





VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA

**Facultad de Medicina y Odontología**  
**Departamento de Cirugía**

TESIS DOCTORAL

**LA PROTEÍNA C-REACTIVA Y LA PROCALCITONINA  
COMO MARCADORES PRECOCES DE LA FUGA  
ANASTOMÓTICA EN CIRUGÍA COLORRECTAL.**

Tesis presentada por: D. ÁNGELA SALA HERNÁNDEZ  
Licenciado en Medicina

Dirigida por:  
Dr. D. Eduardo García-Granero Ximénez  
Dr. D. Matteo Frasson

Valencia, Octubre 2019





VNIVERSITAT  
E VALÈNCIA

**Doctorado de Medicina**  
**Departamento de Cirugía**

**Programa de Doctorado 3139 de Medicina de la Universidad de  
Valencia**

**LA PROTEÍNA C-REACTIVA Y LA PROCALCITONINA  
COMO MARCADORES PRECOCES DE LA FUGA  
ANASTOMÓTICA EN CIRUGÍA COLORRECTAL.**

**Autora: D. ÁNGELA SALA HERNÁNDEZ**  
Licenciado en Medicina

Dirigida por:  
Dr. D. Eduardo García-Granero Ximénez  
Dr. D. Matteo Frasson



**D. EDUARDO GARCÍA-GRANERO XIMÉNEZ**, Doctor en Medicina,  
Catedrático del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la  
Universidad de Valencia, Jefe del Servicio de Cirugía General y Aparato  
Digestivo del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

**D. MATTEO FRASSON**, Doctor en Medicina, Médico Facultativo  
Adjunto del Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo del Hospital  
Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

CERTIFICAN

Que el licenciado en Medicina **ÁNGELA SALA HERNÁNDEZ** ha  
realizado bajo nuestra dirección, en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe  
de Valencia, el trabajo titulado: “LA PROTEÍNA C-REACTIVA Y LA  
PROCALCITONINA COMO MARCADORES PRECOCES DE LA FUGA  
ANASTOMÓTICA EN CIRUGÍA COLORRECTAL. ESTUDIO PROSPECTIVO  
OBSERVACIONAL MULTICÉNTRICO” que se presenta en esta memoria para optar  
al grado de Doctor en Medicina y cirugía.

Y para que conste, firmamos la presente en Valencia, en Octubre de 2019.

E. García-Granero Ximénez

M. Frasson

Fdo:

Fdo:





A mis padres, por darme todo sin esperar nada a cambio.

A mi hermana, por tu apoyo incondicional.

A Juan, por anteponerme a tus propias necesidades.





## ***AGRADECIMIENTOS***



## **AGRADECIMIENTOS**

Al finalizar un camino tan largo y arduo como el desarrollo de una tesis doctoral, es inevitable recordar todas aquellas personas que han contribuido y facilitado para que este trabajo llegue a buen puerto. Por ello, es importante para mí, dedicarles este espacio para expresarles mis agradecimientos.

Al Dr. Matteo Frasson, por toda la ayuda brindada en la divulgación de esta línea de investigación, sus aportaciones para el perfeccionamiento de esta tesis y por estar siempre disponible ante cualquier duda que surgía en el camino.

Al Dr. Eduardo García Granero, por haberme sugerido el tema de esta tesis, por sus consejos durante su realización y por haberme facilitado siempre los medios suficientes para llevarla a cabo.

A David Hervás, por su ayuda en la interpretación de los resultados.

A la Dra. Begoña Laíz y Dr. Ricardo Alonso, por la confección de un protocolo que ha facilitado la recogida de datos y sus aportaciones para futuras investigaciones.

A la Asociación Española de Coloproctología, por la concesión de una beca de investigación.

A todos los compañeros del departamento de Cirugía del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, por su apoyo, ayuda diaria y por todas las vivencias compartidas.

A todos aquellos que, más o menos anónimamente, han aportado su granito de arena para que este proyecto vea la luz.



## ***RESUMEN***



## **RESUMEN**

### **Introducción**

En cirugía colorrectal el diagnóstico precoz de una fuga anastomótica (FA) es fundamental para minimizar su morbi-mortalidad y por eso han sido propuestos diversos métodos para su detección temprana. Sin embargo ninguno de ellos se utiliza de rutina en la práctica clínica.

El objetivo del estudio es determinar la fiabilidad de Proteína C-Reactiva (PCR), Procalcitonina (PCT) y neutrófilos en la detección precoz de FA tras resección colorrectal.

### **Métodos**

Estudio prospectivo, observacional y multicéntrico (34 centros). Se incluyeron de forma consecutiva (Septiembre 2015 – Diciembre 2017) todos los pacientes intervenidos de resección colorrectal con anastomosis sin estoma.

El protocolo de estudio fue aprobado por los Comités Éticos de los centros participantes y todos los pacientes firmaron un consentimiento informado. Todos los pacientes se trataron según los protocolos peri-operatorios propios de cada centro.

Se recogieron los valores al 4º día postoperatorio de PCR, PCT y neutrófilos y se valoró su fiabilidad en la detección precoz de FA.

### **Análisis estadístico**

El tamaño de la muestra se calculó considerando un área bajo la curva para procalcitonina igual a  $0,86 \pm 0,04$  con una precisión de  $\pm 0,03$ . Se realizó una simulación de Montecarlo con bootstrapping, dando por resultado un tamaño de muestra de 2000 pacientes. La exactitud de los tres biomarcadores se determinó mediante el cálculo del área bajo la curva (ABC) “receiver operating characteristic” (ROC).

Sus valores de corte fueron determinados usando el índice de Youden y dando un valor mínimo de sensibilidad (90%). Un modelo de regresión logística se realizó para comprobar si la combinación de dos o tres de los biomarcadores podría mejorar la exactitud diagnóstica.



## **Resultados**

Se incluyeron 2565 pacientes, excluyendo 60 por presencia de criterios de exclusión y 4 por falta de datos, quedando en el presente análisis 2501 casos. La morbilidad global fue del 30,3 % y la mortalidad del 1,7 %. La tasa de FA fue de 8,6 %; de los cuales el 73,2 % se clasificaron como FA mayor (Clavien Dindo III-V).

El valor del ABC para detección de FA fue de 0,84; 0,75 y 0,70 para la PCR, PCT y neutrófilos, respectivamente. Observamos un aumento en la precisión diagnóstica tras cirugía laparoscópica en comparación con la resección abierta (ABC 0,86, 0,80 y 0,68 para PCR, PCT y neutrófilos, respectivamente).

El mejor punto de corte para la PCR al 4º día postoperatorio (DPO) fue de 119 mg/L con una sensibilidad (S) del 70% y una especificidad (E) del 80%. Para la PCT fue de 0,5 ng/mL con S del 60% y E del 80% y para los neutrófilos fue de 7065 unidades/mL con un 50% de S y un 82% de E. Cuando fijamos una sensibilidad del 90% los puntos de corte se sitúan en 60,5 mg/L, 0,105 ng/mL y 3285 unidades/mL, para PCR, PCT y neutrófilos, respectivamente.

La asociación de 2 o 3 biomarcadores no aumentó su precisión diagnóstico.

## **Conclusión**

En el 4º día postoperatorio, la PCR es el marcador mas fiable para descartar la presencia de FA. Su exactitud es todavía mayor en los pacientes intervenidos por cirugía laparoscópica. La combinación de PCR, PCT y neutrófilos no mejora la eficacia diagnóstica de manera significativa.



## ***ÍNDICE***



## ÍNDICE

<b>1. LISTADO DE SIGLAS Y ABREVIATURAS.....</b>	<b>23</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>27</b>
2.1.Importancia e incidencia de la fuga anastomótica (FA) en cirugía colorrectal...29	
2.2.Definición i graduación de fuga anastomótica.....30	
2.3.Factores de riesgo de fuga anastomótica.....33	
2.4.Scores para la predicción del riesgo de fuga anastomótica. ....38	
2.5.Métodos de predicción peri-operatorios de fuga anastomótica.....39	
2.6.Diagnóstico precoz de dehiscencia de sutura.....45	
<b>3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>61</b>
<b>4. MATERIAL Y METODOS.....</b>	<b>66</b>
4.1.Diseño de estudio.....68	
4.2.Ámbito de realización.....68	
4.3.Criterios de inclusión.....69	
4.4.Criterios de exclusión.....69	
4.5.Recogida de datos.....69	
4.6.Cálculo del tamaño de la muestra y período del estudio.....74	
4.7.Análisis estadístico de los datos.....74	
4.8.Aspectos éticos y legales de la investigación.....75	
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>78</b>
<b>6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>93</b>
<b>7. CONCLUSIONES.....</b>	<b>102</b>
<b>8. LISTA DE FIGURAS Y TABLAS.....</b>	<b>106</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>111</b>



## ***LISTADO DE SIGLAS Y ABREVIATURAS***





## 1. LISTADO DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

ANACO: Registro Español de Dehiscencia de Sutura en Cirugía Colorrectal

ASA: American Society of Anesthesiologists

AINES: Antiinflamatorios No Esteroides

ABC: Área bajo la curva

CD: Clavien-Dindo

CE: Criterios de exclusión

DE: Desviaciones estándar

DPO: Días postoperatorios

E: Especificidad

ECL: Electroquimioluminiscencia

EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal

FA: Fuga anastomótica

FNT: Factor de necrosis tumoral

ICG: Verde indocianina

IL: Interleucina

Kg: kilogramo

LPS: Laparoscópica

mmHg: Milímetros de Mercurio

MMP: Metaloproteinasas de la matriz

Mg/L: Miligramos /Litro

Ng/mL: Nanogramos/mililitros

PCR: Proteína C Reactiva

PCT: Procalcitonina

PCO<sub>2</sub>: Presión de dióxido de carbono

PROCOLE: PROgnostic COlorectal LEakage

QTP: Quimioterapia

RAB/RAUB: Resección anterior baja /Ultrabaja de recto

ROC: receiver operating characteristic curve

RT: Radioterapia preoperatoria

S: Sensibilidad

SIRS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica

SPSS: Statistical Package for the social Sciences

OR: Odds ratio

TC: Tomografía Computerizada

TIMPs: Inhibidores tisulares endógenos de metaloproteinasas

UCI: Unidad de Cuidados Intensivo

VPN: Valor Predictivo Negativo

VPP: Valor Predictivo Positivo



# ***INTRODUCCIÓN***



## **2. INTRODUCCIÓN**

### **2.1. Importancia e incidencia de la fuga anastomótica (FA) en cirugía colorrectal.**

La anastomosis intestinal constituye uno de los pilares esenciales de la cirugía digestiva. Es un gesto terapéutico muy frecuente y habitual para el restablecimiento de la continuidad del tubo digestivo en la práctica quirúrgica diaria, ligada al tratamiento quirúrgico de la patología del colon, benigna y maligna, tanto electiva como urgente. El defecto de la cicatrización de la anastomosis intestinal origina FA.

Su incidencia descrita en la literatura durante estos últimos 10 años varía entre un 2% y un 14% (1–7). La gran heterogeneidad de los porcentajes de FA descritos en la literatura se deben a una ausencia de uniformidad en las muestras analizadas: diferentes patologías intervenidas, tanto benignas como malignas (1,8–14), diferentes técnicas quirúrgicas empleadas entre cirujanos, anastomosis proximales y distales (9,11,15–21) y, en gran medida, a la falta de uniformidad en la definición y graduación de FA utilizada en los distintos trabajos de investigación. Esto dificulta la comparación entre estudios e instituciones, obstaculizando conclusiones claras en cuanto a los métodos idóneos de diagnóstico y sus posibles tratamientos.

En la cirugía colorrectal se la considera la complicación quirúrgica más temida, puede manifestarse en distintos rangos clínicos y tener distintas consecuencias. En algunos pacientes el curso clínico de la fuga anastomótica es insidioso, con íleo paralítico, fiebre y taquicardia, con una media de tiempo de diagnóstico clínico de 6 a 12 días tras la cirugía. En el período de postoperatorio temprano, la sepsis intrabdominal puede ser difícil de distinguir de la respuesta inflamatoria sistémica derivada de la cirugía. El retraso en el diagnóstico de fuga anastomótica y en consecuencia, de la administración de antibiótico desde el principio del shock séptico, han sido asociados con la disminución de la supervivencia. La tasa de mortalidad por FA descrita en la literatura varía del 5% al 18% (20,22–24), incluso hasta el 22% (25). Ocasionando, por lo tanto, una importante elevación de los costes del sistema sanitario (26). Las consecuencias más significativas a largo plazo tras el desarrollo de FA incluyen: efectos adversos sobre los resultados funcionales en aquellos pacientes que requieran reintervención, causando una disminución de su calidad de vida, retraso en la administración de quimioterapia en los sujetos que la necesiten por sus hallazgos en el

estudio anatómico-patológico (27), incremento de riesgo de recidiva local (28,29) y disminución de la supervivencia global (30).

Actualmente, la implantación de protocolos de rehabilitación multimodal consigue una alta precoz en los pacientes intervenidos de cirugía colorrectal (31). En consecuencia, existe un interés creciente en el hallazgo de un método diagnóstico fiable de FA en etapas tempranas, antes de las manifestaciones clínicas de sepsis, para evitar así sus secuelas.

## **2.2. Definición y graduación de fuga anastomótica.**

Con el objetivo de encontrar una definición estándar y así poder comparar los resultados de los diferentes estudios y centros, durante las tres últimas décadas se han propuesto diferentes definiciones y clasificaciones.

En 1991, The United Kingdom *Surgical Infection Study Group (SISG)*, consideró la necesidad de establecer unas definiciones para cada forma de morbilidad infecciosa, que pudieran aplicarse fácilmente en el ámbito clínico y permitieran realizarse comparaciones entre distintos estudios. Definieron la FA como la salida de contenido luminal entre la unión quirúrgica de dos vísceras huecas. El contenido luminal podría emerger a través del drenaje o de la herida quirúrgica o recolectarse cerca de la anastomosis, causando fiebre, absceso, septicemia, alteración metabólica y/o insuficiencia de múltiples órganos. Definieron fuga subclínica a la salida de contenido luminal desde la zona de la anastomosis hasta un área localizada vecina y detectada mediante pruebas complementarias de imagen, en ausencia de signos y síntomas clínicos. A pesar de esta propuesta del SISG, esta definición estándar de FA prácticamente no ha sido utilizada (32).

En 2001 Bruce *et al* realizaron una revisión sistemática de las definiciones de fuga anastomótica tras cirugía esofagogástrica, hepatobiliopancreática y gastrointestinal. A nivel colorrectal hallaron 49 artículos, de los cuales, solamente 29 incluían una definición de FA. Los signos clínicos y síntomas más frecuentemente descritos eran: peritonitis localizada o generalizada, salida de material fecaloideo por la herida y/o drenaje, absceso, salida de material purulento por el drenaje, herida o ano y fiebre. La mayoría de los estudios utilizaban pruebas de imagen con contraste hidrosoluble para la confirmación de FA de forma rutinaria o cuando sospechaban esta complicación. Bruce *et al* señalan que no existe una definición estándar aceptada, variando de forma amplia

en la literatura, impidiendo las comparaciones entre centros y estudios. Por ello, proponen una clasificación para facilitar la comprensión y comparación de resultados entre estudios:

- Fuga radiológica: Aquella detectada en estudios radiológicos realizados de manera rutinaria, sin sintomatología clínica. No requiere cambios en el tratamiento.
- Fuga clínica menor: Aquella confirmada radiológicamente. Presenta salida de contenido intraluminal o purulenta a través del drenaje intrabdominal o de la herida quirúrgica causando inflamación local, fiebre mayor de 38°C, leucocitosis (recuento leucocitario > 10.000/mm<sup>3</sup>) o absceso. No requiere cambio en el manejo ni reintervención pero alargan la estancia hospitalaria.
- Fuga clínica mayor: Aquella confirmada radiológicamente, con síntomas similares a la fuga clínica menor pero con mayor gravedad y sus consecuencias clínicas requieren cambio en el tratamiento médico y/o reintervención.

Según Bruce *et al* la fuga anastomótica es toda aquella que ocurra en los primeros 30 días postoperatorios (DPO). Sin embargo, debido a la existencia de FA de presentación más tardía, otros autores recomiendan prolongar el seguimiento (33).

Posteriormente se ha intentado diseñar una clasificación para las complicaciones anastomóticas, más sencilla y fácil de aplicar en todos los centros, y así lograr homogeneizar los datos de las revisiones, auditorías y publicaciones.

En esa línea, Dindo *et al* (34) presentaron en 2004 una propuesta en la que ordenan las complicaciones postoperatorias en cinco grupos, según el tratamiento que precisen para su resolución y las consecuencias para el paciente:

- Grupo 1: Cualquier desviación del postoperatorio normal que no precisa tratamiento farmacológico, quirúrgico o endoscópico, salvo analgesia, antieméticos, diuréticos, fluidos y fisioterapia. Este grado también incluye infecciones superficiales de herida, tratadas a pie de cama.
- Grupo 2: Aquellas complicaciones que requieren tratamiento farmacológico no permitido en el grupo 1, transfusión o nutrición parenteral total.
- Grupo 3: Aquellos sujetos que requieren revisión quirúrgica, tratamiento endoscópico o tratamiento por radiología intervencionista. Se subdividen en 3a



si no precisan anestesia general y 3b si es necesaria.

- Grupo 4: Las complicaciones de este grupo amenazan la vida del paciente y requieren ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI). Se dividen en 4a o b, cuando existe fallo de un solo órgano o fallo multiorgánico, respectivamente.
- Grupo 5: Suponen la muerte del paciente.

Esta clasificación ha sido también ampliamente aplicada a la graduación de las fugas anastomóticas.

En 2010, Rahbari *et al* (35), publican un artículo sobre la definición y el grado de FA tras las resecciones anteriores de recto, después de realizar una revisión bibliográfica. En dicho documento definen la dehiscencia anastomótica como la comunicación entre el compartimento intraluminal y extraluminal, como consecuencia de un defecto de la integridad de la pared intestinal a nivel de la anastomosis colorrectal o coloanal. Además, también consideran como FA la presencia de absceso pélvico cerca de la anastomosis. Proponen una clasificación de la dehiscencias de sutura según el manejo clínico de la misma:

- Grado A: Aquellas FA que no requieran intervención terapéutica activa. Equivale a la fuga radiológica, ya que la mayoría de las veces es detectada mediante estudios de imagen, sin asociar síntomas clínicos, ni alteraciones analíticas.
- Grado B: Precisan gestos terapéuticos activos, como antibioterapia y/o colocación de drenaje percutáneo radiológico o transanal, excluyendo la reintervención. En la analítica, frecuentemente se objetiva leucocitosis y ascenso de la proteína C-reactiva (PCR). Radiológicamente la fuga suele evidenciarse tras instilación de contraste endorrectal (enema/tomografía computerizada). Este grado de FA retrasa el alta hospitalaria y probablemente, cause reingreso por síntomas tardíos.
- Grado C: Son las FA que requieren reintervención. Estos pacientes presentan en la exploración física, signos de peritonitis y parámetros analíticos compatibles con infección y puede observarse salida de material purulento/fecal por el drenaje. La mayoría de los pacientes con FA grado C, se les realizará resección de la anastomosis y colostomía terminal, en algunos casos

seleccionados, se podría optar por refuerzo o reanastomosis y confección de ileostomía de protección.

### **2.3. Factores de riesgo de fuga anastomótica**

Se han descrito hasta el momento una importante cantidad de factores de riesgo, que pueden contribuir a la FA, tras resección colorrectal. Kingham *et al* (25) los clasifican en factores preoperatorios específicos de los pacientes, intraoperatorios y específicos de la resección baja del recto.

#### **2.3.1. Factores preoperatorios**

La **edad avanzada** ha sido descrita como factor de riesgo de FA en distintos estudios, con importancia variable (36,37). En 2005 Nesbakken *et al* (38) compararon 217 pacientes intervenidos por cáncer de recto convencional, frente a 176 con excisión completa del mesorrecto. Encontraron que la edad mayor de 75 años era un factor de riesgo independiente de FA. Más tarde, Jung *et al* (36) publicaron una serie de 1391 pacientes operados por cáncer de recto, en la que objetivaron que la edad era un factor de riesgo independiente, odds ratio (OR) 2,4. Por el contrario, otros trabajos no encuentran dicha relación (10,39,40).

La **obesidad** ha sido descrita como otro posible factor de riesgo de FA. Esto podría explicarse por una mayor dificultad en la técnica quirúrgica a la hora de liberar el cabo cólico proximal, por la presencia de un mesenterio corto y grueso para obtener una anastomosis libre de tensión (18,40,41). Por el contrario, existen autores que no encuentran dicha asociación en sus trabajos (39,42,43).

La mayoría de los estudios que describen la relación entre el sexo y la FA, incluyen anastomosis bajas de recto, debido a que la pelvis masculina es más estrecha, la disección y la anastomosis son técnicamente más complejas (9,11,44–46). No obstante, algunos trabajos que comparan diferentes anastomosis o analizan solamente anastomosis colónicas, también objetivan mayores porcentajes dehiscencias de anastomosis en los varones (21,40,47), por tanto, la anatomía no debe ser la única causa.

Otros de los factores de riesgo preoperatorios descritos, es el estado nutricional deficitario (8,9,40,48). La malnutrición ejerce un efecto negativo sobre la cicatrización del tejido, porque afecta procesos como la síntesis de colágeno, de mucopolisacáridos o

la proliferación de fibroblastos. En concreto, la **pérdida de peso** reciente mayor de 5 kilogramos (kg) y los bajos niveles de albúmina o de proteínas totales, se han asociado con una tasa mayor de FA (10,39,43). Algunos autores han observado una disminución en la tasa de complicaciones, tras cirugía digestiva, en aquellos pacientes desnutridos que han recibido suplementos dietéticos preoperatorios (49). Sin embargo, esta evidencia no ha sido probada en el ámbito de FA (43,48,50).

Existe evidencia de que **el consumo de tóxicos**, como el tabaco y el alcohol, aumentan el riesgo de FA debido a la isquemia, secundaria a la lesión microvascular y al estado de malnutrición que suele asociarse con el consumo prolongado de alcohol (39,40,51–54). El hábito tabáquico conlleva un menor aporte de oxígeno a la sangre, disminuyendo la presión arterial de oxígeno a nivel de la anastomosis, dificultando y retrasando su cicatrización (51,55). La diabetes mellitus también influye en la correcta cicatrización de la anastomosis, por producir lesiones en el sistema circulatorio, tanto en grandes vasos como en la microcirculación (15).

Los pacientes clasificados con la escala de la **Asociación Americana de Anestesia (ASA) como clase III, IV y V** presentan mayor probabilidad de FA (37,39,42,43), posiblemente debido a la asociación de distintas comorbilidades como hipertensión, diabetes mellitus y otras patologías cardiovasculares, que afectan a la microcirculación y el flujo arterial necesario para una buena cicatrización de la anastomosis.

Algunos autores han asociado la **enfermedad diverticular** con el aumento de riesgo de FA, ya que si se realiza una resección inadecuada, se podría realizar la anastomosis con un segmento de colon con capa muscular hipertrófica, lo que aumentaría el riesgo de su aparición (1).

El **tratamiento prolongado con esteroides** podría interferir con la adecuada cicatrización de la anastomosis. Konishi *et al* publicaron en 2006 un estudio prospectivo, en el cual se observaba una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de FA entre los pacientes tratados de manera prolongada con esteroides respecto a los que no recibían dicho tratamiento (11,8% vs. 2,4%) (43,56). Klein *et al* (57) en 2011 afirman que el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en el postoperatorio, se asocia con un aumento en la probabilidad de sufrir dehiscencia de sutura. En concreto, el uso de ibuprofeno supone un aumento del riesgo de FA cercano al doble y el de diclofenaco de cinco veces más.

La asociación entre **radioterapia preoperatoria (RT)** y fuga anastomótica sigue en controversia (15,18,58). Algunos autores afirman que aumenta su riesgo (59–61). Sin

embargo, no hay que olvidar que su uso como terapia preoperatoria en el cáncer de recto mejora los resultados de tasas de recurrencia local, supervivencia general y la preservación del esfínter. Recientemente, han surgido dos estudios que analizan esta posible asociación en la intervención de cáncer de recto, concluyendo que la radioterapia no es un factor de riesgo independiente (9,62). Un estudio multicéntrico aleatorizado, con una muestra de 1350 pacientes intervenidos de adenocarcinoma de recto, no encontró diferencias entre las tasas de FA entre pacientes con RT preoperatoria sin adyuvancia y quimioradioterapia postoperatoria sin neoadyuvancia (63).

Con el uso de **quimioterápicos**, como el bevacizumab (anticuerpo monoclonales antifactor de crecimiento del endotelio vascular) para aumentar la supervivencia global en pacientes con cáncer de colon, han aparecido perforaciones intestinales debido a la isquemia secundaria que producen (64–66). Por este mismo mecanismo podría aumentar el riesgo de FA al utilizarlos de forma preoperatoria. En la literatura hallamos algunos casos que asocian el uso de Bevacizumab con complicaciones anastomóticas colorrectales tardías (66–68). Debido a este efecto secundario y aunque la evidencia científica es pobre, se recomienda que el tiempo de espera entre la finalización del tratamiento y la intervención quirúrgica electiva sea superior a 60 días (69).

### **2.3.2. Factores intra-operatorios**

Los factores intraoperatorios que se han relacionado con mayor probabilidad de dehiscencia anastomótica son una **duración de la cirugía mayor de 2-4 horas** (10,15,39,43,70), una pérdida hemática importante o la necesidad de transfusión perioperatoria (10,39,59), la sepsis intraoperatoria (39) y la isquemia tisular en la zona de anastomosis (71).

Recientes estudios han relacionado las **transfusiones de sangre** con complicaciones de las anastomosis colorrectales. Las transfusiones de sangre conducen a la depresión del sistema inmune, lo que aumenta el riesgo de complicaciones infecciosas postoperatorias y la incidencia de fístulas anastomóticas. Un análisis multivariante de factores de fuga anastomótica intestinal, mostró una mayor incidencia de dehiscencias en aquellos pacientes transfundidos frente a los que no las habían recibido, independientemente de la pérdida de sangre, hipotensión o hemoglobina

postoperatoria (8). Boccola *et al* (72) también encontró que la transfusión de sangre postoperatoria es un factor predictivo independiente para la fuga anastomótica.

