



Programa de Doctorado 3139 Medicina

TESIS DOCTORAL

**FUGAS DE SUTURA EN ANASTOMOSIS ILEOCÓLICAS.
ANÁLISIS DE UNA SERIE INSTITUCIONAL Y METAANÁLISIS
COMPARATIVO ENTRE ANASTOMOSIS MANUALES Y
MECÁNICAS**

Tesis presentada por: **LUIS SÁNCHEZ GUILLÉN**

Licenciado en Medicina

Octubre 2019



Programa de Doctorado 3139 Medicina

TESIS DOCTORAL

**FUGAS DE SUTURA EN ANASTOMOSIS ILEOCÓLICAS.
ANÁLISIS DE UNA SERIE INSTITUCIONAL Y METAANÁLISIS
COMPARATIVO ENTRE ANASTOMOSIS MANUALES Y
MECÁNICAS**

Tesis presentada por: **LUIS SÁNCHEZ GUILLÉN**

Licenciado en Medicina

Dirigida por:

Eduardo García-Granero Ximénez (Tutor)

Matteo Frasson

Álvaro García-Granero García-Fuster

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

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

D. ÁLVARO GARCÍA-GRANERO GARCÍA-FUSTER, Doctor en Medicina, Médico Adjunto del Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo del Hospital Son Espases de Palma de Mallorca.

CERTIFICAN

Que el licenciado en Medicina y Cirugía LUIS SÁNCHEZ GUILLÉN ha realizado bajo nuestra dirección, en el Departamento de Cirugía de la Universidad de Valencia, el trabajo titulado: "FUGAS DE SUTURA EN ANASTOMOSIS ILEOCÓLICAS. ANÁLISIS DE UNA SERIE INSTITUCIONAL Y METAANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE ANASTOMOSIS MANUALES Y MECÁNICAS" 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 20 de octubre de 2019.



E. García-Granero Ximénez

M. Frasson

Á. García-Granero García-Fuster

A mis padres,

M^a Luisa y Nicolás.

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. Eduardo García-Granero, tutor de esta tesis, por haberme dado la oportunidad y el apoyo para poder realizar este trabajo. Por su ejemplo de dedicación a la cirugía y a la docencia y por enseñarme la importancia de la excelencia y el trabajo duro diario por y para los pacientes.

Al Dr. Matteo Frasson, codirector de esta tesis, por su ayuda en esta tesis y en la cirugía. Por demostrarme cada día cómo ser brillante en el área quirúrgica, en el área científica y, sobre todo, en el área personal. Sin todas sus enseñanzas, esto no habría sido posible.

Al Dr. Álvaro García-Granero, codirector de esta tesis, por ser mi "hermano" en este camino. Por animarme a mejorar juntos cada día e inculcarme su amor por la anatomía quirúrgica.

Al Dr. Blas Flor, por su docencia y confianza en este trabajo. Por ser ejemplo de generosidad y genialidad como cirujano pero, sobre todo, como persona.

A todos los compañeros del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, por su ayuda en el desarrollo de este trabajo y a mis compañeros del Hospital Universitario de Ferrol y del Hospital General Universitario de Elche, por empujarme cada día a ser mejor profesional.

A mi padre, por enseñarme a no rendirme nunca y mejorar constantemente. Porque su ejemplo de amor por los pacientes y su familia hace que esté conmigo cada día de mi vida como médico y como hombre.

A mi madre, por ser nuestra guía y referente. Por ser el mayor ejemplo de integridad y excelencia profesional, pero sobre todo de fortaleza, lucha y amor por nosotros. El mayor orgullo de mi vida es y será ser su hijo.

A mi hermana, la Dra. Sánchez-Guillén, por entregarse a la difícil e ingrata labor de cuidarme y protegerme toda la vida. Por superar juntos todas las piedras del camino y juntos hacernos más fuertes. Por no tambalearse nunca y ser mi referente como persona y científica ahora y siempre.

A Jesús, por hacer lo más difícil, por ser capaz. Por darle tanto amor y alegría a mi vida que he descubierto lo que es la felicidad.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la técnica quirúrgica (manual frente a mecánica) como factor de riesgo de fuga anastomótica (FA) ileocólica en una serie institucional, así como en el conjunto de la literatura científica publicada sobre el tema hasta el momento mediante un metaanálisis.

Métodos: Análisis retrospectivo de 477 pacientes con anastomosis ileocólicas realizadas desde noviembre de 2010 a septiembre de 2016 en un hospital terciario. Las anastomosis se realizaron mediante técnicas estandarizadas. Se evaluaron los factores de riesgo independientes para FA, las complicaciones y la mortalidad. Las FA fueron divididas en menores o mayores según la necesidad de tratamiento médico o tratamiento invasivo con drenaje percutáneo o reintervención.

La revisión sistemática y metaanálisis fue llevada a cabo según la metodología PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and MetaAnalysis*). Se realizó una revisión bibliográfica de la literatura mediante la búsqueda en bases de datos electrónicas (PubMed, Ovid, Cochrane Library database y ClinicalTrials.gov) hasta enero de 2019, sin restricciones de idioma. Se completó la búsqueda revisando manualmente las listas de referencias de los artículos incluidos y mediante la búsqueda de conferencias de congresos, cartas y editoriales. Las palabras clave en dicha búsqueda fueron: "ileocolic", "right colectomy", "anastomosis", "leak".

Resultados: En la serie institucional con 477 pacientes, el 53,7% de las anastomosis fueron manuales y el 46,3% mecánicas. La anastomosis latero-lateral fue la configuración más frecuente (93,3%). La FA se diagnosticó en el 8,8% de los pacientes y 36 se clasificaron como FA mayor (7,5%). En el análisis multivariante, el sexo masculino ($p = 0,014$, OR 2,9), la hipertensión arterial ($p = 0,048$, OR 2,29) y las transfusiones perioperatorias ($p < 0,001$, OR 2,4 por litro) fueron factores de riesgo independientes para FA mayor. La tasa global de complicaciones a los 60 días fue del 27,3%. El sexo masculino (31,3% vs. femenino 22,3%, $p=0,02$, OR 1,7), la diabetes ($p = 0,03$ OR 2,0), hábito de fumar ($p = 0,04$ OR 1,8) y las

transfusiones perioperatorias ($p < 0,001$, OR 3,3 por litro) fueron factores de riesgo independientes para la morbilidad postoperatoria. La tasa de mortalidad a los 60 días fue del 3,1% y no se identificaron factores de riesgo significativos.

En el metaanálisis, se halló una tasa de FA global de 4,4% (incluyendo FA mayor y menor) con OR 1,12 [IC95% 0,69, 1,81] a favor de la anastomosis manual. En el subanálisis de los estudios de los últimos 10 años y a los 5 años se obtuvo OR 1,27 [IC95% 0,85, 1,91] y OR 1,37 [IC95% 0,93, 2,02] respectivamente a favor de la anastomosis manual. En el análisis por patología, los pacientes con cáncer presentaron una menor tasa de FA en la anastomosis manual (OR 1,18 [IC95% 0,75, 1,87] y los pacientes con EI una menor tasa con anastomosis mecánica (OR 0,52 [IC95% 0,28, 0,97]). En el análisis de la mortalidad, la morbilidad y la estancia hospitalaria se observaron mejores resultados en las anastomosis mecánicas (mortalidad: OR 0,96 [IC95% 0,60, 1,53], morbilidad: OR de 0,80 [IC95% 0,51, 1,26]; estancia: OR 0,72 [IC95% 0,41, 1,26] aunque sin diferencias estadísticamente significativas

Conclusiones: La incidencia de FA en la anastomosis ileocólicas en el presente trabajo sobre una serie unicéntrica alcanza el 8,8%, con una tasa de FA mayor de 7,5%. El tipo de anastomosis mecánica muestra una mayor tendencia a la FA con un intervalo de confianza que certifica su validez. Las variables pronósticas independientes como factores de riesgo de FA en el presente estudio son: sexo masculino, hipertensión arterial y transfusiones perioperatorias. El metaanálisis sobre el tema identifica una tasa global de FA de 4,4%, con esta misma tendencia a una mayor tasa de FA en anastomosis mecánicas. En el subanálisis de los pacientes intervenidos por cáncer se observó una menor tasa de FA con las anastomosis manuales y en subanálisis de enfermedad inflamatoria intestinal se observa una menor tasa de FA con las anastomosis mecánicas.

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN	19
	I. 1. Incidencia e importancia de la fuga anastomótica en cirugía colorrectal	21
	I. 2. Biología de la cicatrización anastomótica	25
	III. 2.1. Fases de la cicatrización anastomótica	25
	III. 2.2. Importancia de la vascularización intestinal en las anastomosis	29
	I. 3. Impacto de la microbiota en la cicatrización anastomótica	31
	I. 4. Definición y clasificación de fuga anastomótica	35
	I. 5. Factores de riesgo de fuga anastomótica	39
	I. 6. La técnica y configuración de las anastomosis ileocólicas como factor de riesgo para fuga anastomótica	47
	I. 7. Suturas manuales	49
	I. 7.1. Material de sutura	49
	I. 7.2. Estructura de la sutura	50
	I. 7.3. Suturas continuas o discontinuas	51
	I. 7.4. Suturas en una capa o doble capa	52
	I. 7.5. Distancia de los puntos	54
	I. 7.6. Profundidad y espesor de los puntos	55
	I. 8. Suturas mecánicas	57
	I. 9. Suturas manuales vs. suturas mecánicas	61
II.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	65
III.	MATERIAL Y MÉTODOS	71
	III. A. Análisis de la serie institucional	75
	III. A. 1. Material y métodos de la serie institucional	75

III.A.2. Criterios de inclusión	80
III.A.3. Criterios de exclusión	80
III.A.4. Variables analizadas	80
III.A.5. Análisis estadístico	83
III. B. Estudio de metaanálisis de la literatura	84
III. B. 1. Estrategia de búsqueda y criterios de selección de los estudios	84
III.B.2. Criterios de inclusión	84
III.B.3. Criterios de exclusión	85
III.B.4. Variables analizadas	85
III.B.5. Extracción de los datos	86
III.B.6. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos	86
III.B.7. Análisis estadístico	89
IV. RESULTADOS	93
IV. A. Resultados clínicos de la serie institucional	95
IV.B. Resultados del metaanálisis de revisión de la literatura	107
IV.B.1. Selección del estudio y características	107
IV.B.2. Características de los estudios incluidos	109
IV.B.3 Resultados globales de la técnica anastomótica	118
IV.B.3.1. Fuga anastomótica	118
IV.B.3.1.1. Fuga anastomótica en cáncer	132

IV.B.3.1.2. Fuga anastomótica en Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)	135
IV.B.3.2. Mortalidad postoperatoria	138
IV.B.3.3. Morbilidad postoperatoria	140
IV.B.3.4. Estancia postoperatoria	144
IV.B.4.4. Resumen de los resultados del metaanálisis	147
IV.B.4.5. Publicación de los sesgos	149
V. DISCUSIÓN	153
V. A. Discusión clínica sobre la serie institucional	155
V. B. Discusión sobre el metaanálisis	165
VI. CONCLUSIONES	173
VII. BIBLIOGRAFÍA	179
VIII. APÉNDICES.....	217

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- EI: Enfermedad Inflamatoria Intestinal
- ETM: Escisión total de mesorrecto
- FA: Fuga anastomótica
- FIG: Figura
- MM: milímetros
- PA: Prospectivo aleatorizado
- PNA: Prospectivo no aleatorizado
- RNA: Retrospectivo no aleatorizado
- SISG: The United Kingdom Surgical Infection Study Group

I. INTRODUCCIÓN

I. 1. INCIDENCIA E IMPORTANCIA DE LA FUGA ANASTOMÓTICA EN CIRUGÍA COLORRECTAL

La anastomosis intestinal, como restablecimiento de la continuidad tras una resección parcial del tracto gastrointestinal, constituye uno de los gestos terapéuticos más frecuentes y habituales en la práctica quirúrgica ya sea por patología benigna o maligna y realizada tanto de forma electiva como urgente.

El fracaso en la cicatrización de la anastomosis ocasiona la fuga de contenido intestinal, conocido como fuga anastomótica (FA), que puede variar en su graduación según su severidad y consecuencias. Así, las FA en las que los pacientes se encuentran asintomáticos pueden evolucionar favorablemente con tratamiento conservador pero en pacientes clínicamente sintomáticos, las FA precisaran drenaje radiológico o una reintervención quirúrgica con la posible necesidad de un estoma temporal o permanente, lo que conlleva un aumento de la estancia hospitalaria, un aumento de recursos sanitarios consumidos y unas consecuencias funcionales relevantes en la calidad de vida de los pacientes (1,2). Además de un importante rango de mortalidad relacionado directamente con la FA que varía entre el 5 y el 22% según las series (3-5). También es destacable la relación de la FA con el desarrollo de recidiva local y menor supervivencia supervivencia en el cáncer colorrectal, lo que implica para algunos autores un gran impacto pronóstico negativo en estos pacientes(6).

El rango de incidencia de FA a nivel colorrectal es amplio y se sitúa, en los últimos 10 años, entre el 2% y el 14 % (7,8). En particular, la tasa de fuga anastomótica después de la hemicolectomía derecha es sorprendentemente alta (6,4-7,5%) (9,10) en comparación con la de la colectomía izquierda (tasa de fuga anastomótica 1,9-6,5 %) (10,11). En nuestro país, los resultados extraídos del estudio nacional ANACO sobre cirugía de cáncer de colon,

muestran una tasa de FA alta, similar a la descrita en la literatura, de 8,6% en hemicolectomía derecha y de un 8% en colectomía izquierda (12,13).

Sin embargo, existe una amplia variabilidad en los resultados de los estudios probablemente debido a múltiples causas: diferencias técnicas entre cirujanos, la naturaleza retrospectiva de la mayoría de los estudios, la disparidad de criterios en el concepto y definición de FA, así como la inclusión conjunta en los estudios de anastomosis del colon y recto o de diferentes patologías como cáncer, enfermedad inflamatoria intestinal o enfermedad diverticular (14).

Teniendo en cuenta la gravedad de esta complicación, no es sorprendente la amplia realización de estudios para identificar los factores de riesgo relacionados tanto con el paciente como con la técnica quirúrgica. El sexo masculino, la obesidad, la edad avanzada, la diabetes mellitus, el mal estado nutricional, el consumo de tabaco, la terapia neoadyuvante, la localización de tumores y las complicaciones intraoperatorias son los principales factores de riesgo relacionados con la FA.(10,15–17).

La FA puede considerarse como una suma de factores que dan como resultado una cicatrización anastomótica imperfecta que se define como fracaso de la anastomosis. A pesar de los numerosos estudios sobre el tema, el proceso de cicatrización anastomótica aún no se conoce por completo (18–20). Uno de los factores modificables que sí pueden influir en la FA es una correcta técnica quirúrgica en la realización de la anastomosis. Es por ello que un punto de discusión constante continúa siendo la técnica anastomótica en sí, y los datos relacionados con el riesgo de FA en las anastomosis manuales frente las anastomosis mecánicas.

En el caso de anastomosis ileocólicas, la evidencia de un metaanálisis Cochrane de 2011 concluyó que las anastomosis mecánicas presentan una menor incidencia de FA que

las anastomosis manuales(21). Sin embargo, recientes estudios de cohortes con un elevado número de pacientes han demostrado una menor diferencia entre ambas técnicas, incluso una menor tasa de FA en anastomosis manuales (15,17,22–24).

Esta diferencia de resultados hace que actualmente sea necesario continuar estudiando la FA ileocólica y la cicatrización anastomótica prestando especial importancia a la técnica quirúrgica y al material empleado para la misma.

I. 2. BIOLOGÍA DE LA CICATRIZACIÓN ANASTOMÓTICA

I. 2.1. FASES DE LA CICATRIZACIÓN ANASTOMÓTICA

La respuesta biológica en el tracto intestinal ante una anastomosis es análoga a la de cualquier otra parte del cuerpo frente a una lesión tisular aguda.

El colágeno es el elemento más importante en la cicatrización de las anastomosis intestinales ya que determina gran parte de la resistencia de la pared intestinal. El balance entre la lisis y la síntesis del colágeno que se produce durante los primeros días postoperatorios resulta fundamental para el resultado de la estanqueidad de la anastomosis. Las fibras de colágeno presentes en la capa submucosa mantienen la estabilidad de los bordes a la anastomosis para retener las suturas. Esta capacidad disminuye notablemente durante los primeros días del postoperatorio, llegando a caer más de un 25% por el aumento de la degradación del colágeno, aumentando de forma progresiva en los subsecuentes días por el aumento de la síntesis de colágeno en el nuevo tejido cicatricial que permite mantener unidos dichos bordes.(25,26)

Se pueden establecer las siguientes fases dentro del proceso de cicatrización de las anastomosis:

- **Fase inflamatoria:** se inicia con el corte de la pared intestinal, que desencadena una reacción de vasoconstricción hemostática inicial seguida de una vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular secundaria, que facilita el flujo de células inflamatorias hacia la herida (inicialmente neutrófilos). Este proceso deriva en un edema de los cabos anastomóticos que debe tenerse en cuenta a la hora de realizar la sutura para que el tejido no quede estrangulado y desemboque en una necrosis tisular (27). A continuación, los macrófagos sintetizan y liberan citoquinas y numerosos factores de crecimiento.

- **Fase proliferativa:** Se inicia con la aparición de tejido de granulación en la anastomosis en la que adquieren un papel fundamental los fibroblastos. Tradicionalmente se ha defendido que la capa mucosa de las anastomosis se repara por migración e hiperplasia de células epiteliales que cubren el tejido de granulación de la herida. Si las capas mucosas quedan correctamente posicionadas de forma directa, esta estanqueidad puede quedar completa al tercer día postoperatorio, sellando así el defecto y creando una barrera frente a las bacterias lumbinales (28). Durante esta fase proliferativa tiene lugar el metabolismo del colágeno en la herida. Durante las primeras 24 horas y durante los 3 ó 4 días posteriores a la cirugía comienza la degradación del colágeno mediada por metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMP), como la colagenasa (MMP-1) (29). Estas metaloproteinasas además estimulan la angiogénesis, implicando la proliferación y migración de células endoteliales, la remodelación de la matriz extracelular, la formación tubular y el reclutamiento de estructuras adyacentes para soportar los neovasos, las anastomosis y el desarrollo de la membrana basal (30) En ambientes sépticos se ha descrito un aumento de actividad de estas enzimas relacionándose con un aumento del riesgo de complicaciones anastomóticas en la etapa inicial del postoperatorio (31). Durante estos días iniciales, la sutura es la que determina la resistencia del nuevo tejido cicatricial y, por tanto, la que mantiene unidos ambos cabos de la anastomosis. Los fibroblastos y las células de músculo liso (presentes en la muscular de la mucosa y en la muscular propia) son los encargados de sintetizar el colágeno en el proceso de cicatrización, favoreciendo la capacidad de retención de las suturas en los bordes de la anastomosis y, por otro, confiriendo la resistencia suficiente al nuevo tejido cicatricial formado entre los bordes (31) .

- **Fase de maduración de la anastomosis:** Constituye la fase final de la cicatrización, en la que la densidad de los macrófagos y los fibroblastos disminuye y el colágeno se reordena en fibras más consistentes y unidades contráctiles.

Se considera que la anastomosis permanece inestable hasta el 7º día postoperatorio, a partir del cual la síntesis de colágeno es el proceso dominante (Figura 1). El aumento en la producción de colágeno se mantiene en el foco de cicatrización hasta 5 o 6 semanas después de la cirugía, aunque la resistencia de la cicatriz continúa al alza durante los meses siguientes en la fase de remodelación (20).

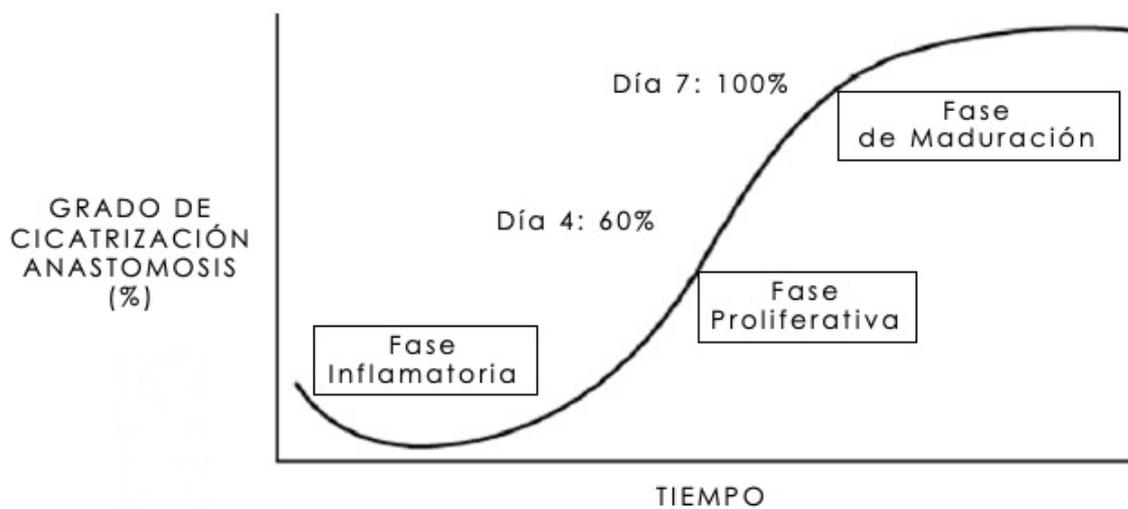


Figura 1. Evaluación del grado de curación anastomótica en función del tiempo transcurrido tras la realización

Actualmente se siguen desarrollando estudios fisiológicos sobre modelos animales aunque una reciente revisión sistemática demostró la mala calidad de la mayor parte de los estudios sobre cicatrización anastomótica y FA en animales (32). Por tanto, es difícil idear

nuevas estrategias de tratamiento o medidas preventivas para disminuir la FA cuando aún se desconoce de forma clara la biología de la consolidación anastomótica.

1.2.2. IMPORTANCIA DE LA VASCULARIZACIÓN INTESTINAL EN LAS ANASTOMOSIS

El aporte sanguíneo adecuado es uno de los factores claves para la correcta curación tisular por lo que una correcta vascularización de los cabos anastomóticos constituye uno de los pilares fundamentales para evitar la FA.

Es necesario un conocimiento preciso de la vascularización del íleon terminal, ciego, colon ascendente y transversal previo a la realización de una anastomosis ileocólica ya que un flujo sanguíneo y un retorno venoso adecuado son fundamentales en el proceso de cicatrización.

Las arterias que dan irrigación sanguínea al colon proceden de las arterias mesentéricas superior e inferior (arterias ileocólica, cólica derecha y la cólica media). El retorno venoso del íleon terminal y el colon derecho y transversal es satélite a esta vascularización arterial, a excepción de la zona del ángulo hepático, donde existe una vena que no presenta arteria satélite. Conocida como vena cólica derecha superior. Esta vena ha sido objeto de diferentes estudios en cirugía colorrectal. Ha sido propuesta como *landmark* en la escisión completa del mesocolon en cáncer de colon derecho. Además, ha sido señalada como una de las causas de tensión vascular en la anastomosis ileocólica extracorpórea. (33).

El compromiso vascular del mesenterio, secundario a una excesiva sección o una sutura inadecuada de los vasos, puede resultar en una hipoperfusión de la anastomosis. Por tanto, debe intentar mantenerse la integridad de los vasos circundantes, así como prestar atención a la sección intestinal a expensas del borde antimesentérico. (31). Además, una correcta movilización del colon transversal y, en ocasiones, del ángulo esplénico, permite la

realización de la anastomosis sin desgarros de estructuras ni los vasos que perfunden la anastomosis ileocólica

Otros factores que se han relacionado con la variabilidad en el flujo sanguíneo a la anastomosis son la arteriosclerosis, hipovolemia intraoperatoria o la radioterapia, que pueden dañar la microcirculación tisular influyendo negativamente en la curación. (34,35)

I. 3. IMPACTO DE LA MICROBIOTA EN LA CICATRIZACIÓN ANASTOMÓTICA

Desde principios de los años 90, se ha evidenciado el papel del microbioma y las bacterias en la patogénesis de la FA basándose en estudios sobre antibióticos y FA tanto en animales como en humanos.

Alverdy et al han estudiado la FA a nivel molecular y ha proporcionado interesantes resultados sobre la participación de los microorganismos como agentes causantes e iniciadores de la fuga (36,37). Se ha comprobado que determinados organismos microbianos (*Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*) cuando se reintroducen en animales pueden causar una fuga independientemente de la técnica anastomótica utilizada. El mecanismo resulta de la capacidad de estas bacterias para producir colagenasa, una enzima que degrada el colágeno. La colagenasa de estas bacterias puede descomponer los tejidos intestinales con una magnitud siete veces mayor que la colagenasa del tejido intestinal, por lo que altera la dinámica de la curación más que las enzimas tisulares del huésped (38–40). Estas colagenasas derivadas de microbios además desencadenan que los tejidos intestinales produzcan otras metaloproteinasas de la matriz (MMP-9) con una importante capacidad destructiva tisular. Sorprendentemente, tanto estos estudios como otros han demostrado que, a pesar de los esfuerzos por realizar antisepsia intestinal antes de la cirugía (purgantes, antibióticos orales, antibióticos por vía intravenosa), estos organismos productores de colagenasa persisten en las anastomosis (41). Por tanto, se sigue evaluando qué circunstancias provocan que determinadas bacterias aumenten y puedan causar una FA si muchas bacterias patógenas permanecen en los tejidos anastomóticos durante el proceso de curación.

Diversos estudios demuestran la importancia del microbioma intestinal normal para contener la virulencia de estos patógenos, indicando que cuando el microbioma intestinal

normal se restaura tras la cirugía, puede proporcionar resistencia a la colonización contra estos patógenos. Sin embargo, si el microbioma normal no puede repoblarse después de la cirugía, los patógenos con alto contenido de colagenasa, con capacidad de adherirse y colonizar el tejido anastomótico, pueden complicar la cicatrización anastomótica. Se están desarrollando ensayos clínicos para probar esta hipótesis, determinando medidas preventivas más efectivas que el enfoque actual de eliminación de todos los patógenos potenciales mediante preparación antibiótica oral prequirúrgica con antibióticos no dirigidos. Debe tenerse en cuenta que el enfoque actual de la antisepsia intestinal se basa en datos desactualizados que omiten muchos aspectos importantes del microbioma intestinal como su estructura, fenotipo, su proteoma y metaboloma. (42).

Dado que las bacterias se alojan en el moco del colon, la función de la mucosa en la cicatrización anastomótica no debe descartarse e incluso puede jugar un papel más importante de lo que se ha reconocido hasta ahora. Mediante estudios con ratones *knock-out Muc2* se ha evidenciado que una capa de moco normal facilita el proceso de cicatrización anastomótica. Además, la mucosa gastrointestinal contiene la mayor cantidad de macrófagos tisulares en el cuerpo y una ausencia o disfunción duradera de los macrófagos afecta a la cicatrización anastomótica. Los macrófagos son uno de los principales factores en la respuesta inflamatoria y, en función de su comportamiento, esta respuesta es o bien proinflamatoria (M1), que impide la cicatrización de la herida, o bien antiinflamatoria (M2), que favorece la cicatrización. Un cambio en el índice M2 / M1 puede influir en el resultado de la cicatrización anastomótica. La interacción entre el contenido intraluminal y las diversas capas de la pared intestinal con sus funciones y tipos de células puede ser clave para el proceso de cicatrización.

