tabla 16.** Análisis de la AUC para curvas ROC en cada día del postoperatorio. Índice NLR. Página 70.
- Tabla 17.** Análisis de la AUC para curvas ROC en cada día del postoperatorio. Índice PLR. Páginas 70.
- Tabla 18.** Análisis de la AUC para curvas ROC en cada día del postoperatorio. Procalcitonina. Página 70.
- Tabla 19.** Análisis de la AUC para curvas ROC en cada día del postoperatorio. Índice PCRL. Página 71.
- Tabla 20.** Puntos de corte óptimos para PCR, NLR, PLR, procalcitonina y PCRL con AUC para cada variable. Página 73.

Tabla 21. Estudio de rentabilidad diagnóstica de la PCR al 4º día postoperatorio, con un punto de corte de 155.70 mg/L. Páginas 74.

Tabla 22. Estudio de rentabilidad diagnóstica del índice NLR al 3º día postoperatorio, con un punto de corte de 7,38. Página 74.

Tabla 23. Estudio de rentabilidad diagnóstica del índice PLR al 3º día postoperatorio, con un punto de corte de 336.28. Página 75.

Tabla 24. Estudio de rentabilidad diagnóstica de la procalcitonina al 4º día postoperatorio, con un punto de corte de 0.39 ng/ml. Páginas 75.

Tabla 25. Estudio de rentabilidad diagnóstica de la procalcitonina al 4º día postoperatorio, con un punto de corte de 0.39 ng/ml. Página 76.

Tabla 26. Análisis univariante de asociación entre los parámetros y la DA. Página 77.

Tabla 27. Análisis univariante y multivariante de asociación entre los parámetros y la DA, incluidos los puntos de corte de los biomarcadores de interés. Página 77-78.

Figuras

Figura 1. Gráfico de las medianas de la PCR (mg/L) en el postoperatorio. Página 66.

Figura 2. Gráfico de las medianas del índice NLR en el postoperatorio. Página 67.

Figura 3. Gráfico de las medianas del índice PLR en el postoperatorio. Página 67.

Figura 4. Gráfico de las medianas de procalcitonina (ng/ml) en el postoperatorio. Página 68.

Figura 5. Gráfico de las medianas del índice PCRL (PCRL*100) en el postoperatorio. Página 68.

Figura 6. Curva ROC para la PCR en el 4º día postoperatorio. Página 71.

Figura 7. Curva ROC para el índice NLR en el 3º día postoperatorio. Página 72.

Figura 8. Curva ROC para el índice PLR en el 3º día postoperatorio. Página 72.

Figura 9. Curva ROC para la Procalcitonina en el 4º día postoperatorio. Página 73.

Figura 10. Curva ROC para el índice PCRL en el 4º día postoperatorio. Página 73.

8. Referencias bibliográficas

8. Referencias bibliográficas.

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
2. Leslie A, Carey FA, Pratt NR, Steele RJC. The colorectal adenoma–carcinoma sequence. *Br J Surg*. 2002;89(7):845-860. doi:10.1046/j.1365-2168.2002.02120.x
3. Nguyen LH, Goel A, Chung DC. Pathways of Colorectal Carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2020;158(2):291-302. doi:10.1053/j.gastro.2019.08.059
4. Crockett SD, Nagtegaal ID. Terminology, Molecular Features, Epidemiology, and Management of Serrated Colorectal Neoplasia. *Gastroenterology*. 2019;157(4):949-966.e4. doi:10.1053/j.gastro.2019.06.041
5. Matos P, Gonçalves V, Jordan P. Targeting the serrated pathway of colorectal cancer with mutation in BRAF. *Biochim Biophys Acta - Rev Cancer*. 2016;1866(1):51-63. doi:https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2016.06.003
6. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*. Wiley; 2017. <https://books.google.es/books?id=642GDQAAQBAJ>
7. Peery AF, Shaheen NJ, Cools KS, et al. Morbidity and mortality after surgery for nonmalignant colorectal polyps. *Gastrointest Endosc*. 2018;87(1):243-250.
8. Liu ZH, Jiang L, Chan FSY, Li MKW, Fan JKM. Combined endo-laparoscopic surgery for difficult benign colorectal polyps. *J Gastrointest Oncol*. 2020;11(3):475-485. doi:10.21037/jgo.2019.12.11
9. Goss KH, Groden J. Biology of the adenomatous polyposis coli tumor suppressor. *J Clin Oncol*. 2000;18(9):1967-1979.
10. Groden J, Thliveris A, Samowitz W, et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell*. 1991;66(3):589-600. doi:10.1016/0092-8674(81)90021-0
11. Geraghty J. Adenomatous polyposis coli and translational medicine. *Lancet*. 1996;348(9025):422.
12. Esteller M, Sparks A, Toyota M, et al. Analysis of adenomatous polyposis coli promoter hypermethylation in human cancer. *Cancer Res*. 2000;60(16):4366-4371.
13. Koskenvuo L, Mustonen H, Renkonen-Sinisalo L, Järvinen HJ, Lepistö A. Comparison of proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis to colectomy and ileorectal anastomosis in familial adenomatous polyposis. *Fam Cancer*. 2015;14(2):221-227. doi:10.1007/s10689-014-9773-9
14. Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: Complete mesocolic excision and central ligation - Technical notes and outcome. *Color Dis*. 2009;11(4):354-364. doi:10.1111/j.1463-1318.2008.01735.x
15. Wang C, Gao Z, Shen K, et al. Safety, quality and effect of complete mesocolic excision vs non-complete mesocolic excision in patients with colon cancer: a systemic review