Estudios recientes acerca de la implantación de escisión mesorrectal, han relacionado las anastomosis colorrectales distales y coloanales, con un mayor porcentaje de FA. Este tipo de estudios muestran que la dehiscencia de sutura es más frecuente cuanto **menor es la distancia entre la anastomosis y el margen anal** (9,11,18,39,53,73). Lopez-Kistner *et al* (74) mostraron un estudio de 819 pacientes intervenidos por cáncer rectal o de colon sigmoide y observaron una tasa de fuga anastomótica de 0,14%, 5,4% y de 8,4%, cuando la anastomosis se realizaba a más de 15cm, entre 10-15cm y a menos de 10 cm del margen anal, respectivamente. En el estudio retrospectivo llevado a cabo por Rullier, donde analizaron 272 resecciones anteriores de recto por cáncer rectal, hallaron que la probabilidad de FA era 6,5 veces más cuando la anastomosis se situaba a menos de 5cm del margen anal (18). Similares resultados obtuvieron Vignali *et al* cuando revisaron 1014 pacientes con anastomosis rectales (15).

A pesar de que el uso de la laparoscopia en el recto presenta dificultades en cuanto a la técnica (pelvis estrechas, el ángulo agudo para el corte adecuado de la pieza, la falta de sensibilidad táctil) varios estudios que la compararon con la cirugía abierta, no mostraron resultados de inferioridad en términos oncológicos, ni de FA (75–79). Actualmente los estudios no muestran una clara superioridad de la cirugía robótica comparada con la técnica laparoscópica, en cuestión de disminución de FA (80–83).

Se han propuesto varias innovaciones para reforzar la anastomosis y así, intentar reducir la tasa de fallo de sutura. Estas incluyen el uso de adhesivos tisulares, materiales bioabsorbentes y stents intraluminales. Ninguno ha mostrado eficacia clínica o ha entrado en la práctica rutinaria (84). Varias revisiones de la Cochrane y metaanálisis no han demostrado un beneficio de la anastomosis manual frente a la mecánica (85–89).

La cirugía de urgencia también se la ha considerado un factor de riesgo para la FA (37,42). La presencia de **peritonitis y/o obstrucción intestinal** aumenta su riesgo. Sin embargo, la anastomosis no está completamente contraindicada en la cirugía colorrectal de urgencia (90,91). El uso de un estoma derivativo, es una opción segura para la viabilidad de la anastomosis en presencia de peritonitis, en lugar de una colostomía terminal sin anastomosis (92–94). También se recomienda la realización de estoma derivativo en los pacientes con múltiples factores de riesgo (39,56). Aunque la confección de estoma de protección no disminuye la incidencia de FA (37,54,56), sí que

disminuye las consecuencias sépticas tras la aparición de la misma (30,56,62,73,95–98). Sin embargo, no podemos olvidar que el cierre de la ileostomía puede tener morbilidad significativa, como cuadros oclusivos, infecciones de heridas quirúrgicas (abscesos o celulitis periestomales), necrosis o estenosis de la anastomosis (99). Debido a esto, algunos autores han descrito recientemente la posibilidad de realización de ileostomías virtuales en pacientes sometidos a cirugía colorrectal con riesgo de FA, con el objetivo de evitar una nueva cirugía para restablecer su tránsito intestinal. Esta nueva técnica se basa en referenciar el asa de ileostomía en la pared abdominal y solo exteriorizarla en caso de que se demostrara la dehiscencia anastomótica (100–102). Aun no existe suficiente evidencia científica para determinar sus comorbilidades y la utilidad de esta estrategia. Por lo tanto, su realización debe individualizarse acorde con el riesgo que presente cada paciente. En la actualidad existen varios scores que miden la probabilidad de desarrollar FA y se describe en el siguiente capítulo.

Por otro lado, la **identificación del cirujano** como un factor de riesgo de FA independiente, también ha sido evaluada en distintos estudios. Existe variabilidad entre ellos, describiendo un porcentaje de riesgo entre un 0% hasta un 30% (103,104). También se ha descrito una variabilidad importante entre los cirujanos colorrectales y los no especializados (14). Algunos autores afirman que la especialización del cirujano disminuye la dehiscencia anastomótica y la morbimortalidad postoperatoria, por otro lado, mejora la tasa de resecabilidad y de cirugía preservadora de esfínteres (14,21,113–120,121,122). Además, estudios realizados en centros hospitalarios con diferente volúmenes de pacientes, han demostrado que la centralización y la especialización en coloproctología mejora la calidad de la cirugía colorrectal, sobretodo en el cáncer de recto, disminuyendo la tasa de complicaciones y mejorando la supervivencia global (20,115). Esto se traduciría en un mayor volumen de pacientes intervenidos por el mismo cirujano, concluyendo que a mayor número de intervenciones se consigue un menor índice de FA, mortalidad y una mayor supervivencia libre de enfermedad a los 5 años (20,21,108,109,116–119).

La importancia clínica del drenaje profiláctico en la cirugía colorrectal ha sido discutible durante años con respecto a su papel en la prevención y detección de fuga anastomótica. En las **anastomosis intraperitoneales**, a diferencia de las colorrectales extraperitoneales (120), el uso de drenaje no ha demostrado ningún efecto beneficioso en su profilaxis (reducción de fuga anastomótica, reducción de sus síntomas o gravedad de sus complicaciones) (12,121–124). Sin embargo, otros estudios mostraron que el

drenaje pélvico se asoció significativamente con una menor tasa de dehiscencia de sutura tras la cirugía de cáncer de recto (73,125). También hay controversia a la hora de afirmar si el drenaje ayuda a la detección de la FA o no. En el estudio realizado por Rondelli *et al* (120) concluyen que el drenaje pélvico tiene un efecto positivo en su detección cuando se basa en los estudios retrospectivos, no hallando esta diferencia en los prospectivos. En cambio, el ensayo multicéntrico aleatorizado realizado en Francia por Quentin Denost *et al* (126) no hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la incidencia de sepsis pélvica y morbilidad postoperatoria, entre los pacientes intervenidos por cáncer rectal con drenaje y sin él. A pesar de los resultados hallados en la literatura científica, la utilización de drenaje intrabdominal profiláctico, continúa siendo una práctica habitual como refleja el estudio multicéntrico prospectivo ANACO (40).

Tampoco se ha demostrado que la preparación mecánica intestinal disminuya el riesgo de FA en la cirugía colorrectal (13,127–132). Sin embargo, aún no existe suficiente evidencia científica para apoyar o rechazar su uso en aquellos pacientes sometidos a resección anterior baja de recto.

#### **2.4. Scores para la predicción del riesgo de fuga anastomótica.**

Aunque hay muchos artículos en la literatura que intentan identificar los factores de riesgo de FA, no existe un consenso sobre ellos y esto dificulta la cuantificación del riesgo individual de cada paciente, lo que es muy importante a la hora de decidir qué paciente se podría beneficiar de la confección de un estoma de protección o en cuales no estaría indicada la realización de una anastomosis. Para intentar cuantificar el riesgo de FA de un paciente y predecir la posible morbi-mortalidad se han creado unos sistemas de puntuación.

En 2002 Alves *et al* (59) presentaron un estudio multivariante que demostraba que la leucocitosis preoperatoria, la sepsis, la dificultad durante la realización de la anastomosis, la anastomosis tipo colo-cólica y la transfusión postoperatoria, eran factores independientes de FA. El riesgo de desarrollar FA se incrementaba del 12% al 30% si uno de estos factores estaba presente, al 38% si se asociaban dos factores y al 50% con tres factores (59).

En 2011 Dekker *et al* propuso un sistema de puntuación, basado en la revisión de la literatura y opinión de expertos, que estratificaba el riesgo de FA tras la resección del colon izquierdo o recto. Este score incluía 11 variables: edad, sexo, ASA, índice de masa corporal, tabaquismo-alcohol-esteroides, neoadyuvancia, cirugía urgente, distancia de la anastomosis al margen anal, procedimientos adicionales, pérdidas sanguíneas y duración de la intervención, y fue validado con una base retrospectiva (133). Observaron que los pacientes que habían presentado una FA presentaban una media de score mayor que aquellos que no la desarrollaron. Una puntuación de 11 predecía un riesgo de desarrollar FA del 3%, desde su punto de vista, un valor mayor, indicaba que se debía realizar un estoma derivativo.

El estudio prospectivo ANACO propuso un nomograma para determinar el riesgo de FA tras resección oncológica de colon (40). En su estudio concluyen que el estado nutricional preoperatorio (obesidad), sexo masculino, tratamiento anticoagulante crónico, complicaciones intraoperatorias y el número de camas hospitalarias son factores de riesgo independientes para la dehiscencia anastomótica tras resección de colon por cáncer.

En 2015 Rojas-Machado *et al* (135) elaboraron un nuevo score para predecir el riesgo de desarrollar fallo de sutura en pacientes sometidos a cirugía de cáncer colorrectal, llamado PROCOLE. Es un score derivado de un metaanálisis, que ha evaluado los factores de riesgo de fuga anastomótica, 28 variables en total, incluyendo factores dependientes del cirujano, testado con una cohorte retrospectiva. Establece un punto de corte de 4.83 para recomendar la realización de un estoma de protección.

También se han intentado desarrollar escalas de vigilancia postoperatoria basándose en los síntomas clínicos y parámetro de laboratorio con la finalidad de diagnosticar de forma temprana la FA. El sistema de puntuación *The Dutch Leakage Score*, da diferentes puntos a síntomas clínicos y parámetros de laboratorio consiguiendo una puntuación final. Dulk *et al* (136) demostraron que tenían más probabilidad de desarrollar FA aquellos pacientes que conseguían una mayor puntuación y, por tanto, precisaban de pruebas de imagen para confirmarla.

## **2.5. Métodos de predicción peri-operatorios de fuga anastomótica**

Para que la anastomosis colorrectal tenga una cicatrización correcta y disminuya el riesgo de FA, los cabos deben estar bien vascularizados y la anastomosis no debe



quedar a tensión. Dos de los requisitos más importantes en la confección de la anastomosis intestinales son lograr su integridad mecánica y mantener la viabilidad de la pared intestinal. La alteración de cualquier de estos dos factores puede aumentar el riesgo de fallo en la correcta cicatrización de la anastomosis. La sutura no debe quedar ni demasiado apretada, cosa que podría favorecer isquemia tisular (14), ni muy laxa porque podría haber fugas de material luminal a través de ella.

**2.5.1.** Los métodos utilizados para controlar la **integridad mecánica de la sutura**, sobretodo si son anastomosis colorrectales, son:

- Test de estanqueidad: La comprobación intraoperatoria de la estanqueidad de la sutura mediante la instilación de suero fisiológico en la pelvis e insuflando aire por vía endoanal, parece ser eficaz para disminuir el número de fugas, al permitir reparar intraoperatoriamente la FA (15,137,138). Es un test sencillo, rápido y económico y confiere poco o ningún riesgo. Se ha demostrado que con su utilización disminuyen las fugas anastomóticas clínicas y radiológicas. Beard *et al* (139) demostraron una reducción del 14% al 4% en la fuga anastomótica clínica postoperatoria y del 29% al 11% en la fuga radiológica con la prueba de fuga de aire intraoperatoria. Otros estudios mostraron resultados similares (140).

- Análisis de los rodetes anastomóticos. Se ha visto asociación entre la obtención de rodetes incompletos después de realización de una anastomosis con grapadora circular y FA (141).

- Endoscopia. La endoscopia intra o perioperatoria permite evaluar directamente la integridad de la anastomosis y localizar el punto exacto de la FA. También permite diagnosticar otros problemas como la insuficiencia vascular, el sangrado de la línea de sutura, la lesión iatrogénica de la pared intestinal, los márgenes tumorales y descartar la existencia de pólipos distales a la línea de sección. Además se le considera como test de estanqueidad. Sin embargo, no existen estudios que confirmen su superioridad sobre el test aéreo (142).

Li *et al* en 2009 realizaron un estudio en el que valoraban el uso rutinario de endoscopia intraoperatoria para el diagnóstico de complicaciones anastomóticas precoces tras cirugía electiva laparoscópica colorrectal. Concluyeron que su

utilización no aumentaba las complicaciones perioperatorias y observaban una menor tasa de complicaciones anastomóticas en el grupo en el que se realizó la endoscopia de forma rutinaria. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas debido a la metodología y el tamaño de la muestra (143). Dos estudios adicionales han corroborado los beneficios potenciales de la endoscopia intraoperatoria, pero nuevamente los tamaños de muestra fueron demasiado pequeños para extraer conclusiones positivas (144,145).

Sarath *et al* (146) realizaron una clasificación endoscópica de la mucosa de alrededor de la anastomosis colorrectal en 3 grados, dependiendo de la existencia y extensión de congestión y/o isquemia. Observaron que el grado 2 y 3 se relacionaron con una mayor probabilidad de desarrollar FA. Concluyeron que los pacientes con estos grados debían de eliminar la anastomosis y rehacerla.

Recientemente Flor *et al* (147) han objetivado que la endoscopia al 3 y 5° DPO permite detectar la fuga anastomótica con una sensibilidad (S) y especificidad (E) del 56% y 100%, respectivamente. Afirman que la endoscopia temprana evita el desarrollo de síntomas clínicos de sepsis y permite la realización de ileostomía reduciendo así la morbilidad adicional.

### **2.5.2. Perfusión y oxigenación de la zona anastomótica.**

Otro aspecto fundamental para la correcta cicatrización de la anastomosis es la buena oxigenación y perfusión de la misma. Tras la sección de la pared intestinal se desencadena una vasoconstricción hemostática y posteriormente una vasodilatación permitiendo una mayor permeabilidad de los vasos, produciéndose edema y turgencia de los cabos intestinales de la futura anastomosis. Si los puntos de la sutura están muy tensos podrían estrangular este tejido que se encuentra en una fase más turgente y, por lo tanto, inducir necrosis isquémica de la anastomosis (148), en cambio un anudado poco apretado podría llevar al filtrado de material fecal entre los puntos hacia la cavidad abdominal.

El proceso de cicatrización sigue un patrón básico en todos los tejidos del organismo pasando de la fase catabólica, a la anabólica y finalizando, con la de maduración definitiva del colágeno (148,149). La submucosa, gracias a su riqueza en fibras de colágeno, es la capa intestinal que proporciona al tracto gastrointestinal la mayor parte de su resistencia a la tracción, desempeñando un papel fundamental en el

anclaje de las suturas que sujetan unidos los bordes intestinales de las anastomosis, capaz de soportar los puntos de sutura. Durante la cicatrización también es esencial el aporte de oxígeno a los cabos intestinales, ya que es un requisito fundamental para la hidroxilación de lisina y prolina durante la formación de colágeno.

Inicialmente tras la confección de la anastomosis, la cantidad de colágeno disminuye un 40%, por lo que la integridad de la misma depende principalmente de los puentes de fibrina entre los cabos intestinales y la propia sutura. Entre el cuarto y séptimo día, la cantidad de colágeno y la resistencia a la ruptura se incrementa logarítmicamente. Desde el séptimo y decimocuarto día postoperatorio, aumenta gradualmente la resistencia, produciéndose la unión definitiva de la anastomosis.

Por tanto, un factor importante para la correcta cicatrización de la anastomosis es el adecuado aporte de oxígeno a los cabos intestinales. La correcta oxigenación depende del volumen sanguíneo, la función cardiopulmonar y la perfusión tisular local. Estados de bajo flujo, como la hipovolemia, sepsis o insuficiencia cardíaca en el postoperatorio, pueden disminuir la presión tisular de oxígeno afectando negativamente la cicatrización anastomótica y contribuir a la FA (150–152).

Gilmour, en el año 1980 demostró en un modelo animal, que la pérdida del 10% del volumen sanguíneo total apenas afecta a la presión sanguínea o la frecuencia cardíaca, mientras que sí altera significativamente el flujo colónico y el aporte de oxígeno que disminuyen un 28% y 29%, respectivamente (153). Este menor aporte de oxígeno a nivel tisular, puede empeorar el proceso de cicatrización. Por ello, es fundamental mantener estables el gasto cardíaco y el volumen sanguíneo durante el postoperatorio.. Sin embargo, numerosos estudios han comprobado que en el tubo digestivo existe el llamado fenómeno de autorregulación, que consiste en mantener un flujo sanguíneo relativamente constante, frente a los cambios de la presión de perfusión (154,155).

Algunas de las herramientas para valorar la perfusión y oxigenación de la anastomosis, se detallan a continuación:

- La oximetría/capnometría de superficie y pulsioximetría son métodos indirectos que miden la perfusión local de un órgano. En un estudio experimental Locke *et al* (156) utilizaron la oximetría de superficie en perros y observó que las anastomosis con presiones parciales de oxígeno superiores al 50% de su valor inicial no desarrollaban FA, en cambio cuando se objetivaba una caída por debajo del 30% de la inicial, se producía la necrosis de la anastomosis y si se encontraba entre el 30% y el

50%, fallaban un tercio de las suturas. En otro estudio, Shandall *et al* (157) observaron que las anastomosis cólicas en conejos, realizadas con una tensión parcial de oxígeno mayor de 55 milímetros de mercurio (mmHg) cicatrizaban correctamente, pero si disminuían a una tensión de 25 mmHg todas las anastomosis fallaban.

- La fotopletismografía también ha sido utilizada como método de valoración de la vascularización parietal digestiva. Es un método que registra de manera no invasiva las variaciones de volumen sanguíneo causado por la presión de pulso, detectado mediante los cambios en la absorción de la luz infrarroja. Se trata de un método con alta sensibilidad y especificidad, que permite una evaluación continua y repetible, pero con el inconveniente de ser un método cualitativo al expresar los valores de forma relativa a otra área del tubo digestivo. Este método inocuo y sencillo ha demostrado ser más fiable que la ultrasonografía doppler en la predicción experimental de FA (158,159).

- La ultrasonografía doppler valora el flujo parietal digestivo intraoperatoriamente. Es un método reproducible e incruento y aunque su especificidad es baja, tiene una alta sensibilidad a la hora de valorar la viabilidad de las anastomosis digestivas.

- Flujometría doppler con láser se ha utilizado para medir el flujo sanguíneo de la mucosa intestinal, valorar las anastomosis colorrectales (160) y predecir el riesgo de FA (161). Este método emite una luz láser a través de una sonda sobre la mucosa intestinal, cuando entra en contacto con la corriente sanguínea es dispersado por los millones de eritrocitos en movimiento, y en consecuencia, experimenta la llamada desviación doppler, que es proporcional a la velocidad del flujo sanguíneo. Aunque este método produce un registro continuo de la microcirculación transmural y puede utilizarse de forma intraoperatoria, sus medidas no son cuantitativa y sus unidades son arbitrarias y relativas.

- La tonometría intestinal es una técnica que determina de manera indirecta la perfusión gastrointestinal (162). Su principio básico consiste en medir la presión de dióxido de carbono (PCO<sub>2</sub>) del aire que hay en una sonda colocada en el interior de una víscera hueca, asumiendo que dicho valor equivale a la presión regional de CO<sub>2</sub>.

Con ella se puede calcular el pH intramucoso del tubo digestivo aplicando la ecuación de Henderson-Hasselbach. El valor normal de pH intramucoso depende de la localización en el tubo digestivo, siendo valores de corte en el colon entre 7 y 7,30 (163–168), mientras que a nivel gástrico valores inferiores a 7,30 se consideran claramente bajos (169,170).

La tonometría intestinal ha sido utilizado para medir la isquemia intestinal, ya que ésta lleva a hipoxia celular, metabolismo anaeróbico y acidosis, disminuyendo así el pH intramucoso. Midiendo la pH se puede valorar la oxigenación intestinal, determinante en la cicatrización tisular (171) y, por lo tanto, el pH se puede considerar una variable pronóstico independiente en el desarrollo de FA (171–177).

En un estudio clínico prospectivo sobre 90 anastomosis colorrectales, Millán *et al* (177), objetivaron que un descenso del pH intramucoso inferior de 7,28 durante las primeras 24 horas postoperatorias, aumentaba 22 veces el riesgo de dehiscencia de sutura. En la misma línea de trabajo, un estudio aleatorizado demostró, mediante tonometría, una mejoría relativa de la hipoperfusión anastomótica cuando se aplicaba a los pacientes intervenidos oxígeno al 80% durante la cirugía y en las primeras 6 horas del postoperatorio (178).

- Verde indocianina (ICG). La angiografía de fluorescencia intraoperatoria se ha introducido recientemente como un método de evaluación en tiempo real de la perfusión anastomótica y la evidencia preliminar sugiere que podría reducir el riesgo de FA.

Se ha demostrado que es una herramienta precisa para evaluar la perfusión, ayudando en la toma de decisión en cirugía hepatobiliar, cardiotorácica, tracto digestivo superior, trasplante y cirugía plástica (179–185).

Actualmente está en auge la utilización de verde de indocianina para valorar intraoperatoriamente la perfusión vascular de los cabos anastomóticos en la cirugía colorrectal.

El ICG una vez inyectado en el sistema vascular, a través de una vía intravenosa, se une a las proteínas plasmáticas. Gracias a la capacidad de este material de volverse fluorescente cuando se ilumina con luz casi infrarroja, se trazan las arterias, los capilares y las venas, permitiendo evaluar la perfusión de la pared intestinal (186).

Hasta la fecha ha habido varios autores que han demostrado el beneficio de la utilización de la angiografía por fluorescencia en la cirugía colorrectal. Algunas series

prospectivas han evidenciado su utilidad para decidir la mejor localización para la realización de la anastomosis (179).

Kudszus *et al* (180) demostraron una reducción estadísticamente significativa de reintervenciones por fuga anastomótica en el grupo donde se utilizó intraoperatoriamente la angiografía por fluorescencia.

Estos hallazgos coinciden con los de Jafari *et al* (179) que demostraron un cambio del 19% en el punto de transección usando la angiografía de fluorescencia comparado con la utilización de luz visible o blanca durante las resecciones rectales robóticas.

Métodos clásicos como el sangrado activo de los cabos de la anastomosis, el pulso palpable en el mesenterio y la decoloración intestinal al seccionar el meso intestinal, no son objetivos y pueden no ser viables en una resección laparoscópica del colon por la falta de sensación táctil y el cambio en las señales visuales.

Aun queda por determinar la dosis de ICG necesaria para una buena evaluación, la medición objetiva de la intensidad de señal que debería aceptarse como correcta, el tiempo que deben esperar los cirujanos hasta identificar la señal máxima de luz como aceptable, ya que la evaluación de las imágenes actualmente dependen de una evaluación subjetiva del cirujano. Otras variables que se deberían tener en cuenta son: las variaciones de intensidad relativas a los movimientos respiratorios, la distancia entre la cámara y los intestinos, la calidad del cable para la transmisión de la luz, el índice de masa corporal (o cualquier otra medida de obesidad) sobre la intensidad de la imagen, cantidad de luz ambiental cuando la medición se realiza fuera del abdomen, evaluación de la perfusión de los cabos en su posición definitiva (para asegurarse que la perfusión no cambia debido a cualquier tensión)(186).

No obstante, a pesar de las limitaciones, se trata de un método seguro, reproducible, simple y rentable, para evaluar la perfusión colónica y anastomótica.

## **2.6. Diagnóstico precoz de dehiscencia de sutura**

### **2.6.1. Manifestaciones clínicas y pruebas de imagen**

El diagnóstico precoz, cuando la FA se produce, es importante para minimizar la morbilidad y mortalidad (33,187). A pesar de una intensa vigilancia, su diagnóstico clínico es a menudo difícil y suele confirmarse algunos días después de producirse. En la literatura el período de diagnóstico oscila entre el 3° y 45° días tras la cirugía (16,33) Entre las causas frecuentes de su diagnóstico tardío están los falsos negativos de los

métodos de imagen (188) y la confusión diagnóstica con complicaciones cardíacas (189).

Nicksa *et al* (190) documentaron un porcentaje de falsos negativos del 52% para la tomografía computarizada (TC) con contraste oral, intravenoso y rectal y del 17% para el enema con contraste.

Doeksen *et al* (188) realizaron un análisis retrospectivo de 289 pacientes a los que se les realizó anastomosis colorrectal, 36 de los cuales desarrollaron FA. Las manifestaciones clínicas más tempranas observadas tras la fuga anastomótica fueron una temperatura mayor a 38°C (67%), retraso en el vaciamiento gástrico, taquicardia superior a 100 latidos por minuto (61%). La primera alteración analítica que hallaron fue la elevación de los leucocitos. El período transcurrido entre la primera manifestación clínica y la reintervención fue de 3,5 +- 5,7 días. La revisión realizada por Sutton *et al* (189) también describió un retraso medio en la re-laparotomía de 4 días con un rango de 0 a 11 días. Estos autores afirman que la FA se puede confundir con complicaciones cardíacas, en su serie dicha confusión fue del 59%. Las siguientes manifestaciones clínicas que observaron tras dehiscencia anastomótica fueron signos de irritación peritoneal en el 32% e íleo paralítico en el 5% de los pacientes.

Otra serie retrospectiva de 1421 pacientes sometidos a cirugía y anastomosis colorrectal revisada por Khanet *et al* (191) objetivó que la media de tiempo para el diagnóstico de FA era de 7 días con un rango de 3-29 DPO. El 15% de ellas se diagnosticaron únicamente con las manifestaciones clínicas, mientras que en el resto fue necesario la utilización de técnicas de imagen complementarias.

Las pruebas de imagen más empleadas para el diagnóstico de FA son el enema con contraste hidrosoluble y la TC con contraste rectal, asociadas o no, a contraste intravenoso y oral. No hay consenso a la hora de afirmar qué técnica es mejor y cual emplear en un primer momento. Ambas presentan una exactitud diagnóstica muy variable (187,192).

La TC ofrece una exactitud diagnóstica, para detectar fallo de sutura, entre el 65 y el 89%. También es capaz de identificar hematomas, abscesos intrabdominales y perianastomóticos que pueden ser consecuencia de una FA, además puede identificar otros hallazgos como neumoperitoneo o líquido libre intrabdominal, que pueden ser signos indirectos de FA (193,194).

El enema con contraste hidrosoluble se utiliza como técnica diagnóstica de FA desde hace más de 30 años, con una sensibilidad y especificidad del 20% y el 85%, respectivamente. Akyol *et al* objetivaron una especificidad similar y una sensibilidad mayor ( 52,2%). Esta gran variabilidad puede deberse a las distintas localización de la FA, la técnica con la que se aplicó el contraste y el momento del estudio (195–197).

Actualmente no existe consenso respecto qué técnica hay que realizar ante una sospecha de FA. Alves *et al* (187) tras analizar de forma retrospectiva 39 pacientes con FA concluye que la primera técnica de imagen a realizar ante la sospecha de FA debe ser la TC. En cambio, Nicksa *et al* (190) analizaron una serie de 36 pacientes con FA y concluyen que el enema con contraste hidrosoluble es superior a la TC para diagnosticar las FA distales. Definen anastomosis distal aquella realizada tras hemicolectomía izquierda, sigmoidectomía, resección anterior de recto, colectomía total y al cierre de ileostomía en un paciente portador de reservorio ileoanal. Por el contrario, no encuentra diferencias cuando la FA se ocasiona en anastomosis proximales (tras la realización de hemicolectomía derecha o tras una resección ileo-cólica).