Así pues, todas las capas parecen tener un papel en la cicatrización anastomótica. La submucosa alberga en tejido conectivo y tiene la mayor resistencia a la tracción. La

serosa parece ser importante para proporcionar una matriz para los fibroblastos, mientras que la interacción entre las bacterias, el moco y la capa de la mucosa también parece importante para mantener la homeostasis en la que puede producirse la cicatrización anastomótica.

Uno de los focos de la investigación en la cicatrización anastomótica debe recaer ahora tanto en la evaluación transmural del proceso de curación como en la interacción entre las capas de la pared intestinal con el microbioma. La mejor comprensión del papel del microbioma intestinal en la salud y la enfermedad probablemente permitirá descubrir la influencia que tiene esta entidad en la cicatrización de las anastomosis intestinales y en la FA. (40).

I.4. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE FUGA ANASTOMÓTICA

La definición de fuga anastomótica es muy variable en la literatura al incluirse conceptos y términos similares: dehiscencia, fuga, fistula; fuga mayor o menor; fuga clínica o subclínica, o fugas radiológicas entre otros. Todo ello, dificulta la comparación de la incidencia, así como de los métodos diagnósticos y terapéuticos de esta complicación.

En 1991 *The United Kingdom Surgical Infection Study Group (SISG)* propuso una definición de FA con el fin de homogeneizar el término en auditorias clínicas, así como para establecer las bases de comparaciones objetivas. La FA se definió como la salida de contenido luminal de la unión quirúrgica entre dos vísceras huecas. Este contenido puede emerger a través de la herida o de un drenaje intraabdominal, o puede coleccionarse cerca de la anastomosis causando fiebre, absceso, septicemia, trastornos metabólicos, y/o fallo multiorgánico. Sin embargo, el escape del contenido luminal desde la zona de la anastomosis hasta un área vecina y detectada solo mediante pruebas complementarias de imagen en ausencia de signos y síntomas clínicos debería ser registrado como fuga subclínica (43). A pesar de esta propuesta del SISG, esta definición estándar de FA no ha sido prácticamente utilizada. Bruce et al en el año 2001 revisaron de forma sistemática los criterios de definición y evaluación de la FA a distinto nivel del tracto digestivo (44). A nivel colorrectal, de los 49 artículos revisados solo 29 incluían una definición de FA. Respecto a los signos y síntomas de evaluación de las FA más comúnmente utilizados son los signos de irritación peritoneal localizados o generalizados, la secreción purulenta o fecaloidea a través de los drenajes o la herida, así como abscesos, y fiebre. En esta revisión, la mayoría de los estudios utilizaban para la confirmación de FA pruebas de imagen con contraste hidrosoluble, tanto de forma rutinaria como ante la sospecha clínica. Asimismo, este artículo señala que no existe una definición universalmente aceptada de FA con respecto a

cualquier localización del tracto digestivo y que la definición y los valores de medida de FA varían de forma amplia e impiden las comparaciones entre estudios e instituciones. Por ello proponen una clasificación basada en la SISG y los artículos revisados:

- Fuga anastomótica "radiológica": aquella detectada tan solo en estudios complementarios de imagen realizados de forma rutinaria, sin signos ni síntomas clínicos, y que no requiere cambios en el manejo.
- Fuga anastomótica "clínica menor": aquella confirmada radiológicamente que presenta secreción intestinal o purulenta a través de la herida o de los drenajes intraabdominales, fiebre mayor de 38°C, leucocitosis > 10000/L o absceso y que no requiere cambios en el manejo del paciente ni reintervención, pero alargan la estancia del paciente en el hospital.
- Fuga anastomótica "clínica mayor": aquella que al igual que la menor debe ser confirmada radiológicamente y que se presenta con los mismos signos y síntomas clínicos, pero en la que el grado de ruptura de la anastomosis y sus consecuencias clínicas requieren un cambio en el manejo e intervención sobre el paciente.

Respecto al límite del seguimiento postoperatorio, según Bruce et al se debe incluir en la definición de fuga anastomótica hasta 30 días postoperatorios. Sin embargo, para otros autores el seguimiento debería prolongarse por la existencia de FA de presentación más tardía (45).

Rahbari et al en un documento de consenso respecto a la definición y grado de FA tras las resecciones anteriores del recto, definieron la FA como la presencia de un defecto de la integridad de la pared intestinal a nivel de la anastomosis colorrectal o coloanal que lleva a la comunicación entre el compartimento intraluminal y extraluminal (46). Así mismo, la presencia de absceso pélvico cerca de la anastomosis se considera también FA. Estos

autores proponen una subdivisión de la FA en tres grupos con relación a su impacto en el manejo clínico:

- FA que no requieren una intervención terapéutica activa. Este tipo corresponde al término utilizado como “fuga radiológica” por distintos autores ya que la mayor parte de las veces la fuga es detectada por exámenes radiológicos de rutina previos al cierre del estoma temporal, no se asocia con síntomas clínicos ni alteración de los parámetros analíticos.
- FA que requieren intervención terapéutica activa sin reintervención. Son aquellas que precisan antibioterapia y/o colocación de drenaje percutáneo radiológico o transanal. Los pacientes presentan *distress* leve o moderado, dolor abdominal o pélvico, distensión y posible salida de material purulento a través de herida, vía rectal o vaginal o del drenaje colocado intraoperatoriamente. Analíticamente suele observarse leucocitosis e incremento de la proteína C-reactiva (PCR). Radiológicamente la fuga suele evidenciarse tras instilación de contraste intrarrectal (enema/TC). Este tipo de FA conlleva retraso en el alta hospitalaria y pueden cursar con reingreso hospitalario por síntomas tardíos.
- FA que requieren reintervención. Estos pacientes cursan con signos clínicos de peritonitis y analíticos de infección y pueden presentar drenaje purulento/fecal. La mayoría de los pacientes, serán tratados mediante resección de la anastomosis y colostomía terminal, incluidos los casos tratados previamente con estoma derivativo. Sin embargo, algunos pueden ser tratados con ileostomía de derivación, con/sin reanastomosis o refuerzo de la línea de sutura.

Además, una de las clasificaciones más extendidas, a pesar de englobar todas las complicaciones postoperatorias y no específicamente las complicaciones de anastomosis cólicas es la que propusieron en el año 2004 Dindo et al (47). En ella se clasifican las complicaciones postoperatorias en función del tratamiento que precisan:

- Clavien-Dindo 1: postoperatorio sin incidencias y no precisa tratamiento salvo analgesia, antieméticos, diuréticos, fluidos y fisioterapia. Solo infección de herida que requiere drenaje.
- Clavien-Dindo 2: pacientes que requieren tratamiento farmacológico no permitido en el grupo 1, transfusión o nutrición parenteral total.
- Clavien-Dindo 3: requieren revisión quirúrgica o tratamiento endoscópico o por radiología intervencionista. Se subdividen a su vez en:
 - 3a: procedimientos que no precisan anestesia general.
 - 3b: procedimientos que precisan anestesia general.
- Clavien-Dindo 4: las complicaciones de este grupo amenazan la vida del paciente y requieren ingreso en una unidad de cuidados intensivos. Se subdividen, a su vez en:
 - 4a: si existe fallo de un órgano.
 - 4b: si existe fallo multiorgánico.
- Clavien-Dindo 5: Supone la muerte del paciente.

I. 5. FACTORES DE RIESGO DE FUGA ANASTOMÓTICA

Debido a las importantes consecuencias que la FA presenta para el paciente en términos de morbilidad y mortalidad, existen numerosos trabajos que intentan encontrar factores de riesgo independientes de desarrollar FA con el fin de prevenir o diagnosticar precozmente su presencia (9,48–50)

Atendiendo a la clasificación propuesta por Kingham et al para cirugía colorrectal, podemos ordenar estos factores en factores preoperatorios específicos de los pacientes, factores intraoperatorios y factores específicos de la intervención realizada al paciente (51).

La edad, el sexo del paciente, la obesidad, el riesgo anestésico medido con la clasificación ASA, el consumo de tabaco y alcohol, la radio-quimioterapia neoadyuvante, el tratamiento con esteroides y el estado nutricional del paciente han sido descritos como factores de riesgo preoperatorios de FA, como se describirán a continuación.

La edad ha sido señalada como factor de riesgo de FA en distintos trabajos sobre cirugía colorrectal. Nesbakken et al y Jung et al en estudios sobre anastomosis colorrectales, encontraron que la edad superior a los 75 años fue factor de riesgo independiente (OR 2,4) para FA (52). Sin embargo, otros trabajos no encuentran esta asociación (53,54).

El sexo masculino ha sido descrito como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de FA tras resección colorrectal. Los estudios que describen esta relación entre el sexo y la FA son estudios que incluyen anastomosis bajas de recto donde, debido a que la pelvis masculina es más estrecha, la disección y anastomosis son técnicamente más complejas (55–58). Sin embargo, no sólo la dificultad en el abordaje de la pelvis masculina parece condicionar el aumento de FA ya que existen estudios que únicamente incluyen anastomosis cólicas y que también han encontrado relación entre el sexo masculino y una

mayor presencia de FA (59,60). Frasson et al (17) en la serie nacional española sobre anastomosis del colon tras resección por cáncer, describen el sexo masculino como factor de riesgo de FA con un OR de 1,4 algo que también describieron Krarup et al (OR 1,41) (9).

La obesidad ha sido descrita como otro posible factor de riesgo de FA así como para infección de herida en anastomosis ileocólicas (17). La presencia de un mesenterio corto y grueso, así como la mayor dificultad para confeccionar los cabos de la anastomosis en pacientes obesos, han sido las razones por las que algunos estudios han relacionado la obesidad con la FA (55,61,62). Sin embargo, existen otros trabajos donde esa relación no existe (63,64) .

Otro de los factores de riesgo preoperatorios descrito es el estado nutricional deficitario preoperatorio (49,65). Diversos estudios relacionan la malnutrición, descrita como la pérdida reciente de peso mayor a 5 Kg y niveles de albúmina <35 g/L, con el riesgo de aparición de FA (66). Iancu et al han descrito unos niveles preoperatorios de proteínas séricas < a 5,5 g/dL como factor de riesgo de FA junto con niveles de hemoglobina < a 9,4 g/dL en un estudio retrospectivo que incluye 993 pacientes (67). Además, numerosas publicaciones recientes sobre anastomosis ileocólicas coinciden en la relación entre FA después de la resección y los niveles bajos de albúmina sérica (68,69). Así, la demostración de que la hipoalbuminemia preparatoria es factor de riesgo de FA refuerza la importancia de la nutrición integral enriquecida preoperatoria y perioperatoria en los regímenes de todos los pacientes desnutridos, tanto oncológicos como con otros diagnósticos (70,71).

Diversos estudios han demostrado una mayor probabilidad de desarrollar FA en los pacientes con un riesgo anestésico ASA elevado (III-IV-V), probablemente debido a la coexistencia de distintas comorbilidades como diabetes, hipertensión u otras

enfermedades cardiovasculares que afectan la buena perfusión sanguínea local de la anastomosis y alteran la cicatrización (64,66,72).

Por otro lado, existe evidencia de que el consumo de tabaco y alcohol, aumentan el riesgo de FA (73–75) debido a la isquemia producida por la lesión microvascular, que afecta a ambos extremos de la anastomosis.

Otros tratamientos frecuentes, como los esteroides, también se han relacionado con la FA, ya que por su mecanismo de acción podrían retrasar la cicatrización. Demostrado inicialmente en modelos animales (76), Konishi et al, en un estudio prospectivo que incluye 391 pacientes intervenidos por cáncer de recto de forma programada describen el uso de esteroides como factor de riesgo independiente de FA con una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de FA entre los pacientes sometidos a tratamiento prolongado con esteroides respecto a los que no recibían este tratamiento (11.8% vs. 2.4%) (OR 8,7) (77). En la misma línea, Golub et al en 1997 ya habían encontrado relación entre el uso de esteroides orales y la FA (49). También en los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), se ha demostrado un aumento dosis-dependiente de los riesgos de cualquier complicación tras la cirugía, así como de las complicaciones sépticas relacionadas con los reservorios (48,78,79). Por tanto, aunque aún se desconoce qué influencia tienen las dosis de esteroides y la duración del tratamiento que puede aumentar el riesgo de FA, las últimas recomendaciones de la *European Crohn and Colitis Organization (ECCO)* establecen una retirada de los mismos semanas antes de la intervención quirúrgica en pacientes con EII (80).

El hecho de si la radioterapia preoperatoria aumenta el riesgo de FA no ha sido establecido con claridad. Solo existen estudios retrospectivos que lo analicen, principalmente centrados en cáncer de recto, y con resultados dispares. Por un lado, Alves et al y Matthiessen et al en 2004, encuentran a la radioterapia preoperatoria factor de riesgo

de FA (48,81), mientras que estudios más recientes, no encuentran relación entre ambas (82).

El uso de algunos anticuerpos monoclonales anti- factor de crecimiento del endotelio vascular, utilizados como quimioterápicos para aumentar la supervivencia global en pacientes con cáncer de colon como el Bevacizumab, han sido relacionados con perforaciones intestinales por isquemia (83,84) . Por este mismo mecanismo, el uso preoperatorio de este tipo de quimioterápicos podrían aumentar el riesgo de FA. Así, Kim et al describen una serie con 285 pacientes tratados con radio-quimioterapia preoperatoria frente a 418 pacientes que la reciben en el postoperatorio, encontrando un porcentaje de FA del 3,9% frente al 1,2% entre ambos grupos ($p=0,02$) (85). Aunque la evidencia científica es escasa, el tiempo de espera recomendable entre la finalización del tratamiento quimioterápico y la intervención quirúrgica electiva debería ser de unos 60 días (86).

Los factores intraoperatorios más importantes relacionados con un mayor riesgo de FA son la duración de la intervención mayor de 2-4 horas, la transfusión peroperatoria, la sepsis intraoperatoria, la isquemia tisular en la zona de anastomosis y la menor distancia de la zona de anastomosis al margen anal (48,61,87,88).

La duración de la intervención probablemente está relacionada con la existencia de complicaciones intraoperatorias durante la misma o con los casos más complejos, Suding et al en un análisis prospectivo de 672 pacientes describieron el incremento en 60 minutos en la duración de la cirugía como un factor de riesgo (OR 1,6; $p=0,06$) (solo en el análisis univariante) (67). En otro estudio de casos-contróles, se describió la duración \geq a 200 minutos en la intervención como factor de riesgo de FA (OR 3,4) (54).

Otros factores intraoperatorios relacionados con la FA son la pérdida sanguínea y la necesidad de transfusión peroperatoria (48,53,66,89). Desde la descripción de la relación

entre la transfusión de sangre y la supresión inmune (90,91) numerosos estudios en cirugía colorrectal han demostrado que la transfusión en el período perioperatorio se asocia tanto con una mayor tasa tanto de complicaciones infecciosas (92–95) como de FA (89,96,97). Aunque el mecanismo exacto aún no se ha esclarecido completamente, hay evidencia de que las transfusiones afectan la respuesta inmune celular, la actividad de células *natural-killer* y la presentación de antígenos de macrófagos, y disminuyen la relación *T-helper-supresor*, los cuales participan en el sistema inmune y el proceso de curación de heridas (98,99).

Un hecho a tener en cuenta es que no existen diferencias respecto a los porcentajes de FA entre la cirugía abierta o laparoscópica. Se ha demostrado que el abordaje laparoscópico disminuye significativamente las complicaciones globales, las infecciones de heridas, la estancia hospitalaria y la mortalidad, manteniendo resultados comparables a la cirugía abierta en FA y resultados oncológicos a largo plazo para el cáncer de colon (100–104). La mayoría de la evidencia disponible sobre la cirugía laparoscópica del cáncer de colon se basan en estudios observacionales retrospectivos de bases de datos nacionales (105–107), mientras que los grandes estudios prospectivos son escasos. Recientemente en España, Cerdán et al en un estudio clínico prospectivo, observacional, multicéntrico confirmaron las ventajas de la resección laparoscópica del cáncer de colon con una disminución de las infecciones de la herida y las tasas de complicación postoperatoria, así como una estancia hospitalaria más corta, en comparación con la cirugía abierta. Sin embargo, no se encontraron diferencias en la tasa de FA y mortalidad (108).

En la actualidad encontramos en la literatura numerosos metaanálisis y revisiones de conjunto que recomiendan la realización de estomas de protección en anastomosis colorrectales tras escisión total de mesorrecto (ETM) o en pacientes con riesgo alto de FA, concluyendo que, aunque no disminuyen de forma significativa la tasa de complicaciones

anastomóticas, sí disminuye de forma significativa la severidad de las complicaciones de las mismas(109–112). En anastomosis ileocólicas, la realización de estomas suele relegarse a cirugías urgentes o en pacientes con factores de riesgo de FA como se confirma en un reciente estudio sobre cirugía de colon derecho obstruido (113).

El cirujano individual ha sido descrito como otro posible factor de riesgo de complicaciones postoperatorias no relacionado con las características del paciente ni con los problemas durante la cirugía. La variación en el rendimiento está relacionada, al menos en parte, con varias características del cirujano, incluida la cantidad de casos, la certificación de subespecialidad y el entorno hospitalario (114,115). Algunos estudios de cirugía de cáncer de colon y recto demostraron una gran variabilidad de las tasas de FA entre los cirujanos que oscilaban entre el 0-30% y destacaban la importancia del cirujano individual como un predictor independiente para las FA(116). Estudios más recientes, señalan una variabilidad menor, entre el 1,6 y el 9,9% (45) pero demuestran claramente que algunos cirujanos tienen mejores resultados que otros. Biondo et al en un estudio observacional que incluye 1046 pacientes, describen una mayor incidencia de resecciones primarias y anastomosis en cirugía urgente cuando el cirujano de guardia es un cirujano especializado en cirugía colorrectal, con una incidencia de FA mucho menor respecto a un cirujano no especializado (6,2% frente a 12,1%; $p=0,01$) (117). Estos datos fueron recientemente confirmados por diferentes estudios. Al evaluar específicamente anastomosis colorrectales término-terminales con doble grapado tras resecciones oncológicas de colon izquierdo y recto, García-Granero et al identificaron al cirujano de manera individual como factor de riesgo independiente de FA (16). Por otro lado, Marinello et al en un estudio retrospectivo de 17 años sobre una base anonimizada de una unidad de cirugía colorrectal con 1045 resecciones oncológicas de colon (118). Con una tasa global de FA del 6,4%, las tasas individuales entre los cirujanos oscilaron entre el 3,2% y el 19%

($p < 0,0001$). No hubo heterogeneidad de casos y se observaron variaciones en la tasa de FA entre los cirujanos dependiendo de la localización de la anastomosis. Así, se identificaron como factores de riesgo independientes asociados con la FA la transfusión de sangre perioperatoria (OR 2.83; IC: 1.59–5.06; $P < 0.0001$) y el cirujano individual que realizó el procedimiento (OR hasta 8.44; $P < 0.0001$).

I. 6. LA TÉCNICA Y CONFIGURACIÓN DE LAS ANASTOMOSIS ILEOCÓLICAS COMO FACTOR DE RIESGO PARA FUGA ANASTOMÓTICA

Desde que se describiera por primera vez la técnica de anastomosis grapada en los años 70, mediante el empleo de dispositivos que grapan y seccionan el tejido, ha existido la discusión sobre la conveniencia de estas anastomosis frente a las manuales descritas durante el siglo XIX por Billroth y Halsted.

Con independencia de la técnica quirúrgica y el material utilizado, toda anastomosis debe cumplir los siguientes principios para asegurar su correcta configuración:

1) Hermeticidad y estanqueidad. El contenido intestinal debe mantenerse endoluminal y evitar su paso al exterior. Debe procurarse el afrontamiento de los bordes anastomóticos para evitar la falta de continuidad y la subsecuente fístula postoperatoria.

2) Firmeza y ausencia de tensión. La solidez de la anastomosis depende principalmente de los tejidos y del material de sutura. Los tejidos que conforman la anastomosis deben tener la resistencia necesaria para soportar las tensiones que actúan sobre la misma (principalmente las ondas peristálticas) a la vez que mantienen una distensibilidad intestinal normal, permitiendo distensiones mayores como la secundaria al íleo postoperatorio. Por otro lado, el material de sutura utilizado para la anastomosis necesita mantener la fuerza de tensión durante el tiempo necesario para mantener la cicatrización.

3) Correcta vascularización y hemostasia. Como se ha descrito previamente, la vascularización adecuada de cada uno de los extremos de la anastomosis debe asegurarse antes de la realización de una anastomosis.

La resección ileocólica y la hemicolectomía derecha normalmente concluyen con una anastomosis ileocólica (íleon-colon ascendente o íleon-colon transversal) que puede ser: término-lateral (T-L), término-terminal (T-T) o látero-lateral (L-L).

La anastomosis término-lateral consiste en unir el extremo final del íleon a la cara lateral del colon. En la anastomosis término-terminal se conectan los extremos terminales del íleon y del colon. La anastomosis látero-lateral se realiza con el intestino delgado colocado en paralelo al colon de forma isoperistáltica (las ondas peristálticas siguen la misma dirección en ambos extremos de la anastomosis) o anisoperistáltica (las ondas siguen direcciones opuestas)(119)). Recientes estudios han valorado la seguridad y la viabilidad de las anastomosis isoperistálticas y antiperistálticas en hemicolectomías derechas tanto en términos de morbilidad y mortalidad postoperatorias así como los resultados funcionales a largo plazo (diarrea crónica) y la calidad de vida (cuestionario GIQLI), sin encontrar diferencias significativas entre los diferentes grupos (120) .

Durante los últimos 160 años numerosos materiales han sido utilizados para unir un extremo intestinal con otro. En las suturas manuales se utilizaron sustancias tan dispares como el intestino animal (*catgut*) o el acero inoxidable, siendo actualmente los monofilamentos y las suturas absorbibles los más utilizados. Desde finales de los años 80, las suturas mecánicas fueron ampliamente aceptadas por la comunidad quirúrgica, principalmente por su capacidad de crear anastomosis correctas en relativamente poco tiempo. Su principal inconveniente, como cualquier dispositivo tecnológico, es su elevado coste. Sin embargo, más allá de esto, continúa la controversia sobre cuál de los dos métodos, manual o mecánico, obtiene los mejores resultados clínicos.

I. 7. SUTURAS MANUALES

I. 7.1. MATERIAL DE SUTURA

La mayor parte de los materiales externos que se introducen en el cuerpo provocan una reacción inflamatoria y las suturas quirúrgicas no son una excepción. Las suturas absorbibles utilizadas habitualmente en anastomosis intestinales mantienen la resistencia a la tracción durante dos o tres semanas y se disuelven por hidrólisis después de dos o tres meses. Dentro de las éstas parece que el ácido poliglicólico y poliglactina pueden ser superiores al *catgut* para su uso en anastomosis gastrointestinales (121).

Las suturas no absorbibles mantienen su resistencia a la tracción durante todo el proceso de curación. Aunque la diferencia de resistencia entre ellas parece pequeña, algunos estudios han sugerido que las suturas absorbibles se disuelven demasiado rápido, lo que puede influir en la resistencia anastomótica y pueden causar más reacción tisular en comparación con las suturas no absorbibles o de absorción lenta. (122,123)

En un metaanálisis de 19 ensayos (1748 pacientes) que comparó la eficacia de las suturas no absorbibles con suturas absorbibles para el cierre cutáneo de laceraciones quirúrgicas y traumáticas, ambas suturas tuvieron resultados cosméticos equivalentes y ninguna diferencia significativa para la infección o dehiscencia de la herida aunque el seguimiento fue insuficiente en varios estudios (124).

I. 7.2. ESTRUCTURA DE LA SUTURA :

Al evaluar suturas multifilamento o trenzadas y los monofilamentos, la principal diferencia es la resistencia a su paso por el tejido. Las suturas multifilamento provocan más daño en el tejido y una mayor colonización de los intersticios de las suturas que puede aumentar las infecciones. Los monofilamentos por su parte atraviesan el tejido con una resistencia mínima, aunque presentan una mayor tendencia cortante y deslizante frente a las suturas trenzadas.

Durdey et al (125) en un estudio específico sobre anastomosis cólicas en animales evaluaron las suturas con una resistencia a la tracción adecuada y con una menor respuesta inflamatoria. Los resultados indicaron que las suturas absorbibles, con la excepción de la polidioxanona, pierden fuerza demasiado rápido para su uso exclusivo. Los materiales trenzados, especialmente la seda, producen una respuesta tisular prolongada y son colonizados frecuentemente por bacterias y los materiales de monofilamento son menos reactivos y parecen menos propensos a retrasar la curación. Concluyen, por tanto, que la polidioxanona, monofilamento absorbible, se recomienda para uso en el colon.

Así parece que las suturas de polidioxanona poseen todos los aspectos considerados importantes: monofilamento, pequeña reacción histológica, lentamente absorbible con larga conservación de la fuerza y baja adherencia de bacterias al material (125–128)

I. 7.3. SUTURAS CONTÍNUAS O DISCONTÍNUAS

Tanto las suturas continuas como las discontinuas son usadas habitualmente en la realización de anastomosis intestinales, en una o dos capas. Ambas técnicas disminuyen la perfusión de oxígeno del tejido perianastomótico. Sin embargo, en un estudio se observó que la tasa media de oxígeno en el tejido en el grupo de sutura continua fue significativamente menor que en el grupo de discontinua ($p < 0,01$), con una tasa de fuga del 10% para las anastomosis construidas con una tasa de oxígeno en el tejido perianastomótico > 55 mmHg en comparación con el 100% < 25 mmHg ($P < 0,001$). Sin embargo, ensayos prospectivos aleatorizados no han mostrado ninguna diferencia en las tasas de complicaciones entre las dos técnicas. (129–131)

I. 7.4. SUTURAS EN UNA CAPA O DOBLE CAPA

La técnica de cierre en doble capa, descrita inicialmente por Traver y Lembert, ha sido usada durante más de 100 años. Ésta consiste en una capa interna de puntos continuos o discontinuos absorbibles, reforzada con una capa externa de sutura continua de material absorbible o no absorbible.

Al evaluar la necesidad de una o varias capas de sutura en la anastomosis, se ha evidenciado mediante estudios aleatorizados que no hay diferencia en la tasa de FA entre sutura discontinua de capa simple versus capa doble aunque la capa única tiene un coste y una duración en la ejecución más baja (132)

Un metaanálisis de 2006 (133) en el que se analizaron seis estudios aleatorizados con un total de 670 participantes (299 en el grupo de una sola capa vs. 371 en el grupo de dos capas) concluyó que existían evidencias de que la anastomosis intestinal de dos capas tiene menos fugas postoperatorias que las de una sola capa.

En otro metaanálisis realizado sobre el tema en 2012 (134) se evaluaron siete ensayos aleatorizados que incluyeron 842 pacientes (408 en el grupo de una capa y 432 pacientes en el grupo de doble capa). Aunque todos los estudios incluidos eran pequeños, con tamaños de muestra que oscilaron entre 60 y 172, no se demostró heterogeneidad entre los estudios y la incidencia de FA, complicaciones perioperatorias, mortalidad y estancia hospitalaria media fue estadísticamente equivalente entre dos técnicas. Solo la anastomosis monocapa fue superior en términos de tiempo operatorio más corto. Por tanto, los autores concluyen que una capa es comparable a la doble en términos de fuga anastomótica, complicaciones perioperatorias, mortalidad y estancia hospitalaria además de realizarse más rápido en comparación con sutura de doble capa.