- and meta-analysis. *Color Dis.* 2017;19(11):962-972. doi:10.1111/codi.13900
16. Chong CS, Huh JW, Oh BY, et al. Operative Method for Transverse Colon Carcinoma: Transverse Colectomy Versus Extended Colectomy. *Dis Colon Rectum.* 2016;59(7). https://journals.lww.com/dcrjournal/Fulltext/2016/07000/Operative_Method_for_Transverse_Colon_Carcinoma_.7.aspx
 17. Baloyiannis I, Perivoliotis K, Ntellas P, Dadouli K, Tzovaras G. Comparing the safety, efficacy, and oncological outcomes of laparoscopic and open colectomy in transverse colon cancer: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2020;35(3):373-386. doi:10.1007/s00384-020-03516-y
 18. Degiuli M, Reddavid R, Ricceri F, et al. Segmental Colonic Resection Is a Safe and Effective Treatment Option for Colon Cancer of the Splenic Flexure: A Nationwide Retrospective Study of the Italian Society of Surgical Oncology-Colorectal Cancer Network Collaborative Group. *Dis Colon Rectum.* 2020;10:1372-1382. doi:10.1097/DCR.0000000000001743
 19. Hajibandeh S, Hajibandeh S, Hussain I, Zubairu A, Akbar F, Maw A. Comparison of extended right hemicolectomy, left hemicolectomy and segmental colectomy for splenic flexure colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *Color Dis.* 2020;22(12):1885-1907. doi:<https://doi.org/10.1111/codi.15292>
 20. Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2005;6(7):477-484. doi:[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(05\)70221-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(05)70221-7)
 21. 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;97(11):1638-1645. doi:10.1002/bjs.7160
 22. Bonjer HJ, Hop WCJ, Nelson H, et al. Laparoscopically assisted vs open colectomy for colon cancer: A meta-analysis. *Arch Surg.* 2007;142(3):298-303. doi:10.1001/archsurg.142.3.298
 23. Planellas P, Marinello F, Elorza G, et al. Extended Versus Standard Complete Mesocolon Excision in Sigmoid Colon Cancer: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Ann Surg.* 2022;275(2):271-280.
 24. Heald RJ, Ryall RDH. RECURRENCE AND SURVIVAL AFTER TOTAL MESORECTAL EXCISION FOR RECTAL CANCER. *Lancet.* 1986;327(8496):1479-1482. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(86\)91510-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(86)91510-2)
 25. de Lacy FB, van Laarhoven JJEM, Pena R, et al. Transanal total mesorectal excision: pathological results of 186 patients with mid and low rectal cancer. *Surg Endosc.* 2018;32(5):2442-2447. doi:10.1007/s00464-017-5944-8
 26. Muratore A, Mellano A, Marsanic P, De Simone M. Transanal total mesorectal excision (taTME) for cancer located in the lower rectum: Short- and mid-term results. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(4):478-483. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.01.009>
 27. Veltcamp Helbach M, Deijen CL, Velthuis S, Bonjer HJ, Tuynman JB, Sietses C. Transanal total mesorectal excision for rectal carcinoma: short-term outcomes and experience after 80 cases. *Surg Endosc.* 2016;30(2):464-470. doi:10.1007/s00464-015-4221-y
 28. Wasmuth HH, Færden AE, Myklebust T, et al. Transanal total mesorectal excision for rectal cancer has been suspended in Norway. *Br J Surg.* 2020;107(1):121-130.