Sin embargo, no hay conformidad sobre cuál es la mejor modalidad de diagnóstico por imágenes para la fuga de anastomosis. Tanto la TC como el enema con contraste hidrosoluble varían ampliamente en sensibilidad y especificidad, por la variabilidad en la presentación de fugas radiológicas y la dependencia de la experiencia del radiólogo, el tiempo de estudio, la calidad de la técnica radiológica y las diferencias en el diseño del estudio y la definición de fuga anastomótica. Estas dos pruebas de imagen tienen sus ventajas y limitaciones relativas y una combinación de ambas puede tener algún beneficio adicional, dependiendo de la situación clínica, aunque hasta ahora esto no ha sido probado.

En los últimos años algunos grupos utilizan la endoscopia postoperatoria para evaluar las anastomosis intestinales (198). En el campo de la cirugía colorrectal existen pocos datos sobre su eficacia a la hora de diagnosticar tempranamente una FA. Algunos cirujanos la recomiendan intraoperatoriamente argumentando que les permite la visualización directa con el test hidroaéreo para detectar defectos anastomóticos, hemorragia anastomótica y lesiones inadvertidas de la pared intestinal cerca de la anastomosis. Señalan que si estos problemas pueden identificarse durante el acto quirúrgico podrían resolverse durante la intervención, evitando su aparición postoperatoria (143,144). Sin embargo, la evidencia existente es escasa.



Recientemente se ha propuesto la utilización rutinaria de endoscopia postoperatoria temprana como guía para el manejo posterior de pacientes con anastomosis colorrectal de riesgo e ileostomía virtual. Concluyen que la combinación de ambas técnicas (endoscopia e ileostomía virtual) podrían evitar estomas innecesarios y revelar las dehiscencias anastomóticas antes del inicio de los síntomas sépticos (147).

## **2.6.2. Marcadores biológicos de fuga anastomótica**

Hoy en día existe un interés creciente en el hallazgo de un biomarcador que sea capaz de detectar precozmente la FA (199). Un marcador biológico se define como aquel parámetro que se puede medir de forma objetiva y que es indicador de un proceso fisiológico, patológico o una respuesta farmacológica a una estrategia terapéutica (200). Un biomarcador ayudaría a objetivar el inicio del proceso de fallo de sutura y, por tanto, su diagnóstico precoz, disminuyendo el intervalo desde su instauración y la aparición de manifestaciones clínicas.

Durante el desarrollo de una infección bacteriana en el huésped se activan una serie de cascadas de activación de mecanismos inmunes, en los cuales están implicados numerosos mediadores inflamatorios. Por esta razón, se ha sugerido que el estudio de estos parámetros podría objetivar la presencia de infección y su severidad.

También se han estudiado el papel de los reactantes de fase aguda durante el postoperatorio precoz, para observar sus variaciones ante cualquier complicación en el postoperatorio (201,202).

El biomarcador de infección ideal sería aquel capaz de detectar la presencia de infección en el paciente, con mínima o sin respuesta clínica, y lo suficientemente específico, para diferenciar la infección de otros estímulos que pueden inducir un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). Además, debería aparecer precozmente en el transcurso de la infección, que pudiera medirse de forma rápida y debería tener un significado pronóstico.

### **2.6.2.1. Marcadores en líquido peritoneal**

Se han estudiado marcadores presentes en el líquido peritoneal relacionados con la FA. Éstos se pueden analizar en fluidos de drenajes intrabdominales perianastomóticos. Komen *et al* (199) los clasificaron en cuatro grupos: marcadores inmunológicos,

microbiológicos, de reparación tisular y de isquemia. La determinación de estos biomarcadores está dificultado debido a que el uso profiláctico de drenajes en la cirugía colorrectal se ha vuelto menos popular en los últimos años (203).

- **Parámetros inmunológicos:**

Tras la agresión quirúrgica se produce un estado generalizado de inmunodepresión. Las citoquinas como la interleukina (IL) 1, la IL-6 y el factor de necrosis tumoral (FNT) son los mayores mediadores de la fase aguda e inmune relacionados con el trauma quirúrgico. Sus niveles han sido aceptados como marcadores de agresión tisular tras la cirugía, ya que sus niveles postoperatorios se correlacionan con la magnitud de la intervención y la presencia de complicaciones (204,205). Por ejemplo, Leung KL *et al* (206) observaron un incremento sistémico de las IL-1 e IL-6 a las dos horas de la cirugía en pacientes intervenidos de recto-sigmoidectomía por carcinoma, observando una menor elevación de estos parámetros en aquellos pacientes intervenido por laparoscopia.

Recientemente Jie-Quiong *et al* (207), han relacionado la elevación durante el 1º DPO de IL-6, 8 y 10 con la predicción de fuga de anastomosis gastroesofágica tras esofagectomía.

Durante las primeras horas tras la cirugía abdominal se observa una elevación de estas citoquinas en el líquido peritoneal, superior al sistémico, como respuesta inflamatoria postoperatoria (208). En los pacientes sin complicaciones se objetiva una normalización de estos parámetros tras las primeras 24 horas.

Varios estudios han hallado una correlación entre la elevación de las IL-1, 6 y el FNT-alfa en el fluido peritoneal y las complicaciones postoperatorias, aunque la mayoría de ellos, presentan muestras pequeñas y metodología muy heterogénea (209–212). Actualmente, todavía es dudosa su utilidad en el diagnóstico precoz de la dehiscencia de sutura. Herwing *et al* (213), Ugras *et al* (214) Matthiesen *et al* (215) y Fouda *et al* (216) hallaron un incremento significativo de IL-6 y FNTa en el líquido peritoneal en las primeras 24 horas y de IL-10 en el tercer día postoperatorio, en los pacientes que presentaron FA tras cirugía colorrectal. Resultados similares hallaron Sparreboom *et al* (217) en su metaanálisis, concluyendo que los niveles peritoneales de IL-6 eran significativamente más altos en los pacientes que desarrollaron fallo de sutura en cirugía colorrectal en los DPO 1º, 2º y 3º. También hallaron diferencias

estadísticamente significativas cuando analizaron los niveles de TNF peritoneales en los días postoperatorios 3°, 4° y 5°.

Sin embargo, Bertram *et al* (218) no objetivó estas diferencias en su serie de 22 pacientes, concluyendo que ni la IL-6 ni el FNTa son útiles en el diagnóstico de FA.

- **Parámetros de reparación tisular:**

Entre los biomarcadores de reparación tisular encontramos las metaloproteinasas de la matriz (MMP). La regeneración tisular y la reparación de heridas dependen de un equilibrio entre proteinasas e inhibidores tisulares endógenos de metaloproteinasas (TIMP). Las MMP son un grupo de endopeptidasas dependientes de zinc que regulan la integridad y la composición de la matriz extracelular. Se ha observado, en anastomosis intestinales en ratas, que al inhibir la actividad de las MMP se mejoran los parámetros de cicatrización como la presión de ruptura, se consigue una mayor red de colágeno en el sitio de la anastomosis y una capa estructural mejor conservada (219,220).

Para obtener un mayor conocimiento del papel de las MMP, en la fase posterior a la cirugía colorrectal oncológica, Baker *et al* (209,221) determinaron los perfiles diarios de las MMP y sus inhibidores en el líquido peritoneal. Observaron una correlación positiva entre el hallazgo de determinadas MMP en el líquido peritoneal y de complicaciones intrabdominales postoperatorias. Pasternak *et al* (222) observaron un aumento significativo en el líquido peritoneal de las metaloproteinasas 8 y 9 de la matriz en los pacientes que desarrollaron fuga anastomótica. Aunque estos estudios sugirieron que la determinación de niveles de MMP en tejido o fluido peritoneal podría servir como un biomarcador para dehiscenci anastomótica, el pequeño tamaño muestral y la falta de definición de las complicaciones postoperatorias, son una limitación importante. Así, la utilidad clínica de este biomarcador está por confirmar con nuevos estudios (199). Por otro lado, Kostic *et al* (223) no hallaron una diferencia significativa de MMP-9 entre los pacientes sin complicaciones y con desarrollo de FA.

- **Parámetros de isquemia:**

La isquemia del intestino o, más concretamente, de la anastomosis intestinal, se considera perjudicial para su curación y aumenta el riesgo de FA (148,177). Cuando ocurre la isquemia de cualquier tejido el metabolismo aeróbico, presente en el tejido sano, se convierte en anaeróbico. Como consecuencia los niveles de lactato aumentan,

acumulándose dióxido de carbono y disminuyendo el pH. Este incremento del lactato peritoneal, determinado con microdiálisis, ha sido propuesto como marcador de isquemia intestinal en unos pocos estudios clínicos y experimentales (215,224–226). Sin embargo, las mediciones postoperatorias in situ, son difíciles e incómodas para el paciente y, por lo tanto, no son ideales para la práctica quirúrgica de rutina.

También han sido propuestos como predictores de FA: bajos niveles de pH (<7.1), la concentración de oxígeno, el incremento de CO<sub>2</sub> y de lactato en el líquido peritoneal. Simmen *et al* (227) objetivó que la especificidad de estas determinaciones mostraban una sensibilidad a partir del segundo día postoperatorio mayor del 94%. Millan *et al* (177) demostraron una disminución significativa del pH a las 24 h en pacientes que desarrollaron una fuga anastomótica colorrectal. Resultados similares hallaron Yang *et al* (228) concluyendo en su estudio que un pH con un valor de 6,98 en el 3° DPO presentaba una S del 98% y E del 94,7% para predecir el desarrollo de FA. Daams F *et al* (229) compararon los niveles de lactato, piruvato, glucosa y glicerol intraperitoneales medidos mediante catéter de microdiálisis cada 4 horas durante los 5 días postoperatorios en pacientes intervenidos de carcinoma colon descendente y rectal. Hallaron unos niveles de lactato significativamente mayores en aquellos pacientes que desarrollaron FA.

- **Parámetros microbiológicos:**

La determinación de parámetros microbiológicos en el líquido peritoneal podría ser otra alternativa de biomarcador relacionado con FA.

Durante la resección colorrectal, puede producirse salida de contenido intestinal, lo que lleva a la contaminación de la cavidad abdominal por microorganismos. En el curso postoperatorio, sin complicaciones, esto será eliminado por el sistema inmune; sin embargo, cuando aparece fallo de sutura, las bacterias entran en la cavidad abdominal y la evaluación cualitativa y cuantitativa de la carga bacteriana intraperitoneal podría, por lo tanto, ser una herramienta de diagnóstico para FA en una fase temprana. En este sentido, se estudió el valor diagnóstico de lipopolisacáridos, provenientes de la pared externa de bacterias gramnegativas propias del tubo digestivo, en el líquido peritoneal.

Junger *et al* (230) midieron liposacáridos en el líquido de drenaje peritoneal de 22 pacientes después de la resección colónica y mostraron niveles significativamente mayores en el 1° y 3° DPO, en los tres pacientes que desarrollaron una fuga

anastomótica, sin embargo, la muestra de pacientes era demasiado pequeña como para permitir extraer conclusiones claras. En la misma línea de estudio. Fouda *et al* (216) investigaron la posible relación entre la colonización bacteriana intraperitoneal y el nivel de citoquinas en el período postoperatorio temprano, pensando que podrían servir como indicadores de predicción de FA. Su estudio concluyó que en pacientes con dehiscencia de anastomosis presentaban niveles estadísticamente significativos de *Escherichia coli*, *Klebsiella* y *Pseudomonas* en el 1º, 3º y 5º DPO. De manera similar, Komen *et al* (231) aislaron niveles significativos de *Enterococcus faecalis* y *Escherichia coli* en el 1º y 3º DPO en pacientes con FA. Mostraron que el aumento de los niveles de *Enterococcus faecalis* en el 1º y 3º DPO daban una sensibilidad y especificidad de 92,9% y 70,9%, respectivamente, con un valor predictivo positivo (VPP) del 30,2% y un valor predictivo negativo (VPN) del 98,7%.

#### **2.6.2.2. Marcadores hemáticos**

- **Proteína C reactiva**

Se ha estudiado el papel de los reactantes de fase aguda durante el postoperatorio para el diagnóstico de complicaciones, especialmente la dehiscencia anastomótica, de forma precoz y fiable.

La proteína C reactiva es una proteína plasmática circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación y desempeña un papel importante en la inmunidad innata, como un sistema de defensa temprano contra infecciones, ya que al unirse a células próximas a la muerte o algunos tipos de bacterias, activan el sistema del complemento y la fagocitosis (232). Es sintetizada por los hepatocitos en respuesta a la elevación plasmática de IL-6, a procesos que causan daño tisular, infección, inflamación o neoplasias malignas. También es sintetizada por los adipocitos (233).

Cuando se instaura un proceso inflamatorio, los niveles de PCR se elevan durante las 6 horas posteriores, alcanzando el pico máximo en las 24-72 horas siguientes, pero al resolverse el proceso inflamatorio sus niveles disminuyen rápidamente (234). La PCR tiene una semivida en suero casi constante, de aproximadamente 19 horas. Por lo tanto, la concentración sérica de PCR está determinada por su tasa de síntesis y refleja la intensidad del estímulo para las respuestas inflamatorias agudas (235).

Otros trastornos por los que se puede elevar la PCR son: el hábito tabáquico, la obesidad, la osteo-artrosis degenerativa, la edad avanzada, quemaduras, estrés

postraumático, alteraciones emocionales y del ciclo menstrual. Tras una intervención quirúrgica, sin complicaciones, se observa en el primer día postoperatorio un aumento de la concentración de la PCR, tras el cese de respuesta inflamatoria ésta desciende rápidamente (236).

La elevación de la PCR se ha relacionado con el grado de severidad de la pancreatitis (237,238), la peritonitis secundaria (239), el riesgo cardiovascular (239) y como factor de supervivencia tras resecciones de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal (240). También se ha asociado con complicaciones postoperatorias como infecciones en resecciones esofágicas y pancreáticas (241,242).

En un meta-análisis realizado recientemente se objetivó una elevación de los niveles de PCR después de la cirugía, que se normalizaban entre el 2º y 3º día postoperatorio en los sujetos que no desarrollaban complicaciones. El meta-análisis determinó que la PCR presenta alto valor en el pronóstico y diagnóstico de infección post-quirúrgica. Sin embargo, incluye diferentes especialidades quirúrgicas y no hace referencia a complicaciones infecciosas intrabdominales, ni nombra la FA (243).

Existen trabajos recientes que valoran la utilidad de PCR para el diagnóstico de complicaciones infecciosas postoperatorias en cirugía colorrectal (7,244,245). En 2007 Welsch *et al* (244) examinaron el curso postoperatorio de PCR en una serie de pacientes intervenidos de cáncer rectal. Evaluaron las complicaciones postoperatorias de 383 resecciones de recto con anastomosis primaria y concluyeron, que una persistencia de PCR mayor de 140 miligramo/decilitro (mg/dL) en el 3º y 4º DPO, era predictiva de complicaciones infecciosas postoperatorias como: neumonía, infección herida y fuga anastomótica. En la misma línea, MacKay *et al* (245) investigaron sobre la capacidad diagnóstica del mismo marcador, para diagnosticar complicaciones infecciosas postoperatorias después de cirugías colorrectales electivas. Concluyeron que una PCR mayor de 145 mg/L en el 4º DPO tenía una S y E altas para predecir complicaciones infecciosas postoperatorias como infecciones de heridas, urinarias, respiratorias y FA. En 2012, Warschkow *et al* (246) publicaron un metaanálisis con 1.832 pacientes de 6 estudios, en el que valoraron el alta precoz en función del valor de PCR y su relación con las complicaciones postoperatorias. El punto de corte que establecieron en el cuarto día postoperatorio fue de 135 mg/L, con un área bajo la curva (ABC) de 0,810, una sensibilidad del 68%, una especificidad del 83% y un valor predictivo negativo de 89%. Concluyeron que una PCR por debajo de 135 al 4º DPO identificaba fuertemente a los sujetos que no estaban en riesgo de tener

complicaciones tras cirugía colorrectal, y por tanto, permitían ser dados de alta de manera segura y temprana.

En la literatura observamos varios estudios que relacionan la FA y la PCR, detallando diferentes puntos de corte. Almeida *et al* (3) concluyen que la elevación temprana de la concentración de PCR y su mantenimiento tras la cirugía, es un indicador de fallo de sutura y que su monitorización tras la cirugía es recomendable para un diagnóstico precoz de la misma. Aportan un punto de corte para la PCR de 140 mg/L al 3º DPO, con una sensibilidad del 78% y una especificidad del 86%. Platt *et al* (6) observan que al 3º DPO y con un punto de corte de 190 mg/L, la sensibilidad es del 77% y la especificidad del 80%, con un ABC de 0,84 y que al 4ºDPO, para un punto de corte de 125 mg/L, la sensibilidad es del 77% y la especificidad del 76% con un ABC de 0,83, por lo que concluyen que el mejor marcador analítico para detectar FA es la PCR medida en el 3ºDPO.

Ortega-Deballon *et al* (7) en 2010 publicaron un artículo en el que consideran que la PCR al 4ºDPO es un predictor útil para detectar FA, dado que el ABC es de 0,80, la sensibilidad es de 81,8%, la especificidad de 64,4% y el VPN de 95,8% para un punto de corte de 125mg/L.

Un reciente meta-análisis concluye que la PCR es un marcador útil para descartar la FA entre el 3º y el 5º DPO, con un valor predictivo negativo del 97% y puntos de corte entre 172 mg/L (3º DPO) y 144 mg/L (5ºDPO) (247).

Ramos-Fernández *et al* (248) también estudiaron la relación de la PCR con la FA y su variación en función del abordaje quirúrgico. Su estudio confirma que el mejor día para el diagnóstico de FA valorando la PCR es el 4ºDPO. El punto de corte que establecieron en el 4º DPO es de 159,2 mg/L en el caso de cirugía abierta, con una sensibilidad del 75%, una especificidad del 89% y un VPN de 96%. En caso de abordaje laparoscópico obtuvieron para un punto de corte de 67,3 mg/L, una sensibilidad del 100%, una especificidad del 89,5% y un VPN de 100%. Concluyen que la medición de PCR en el cuarto día del postoperatorio es útil a la hora de detectar FA, pero sus valores varían según el tipo de abordaje utilizado; de manera que en la vía laparoscópica el nivel de corte es muy inferior al de la cirugía abierta, por lo tanto, no está tan claro si la PCR al 4º DPO sigue siendo un buen marcador para dar de alta precozmente a los pacientes sometidos a cirugía laparoscópica (247). Waterland *et al* (249) también hallaron valores de PCR inferiores en aquellos pacientes sometidos a cirugía laparoscópica comparados con los sometidos a cirugía abierta. Al analizar sus

resultados, encontraron un punto de corte al 4ºDPO de 91 mg/L en cirugía laparoscópica y de 123,5 mg/L en cirugía abierta con un VPN superior al 97%.

Por otro lado, también existen estudios (250–252) que contradicen estos resultados, sí que observan un menor punto de corte en cirugía laparoscópica, pero únicamente cuando el paciente no desarrolla complicaciones postoperatorias. Cuando existen complicaciones infecciosas postoperatorias, éstas inducen una respuesta inflamatoria más fuerte que borra cualquier diferencia en términos de inflamación, entre laparoscopia y laparotomía, obteniendo puntos de corte similares entre los dos tipos de abordaje.

En el estudio prospectivo realizado por Reisinger *et al* (253) obtienen la mayor precisión diagnóstica cuando combinan la PCR junto con la calprotectina en el 3º DPO, dado que alcanza una ABC de 0,93, con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 89%.

#### ○ **Procalcitonina (PCT)**

La procalcitonina es el precursor de la calcitonina, hormona hipocalcemiante que puede estar producida por múltiples tipos de células y órganos; en condiciones normales es sintetizada en pequeñas cantidades en las células C de la glándula tiroides y en células neuroendocrinas del pulmón. Su concentración plasmática en pacientes sanos, con excepción de los primeros días de vida, es muy baja, menores de 0,1 nanogramos/mililitro (ng/mL) (254). Sin embargo, en situaciones de sepsis se sintetiza en tejidos y órganos tan dispares como el bazo, hígado, testículos, grasa o cerebro, por lo que sus niveles en sangre, se disparan en respuesta a estímulos pro-inflamatorios como las citoquinas y, en particular, a productos bacterianos como las endotoxinas (255). Su vida media es constante y, por lo tanto, su nivel está determinado principalmente por la tasa de producción y gravedad de la causa.

Estudios recientes, han confirmado que la procalcitonina es un marcador sensible y muy específico de infección bacteriana sistémica, en cambio, sus niveles no aumentan ante infecciones víricas (256).

El papel fisiológico y el mecanismo de actuación no es del todo conocido, pero juega un rol importante en la patogenia de la sepsis, ya que presenta propiedades quimiotácticas para los leucocitos y modula la producción de óxido nítrico por las células endoteliales (257).



Tras la instauración de un proceso séptico, existe una elevación significativa de la concentración de PCT a partir de las 6-12 horas de su inicio. Dicho incremento es más evidente durante los primeros días ante una situación de sepsis severa y shock séptico, producidos por infecciones generalizadas bacterianas, parasitarias o fúngicas con manifestaciones sistémicas. En cambio, en pacientes que presentan un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) de origen no bacteriano, los niveles de PCT se encuentran en rangos muy bajos (menos de 1ng/ml). Solamente los resultados bacteriológicos permiten diferenciar un SIRS, de una sepsis, lo que explica el gran interés de un marcador biológico, temprano y específico de sepsis, que apoye y permita iniciar un tratamiento antibacteriano. Al-Nawas *et al* (258) hallaron en su estudio que la procalcitonina permitía diferenciar pacientes con SIRS sin infección, de los sépticos, con una sensibilidad del 97% y una especificidad del 78%, para un punto de corte de 1,1 ng/ml. Hallaron unos valores medios de 0,6 ng/ml en pacientes con SIRS; 3,5 ng/ml cuando presentaban sepsis; 6,2 ng/ml en sepsis graves y 21,3 ng/ml en shock séptico.

En la tercera edición de la guía para el uso clínico de PCT en el diagnóstico y control de sepsis, detallan que cuando los valores de PCT se sitúan entre 0,5 y 2 ng/ml, y existe sospecha de sepsis, se debe realizar una nueva valoración de la PCT entre las 6-24 horas siguientes, ya que estos valores representan una zona incierta respecto al diagnóstico de proceso infeccioso. Los valores por encima de 2 ng/ml son altamente sugestivos de proceso infeccioso con consecuencias sistémicas. Y valores por encima de 10 ng/ml son casi exclusivos de pacientes con sepsis severa o shock séptico (257). Además, la concentración de la PCT también es útil para el seguimiento y la valoración de la severidad pronóstica de pacientes sépticos (259).

La concentración sérica de PCT puede elevarse en el postoperatorio inmediato de cirugías mayores, sin que signifique complicación infecciosa, con un pico hacia las 15 horas después de la intervención y hasta un máximo de 2 ng/ml, valores que retornan a la normalidad rápidamente en ausencia de infección (257). Otras situaciones como infecciones virales, colonizaciones bacterianas, infecciones locales, alteraciones alérgicas e inmunológicas y reacciones a trasplantes, no suelen inducir la producción de PCT (valores < 0.5 ng/ml) (257,260).

Por todo ello, la elevación de la PCT ha sido propuesta como un marcador precoz, sensible y específico de sepsis (256,261) y podría utilizarse como un marcador para la detección temprana de una dehiscencia de sutura en cirugía colorrectal (262–265).

Lagoutte *et al* (5) realizaron un estudio prospectivo donde evaluaron a 100 pacientes intervenidos de resección colorrectal e identificaron unos niveles de PCT y PCR significativamente mayores en el 3° DPO en aquellos que desarrollaron FA. Concluyeron que el mejor marcador para el diagnóstico de dehiscencia anastomótica era la PCR en el 4° DPO (ABC 0,869 vs 0,750 para PCT). A favor se encuentra el estudio realizado por Smith *et al* (266), que concluye que la evolución de la PCR postoperatoria es más precisa en su diagnóstico que la PCT. Observan que un aumento diario único de PCR de más de 50 mg/L tuvo una sensibilidad del 91% y un valor predictivo negativo del 99,3% con respecto al diagnóstico de una fuga

García-Granero *et al* (4), en su estudio prospectivo compara la PCR y la PCT para la detección precoz de dehiscencia anastomótica en cirugía colorrectal, observan que el mejor marcador es la procalcitonina al 5° DPO para detectar FA mayor. Obtienen un 100% de sensibilidad y de VPN junto con un 72% de especificidad y un 17% de VPP para un punto de corte de 0,31 ng/mL. También observan que la PCR en el 3°, 4° y 5° DPO resulta útil, dado que el ABC en estos días es superior a 0,80 y el VPN es de 99%, 99% y 98%, respectivamente. Resultados similares fueron obtenidos en el estudio de Giaccaglia *et al* (267) observando que el mejor marcador para el diagnóstico de FA fue la PCT al 5° DPO (ABC 0,862 vs 0,806 de la PCR). Además afirman que la adición de PCT a PCR mejora el diagnóstico de FA de una manera estadísticamente significativa en 5° DPO (ABC 0,901).

Por el contrario, el estudio IMACORS de Facy *et al* (251) concluyó que la combinación de los 2 marcadores no mejoró la capacidad predictiva del diagnóstico y que PCR era más precisa que la PCT, para la detección temprana de infecciones intrabdominales (la mayoría FA) después de la cirugía colorrectal. Ambos marcadores alcanzaron su mejor precisión en el 4° DPO. Walker *et al* (268) no objetivaron una elevación estadísticamente significativa de PCT en pacientes con dehiscencia anastomótica, en cambio sí que la obtuvieron con la determinación de PCR y el ratio neutrófilos /linfocitos.

Zawadzki *et al* (265) hallaron unos niveles significativamente mayores de PCR y PCT al 3°DPO en los pacientes que desarrollaron una FA. Obtuvieron una media de PCT al 3° DPO de 0,56 ng/mL y PCR de 114 mg/L en los pacientes sin FA y de 10,4 ng/mL y 321 mg/L, respectivamente, en los que sí la presentaban. Para la PCT al 3° DPO obtuvieron un punto de corte de 3,83 ng/ml, con una sensibilidad del 75% y una

especificidad del 100%. También observaron un punto de corte al 3° DPO para la PCR de 245,6 mg/l, con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 98% para FA.

Los resultados hallados en el meta-análisis de Winson *et al* (269), indicaron que la PCT es un buen predictor diagnóstico de FA después de la cirugía colorrectal. Particularmente en el 5° DPO, con un punto de corte de 1,26 ng/mL con una sensibilidad y especificidad de 0,78 y 0,88, respectivamente.

Muñoz *et al* (270) analizaron la eficacia diagnóstica de FA de la PCT, PCR y glóbulos blancos, en el ámbito de cirugía colorrectal laparoscópica. Concluyeron que la PCR y la PCT eran los marcadores más relevantes para la detección de FA tras cirugía colorrectal laparoscópica. Un nivel de corte de 163 mg/L para la PCR presentaba una sensibilidad y especificidad del 85% y 80% respectivamente, con un 99% de VPN; y para la PCT un punto de corte de 2,5 ng/mL alcanzó un 85% de sensibilidad, un 95% de especificidad y un 99% de VPN.