Considerando los resultados similares en términos de complicaciones y la duración del procedimiento de anastomosis y los gastos médicos menor en la anastomosis en una capa, ésta parece representar la opción óptima para la mayoría de las situaciones quirúrgicas. Sin embargo, teniendo en cuenta que esta conclusión se deriva de un bajo número de pacientes reclutados en ensayos de calidad relativamente moderada, deberían realizarse nuevos ensayos que apunten a reducir las limitaciones de estas revisiones.

1. 7.5. DISTANCIA DE LOS PUNTOS

Lembert describió la construcción de anastomosis intestinales hace casi dos siglos, inicialmente en perros, con puntos de sutura a una distancia de 5 mm del borde de sección (135). Desde entonces algunos estudios con animales han evaluado la distancia que deben tener los puntos entre ellos. En un estudio en el que se evaluó la diferencia entre las suturas a 3 mm frente a 1,5 mm de los bordes, los resultados en el 2º día de postoperatorio mostraron una disminución de la capacidad de sujeción de la sutura tanto en el colon como en la fascia, especialmente con los puntos más cercanos al borde. Se obtuvo además una menor resistencia a la rotura para los puntos pequeños en la fascia pero no la del colon (136). En 1979, Greenall et al aleatorizaron pacientes a los que les colocaran suturas intestinales a 5 o 10 mm de los bordes, sin diferencias significativas en la FA. Al no ser posible extrapolar las distancias utilizadas en un modelo de rata a la situación clínica, concluyeron que las distancias de 5 y 10 mm desde el borde de corte probablemente darán resultados adecuados (137).

En cuanto a la distancia entre puntos, Lembert describió en 1826 una distancia intermedia de aproximadamente 1 cm entre las suturas. Waninger et al., investigaron la distancia entre las suturas en ratas concluyendo que una distancia pequeña entre las suturas (1,5 mm) mejora la aposición en comparación con una distancia mayor (2,5 mm)(138).

En cuanto a la tensión, hay dos escuelas de pensamiento bien definidas: la primera defiende que las suturas deben apretarse para evitar la dehiscencia de la anastomosis y la segunda que las suturas deben realizarse de manera más holgada para permitir una perfusión máxima de los bordes cortados. Solo un estudio de ratas investigó este tema, concluyendo que una tensión moderada ofrece los mejores resultados histológicos y microangiográficos (138).

I. 7.6. PROFUNDIDAD Y ESPESOR DE LOS PUNTOS

Mediante estudios ex vivo se ha demostrado que la resistencia mecánica de la pared intestinal intacta está condicionada principalmente por la submucosa y la muscular, mientras que la serosa y la mucosa no confieren una resistencia significativa (139).

Así, diferentes estudios han evaluado cómo debe ser la configuración de los puntos principalmente comparando suturas de serosa-submucosa frente a suturas de espesor total. Por un lado, Houdart et al no encontraron diferencias histológicas significativas, sin embargo otros estudios han encontrado mejores resultados histológicos para suturas de espesor completo con igual fuerza anastomótica (140). En cualquier caso, tanto las suturas de serosa-submucosa como las de espesor total parecen proporcionar tasas bajas de FA (0% - 4.4%)(140–144).

En cuanto a la inversión de la mucosa en la anastomosis, Goligher et al evaluaron en un ensayo aleatorizado las técnicas invertidas y evertidas en anastomosis colorrectales y encontraron que el grupo de anastomosis de sutura evertida tuvo una tasa sustancialmente más alta de FA (43%) que el grupo de anastomosis de sutura invertida (8%). Actualmente, la anastomosis invertida es la técnica más aceptada y utilizada en la práctica quirúrgica (145,146).

I. 8. SUTURAS MECÁNICAS

El uso de dispositivos de grapado quirúrgico fue introducido por primera vez por Hüllt en 1908. Las grapadoras quirúrgicas rudimentarias aparecieron por primera vez a principios de 1900 y, aunque inicialmente no adquirieron gran popularidad, en los últimos 30 años la notable mejora de los dispositivos de grapado con cartuchos desechables precargados con múltiples líneas de grapas escalonadas ha cambiado drásticamente la práctica quirúrgica habitual. Las grapas de titanio han reemplazado al acero inoxidable y se encuentran en una variedad de alturas de grapas que se doblan en una configuración "B" o en 3D para englobar correctamente todo el grosor del tejido.

Actualmente existe una gran variedad de grapadoras disponibles tanto para las diferentes configuraciones y longitudes de las anastomosis (T-T, L-L...) como para los diferentes abordajes (abierto, laparoscópico, robótico).

Normalmente las grapas están realizadas en titanio para minimizar la reacción del tejido y son amagnéticas por lo que no causan problemas con las resonancias.

Existen tres tipos estándar de grapadoras quirúrgicas para la resección y reconstrucción intestinal:

1) Las grapadoras de anastomosis transversales (TA, acrónimo en inglés de Transversal Anastomosis) son generalmente grapadoras rectas no cortantes con varias filas escalonadas de grapas en forma de B. Después de grapar, la muestra debe cortarse transversalmente con tijeras o bisturí.

2) Las grapadoras lineales, más comúnmente denominadas grapadoras de anastomosis gastrointestinal (GIA acrónimo en inglés de Gastrointestinal Anastomosis), establecen varias hileras de grapas a cada lado como las TA, pero además tienen un mecanismo de corte adicional para la sección.

3) Las grapadoras de anastomosis de termino-terminales (EEA, acrónimo en inglés de End-to-End Anastomosis) son grapadoras de corte circulares que colocan varias hileras de grapas entre ambos extremos con una cuchilla cilíndrica integrada para el corte tras la anastomosis.

Estos dispositivos poseen tipos de grapas diseñadas para ser usados en tejidos específicos por lo que es importante elegirlos cuidadosamente según cuál vaya a ser su aplicación.

Las alturas típicas de las grapas varían desde 2 mm para el tejido fino (vascular, mesentérico) hasta 4,1 mm para el tejido grueso (p.ej. intestino/colon inflamado) (Tabla 1). La altura típica de la grapa utilizada para la mayoría de los procedimientos de resección/anastomosis intestinal es de 3.5 mm.

Color (frecuentemente utilizado)	Nº líneas de grapas	Tipo de tejido	Altura grapa abierta	Altura grapa cerrada
Gris	6	Mesenterio	2,0 mm	0,75 mm
Blanco	6	Vascular	2,5 mm	1,0 mm
Azul	6	Intestinal normal	3,5 mm	1,5 mm
Dorado	6	Intestinal normal / grueso	3,8 mm	1,8 mm
Verde	6	Intestinal grueso	4,1 mm	2,0 mm

Tabla 1. Características de algunos dispositivos suturas mecánicas

Las grapadoras actuales permiten cambiar el grado de cierre de la grapa antes de ser disparadas y el rango seguro de cierre suele estar indicado sobre la superficie del instrumento. La grapa no necesita estar cerrada en su grado máximo, ya que el cierre total podría causar el estrangulamiento de los tejidos grapados, sino que para optimizar su función se debe ajustar el cierre de forma que el espesor de grapado coincida con la suma de los espesores de las paredes intestinales a unir (147).

Así pues, la elección de la grapadora adecuada debe basarse en la anchura y altura (o profundidad) ajustada al grosor del intestino, distancia entre las grapas necesaria para ese tejido, longitud o diámetro necesario en la anastomosis.

Para llevar a cabo muchas de estas anastomosis se intersectan las líneas de grapado, lo que supone un punto crítico en la anastomosis. Existe cierta preocupación por la seguridad de dichas zonas de intersección y sobre la capacidad de la cuchilla para cortar las grapas y dividir una fila doble escalonada de grapas; sin embargo, algunos estudios han demostrado que incluso aunque casi todas las líneas de grapado sean subsiguientemente atravesadas por una segunda línea de grapas y algunas grapas queden dobladas o cortadas, ni la integridad de la anastomosis queda en entredicho ni el proceso de cicatrización se ve afectado negativamente (148).

I. 9. SUTURAS MANUALES VS. SUTURAS MECÁNICAS

En los últimos 30 años las técnicas de grapado han sido acogidas con gran entusiasmo por la comunidad quirúrgica, gracias a su capacidad potencial de materializar suturas robustas en un breve plazo de tiempo; aunque tienen el inconveniente, como cualquier otra técnica que requiera de tecnología avanzada, de un alto coste económico. Más importante aún es el hecho de que sigue existiendo cierta controversia sobre si la técnica de grapado permite obtener mejores resultados que la sutura manual, que se ha valido también en los últimos tiempos de nuevos materiales como los monofilamentos y las suturas absorbibles.

Por un lado, las grapas de titanio son idóneas para la confección de la anastomosis que provocan una respuesta inflamatoria mínima y dotan de resistencia inmediata a la misma durante su fase de mayor debilidad. La eversión de los bordes grapados en las anastomosis mecánicas puede suponer cierta preocupación, puesto que en anastomosis manuales los bordes evertidos conllevan mayores riesgos que los invertidos; sin embargo, el mayor soporte y el mejor riego sanguíneo de los tejidos asociados con la técnica de grapado tienden a contrarrestar el efecto negativo de la eversión.

Hasta ahora, incluso cuando la anastomosis debe cicatrizar bajo condiciones adversas, no se ha demostrado de forma concluyente que las anastomosis mecánicas sean superiores a las manuales o viceversa.

En el caso de las anastomosis colorrectales, la última revisión Cochrane concluye que no existen diferencias en cuanto a mortalidad, índice de fuga global, fuga clínica, fuga radiológica, estenosis o hemorragia entre las anastomosis mecánicas y manuales. Los autores concluyen que no existen diferencias que demuestren la superioridad de una técnica frente a otra, independientemente del nivel de la anastomosis (149).

En el caso de anastomosis ileocólicas, se han publicado diversos estudios comparando las anastomosis manuales con las mecánicas, con la aparición en 2011 de un metaanálisis (21) que concluye que las anastomosis mecánicas son más seguras que las manuales para el caso de anastomosis ileocólicas. En dicho trabajo se describe un porcentaje global de FA para anastomosis mecánicas del 2,5% frente a un 6% para las anastomosis manuales (OR 0,48, $p=0,03$), sin encontrar diferencias entre ambos tipos de anastomosis en cuanto a fuga clínica (2,3% vs. 4,2% $p=0,11$), radiológica (0,9% vs. 3,9% $p=0,17$), estenosis anastomótica, hemorragia, tiempo de realización (8,72 minutos vs. 22,36 minutos), índice de reintervenciones (7,3% vs. 11,5%, $p=0,43$), abscesos intraabdominales (1,1% vs. 3,3%, $p=0,12$), infección de herida (9,3% vs. 9,2%, $p=0,83$) o estancia hospitalaria. Los autores concluyen que las anastomosis mecánicas ileocólicas se relacionan con una menor incidencia de FA que las anastomosis manuales y deberían ser consideradas el patrón oro contra el que comparar el resto de técnicas utilizadas.

Sin embargo, esta conclusión ha sido cuestionada en los últimos años por los hallazgos en estudios de cohortes más recientes y con un mayor número de pacientes en Suecia (3428 pacientes), España (1102 pacientes) y un estudio multicéntrico paneuropeo (2515 pacientes con cáncer de colon) (15,17,22–24,150). En éstos, se evidencia una menor diferencia entre las técnicas, incluso una menor tasa de FA en anastomosis manuales.

La disparidad de estos resultados con los estudios previamente publicados, hacen que sea necesario replantearse la afirmación de que las anastomosis mecánicas son superiores a las manuales en las anastomosis ileocólicas.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

El fallo de sutura o fuga anastomótica es una complicación relativamente frecuente y potencialmente grave en las anastomosis intestinales. Esta cuestión adquiere una gran importancia en las anastomosis ileocólicas, debido al importante número de pacientes y tipos de patologías que precisan estas anastomosis, principalmente por los tumores de colon derecho y la enfermedad inflamatoria intestinal.

Existe una gran variabilidad en la incidencia de FA derivada de la presencia de múltiples factores de riesgo y de las diferencias en la realización de las anastomosis entre los cirujanos, tanto en su configuración como en el material utilizado, y tanto en cirugía oncológica como en patología benigna. Algunos de estos factores de riesgo han sido identificados, pero necesitan ser validados en series largas y homogéneas para poder ser extrapolados a la toma de decisiones en el entorno clínico.

Así surge la **hipótesis** acerca de la superioridad de una técnica específica (manual vs. mecánica) en los pacientes con una anastomosis ileocólica que podría mejorar los resultados de estos pacientes y el interés de comparar los distintos tipos de anastomosis, estableciendo los factores de riesgo de fuga anastomótica, así como la morbi-mortalidad según el tipo de anastomosis utilizada.

A partir de esta hipótesis hemos establecido los siguientes objetivos:

- **Objetivo principal:** Evaluar la técnica quirúrgica (manual frente a mecánica) como factor de riesgo de fuga anastomótica mediante un metaanálisis del conjunto de la literatura científica publicada sobre el tema hasta el momento, incluyendo nuestra serie institucional.

- **Objetivos secundarios:**

- Identificar otros factores de riesgo para FA, morbilidad y mortalidad en anastomosis ileocólicas en una serie institucional.
- Evaluar el impacto de la fuga anastomótica en la mortalidad y el tiempo de hospitalización en una serie institucional.
- Evaluar la técnica quirúrgica (mecánica vs. manual) como factor de riesgo de complicaciones y mortalidad postoperatoria mediante un metaanálisis.
- Evaluar la influencia de la técnica quirúrgica (mecánica vs. manual) en la estancia postoperatoria mediante un metaanálisis.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

Este trabajo de tesis doctoral se ha desarrollado en dos fases distintas. En primer lugar, se ha realizado un análisis institucional retrospectivo de una serie consecutiva de pacientes con una anastomosis ileocólica. En la segunda parte del trabajo se ha realizado un metaanálisis incluyendo todos los estudios que comparan la técnica manual y mecánica para la realización de una anastomosis ileocólica, incluyendo los datos de la serie institucional analizada.

III. A. ANÁLISIS DE LA SERIE INSTITUCIONAL

III. A. 1. Material y métodos de la serie institucional

Análisis retrospectivo de una serie consecutiva de pacientes en los cuales se realizó una anastomosis ileocólica en una Unidad especializada de Cirugía Colorrectal (Unidad Avanzada, Acreditada por la Asociación Española de Coloproctología en el 2013) en un hospital de tercer nivel (Hospital Universitari i Politècnic La Fe).

Los pacientes se incluyeron en una base de datos prospectiva desde noviembre de 2010 a septiembre de 2016.

El protocolo de estudio fue presentado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del hospital.

El estudio incluye pacientes con patología oncológica, enfermedad inflamatoria intestinal u otra patología que requiera una resección intestinal y anastomosis ileocólica. Se incluyeron pacientes tratados quirúrgicamente de forma urgente o programada, con anastomosis primaria, con o sin estoma de protección. Los pacientes fueron incluidos en la base de datos de la Unidad de manera prospectiva con los datos demográficos, preoperatorios, operatorios y de la morbilidad a los 60 días de la cirugía. Se clasificaron a los cirujanos como colorrectales o cirujanos generales según su dedicación dentro del Servicio de Cirugía.

En la confección de las anastomosis, las secciones de los cabos anastomóticos se realizó con una grapadora lineal mediante un instrumento tipo GIA.

Las anastomosis manuales se realizaron en configuración látero-lateral con doble línea de sutura en la cara posterior (primero discontinua y luego continua) en la cara

posterior y una línea de sutura discontinua en cara anterior con poliglactina (Figuras 2, 3 y 4).

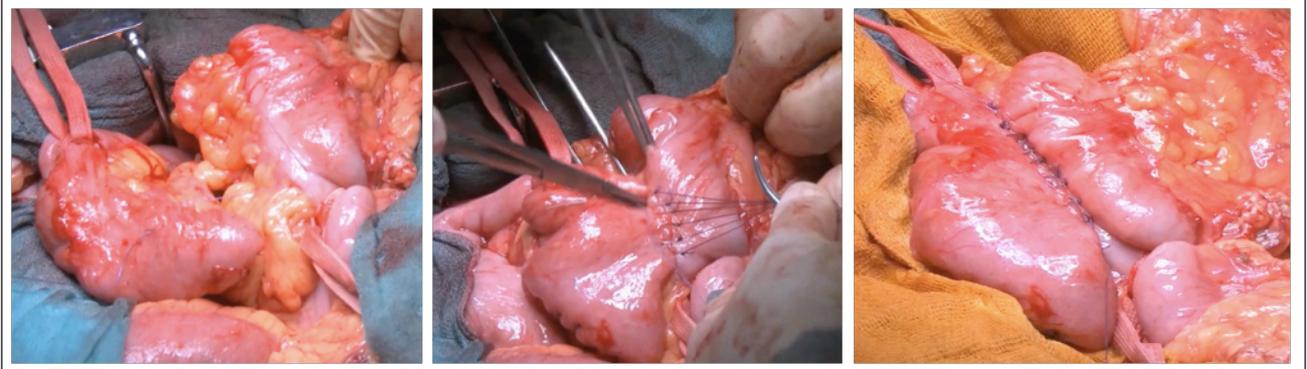


Figura 2. Anastomosis manual L-L. Confección de primera línea de sutura con puntos discontinuos en cara posterior

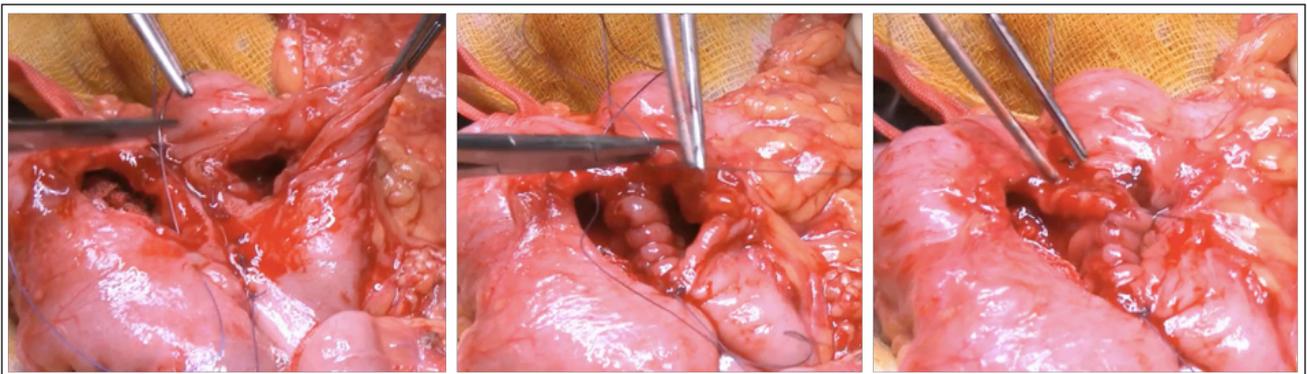


Figura 3. Anastomosis manual L-L. Confección de segunda línea de sutura con punto continuo en cara posterior

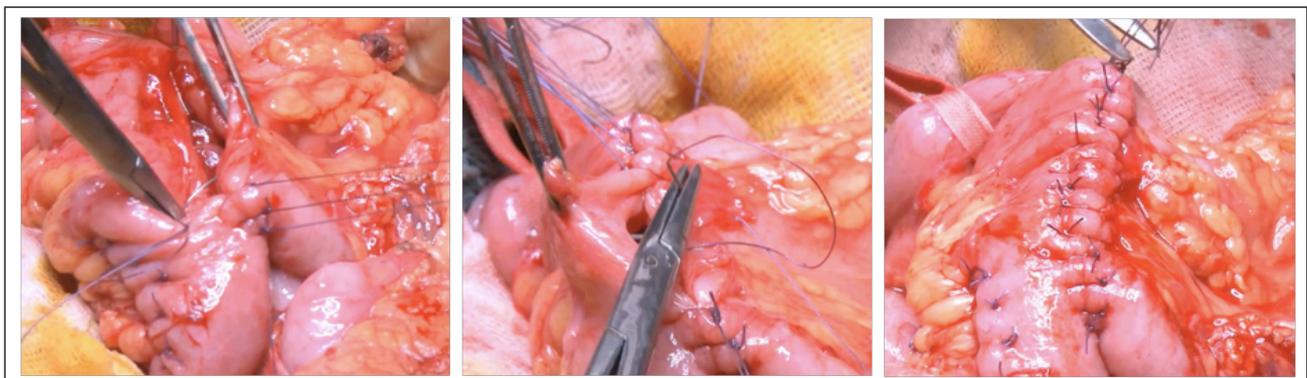


Figura 4. Anastomosis manual L-L. Cierre de cara anterior con sutura discontinua

Las anastomosis mecánicas se construyeron seccionando el íleon y el colon con una GIA en los márgenes distal y proximal de la resección. Tras dos enterotomías en el borde antimesentérico de ambos muñones se realizó un grapado látero-lateral de los mismos en el borde antimesentérico. El cierre del orificio común de la enterotomía y la sección de la pieza se realizó se cerró con otra línea de grapado transversal a la primera línea de grapado (Figuras 5, 6 y 7).

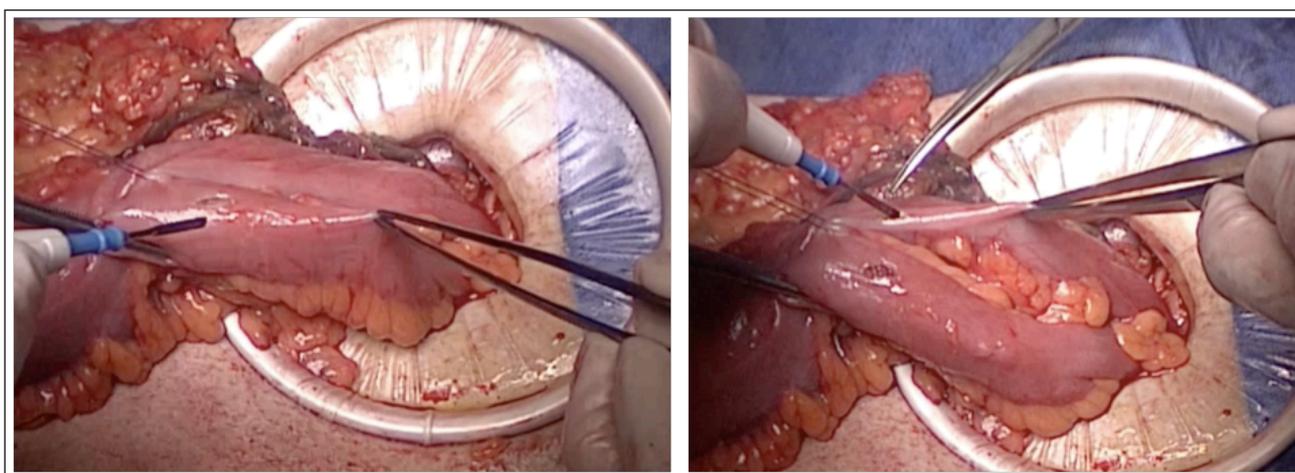


Figura 5. Anastomosis mecánica L-L. Enterotomía en borde mesentérico de ambos cabos anastomóticos

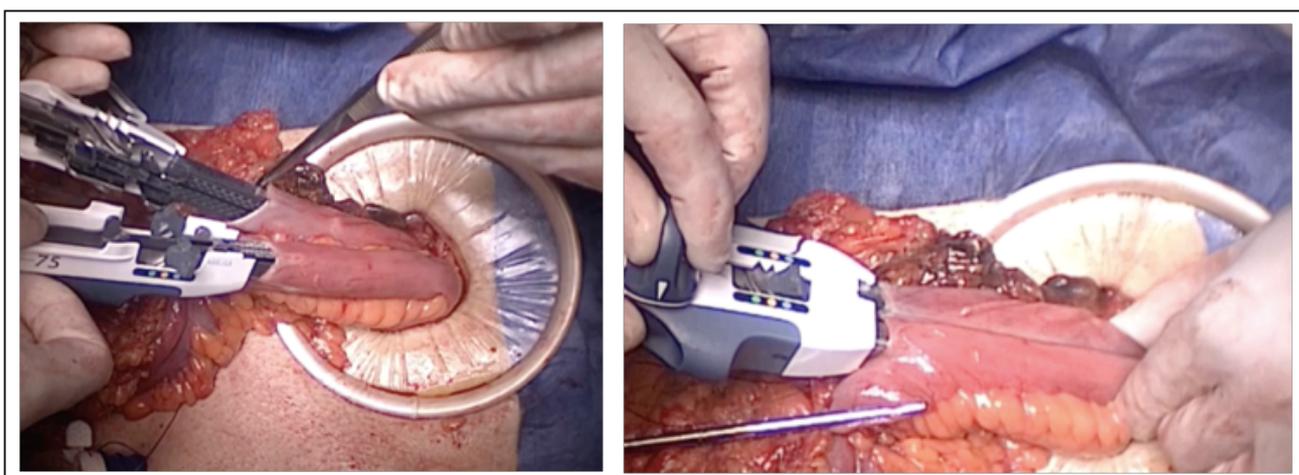


Figura 6. Anastomosis mecánica L-L. Grapado látero-lateral con GIA

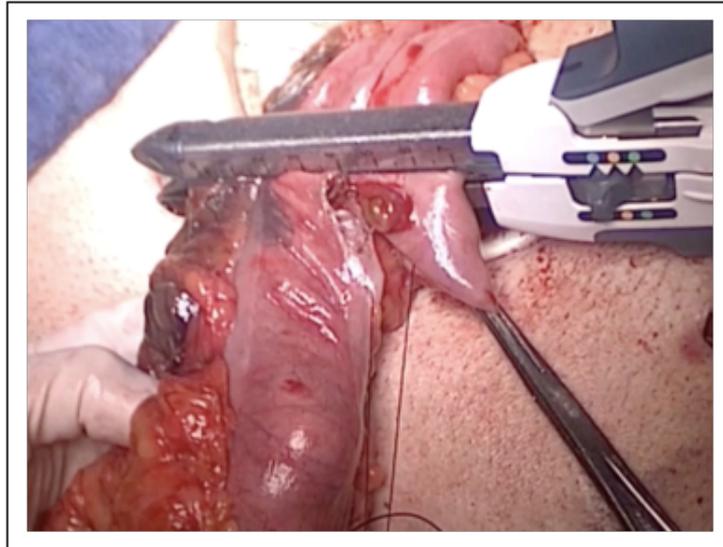


Figura 7. Anastomosis mecánica L-L. Grapado con GIA para cierre de enterotomía y sección de la pieza quirúrgica

Ocasionalmente, se realizó una anastomosis término-terminal mediante una grapadora circular (EEA) (el yunque de la EEA se situó en el extremo del intestino delgado y la grapadora EEA se introdujo a través de una colotomía y se unió al yunque). Después de la anastomosis con la EEA, se usó una grapadora lineal para cerrar el defecto del colon (Figuras 8, 9 y 10).