doi:10.1002/bjs.11459

29. Deijen CL, Velthuis S, Tsai A, et al. COLOR III: a multicentre randomised clinical trial comparing transanal TME versus laparoscopic TME for mid and low rectal cancer. *Surg Endosc.* 2016;30(8):3210-3215. doi:10.1007/s00464-015-4615-x
30. Prete FP, Pezzolla A, Prete F, et al. Robotic Versus Laparoscopic Minimally Invasive Surgery for Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Surg.* 2018;267(6).
https://journals.lww.com/annalsofsurgery/Fulltext/2018/06000/Robotic_Versus_Laparoscopic_Minimally_Invasive.11.aspx
31. Phan K, Kahlaee HR, Kim SH, Toh JWT. Laparoscopic vs. robotic rectal cancer surgery and the effect on conversion rates: a meta-analysis of randomized controlled trials and propensity-score-matched studies. *Tech Coloproctol.* 2019;23(3):221-230. doi:10.1007/s10151-018-1920-0
32. Caycedo-Marulanda A, Jiang HY, Kohtakangas EL. Transanal minimally invasive surgery for benign large rectal polyps and early malignant rectal cancers: Experience and outcomes from the first Canadian centre to adopt the technique. *Can J Surg.* 2017;60(6):416-423. doi:10.1503/cjs.002417
33. Keller DS, Haas EM. Transanal Minimally Invasive Surgery: State of the Art. *J Gastrointest Surg.* 2016;20(2):463-469. doi:10.1007/s11605-015-3036-4
34. Emile SH, Lacy FB de, Keller DS, et al. Evolution of transanal total mesorectal excision for rectal cancer: From top to bottom. *World J Gastrointest Surg.* 2018;10(3):28-39. doi:10.4240/wjgs.v10.i3.28
35. Ramírez M. 10 Monografías. *Monogr la AEC Rehabil multimodal Asoc Española Cir.* 2015;3:1-80.
36. Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018. *World J Surg.* 2019;43(3):659-695. doi:10.1007/s00268-018-4844-y
37. Dru RC, Curtis NJ, Court EL, et al. Impact of anaemia at discharge following colorectal cancer surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2020;35(9):1769-1776. doi:10.1007/s00384-020-03611-0
38. Yeung SE, Hilkewich L, Gillis C, Heine JA, Fenton TR. Protein intakes are associated with reduced length of stay: A comparison between Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) and conventional care after elective colorectal surgery. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(1):44-51. doi:10.3945/ajcn.116.148619
39. Arcelus JI. Prevention of Venous Thromboembolism in Colorectal Surgery With Enoxaparin: Are We Using the Right Dose? *JAMA Surg.* 2019;154(8):704-705.
40. Rausa E, Kelly ME, Asti E, et al. Extended versus conventional thromboprophylaxis after major abdominal and pelvic surgery: Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Surgery.* 2018;164(6):1234-1240.
41. Espin Basany E, Solís-Peña A, Pellino G, et al. Preoperative oral antibiotics and surgical-site infections in colon surgery (ORALEV): a multicentre, single-blind, pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(8):729-738. doi:10.1016/S2468-1253(20)30075-3

42. Miller HJ, Awad SS, Crosby CT, et al. Chlorhexidine–Alcohol versus Povidone– Iodine for Surgical-Site Antisepsis. Published online 2010:18-26.
43. Kennedy RH, Francis EA, Wharton R, et al. Multicenter randomized controlled trial of conventional versus laparoscopic surgery for colorectal cancer within an enhanced recovery programme: EnROL. *J Clin Oncol*. 2014;32(17):1804-1811.
44. Currie AC, Malietzis G, Jenkins JT, et al. Network meta-analysis of protocol-driven care and laparoscopic surgery for colorectal cancer. *J Br Surg*. 2016;103(13):1783-1794.
45. Vlug MS, Wind J, Hollmann MW, et al. Laparoscopy in combination with fast track multimodal management is the best perioperative strategy in patients undergoing colonic surgery: a randomized clinical trial (LAFA-study). Published online 2011.
46. El-Boghdadly K, Jack JM, Heaney A, et al. Role of regional anesthesia and analgesia in enhanced recovery after colorectal surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Reg Anesth & Pain Med*. 2022;47(5):282 LP - 292. doi:10.1136/rapm-2021-103256
47. Peltrini R, Cantoni V, Green R, et al. Efficacy of transversus abdominis plane (TAP) block in colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol*. 2020;24(8):787-802.
48. Schreiber A, Aydil E, Walschus U, et al. Early removal of urinary drainage in patients receiving epidural analgesia after colorectal surgery within an ERAS protocol is feasible. *Langenbeck's Arch Surg*. 2019;404(7):853-863.
49. Aarts M-A, Okrainec A, Glicksman A, Pearsall E, Charles Victor J, McLeod RS. Adoption of enhanced recovery after surgery (ERAS) strategies for colorectal surgery at academic teaching hospitals and impact on total length of hospital stay. *Surg Endosc*. 2012;26(2):442-450. doi:10.1007/s00464-011-1897-5
50. Ripollés-Melchor J, Ramírez-Rodríguez JM, Casans-Francés R, et al. Association between Use of Enhanced Recovery after Surgery Protocol and Postoperative Complications in Colorectal Surgery: The Postoperative Outcomes Within Enhanced Recovery after Surgery Protocol (POWER) Study. *JAMA Surg*. 2019;154(8):725-736. doi:10.1001/jamasurg.2019.0995
51. Krarup PM, Jorgensen LN, Andreasen AH, Harling H. A nationwide study on anastomotic leakage after colonic cancer surgery. *Color Dis*. 2012;14(10):661-667. doi:10.1111/j.1463-1318.2012.03079.x
52. Boccola MA, Buettner PG, Rozen WM, Siu SK, Stevenson ARL. Risk Factors and Outcomes for Anastomotic Leakage in Colorectal Surgery : A Single-Institution Analysis of 1576 Patients. Published online 2011:186-195. doi:10.1007/s00268-010-0831-7
53. Parthasarathy M, Greensmith M, Bowers D, Groot-Wassink T. Risk factors for anastomotic leakage after colorectal resection: a retrospective analysis of 17 518 patients. *Color Dis*. 2017;19(3):288-298. doi:10.1111/codi.13476
54. Zhang W, Lou Z, Liu Q, et al. Multicenter analysis of risk factors for anastomotic leakage after middle and low rectal cancer resection without diverting stoma: a retrospective study of 319 consecutive patients. *Int J Colorectal Dis*. 2017;32(10):1431-1437. doi:10.1007/s00384-017-2875-8
55. 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. *Color Dis.* 2014;16(9):662-671. doi:10.1111/codi.12618
56. Park JS, Huh JW, Park YA, et al. Risk factors of anastomotic leakage and long-term survival after colorectal surgery. *Med (United States).* 2016;95(8):1-10. doi:10.1097/MD.0000000000002890
 57. Marinatou A, Theodoropoulos GE, Karanika S, et al. Do anastomotic leaks impair postoperative health-related quality of life after rectal cancer surgery? A case-matched study. *Dis Colon Rectum.* 2014;57(2):159-166. doi:10.1097/DCR.0000000000000040
 58. La Regina D, Di Giuseppe M, Lucchelli M, et al. Financial Impact of Anastomotic Leakage in Colorectal Surgery. *J Gastrointest Surg.* 2019;23(3):580-586. doi:10.1007/s11605-018-3954-z
 59. Bruce J, Krukowski ZH, Al-Khairy G, Russell EM, Park KGM. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. *Br J Surg.* 2001;88(9):1157-1168. doi:10.1046/j.0007-1323.2001.01829.x
 60. Rahbari NN. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum : A proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. Published online 2010:339-351. doi:10.1016/j.surg.2009.10.012
 61. Telem DA, Chin EH, Nguyen SQ, Divino CM. Risk factors for anastomotic leak following colorectal surgery: A case-control study. *Arch Surg.* 2010;145(4):371-376. doi:10.1001/archsurg.2010.40
 62. Daams F, Luyer M, Lange JF. Colorectal anastomotic leakage: Aspects of prevention, detection and treatment. *World J Gastroenterol.* 2013;19(15):2293-2297. doi:10.3748/wjg.v19.i15.2293
 63. Sparreboom CL, Van Groningen JT, Lingsma HF, et al. Different risk factors for early and late colorectal anastomotic leakage in a nationwide audit. *Dis Colon Rectum.* 2018;61(11):1258-1266. doi:10.1097/DCR.0000000000001202
 64. Silva-Velazco J, Stocchi L, Costedio M, Gorgun E, Kessler H, Remzi FH. Is there anything we can modify among factors associated with morbidity following elective laparoscopic sigmoidectomy for diverticulitis? *Surg Endosc.* 2016;30(8):3541-3551. doi:10.1007/s00464-015-4651-6
 65. Hoshino N, Hida K, Sakai Y, et al. Nomogram for predicting anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2018;33(4):411-418. doi:10.1007/s00384-018-2970-5
 66. 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;252(2):325-329. doi:10.1097/SLA.0b013e3181e9819a
 67. Rady MY, Ryan T, Starr NJ. Clinical Characteristics of Preoperative Hypoalbuminemia Predict Outcome of Cardiovascular Surgery. *J Parenter Enter Nutr.* 1997;21(2):81-90. doi:https://doi.org/10.1177/014860719702100281
 68. Ornaghi PI, Afferi L, Antonelli A, et al. The impact of preoperative nutritional status on post-surgical complication and mortality rates in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: a systematic review of the literature. *World J Urol.* 2021;39(4):1045-1081. doi:10.1007/s00345-020-03291-z