#### ○ **Neutrófilos**

Los neutrófilos son otro marcador de inflamación sistémica y también han sido evaluados como posibles biomarcadores de dehiscencia anastomótica. Diversos estudios han reportado sensibilidades que oscilan entre 58 y 74 por ciento, con valores de área bajo la curva de 0,63 a 0,77 para los DPO 5–7 (271,272). En el estudio realizado por García Granero *et al* (4), reportaron un punto de corte de neutrófilos de 5910 unidades/mL, con una sensibilidad del 91 %, especificidad del 77 %, VPN del 99 %, VPP 19 % y una ABC de 0,817 para la detección de FA.

En otros estudio analizaron el ratio neutrófilos/linfocitos para predecir complicaciones postoperatorias importantes en cirugía abdominal (273) y tras cirugía colorrectal (274). Este ratio también ha sido utilizado para predecir la FA. Michal Mik *et al* (275) afirmaban que pacientes con un rato inferior a 6,5 en el 4° DPO tenían baja probabilidad de desarrollar FA. Similares resultados fueron hallados por Walker *et al* (268), quienes no objetivaron una elevación estadísticamente significativa de PCT en pacientes con dehiscencia anastomótica, en cambio sí que la obtuvieron con la determinación de PCR y el ratio neutrófilos /linfocitos.



## ***HIPÓTESIS Y OBJETIVOS***



### 3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Según lo detallado en la introducción, el diagnóstico precoz de una fuga anastomótica es fundamental para minimizar su morbi-mortalidad. Ni la evaluación de los factores de riesgo, ni la vigilancia clínica, aseguran el diagnóstico precoz. Diversos métodos de valoración de la oxigenación y perfusión del intestino han sido propuestos para su diagnóstico precoz, pero actualmente no se utilizan de rutina en la práctica clínica.

En la actualidad, varios estudios han evidenciado una relación entre la evolución postoperatoria precoz de ciertos biomarcadores y el desarrollo de FA. Existe evidencia científica entre la elevación mantenida de PCR y el desarrollo de dehiscencia anastomótica (3,6,251,270,276). En este sentido, también han sido estudiada la PCT, hallando resultados contradictorios entre diferentes estudios (4,5,268,270,277,278) y los neutrófilos (4,271,272,279,280)

Con esto, planteamos **la hipótesis** que la elevación de estos marcadores (PCT, PCR y neutrófilos), de forma aislada o combinada, pueden ser un método de detección fiable, precoz (4º día postoperatorio) y reproducible de fallo de sutura intestinal, pudiendo descartar, con alta fiabilidad, la presencia de fuga anastomótica en paciente con anastomosis intestinal y permitiendo así el alta precoz.

Los objetivos del estudio son los siguientes:

#### **Objetivo Primario:**

- Determinar la fiabilidad de PCR, PCT y neutrófilos, en la detección precoz (4º día postoperatorio) de dehiscencia anastomótica tras cirugía colorrectal.

#### **Objetivos Secundarios:**

- Comparar la fiabilidad de los diferentes marcadores (área bajo la curva, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo).
- Determinar los puntos de corte más fiables en la detección de la fuga anastomótica para cada uno de los marcadores.
- Evaluar si la combinación de varios marcadores puede aumentar la fiabilidad en la detección precoz de FA.

- Determinar si hay diferencias en la fiabilidad de estos marcadores a según de la técnica quirúrgica: abierta vs laparoscópica (LPS).





## ***MATERIAL Y MÉTODOS***



## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1. Diseño del estudio**

Se trata de un estudio prospectivo, observacional y multicéntrico que se realizó entre septiembre 2015 y diciembre 2017.

### **4.2. Ámbito de realización**

Han participado en el estudio 34 centros hospitalarios:

- Hospital Universitario y Politécnico la Fe (Valencia)
- Hospital de Sagunto (Valencia)
- Hospital Lluís Alcanyís Xàtiva (Valencia)
- Hospital General de Requena (Valencia)
- Hospital Arnau de Vilanova (Valencia)
- Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (Valencia)
- Hospital General Universitario de Alicante (Alicante)
- Hospital Universitario de Getafe (Madrid)
- Hospital La Paz (Madrid)
- Hospital Universitario Infanta Sofía (Madrid)
- Hospital de La Princesa (Madrid)
- Hospital Universitario del Sureste (Madrid)
- Hospital Universitario Santa Lucía (Murcia)
- Hospital clínico Universitario de Santiago (Coruña)
- Hospital Valle de Hebrón (Barcelona)
- Hospital Universitari Parc Tauli Sabadell (Barcelona)
- Hospital Universitario Joan XXIII (Tarragona)
- Hospital General San Jorge (Huesca)
- Hospital Clínico Universitario de Valladolid (Valladolid)
- Hospital universitario cruces (Vizcaya)
- Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín (Las Palmas de Gran Canaria)
- Hospital Universitario Son Espases (Plama de Mallorca)
- Complejo Hospitalario Universitario de Ourense (Orense)
- Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) (Asturias)
- Hospital Universitario Lucus Augusti (Lugo)

- Hospital Universitario de Salamanca (Salamanca)
- Hospital Universitario de Galdakao (Bizkaia)
- Hospital General de Segovia (Segovia)
- Hospital Royo Villanova (Zaragoza)
- Hospital Universitario Arnau de Vilanova (Lleida)
- Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada)
- Hospital Universitari Dr. Josep Trueta (Gerona)
- Hospital Torrecárdenas (Almería)
- Hospital Maciel (Uruguay)

#### **4.3. Criterios de inclusión**

Se trata de una serie consecutiva de pacientes intervenidos, de forma programada o urgente, en los centros hospitalarios indicados anteriormente, por patología colorrectal que precisaron resección de colon o recto con anastomosis Y sin estoma, independientemente de la vía de abordaje (LPS o abierta).

#### **4.4. Criterios de exclusión**

Se excluyeron los pacientes que cumplieran alguno de los siguientes criterios:

- Edad menor de 18 años
- Quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria
- Realización de más de una anastomosis
- Falta de consentimiento

#### **4.5. Recogida de datos**

Para el registro de los pacientes de los distintos centros hospitalarios, se realizó una base en línea, la cual era rellenada por parte del cirujano investigador principal de cada centro incluido en el estudio. La base era anónima, sin datos que pudieran identificar cada paciente de forma individual.

Los investigadores introdujeron prospectivamente los datos de los pacientes en la página web, creada específicamente para el estudio. Cada investigador tenía acceso de forma individual.

Para evitar errores mientras se ingresaban los datos de cada paciente, la base tenía controles internos. Si los datos eran contradictorios, se solicitaba al investigador aclararlos nuevamente y corregirlos.

Como **variables dependientes** se midieron la PCR, PCT y neutrófilos.

Los valores de PCR, PCT y neutrófilos se recogieron al 4º día postoperatorio. Los marcadores se midieron de la misma forma en todos los centros involucrados:

- El método utilizado para determinar las mediciones de PCR fue: CRPL (C-reactive protein Gen.3), test inmunturbidimétrico potenciado con partículas Cobas c702, Roche diagnostics.
- La técnica empleada para la determinación de PCT fue: Test elecsys BRAHMS PCT, inmunoensayo de electroquimioluminiscencia "ECLIA" (Electrochemiluminescence immunoassay) Cobas e602, Roche diagnostics.
- La cuantificación de Neutrófilos se realizó por Citometría de flujo.

Estas variables independientes, se relacionaron con los siguientes hallazgos postoperatorios durante los primeros 60 DPO:

- Dehiscencia anastomótica. En este trabajo la FA se define como el escape de contenido luminal a través de la unión quirúrgica entre dos víscera huecas, hacia el compartimento extraluminal. El hallazgo de absceso peri-anastomótico también es considerado fallo de sutura. En el estudio la subdividimos en FA mayor y menor:
  - o Menor: Aquellas diagnosticadas radiológicamente y que no precisan medidas invasivas para su tratamiento (Clavien-Dindo I-II) (34), aunque prolonga la estancia hospitalaria.
  - o Mayor: Cuando necesitaban tratamiento quirúrgico o drenaje percutáneo (Clavien-Dindo III-IV-V) (34).
- El seguimiento de las complicaciones postquirúrgicas se llevó a cabo durante los primeros 60 días postoperatorios por parte del investigador principal de cada centro. Las complicaciones postoperatorias se clasificaron en infecciosas o no infecciosas y, según su gravedad, mediante la clasificación de Clavien Dindo (34).

Los pacientes fueron evaluados y tratados de acuerdo con los protocolos de cada centro hospitalario incluido en el estudio.

Se recogieron, además, las siguientes variables:

- Preoperatorias: Sexo, edad, índice de masa corporal, proteínas totales preoperatorias, tratamiento con anticoagulantes orales, patología benigna o maligna, tratamientos adyuvantes.
- Intraoperatoria: Fecha de cirugía, tipo de cirugía (urgente o programada), abordaje quirúrgico, tipo de resección, de anastomosis y complicaciones intraoperatorias.
- Postoperatorias: Fuga anastomótica, fecha de su diagnóstico, prueba diagnóstica, tratamiento de la misma, necesidad de ingresar en UCI, éxitus por FA, otras complicaciones.

Para simplificar la recogida de los datos se realizó un cuaderno de recogida de datos que se pudiera imprimir (Figura 1):

**ESTUDIO EDEN**  
**CUADERNO RECOGIDA DE DATOS**

**NOMBRE CENTRO** \_\_\_\_\_  
**NUMERO PACIENTE** \_\_\_\_\_

**CRITERIO INCLUSION**

RESECCION COLICA O RECTAL CON ANASTOMOSIS SIN ESTOMA     SI     NO

**CRITERIOS EXCLUSION**

EDAD MENOR DE 18 AÑOS     SI     NO  
 QT INTRAPERITONEAL INTRAOP     SI     NO  
 REALIZACION DE MAS DE UNA ANASTOMOSIS     SI     NO  
 FALTA CONSENTIMIENTO     SI     NO

**NB:** Si el paciente cumple el criterio de inclusión pero también uno o mas de los criterios de exclusión no puede obviamente participar en el estudio y tiene que ser registrado en la "Hoja Pacientes Excluidos".

**INICIAL NOMBRE/APELLIDOS** \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

**SEXO**     VARON     MUJER

**FECHA NACIMIENTO** \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

**TTO ANTICOAGULANTE ORAL PREOP**     SI     NO

**PROTEINAS TOTALES PREOPERATORIAS** (g/dL, valores normales 6,6-8,7) \_\_\_\_\_

**IMC > 30**     SI     NO

**PATOLOGIA**     CANCER     CROHN     COLITIS ULCER     OTRO (detallar) \_\_\_\_\_

<b>SOLO CANCER LOCALIZACION NEOPL</b> _____
<b>TTO PREOP</b> <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> QT <input type="checkbox"/> RT <input type="checkbox"/> QT+RT

<b>SOLO EI</b> <b>TTO PREOP</b> (ultimos 3 meses) <input type="checkbox"/> NO
<input type="checkbox"/> CORTICOIDES (tipo, dosis, fecha ultima dosis) _____ <input type="checkbox"/> ANTI-TNF (tipo, dosis, fecha ultima dosis) _____ <input type="checkbox"/> OTRO (tipo, dosis, fecha ultima dosis) _____



**FECHA CIRUGIA**    \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_     URGENTE     PROGRAMADA

**ESTRATEGIA**     ABIERTA     LPS     LPS CONVERTIDA

**TIPO RESECCION**     RESEC ILEO-COLICA     HEMICOL DX  
 HEMICOL DX AMPLIADA     RESEC SEGMENTARIA COL  
 HEMICOL IZQ     RESEC SIGMA     RAB+E+TM  
 RAB+ETM     COLECT SUBTOT     COLECT TOT  
 PROCTECTOMIA     OTRO(detallar) \_\_\_\_\_

**RESECCIÓN EXTENDIDA A OTROS ORGANOS**     NO     SI(detallar) \_\_\_\_\_

**TIPO ANAST**     ILEO-COLICA     COLO-COLICA     COLO-RECT  
 COLO-ANAL     ILEO-RECTAL  
 ILEO ANAL CON RESERV     OTRO(detallar) \_\_\_\_\_

**TECNICA ANASTOMOSIS**     MANUAL     MECANICA

**COMPLICACION INTRAOPERATORIA**  NO     SI (detallar tipo y tto) \_\_\_\_\_

**PCR** (4º DPO, mg/L, normal 0-8)    \_\_\_\_\_

**PROCALCITONINA** (4º DPO, ng/mL, normal 0-0,5)    \_\_\_\_\_

**NEUTROFILOS** (4º DPO, × 10<sup>9</sup>/L)    \_\_\_\_\_

**IL-6** (4º DPO, pg/mL, normal 0-100)    \_\_\_\_\_

**FUGA ANASTOMOTICA** (60ºDPO)     NO     SI

<p><b>FECHA DIAGNOSTICO DE FUGA</b>    ___ / ___ / ___</p> <p><b>DIAGNOSTICADA MEDIANTE</b> (ej TC, endoscopia,...)    _____</p> <p><b>SOSPECHA CLINICA DE FUGA AL 4ºDPO</b> <input type="checkbox"/> NO    <input type="checkbox"/> SI (detallar) _____</p> <p><b>TTO FUGA</b>    <input type="checkbox"/> CONSERVADOR  <input type="checkbox"/> DREN RADIOLOGICO (fecha)    ___ / ___ / ___  <input type="checkbox"/> CIRUGIA (fecha, tipo)    ___ / ___ / ___</p> <p><b>INGRESO EN UCI POR FUGA</b>    <input type="checkbox"/> NO    <input type="checkbox"/> SI</p> <p><b>EXITUS POR FUGA</b>    <input type="checkbox"/> NO    <input type="checkbox"/> SI</p>
--

**OTRAS COMPLICACIONES**

NO

SI (detallar por cada complicacion la fecha y grado de Clavien-Dindo)

1) \_\_\_\_\_

2) \_\_\_\_\_

3) \_\_\_\_\_

**COMENTARIOS** \_\_\_\_\_

---

**Figura 1:** Cuaderno de recogida de datos de pacientes incluidos en el estudio.

#### **4.6. Cálculo del tamaño de la muestra y período del estudio**

Utilizando un valor aproximado del ABC de 0,86 a partir de los resultados del anterior estudio (4) y calculando mediante bootstrapping el error estándar de esa estimación con un resultado de  $SE=0,04$ , se ha estimado mediante simulación de Montecarlo que se necesitarían 2000 pacientes para obtener un intervalo de confianza del ABC con una longitud de 0,06 (aproximadamente  $\pm 0,03$ ).

#### **4.7. Análisis estadístico de los datos**

Se confeccionó una base online para la recogida de datos de los diferentes hospitales. Los datos estadísticos se procesaron mediante el programa “Statistical Package for the social Sciences” (SPSS) versión 21.0.0 y el software R (versión 3.5.3)

Las variables cuantitativas se resumen mediante sus medias y desviaciones estándar (DE). Para las variables cualitativas se muestra la frecuencia absoluta y la relativa.

Para comparar las variables continuas se utilizó la prueba U de Mann-Whitney.

Para analizar la fiabilidad de los biomarcadores como posibles test diagnósticos para la detección precoz de dehiscencia anastomótica, se analizaron las curva ROC (receiver operating characteristic curve) y se calculó el área bajo la curva para cada una de ellas (PCR, PCT y neutrófilos).

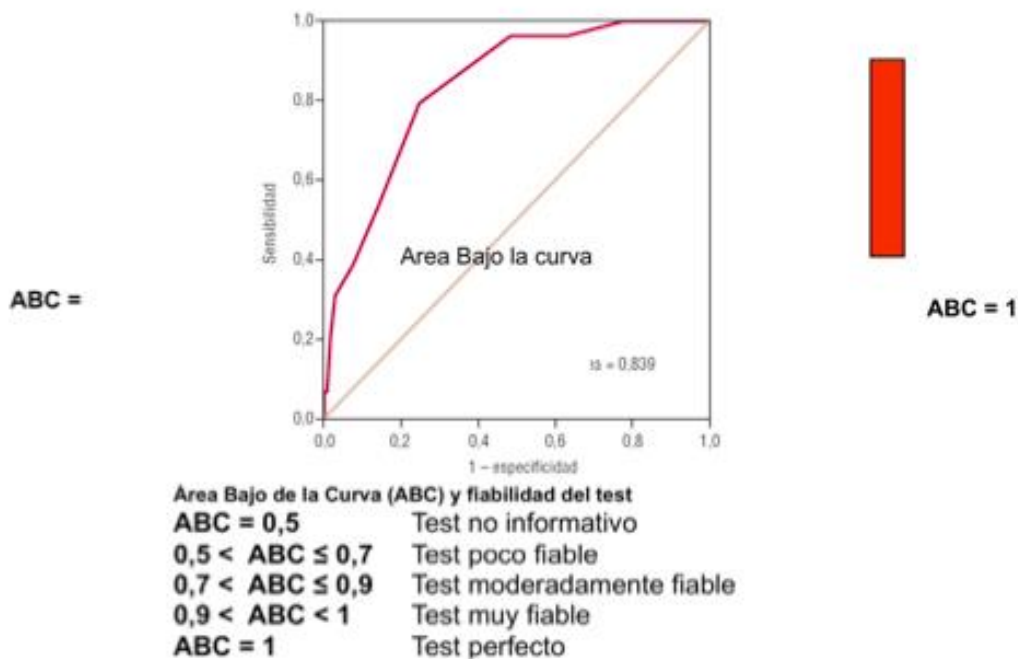
Se consideró test diagnóstico no significativo aquel que presentó un ABC de 0,5, test poco fiable cuando se halló entre 0,5 y 0,7; moderadamente fiable entre 0,7 y 0,9; muy fiable entre 0,9 y 1; y test perfecto cuando el ABC fue igual a 1 según la clasificación de Swets (281).

Los valores umbrales de los biomarcadores fueron calculados de dos maneras:

- Mediante el índice de Youden (sensibilidad + especificidad-1).
- Dando un valor mínimo de sensibilidad (90%).

Se confeccionó un nomograma para la predecir el riesgo de FA .

Los resultados se presentan mediante el programa informático Microsoft Word en forma de tablas y gráficas.



**Figura 2.** Clasificación de Swets: fiabilidad del test según el área bajo la curva.

#### 4.8. Aspectos éticos y legales de la investigación

El presente proyecto de investigación cumple la Ley Orgánica de Protección de Datos 15/1999.

Para garantizar la protección de datos de cada paciente se ha dissociado, en la base online, los datos que los identifican de los datos clínico-asistencial.

Para la realización del presente proyecto de investigación se obtuvo previamente la autorización del Comité de Ética de investigación Biomédica del Hospital Universitario y Politécnico la Fe de Valencia y de todos los hospitales participantes.

A todos los pacientes incluidos en la investigación se les entregó una hoja de información que leyeron detenidamente y luego aceptaron participar en la investigación de forma voluntaria, firmando el consentimiento informado (Figura 3).

### MODELO DE CONSENTIMIENTO POR ESCRITO

Título del estudio: "LA PCR Y LA PROCALCITONINA COMO MARCADORES PRECOCES DE LA FUGA ANASTOMÓTICA EN CIRUGÍA COLORECTAL"

Yo, [ ] (nombre y apellidos).

He leído la hoja de información que se me ha entregado.  
He podido hacer preguntas sobre el estudio.  
He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: Angela Sala Hernández

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1º Cuando quiera
- 2º Sin tener que dar explicaciones.
- 3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del Participante

Firma del Investigador

Nombre:

Fecha:

Nombre:

Fecha:

**Figura 3.** Modelo de consentimiento escrito entregado a los pacientes participantes del estudio.



## ***RESULTADOS***



## 9. RESULTADOS

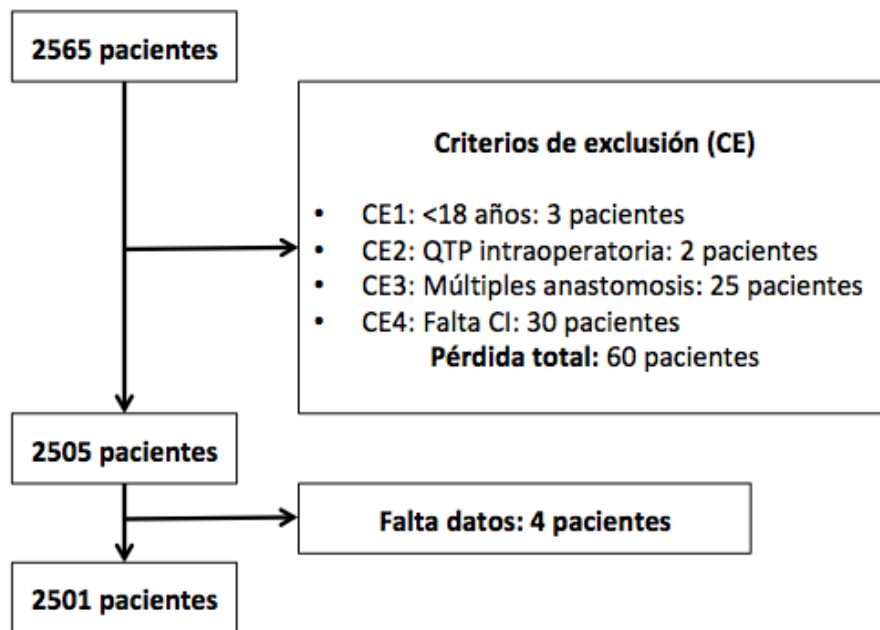
Se incluyeron inicialmente 48 hospitales, pero se excluyeron 14 de ellos, al no haber incluido ningún paciente durante el período de reclutamiento. Finalmente, se analizaron los pacientes incluidos por 33 hospitales nacionales y 1 hospital de Uruguay (Figura 4).



**Figura 4.** Distribución geográfica de los hospitales nacionales participantes en el estudio.

En el estudio se incluyeron 2565 pacientes, se excluyeron 60 por criterios de exclusión y 4 por falta de datos, quedando para el análisis estadístico 2501 pacientes. En la figura 5 se ilustra el diagrama de selección de pacientes.





**Figura 5.** Diagrama de flujo que detalla la selección de pacientes en el presente estudio.  
 CE: criterio de exclusión, QTP: quimioterapia, CI: consentimiento informado

En la tabla 1 se resumen las características demográficas y quirúrgicas de los pacientes incluidos en el estudio.

		<b>PACIENTES (N=2501)</b>
<b>EDAD</b> (años)		67,7 (DE 22,2)
<b>SEXO</b>	<b>MASCULINO</b>	1504 (60,1%)
	<b>FEMENINO</b>	997 (39,9%)
<b>TTO ANTICOAGULANTE</b>	<b>NO</b>	2275 (91,1%)
	<b>SI</b>	223 (8,9%)
	<b>FALTA DATO</b>	3 (0,1%)
<b>OBESIDAD</b>	<b>NO</b>	1922 (76,84%)
	<b>SI</b>	571 (22,83%)
	<b>FALTA DATO</b>	8 (0,32%)
<b>DIAGNOSTICO</b>	<b>CANCER</b>	2065 (82,56%)
	<b>EII</b>	77 (3,07%)
	<b>OTROS</b>	359 (14,35%)
<b>TIPO CIRUGÍA</b>	<b>PROGRAMADA</b>	2333 (93,28%)
	<b>URGENTE</b>	166 (6,63%)
	<b>FALTA DATO</b>	2 (0,07%)
<b>ABORDAJE QUIRÚRGICO</b>	<b>ABIERTA</b>	1076 (43%)
	<b>LAPAROSCOPICA</b>	1264 (50,5)
	<b>CONVERSIÓN</b>	161 (6,4%)
<b>TIPO DE OPERACIÓN</b>	<b>COLECTOMÍA DCHA</b>	1052 (42,1%)
	<b>COLECTOMÍA IZQDA</b>	883 (35,3%)
	<b>COLECTOMÍAS SEGMENTARIAS</b>	92 (3,7%)
	<b>RAB+RAUB</b>	332(13,3%)
	<b>COLECTOMÍAS SUBTOTALES</b>	67 (2,7%)
	<b>COLECTOMÍAS TOTALES</b>	48 (1,9%)
	<b>OTRO</b>	27 (1,1%)
<b>TECNICA ANASTOMÓTICA</b>	<b>MANUAL</b>	416 (16,6%)
	<b>MECÁNICA</b>	2085 (83,4%)

**Tabla 1.** Características demográficas, preoperatorias y quirúrgicas de los pacientes incluidos. Los datos se expresan como medias y desviación estándar (DE), número de pacientes y porcentaje (%). EII: Enfermedad inflamatoria. RAB/RAUB: Resección anterior baja /Ultrabaja de recto.

La morbilidad global a los 60 días tras la cirugía fue del 30,1% (753 pacientes) y la mortalidad global del 1,6% (41 pacientes). De los 41 pacientes que fallecieron, 14 habían desarrollado una fuga anastomótica.

Durante el estudio se detectaron 216 dehiscencias anastomóticas (8,6%), de las cuales 158 (el 73,2%) se clasificaron como FA mayor (Clavien Dindo III-V) y 58 (26,8%) como FA menor. De los pacientes que presentaron FA, 148 necesitaron reintervención quirúrgica. Las FA se diagnosticaron entre el primer y el 48° día postoperatorio (mediana 6 días, percentiles 25°-75° 4-9 días). El 13,4% de las dehiscencias anastomóticas se identificaron antes del 4° DPO, el 69,4% entre 4° y 10° DPO y el 17,2% después del 10° DPO. La mayoría de las FA se diagnosticaron mediante tomografía computarizada (74,3%) o por presencia de material intestinal o aire en el drenaje (19,2%). En los pacientes con FA la tasa de mortalidad se incrementó hasta un 6,4% frente a un 1,2% en pacientes sin FA. En la tabla 2 se muestran las complicaciones postquirúrgicas.

		<b>PACIENTES N=2501</b>
<b>MORBILIDAD</b>	<b>TOTAL</b>	753 (30,1%)
	<b>ALGUNA COMPLICACIÓN INFECCIOSA</b>	321 (42,6%) de la morbilidad
	<b>COMPLICACIONES NO INFECCIOSAS</b>	432 (57,4%) de la morbilidad
<b>FUGA ANASTOMOSIS</b>	<b>TOTAL</b>	216 (8,6%)
	<b>CD I-II</b>	58 (26,8%)
	<b>CD III-IV</b>	158 (73,2 %)
<b>EXITUS POR FA</b>		14 (6,4%)
<b>MORTALIDAD POSTOPERATORIA</b>		41 (1,6%)

**Tabla 2.** Morbilidad y mortalidad en los 60 días postoperatorios. FA: fuga anastomótica, CD: Clavien-Dindo.

Los niveles séricos de los parámetros estudiados estaban significativamente más elevados en aquellos pacientes que desarrollaron FA comparado con los que no la presentaron (tabla 3).