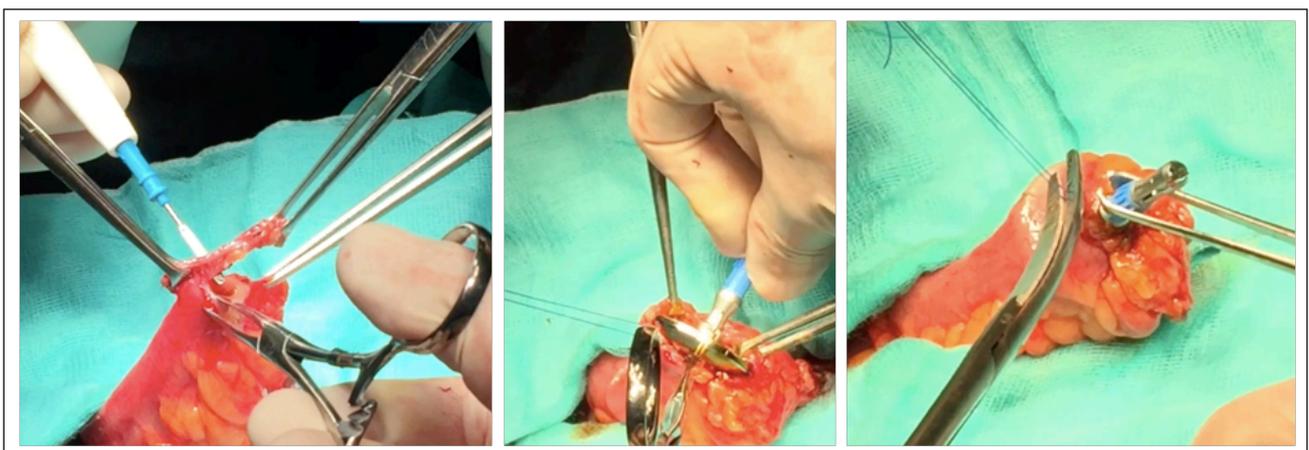


Figura 8. Anastomosis mecánica T-L. Apertura de extremo ileal e introducción de yunque de EEA

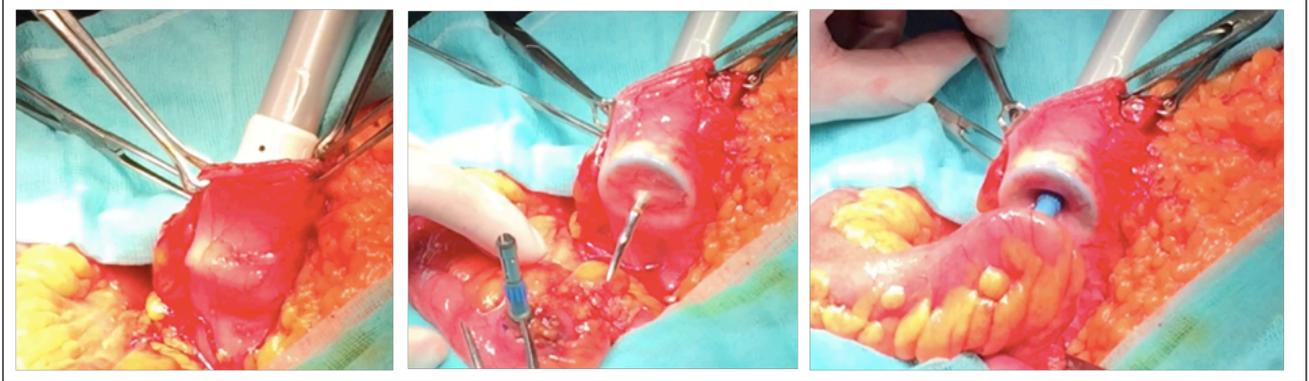


Figura 9. Anastomosis mecánica T-L. Introducción de EEA por colotomía y unión al yunque

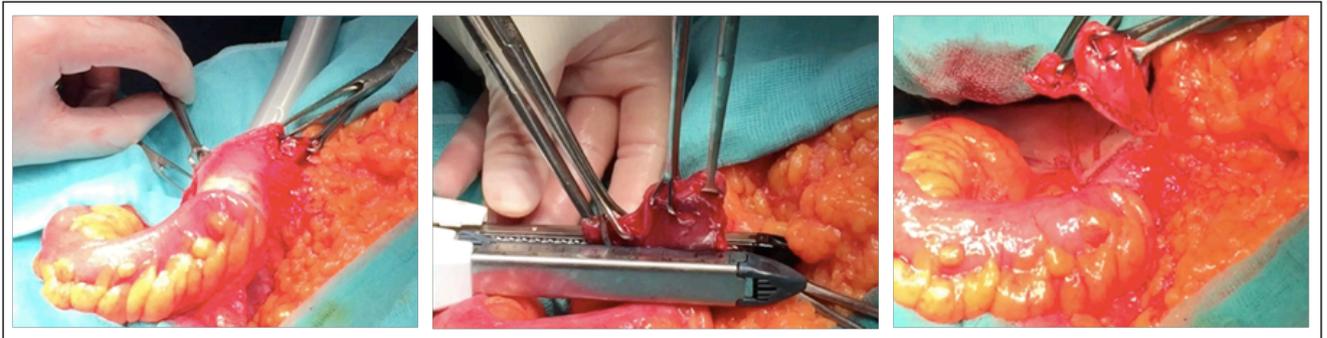


Figura 10. Anastomosis mecánica T-L. Finalización de anastomosis T-L y sección de colotomía con GIA

III.A.2. Criterios de Inclusión:

- 1) Pacientes con edad superior o igual a los 16 años.
- 2) Pacientes sometidos a cirugía de forma electiva o urgente, con anastomosis ileocólica.

III.A.3. Criterios de Exclusión:

- 1) Pacientes a los que se realizó otras anastomosis además de la ileocólica en el mismo procedimiento quirúrgico.
- 2) Pacientes participantes en algún ensayo clínico que pueda alterar la atención a los mismos y por lo tanto distorsionar el manejo que se quiere analizar.

Pacientes de los que se carecía de información básica relevante fueron excluidos del análisis de datos.

III.A.4. Variables analizadas:

Las variables analizadas como posibles factores de riesgo de fuga anastomótica, agrupadas en distintas categorías, fueron las siguientes:

1. **Variables demográficas:** edad y sexo.
2. **Antecedentes personales:** hipertensión arterial, tabaquismo y diabetes.
3. **Tratamientos médicos concomitantes:** anticoagulantes orales, corticoides, inmunosupresores.

4. **Variables preoperatorias:** riesgo anestésico según la clasificación *American Society of Anaesthesiologist (ASA)*, y niveles séricos de hemoglobina. Además, se evaluaron la preparación intestinal, la profilaxis antibiótica y su duración.
5. **Estado nutricional preoperatorio del paciente:** niveles preoperatorios de proteínas totales y albúmina séricas, obesidad con Índice de Masa Corporal (IMC) $> 30 \text{ kg/m}^2$.
6. **Variables quirúrgicas:** cirugía urgente/diferida, localización del tumor, tipo de resección, tipo de anastomosis (manual/mecánica), perfil del cirujano (colorrectal/general), cirugía laparoscópica/abierta, índice de conversión, transfusiones perioperatorias, empleo de drenaje intrabdominal, complicación intraoperatoria, tipo de herida y la necesidad de estoma de protección o no.

Como variable dependiente principal se consideró la fuga anastomótica (FA) durante los primeros 60 días postoperatorios. Se utilizó el término "Fuga Anastomótica" de acuerdo a la definición propuesta por "The United Kingdom Surgical Infection Study Group (SISG)" en 1991 como el escape de contenido luminal de la unión quirúrgica entre dos vísceras huecas (43). El diagnóstico de FA se realizó:

1. Radiológicamente; mediante Tomografía Computerizada (TC) con enema de contraste hidrosoluble y presencia de colección intrabdominal adyacente a la anastomosis.
2. Clínicamente; con evidencia de extravasación de contenido luminal o gas a través de la herida o del drenaje.
3. Endoscópicamente.

4. Intraoperatoriamente.

Los abscesos perianastomóticos también se consideraron FA, incluso si no se evidenciaba fuga de contraste en el examen radiológico. Éste se realizó solo si existía sospecha clínica o analítica de FA.

La FA fue clasificada como "Mayor" (necesidad de reoperación o drenaje percutáneo radiológico, Clavien-Dindo grado III-V) o "Menor" (tratamiento médico conservador, Clavien-Dindo grado I-II)(151) Como variables dependientes secundarias se recogieron la morbi-mortalidad en los primeros 60 días postoperatorios, duración de la hospitalización, reoperación y otras variables relacionadas con el diagnóstico y tratamiento de la FA.

Se consideraron transfusiones perioperatorias como todas aquellas llevadas a cabo de manera preoperatoria inmediata, intraoperatoria o postoperatoria hasta el alta hospitalaria del paciente.

El seguimiento de las complicaciones postoperatorias en los primeros 60 días tras la intervención quirúrgica se llevó a cabo con visitas periódicas en la Consulta de Coloproctología.

La variable "complicación intraoperatoria" fue definida como cualquier evento intraoperatorio inesperado que requiriese una desviación en la técnica quirúrgica habitual, incluida la lesión iatrogénica intestinal o de otros órganos intrabdominales, el sangrado intraoperatorio o los problemas derivados del mal funcionamiento de los dispositivos de grapado y anastomosis.

III.A.5. Análisis estadístico

Los resultados se describieron según las guías STROBE (The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) para estudios observacionales (152) (APÉNDICE I)

Las variables continuas se informaron mediante mediana y percentil 25°-75°, mientras que las variables categóricas como el número de pacientes y porcentaje.

Se realizó un análisis univariante para evaluar la asociación entre las variables de estudio (FA mayor, mortalidad y morbilidad) y las diferentes variables independientes: las variables continuas y categóricas se analizaron mediante la prueba U de Mann-Whitney y las pruebas χ^2 , respectivamente. Las diferencias en la duración de la hospitalización entre los diferentes grupos se analizaron con la prueba de Kruskal-Wallis.

Las variables independientes asociadas con las variables de estudio con $P < 0.1$ se introdujeron en un modelo de regresión logística para determinar los factores de riesgo independientes. Se consideró que $P < 0.05$ indicaba significación estadística (prueba de 2 colas).

Para los análisis estadísticos se utilizó el paquete estadístico (SPSS versión 22.0.0, estadísticas de IBM SPSS, IBM Corporation, Armonk, NY).

III. B. METAANÁLISIS DE LA LITERATURA

III. B. 1. Estrategia de búsqueda y criterios de selección de los estudios

La revisión sistemática y metaanálisis se llevaron a cabo según la metodología PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and MetaAnalysis*) (APÉNDICE II). Se realizó una revisión bibliográfica de la literatura mediante la búsqueda en las siguientes bases de datos electrónicas: PubMed, Ovid, Cochrane Library database y ClinicalTrials.gov, estableciendo como límite temporal hasta enero de 2019, sin restricciones de idioma. Finalmente, se completó la búsqueda revisando manualmente las listas de referencias de los artículos incluidos para indagar la existencia de estudios adicionales no encontrados en la búsqueda electrónica y mediante la búsqueda de conferencias de congresos, cartas y editoriales.

Las palabras clave en dicha búsqueda fueron: "ileocolic", "right colectomy", "anastomosis", "leak".

III.B.2. Criterios de inclusión

Se incluyeron en nuestro trabajo todos los estudios de pacientes sometidos a hemicolectomías derechas o resecciones ileocecales en los que se especificase el tipo de anastomosis realizada (manual vs. mecánica) y en los que se evaluaran las fugas anastomóticas.

III.B.3. Criterios de exclusión

Los criterios de selección para la exclusión de los trabajos encontrados en la revisión fueron:

- Artículos publicados antes del año 1980.
- Series de casos que incluyeran menos de quince pacientes.
- Estudios que no aportaran resultados de interés o que aportaran datos insuficientes para extraer los datos necesarios.
- Cuando la misma serie de pacientes estuviera incluida en estudios diferentes, únicamente se incluyó la publicación más reciente con un tiempo de seguimiento mayor.

III.B.4. Variables analizadas

Las variables principales del estudio fueron la tasa de fuga anastomótica tras la realización de anastomosis ileocólica según la técnica realizada (manual/suturada vs. mecánica/grapada).

Se evaluó que en cada artículo los autores definiesen fuga anastomótica como la presencia de dehiscencia, absceso o fistulización en la misma localización o adyacente a la anastomosis. Se aceptó la determinación de fuga anastomótica de manera clínica, analítica o radiológica.

Otras variables secundarias analizadas fueron los valores de morbilidad postoperatoria, así como la estancia postoperatoria y la mortalidad.

III.B.5. Extracción de los datos

Dos evaluadores independientes (LS-G y MF) extrajeron la información de los estudios incluidos y completaron una base de datos electrónica con la siguiente información: primer autor y año de publicación, número de pacientes, diseño del estudio, nivel de evidencia y toda la información relacionada con las variables definidas. Cualquier desacuerdo entre los revisores fue solucionado por un tercer revisor.

III.B.6. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos

La escala de Newcastle-Otawa (153) fue aplicada para evaluar la calidad metodológica de los estudios con aplicando 8 criterios; la puntuación máxima de ocho puntos equivale a la mayor calidad del diseño del estudio (Tabla 2).

ESTUDIOS	Selección				Comparabilidad	Resultados			Nº estrellas
	S1	S2	S3	S4		O1	O2	O3	
Presente estudio 2019	★	★	★	★	★	★	★	★	8
Nordholm-Carstensen 2019	★	★	★	★	★	★	★	★	8
Jurowich 2018	★	★		★	★	★	★	★	7
ESCP 2017	★	★		★	★	★	★	★	7
Jessen 2016	★	★	★	★	★	★	★	★	8
Gusftasson 2015	★	★	★	★	★	★	★	★	8
Frasson 2015	★	★	★	★	★	★	★	★	8
Zurbuchen 2013	★	★	★	★		★	★	★	7
Ruiz-Tovar 2012	★	★	★	★		★	★	★	7
Puleo 2012	★	★		★	★	★	★	★	6
Mcleod 2009	★	★	★	★	★	★	★	★	8
Resegotti 2005	★	★	★	★		★	★	★	7
Anwar 2004	★	★	★	★		★	★	★	7
Scarpa 2004	★	★	★	★		★	★	★	7
Smedh 2002	★	★	★	★		★		★	6
Muñoz-Juarez 2001	★	★	★	★		★	★	★	7
Ikeuchi 2000	★	★	★	★		★	★	★	7
Yamamoto 1999	★	★	★	★		★	★	★	7
Izbicki 1998	★		★	★		★	★	★	6
Kusunoki 1998	★	★	★	★	★	★			6

Hashemi 1998	★	★	★	★		★	★	★	7
Docherty 1995		★	★	★	★	★	★	★	7
Kracht 1993	★	★	★	★		★	★	★	7
Cubertafon d 1992	★	★		★		★	★	★	6
Docherty 1991		★	★	★	★	★	★	★	7
Moreno- González 1987		★		★		★		★	4
Didolkar 1986				★		★		★	4
Scher 1982			★	★	★	★		★	5

Tabla 2: Escala Newcastle-Otawa. S1: Representatividad. S2: Selección. S3: Conocimiento de la exposición. S4: Demostración de que el evento de interés no estaba presente al inicio del estudio. O1: Evaluación de los resultados en cuanto a fuga. O2: Seguimiento suficientemente largo para que sucediera el resultado (mínimo 30 días postintervención). O3: Idoneidad del seguimiento (seguimiento completo al menos en el 75% de los pacientes)

III.B.7. Análisis estadístico

Se llevaron a cabo diferentes metaanálisis para evaluar la asociación de la técnica quirúrgica (manual vs. mecánica) con la variable principal (fuga anastomótica) y las variables secundarias (morbilidad postoperatoria, mortalidad y estancia postoperatoria). Además, se realizaron subanálisis para cada una de las patologías (cáncer, EII) con un metaanálisis para estudiar la asociación de la técnica quirúrgica con la variable principal, fuga anastomótica. Se calculó la odds ratio para cada una de las variables analizada en cada estudio y sus correspondientes intervalos de confianza del 95%.

Se aplicó el test de Egger para valorar la significación estadística (154) y para determinar la existencia de sesgos de publicación se crearon gráficos de *funnel*. De manera que si el valor p del test de Egger era $<0,05$ y el gráfico *funnel* asimétrico, el sesgo de publicación era estadísticamente significativo; de lo contrario, se consideró que el estudio no tenía sesgos de publicación. En caso de sospecha de sesgo de publicación se utilizó el método de ajuste y relleno (trim and fill) de Duval y Tweedie para corregir los sesgos (155).

Además, se evaluó la heterogeneidad de los estudios mediante el estadístico Q de Cochrane y el estadístico I^2 (si $I^2 > 50\%$ no se ha rechazaba la hipótesis de homogeneidad).

La heterogeneidad estadística trata de cuantificar la variabilidad del resultado medido en los diferentes estudios con respecto al resultado global promedio, y determinar si dicha variabilidad es superior a la que sería esperable por puro azar.

El parámetro I^2 indica la proporción de la variación entre los estudios respecto a la variación total, es decir, la proporción de la variación total que es atribuible a la heterogeneidad:

$$I^2 = \frac{\tau^2}{\tau^2 + \sigma^2}$$

donde τ^2 representa la variabilidad entre los estudios y σ^2 la variabilidad interna de los estudios, esta última es debida principalmente a las diferencias entre pacientes.

El análisis estadístico se realizó con el software R versión 3.4.0 y el paquete metafor (versión 1.9-9) (156,157).

IV. RESULTADOS

IV. A. RESULTADOS CLÍNICOS DE LA SERIE INSTITUCIONAL

Se identificaron 508 pacientes consecutivos de noviembre de 2010 a septiembre de 2016 con anastomosis ileocólica tras diferentes procedimientos; de ellos, 31 fueron excluidos del análisis por incluir alguna otra anastomosis además de la ileocólica, pacientes que participasen en otro estudio que pudiese interferir en los resultados de éste o aquellos pacientes en los que se carecía de información básica relevante para el estudio (Figura 11).

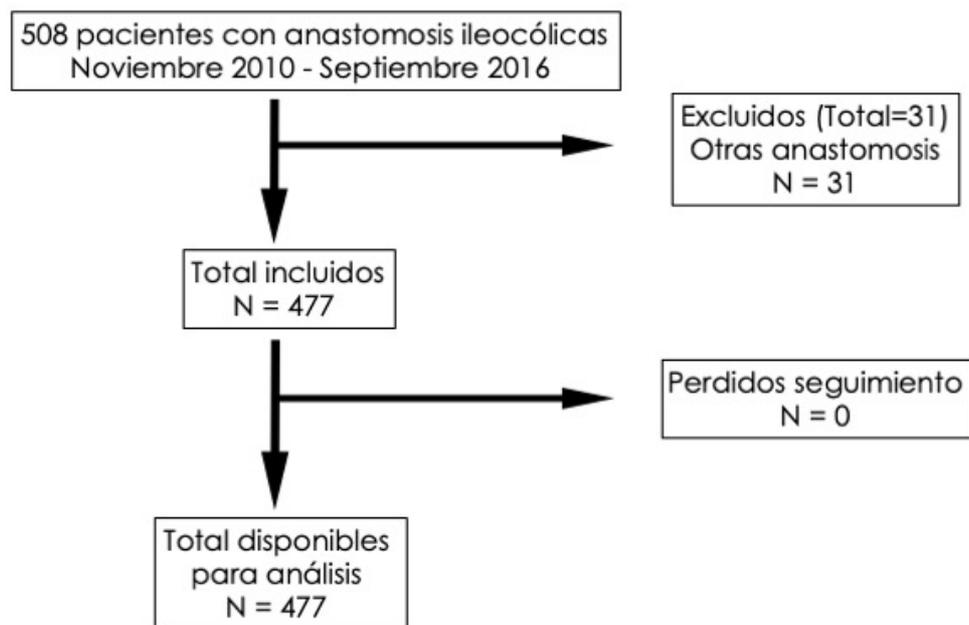


Figura 11. Diagrama de flujo que detalla la selección de pacientes

Se incluyeron y analizaron 477 pacientes, 262 (54,9%) hombres y 215 (45,1%) mujeres, con una edad mediana de 67 años (percentil 25º-75º 53-77) y correspondientes principalmente a grados ASA II (58,1%) y III (29,6%).

340 pacientes fueron intervenidos por cáncer (71,3%), 93 por EI (19,5%) y 44 pacientes (9,2%) por otra patología (9 reconstrucciones ileocólicas tras ileostomías terminales, 8 obstrucciones intestinales, 7 isquemia intestinales, 7 apendicitis, 5 perforaciones, 2 diverticulitis, 2 enteritis post-radioterapia, 2 endometriosis, una hemorragia digestiva baja y un vólvulo).

El 83% se intervinieron de forma programada y el abordaje laparoscópico se realizó en el 36,1 % de los pacientes, con una tasa de conversión del 11,7%.

Hubo una distribución muy similar en cuanto a la realización de la anastomosis (53,7% manual vs. 46,3% mecánica) y la disposición más frecuente de la anastomosis fue latero-lateral (93,3%). En 5 pacientes (1%) se realizó un estoma derivativo para proteger la anastomosis ileocólica. Los datos demográficos, preoperatorios, quirúrgicos y patológicos de todo el grupo se detallan en la Tabla 3.

	N (%) = 477	
Edad	67 (53-77)	
Sexo	Hombre	262 (54,9)
	Mujer	215 (45,1)
ASA	I-II	323 (67,7)
	III-IV	154 (32,3)
Anticoagulantes	No	434 (91)
	Sí	43 (9)
Tabaquismo	No	398 (83,4)
	Sí	79 (16,6)
Hipertensión arterial	No	262 (54,9)
	Sí	215 (45,1)
Diabetes	No	383 (80,2)
	Sí	94 (19,8)
Proteínas totales (g/dl)	7 (6-7)	
Hemoglobina (g/dl)	12 (11-14)	
Tipo patología	Cáncer	340 (71,3)
	EII	93 (19,5)
	Otros	44 (9,2)
Localización patología	Apéndice	10 (2,1)
	Ileocecal	99 (20,8)
	Ciego	112 (23,5)
	Colon ascendente	133 (27,9)
	Ángulo hepático	45 (9,4)
	Colon transverso	31 (6,5)
	Otros	47 (9,8)
Tipo cirujano	Colorrectal	396 (83)
	No colorrectal	81 (17)
Tipo cirugía	Programada	396 (83)
	Urgente	81 (17)
Abordaje	Abierta	305 (63,9)
	Laparoscopia	152 (31,9)
	Laparoscopia convertida	20 (4,2)

Tipo anastomosis	Manual	256 (53,7)
	Mecánica	221 (46,3)
Configuración anastomosis	Latero-lateral	445 (93,3)
	Latero-terminal	2 (0,4)
	Termino-lateral	29 (6,1)
	Termino-terminal	1 (0,2)
Transfusión perioperatoria	No	386 (80,9)
	Sí	91 (19,1)
Transfusión perioperatoria (ml)	215	
Estoma de protección	No	472 (99)
	Sí	5 (1)
Estadio TNM	0	198 (41,6)
	I	55 (11,6)
	II	109 (22,8)
	III	73 (15,3)
	IV	42 (8,7)
Resección extendida	No	444 (93,1)
	Sí	33 (6,9)

Tabla 3 – Datos demográficos, preoperatorios, quirúrgicos y patológicos para todo el grupo de pacientes. EI: enfermedad intestinal inflamatoria. TNM: clasificación TNM de tumores malignos. Los datos se expresan como el número de pacientes (%) o la mediana (percentil 25 a 75).

La tasa de complicaciones globales a los 60 días fue de 27,3% (130 pacientes). Las complicaciones más frecuentes fueron las infecciones del sitio quirúrgico (11,7%), seguidas de complicaciones relacionadas con la anastomosis (FA, estenosis, sangrado...) (11,3%). Treinta y ocho pacientes requirieron re-intervención quirúrgica (8%).

La FA fue diagnosticada en 42 pacientes (8,8%). Treinta y seis (7,5%) de ellos fueron clasificados como FA mayor: en 8 casos la FA fue manejada con un drenaje radiológico (22,2%) y los otros 30 fueron re-intervenidos (77,8%). En 12 pacientes se realizó una ileostomía terminal. Las tasas de FA en cirugía programada y urgente fueron similares (7,6 vs. 7,4% $p=0,95$). El 38,1% de las FA se diagnosticaron tras el alta y requirieron reingreso.

La tasa de mortalidad a los 60 días fue del 3,1% (15 pacientes) (5 debido a fuga anastomótica y 10 por complicaciones no relacionadas con la anastomosis). En pacientes con FA, la tasa de mortalidad aumentó de forma significativa (13,9% en pacientes con FA frente a 2,3% en pacientes sin FA, $p < 0,0001$).

La estancia hospitalaria postoperatoria mediana fue de 7 días (25°-75° percentil, 6-10 días) para todo el grupo. En pacientes no complicados, fue de 7 días (25°-75° percentil, 6-9 días), en pacientes con una complicación postoperatoria distinta de FA fue de 9 días (de 25°-75° percentil, 8-13 días), llegando a 21 días en pacientes con FA (25°-75° percentil, 9-33,5 días) ($p < 0,0001$).

Las variables asociadas con FA en el análisis univariante se expresan en la Tabla 4. En el análisis multivariante las siguientes variables resultaron ser factores de riesgo independiente para FA mayor: el sexo masculino ($p = 0,014$; OR 2,92), la hipertensión arterial (HTA) ($p=0,048$; OR 2,29) y las transfusiones perioperatorias ($p < 0,001$; OR 2,4 (per litro). Se observó una tendencia a una mayor tasa de FA mayor después de anastomosis mecánica

vs. manual (10 vs. 5,5%), pero sin una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,07$) (Tabla 5).

VARIABLES		Pacientes con FA mayor N = 36 (7,5%)	Pacientes sin FA mayor N = 441 (92,5%)	P (análisis univariante)
Transfusiones perioperatorias (litros)		0,45 (0-0,92)	0 (0-0)	< 0,001 ★
Hipertensión arterial	No	12 (4,6)	250 (95,4)	0,007 ★
	Sí	24 (11,2)	191 (88,8)	
Sexo	Mujer	9 (4,2)	206 (95,8)	0,012 ★
	Hombre	27 (10,3)	235 (89,7)	
Tipo anastomosis	Manual	14 (5,5)	242 (94,5)	0,06
	Mecánica	22 (10)	199 (90)	
Tipo patología	Cáncer	26 (7,6)	314 (92,4)	0,004 ★
	EII	2 (2,2)	91 (97,8)	
	Otros	8 (18,2)	36 (81,8)	
Proteínas totales (g/dl)		7 (6-7)	7 (6-7)	0,10
Abordaje	Laparoscopia	8 (5,3)	144 (94,7)	0,06
	Abierto	24 (7,9)	281 (92,1)	
	Laparoscopia convertida	4 (20)	16 (80)	
Albumina (g/dl)		0,7 (0,6-0,7)	0,7 (0,6-0,7)	0,2
Tiempo cirugía (min)		190 (158-240)	180 (144,2-240)	0,5
Diabetes	No	28 (7,3)	355 (92,7)	0,7
	Sí	8 (8,5)	86 (91,5)	
Origen	Programado	30 (7,6)	366 (92,4)	0,95
	Urgente	6 (7,4)	75 (92,6)	

Tabla 4. Asociación de variables categóricas relacionadas con el paciente, la cirugía y el tumor con fuga anastomótica en el análisis univariante (prueba χ^2). AL: Fuga anastomótica. EII: enfermedad intestinal inflamatoria. ★: Variables con significación estadística ($p<0,05$). Los datos se expresan como el número de pacientes (porcentaje calculado sobre el total de pacientes en la línea) o la mediana (percentil 25 a 75).