69. Wijaya JH, Wong E. 410P Preoperative hypoalbuminemia is associated with poor postoperative outcome in colorectal cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2021;32:S540-S541.
70. Hu MH, Huang RK, Zhao RS, Yang KL, Wang H. Does neoadjuvant therapy increase the incidence of anastomotic leakage after anterior resection for mid and low rectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Color Dis.* 2017;19(1):16-26. doi:10.1111/codi.13424
71. Bakker IS, Grossmann I, Henneman D, Havenga K, Wiggers T. Risk factors for anastomotic leakage and leak-related mortality after colonic cancer surgery in a nationwide audit. *Br J Surg.* 2014;101(4):424-432. doi:10.1002/bjs.9395
72. Eriksen TF, Lassen CB, Gögenur I. Treatment with corticosteroids and the risk of anastomotic leakage following lower gastrointestinal surgery: A literature survey. *Color Dis.* 2014;16(5):154-161. doi:10.1111/codi.12490
73. Lewis J, Kinross J. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Tech Coloproctol.* 2019;23(8):783-785. doi:10.1007/s10151-019-02061-3
74. Kiran RP, Murray ACA, Chiuzan C, Estrada D, Forde K. Combined preoperative mechanical bowel preparation with oral antibiotics significantly reduces surgical site infection, anastomotic leak, and ileus after colorectal surgery. *Ann Surg.* 2015;262(3):416-423. doi:10.1097/SLA.0000000000001416
75. McSorley ST, Steele CW, McMahon AJ. Meta-analysis of oral antibiotics, in combination with preoperative intravenous antibiotics and mechanical bowel preparation the day before surgery, compared with intravenous antibiotics and mechanical bowel preparation alone to reduce surgical-site infec. *BJS open.* 2018;2(4):185-194. doi:10.1002/bjs5.68
76. Toh JWT, Phan K, Hitos K, et al. Association of Mechanical Bowel Preparation and Oral Antibiotics Before Elective Colorectal Surgery With Surgical Site Infection: A Network Meta-analysis. *JAMA Netw open.* 2018;1(6):e183226. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.3226
77. Marusch F, Koch A, Schmidt U, et al. Early postoperative results of surgery for rectal carcinoma as a function of the distance of the tumor from the anal verge: Results of a multicenter prospective evaluation. *Langenbeck's Arch Surg.* 2002;387(2):94-100. doi:10.1007/s00423-002-0298-6
78. 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;85(3):355-358.
79. Lee BC, Lim SB, Lee JL, et al. Defunctioning Protective Stoma Can Reduce the Rate of Anastomotic Leakage after Low Anterior Resection in Rectal Cancer Patients. *Ann Coloproctol.* 2020;36(3):192-197. doi:10.3393/ac.2019.11.19.1
80. Balciscueta Z, Uribe N, Caubet L, et al. Impact of the number of stapler firings on anastomotic leakage in laparoscopic rectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol.* 2020;24(9):919-925. doi:10.1007/s10151-020-02240-7
81. Penna M, Hompes R, Arnold S, 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;269(4):700-711. doi:10.1097/SLA.0000000000002653