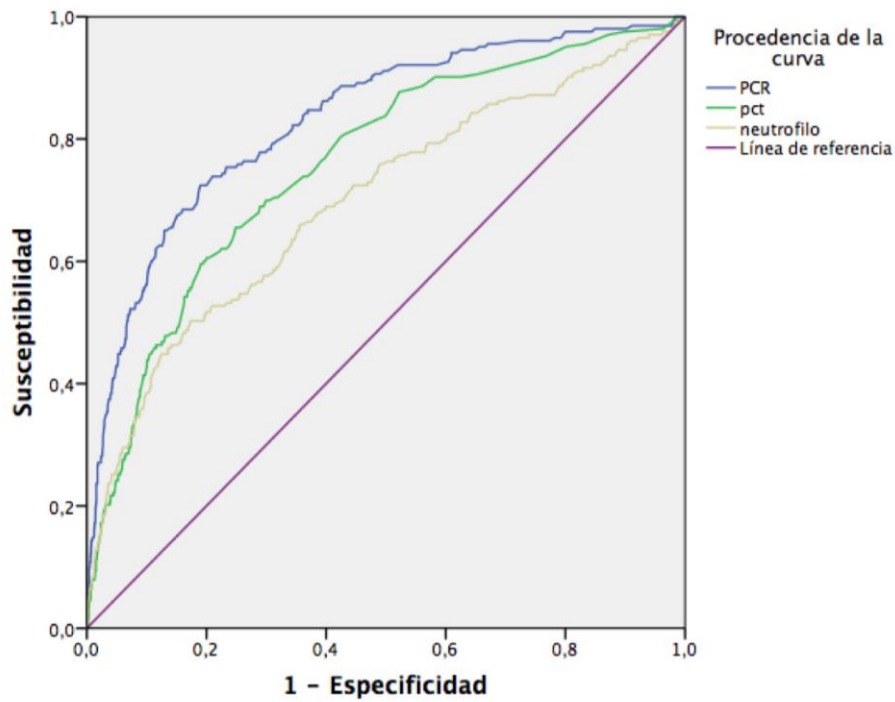
	FA	Media	DE.	p
<b>PCR</b>	NO	78,8	70,8	<0,001
	SI	211,6	122,9	
<b>PCT</b>	NO	0,9	5,8	<0,001
	SI	3,5	8,7	
<b>neutrófilos</b>	NO	5,2	2,5	<0,001
	SI	7,8	4,4	

**Tabla 3.** Representación de medias y desviación estándar (DE) de los biomarcadores analizados en el presente estudio.

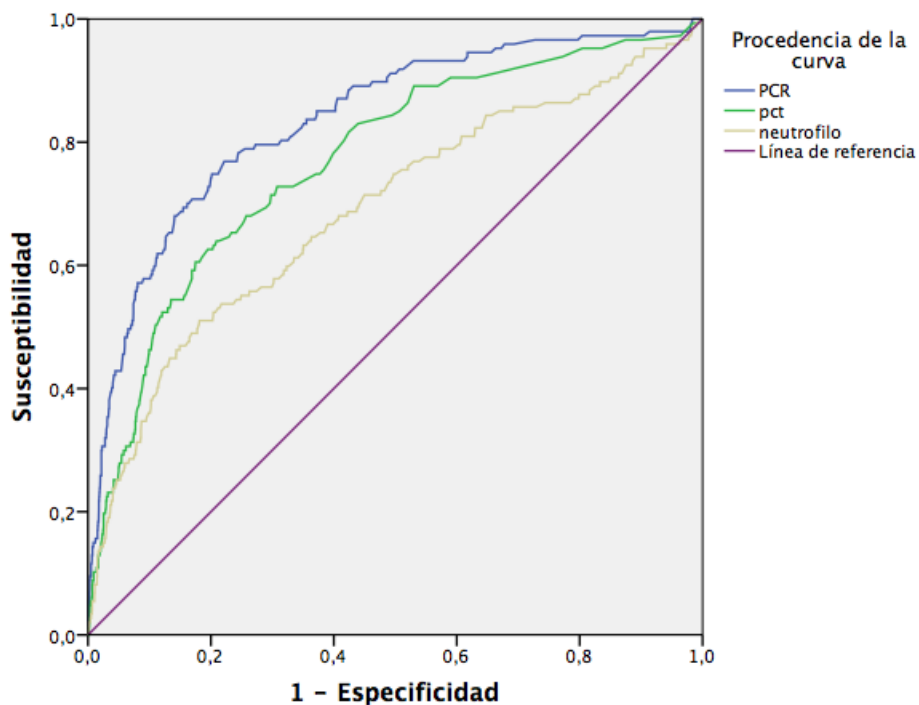
Al analizar las dehiscencias totales (mayores y menores), la PCR demostró ser el biomarcador más fiable en la detección precoz de la FA, con un ABC de 0,84, mientras que la PCT y neutrófilos obtuvieron una ABC de 0,75 y 0,69, respectivamente (Figura 6 y Tabla 4). Se observan resultados similares al analizar exclusivamente la FA mayor (figura 7 y tabla 4) y los pacientes intervenidos de forma programada (figura 8 y tabla 4). Sin embargo, cuando analizamos los pacientes intervenidos por vía laparoscópica, tanto la PCR como la PCT, mejoran su fiabilidad, alcanzando un ABC > 0,8, siendo más fiable la PCR (ABC 0,86 para PCR y 0,8 para PCT) (Figura 9 y tabla 4).

El número de los neutrófilos resultó ser un test diagnóstico poco fiable dado que únicamente al analizar los pacientes intervenidos de forma urgente y por cirugía abierta, obtuvimos una ABC mayor de 0,7, en todos los demás casos (cirugías programadas y laparoscópicas) obtuvimos una ABC menor.

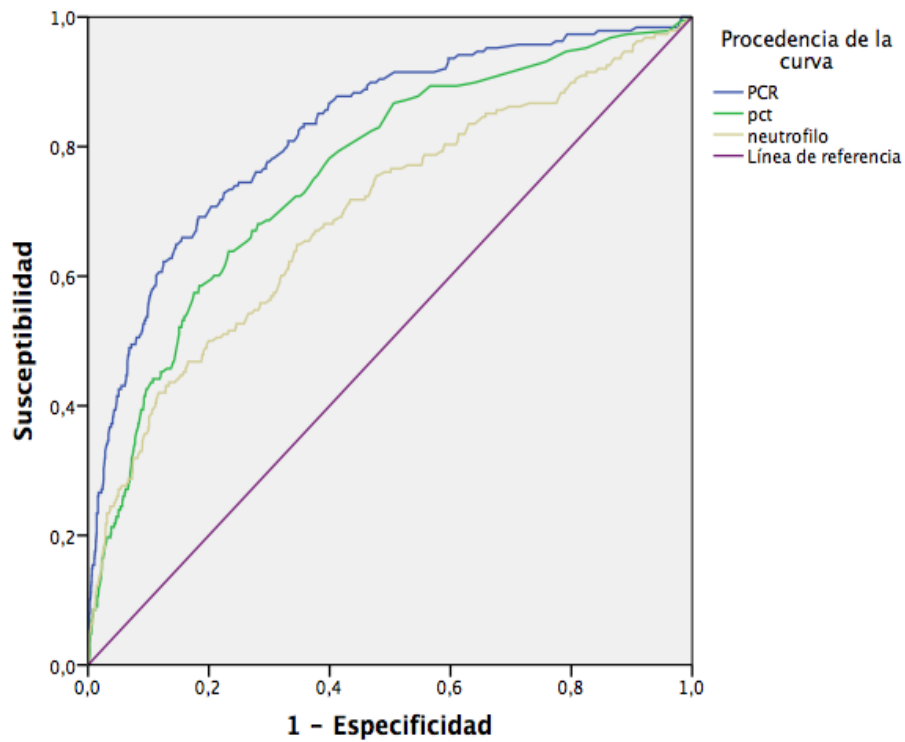
En la tabla 4 se detallan las diferentes áreas bajo la curva de PCR, PCT y neutrófilos, en todos los escenarios analizados.



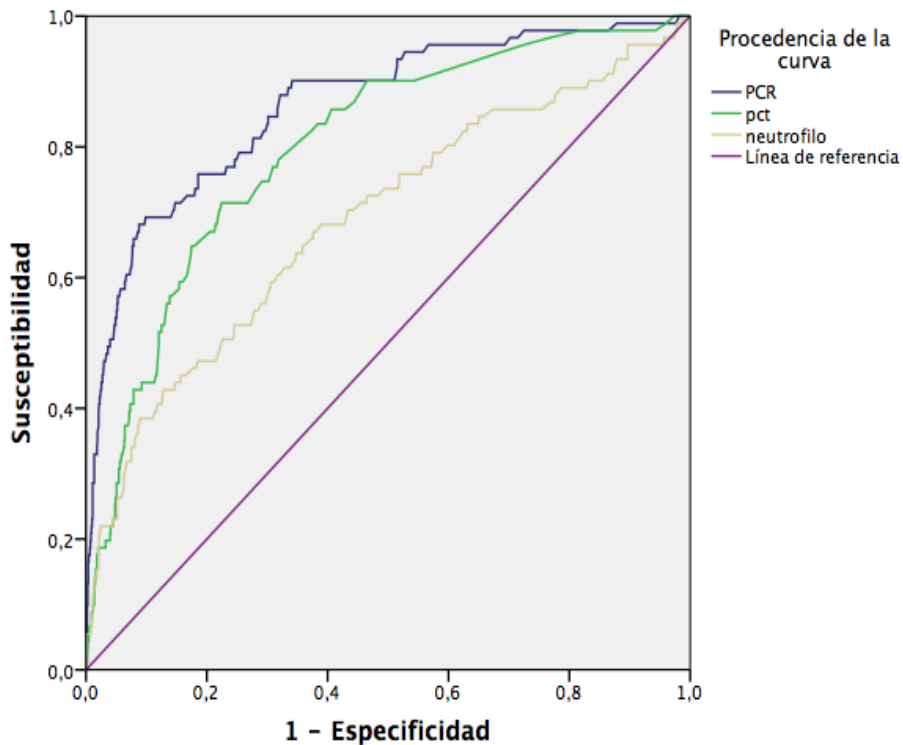
**Figura 6:** Curva ROC de los valores de la PCR, PCT y neutrófilos el 4º DPO como prueba diagnóstica de dehiscencia anastomótica.



**Figura 7:** Curva ROC de los valores de la PCR, PCT y neutrófilos el 4º DPO como prueba diagnóstica de FA mayor.



**Figura 8:** Curva ROC de los valores de la PCR, PCT y neutrófilos el 4º DPO como prueba diagnóstica de FA, en pacientes intervenidos de manera programada.



**Figura 9:** Curva ROC de los valores de la PCR, PCT y neutrófilos el 4º DPO como prueba diagnóstica de FA, en pacientes intervenidos vía laparoscópica.

	<b>PCR</b> <b>(IC al 95%)</b>	<b>PCT</b> <b>(IC al 95%)</b>	<b>Neutrófilos</b> <b>(IC al 95%)</b>
<b>FA totales</b>	0,84(0,812-0,868)	0,754(0,719-0,789)	0,698(0,657-0,739)
<b>FA mayor</b>	0,85(0,816-0,881)	0,77(0,727-0,81)	0,69 (0,64-0,74)
<b>Cirugía programada</b>	0,838(0,808-0,867)	0,755(0,718-0,792)	0,692(0,649-0,735)
<b>Cirugía urgente</b>	0,863(0,788-0,939)	0,728(0,606-0,85)	0,754(0,617-0,892)
<b>Cirugía laparoscópica</b>	0,859(0,816-0,902)	0,799(0,752-0,845)	0,681(0,616-0,745)
<b>Cirugía Abierta</b>	0,814(0,775-0,852)	0,709(0,656-0,763)	0,704(0,65-0,757)
<b>Complicaciones</b>	0,677(0,651-0,702)	0,653(0,628-0,678)	0,594(0,567-0,62)

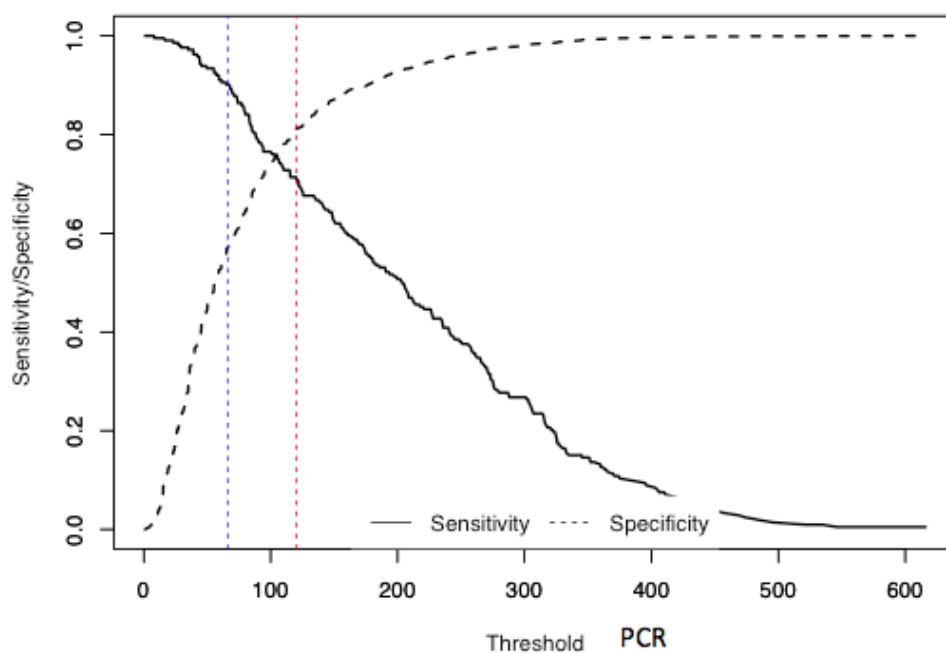
**Tabla 4:** Área bajo la curva de los parámetros PCR, PCT y neutrófilos el 4º día postoperatorio como prueba diagnóstica de dehiscencia anastomótica totales, en FA mayor, FA totales en cirugía programada y en cirugía laparoscópica. ABC de estos biomarcadores como prueba diagnóstica de complicaciones postquirúrgicas diferentes a FA.

A partir del índice de Youden obtuvimos un punto de corte para la PCR de 119,5 mg/L, mostrando una sensibilidad del 70%, una especificidad del 81%, un valor predictivo negativo del 97% y un valor predictivo positivo del 26%.

Un valor de corte 0,5 ng/mL de PCT para predecir la FA alcanzó una S del 60%, 80% de E, 95% de VPN y 22% de VPP, mientras que un nivel de corte de 7065 unidades/mL de neutrófilos lograron 50% de S, 83% de E, 24% VPP y 94% de VPN (Tabla 5 y figuras 10, 11 y 12).

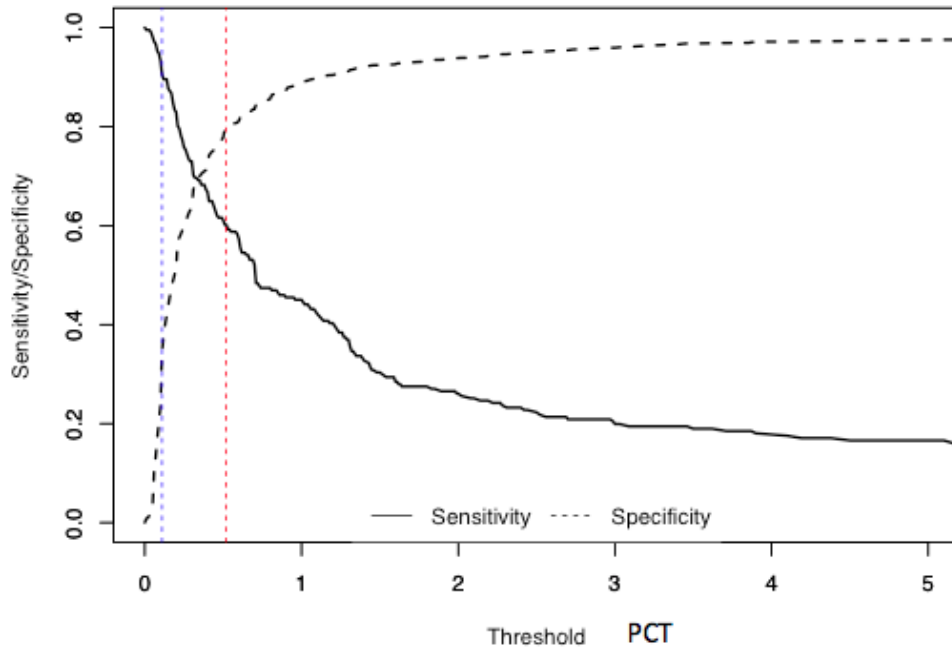
	Punto corte	S	E	VPP (%)	VPN (%)
PCR (mg/L)	119,5	0,70	0,81	26%	97%
PCT (ng/mL)	0,515	0,60	0,80	22%	95%
Neutrófilos (unidades/mL)	7065	0,50	0,83	21%	95%

**Tabla 5:** Mejor punto de corte para la predicción de dehiscencia anastomótica para la Procalcitonina (PCT), Proteína C-reactiva (PCR) y los neutrófilos (N) y su Sensibilidad (S), Especificidad (E), Valor predictivo positivo y negativo (VPP Y VPN).

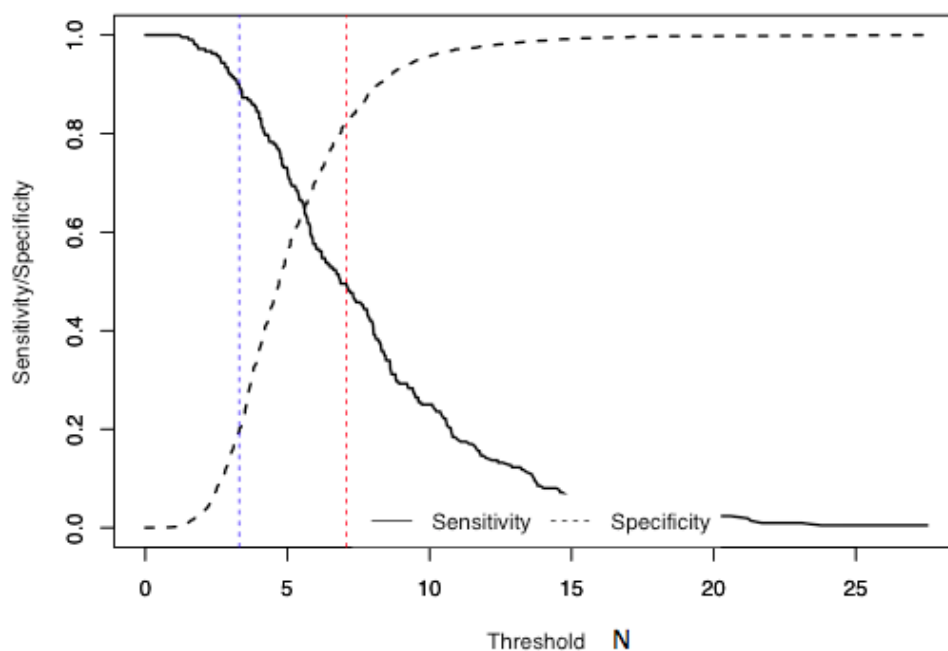


**Figura 10.** Representación del mejor punto de corte de PCR al 4° DPO: 119.5mg/L, mostrando una sensibilidad del 70% y una especificidad del 81% (marcado en rojo). Cuando se aplica una S del 90% el punto de corte se sitúa en 66,5 mg/L (marcado en azul).





**Figura 11.** Representación del mejor punto de corte de PCT al 4° DPO: 0,5 ng/mL, mostrando una sensibilidad del 60% y una especificidad del 80% (marcado en rojo). Cuando se aplica una S del 90% el punto de corte se sitúa en 0,11 ng/mL (marcado en azul).



**Figura 12.** Representación del mejor punto de corte de los neutrófilos al 4° DPO: 7065 unidades/mL, mostrando una sensibilidad del 50% y una especificidad del 83% (marcado en rojo). Cuando se aplica una S del 90% el punto de corte se sitúa en 3285 unidades/mL (marcado en azul).

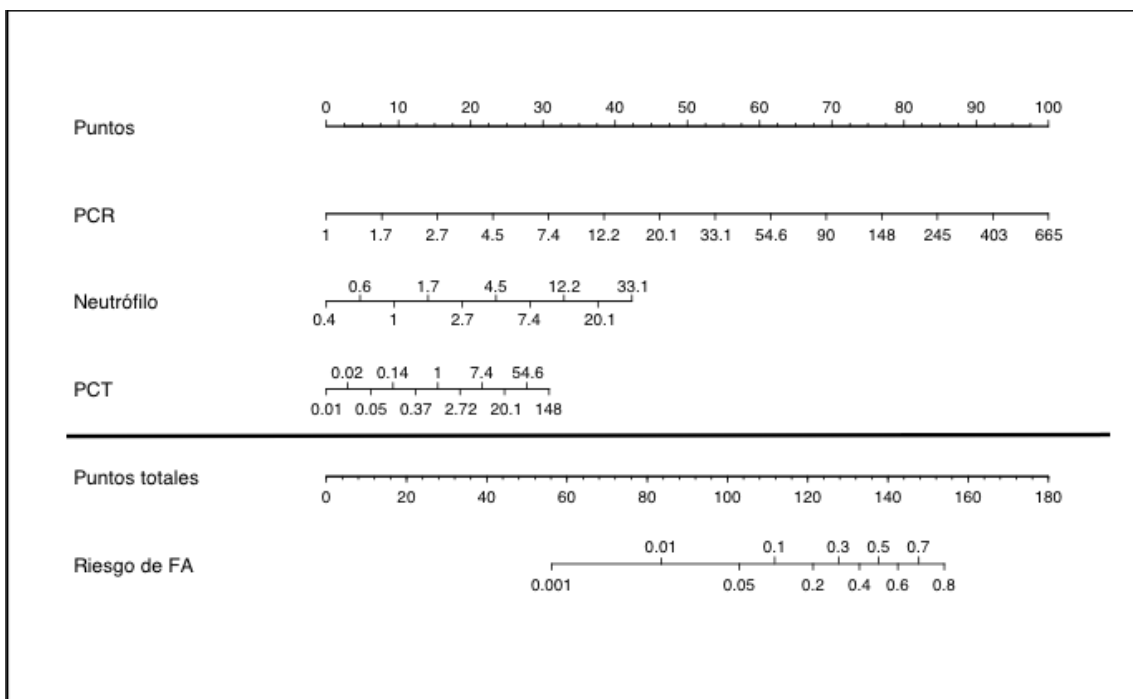
Cuando calculamos los puntos de corte, a partir de una sensibilidad mínima del 90%, para predecir la fuga anastomótica obtuvimos 66,5 mg/L, 0,105 ng/mL y 3285 unidades/mL, de PCR, PCT y neutrófilos, respectivamente (tabla 6 y figuras 10, 11 y 12).

	<b>Punto corte</b>	<b>S</b>	<b>E</b>	<b>VPP (%)</b>	<b>VPN (%)</b>
<b>PCR (mg/L)</b>	66,5	0,90	0,58	17%	98%
<b>PCT (ng/mL)</b>	0,105	0,90	0,35	12%	97%
<b>Neutrófilos (unidades/mL)</b>	3285	0,90	0,19	9,5%	95%

**Tabla 6:** Punto de corte para la predicción de dehiscencia anastomótica a partir de una sensibilidad mínima de 90% para la Procalcitonina (PCT), Proteína C-reactiva (PCR) y los neutrófilos (N) y su Sensibilidad (S), Especificidad (E), Valor predictivo positivo y negativo (VPP Y VPN).

Un modelo de regresión logística comprobó que la combinación de PCR, PCT y neutrófilos, no mejoraba la eficacia diagnóstica de forma significativa. Con el parámetro individual más eficaz para el diagnóstico (PCR) el ABC es de 0,84 y con la combinación de los tres es de 0,86.

A partir del modelo de regresión logística múltiple se confeccionó un nomograma, una herramienta práctica para el uso clínico diario. Introduciendo los valores de PCR, PCT y neutrófilos en el nomograma es posible determinar el riesgo de FA en función del resultado analítico en el 4º DPO (Figura 13).



**Figura 13:** Nomograma para predecir el riesgo de FA tras cirugía colorrectal a partir de los biomarcadores estudiados.

Para estimar la probabilidad de FA marque los valores de los parámetros en cada eje, trace una línea recta perpendicular al eje de puntos y luego sume los puntos de todas las variables. A continuación marque la suma en el eje de puntos totales y dibuje una línea recta perpendicular al eje de riesgo de FA.



## ***DISCUSIÓN***



## 9. DISCUSIÓN

La fuga anastomótica es una de las complicaciones más temidas en el postoperatorio de la cirugía colorrectal con devastadoras consecuencias (24–30). El presente trabajo muestra una tasa de FA del 8,6% y una mortalidad de 6,4% en aquellos que la desarrollaron, cifras que concuerdan con lo descrito en la literatura (20,22,24,25). Debido a su morbi-mortalidad, a la estandarización de cirugía fast track y los programas de rehabilitación multimodal que permiten una alta temprana (282), existe un gran interés en hallar una prueba fiable para diagnosticar precozmente las dehiscencias anastomóticas y así poder dar una alta segura y temprana en aquellos pacientes con baja probabilidad de desarrollarla.

En la actualidad varios estudios han evidenciado una relación entre la evolución postoperatoria de ciertos marcadores séricos y el desarrollo de FA (3,6,7,244,245,272). Estos hallazgos han puesto en el punto de mira la capacidad diagnóstica de PCR, la PCT y los neutrófilos para diagnosticarla, pero aun queda por esclarecer el mejor día postoperatorio de medición y el punto de corte para ofrecer una alta hospitalaria segura.

El trabajo que presentamos, a nuestro entender, es el de mayor tamaño realizado hasta el momento centrado en el diagnóstico precoz de dehiscencia anastomótica tras cirugía colorrectal utilizando la PCR, PCT y neutrófilos séricos como biomarcadores.

Dependiendo de la metodología de cada estudio, la medida de los diferentes biomarcadores se realiza entre el 3º y 5º DPO. Encontramos muchos autores que realizan varias mediciones entre el 1º y 7º DPO de la PCR, los glóbulos blancos y/o PCT, obteniendo después el área bajo la curva y concluyendo qué día es el más idóneo para su medición (3–7,249,267,272,283,284). Unos trabajos afirman que el 4º DPO es el mejor para realizar la medición de PCR (5,7,249,272). Otros en cambio optaron por el tercer y/o quinto día postquirúrgico (3,4,6,249,267,271,283).