VARIABLES		Pacientes con FA mayor N = 36 (7,5%)	Pacientes sin FA mayor N = 441 (92,5%)	p (análisis multi-variante)	Odds ratio	95 % CI
Transfusiones perioperatorias (Litros)		0,45 (0-0,92)	0 (0-0)	< 0,001 ★	2,4 (per litro)	1,5-3,8
Hipertensión arterial	No	12 (4,6)	250 (95,4)	0,048 ★	1	-
	Sí	24 (11,2)	191 (88,8)		2,29	1,009-5,2
Sexo	Mujer	9 (4,2)	206 (95,8)	0,014 ★	1	-
	Hombre	27 (10,3)	235 (89,7)		2,92	1,24-6,86
Tipo anastomosis	Manual	14 (5,5)	242 (94,5)	0,07	1	-
	Mecánica	22 (10)	199 (90)		2,0	0,95-4,2
Tipo patología	Cáncer	26 (7,6)	314 (92,4)	0,08	1	-
	EII	2 (2,2)	91 (97,8)		0,5	0,09-2,3
	Otros	8 (18,2)	36 (81,8)		2,6	0,98-6,8
Proteínas totales (g/dL)		7 (6-7)	7 (6-7)	0,14	0,7 (per g/dL)	0,4-1,1
Abordaje	Laparoscopia	8 (5,3)	144 (94,7)	0,25	1	-
	Abierto	24 (7,9)	281 (92,1)		1,4	0,6-3,6
	Laparoscopia convertida	4 (20)	16 (80)		3,34	0,8-13,9

Tabla 5. Asociación de variables categóricas relacionadas con el paciente, la cirugía y el tumor con fuga anastomótica y evaluación de factores de riesgo independientes de fuga anastomótica mediante análisis multivariante (regresión logística). FA: Fuga anastomótica. EII: enfermedad intestinal inflamatoria. ★: Variables con significación estadística ($p < 0,05$). Los datos se expresan como el número de pacientes (porcentaje calculado sobre el total de pacientes en la línea) o la mediana (percentil 25 a 75).

Los factores asociados con la morbilidad postoperatoria en los primeros 60 días se resumen en la Tabla 6. Las siguientes variables fueron factores de riesgo para complicaciones postoperatorias en el análisis multivariante: sexo (masculino 31,3% vs. femenino 22,3%, $p = 0,02$, OR 1,7), hábito tabáquico ($p = 0,04$ OR 1,8), diabetes ($p = 0,02$ OR 2,0), transfusiones perioperatorias ($p < 0,001$, OR 3,3 (por litro)).

VARIABLES		Pacientes con complicaciones N = 130 (27,2%)	Pacientes sin complicaciones N = 347 (72,8%)	p (análisis uni- variante)	p (análisis multi- variante)	Odds ratio (multi- variante)	95 % CI (multi- variante)
Transfusiones perioperatorias (litros)		0 (0-0)	0 (0-0,9)	< 0,001	< 0,001 ★	3,3 (per litros)	2,1-5,3
Sexo	Mujer	48 (22,3)	167 (77,7)	0,02	0,02 ★	1	-
	Hombre	82 (31,3)	180 (68,7)			1,7	1,08-2,7
Diabetes	No	113 (29,5)	270 (70,5)	0,02	0,03 ★	1	-
	Sí	17 (18,1)	77 (81,9)			2,0	1,08-3,7
Tabaquismo	No	99 (24,9)	299 (75,1)	0,009	0,04 ★	1	-
	Sí	31 (39,2)	48 (60,8)			1,8	1,04-3,2
Tipo cirujano	Colorrectal	97 (24,5)	299 (75,5)	0,003	0,07	1	-
	No colorrectal	33 (40,7)	48 (59,3)			1,7	0,96-3,0
Tipo patología	Cáncer	88 (25,9)	252 (74,1)	0,044	0,3	1	-
	EII	23 (24,7)	70 (75,3)			0,8	0,4-1,5
	Otros	19 (43,2)	25 (56,8)			1,6	0,7-3,3
Abordaje	Laparoscopia	34 (22,4)	118 (77,6)	0,028	0,3	1	-
	Abierto	86 (28,2)	219 (71,8)			1,1	0,7-1,9
	Laparoscopia convertida	10 (50)	10 (50)			2,4	0,8-6,6

Tabla 6. Asociación de variables categóricas relacionadas con el paciente, la cirugía y el tumor con morbilidad en el análisis univariante (prueba χ^2) y evaluación de factores de riesgo independientes de morbilidad por análisis multivariante (regresión logística). EII: enfermedad intestinal inflamatoria. ★: Variables con significación estadística ($p < 0,05$). Los datos se expresan como el número de pacientes (porcentaje calculado sobre el total de pacientes en la línea) o la mediana (percentil 25 a 75).

En el análisis multivariante, ninguna variable resultó ser un factor de riesgo independiente de mortalidad (Tabla 7).

VARIABLES		Pacientes con mortalidad N = 15 (3,1 %)	Pacientes sin mortalidad N = 462 (96,9 %)	p (análisis uni- variante)	p (análisis multi- variante)	Odds ratio (multi- variante)	95 % CI
Edad		80 (70-83)	67 (52-77)	0,002	0,08	1,05	0,99- 1,1
Abordaje	Laparoscopia	1 (0,7)	151 (99,3)	0,033	0,08	1	-
	Abierto	12 (3,9)	293 (96,1)			3,8	0,4- 34,2
	Laparoscopia convertida	2 (10)	18 (90)			17,2	1,3- 231,7
Hipertensión arterial	No	3 (1,1)	259 (98,9)	0,006	0,10	1	-
	Sí	12 (5,6)	203 (94,4)			3,7	0,8- 17,9
Transfusiones perioperatorias (Litros)		0 (0-0,9)	0 (0-0)	0,03	0,2	1,5	0,7-3
Tipo patología	Cáncer	11 (3,2)	329 (96,8)	0,017	0,2	1	-
	EII	0	93 (100)			0,7	0,5- 1,2
	Otros	4 (9,1)	40 (90,9)			3,7	0,8- 13,3
Hemoglobina (g/dl)		11 (9-13)	12 (11-14)	0,045	0,3	0,8	0,6- 1,2
Tipo de cirujano	Colorrectal	9 (2,3)	387 (97,7)	0,016	0,4	1	-
	No colorrectal	6 (7,4)	75 (92,6)			1,7	0,5-5,4
ASA	I-II	4 (1,5)	319 (98,5)	0,002	0,5	1	-
	III-IV	11 (7,2)	143 (92,8)			1,6	0,4-5,8

Tabla 7. Asociación de variables categóricas relacionadas con el paciente, la cirugía y el tumor con la mortalidad en el análisis univariante (prueba χ^2) y la evaluación de factores de riesgo independientes de mortalidad por análisis multivariante (regresión logística). EII: enfermedad intestinal inflamatoria. Los datos se expresan como el número de pacientes (porcentaje calculado sobre el total de pacientes en la línea) o la mediana (percentil 25 a 75)

Se realizó un análisis específico del cirujano individual y su especialización como factor de riesgo para FA y complicaciones. No se encontraron diferencias significativas cuando se analizaron según el grado de especialización en cirugía colorrectal (Tabla 8) ni cuando se analizaron individualmente y de forma anonimizada a todos los cirujanos participantes (Tabla 9).

TIPO CIRUJANO	Pacientes con FA mayor N = 36 (7,5%)	Pacientes sin FA mayor N = 441 (92,5%)	Tasa FA (%)	p (análisis uni-variante)	Pacientes con complicaciones N = 130 (27,2%)	Pacientes sin complicaciones N = 347 (72,8%)	Tasa complicaciones (%)	p (análisis uni-variante)	p (análisis multi-variante)
Colorrectal	29 (7,9)	337 (92,1)	7,9	0,88	91 (24,9)	275 (75,1)	24,9	0,023	0,73
Fellow colorrectal	2 (6,7)	28 (93,3)	6,7		6 (20)	24 (80)	20		
Residente	5 (6,7)	70 (93,3)	6,7		30 (40)	45 (60)	40		
Cirujano general	0	6 (100)	0		3 (50)	3 (50)	50		

Tabla 8. Asociación de la variable tipo de cirujano con fuga anastomótica y morbilidad en el análisis univariante (prueba χ^2) y la evaluación de factores de riesgo independientes de morbilidad por análisis multivariante (regresión logística).

CIRUJANO	Pacientes con FA mayor N = 36 (7,5%)	Pacientes sin FA mayor N = 441 (92,5%)	TASA FA (%)	p (análisis univariante)
1	1 (5,3)	18 (94,7)	5,3	0,5
2	3 (10,7)	25 (89,3)	10,7	
3	7 (8,4)	76 (91,6)	8,4	
4	4 (7,8)	47 (92,2)	7,8	
5	1 (1,7)	57 (98,3)	1,7	
6	3 (18,8)	13 (81,2)	18,8	
7	2 (9,1)	20 (90,9)	9,1	
8	2 (4,8)	40 (95,2)	4,8	
9	5 (6,9)	67 (93,1)	6,9	
10	0 (0)	18 (100)	0	
11	3 (10,3)	26 (89,7)	10,3	
12	5 (12,8)	34 (87,2)	12,8	

Tabla 9. Asociación de la variable cirujano con fuga anastomótica en el análisis univariante (prueba χ^2)

IV.B. RESULTADOS DEL METAANÁLISIS DE REVISIÓN DE LA LITERATURA

IV.B.1. Selección del estudio y características

La búsqueda electrónica localizó un total de 5900 estudios (110 en PubMed, 5785 trabajos en Ovid y 5 artículos en la Cochrane Library), de los cuales 848 fueron eliminados por estar duplicados en más de una base de datos y 4974 fueron excluidos porque el título o el resumen no aportaba datos relevantes para esta revisión.

De los 78 artículos restantes considerados potencialmente elegibles, finalmente 28 estudios cumplían criterios para su inclusión en esta revisión sistemática y metaanálisis (Figura 12).

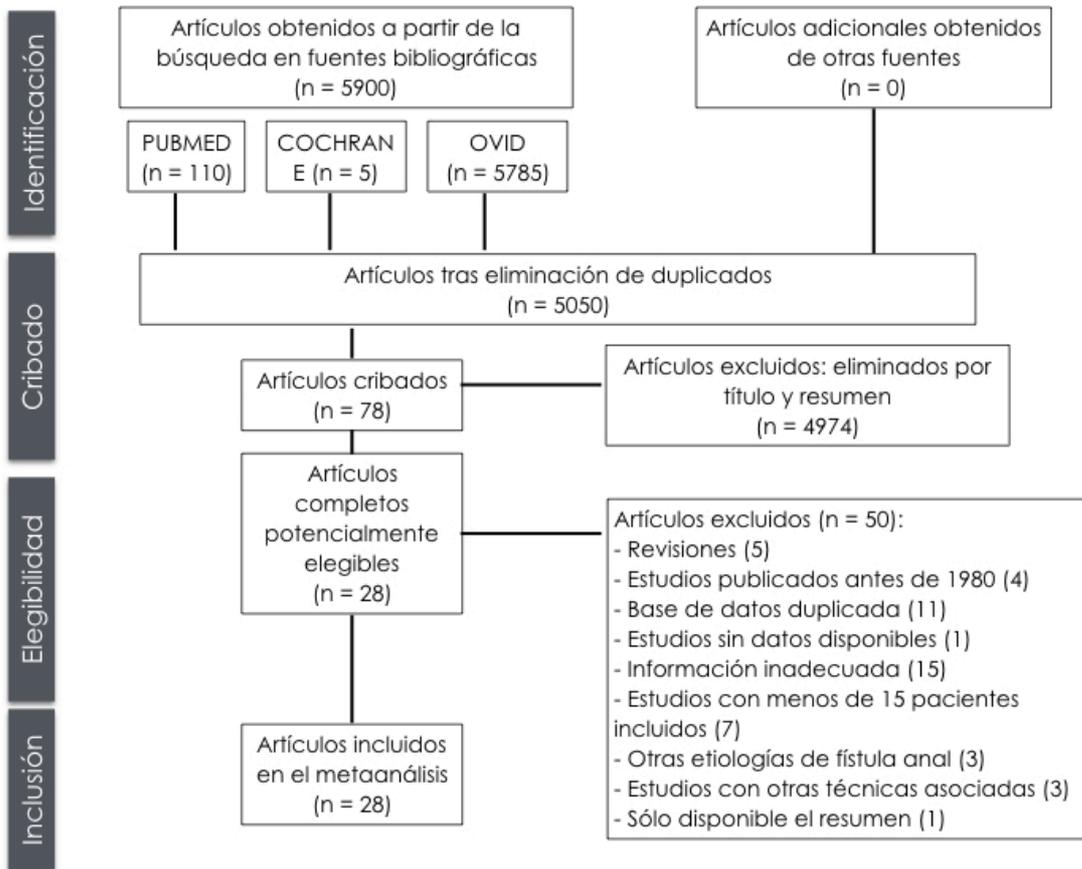


Figura 12: Diagrama de búsqueda y selección de los estudios en el metaanálisis

IV.B.2. Características de los estudios incluidos

Las características de los estudios incluidos se resumieron en la Tabla 10. En ella se evaluaron 28 estudios (15,17,22–24,68–71,150,158–174), incluyendo el presente estudio, publicados entre 1982 y 2019, con un total de 17168 pacientes. Se obtuvieron datos de un estudio no publicado (Docherty 1991) cuya información se obtuvo de otro estudio publicado.

Entre estos estudios se incluyen 10 estudios aleatorizados, 6 estudios prospectivos no aleatorizados y 12 retrospectivos. 10 trabajos estudiaron pacientes intervenidos por patología maligna, 10 con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y ocho estudiaron ambas patologías.

AÑO	AUTOR	PAÍS	ESTUDIO	PATOLOGIA	N TOTAL	TIPO ANASTOMOSIS	N POR TIPO	FA (N)	FA (%)	FA GLOBAL (%)	DIF. SIGNIFICATIVAS	ESTANCIA MEDIANA (DIAS)	ESTANCIA MEDIANA EN FA (DIAS)	MORBI LIDAD GLOBAL (%)	MORBI LIDAD GLOBAL (por tipo) (%)	MORTA LIDAD EN FA (%)
2019	SÁNCHEZ-GUILLEN	ESPAÑA	RNA	CANCER + EII	477	MANUAL	256	14	5,5	8,8	NO	8	22	3,1	2,3	11,9
							221	22	10		7		29,9	4,1		
2019	NORDHOLM-CARSTENSEN	DINAMARCA	RNA	CANCER	1414	MANUAL	1023	24	2,4	3,2	SÍ	--	--	2,54	--	15,6
							391	21	5,4							
2018	JUROWICH	ALEMANIA	RNA	CANCER	4062	MANUAL	2742	10	3,9	3,6	NO	13,4(9,2)	--	3,15	2,9	--
							1320	40	3		13,6(9,5)		33,3	3,6		
2017	ESCP	MUNDIAL	PNA	CANCER + EII	3041	MANUAL	1183	87	7,4	8,1	SÍ	7	18	3,2	--	9,8
							1858	158	8,5		(IQR 5-11)	(IQR 10-27)				
2016	JESSEN	DINAMARCA	RNA	CANCER + EII	445	MANUAL	285	9	3,2	4,9	SÍ	4	21	5,6	4,2	9,1
							160	13	8,1		(IQR 3-8)	(IQR 13-29)			8,1	
2015	GUSFATSSON	SUECIA	RNA	CANCER	3428	MANUAL	1908	22	1,2	1,7 [58]	SÍ	7,44	--	--	--	--

AÑO	AUTOR	PAÍS	ESTUDIO	PATOLOGIA	N TOTAL	TIPO ANASTOMOSIS	N POR TIPO	FA (N)	FA (%)	FA GLOBAL (%)	FA SIGNIFICATIVAS	ESTANCIA MEDIANA (DIAS)	ESTANCIA MEDIANA EN FA (DIAS)	MORBILIDAD GLOBAL (%)	MORBILIDAD (por tipo)	MORBILIDAD GLOBAL (%)	MORTALIDAD (por tipo)	MORTALIDAD EN FA (%)
2015	FRASSON	ESPAÑA	PNA	CANCER	1102	MANUAL	1520	36	2,4	8,4	SÍ	7,45	22 (25-75° 14-34)	2,6	--	0	1,2	12,9
							324	20	6,2	8	29	--	3,2					
							778	73	9,4	(25-75° 6-12)	--							
2013	ZURBUCHEN	ALEMANIA	PA	EII	67	MANUAL	31	2	6,5	2,9 (2)	SÍ	10,4(±3,26)	--	16,1	0	0	0	
							36	0	0	9,9 (±3,93)	16,4	16,7						
2012	RUIZ-TOVAR	ESPAÑA	PA	CANCER	84	MANUAL	42	2	5	5	NO	5,5	--	16,7	0	0	0	
							42	2	5	6	17,9	19	0	0				
2012	PULEO	ITALIA	RNA	CANCER	957	MANUAL	447	22	4,9	3,6 (35)	SÍ	--	--	5,1	0,2	0,44	0	
							510	13	2,5		4,9	4,7	0	0				
2009	MCLEOD	CANADÁ+ EEUU+ GRAN BRETAÑA	PA	EII	170	MANUAL	86	6	7	7	NO	6(4-8)	--	26,7	0	0	0	
							84	6	7,1	6(5-8)	23,5	23,8	0	0				
2005	RESEGOTTI	ITALIA	RNA	EII	122	MANUAL	71	10	14,1	9 (11)	SÍ	12,3	10,1	29,6 (21/71)	0,81	1,4	9	

AÑO	AUTOR	PAÍS	ESTUDIO	PATOLOGIA	N TOTAL	TIPO ANASTOMOSIS	N POR TIPO	FA (N)	FA (%)	FA GLOBAL (%)	DIF. SIGNIFICATIVAS	ESTANCIA MEDIANA (DÍAS)	ESTANCIA MEDIANA EN FA (DÍAS)	MORBI LIDAD GLOBAL L (%)	MORBI LIDAD (por tipo) (%)	MORBI LIDAD GLOBAL (%)	MORBI LIDAD (por tipo) (%)	MORTA LIDAD EN FA (%)
						MECÁNICA	51	1	2			9,7	9,1		13,7 (7/51)			0
2004	ANWAR	GRAN BRETAÑA	PNA	CANCER	100	MANUAL	59	0	0	0	NO	11,5	0	--	--	9	10,1	0
						MECÁNICA	41	0	0			14,5						
2004	SCARPA	ITALIA	PNA	EII	84	MANUAL	36	0	0	0	NO	9+2	--	9,5	5,5 (2/36)	9,5	0	0
						MECÁNICA	48	0	0			9+3 10+3						
2002	SMEDH	SUECIA	PNA	EII	42	MANUAL	22	0	0	0	NO	7	--	14,3	H: 9,1 (2/22)	--	--	0
						MECÁNICA	20	0	0			6,5						
2001	MUÑOZ-JUÁREZ	EEUU + GRAN BRETAÑA	RNA	EII	138	MANUAL	69	3	4,3	3,6	SÍ	--	--	13,7	H: 20,3 (14/69)	0,72	1,4	20
						MECÁNICA	69	2	2,9									
2000	IKEUCHI	JAPÓN	PA	EII	29	MANUAL	18	0	0	0	NO	21,5	--	24,3	H: 33,4 (6/18)	0	0	0
						MECÁNICA	11	0	0			30						
1999	YAMAMOTO	GRAN BRETAÑA	RNA	EII	123	MANUAL	78	6	7,7	5,7	SÍ	11	--	17,1	23,1	0,8	0	14,3

AÑO	AUTOR	PAÍS	ESTUDIO	PATOLOGIA	N TOTAL	TIPO ANASTOMOSIS	N POR TIPO	FA (N)	FA (%)	FA GLOBAL (%)	FA SIGNIFICATIVAS	ESTANCIA MEDIANA EN FA (DÍAS)	MORBILIDAD GLOBAL (%)	MORBILIDAD GLOBAL (%)	MORBILIDAD (por tipo)	MORTALIDAD GLOBAL (%)	MORTALIDAD (por tipo)	MORTALIDAD EN FA (%)
1998	IZBICKI	ALEMANIA	PA	CANCER + EII	36	MANUAL	21	0	0	1,4	SÍ	13,28 (MEDIA)	--	0	--	0	0	0
							15	1	6,7	12,86 (MEDIA)			0		0			
							45	1	2,2				6,7					
1998	KUSUNOKI	JAPON	PA	EII	68	MANUAL	16	0	0	0	NO	--						
							10	0	0									
1998	HASHEMI	GRAN BRETAÑA	RNA	EII	96	MANUAL	12	0	0	0	NO	10	10,4	0	17,1	0	0	0
							44	0	0			7		6,55			0	
1995	DOCHERTY	GRAN BRETAÑA	PA	CANCER + EII	255	MANUAL	122	4	3,3	2	SÍ	20	9	4,7	7,4	4,9	--	--
							133	1	0,8			7		10,5			4,5	
1993	KRACHT	FRANCIA	PA	CANCER	440	MANUAL	334	28	8,4	7	SÍ	--	--	3,2	--	3,6		28,6
							106	3	2,8								1,9	
1992	CUBERTAFOND	FRANCIA	RNA	CANCER + EII	180	MANUAL	36	3	8,3	3,3	SÍ	--	--	6,1	--	11,1		

AÑO	AUTOR	PAÍS	ESTUDIO	PATOLOGIA	N TOTAL	TIPO ANASTOMOSIS	N POR TIPO	FA (N)	FA (%)	FA GLOBAL (%)	DIF. SIGNIFICATIVAS	ESTANCIA MEDIANA EN FA (DIAS)	MORBILIDAD GLOBAL (%)	MORBILIDAD (por tipo)	MORTALIDAD GLOBAL (%)	MORTALIDAD (por tipo)	MORTALIDAD EN FA (%)
1991	DOCHERTY	GRAN BRETAÑA	PA	CANCER	157	MECÁNICA	144	3	2,1						4,9		
						MANUAL	87	4	4,6	2,5	SÍ	10	3,2	--	3,4		
						MECÁNICA	70	0	0			10		2,8			
1987	MORENO-GONZALEZ	ESPAÑA	RNA	CANCER	39	MANUAL	21	0	0	2,5	SÍ	--	--	--	--	--	--
						MECÁNICA	18	1	5,5				--	--			
1986	DIDOLKAR	EEUU	PA	CANCER	38	MANUAL	16	0	0	0	NO	13	0	0	--	--	--
						MECÁNICA	22	0	0			13		0			
1982	SCHER	EEUU	PNA	CANCER + OTROS	82	MANUAL	47	1	2,1	2,4	NO	--	30,4	31,9	11	12,8	100
						MECÁNICA	35	1	2,9			11		28,6		8,6	0

Tabla 10: Características de los estudios incluidos en el metaanálisis. N: número total. FA: fuga anastomótica. EEUU: Estados Unidos de América. PA: Prospectivo aleatorizado. PNA: Prospectivo aleatorizado. RNA: Retrospectivo no aleatorizado

De los estudios incluidos con un total de 17194, 9392 pacientes tenían anastomosis manuales (54,6%) y 7802 anastomosis mecánica (45,4%).

En el análisis por subgrupos según la patología subyacente se obtuvieron 14655 pacientes con cáncer (85,09%), de los cuales en 8159 se realizó anastomosis manual y en 6496 mecánica, y 1280 pacientes con EII (7,44%), 599 con anastomosis manual y 681 con anastomosis mecánica. En el análisis de la mortalidad, la morbilidad y la estancia postoperatoria se evaluaron los estudios en los que se analizaban cada una de ellas en relación con el tipo de anastomosis. Así, en el análisis para la mortalidad se incluyeron 22 estudios, para la morbilidad o complicaciones postoperatorias 13 estudios y 20 estudios para la estancia postoperatoria.

IV.B.3 Resultados globales de la técnica anastomótica

IV.B.3.1. Fuga anastomótica

La tasa de FA se evaluó en todos los estudios (28 estudios, 17194 pacientes). Se diagnosticó FA en 771 pacientes con una tasa de FA del 4,4% (IC95% 4,2-4,8) y osciló entre 0 y 9%. Se identificaron 373 fugas de 9392 pacientes con anastomosis manual (3,9 %, IC95% 3,6-4,4) y 398 fugas en 7802 pacientes con anastomosis mecánica (5,1 %, IC95% 4,6-5,6).

Para la realización del metaanálisis se evaluaron 28 estudios dentro de los cuales 6 no fueron estimados en el metaanálisis ya que no reportaron eventos en ninguno de los dos tipos de intervenciones (sin FA en anastomosis manuales ni mecánicas), por lo que matemáticamente no son estimables (163–165,167,171).

Se construyó un gráfico *forest* que describió un OR 1.12 a favor de la anastomosis manual [IC95% 0.69-1.81] con heterogeneidad $I^2 = 68,9\%$ (Figura 13)

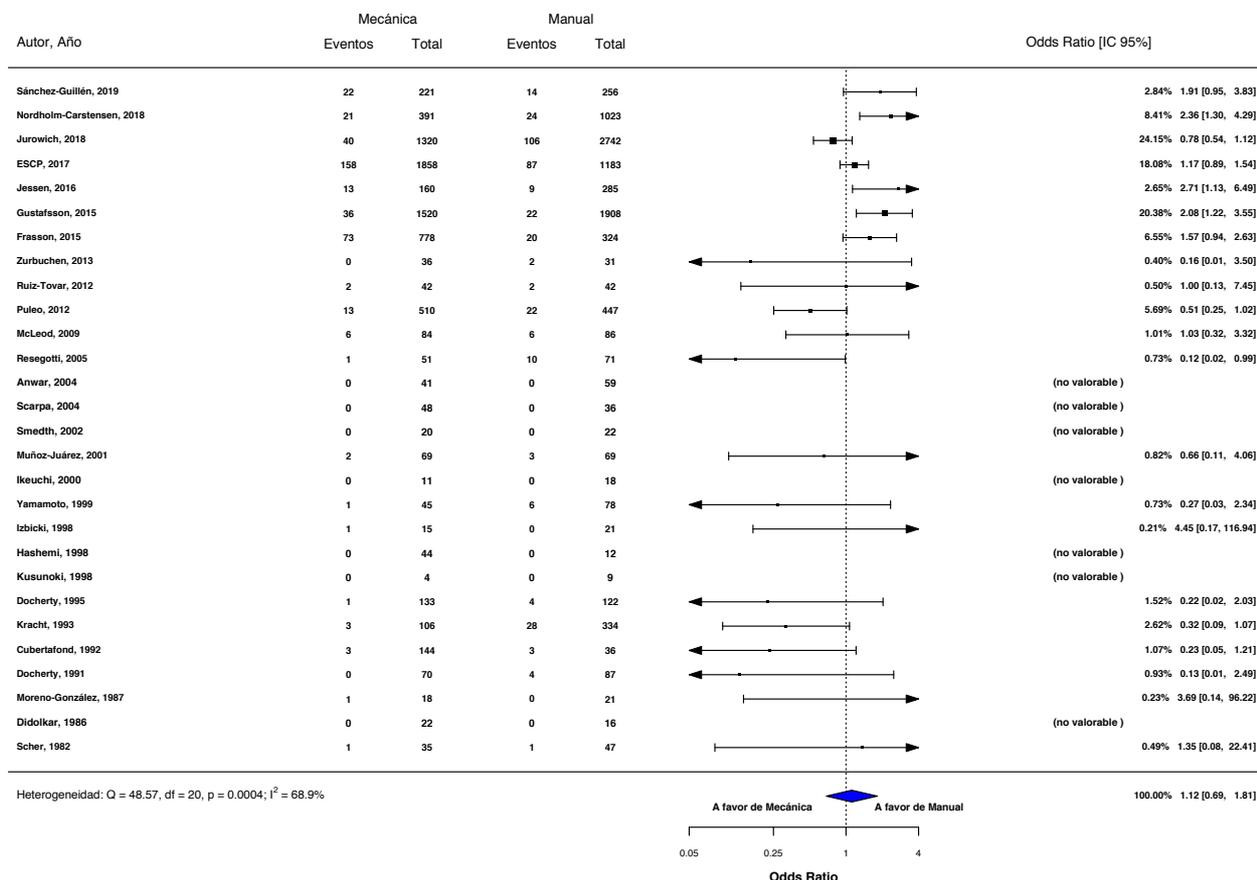


Figura 13. Gráfico *forest*. Comparación: todos los estudios. Análisis: Fuga anastomótica.