82. Kawada K, Hasegawa S, Hida K, et al. Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic low anterior resection with DST anastomosis. *Surg Endosc*. 2014;28(10):2988-2995. doi:10.1007/s00464-014-3564-0
83. Park JS, Choi GS, Kim SH, et al. Multicenter analysis of risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic rectal cancer excision: The Korean laparoscopic colorectal surgery study group. *Ann Surg*. 2013;257(4):665-671. doi:10.1097/SLA.0b013e31827b8ed9
84. Zhang HY, Zhao CL, Xie J, et al. To drain or not to drain in colorectal anastomosis: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2016;31(5):951-960. doi:10.1007/s00384-016-2509-6
85. Podda M, Di Saverio S, Davies RJ, et al. Prophylactic intra-abdominal drainage following colorectal anastomoses. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Surg*. 2020;219(1):164-174. doi:10.1016/j.amjsurg.2019.05.006
86. Shigeta K, Okabayashi K, Baba H, et al. A meta-analysis of the use of a transanal drainage tube to prevent anastomotic leakage after anterior resection by double-stapling technique for rectal cancer. *Surg Endosc*. 2016;30(2):543-550. doi:10.1007/s00464-015-4237-3
87. Guo C, Fu Z, Qing X, Deng M. Prophylactic transanal drainage tubes placement for preventing anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer: a meta-analysis. *Color Dis*. 2022;n/a(n/a). doi:https://doi.org/10.1111/codi.16231
88. Blanco-Colino R, Espin-Basany E. Intraoperative use of ICG fluorescence imaging to reduce the risk of anastomotic leakage in colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol*. 2018;22(1):15-23. doi:10.1007/s10151-017-1731-8
89. Liu D, Liang L, Liu L, Zhu Z. Does intraoperative indocyanine green fluorescence angiography decrease the incidence of anastomotic leakage in colorectal surgery? A systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2021;36(1):57-66. doi:10.1007/s00384-020-03741-5
90. Frasson M, Flor-Lorente B, Ramos Rodríguez JL, 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;262(2). https://journals.lww.com/annalsofsurgery/fulltext/2015/08000/risk_factors_for_anastomotic_leak_after_colon.20.aspx
91. Rojas-Machado SA, Romero-Simó M, Arroyo A, Rojas-Machado A, López J, Calpena R. Prediction of anastomotic leak in colorectal cancer surgery based on a new prognostic index PROCOLE (prognostic colorectal leakage) developed from the meta-analysis of observational studies of risk factors. *Int J Colorectal Dis*. 2016;31(2):197-210. doi:10.1007/s00384-015-2422-4
92. Venn ML, Hooper RL, Pampiglione T, Morton DG, Nepogodiev D, Knowles CH. Systematic review of preoperative and intraoperative colorectal Anastomotic Leak Prediction Scores (ALPS). *BMJ Open*. 2023;13(7). doi:10.1136/bmjopen-2023-073085
93. Tang C-L, Seow-Choen F. Digital rectal examination compares favourably with conventional water-soluble contrast enema in the assessment of anastomotic healing after low rectal excision: a cohort study. *Int J Colorectal Dis*. 2005;20(3):262-266. doi:10.1007/s00384-004-0652-y
94. Nesbakken A, Nygaard K, Lunde OC, Blücher J, Gjertsen, Dullerud R. Anastomotic leak