Un meta-análisis publicado en 2013 por Singh *et al* (247), que incluía 7 estudios con un total de 2483 pacientes, concluye que la medición de PCR tras cirugía colorrectal, independientemente de su vía de abordaje y planificación de la intervención, presentaba una precisión diagnóstica para la dehiscencia anastomótica comparable entre el 3º,4º y 5º DPO (ABC 0,81, 0,80, 0,80).

En el estudio que presentamos elegimos el 4º DPO para medir los parámetros séricos por distintas razones:

- La evolución postquirúrgica de los biomarcadores. Varios estudios muestran que

el pico más alto de la PCR y la PCT se produce en el 2º DPO, debido al trauma quirúrgico y a la contaminación bacteriana transitoria durante la intervención. Se objetiva un descenso posterior hasta su normalización en aquellos pacientes que no desarrollan complicaciones (3–7,245,247,251,284,285).

- Los programas de rehabilitación multimodal en la cirugía colorrectal reducen la estancia hospitalaria en 3 – 4 días en un elevado número de pacientes (291–293).
- La mayoría de las FA se diagnostican más allá del 5º DPO (3,5,247,267,271). Con la medición de los biomarcadores al 4 ºDPO podemos conseguir un diagnóstico precoz, evitando una alta hospitalaria inadecuada y un tratamiento temprano.

En nuestro estudio, el área bajo la curva obtenida en el 4º DPO de la PCR superó el 0,8, no siendo así con los otro biomarcadores.

Otro de los objetivos fue evaluar cuál de los tres biomarcadores era más preciso a la hora de detectar la dehiscencia de sutura tras la cirugía colorrectal. Mediante la comparación de las curvas ROC, el presente estudio concluye que la mejor capacidad discriminatoria al 4º DPO se obtiene al medir la PCR comparado con PCT y neutrófilos (curva ROC 0,84, 0,75 y 0,7, respectivamente). Los resultados de nuestro trabajo respaldan los hallazgos de estudios previos (5,7,248,272). Aunque otros afirman un mejor rendimiento diagnóstico con la utilización de PCT que con la PCR (4,267,270).

Al igual que en nuestro estudio, varios autores concluyen que la utilización de leucocitos tiene poca importancia clínica en la predicción de fuga anastomótica (4,6,7,285,289). Aunque Korner *et al* (271) obtienen en su trabajo una ABC de 0,77, únicamente la consiguen en el 7º DPO, a nuestro entender demasiado tarde si consideramos que con la implantación de los programas de rehabilitación multimodal la mayoría de los pacientes en el 5º DPO ya no están hospitalizados.

Esta mejor precisión diagnóstica de la PCR al 4º DPO objetivado en nuestro estudio no mejora al evaluar únicamente las cirugías programadas, ni las FA mayores como han descrito algunos trabajos anteriores (4). Por el contrario, encontramos una mejora, de manera marginal, en la eficacia diagnóstica de la PCR y PCT en la población intervenida por un abordaje mínimamente invasivo (ABC 0,86 y 0,8).

En la actualidad aún no hay consenso de cual es la combinación adecuada de sensibilidad y especificidad en la curva ROC a la hora de decidir el punto de corte de estos biomarcadores. Respecto a la PCR y la dehiscencia de sutura, son varios los



trabajos publicados en los que se identifican diferentes valores umbrales, calculados a partir del índice de Youden, entre el 3° y 5° DPO. Ortega-Deballon *et al* (7) observan que en el 4° DPO y con un punto de corte de 125 mg/L, la sensibilidad es del 81,8%, la especificidad del 64,4% y el VPN de 95,8% con un ABC de 0,80. Platt *et al* (6) en 2012 publicaron un trabajo en el que consideraban que la PCR en el 3° DPO es un predictor útil para detectar las dehiscencias anastomóticas, dado que el ABC es de 0,84, la sensibilidad del 77% y la especificidad de 80% para un punto de corte de 190 mg/L. Almeida *et al* (3) concluyeron que un nivel de PCR de 140 mg/L en el 3° DPO tenía una sensibilidad del 78% y una especificidad del 86% en la predicción de FA. Pantel *et al* (283) también realizaron la medición en el 3° DPO objetivando un punto de corte mayor, 190 mg/L con una sensibilidad y VPN de 82% y 99% y una ABC de 0,73. En el metaanálisis publicado por Singh *et al* (247), tras la revisión de 7 estudios y un total de 2743 pacientes, concluyeron que el mejor día para medir la PCR es el 4°, con un valor umbral de 124 mg/L, un VPN de 97% y un ABC de 0,80. Nuestro análisis se realizó en el 4° DPO obteniendo un valor de corte menor de los descritos en estudios anteriores: 119,5 mg/L, con una sensibilidad del 70%, especificidad del 81% y un VPN del 97%.

También existen autores que fijan puntos de corte para la PCT. Un ejemplo de ello, es el estudio prospectivo realizado por García Granero *et al* (4) donde comparan la eficacia de la PCR y PCT para la detección temprana de dehiscencia de sutura en 250 pacientes. Observan que la PCT medida en el 5° DPO presenta mejor precisión diagnóstica que la PCR con una ABC de 0,86, 100% de sensibilidad y de VPN, junto con un 72% de especificidad y un 17% de VPP para un punto de corte de 0,31 ng/mL. También observan que la PCR en los días 3, 4 y 5 del postoperatorio resulta útil, dado que la ABC es superior a 0,80 en estos días y el VPN es de 99, 99 y 98%, respectivamente. Señalan que estos resultados los obtienen únicamente al analizar las FA mayores. Giaccaglia *et al* en su estudio PREDICS (267) observan que la PCT es mejor predictor de dehiscencia anastomótica que la PCR en el 5° DPO, con ABC de 0,86 y un punto de corte de 2,3 ng/mL consigue una S del 69,6% y un VPN del 98,3%.

Respecto los neutrófilos y la FA hallamos un estudio que establece un punto de corte para el 4° DPO de  $5910 \times 10^9 /L$  con una ABC de 0,817 (4). En nuestro estudio, ni el análisis de PCT ni el de los neutrófilos alcanza una ABC de 0,8. Objetivamos un punto de corte de 0,52 ng/mL de PCT con una sensibilidad del 60% y un valor predictivo negativo del 95%. Para los neutrófilos obtenemos una sensibilidad del 50% con un VPN del 95% con un valor umbral de 7065 unidades/mL.

Desde nuestro punto de vista, cuando aplicamos el índice de Youden conseguimos unos valores umbrales con unas sensibilidades muy bajas, del 70%, 60% y 50% para la PCR, PCT y neutrófilos, respectivamente. A nuestro entender, deberíamos priorizarlas, para elegir un umbral óptimo para una alta hospitalaria segura. Si analizamos las consecuencias nefastas derivadas de un diagnóstico tardío de dehiscencia de sutura, el nivel de sensibilidad brindado al aplicar este índice es demasiado bajo. Esto significa que 3 de cada 10 pacientes con un nivel de PCR mayor de 119,5 mg/L podrían presentar fuga anastomótica. Resulta obvio que lo ideal sería obtener test diagnósticos de alta sensibilidad y especificidad, pero esto no siempre es posible. En el caso de no diagnosticar la FA y dar el alta a los pacientes con esta complicación resulta fatal por sus consecuencias de morbi-mortalidad. Debido a ello, decidimos calcular un umbral a partir de una sensibilidad mínima, favoreciendo la identificación de dehiscencia anastomótica a costa de una mayor tasa de falsos positivos. Es decir, aumentando los pacientes diagnosticados erróneamente que únicamente serían sometidos a un control clínico más estricto y una mayor estancia hospitalaria. Como hemos visto en anteriores estudios es importante obtener un valor predictivo negativo alto, ya que de esta manera nos aseguramos que si el paciente presenta un valor umbral menor que nuestro punto de corte, con alta probabilidad no presentará FA y podrá ser dado de alta de forma segura.

Al aplicar una sensibilidad mínima de 90%, obtuvimos un nivel de PCR, PCT y neutrófilos muy menor del anterior: 66,5 mg/L, 0,11 ng/mL y 3285 unidades/mL, con un VPN del 98, 97 y 95%, respectivamente. Observamos un aumento en el punto de corte de aquellos pacientes intervenidos de forma urgente, obtuvimos 91,5 mg/L, 0,17 ng/mL y 4080 unidades/mL. Creemos que este valor umbral más elevado puede ser debido a una mayor agresión quirúrgica o contaminación bacteriana, situaciones frecuentes en las intervenciones de urgencia. Con esta mayor sensibilidad en el test diagnóstico conseguimos disminuir mucho el riesgo de alta a los pacientes con dehiscencia de sutura.

Otro objetivo importante en nuestro estudio, fue determinar si la combinación de varios marcadores podía aumentar la fiabilidad en la detección precoz de dehiscencia de sutura. El presente trabajo, concluye que la combinación de los parámetros no mejora la eficacia diagnóstica de forma significativa. Al igual que nosotros, otros autores afirman que no existe beneficio al combinar los biomarcadores (251,266). Sin embargo, en el estudio realizado por Giaccaglia *et al* (267) hallan un aumento en la precisión

diagnóstica de dehiscencia de anastomosis al agregar PCT a PCR, obtienen una ABC de 0,9 en el 5° DPO.

Debido al gran auge de la cirugía mínimamente invasiva, varios autores cuestionaron si este menor estrés quirúrgico podría influir en el menor aumento postoperatorio de los marcadores. Algunos estudios concluyen que la cirugía laparoscópica induce una respuesta inflamatoria más baja y, por tanto, una menor elevación de PCR y PCT (248,252,283,284,290). Algunos de estos autores siguen objetivando esta diferencia, cuando se presenta una complicación infecciosa (248,249). En cambio, otros concluyen que esta menor inflamación tras la cirugía laparoscópica, desaparece cuando se desarrolla una complicación postquirúrgica, situación en la que no hay diferencias en la elevación de PCR y PCT según el abordaje quirúrgico (252,283,284). En nuestro estudio, no observamos una respuesta inflamatoria menor en el grupo con resección colorrectal laparoscópica, puesto que el ascenso de los tres biomarcadores es similar tanto en cirugía abierta como en cirugía mínimamente invasiva

Al igual que en nuestro estudio, muchos autores se han centrado en la elevación puntual de estos biomarcadores a la hora de detectar complicaciones postoperatorias. Sin embargo, Smith *et al* (266) defienden la importancia de su trayectoria postquirúrgica, en lugar de su medición aislada. Entienden la dehiscencia anastomótica como una condición en evolución y, por lo tanto, abogan por analizar una tendencia más que valores diarios arbitrarios. Afirman que la trayectoria de la PCR obtiene mayor área bajo la curva (0,961) y que un solo aumento diario de más de 50 unidades, en cualquier momento del período postoperatorio, tiene una S del 91% y un VPN del 99,3% con respecto al diagnóstico de FA.

A día de hoy, con la aplicación de programas de rehabilitación multimodal reducimos significativamente la estancia hospitalaria, consiguiendo una alta en el 3° o 4° DPO tras cirugía colorrectal (31). Por lo tanto, el alto valor predictivo negativo observado en nuestro estudio (98%) manifiesta que una PCR menor del 66,5 mg/L en el 4°DPO es útil para seleccionar al grupo de pacientes que no va a desarrollar dehiscencia anastomótica y así poder dar el alta de forma temprana con un bajo riesgo. En cambio, en aquellos pacientes con valores mayores al punto de corte en el 4° día postoperatorio, deberían ser investigadas con un algoritmo diagnóstico a fin de descartar la FA. También disponemos de un nomograma que se puede utilizar en la práctica clínica diaria para determinar la probabilidad de desarrollar una dehiscencia anastomótica para

un paciente en concreto a partir de los biomarcadores séricos. Así en aquellos casos con una sospecha de FA se debería posponer el alta hospitalaria y llevar a cabo exploraciones complementarias como la TC con contraste para diagnosticar tempranamente una eventual FA.



## ***CONCLUSIÓN***



## **9. CONCLUSIONES**

- 1.- La PCR y la PCT son marcadores fiables al 4º DPO para el diagnóstico precoz de fuga anastomótica tras cirugía colorrectal.
- 2.- Comparativamente, la PCR es el biomarcador con mayor exactitud en el diagnóstico precoz de FA al 4º DPO.
- 3.- Al 4º DPO la presencia de un valor mayor de 66,5 mg/L para la PCR o de 0,105 ng/mL para la PCT, deberían obligar a extremar la vigilancia clínica y posponer el alta hospitalaria precoz.
- 4.- La combinación de PCR, PCT y neutrófilos no mejora la eficacia diagnóstica de manera significativa.
- 5.- En los pacientes intervenidos por cirugía laparoscópica aumenta la precisión diagnóstica tanto de la PCR como de la PCT.





## ***LISTA DE FIGURAS Y TABLAS***



## 8. LISTA DE FIGURAS Y TABLAS

### LISTA DE FIGURAS

**Figura 1:** Cuaderno de recogida de datos de pacientes incluidos en el estudio.

**Figura 2.** Clasificación de Swets: fiabilidad del test según el área bajo la curva.

**Figura 3.** Modelo de consentimiento escrito entregado a los pacientes participantes del estudio.

**Figura 4.** Distribución geográfica de los hospitales nacionales participantes en el estudio.

**Figura 5.** Diagrama de flujo que detalla la selección de pacientes en el presente estudio.

**Figura 6:** Curva ROC de los valores de la PCR, PCT y neutrófilos el 4º DPO como prueba diagnóstica de dehiscencia anastomótica.

**Figura 7:** Curva ROC de los valores de la PCR, PCT y neutrófilos el 4º DPO como prueba diagnóstica de FA mayor.

**Figura 8:** Curva ROC de los valores de la PCR, PCT y neutrófilos el 4º DPO como prueba diagnóstica de FA en pacientes intervenidos de manera programada.

**Figura 9:** Curva ROC de los valores de la PCR, PCT y neutrófilos el 4º DPO como prueba diagnóstica de FA en pacientes intervenidos vía laparoscópica.

**Figura 10.** Representación del mejor punto de corte de PCR al 4º DPO con un punto de corte de 119,5 mg/L, mostrando una sensibilidad del 70% y una especificidad del 81% (marcado en rojo). Cuando se aplica una S del 90% el punto de corte se sitúa en 58,95 mg/L (marcado en azul).

**Figura 11.** Representación del mejor punto de corte de PCT al 4º DPO con un punto de corte de 0,5 ng/mL, mostrando una sensibilidad del 60% y una especificidad del 80% (marcado en rojo). Cuando se aplica una S del 90% el punto de corte se sitúa en 0,11 ng/mL (marcado en azul).

**Figura 12.** Representación del mejor punto de corte de los neutrófilos al 4º DPO con un punto de corte de 7065 unidades/mL, mostrando una sensibilidad del 50% y una especificidad del 83% (marcado en rojo). Cuando se aplica una S del 90% el punto de corte se sitúa en 3285 (marcado en azul).

**Figura 13:** Nomograma para predecir el riesgo de FA tras cirugía colorrectal a partir de los biomarcadores estudiados. Para estimar la probabilidad de FA marque los valores de los parámetros en cada eje, trace una línea recta perpendicular al eje de puntos y luego

sume los puntos de todas las variables. A continuación, marque la suma en el eje de puntos totales y dibuje una línea recta perpendicular al eje de riesgo de FA.

## **LISTA DE TABLAS**

**Tabla 1.** Características demográficas, preoperatorias y quirúrgicas de los pacientes incluidos. Los datos se expresan como medias y desviación estándar (DE), número de pacientes y porcentaje (%).

**Tabla 2.** Morbilidad y mortalidad en los 60 días postoperatorios.

**Tabla 3.** Representación de medias y desviación estándar (DE) de los biomarcadores analizados en el presente estudio.

**Tabla 4:** Área bajo la curva de los parámetros PCR, PCT y neutrófilos el 4º día postoperatorio como prueba diagnóstica de dehiscencia anastomótica totales, en FA mayor, FA totales en cirugía programada y en cirugía laparoscópica. ABC de estos biomarcadores como prueba diagnóstica de complicaciones postquirúrgicas diferentes a FA.

**Tabla 5:** Mejor punto de corte para la predicción de dehiscencia anastomótica para la Procalcitonina (PCT), Proteína C-reactiva (PCR) y los neutrófilos (N) y su Sensibilidad (S), Especificidad (E), Valor predictivo positivo y negativo (VPP Y VPN).

**Tabla 6:** Punto de corte para la predicción de dehiscencia anastomótica a partir de una sensibilidad mínima de 90% para la Procalcitonina (PCT), Proteína C-reactiva (PCR) y los neutrófilos (N) y su Sensibilidad (S), Especificidad (E), Valor predictivo positivo y negativo (VPP Y VPN).



## ***BIBLIOGRAFÍA***





## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Platell C, Barwood N, Dorfmann G, Makin G. The incidence of anastomotic leaks in patients undergoing colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2006;9(1):71-79.
2. Phitayakorn R, Delaney C.P, Reynolds H.L, Champagne B.J, Heriot A.G, Neary P, Senagore A.J. Standardized algorithms for management of anastomotic leaks and related abdominal and pelvic abscesses after colorectal surgery. *World JSurg.* 2008;32(6):1147-1156.
3. Almeida AB, Faria G, Moreira H, Pinto-de-Sousa J, Correia-da-Silva P, Maia JC. Elevated serum C-reactive protein as a predictive factor for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Int J Surg.* 2012; 10(2):87-91.
4. Garcia-Granero A, Frasson M, Flor-Lorente B, Blanco F, Puga R, Carratalá A, 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.
5. Lagoutte N, Facy O, Ravoire A, Chalumeau C, Jonval L, Rat P, et al. C-reactive protein and procalcitonin for the early detection of anastomotic leakage after elective colorectal surgery: Pilot study in 100 patients. *J Visc Surg.* 2012; 149(5): 345-9.
6. Platt JJ, Ramanathan ML, Crosbie RA, Anderson JH, McKee RF, Horgan PG, et al. C-reactive Protein as a Predictor of Postoperative Infective Complications after Curative Resection in Patients with Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19(13): 4168-77.
7. Ortega-Deballon P, Radais F, Facy O, D'Athis P, Masson D, Charles PE, et al. C-reactive protein is an early predictor of septic complications after elective colorectal surgery. *World J Surg.* 2010; 34(4): 808-14.

8. Golub R, Golub RW, Cantu R. J, Stein HD. A multivariate analysis of factors contributing to leakage of intestinal anastomoses. *J Am Coll Surg.* 1997; 184(4): 364-72.
9. Trencheva K, Morrissey KP, Wells M, Mancuso C a, Lee SW, Sonoda T, et al. Identifying important predictors for anastomotic leak after colon and rectal resection: prospective study on 616 patients. *Ann Surg.* 2013; 257(1): 108-13.
10. 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.
11. Lipska MA, Bissett IP, Parry BR, Merrie AEH. Anastomotic leakage after lower gastrointestinal anastomosis: Men are at a higher risk. *ANZ J Surg.* 2006; 76(7): 579-85.
12. Merad F, Yahchouchi E, Hay JM, Fingerhut A, Laborde Y, Langlois-Zantain O, for the French Associations for Surgical Research. Prophylactic abdominal drainage after elective colonic resection and suprapromontory anastomosis. A multicenter study controlled by randomization. *Arch Surg* 1998; 133(3):309-331.
13. Ram E, Sherman Y, Weil R, Vishne T, Kravarusic D, Dreznik Z. Is mechanical bowel preparation mandatory for elective colon surgery? A prospective randomized study. *Arch Surg.* 2005; 140(3): 285-8.
14. Biondo S, Kreisler E, Millan M, Fraccalvieri D, Golda T, Frago R, et al. Impact of Surgical Specialization on Emergency Colorectal Surgery Outcomes. *Arch Surg.* 2010; 145(1): 79-86.
15. Vignali A, Fazio VW, Lavery IC, Milsom JW, Church JM, Hull TL, Strong SA, Oakley JR. Factors associated with the occurrence of leaks in stapled rectal anastomoses: a review of 1,014 patients. *J Am CollSurg*1997; 185(2): 105-113.

16. Karanjia ND, Corder AP, Bearn P, Heald RJ. Leakage from stapled low anastomosis after total mesorectal excision for carcinoma of the rectum. *Br J Surg.* 1994; 81(8): 1224–1226.
17. Laxamana A, Solomon MJ, Cohen Z, Feinberg SM, Stern HS, McLeod RS. Long-term results of anterior resection using the double-stapling technique. *Dis Colon Rectum.* 1995; 38(12): 1246–50.
18. 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.
19. Law WI, Chu KW, Ho JW, Chan CW. Risk factors for anastomotic leakage after low anterior resection with total mesorectal excision. *Am J Surg.* 2000; 179(2): 92–96.
20. Borowski DW, Bradburn DM, Mills SJ, Bharathan B, Wilson RG, Ratcliffe AA, et al. Volume-outcome analysis of colorectal cancer-related outcomes. *Br J Surg.* 2010; 97(9): 1416-1430.
21. Krarup P-M, Jorgensen LN, Andreasen AH, Harling H. A nationwide study on anastomotic leakage after colonic cancer surgery. *Colorectal Dis.* 2012; 14(10): 661–667.
22. Kulu Y, Tarantio I, Warschkow R, Kny S, Schneider M, Schmied BM, et al. Anastomotic Leakage Is Associated with Impaired Overall and Disease-Free Survival after Curative Rectal Cancer Resection: A Propensity Score Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2015; 22(6): 2059–2067.
23. Borowski DW, Kelly SB, Bradburn DM, Wilson RG, Gunn A, Ratcliffe AA, et al. Impact of surgeon volume and specialization on short-term outcomes in colorectal cancer surgery. *Br J Surg.* 2007; 94(7): 880–889.

24. Branagan G, Finnis D. Prognosis after anastomotic leakage in colorectal surgery. *Dis Colon Rectum*. 2005; 48(5): 1021–1026.
25. Kingham TP, Pachter HL. Colonic Anastomotic Leak: Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *J Am Coll Surg*. 2009; 208(2): 269–78.
26. Mirnezami A, Mirnezami R, Chandrakumaran K, Sasapu K, Sagar P, Finan P. Increased Local Recurrence and Reduced Survival From Colorectal Cancer Following Anastomotic Leak. *Ann Surg*. 2011; 253(5): 890–899.
27. Cong ZJ, Hu LH, Bian ZQ, Ye GY, Yu MH, Gao YH, et al. Systematic Review of Anastomotic Leakage Rate According to an International Grading System Following Anterior Resection for Rectal Cancer. *PLoS One*. 2013; 8(9):1–11.
28. Bell SW, Walker KG, Rickard MJ, Sinclair G, Dent OF, Chapuis PH, et al. Anastomotic leakage after curative anterior resection results in a higher prevalence of local recurrence. *Br J Surg*. 2003; 90(10): 1261–6.
29. Akyol AM, McGregor JR, Galloway DJ, Murray GD, George WD. Anastomotic leaks in colorectal cancer surgery: a risk factor for recurrence? *Int J Colorectal Dis*. 1991; 6: 179–83.
30. Den Dulk M, Marijnen CAM, Collette L, Putter H, Páahlman L, Folkesson J, et al. Multicentre analysis of oncological and survival outcomes following anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *Br J Surg*. 2009; 96(9): 1066–75.
31. Basse L, Hjort Jakobsen D, Billesbolle P, Werner M, Kehlet H. A Clinical Pathway to Accelerate Recovery After Colonic Resection. *Ann Surg*. 2000; 232(1): 51–57.

32. Peel AL, Taylor EW. Proposed definitions for the audit of postoperative infection: a discussion paper The report of a workshop convened by the following participants: Surgical Infection Study Group with the. *Ann R Coll Surg Engl.* 1991; 73: 385–388.
33. Hyman N, Manchester TL, Osler T, Burns B, Cataldo PA. Anastomotic Leaks After Intestinal Anastomosis. *Ann Surg.* 2007; 245(2): 254–8.
34. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of Surgical Complications. A New Proposal With Evaluation in a Cohort of 6336 Patients and Results of a Survey. *Ann Surg.* 2004; 240(2): 205–213.
35. Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, Heald RJ, Moran B, Ulrich A, et al. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: A proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery.* 2010; 147(3): 339–351.
36. Jung SH, Yu CS, Choi PW, Kim DD, Park IJ, Kim HC, et al. Risk factors and oncologic impact of anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum.* 2008; 51(6): 902–908.
37. 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): 424–32.
38. 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): 576–81.
39. Leichtle SW, Mouawad NJ, Welch KB, Lampman RM, Cleary RK. Risk factors for anastomotic leakage after colectomy. *Dis Colon Rectum.* 2012; 55(5): 569–575.

40. Frasson M, Flor-Lorente B, Rodríguez JL, Granero-Castro P, Hervás D, Alvarez Rico MA, et al. et al. ANACO Study Group. Risk factors for anastomotic leak after colon resection for cancer: multivariate analysis and nomogram from a multicentric, prospective, national study with 3193 Patients. *Ann Surg* 2015; 262(2): 321-330.
41. Komen N, Dijk J-W, Lalmahomed Z, Klop K, Hop W, Kleinrensink G-J, et al. After-hours colorectal surgery: a risk factor for anastomotic leakage. *Int J Colorectal Dis*. 2009; 24(7): 789–795.
42. Choi HK, Law WL, Ho JWC. Leakage after resection and intraperitoneal anastomosis for colorectal malignancy: Analysis of risk factors. *Dis Colon Rectum*. 2006; 49(11): 1719–1725.
43. Suding P, Jensen E, Abramson MA, Itani K, Wilson SE. Definitive Risk Factors for Anastomotic Leaks in Elective Open Colorectal Resection. *Arch Surg*. 2008; 143(9): 907–12.
44. Park JS, Choi G-S, Kim SH, Kim HR, Kim NK, Lee KY, et al. Multicenter Analysis of Risk Factors for Anastomotic Leakage After Laparoscopic Rectal Cancer Excision. *Ann Surg*. 2013; 257(4): 665–71.
45. Kim SH, Park IJ, Joh YG, Hahn KY. Laparoscopic resection of rectal cancer: A comparison of surgical and oncologic outcomes between extraperitoneal and intraperitoneal disease locations. *Dis Colon Rectum*. 2008; 51(6): 844-851.
46. Tanaka K, Okuda J, Yamamoto S, Ito M, Sakamoto K, Kokuba Y, et al. Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic surgery with the double stapling technique for stage 0/I rectal carcinoma: a subgroup analysis of a multicenter, single-arm phase II trial. *Surg Today*. 2017; 47(10): 1215-1222.