Se construyó un gráfico *funnel* con estos estudios para valorar la existencia de sesgos que demostró ser asimétrico en la distribución de los estudios (Figura 14)

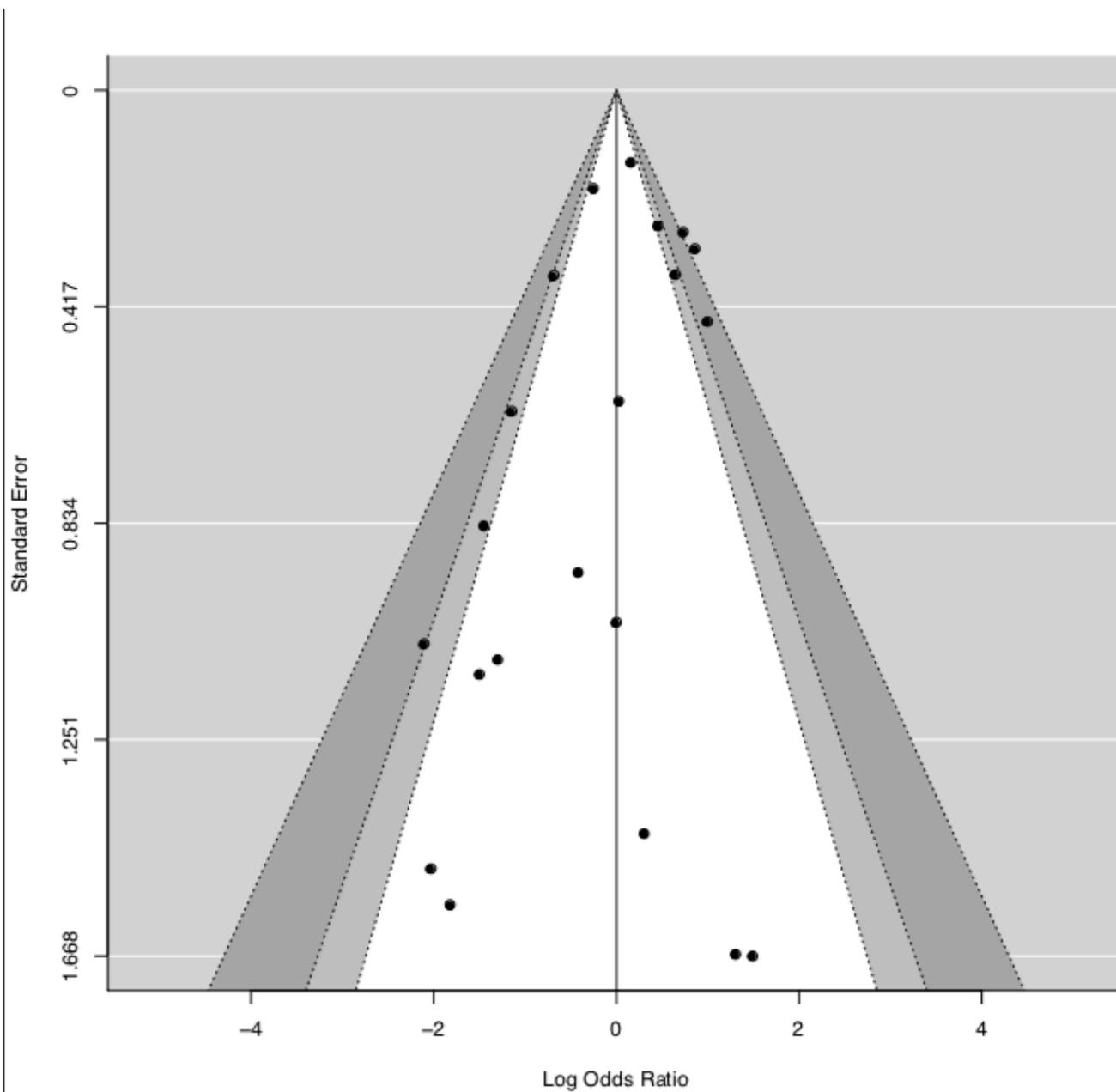


Figura 14. Gráfico *funnel*. Comparación: todos los estudios. Análisis: Fuga anastomótica.

Para explorar las posibles causas de heterogeneidad del análisis global, se realizó un metaanálisis independiente entre los estudios aleatorizados (10 estudios) y los no aleatorizados (18 estudios).

Se construyó un gráfico *forest* para los estudios aleatorizados que describió un OR 1.15 a favor de la anastomosis mecánica [IC95% 0,78-1,71] con heterogeneidad $I^2= 5,3\%$ y otro gráfico *forest* para los estudios no aleatorizados que describió un OR 0,53 a favor de la anastomosis manual [IC95% 0,26-1,08] con heterogeneidad $I^2= 63,3\%$ (Figura 15).

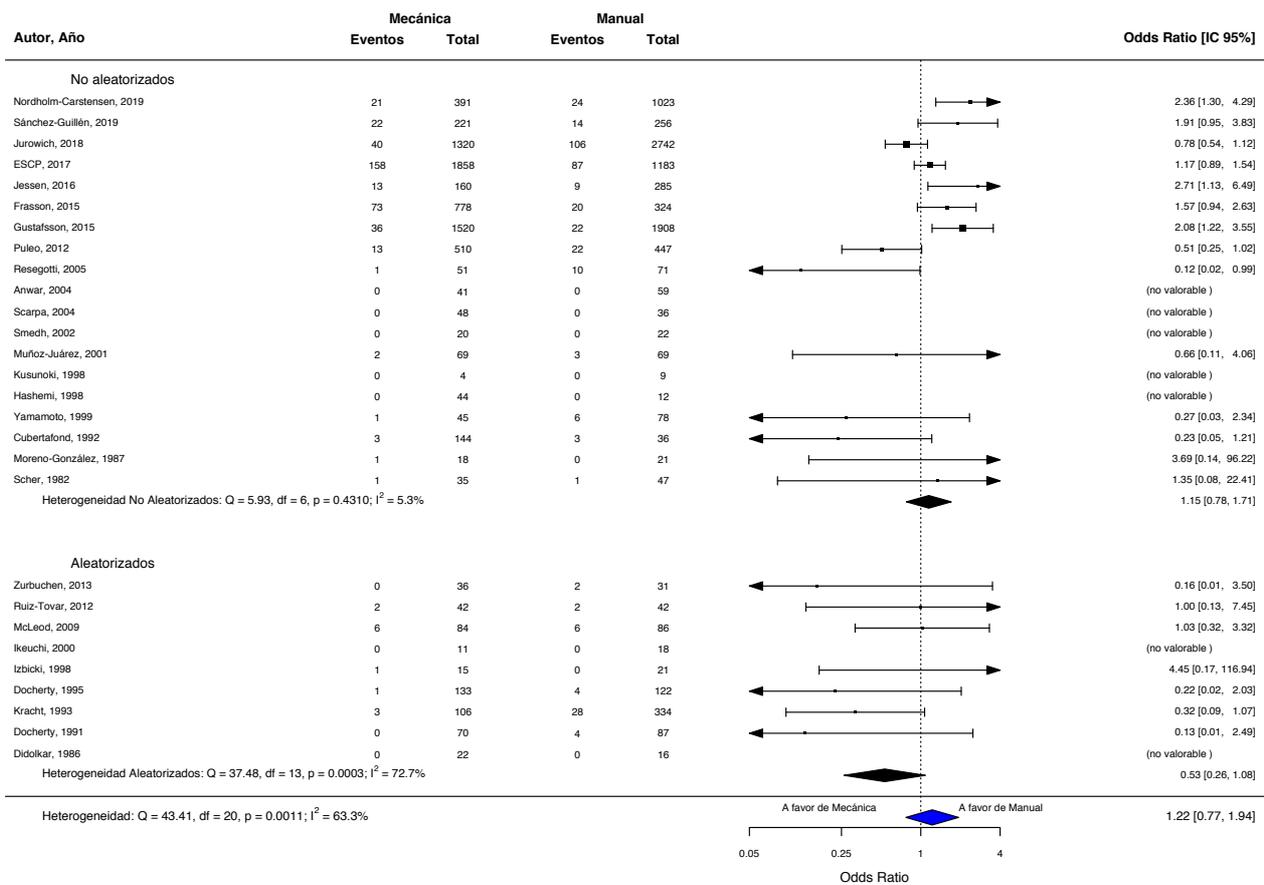


Figura 15. Gráfico *forest*. Comparación: estudios aleatorizados y estudios no aleatorizados. Análisis: Fuga anastomótica.

Se construyeron gráficos *funnel* con estos estudios para valorar la existencia de sesgos que demostraron ser asimétrico en la distribución de los estudios (Figuras 16, 17 y 18)

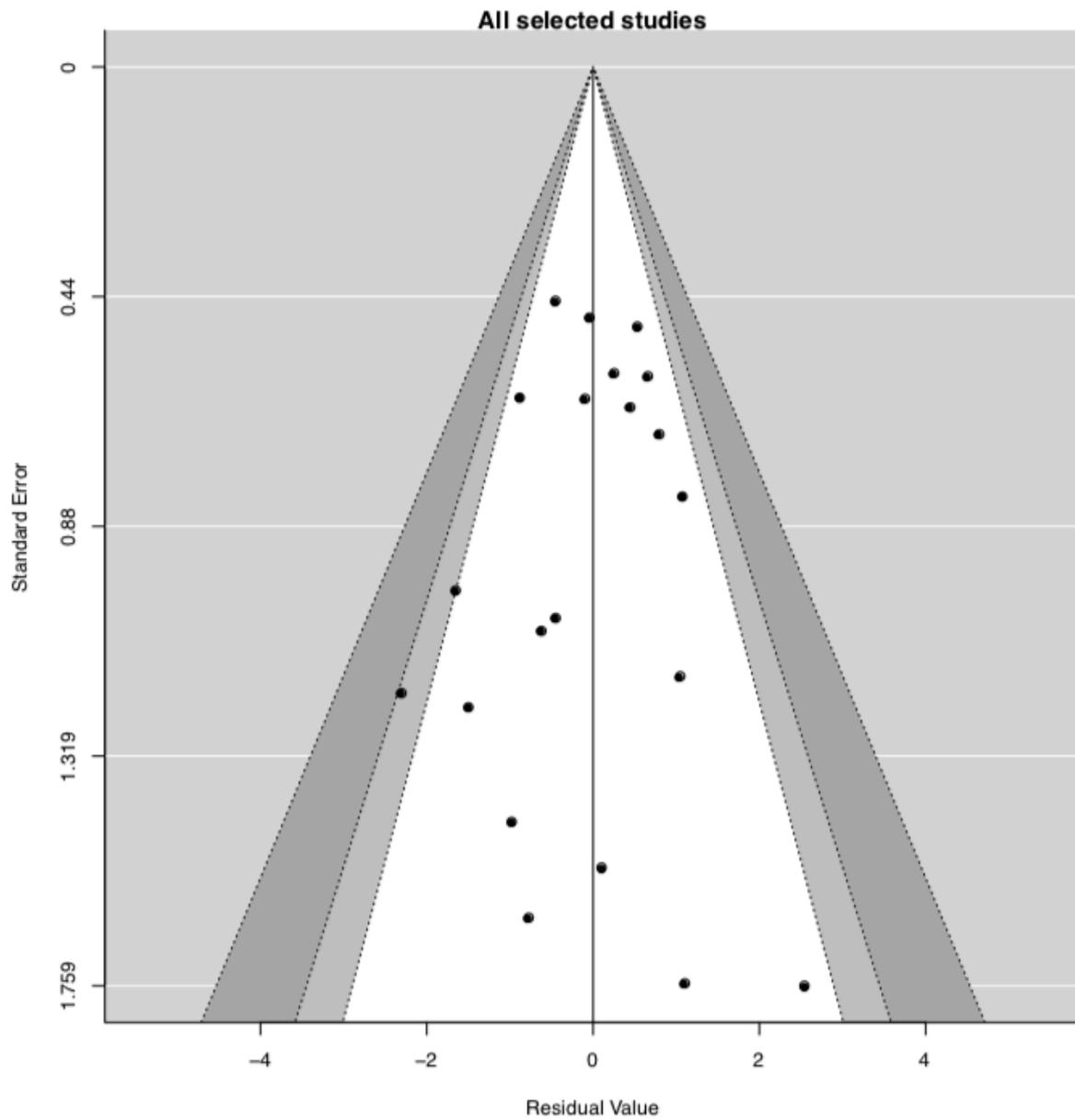


Figura 16. Gráfico *funnel*. Comparación: todos estudios aleatorizados y estudios no aleatorizados.

Análisis: Fuga anastomótica.

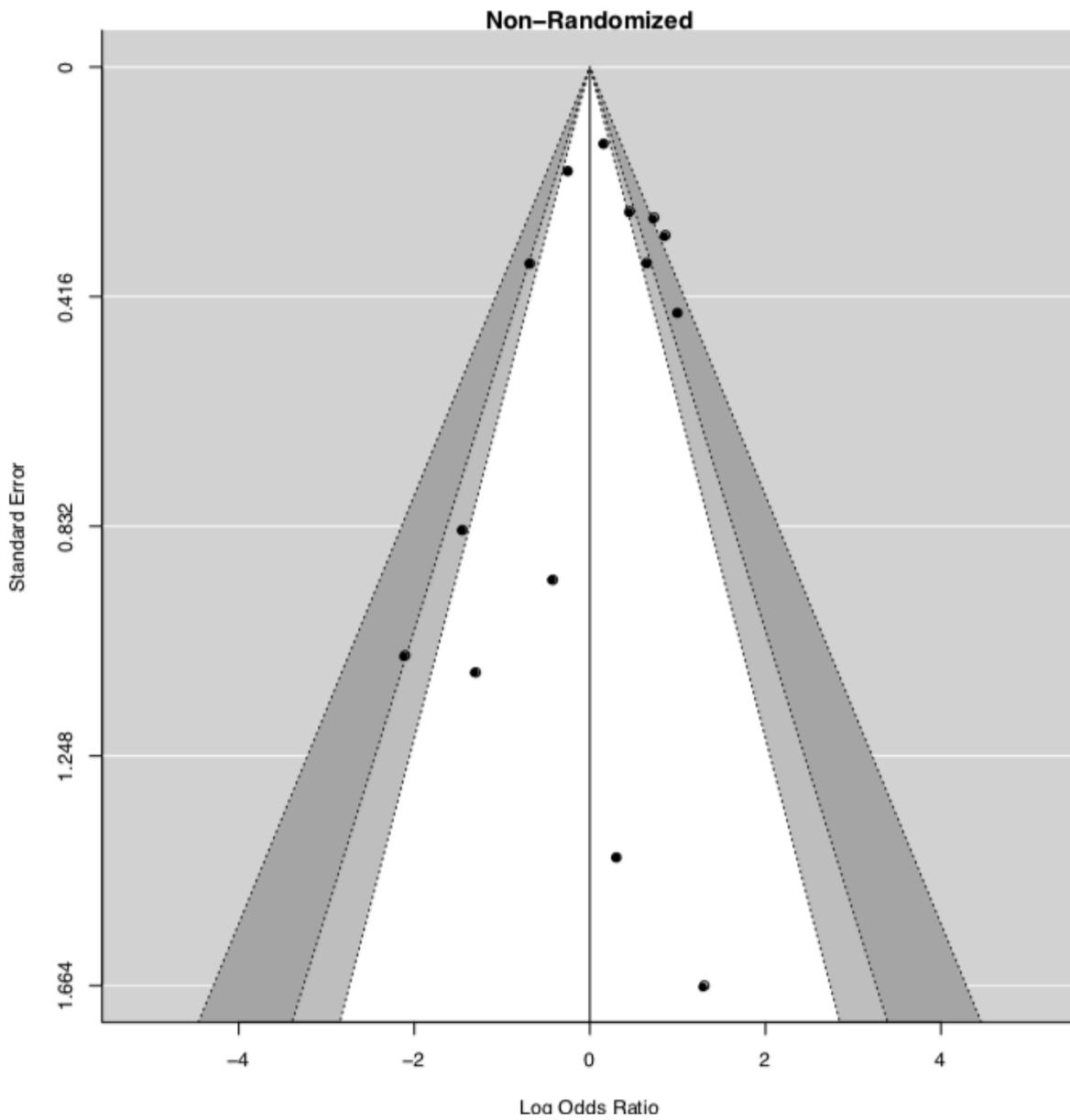


Figura 17. Gráfico *funnel*. Comparación: estudios no aleatorizados. Análisis: Fuga anastomótica.

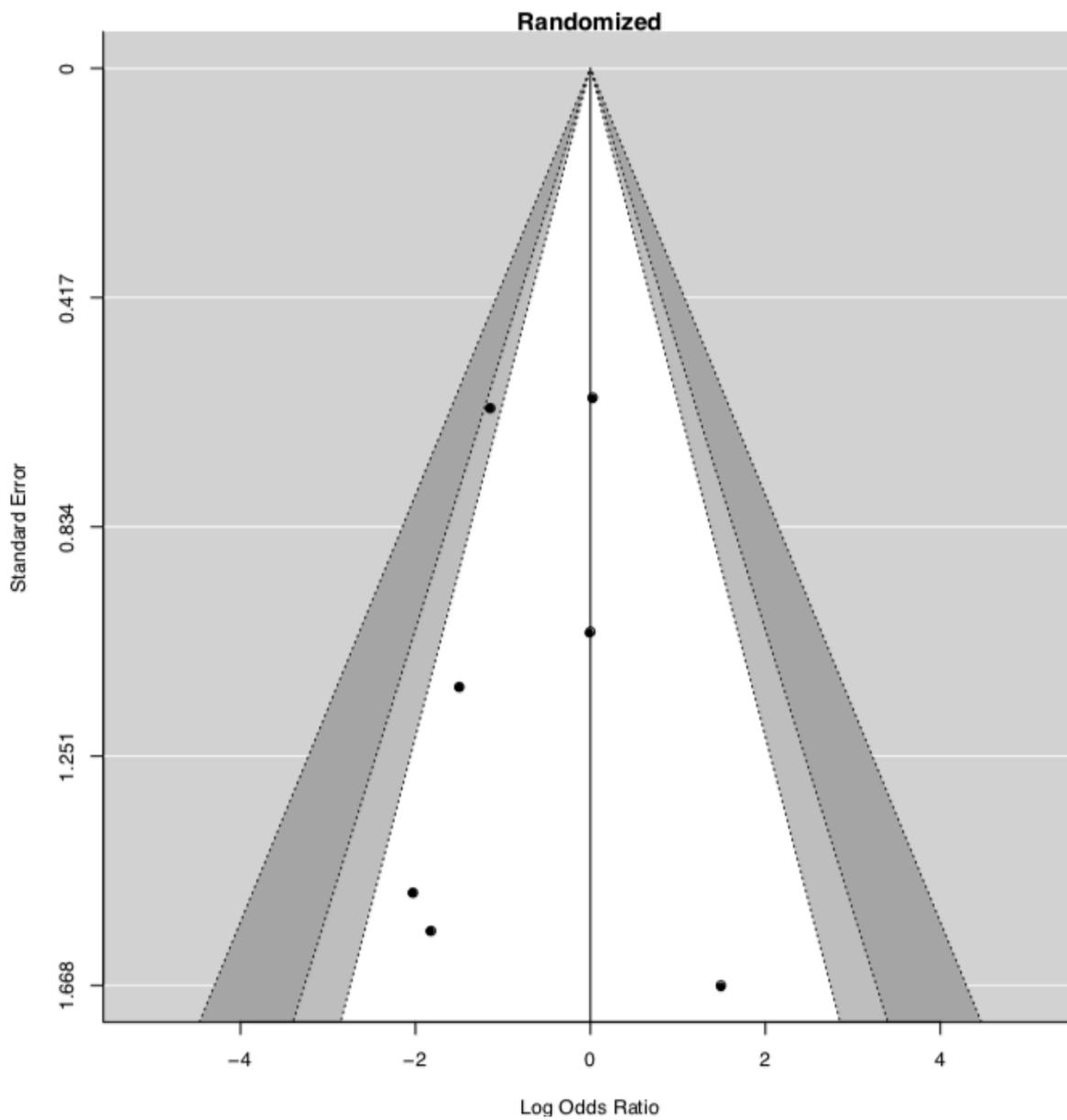


Figura 18. Gráfico *funnel*. Comparación: estudios aleatorizados. Análisis: Fuga anastomótica.

Para explorar las posibles causas de heterogeneidad del análisis global, se excluyeron los estudios más antiguos y con menor número de pacientes y se hicieron dos estudios independientes. En el primero se incluyeron los estudios de los últimos 10 años (11 estudios) (15,17,22–24,150,158–161,174).

En el gráfico *forest* de estos estudios se observó un OR 1,27 a favor de la anastomosis manual [IC95% 0,85- 1,91] con heterogeneidad $I^2=68,1\%$ y un gráfico *funnel* de distribución asimétrica (Figura 19).

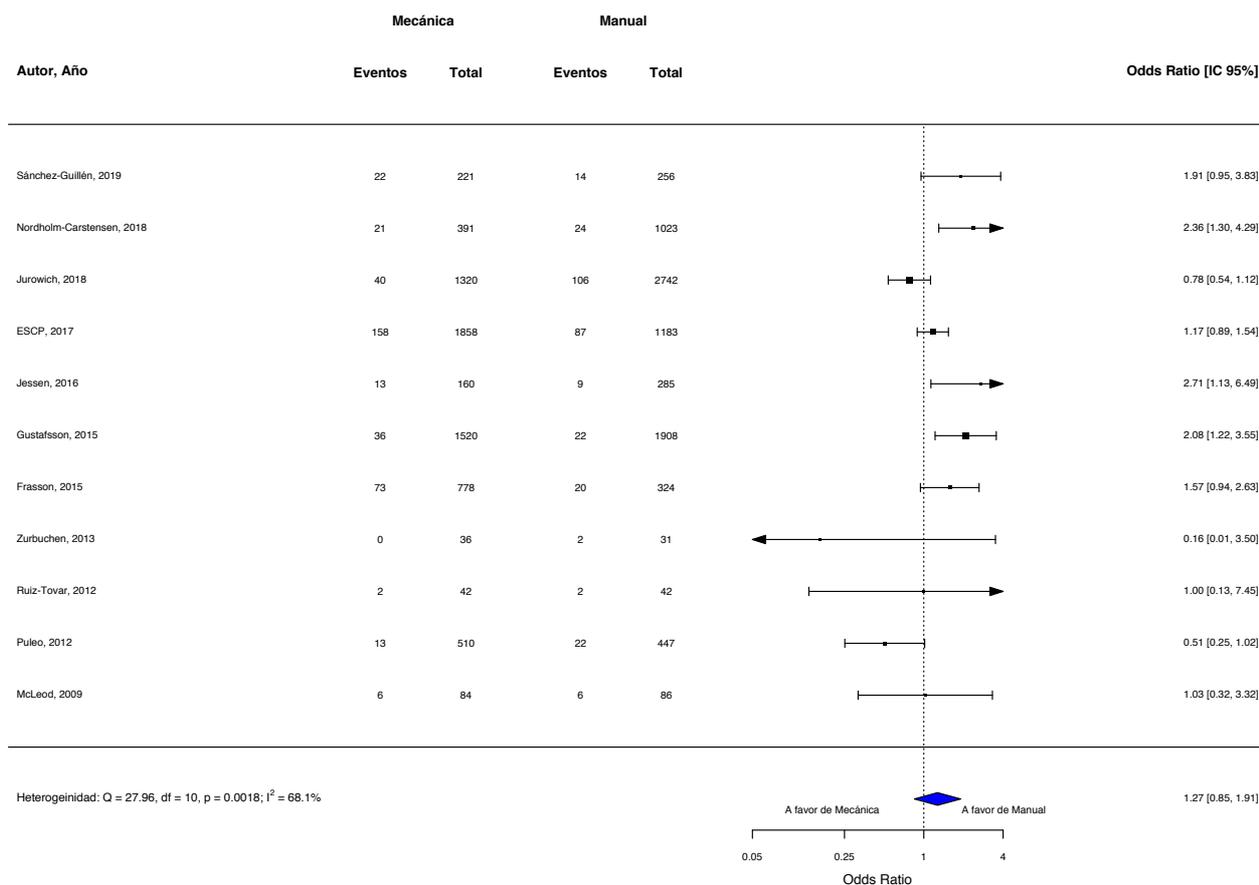


Figura 19. Gráfico *forest*. Comparación: estudios últimos 10 años. Análisis: Fuga anastomótica.

Se construyó un gráfico *funnel* que demostró ser asimétrico en la distribución de los estudios (Figura 20).