- following mesorectal excision for rectal cancer: True incidence and diagnostic challenges. *Color Dis.* 2005;7(6):576-581. doi:10.1111/j.1463-1318.2005.00870.x
95. Karsten BJ, King JB, Kumar RR. Role of Water-Soluble Enema before Takedown of Diverting Ileostomy for Low Pelvic Anastomosis. *Am Surg.* 2009;75(10):941-944. doi:10.1177/000313480907501017
 96. Habib K, Gupta A, White D, Mazari FAK, Wilson TR. Utility of contrast enema to assess anastomotic integrity and the natural history of radiological leaks after low rectal surgery: systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2015;30(8):1007-1014. doi:10.1007/s00384-015-2225-7
 97. Kaur P, Benadjaoud S, Curis E, Boulay-Coletta I, Loriau J, Zins M. Anastomotic leakage after colorectal surgery: diagnostic accuracy of CT. *Eur Radiol.* 2015;25(12):3543-3551. doi:10.1007/s00330-015-3795-z
 98. Marres CCM, Engelmann EWM, Buskens CJ, Haak HE, Bemelman WA, van de Ven AWH. The importance of rectal contrast in CT assessment to detect anastomotic leakage after colorectal surgery. *Color Dis.* 2021;23(9):2466-2471. doi:10.1111/codi.15764
 99. Kaur P, Karandikar SS, Roy-Choudhury S. Accuracy of multidetector CT in detecting anastomotic leaks following stapled left-sided colonic anastomosis. *Clin Radiol.* 2014;69(1):59-62. doi:https://doi.org/10.1016/j.crad.2013.08.006
 100. Flor-Lorente B, Sánchez-Guillén L, Pellino G, et al. "Virtual ileostomy" combined with early endoscopy to avoid a diversion ileostomy in low or ultralow colorectal anastomoses. A preliminary report. *Langenbeck's Arch Surg.* Published online 2019:375-383. doi:10.1007/s00423-019-01776-z
 101. Zenger S, Gurbuz B, Can U, Balik E, Yalti T, Bugra D. Comparative study between ghost ileostomy and defunctioning ileostomy in terms of morbidity and cost-effectiveness in low anterior resection for rectal cancer. *Langenbeck's Arch Surg.* 2021;406(2):339-347. doi:10.1007/s00423-021-02089-w
 102. Baloyiannis I, Perivoliotis K, Diamantis A, Tzovaras G. Virtual ileostomy in elective colorectal surgery: a systematic review of the literature. *Tech Coloproctol.* 2020;24(1):23-31. doi:10.1007/s10151-019-02127-2
 103. Farzaneh CA, Jafari MD, Duong WQ, et al. Evaluation of Pelvic Anastomosis by Endoscopic and Contrast Studies Prior to Ileostomy Closure: Are Both Necessary? A Single Institution Review. *Am Surg.* 2020;86(10):1296-1301. doi:10.1177/0003134820964227
 104. Lindner S, von Rudno K, Gawlitz J, et al. Flexible endoscopy is enough diagnostic prior to loop ileostomy reversal. *Int J Colorectal Dis.* 2021;36(2):413-417. doi:10.1007/s00384-020-03766-w
 105. Lindner S, Eitelbuss S, Hetjens S, et al. Less is more—the best test for anastomotic leaks in rectal cancer patients prior to ileostomy reversal. *Int J Colorectal Dis.* 2021;36(11):2387-2398. doi:10.1007/s00384-021-03963-1
 106. den Dulk M, Noter SL, Hendriks ER, et al. Improved diagnosis and treatment of anastomotic leakage after colorectal surgery. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(4):420-426. doi:10.1016/j.ejso.2008.04.009
 107. Den Dulk M, Witvliet MJ, Kortram K, et al. The DULK (Dutch leakage) and modified DULK score compared: Actively seek the leak. *Color Dis.* 2013;15(9):528-533.

doi:10.1111/codi.12379

108. Rojas-Machado SA, Romero M, Arroyo A, Rojas-Machado A, López J, Calpena R. Anastomic leak in colorectal cancer surgery. Development of a diagnostic index (DIACOLE). *Int J Surg*. 2016;27:92-98. doi:10.1016/j.ijso.2016.01.089
109. Blumetti J, Chaudhry V, Cintron JR, et al. Management of anastomotic leak: Lessons learned from a large colon and rectal surgery training program. *World J Surg*. 2014;38(4):985-991. doi:10.1007/s00268-013-2340-y
110. 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;104(5):503-512. doi:10.1002/bjs.10487
111. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1324-1338. doi:10.1038/ajg.2015.233
112. Gans SL, Atema JJ, van Dieren S, Koerkamp BG, Boermeester MA. Diagnostic value of C-reactive protein to rule out infectious complications after major abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2015;30(7):861-873. doi:10.1007/s00384-015-2205-y
113. 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;101(4):339-346. doi:10.1002/bjs.9354
114. Paradis T, Zorigtbaatar A, Trepanier M, et al. Meta-analysis of the Diagnostic Accuracy of C-Reactive Protein for Infectious Complications in Laparoscopic Versus Open Colorectal Surgery. *J Gastrointest Surg*. 2020;24(6):1392-1401. doi:10.1007/s11605-020-04599-2
115. Stephensen BD, Reid F, Shaikh S, Carroll R, Smith SR, Pockney P. C-reactive protein trajectory to predict colorectal anastomotic leak: PREDICT Study. *Br J Surg*. 2020;107(13):1832-1837. doi:10.1002/bjs.11812
116. Giaccaglia V, Salvi PF, Antonelli MS, et al. Procalcitonin reveals early dehiscence in colorectal surgery. the PREDICS study. *Ann Surg*. 2016;263(5):967-972. doi:10.1097/SLA.0000000000001365
117. Su'a B, Tutone S, MacFater W, et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin for the early diagnosis of anastomotic leakage after colorectal surgery: a meta-analysis. *ANZ J Surg*. 2020;90(5):675-680. doi:10.1111/ans.15291
118. Garcia-Granero A, Frasson M, Flor-Lorente B, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as early predictors of anastomotic leak in colorectal surgery: A prospective observational study. *Dis Colon Rectum*. 2013;56(4):475-483. doi:10.1097/DCR.0b013e31826ce825
119. Kawahara T, Yokomizo Y, Ito Y, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts the prognosis in patients with metastatic prostate cancer. *BMC Cancer*. 2016;16(1):4-9. doi:10.1186/s12885-016-2134-3
120. Omichi K, Cloyd JM, Yamashita S, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts prognosis after neoadjuvant chemotherapy and resection of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surg (United States)*. 2017;162(4):752-765. doi:10.1016/j.surg.2017.05.015