47. Masoomi H, Buchberg B, Dang P, Carmichael JC, Mills S, Stamos MJ. Outcomes of Right vs. Left Colectomy for Colon Cancer. *J Gastrointest Surg.* 2011; 15(11): 2023–2028.
48. Iancu C, Mocan LC, Todea-Iancu D, Mocan T, Acalovschi I, Ionescu D, et al. Host-related predictive factors for anastomotic leakage following large bowel resections for colorectal cancer. *J Gastrointest Liver Dis.* 2008; 17(3): 299–303.
49. Gianotti L, Braga M, Nespoli L, Radaelli G, Beneduce A, Di Carlo V. A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a specialized diet in patients with gastrointestinal cancer. *Gastroenterology.* 1763; 122(7): 1763–1770.
50. Ionescu D, Tibrea C, Puia C. Pre-operative hypoalbuminemia in colorectal cancer patients undergoing elective surgery - a major risk factor for postoperative outcome. *Chirurgia (Bucur).* 2013; 108(6): 822–828.
51. Sorensen LT, Jorgensen T, Kirkeby LT, Skovdal J, Vennits B, Wille-Jorgensen P. Smoking and alcohol abuse are major risk factors for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Br J Surg.* 1999; 86(7): 927–931.
52. Richards CH, Campbell V, Ho C, Hayes J, Elliott T, Thompson-Fawcett M. Smoking is a major risk factor for anastomotic leak in patients undergoing low anterior resection. *Colorectal Dis.* 2012; 14(5): 628–33.
53. Bertelsen CA, Andreasen AH, Jorgensen T, Harling H. Anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer: Risk factors. *Color Dis.* 2010; 12(1): 37–43.
54. Eriksen MT, Wibe A, Norstein J, Haffner J, Wiig JN; Norwegian Rectal Cancer Group. Anastomotic leakage following routine mesorectal excision for rectal cancer in a national cohort of patients. *Colorectal Dis* 2005; 7: 51-57.

55. Fawcett a, Shembekar M, Church JS, Vashisht R, Springall RG, Nott DM. Smoking, hypertension, and colonic anastomotic healing; a combined clinical and histopathological study. *Gut*. 1996; 38(5): 714–718.
56. Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, Nagawa H. Risk factors for anastomotic leakage after surgery for colorectal cancer: Results of prospective surveillance. *J Am Coll Surg*. 2006; 202(3): 439–44.
57. Klein M. Postoperative non-steroidal anti-inflammatory drugs and colorectal anastomotic leakage. NSAIDs and anastomotic leakage. *Dan Med J*. 2012; 59(3): B4420.
58. Chambers WM, Mortensen NJM. Postoperative leakage and abscess formation after colorectal surgery. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004; 18(5): 865-80.
59. Alves A, Panis Y, Trancart D, Regimbeau JM, Pocard M, Valleur P. Factors associated with clinically significant anastomotic leakage after large bowel resection: Multivariate analysis of 707 patients. *World J Surg*. 2002; 26(4): 499–502.
60. Doeksen A, Tanis PJ, Vrouenraets BC, Gooszen JAH, Van Lanschot JJB, Van Tets WF. Outcome of rectal cancer surgery after the introduction of preoperative radiotherapy in a low-volume hospital. *J Gastrointest Cancer*. 2007; 38(2–4): 63–70.
61. Maas HA, Lemmens VE, Nijhuis PH, De Hingh IH, Koning CC, Janssen-Heijnen ML. Benefits and drawbacks of short-course preoperative radiotherapy in rectal cancer patients aged 75 years and older. *Eur J Surg Oncol*. 2013; 39(10): 1087–1093.
62. Nisar PJ, Lavery IC, Kiran RP. Influence of Neoadjuvant Radiotherapy on Anastomotic Leak After Restorative Resection for Rectal Cancer. *J Gastrointest Surg*. 2012; 16(9): 1750–1757.



63. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet*. 2009; 373(9666): 811–820.
64. Saif MW, Elfiky A, Salem RR. Gastrointestinal Perforation Due to Bevacizumab in Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2007;14(6): 1860–1869.
65. Heinzerling JH, Huerta S. Bowel Perforation from Bevacizumab for the Treatment of Metastatic Colon Cancer: Incidence, Etiology, and Management. *Curr Surg*. 2006;63(5):334–337.
66. August DA, Serrano D, Poplin E. “Spontaneous,” delayed colon and rectal anastomotic complications associated with bevacizumab therapy. *J Surg Oncol*. 2008; 97(2): 180–185.
67. Ley EJ, Vukasin P, Kaiser AM, Ault G, Beart RW. Delayed rectovaginal fistula: A potential complication of Bevacizumab (Avastin). *Dis Colon Rectum*. 2007; 50(6): 930
68. Bège T, Lelong B, Viret F, Turrini O, Guiramand J, Topart D, et al. Bevacizumab-related surgical site complication despite primary tumor resection in colorectal cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16(4): 856–860.
69. Martel G, Al-Suhaibani Y, Moloo H, Haggar F, Friedlich M, Mamazza J, et al. Neoadjuvant therapy and anastomotic leak after tumor-specific mesorectal excision for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2008; 51(8): 1195–1201.
70. Kim JS, Cho SY, Min BS, Kim NK. Risk Factors for Anastomotic Leakage after Laparoscopic Intracorporeal Colorectal Anastomosis with a Double Stapling Technique. *J Am Coll Surg*. 2009; 209(6): 694–701.

71. Boyle N, Manifold D, Jordan M, Mason R. Intraoperative Assessment of Colonic Perfusion Using Scanning Laser Doppler Flowmetry. *J Am Coll Surg.* 2000;191(5):504–510.
72. Boccola MA, Buettner PG, Rozen WM, Siu SK, Stevenson ARL, Stitz R, et al. Risk factors and outcomes for anastomotic leakage in colorectal surgery: A single-institution analysis of 1576 patients. *World J Surg.* 2011; 35(1): 186–195.
73. Peeters KCMJ, Tollenaar RAEM, Marijnen CAM, Klein Kranenbarg E, Steup WH, Wiggers T, et al. Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer. *Br J Surg.* 2005; 92(2): 211–216.
74. Lopez-Kostner F, Lavery IC, Hool GR, Rybicki LA, Fazio VW. Total mesorectal excision is not necessary for cancers of the upper rectum. *Surgery.* 1998;124(4):612–618.
75. Anderson J, Luchtefeld M, Dujovny N, Hoedema R, Kim D, Butcher J. A comparison of laparoscopic, hand-assist and open sigmoid resection in the treatment of diverticular disease. *Am J Surg.* 2007; 193(3): 400–403.
76. Orenstein SB, Elliott HL, Reines LA, Novitsky YW. Advantages of the hand-assisted versus the open approach to elective colectomies. *Surg Endosc Other Interv Tech.* 2011; 25(5): 1364–1368.
77. Kim CW, Baek SJ, Hur H, Min BS, Baik SH, Kim NK. Anastomotic Leakage After Low Anterior Resection for Rectal Cancer Is Different Between Minimally Invasive Surgery and Open Surgery. *Ann Surg.* 2016; 263(1): 130-137.
78. 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.

79. Braga M, Vignali A, Zuliani W, Frasson M, Di Serio C, Di Carlo V. Laparoscopic versus open colorectal surgery: cost-benefit analysis in a single-center randomized trial. *Ann Surg.* 2005; 242(6): 890–895.
80. Baik SH, Kwon HY, Kim JS, Hur H, Sohn SK, Cho CH, et al. Robotic Versus Laparoscopic Low Anterior Resection of Rectal Cancer: Short-Term Outcome of a Prospective Comparative Study. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16(6): 1480–1487.
81. Kim N-K, Kang J. Optimal Total Mesorectal Excision for Rectal Cancer: the Role of Robotic Surgery from an Expert's View. *J Korean Soc Coloproctol.* 2010; 26(6): 377-387.
82. Kwak JM, Kim SH, Kim J, Son DN, Baek SJ, Cho JS. Robotic vs laparoscopic resection of rectal cancer: Short-term outcomes of a case-control study. *Dis Colon Rectum.* 2011; 54(2): 151-156.
83. Baek J-H, Pastor C, Pigazzi A. Robotic and laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer: a case-matched study. *Surg Endosc.* 2011;25(2):521–525.
84. Vallance A, Wexner S, Berho M, Cahill R, Coleman M, Haboubi N, et al. A collaborative review of the current concepts and challenges of anastomotic leaks in colorectal surgery. *Color Dis.* 2017;19(1):01–012.
85. Docherty JG, McGregor JR, Akyol a M, Murray GD, Galloway DJ. Comparison of manually constructed and stapled anastomoses in colorectal surgery. West of Scotland and Highland Anastomosis Study Group. *Ann Surg.* 1995; 221(2): 176–184.
86. MacRae HM, McLeod RS. Handsewn vs. stapled anastomoses in colon and rectal surgery: A meta- analysis. *Dis Colon Rectum.* 1998; 41(2): 180–189.

87. Lustosa SADS, Matos D, Atallah AN, Castro AA. Stapled versus handsewn methods for colorectal anastomosis surgery: A systematic review of randomized controlled trials. *Sao Paulo Med J.* 2002;120(5): 132-136.
88. Choy PYG, Bissett IP, Docherty JG, Parry BR, Merrie AEH. Stapled versus handsewn methods for ileocolic anastomoses. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18;(3):CD004320.
89. Slieker JC, Daams F, Mulder IM, Jeekel J, Lange JF. Systematic Review of the Technique of Colorectal Anastomosis. *JAMA Surg.* 2013; 148(2): 190-201.
90. Biondo S, Parés D, Kreisler E, Ragué JM, Fracalvieri D, Ruiz AG, et al. Anastomotic dehiscence after resection and primary anastomosis in left-sided colonic emergencies. *Dis Colon Rectum.* 2005; 48(12): 2272–2280.
91. Zorcolo L, Covotta L, Carlomango N, Bartolo DCC. Safety of primary anastomosis in emergency colo-rectal surgery. *Color Dis.* 2003; 5(3): 262–269.
92. Trenti L, Biondo S, Golda T, Monica M, Kreisler E, Fracalvieri D, et al. Generalized peritonitis due to perforated diverticulitis: Hartmann's procedure or primary anastomosis?. *Int J Colorectal Dis.* 2011; 26(3): 377–384.
93. McDermott FD, Collins D, Heeney A, Winter DC. Minimally invasive and surgical management strategies tailored to the severity of acute diverticulitis. *Br J Surg.* 2014; 101(1): 90–99.
94. Oberkofler CE, Rickenbacher A, Raptis DA, Lehmann K, Villiger P, Buchli C, et al. A Multicenter Randomized Clinical Trial of Primary Anastomosis or Hartmann's Procedure for Perforated Left Colonic Diverticulitis With Purulent or Fecal Peritonitis. *Ann Surg.* 2012; 256(5): 819–827.

95. Gastinger I, Marusch F, Steinert R, Wolff S, Koeckerling F, Lippert H. Protective defunctioning stoma in low anterior resection for rectal carcinoma. *Br J Surg.* 2005; 92(9): 1137–1142.
96. Beirens K, Penninckx F. Defunctioning stoma and anastomotic leak rate after total mesorectal excision with coloanal anastomosis in the context of PROCARE. *Acta Chir Belg.* 2012; 112(1): 10–14.
97. Longo WE, Virgo KS, Johnson FE, Wade TP, Vernava a M, Phelan M a, et al. Outcome after proctectomy for rectal cancer in Department of Veterans Affairs Hospitals: a report from the National Surgical Quality Improvement Program. *Ann Surg.* 1998; 228(1): 64–70.
98. Dehni N, Schlegel RD, Cunningham C, Guiguet M, Tiret E, Parc R. Influence of a defunctioning stoma on leakage rates after low colorectal anastomosis and colonic J pouch-anal anastomosis. *Br J Surg.* 1998; 85(8): 1114–1117.
99. Williams LA, Sagar PM, Finan PJ, Burke D. The outcome of loop ileostomy closure: A prospective study. *Color Dis.* 2008; 10(5): 460–464.
100. Mori L, Vita M, Razzetta F, Meinero P, D'Ambrosio G. Ghost Ileostomy in Anterior Resection for Rectal Carcinoma. *Dis Colon Rectum.* 2013; 56(1): 29–34.
101. Giarratano G, Maazi M, Ghini C, Sileri P, Toscana C. Ghost ileostomy after rectal resection for rectal cancer: Preliminary results of a prospective study. *Tech Coloproctol.* 2014; 18(1): 112–113.
102. Sacchi M, Picozzi P, Di Legge P, Capuano L, Greco L, De Stefano M, et al. Virtual ileostomy following rectal cancer surgery: A good tool to avoid unusefull stomas? *Hepatogastroenterology.* 2011; 58(110–111): 1479–1481.
103. McArdle CS, Hole D. Impact of variability among surgeons on postoperative morbidity and mortality and ultimate survival. *Bmj.* 1991; 302(6791): 1501–1505.

104. Marinello FG, Baguena G, Lucas E, Frasson M, Hervás D, Flor-Lorente B, et al. Anastomotic leakage after colon cancer resection: does the individual surgeon matter?. *Color Dis.* 2016; 18(6): 562–569.
105. Prystowsky JB, Bordage G, Feinglass JM. Patient outcomes for segmental colon resection according to surgeon's training, certification, and experience. *Surgery.* 2002; 132(4): 663–672.
106. Read TE, Myerson RJ, Fleshman JW, Fry RD, Birnbaum EH, Walz BJ, et al. Surgeon specialty is associated with outcome in rectal cancer treatment. *Dis Colon Rectum.* 2002; 45(7): 904–14.
107. Dorrance HR, Docherty GM, O'Dwyer PJ. Effect of surgeon specialty interest on patient outcome after potentially curative colorectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum.* 2000; 43(4): 492–498.
108. Iversen LH, Harling H, Laurberg S, Wille-Jørgensen P. Influence of caseload and surgical speciality on outcome following surgery for colorectal cancer: a review of evidence. Part 1: short-term outcome. *Colorectal Dis.* 2007; 9(1): 38–46.
109. Smith JAE, King PM, Lane RHS, Thompson MR. Evidence of the effect of “specialization” on the management, surgical outcome and survival from colorectal cancer in Wessex. *Br J Surg.* 2003; 90(5): 583–592.
110. Hodgson DC, Zhang W, Zaslavsky AM, Fuchs CS, Wright WE, Ayanian JZ. Relation of hospital volume to colostomy rates and survival for patients with rectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95(10): 708–16.
111. Archampong D, Borowski D, Wille-Jørgensen P, Iversen LH. Workload and surgeon's specialty for outcome after colorectal cancer surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 14(3): CD005391.

112. Platell C, Lim D, Tajudeen N, Tan J-L, Wong K. Dose surgical sub-specialization influence survival in patients with colorectal cancer?. *World J Gastroenterol.* 2003; 9(5): 961–964.
113. Meagher AP. Colorectal cancer: Is the surgeon a prognostic factor? A systematic review. *Med J Aust.* 1999; 171(6): 308–310.
114. Callahan MA, Christos PJ, Gold HT, Mushlin AI, Daly JM. Influence of surgical subspecialty training on in-hospital mortality for gastrectomy and colectomy patients. *Ann Surg.* 2003; 238(4): 629-636
115. García-Granero E, Martí-Obiol R, Gómez-Barbadillo J, García-Armengol J, Esclapez P, Espí A, et al. Impact of surgeon organization and specialization in rectal cancer outcome. *Color Dis.* 2001; 3(3): 179–184.
116. Bilimoria KY, Phillips JD, Rock CE, Hayman A, Prystowsky JB, Bentrem DJ. Effect of surgeon training, specialization, and experience on outcomes for cancer surgery: a systematic review of the literature. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16(7): 1799–1808.
117. Hohenberger W, Merkel S, Hermanek P. Volume and outcome in rectal cancer surgery: The importance of quality management. *Int J Colorectal Dis.* 2013; 28(2): 197–206.
118. Wibe A, Eriksen MT, Syse A, Tretli S, Myrvold HE, Søreide O. Effect of hospital caseload on long-term outcome after standardization of rectal cancer surgery at a national level. *Br J Surg.* 2005; 92(2): 217–224.
119. Porter GA, Soskolne CL, Yakimets WW, Newman SC. Surgeon-related factors and outcome in rectal cancer. *Ann Surg.* 1998; 227(2): 157–167.

120. Rondelli F, Bugiantella W, Vedovati MC, Balzarotti R, Avenia N, Mariani E, et al. To drain or not to drain extraperitoneal colorectal anastomosis? A systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2014; 16(2): 035-42.
121. Karliczek A, Jesus EC, Matos D, Castro AA, Atallah AN, Wiggers T. Drainage or nondrainage in elective colorectal anastomosis: A systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2006; 8(4): 259-265.
122. Urbach DR, Kennedy ED, Cohen MM. Colon and rectal anastomoses do not require routine drainage: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 1999; 229(2): 174-180.
123. Merad F, Hay JM, Fingerhut A, Yahchouchi E, Laborde Y, Pélissier E, et al. Is prophylactic pelvic drainage useful after elective rectal or anal anastomosis? A multicenter controlled randomized trial. *Surgery.* 1999; 125(5): 529-535.
124. Jesus EC, Karliczek A, Matos D, Castro AA, Atallah a N. Prophylactic anastomotic drainage for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; 18(4): CD002100.
125. Akiyoshi T, Ueno M, Fukunaga Y, Nagayama S, Fujimoto Y, Konishi T, et al. Incidence of and risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic anterior resection with intracorporeal rectal transection and double-stapling technique anastomosis for rectal cancer. *Am J Surg.* 2011; 202(3): 259-264.
126. Denost Q, Rouanet P, Faucheron J-L, Panis Y, Meunier B, Cotte E, et al. To Drain or Not to Drain Infraperitoneal Anastomosis After Rectal Excision for Cancer. *Ann Surg.* 2017; 265(3): 474-480.
127. Leichtle SW, Mouawad NJ, Welch KB, Lampman RM, Cleary RK. Risk factors for anastomotic leakage after colectomy. *Dis Colon Rectum.* 2012; 55(5): 569-575.



128. Van't Sant HP, Weidema WF, Hop WCJ, Lange JF, Contant CME. Evaluation of morbidity and mortality after anastomotic leakage following elective colorectal surgery in patients treated with or without mechanical bowel preparation. *Am J Surg.* 2011; 202(3): 321–324.
129. Güenaga KF, Matos D, Wille-Jørgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane database Syst Rev.* 2011; 139(9): CD001544.
130. Wille-Jørgensen P, Guenaga KF, Matos D, Castro AA. Pre-operative mechanical bowel cleansing or not? An updated meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2005; 7(4): 304-310.
131. Miettinen RP, Laitinen ST, Mäkelä JT, Pääkkönen ME. Bowel preparation with oral polyethylene glycol electrolyte solution vs. no preparation in elective open colorectal surgery: prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum.* 2000; 43(5): 669-675.
132. Zmora O, Mahajna A, Bar-Zakai B, Rosin D, Hershko D, Shabtai M, et al. Colon and rectal surgery without mechanical bowel preparation: a randomized prospective trial. *Ann Surg.* 2003; 237(3): 363–367.
133. Kao LS, Millas SG. Predicting the risk of anastomotic leakage in left-sided colorectal surgery using a colon leakage score. *J Surg Res.* 2012; 173(2): 246–248.
134. Frasson M, Flor-Lorente B, Ramos Rodríguez JL, Granero-Castro P, Hervás D, Alvarez Rico MA, et al. Risk Factors for Anastomotic Leak After Colon Resection for Cancer. *Ann Surg.* 2015; 262(2): 321–330.
135. 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.

136. den Dulk M, Noter SL, Hendriks ER, Brouwers MAM, van der Vlies CH, Oostenbroek RJ, et al. Improved diagnosis and treatment of anastomotic leakage after colorectal surgery. *Eur J Surg Oncol*. 2009; 35(4): 420–426.
137. Mäkelä JT, Kiviniemi H, Laitinen S. Risk factors for anastomotic leakage after left-sided colorectal resection with rectal anastomosis. *Dis Colon Rectum*. 2003; 46(5): 653–660.
138. Schmidt O, Merkel S, Hohenberger W. Anastomotic leakage after low rectal stapler anastomosis: Significance of intraoperative anastomotic testing. *Eur J Surg Oncol*. 2003; 29(3): 239–243.
139. Beard JD, Nicholson ML, Sayers RD, Lloyd D, Everson NW. Intraoperative air testing of colorectal anastomoses: A prospective, randomized trial. *Br J Surg*. 1990; 77(10): 1095–1097.
140. Ivanov D, Cvijanović R, Gvozdrenović L. Intraoperative air testing of colorectal anastomoses. *Srp Arh Celok Lek*. 2011; 139(5–6): 333–338.
141. Griffith CD, Hardcastle JD. Intraoperative testing of anastomotic integrity after stapled anterior resection for cancer. *J R Coll Surg Edinb [Internet]*. 1990; 35(2): 106–108.
142. Ishihara S, Watanabe T, Nagawa H. Intraoperative colonoscopy for stapled anastomosis in colorectal surgery. *Surg Today*. 2008; 38(11): 1063–1065.
143. Li VK, Wexner SD, Pulido N, Wang H, Jin HY, Weiss EG, et al. Use of routine intraoperative endoscopy in elective laparoscopic colorectal surgery: can it further avoid anastomotic failure? *Surg Endosc*. 2009; 23(11): 2459–2465.
144. Shamiyeh A, Szabo K, Ulf Wayand W, Zehetner J. Intraoperative Endoscopy for the Assessment of Circular-stapled Anastomosis in Laparoscopic Colon Surgery. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2012; 22(1): 65–67.

145. Brugiotti C, Corazza V, Peruzzi A, Lozano CR, Casadevall EG, Ques FT, et al. The efficacy of intraoperative endoscopic control of the colorectal stapled anastomosis after anterior resection of the rectum for rectal cancer. *Color Dis.* 2011;13: 31–32.
146. Sujatha-Bhaskar S, Jafari MD, Hanna M, Koh CY, Inaba CS, Mills SD, et al. An endoscopic mucosal grading system is predictive of leak in stapled rectal anastomoses. *Surg Endosc.* 2018; 32(4): 1769-1775.
147. Flor-Lorente B, Sánchez-Guillén L, Pellino G, Frasson M, García-Granero Á, Ponce M, et al. “Virtual ileostomy” combined with early endoscopy to avoid a diversion ileostomy in low or ultralow colorectal anastomoses. A preliminary report. *Langenbecks Arch Surg.* 2019; 404(3): 375-383.
148. Thornton FJ, Barbul A. Healing in the gastrointestinal tract. *Surg Clin North Am.* 1997; 77(3): 549-573.
149. Tandara AA, Mustoe TA. Oxygen in Wound Healing - More than a Nutrient. *World J Surg.* 2004; 28(3): 294–300.
150. Ruokonen E, Takala J, Kari A, Saxen H, Mertsola J, Hansen EJ. Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Crit Care Med.* 1993; 21(9): 1296–1303.
151. Clark MA, Plank LD, Hill GL. Wound healing associated with severe surgical illness. *World J Surg.* 2000; 24(6): 648-654.
152. Foster ME, Laycock JRD, Silver IA, Leaper DJ. Hypovolaemia and healing in colonic anastomoses. *Br J Surg.* 1985; 72(10): 831–834.
153. Cooperman M, Martin EW, Evans WE, Carey LC. Assessment of anastomotic blood supply by Doppler ultrasound in operations upon the colon. *Surg Gynecol Obstet.* 1979; 149(1): 15-16.

154. Grum CM. Tissue oxygenation in low flow states and during hypoxemia. *Crit Care Med.* 1993; 21(2): S44-49.
155. Kiel JW, Riedel GL, Shepherd AP. Autoregulation of canine gastric mucosal blood flow. *Gastroenterology.* 1987; 93(1): 12-20.
156. Locke R, Hauser CJ, Shoemaker WC. The use of surface oximetry to assess bowel viability. *Arch Surg.* 1984; 119(11): 1252-1256.
157. Shandall A, Lowndes R, Young HL. Colonic anastomotic healing and oxygen tension. *Br J Surg.* 1985; 72(8): 606-609.
158. Pearce WH, Jones DN, Warren GH, Bartle EJ, Whitehill TA, Rutherford RB. The use of infrared photoplethysmography in identifying early intestinal ischemia. *Arch Surg.* 1987; 122(3): 308-310.
159. García-Granero E, Alos R, Uribe N, Sala C, Lledo S. Intraoperative photoplethysmographic diagnosis of ischemic colitis. *Am Surg.* 1997; 63(9): 765-768.
160. Hallböök O, Johansson K, Sjö Dahl R. Laser Doppler blood flow measurement in rectal resection for carcinoma—comparison between the straight and colonic J pouch reconstruction. *Br J Surg.* 1996; 83(3): 389-392.
161. Vignali A, Gianotti L, Braga M, Radaelli G, Malvezzi L, Di Carlo V. Altered microperfusion at the rectal stump is predictive for rectal anastomotic leak. *Dis Colon Rectum.* 2000; 43(1): 76-82.
162. Ackland G, Grocott MP, Mythen MG. Understanding gastrointestinal perfusion in critical care: so near, and yet so far. *Crit Care.* 2000; 4(5): 269-281.
163. Bergqvist D, Björck M. Bowel ischaemia after aortoiliac surgery. *Br J Surg.* 1997; 593-594.

164. Vahl AC, Ozkaynak-Yilmaz EN, Nauta SH, Scheffer GJ, Felt-Bersma RJ, Brom HL, et al. Endoluminal pulse oximetry combined with tonometry to monitor the perfusion of the sigmoid during and after resection of abdominal aortic aneurysm. *Cardiovasc Surg*. 1997; 5(1): 65–70.
165. Soong C V, Halliday MI, Hood JM, Rowlands BJ, Barros D'Sa AAB. Effect of low dose dopamine on sigmoid colonic intramucosal pH in patients undergoing elective abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg*. 1995; 82(7): 912–915.
166. Klok T, Moll FL, Leusink JA, Theunissen DJ, Gerrits CMJM, Keijer C. The relationship between sigmoidal intramucosal pH and intestinal arterial occlusion during aortic reconstructive surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1996; 11(3): 304–307.
167. Kienle P, Weitz J, Reinshagen S, Magener A, Autschbach F, Benner A, et al. Association of decreased perfusion of the ileoanal pouch mucosa with early postoperative pouchitis and local septic complications. *Arch Surg*. 2001; 136(10): 1124–1130.
168. Fiddian-Green RG, Gantz NM. Transient episodes of sigmoid ischemia and their relation to infection from intestinal organisms after abdominal aortic operations. *Crit Care Med*. 1987; 15(9): 835–839.
169. Sugrue M, Jones F, Lee A, Buist MD, Deane S, Bauman A, et al. Intraabdominal pressure and gastric intramucosal pH: Is there an association?. *World J Surg*. 1996; 20(8): 988-991.
170. Egun A, Carroll P, Eddleston J, MacLennan I. Gastric mucosal pH predicts outcome in elective colonic surgery. *Br J Surg*. 2000; 87: 641-642.
171. de Tomás J, Turégano F, Bardina A, Perea J. Utilidad de la tonometría por aire en el diagnóstico de la isquemia intestinal experimental. *Cir Esp*. 2001; 70(3): 129–132.