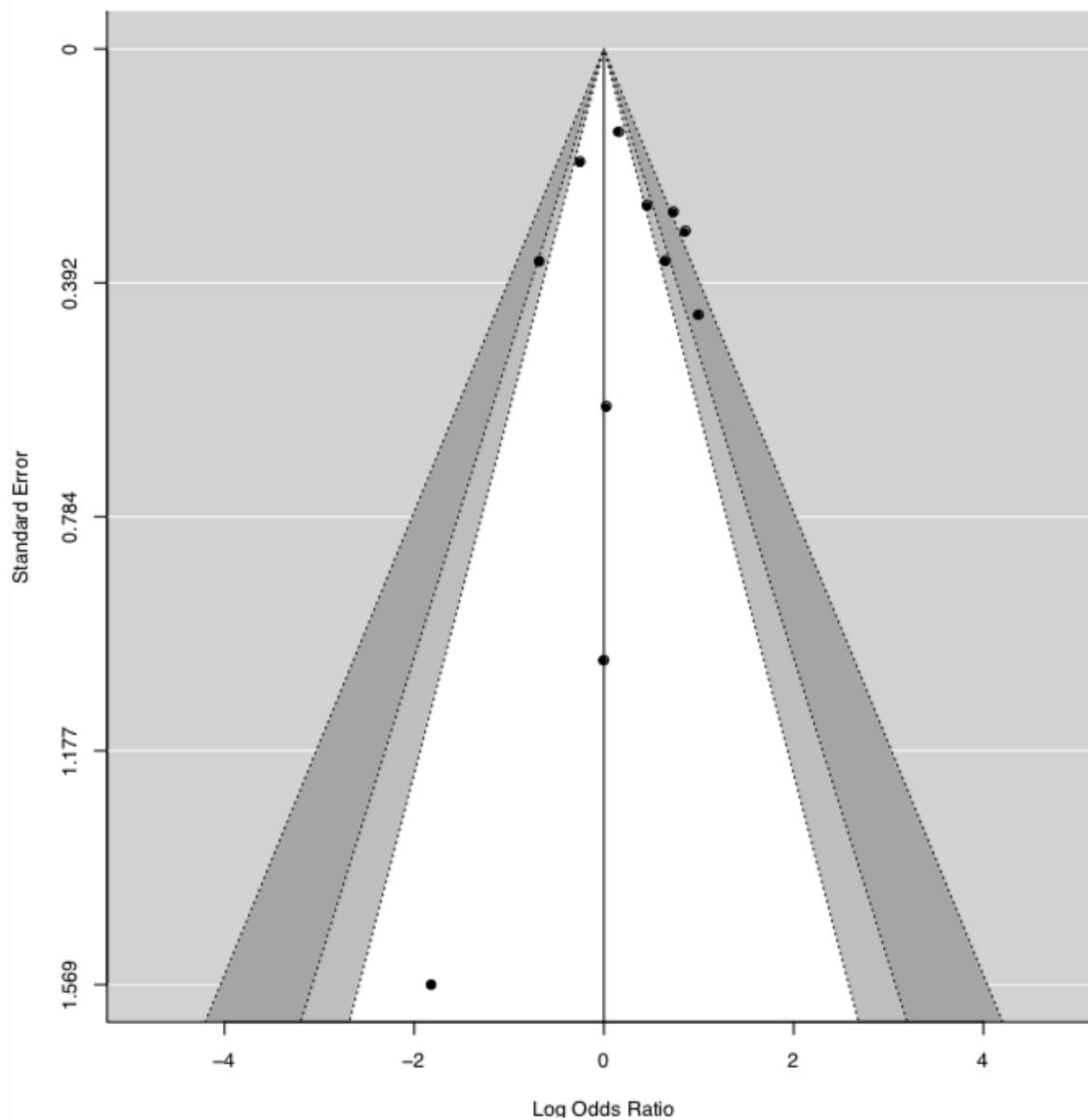


Figura 20. Gráfico *funnel*. Comparación: estudios últimos 10 años. Análisis: Fuga anastomótica.

En el segundo análisis, se evaluaron los estudios de los últimos 5 años, 7 estudios (15,17,22–24,150,174) con alto número de pacientes y que incluyen el 81% de los pacientes de la muestra global (13969 pacientes). Se observaron 645 fugas con una tasa global de 4,62 % (IC95% 4,28-4,98) con una tasa para las anastomosis manuales de 3,65% (IC95% 3,26-4,09) y de 5,81 % (IC95% 5,26-6,42) de fugas en las mecánicas.

En el gráfico de *forest* de estos estudios se obtuvo OR 1,37 a favor de la anastomosis manual [IC95% 0,93- 2,02] con heterogeneidad $I^2=69,6\%$ (Figura 21)

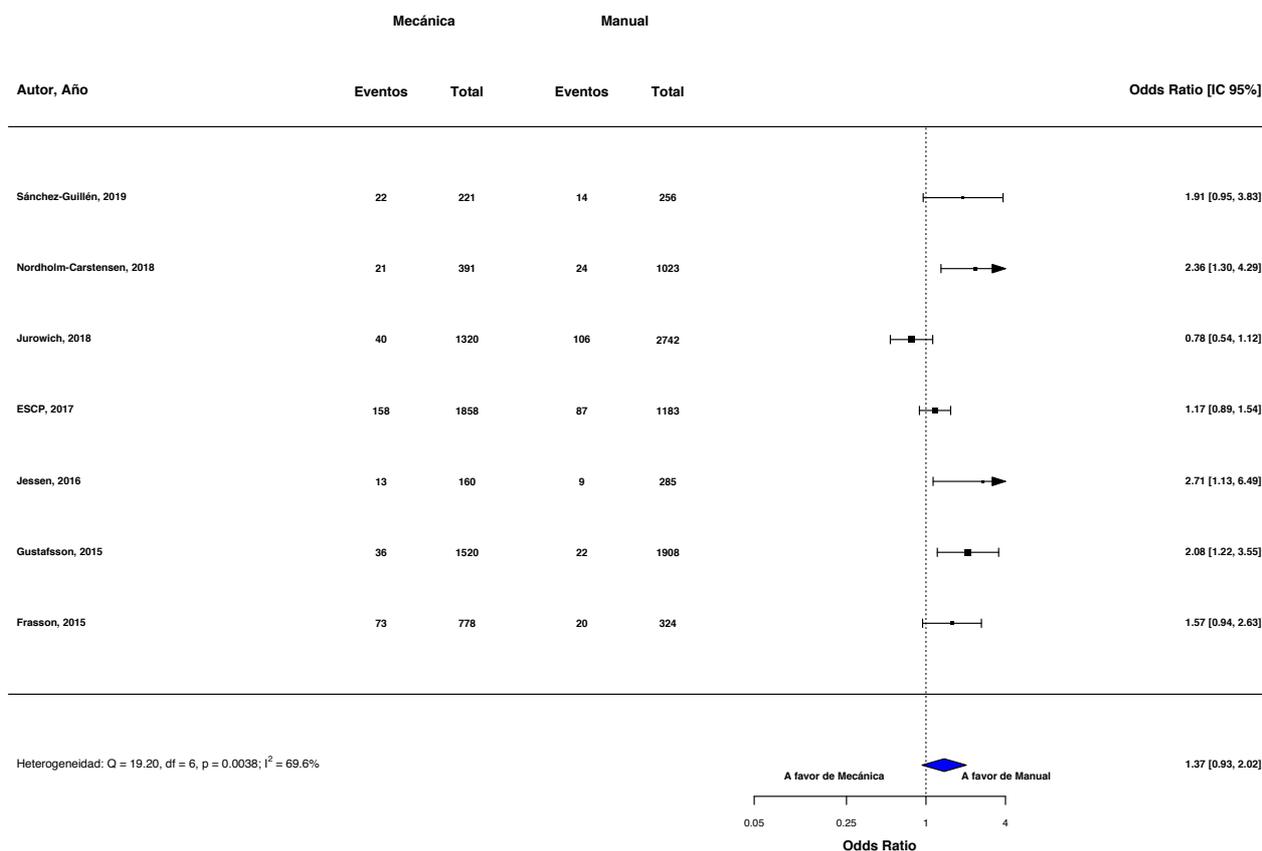


Figura 21. Gráfico *forest*. Comparación: estudios últimos 5 años. Análisis: Fuga anastomótica.

Se construyó un gráfico *funnel* que demostró ser asimétrico en la distribución de los estudios (Figura 22).

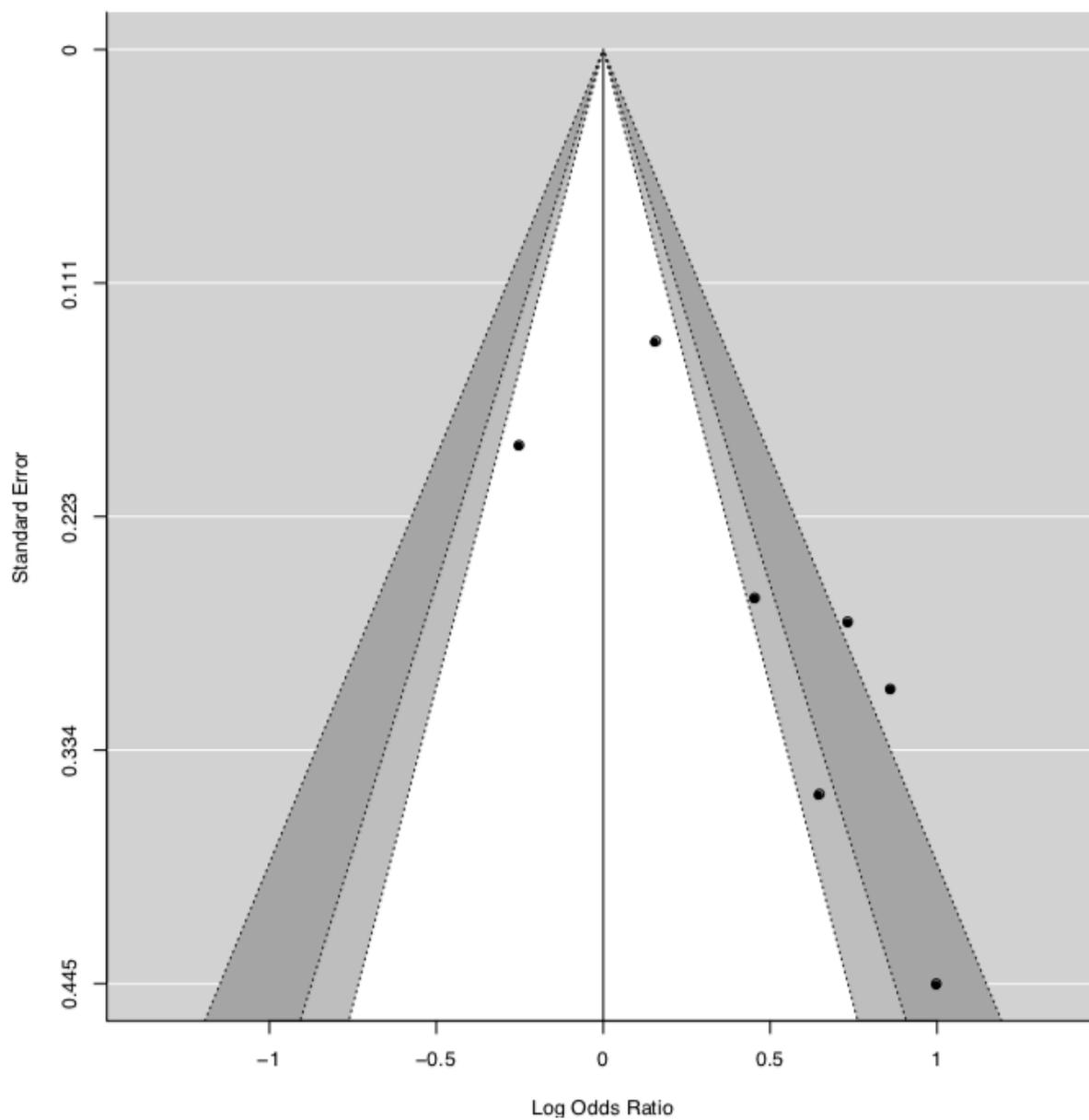


Figura 22. Gráfico *funnel*. Comparación: estudios últimos 5 años. Análisis: Fuga anastomótica.

IV.B.3.1.1. Fuga anastomótica en cáncer

Se realizó un análisis por patología en aquellos estudios donde se especificaba el tipo de patología. Se incluyeron los pacientes intervenidos por cáncer de 13 estudios (17,22–24,69,71,150,160,163,172,174,175) (14655 pacientes) y se observó una tasa de fuga global para pacientes con cáncer de 4,2 % (IC95% 3,9-4,5). Se identificaron 298 fugas en anastomosis manuales (3,5%, IC95% 3,1-3,9) y 322 fugas en anastomosis mecánicas (4,9%, IC95% 4,4-5,5).

Se realizó un gráfico *forest* con estos estudios que determinó una OR fue del 1,18 [IC95% 0,75-1,87] con heterogeneidad $I^2 = 70\%$. (Figura 23)

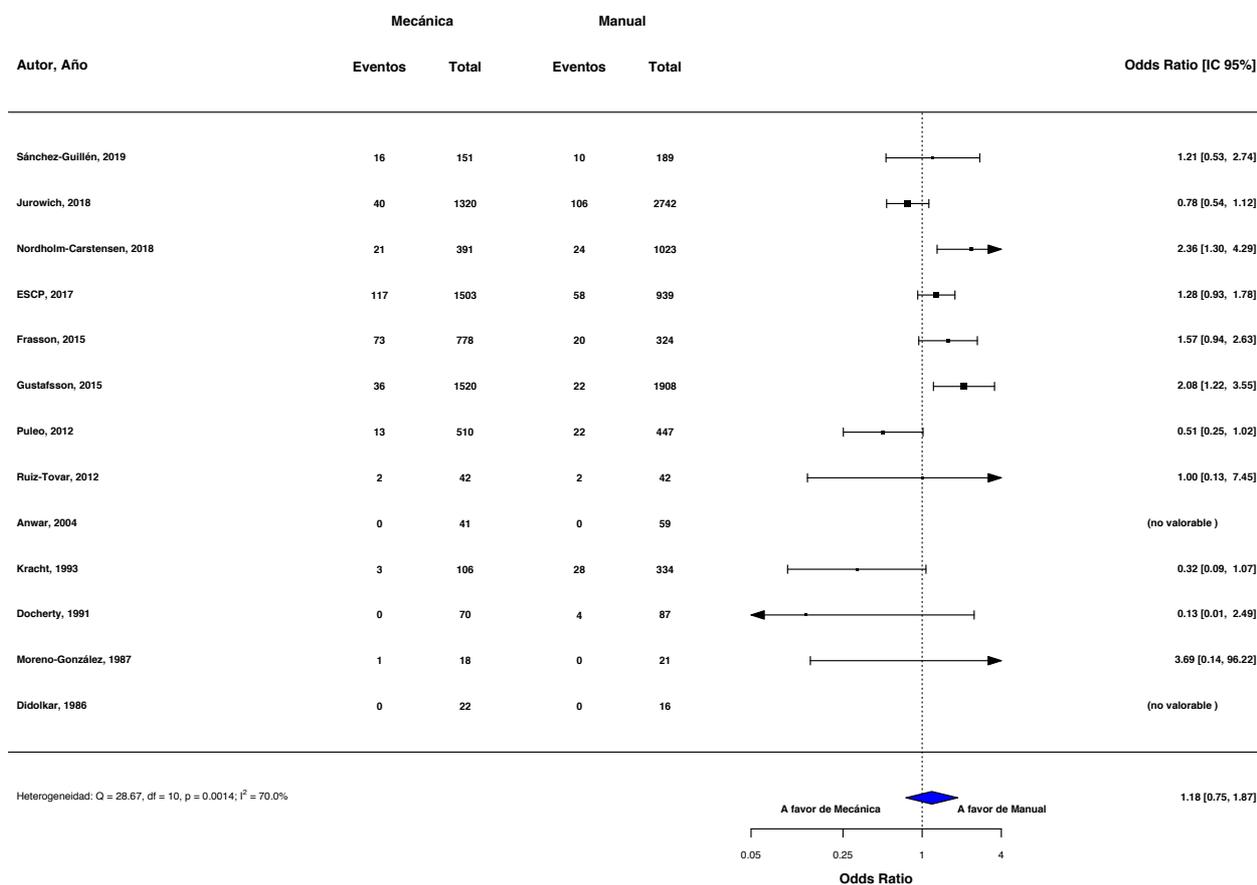


Figura 23. Gráfico *forest*. Comparación: estudios con pacientes con cáncer. Análisis: Fuga anastomótica.

Se construyó un gráfico *funnel* que demostró ser simétrico y homogéneo en la distribución de los estudios (Figura 24).

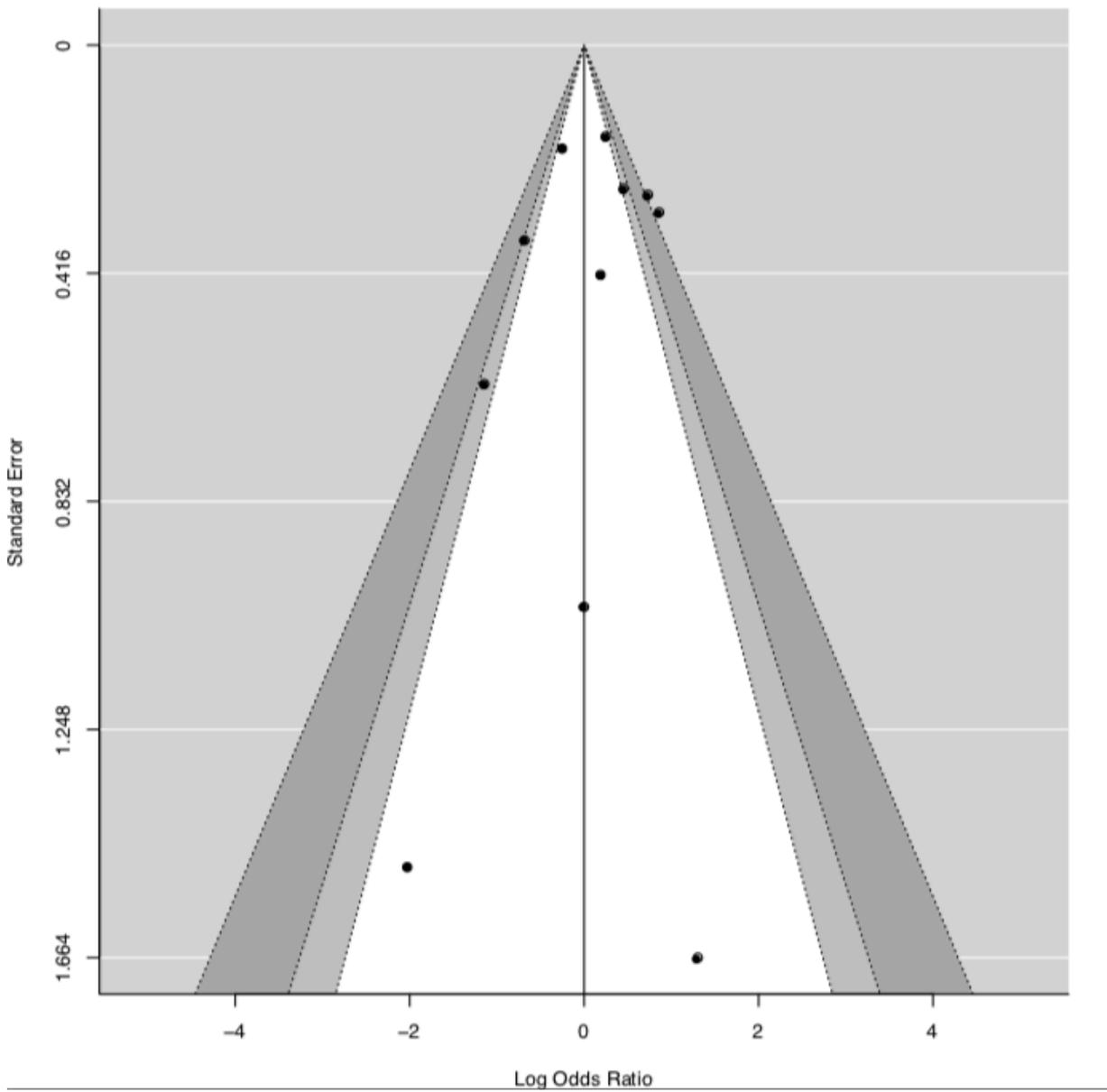


Figura 24. Gráfico *funnel*. Comparación: estudios con pacientes con cáncer. Análisis: Fuga anastomótica.

IV.B.3.1.2. Fuga anastomótica en Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)

Por otra parte, se evaluaron de forma conjunta los estudios que incluyeron anastomosis ileocólicas en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). El análisis de los 13 estudios que especificaban los pacientes con EII (1280 pacientes) (150,158,161,162,164-168,170,171,174,175) evidenció 70 fugas en pacientes con una tasa global de fuga de 5,5% (IC95% 4,3-6,8). Se identificaron 40 fugas en anastomosis manuales (6,6%, IC95% 5,-9) y 30 fugas en anastomosis mecánicas (4,4%, IC95% 3-6,1).

Se realizó un gráfico *forest* con estos estudios que determinó una OR fue del 0,52 a favor de la anastomosis mecánica [0,28, 0,97] con heterogeneidad $I^2=0\%$ (Figura 25).

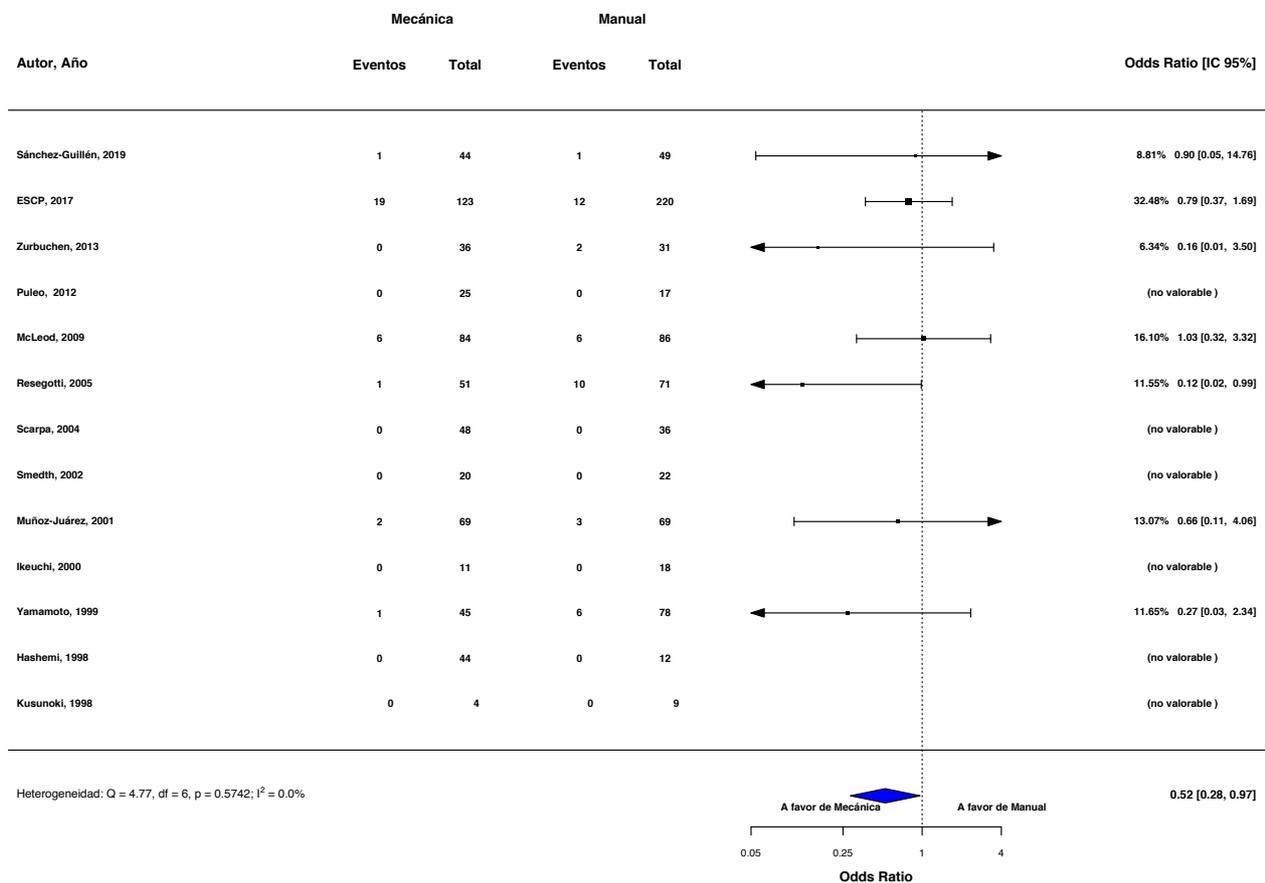


Figura 25. Gráfico *forest*. Comparación: estudios con pacientes con EII. Análisis: Fuga anastomótica.

Se construyó un gráfico *funnel* que demostró ser asimétrico en la distribución de los estudios (Figura 26).

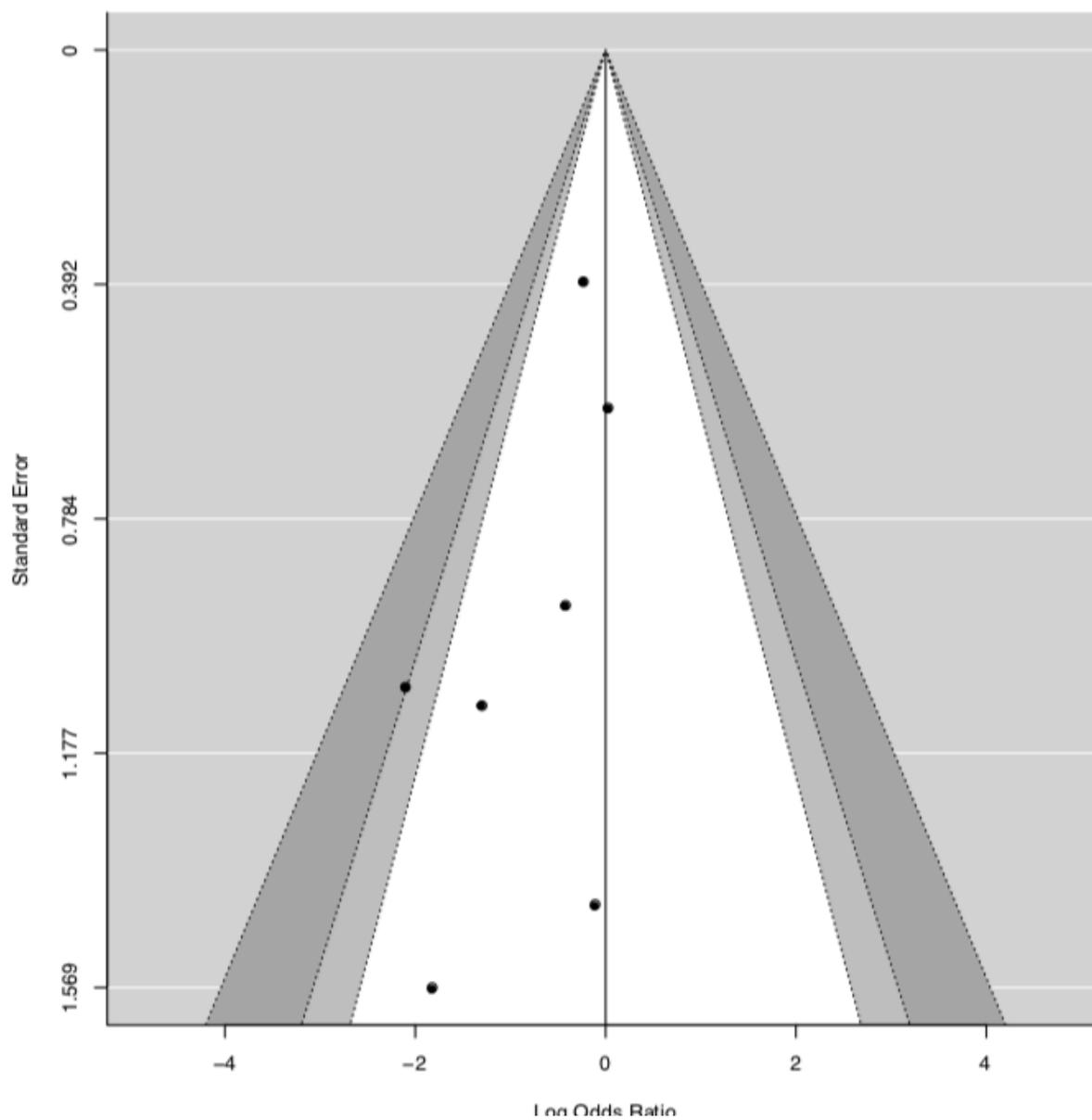


Figura 26. Gráfico *funnel*. Comparación: estudios con pacientes con EII. Análisis: Fuga anastomótica.