121. Hirahara T, Arigami T, Yanagita S, et al. Combined neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio predicts chemotherapy response and prognosis in patients with advanced gastric cancer. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1-7. doi:10.1186/s12885-019-5903-y
122. 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*. Published online 2017. doi:10.1159/000456081
123. Bailon-Cuadrado M, Choolani-Bhojwani E, Tejero-Pintor FJ, et al. Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent factor of poor prognosis after curative surgery for colon cancer. *Updates Surg*. 2018;70(1):33-39. doi:10.1007/s13304-017-0503-3
124. Paliogiannis P, Deidda S, Maslyankov S, et al. Blood cell count indexes as predictors of anastomotic leakage in elective colorectal surgery: A multicenter study on 1432 patients. *World J Surg Oncol*. 2020;18(1):1-8. doi:10.1186/s12957-020-01856-1
125. Fan Z, Luo G, Gong Y, et al. Prognostic Value of the C-Reactive Protein/Lymphocyte Ratio in Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(10):4017-4025. doi:10.1245/s10434-020-08301-3
126. Ko CA, Fang KH, Hsu CM, et al. The preoperative C-reactive protein-lymphocyte ratio and the prognosis of oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2021;43(9):2740-2754. doi:10.1002/hed.26738
127. Demirkol ME, Aktas G. C-reactive protein to Lymphocyte count ratio could be a reliable marker of thyroiditis; the CLEAR-T study. *Precis Med Sci*. 2022;11(1):31-34. doi:10.1002/prm2.12065
128. He X, Su A, Xu Y, et al. Prognostic Role of Lymphocyte-C-Reactive Protein Ratio in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta Analysis. *Front Oncol*. 2022;12(July):1-10. doi:10.3389/fonc.2022.905144
129. Mungan İ, Bostancı EB, Türksal E, et al. The predictive power of C-reactive protein-lymphocyte ratio for in-hospital mortality after colorectal cancer surgery. *Cancer Rep*. 2021;4(3):1-7. doi:10.1002/cnr2.1330
130. Reisinger KW, Poeze M, Hulsewé KWE, et al. Accurate prediction of anastomotic leakage after colorectal surgery using plasma markers for intestinal damage and inflammation. *J Am Coll Surg*. 2014;219(4):744-751. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2014.06.011
131. Sparreboom CL, Wu Z, Dereci A, et al. Cytokines as early markers of colorectal anastomotic leakage: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2016;2016. doi:10.1155/2016/3786418
132. Sammour T, Singh PP, Zargar-Shoshtari K, Su'A B, Hill AG. Peritoneal Cytokine Levels Can Predict Anastomotic Leak on the First Postoperative Day. *Dis Colon Rectum*. 2016;59(6):551-556. doi:10.1097/DCR.0000000000000598
133. Sparreboom CL, Komen N, Rizopoulos D, et al. A multicentre cohort study of serum and peritoneal biomarkers to predict anastomotic leakage after rectal cancer resection. *Color Dis*. 2020;22(1):36-45. doi:10.1111/codi.14789
134. 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;49(5):595-601. doi:10.1007/s10350-006-0504-7

135. Yang L, Huang XE, Xu L, et al. Acidic pelvic drainage as a predictive factor for anastomotic leakage after surgery for patients with rectal cancer. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2013;14(9):5441-5447. doi:10.7314/APJCP.2013.14.9.5441
136. Komen N, Slieker J, Willemsen P, et al. Polymerase chain reaction for *Enterococcus faecalis* in drain fluid: The first screening test for symptomatic colorectal anastomotic leakage. The Appeal-study: Analysis of Parameters Predictive for Evident Anastomotic Leakage. *Int J Colorectal Dis.* 2014;29(1):15-21. doi:10.1007/s00384-013-1776-8
137. Komen N, Slieker J, Willemsen P, et al. Acute phase proteins in drain fluid: A new screening tool for colorectal anastomotic leakage? the APPEAL study: Analysis of parameters predictive for evident anastomotic leakage. *Am J Surg.* 2014;208(3):317-323. doi:10.1016/j.amjsurg.2013.09.024
138. Clavien PA, Barkun J, De Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009;250(2):187-196.
139. Flor-Lorente B, Noguera-Aguilar JF, Delgado-Rivilla S, et al. The economic impact of anastomotic leak after colorectal cancer surgery. *Health Econ Rev.* 2023;13(1):1-10. doi:10.1186/s13561-023-00425-y
140. Donohue K, Rossi A, Patel NM. The agony of acute anastomotic leak. Managing the emotional impact. *Semin Colon Rectal Surg.* 2022;33(2):100883. doi:10.1016/j.scrs.2022.100883
141. Pinto A, Faiz O, Bicknell C, Vincent C. Acute traumatic stress among surgeons after major surgical complications. *Am J Surg.* 2014;208(4):642-647. doi:https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2014.06.018
142. Hoek VT, Sparreboom CL, Wolthuis AM, et al. C-reactive protein (CRP) trajectory as a predictor of anastomotic leakage after rectal cancer resection: A multicentre cohort study. *Color Dis.* 2022;24(2):220-227. doi:10.1111/codi.15963
143. Pantoja Pachajoa DA, Gielis M, Palacios Huatuco RM, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio vs C-reactive protein as early predictors of anastomotic leakage after colorectal surgery: A retrospective cohort study. *Ann Med Surg.* 2021;64(January). doi:10.1016/j.amsu.2021.102201
144. Drewry A, Samra N, Skrupky L, Fuller B, Compton S, Hotchkiss R. Persistent lymphopenia after diagnosis of sepsis predicts mortality. *Shock.* 2014;42(5):383-391. doi:10.1097/SHK.0000000000000234
145. Girardot T, Rimmelé T, Venet F, Monneret G. Apoptosis-induced lymphopenia in sepsis and other severe injuries. *Apoptosis.* 2017;22(2):295-305. doi:10.1007/s10495-016-1325-3
146. Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: Pathophysiology and clinical management. *BMJ.* 2016;353:1-20. doi:10.1136/bmj.i1585
147. de la Portilla F, Builes S, García-Novoa A, et al. Análisis de los indicadores de calidad en la cirugía de cáncer colorrectal de unidades acreditadas por la Asociación Española de Coloproctología. *Cirugía Española.* 2018;96(4):226-233.
148. Liu L, Liu L, Liang L-C, et al. Impact of Preoperative Anemia on Perioperative Outcomes in Patients Undergoing Elective Colorectal Surgery. Gionchetti P, ed. *Gastroenterol Res Pract.* 2018;2018:2417028. doi:10.1155/2018/2417028