172. Antonsson JB, Boyle CC, Kruithoff KL, Wang HL, Sacristan E, Rothschild HR, et al. Validation of tonometric measurement of gut intramural pH during endotoxemia and mesenteric occlusion in pigs. *Am J Physiol.* 1990; 259(4): 519–523.
173. Pargger H, Staender S, Studer W, Schellscheidt O, Mihatsch MJ, Scheidegger D, et al. Occlusive mesenteric ischemia and its effects on jejunal intramucosal pH, mesenteric oxygen consumption and oxygen tensions from surfaces of the jejunum in anesthetized pigs. *Intensive Care Med.* 1997; 23(1): 91–99.
174. Björck M, Hedberg B. Early detection of major complications after abdominal aortic surgery: Predictive value of sigmoid colon and gastric intramucosal pH monitoring. *Br J Surg.* 1994; 81(1): 25–30.
175. Soong C V, Halliday MI, Barclay GR, Hood JM, Rowlands BJ, Barros D'Sa AA. Intramucosal acidosis and systemic host responses in abdominal aortic aneurysm surgery. *Crit Care Med.* 1997; 25(9): 1472–1479.
176. Tarui T, Murata A, Watanabe Y, Kim SP, Inoue M, Shiozaki H, et al. Earlier prediction of anastomotic insufficiency after thoracic esophagectomy by intramucosal pH. *Crit Care Med.* 1999; 27: 1824–1831.
177. 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.
178. García-Botello SA, García-Granero E, Lillo R, López-Mozos F, Millán M, Lledó S. Randomized clinical trial to evaluate the effects of perioperative supplemental oxygen administration on the colorectal anastomosis. *Br J Surg.* 2006; 93(6): 698–706.

179. Jafari MD, Wexner SD, Martz JE, McLemore EC, Margolin DA, Sherwinter DA, et al. Perfusion assessment in laparoscopic left-sided/anterior resection (PILLAR II): A multi-institutional study. *J Am Coll Surg*. 2015; 220(1): 82–92.
180. Kudzus S, Roesel C, Schachtrupp A, Höer JJ. Intraoperative laser fluorescence angiography in colorectal surgery: A noninvasive analysis to reduce the rate of anastomotic leakage. *Langenbeck's Arch Surg*. 2010; 395(8): 1025–1230.
181. Holm C, Tegeler J, Mayr M, Becker A, Pfeiffer UJ, Mühlbauer W. Monitoring free flaps using laser-induced fluorescence of indocyanine green: A preliminary experience. *Microsurgery*. 2002; 22(7): 278–287.
182. Hutteman M, van der Vorst JR, Mieog JSD, Bonsing B a, Hartgrink HH, Kuppen PJK, et al. Near-Infrared Fluorescence Imaging in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy. *Eur Surg Res*. 2011; 47(2): 90–97.
183. Rodríguez-Hernández A, Lawton MT. Flash fluorescence with icg videoangiography to identify the recipient artery for bypass with distal middle cerebral artery aneurysms: Operative technique. *Neurosurgery*. 2012; 70(2): 209-220.
184. Shimada Y, Okumura T, Nagata T, Sawada S, Matsui K, Hori R, et al. Usefulness of blood supply visualization by indocyanine green fluorescence for reconstruction during esophagectomy. *Esophagus*. 2011; 8(4): 259–266.
185. Still J, Law E, Dawson J, Bracci S, Island T, Holtz J. Evaluation of the circulation of reconstructive flaps using laser-induced fluorescence of indocyanine green. *Ann Plast Surg*. 1999; 42(3): 266-274.
186. Boni L, David G, Dionigi G, Rausei S, Cassinotti E, Fingerhut A. Indocyanine green-enhanced fluorescence to assess bowel perfusion during laparoscopic colorectal resection. *Surg Endosc Other Interv Tech*. 2016; 30(7): 2736–2742.

187. Alves A, Panis Y, Pocard M, Regimbeau JM, Valleur P. Management of anastomotic leakage after nondiverted large bowel resection. *J Am Coll Surg*. 1999; 189(6): 554–559.
188. Doeksen A, Tanis PJ, Vrouenraets BC, van Lanschot JJB, van Tets WF. Factors determining delay in relaparotomy for anastomotic leakage after colorectal resection. *World J Gastroenterol*. 2007; 13(27): 3721–3725.
189. Sutton CD, Marshall LJ, Williams N, Berry DP, Thomas WM, Kelly MJ. Colorectal anastomotic leakage often masquerades as a cardiac complication. *Color Dis*. 2004; 6(1): 21–22.
190. Nicksa GA, Dring R V., Johnson KH, Sardella W V., Vignati P V., Cohen JL. Anastomotic leaks: What is the best diagnostic imaging study?. *Dis Colon Rectum*. 2007; 50(2): 197–203.
191. Khan AA, Wheeler JMD, Cunningham C, George B, Kettlewell M, Mortensen NJM. The management and outcome of anastomotic leaks in colorectal surgery. *Color Dis*. 2008; 10(6): 587–592.
192. Cherukuri R, Levine MS, Maki DD, Rubesin SE, Laufer I, Rosato EF. Hartmann's pouch: Radiographic evaluation of postoperative findings. *Am J Roentgenol*. 1998; 171(6): 1577–1582.
193. DuBrow RA, David CL, Curley SA. Anastomotic leaks after low anterior resection for rectal carcinoma: evaluation with CT and barium enema. *AJR Am J Roentgenol*. 1995; 165(3): 567–571.
194. McLean TR, Thornby J, Svensson LG. Predicting the results and outcome of patients who undergo abdominal CT scanning while in the surgical intensive care unit. *Am Surg*. 1993; 59(9): 610–614.



195. Akyol AM, McGregor JR, Galloway DJ, George WD. Early postoperative contrast radiology in the assessment of colorectal anastomotic integrity. *Int J Colorectal Dis.* 1992; 7(3): 141-143.
196. Alfisher MM, Scholz FJ, Roberts PL, Counihan T. Radiology of ileal pouch-anal anastomosis: normal findings, examination pitfalls, and complications. *Radiographics.* 1997;17(1): 81-98.
197. Hoffmann J, Jensen RH, Shokouh-Amiri MH, Damm P. Clinical value of water-soluble contrast enema in assessing the integrity of left colonic anastomoses. *J R Coll Surg Edinb.* 1988; 33(1): 23-24.
198. Low DE. Diagnosis and Management of Anastomotic Leaks after Esophagectomy. *J Gastrointest Surg.* 2011; 15(8): 1319-1322.
199. Komen N, de Bruin RWF, Kleinrensink GJ, Jeekel J, Lange JF. Anastomotic leakage, the search for a reliable biomarker. A review of the literature. *Color Dis.* 2008; 10(2): 109-115.
200. Aronson JK. Biomarkers and surrogate endpoints. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2005; 59(5): 491-494.
201. Moscovitz H, Shofer F, Mignott H, Behrman A, Kilpatrick L. Plasma cytokine determinations in emergency department patients as a predictor of bacteremia and infectious disease severity *Crit Care Med.* 1994; 22(7): 1102-1127.
202. Galley HF, Webster NR. The immuno-inflammatory cascade. *Br J Anaesth.* 1996; 77(1): 11-16.
203. Puleo F, Mishra N, Hall J. Use of intra-abdominal drains. *Clin Colon Rectal Surg.* 2013; 26(3): 174-177.

204. Baigrie RJ, Lamont PM, Kwiatkowski D, Dallman MJ, Morris PJ. Systemic cytokine response after major surgery. *Br J Surg.* 1992; 79(8): 757–760.
205. Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJ, Van Damme J, Shenkin A. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci (Lond).* 1990; 79(2): 161–165.
206. Leung KL, Lai PB, Ho RL, Meng WC, Yiu RY, Lee JF, et al. Systemic cytokine response after laparoscopic-assisted resection of rectosigmoid carcinoma: A prospective randomized trial. *Ann Surg.* 2000; 231(4): 506–511.
207. Song J-Q, He Y-Z, Fang Y, Wu W, Zhong M. The predictive value of plasma cytokines on gastroesophageal anastomotic leakage at an early stage in patients undergoing esophagectomy. *J Thorac Dis.* 2017; 9(8): 2544–2550.
208. Wiik H, Karttunen R, Haukipuro K, Syrjälä H. Maximal local and minimal systemic cytokine response to colorectal surgery: the influence of perioperative filgrastim. *Cytokine.* 2001; 14(3): 188-192.
209. Baker EA, El-Gaddal S, Aitken DG, Leaper DJ. Growth factor profiles in intraperitoneal drainage fluid following colorectal surgery: Relationship to wound healing and surgery. *Wound Repair Regen.* 2003; 11(4): 261–267.
210. Tsukada K, Katoh H, Shiojima M, Suzuki T, Takenoshita S, Nagamachi Y. Concentrations of cytokines in peritoneal fluid after abdominal surgery. *Eur J Surg.* 1993; 159(9): 475-479.
211. Tsukada K, Takenoshita S, Nagamachi Y. Peritoneal interleukin- 6, interleukin- 8 and granulocyte elastase activity after elective abdominal surgery. *APMIS* 1994; 102: 837–840.

212. Van Berge Henegouwen MI, van der Poll T, van Deventer SJ, Gouma DJ. Peritoneal cytokine release after elective gastrointestinal surgery and postoperative complications. *Am J Surg.* 1998; 175(4): 311–316.
213. Herwig R, Glodny B, Kühle C, Schlüter B, Brinkmann OA, Strasser H, et al. Early identification of peritonitis by peritoneal cytokine measurement. *Dis Colon Rectum.* 2002; 45(4): 514–521.
214. Uğraş B, Giriş M, Erbil Y, Gökpınar M, Çitlak G, İşsever H, et al. Early prediction of anastomotic leakage after colorectal surgery by measuring peritoneal cytokines: Prospective study. *Int J Surg.* 2008; 6(1): 28–35.
215. Matthiessen P, Strand I, Jansson K, Törnquist C, Andersson M, Rutegård J, et al. Is early detection of anastomotic leakage possible by intraperitoneal microdialysis and intraperitoneal cytokines after anterior resection of the rectum for cancer? *Dis Colon Rectum.* 2007; 50(11): 1918–1927.
216. Fouda E, El Nakeeb A, Magdy A, Hammad E a, Othman G, Farid M. Early detection of anastomotic leakage after elective low anterior resection. *J Gastrointest Surg.* 2011; 15(1): 137–144.
217. Sparreboom CL, Wu Z, Dereci A, Boersema GSA, Menon AG, Ji J, et al. Cytokines as early markers of colorectal anastomotic leakage: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract.* 2016; 2016: 3786418.
218. Bertram P, Junge K, Schachtrupp A, Gotze C, Kunz D, Schumpelick V. Peritoneal release of TNF-alpha and IL-6 after elective colorectal surgery and anastomotic leakage. *J Invest Surg* 2003; 16: 65–69.
219. Kiyama T, Onda M, Tokunaga A, Efron DT, Barbul A. Effect of Matrix Metalloproteinase Inhibition on Colonic Anastomotic Healing in Rats. *J Gastrointest Surg.* 2001; 5(3): 303–311.

220. de Hingh IH, Siemonsma MA, de Man BM, Lomme RM, Hendriks T. The matrix metalloproteinase inhibitor BB-94 improves the strength of intestinal anastomoses in the rat. *Int J Colorectal Dis.* 2002; 17(5): 348–354.
221. Baker EA, Leaper DJ. Profiles of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in intraperitoneal drainage fluid: Relationship to wound healing. *Wound Repair Regen.* 2003; 11(4): 268–274.
222. Pasternak B, Matthiessen P, Jansson K, Andersson M, Aspenberg P. Elevated intraperitoneal matrix metalloproteinases-8 and -9 in patients who develop anastomotic leakage after rectal cancer surgery: a pilot study. *Color Dis.* 2009; 93–98.
223. Kostic Z, Panisic M, Milev B, Mijuskovic Z, Slavkovic D, Ignjatovic M. Diagnostic value of serial measurement of c-reactive protein in serum and matrix metalloproteinase-9 in drainage fluid in the detection of infectious complications and anastomotic leakage in patients with colorectal resection. *Vojnosanit Pregl.* 2015; 72(10): 889–898.
224. Ellebæk Pedersen M, Qvist N, Bisgaard C, Kelly U, Bernhard A, Møller Pedersen S. Peritoneal microdialysis. Early diagnosis of anastomotic leakage after low anterior resection for rectosigmoid cancer. *Scand J Surg.* 2009; 98(3): 148–154.
225. Birke-Sorensen H, Andersen NT. Metabolic markers obtained by microdialysis can detect secondary intestinal ischemia: An experimental study of ischemia in porcine intestinal segments. *World J Surg.* 2010; 34(5): 923–932.
226. Deeba S, Corcoles EP, Hanna BG, Pareskevas P, Aziz O, Boutelle MG, et al. Use of rapid sampling microdialysis for intraoperative monitoring of bowel ischemia. *Dis Colon Rectum.* 2008; 51(9): 1408–1413.

227. Simmen HP, Battaglia H, Giovanoli P, Blaser J. Analysis of pH, pO<sub>2</sub> and pCO<sub>2</sub> in drainage fluid allows for rapid detection of infectious complications during the follow-up period after abdominal surgery. *Infection*. 1994; 22(6): 386–389.
228. Hsien Wang C, Jin Gee M, Yang C, Su YC. A New Model for Outcome Prediction in Intra-Abdominal Sepsis by the Linear Discriminant Function Analysis of IL-6 and IL-10 at Different Heart Rates. *J Surg Res*. 2006; 132(1): 46–51.
229. Daams F, Wu Z, Cakir H, Karsten TM, Lange JF. Identification of anastomotic leakage after colorectal surgery using microdialysis of the peritoneal cavity. *Tech Coloproctol*. 2014;18(1):65-71.
230. Junger W, Junger WG, Miller K, Bahrami S, Redl H, Schlag G, et al. Early detection of anastomotic leaks after colorectal surgery by measuring endotoxin in the drainage fluid. *Hepatogastroenterology*. 1996; 43(12): 1523–1529.
231. Komen N, Slieker J, Willemsen P, Mannaerts G, Pattyn P, Karsten T, 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.
232. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure*. 1999; 7(2): 169–177.
233. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: A critical update. *J Clin Invest*. 2003 Jun; 111(12): 1805-1812.
234. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol*. 2001; 38(2): 189–197.

235. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest.* 1993; 91(4): 1351–1357.
236. Fransen EJ, Maessen JG, Elenbaas TW, Van Aarnhem EE, Van Dieijen-Visser MP. Enhanced preoperative C-reactive protein plasma levels as a risk factor for postoperative infections after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 1999; 67(1): 134–138.
237. Mäkelä JT, Eila H, Kiviniemi H, Laurila J, Laitinen S. Computed tomography severity index and C-reactive protein values predicting mortality in emergency and intensive care units for patients with severe acute pancreatitis. *Am J Surg.* 2007; 194(1): 30–34.
238. De Beaux AC, Goldie AS, Ross JA, Carter DC, Fearon KC. Serum concentrations of inflammatory mediators related to organ failure in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg.* 1996; 83(3): 349–353.
239. Karamarkovic A, Radenkovic D, Milic N, Bumbasirevic V, Stefanovic B. Protein C as an early marker of severe septic complications in diffuse secondary peritonitis. *World J Surg.* 2005; 29(6): 759–765.
240. Wong VKH, Malik HZ, Hamady ZZR, Al-Mukhtar A, Gomez D, Prasad KR, et al. C-reactive protein as a predictor of prognosis following curative resection for colorectal liver metastases. *Br J Cancer.* 2007; 96(2): 222–225.
241. Welsch T, Frommhold K, Hinz U, Weigand MA, Kleeff J, Friess H, et al. Persisting elevation of C-reactive protein after pancreatic resections can indicate developing inflammatory complications. *Surgery.* 2008; 143(1): 20–28.
242. Deitmar S, Anthoni C, Palmes D, Haier J, Senninger N, Brüwer M. Are leukocytes and CRP early indicators for anastomotic leakage after esophageal resection? *Zentralbl Chir.* 2009; 134(1): 83–89.

243. Nunes BK, Lacerda RA, Jardim JM. Systematic review and meta-analysis of the predictive value of c-reactive protein in postoperative infections. *Rev Esc Enferm USP*. 2011; 45(6): 1480–1485.
244. Welsch T, Müller SA, Ulrich A, Kischlat A, Hinz U, Kienle P, et al. C-reactive protein as early predictor for infectious postoperative complications in rectal surgery. *Int J Colorectal Dis*. 2007; 22(12): 1499–507.
245. MacKay GJ, Molloy RG, O'Dwyer PJ. C-reactive protein as a predictor of postoperative infective complications following elective colorectal resection. *Colorectal Dis*. 2011; 13(5): 583–587.
246. Warschkow R, Beutner U, Steffen T, Müller SA, Schmied BM, Güller U, et al. Safe and early discharge after colorectal surgery due to C-reactive protein: a diagnostic meta-analysis of 1832 patients. *Ann Surg*. 2012; 256(2): 245–50.
247. 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.
248. Ramos Fernández M, Rivas Ruiz F, Fernández López A, Loinaz Seguroloa C, Fernández Cebrián JM, de la Portilla de Juan F. Proteína C reactiva como predictor de fuga anastomótica en cirugía colorrectal. Comparación entre cirugía abierta y laparoscópica. *Cir Esp*. 2017; 95(9): 529–535.
249. Waterland P, Ng J, Jones A, Broadley G, Nicol D, Patel H, 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.
250. Ramanathan ML, MacKay G, Platt J, Horgan PG, McMillan DC. The Impact of Open Versus Laparoscopic Resection for Colon Cancer on C-Reactive Protein Concentrations as a Predictor of Postoperative Infective Complications. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22(3): 938–943.

251. Facy O, Paquette ÁB, Orry D, Binquet C, Fournel ÁI, Charles PE. Diagnostic Accuracy of Inflammatory Markers As Early Predictors of Infection After Elective Colorectal Surgery Results From the IMACORS Study. *Ann Surg.* 2016; 263(5): 961–966.
252. Facy O, Paquette B, Orry D, Santucci N, Rat P. Inflammatory markers as early predictors of infection after colorectal surgery: the same cut-off values in laparoscopy and laparotomy?. *Int J Colorectal Dis.* 2017 Jun; 32(6): 857-863
253. Reisinger KW, Poeze M, Hulsewé KWE, Van Acker BA, Van Bijnen AA, Hoofwijk AGM, et al. Accurate prediction of anastomotic leakage after colorectal surgery using plasma markers for intestinal damage and inflammation. *J Am Coll Surg.* 2014; 219(4): 744–751.
254. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clin Chim Acta.* 2002; 323(1-2): 17-29.
255. Name Bayona O, Fernández López A, Luaces Cubells C. Procalcitonina: una nueva herramienta diagnóstica en la infección bacteriana. *Med Clin (Barc).* 2002; 119(18): 707–714.
256. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.* 1993; 341(8844): 515–518.
257. Pugin J, Meisner M, Lopez AF. Guide for the Clinical Use of PCT In Diagnosis and Monitoring of Sepsis. Vol 2. 3rd ed. France: Brahms; 2004 .
258. Al-Nawas B, Krammer I, Shah PM. Procalcitonin in diagnosis of severe infections. *Eur J Med Res.* 1996; 1(7): 331–333.



259. Meisner M, Tschaikowsky K, Palmaers T, Schmidt J. Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Crit Care* 1999; 3:45–50.
260. Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, Stonane E, Vogelsang H, Junker U, et al. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med*. 1999; 134(1): 49–55.
261. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret G-Y. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2006; 34(7): 1996–2003.
262. Di Filippo A, Lombardi A, Ognibene A, Messeri G, Tonelli F. Procalcitonin as an early marker of postoperative infectious complications. *Minerva Chir*. 2002; 57(1): 59–62.
263. Hayati F, Mohd Azman ZA, Nasuruddin DN, Mazlan L, Zakaria AD, Sagap I. Serum Procalcitonin Predicts Anastomotic Leaks in Colorectal Surgery. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2017; 18(7): 1821–1825.
264. Zielińska-Borkowska U, Dib N, Tarnowski W, Skirecki T. Monitoring of procalcitonin but not interleukin-6 is useful for the early prediction of anastomotic leakage after colorectal surgery. *Clin Chem Lab Med*. 2017; 55(7): 1053–1059.
265. Zawadzki M, Czarnecki R, Rzaca M, Obuszko Z, Velchuru VR, Witkiewicz W. C-reactive protein and procalcitonin predict anastomotic leaks following colorectal cancer resections – a prospective study. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2016; 10(4): 567-573.

266. Smith SR, Pockney P, Holmes R, Doig F, Attia J, Holliday E, et al. Biomarkers and anastomotic leakage in colorectal surgery: C-reactive protein trajectory is the gold standard. *ANZ J Surg.* 2018; 88(5): 440-444.
267. Giaccaglia V, Salvi PF, Antonelli MS, Nigri G, Pirozzi F, Casagranda B, et al. Procalcitonin Reveals Early Dehiscence in Colorectal Surgery. *Ann Surg.* 2016; 263(5): 967-972.
268. Walker PA, Kunjuraman B, Bartolo DCC. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts anastomotic dehiscence. *ANZ J Surg.* 2018; 88: 7-8.
269. Tan WJ, Ng WQ, Sultana R, de Souza NN, Chew MH, Foo FJ, et al. Systematic review and meta-analysis of the use of serum procalcitonin levels to predict intra-abdominal infections after colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2018; 33(2): 171-180.
270. Muñoz JL, Alvarez MO, Cuquerella V, Miranda E, Picó C, Flores R, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as early markers of anastomotic leak after laparoscopic colorectal surgery within an enhanced recovery after surgery (ERAS) program. *Surg Endosc.* 2018; 32(9): 4003-4010.
271. Kørner H, Nielsen HJ, Søreide JA, Nedrebø BS, Søreide K, Knapp JC. Diagnostic accuracy of C-reactive protein for intraabdominal infections after colorectal resections. *J Gastrointest Surg.* 2009; 13(9): 1599-1606.
272. Warschkow R, Tarantino I, Torzewski M, Näf F, Lange J, Steffen T. Diagnostic accuracy of C-reactive protein and white blood cell counts in the early detection of inflammatory complications after open resection of colorectal cancer: A retrospective study of 1,187 patients. *Int J Colorectal Dis.* 2011; 26(11): 1405-1413.

273. Forget P, Dinant V, De Kock M. Is the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio more correlated than C-reactive protein with postoperative complications after major abdominal surgery?. *PeerJ*. 2015; 3:713.
274. Cook EJ, Walsh SR, Farooq N, Alberts JC, Justin TA, Keeling NJ. Post-operative neutrophil-lymphocyte ratio predicts complications following colorectal surgery. *Int J Surg*. 2007; 5(1): 27–30.
275. Mik M, Dziki L, Berut M, Trzcinski R, Dziki A. Neutrophil to Lymphocyte Ratio and C-Reactive Protein as Two Predictive Tools of Anastomotic Leak in Colorectal Cancer Open Surgery ?. *Dig Surg*. 2018; 35(1): 77-84.
276. Ortega-Deballon P, Facy O, Binquet C. C-reactive protein and procalcitonin as predictors of anastomotic leak. *Dis Colon Rectum*. 2013; 56(10):395.
277. Giaccaglia V, Salvi PF, Cunsolo G V., Sparagna A, Antonelli MS, Nigri G, et al. Procalcitonin, as an early biomarker of colorectal anastomotic leak, facilitates enhanced recovery after surgery. *J Crit Care*. 2014; 29(4): 528–532.
278. Wind J, Hofland J, Preckel B, Hollmann MW, Bossuyt PM, Gouma DJ, et al. Perioperative strategy in colonic surgery; LA paroscopy and/or FA st track multimodal management versus standard care (LAFA trial). *BMC Surg*. 2006; 6(1): 16.
279. Käser SA, Nitsche U, Maak M, Michalski CW, Späth C, Müller TC, et al. Could hyponatremia be a marker of anastomotic leakage after colorectal surgery? A single center analysis of 1,106 patients over 5 years. *Langenbeck's Arch Surg*. 2014; 399(6): 783–788.
280. Takakura Y, Ohdan H. Inflammatory markers as predictors of surgical site infection after elective colorectal surgery : authors ' reply. *Langenbecks Arch Surg*. 2014; 399(6): 797-798

281. Swets J.A. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science*. 1988; 240(4857): 1285–1293.
282. Gouvas N, Tan E, Windsor A, Xynos E, Tekkis PP. Fast-track vs standard care in colorectal surgery: A meta-analysis update. *Int J Colorectal Dis*. 2009; 24(10): 1119-1131.
283. Pantel HJ, Jasak LJ, Ricciardi R, Marcello PW, Roberts PL, Schoetz DJ, et al. Should They Stay or Should They Go? The Utility of C-Reactive Protein in Predicting Readmission and Anastomotic Leak After Colorectal Resection. *Dis Colon Rectum*. 2019; 62(2): 241–247.
284. Straatman J, Cuesta MA, Tuynman JB, Veenhof AAFA, Bemelman WA, van der Peet DL. C-reactive protein in predicting major postoperative complications are there differences in open and minimally invasive colorectal surgery? Substudy from a randomized clinical trial. *Surg Endosc*. 2018; 32(6): 2877–2885.
285. Matthiessen P, Henriksson M, Hallböök O, Grunditz E, Norén B, Arbman G. Increase of serum C-reactive protein is an early indicator of subsequent symptomatic anastomotic leakage after anterior resection. *Colorectal Dis*. 2008; 10: 75–80.
286. Nygren J, Hausel J, Kehlet H, Revhaug A, Lassen K, Dejong C, et al. A comparison in five European Centres of case mix, clinical management and outcomes following either conventional or fast-track perioperative care in colorectal surgery. *Clin Nutr*. 2005;24(3): 455-461.
287. Ban KA, Berian JR, Ko CY. Does Implementation of Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Protocols in Colorectal Surgery Improve Patient Outcomes? *Clin Colon Rectal Surg*. 2019; 32(2): 109–113.
288. Tiernan JP, Liska D. Enhanced Recovery After Surgery: Recent Developments in Colorectal Surgery. *Surg Clin North Am*. 2018; 98(6): 1241–1249.

289. Scepanovic MS, Kovacevic B, Cijan V, Antic A, Petrovic Z, Asceric R, et al. C-reactive protein as an early predictor for anastomotic leakage in elective abdominal surgery. *Tech Coloproctol.* 2013; 17(5): 541–547.

290. Schwenk W, Jacobi C, Mansmann U, Böhm B, Müller JM. Inflammatory response after laparoscopic and conventional colorectal resections - Results of a prospective randomized trial. *Langenbeck's Arch Surg.* 2000; 385(1): 2–9.