149. Rink AD, Kienle P, Aigner F, Ulrich A. How to reduce anastomotic leakage in colorectal surgery—report from German expert meeting. *Langenbeck's Arch Surg.* 2020;405(2):223-232. doi:10.1007/s00423-020-01864-5
150. Zhong B, Lin ZY, Ma DD, et al. A preoperative prediction model based on Lymphocyte-C-reactive protein ratio predicts postoperative anastomotic leakage in patients with colorectal carcinoma: a retrospective study. *BMC Surg.* 2022;22(1):1-15. doi:10.1186/s12893-022-01734-5
151. Sato R, Oikawa M, Kakita T, et al. Prognostic significance of the mean corpuscular volume (MCV) and red cell distribution width (RDW) in obstructive colorectal cancer patients with a stent inserted as a bridge to curative surgery. *Surg Today.* 2022;52(12):1699-1710. doi:10.1007/s00595-022-02504-9
152. Waterland P, Ng J, Jones A, et al. Using CRP to predict anastomotic leakage after open and laparoscopic colorectal surgery: is there a difference? *Int J Colorectal Dis.* 2016;31(4):861-868. doi:10.1007/s00384-016-2547-0

9. Anexos

9. Anexo: Dictamen de aprobación por Comité de Ética e Investigación de Medicamentos (CEIM)

CEIm



INFORME COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIm) HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CASTELLÓ

Doña Berta Claramonte Clausell, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital General Universitario de Castelló,

CERTIFICA

Que el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CASTELLÓ, tras la evaluación de la respuesta de las aclaraciones solicitadas en su reunión del día 29 de marzo, acta 5/2021 a D. Juan Carlos Pastor Mora del Proyecto de Investigación (Tesis Doctoral): Nuevos biomarcadores para la detección de la dehiscencia anastomótica en cirugía colorrectal: índice neutrófilos/linfocitos (NLR) e índice plaquetas/linfocitos (PLR), y comparación con la PCR.

Investigador Principal: Dr. Juan Carlos Pastor Mora

Servicio: Cirugía General y del Aparato Digestivo Hospital General Universitario de Castellón.

Y teniendo en consideración las siguientes cuestiones:

1. Cuestiones relacionadas con la idoneidad del investigador y sus colaboradores.
2. Cuestiones relacionadas con la idoneidad de las instalaciones.
3. Cuestiones relacionadas con la idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se consideran justificados los riesgos y las molestias previsibles para el sujeto.
4. Consideraciones generales del estudio.

EMITE UN INFORME FAVORABLE

El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 223/2004, y su composición actual es la siguiente:

Presidente	D. Mario Ferrer Vázquez Facultativo Especialista Pediatría
Vicepresidente	D. Raimundo García Boyero Jefe Sección Servicio de Hematología
Secretaria	D ^a Berta Claramonte Clausell Facultativo Especialista Neurología
Vocales	D ^a Amparo Andrés Pruñonosa Graduada en Enfermería D. José Vicente Castelló Carrascosa Facultativo Especialista Alergología D. Juan Vicente Esplugues Mota Farmacólogo Clínico D ^a Ana Fernández Herrero Miembro ajeno a la profesión sanitaria. Licenciada en Derecho D ^a Amparo Ferrandiz Selles Jefe de Servicio UCI D. Raúl Ferrando Piqueres Jefe Servicio de Farmacia

Avgda. Benicàssim, s/n 12004 Castelló - Tel. (+34) 964 725 000 - www.castello.san.gva.es

CSV:9125A405:NI1FBV28:EL991513 URL de validació: <https://www.tamiba.gva.es/om-front/index.faces?cadena=9125A405:NI1FBV28:EL991513>