IV.B.3.2. Mortalidad postoperatoria

Veintidós estudios (15,17,23,68-70,150,161-164,166-170,173-175) con un total de 12207 pacientes, evaluaron la mortalidad postoperatoria.

Con 334 pacientes fallecidos, la tasa global de mortalidad fue de 2,7% (IC95% 2,5-3) y osciló entre el 0 y el 9% en los estudios descritos. Evaluando la mortalidad por el tipo de anastomosis, la tasa de mortalidad para anastomosis manual fue de 2,8% (IC95% 2,4-3,19) y osciló entre 0 y 11,1%. La tasa de mortalidad para anastomosis mecánica fue de 2,7% (IC95% 2,3-3,1) y osciló entre 0 y 7,3%.

Se realizó un metaanálisis de la mortalidad teniendo en cuenta el tipo de anastomosis que evidenció una OR 0,96 a favor de la anastomosis mecánica [0,6, 1,53] con heterogeneidad $I^2=27\%$ (Figura 27).

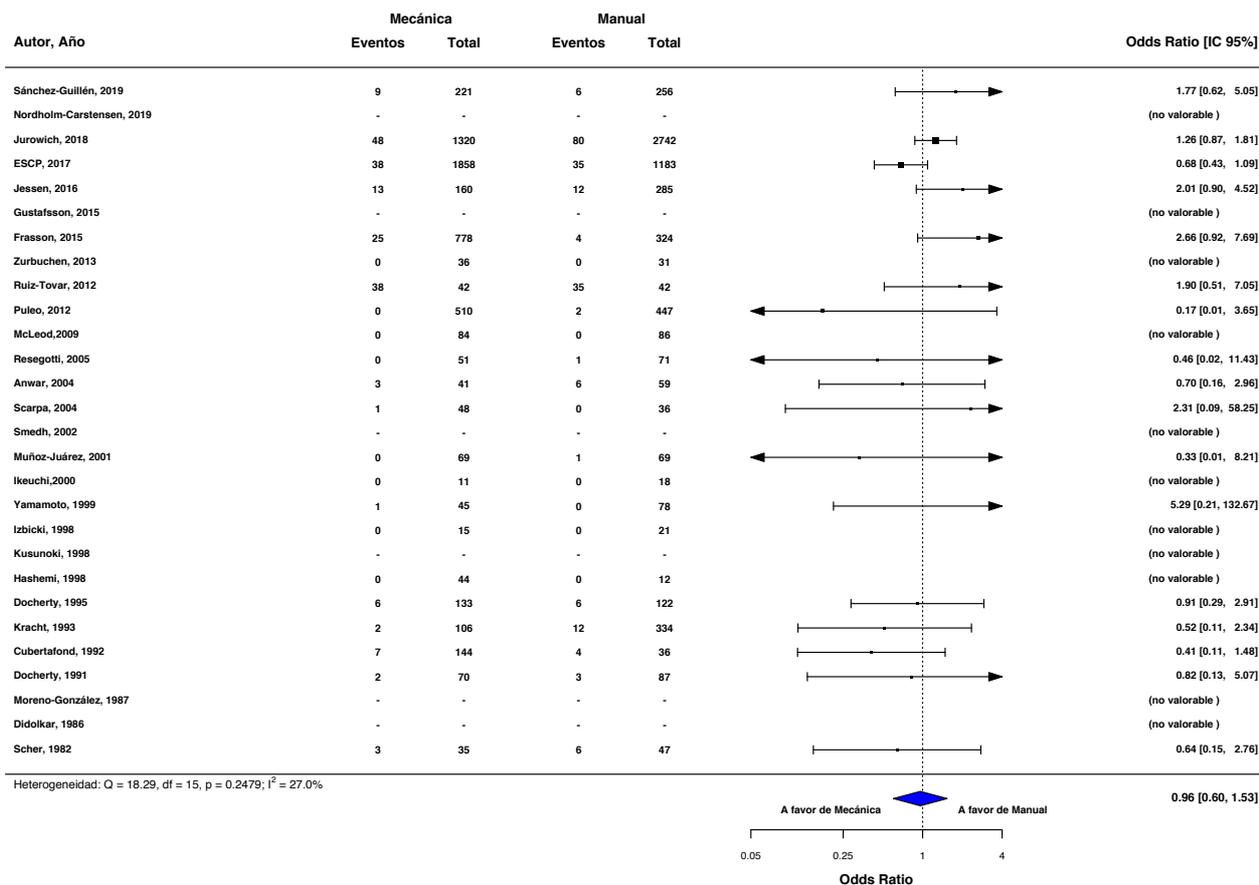


Figura 27. Gráfico forest. Comparación: todos los estudios. Análisis: Mortalidad postoperatoria.

Se construyó un gráfico *funnel* que demostró ser simétrico y homogéneo en la distribución de los estudios (Figura 28).

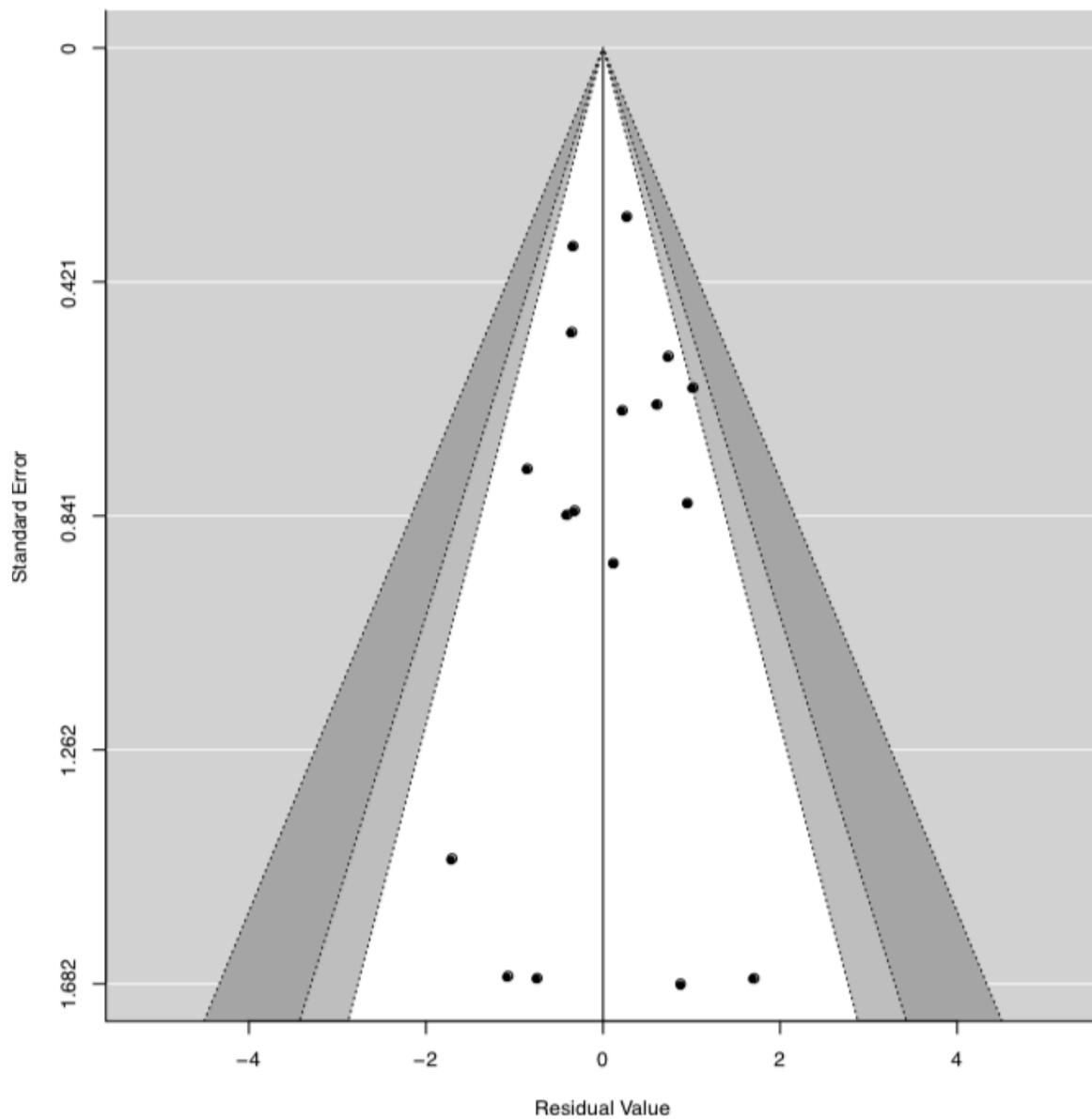


Figura 28. Gráfico *funnel*. Comparación: todos los estudios. Análisis: Mortalidad postoperatoria.

IV.B.3.3. Morbilidad postoperatoria

Dieciséis estudios evaluaron las complicaciones postoperatorias según el tipo de anastomosis (23,68,69,158,160–162,164–168,170,173,174) (17 estudios, 7226 pacientes).

La tasa global de morbilidad postoperatoria fue de 27,6 % (IC95% 26,5-28,5) y osciló entre el 0 y el 36,5 %. Evaluando la morbilidad por el tipo de anastomosis, la tasa de morbilidad para anastomosis manual fue de 30,5 % (IC95% 29,06-31,76) y para anastomosis mecánica fue de 23,1 % (IC95% 25,39-29,16).

En el metaanálisis se analizaron 16 estudios (uno de ellos no fue valorable en el metaanálisis al tener 0 eventos en ambos grupos) y se observó una menor tasa de complicaciones en las anastomosis mecánicas con una OR de 0,8 [C95% 0,51-1,26] y heterogeneidad ($I^2=46,3\%$)(Figura 29).

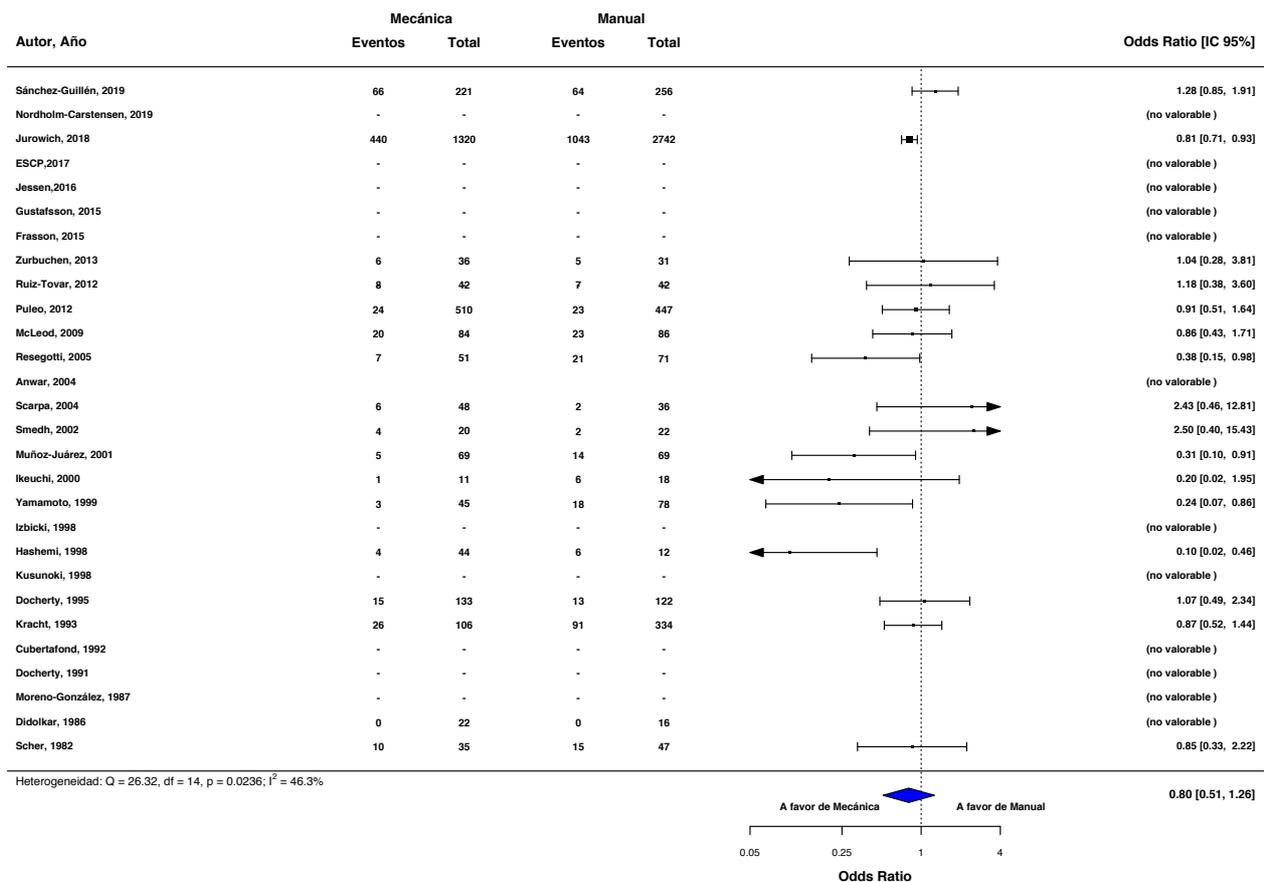


Figura 29. Gráfico forest. Comparación: todos los estudios. Análisis: Morbilidad postoperatoria.

Se construyó un gráfico *funnel* para la evaluación de los estudios que demostró ser asimétrico y heterogéneo en la distribución de los estudios (Figura 30).

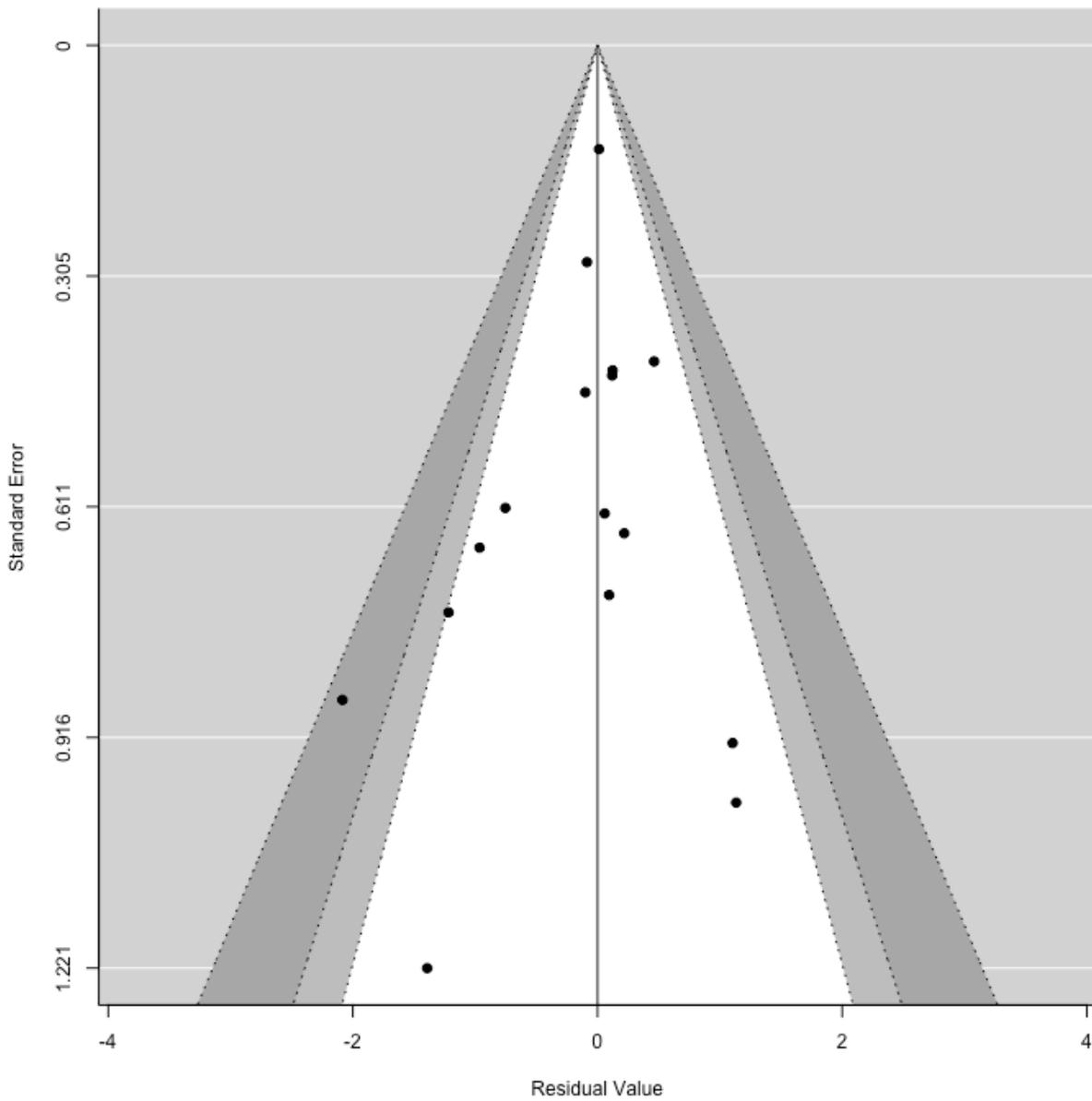


Figura 30. Gráfico *funnel*. Comparación: todos los estudios. Análisis: Morbilidad postoperatoria.

IV.B.3.4. Estancia postoperatoria

Se evaluaron veinte estudios en los que se especificaba la estancia postoperatoria (23,68,158,160–163,165,167–170,172,174). Sin embargo, en el metaanálisis solo se pudieron estimar 5 estudios en los que se especificaba la desviación estándar de la estancia hospitalaria.

Se construyó un gráfico *forest* que observó un OR 0,72 a favor de la anastomosis mecánica [0,41-1,26] y una heterogeneidad $I^2=0\%$ (Figura 31).

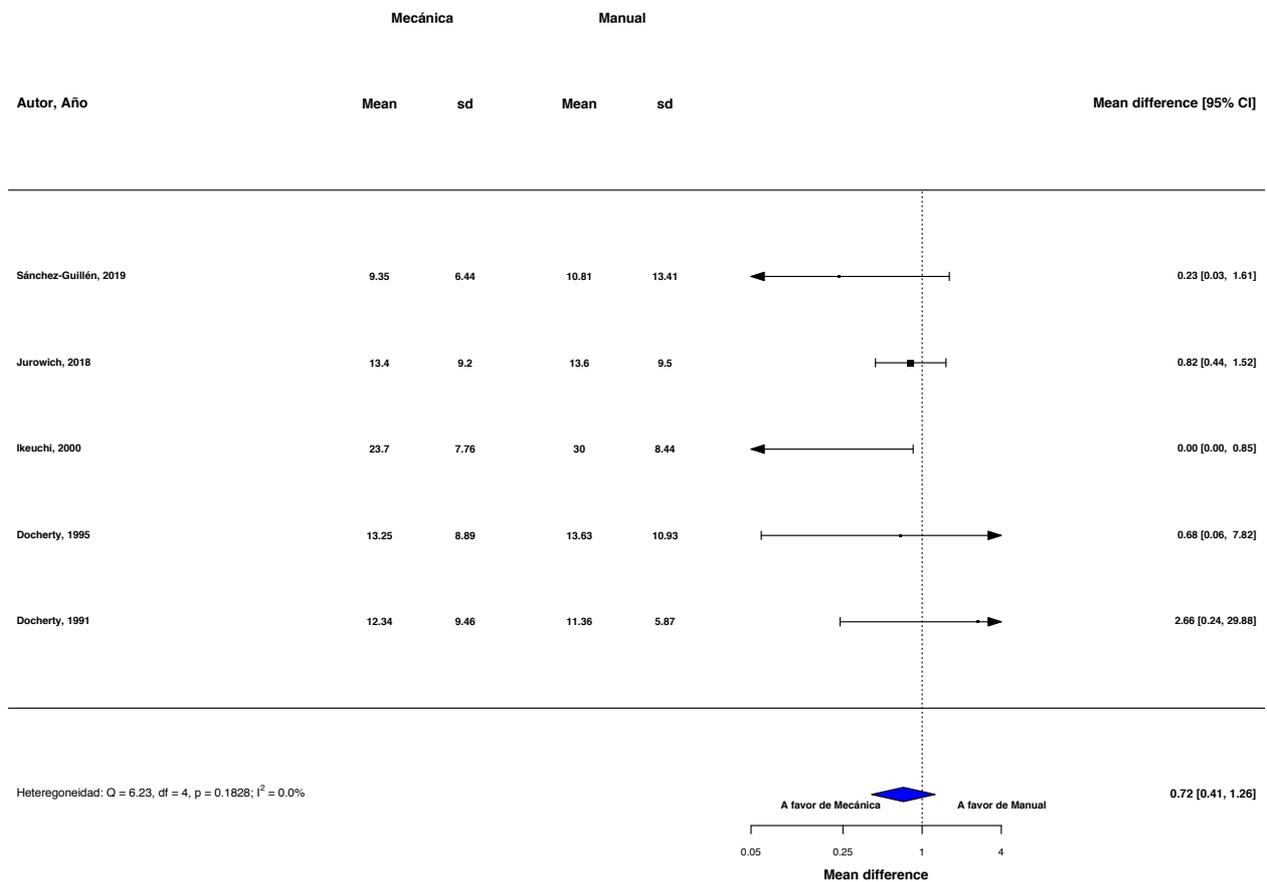


Figura 31. Gráfico *forest*. Comparación: todos los estudios. Análisis: Estancia postoperatoria.

Se construyó un gráfico *funnel* que demostró ser asimétrico en la distribución de los estudios (Figura 32).

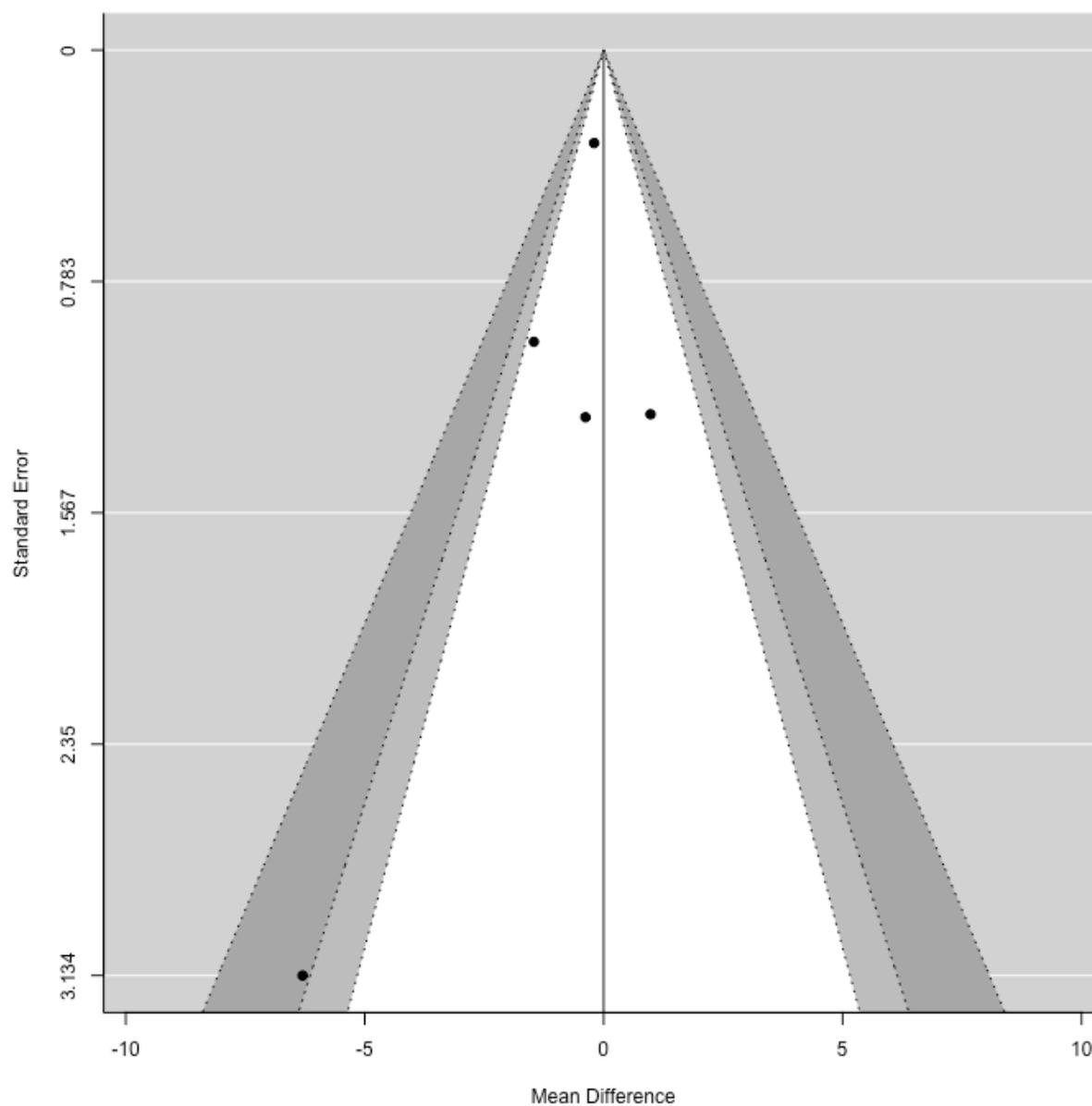


Figura 32. Gráfico *funnel*. Comparación: todos los estudios. Análisis: Estancia postoperatoria.

IV.B.4.4. Resumen de los resultados del metaanálisis

Como resultado de este metaanálisis, la presencia de un riesgo de FA global, incluyendo todos los estudios, de OR 1.12 con un [IC95% 0.69, 1.81] sugiere que existe una menor tasa de fugas en anastomosis manuales, aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas.

Estos resultados se ven confirmados en el subanálisis de los últimos estudios que presentan unas diferencias significativas con un menor riesgo de FA para anastomosis manuales con un OR 1.27 [IC95% 0.85, 1.91] en el análisis de los estudios de los últimos 10 años y a los 5 años con un OR 1.37 [IC95% 0.93, 2.02].

Cuando hacemos el análisis de los estudios dividiéndolos en aleatorizados o no, vemos que entre los estudios no aleatorizados hay una menor heterogeneidad ($I^2=5,3\%$) y un menor riesgo de fuga en anastomosis manuales (OR 1.15 [IC95% 0.78, 1.71] que, entre los estudios aleatorizados, que tienen un menor riesgo de FA en anastomosis mecánicas (OR 0.53 [IC95% 0.26, 1.08] y con un número bajo de pacientes en cada uno de los estudios.

En el análisis por patología, los pacientes con cáncer presentaron una menor tasa de FA en anastomosis manuales (OR 1.18 [IC95% 0.75, 1.87] y los pacientes con EII una menor tasa con anastomosis mecánicas (OR 0.52 [IC95% 0.28, 0.97]).

Aunque algunos de estos resultados no resultan estadísticamente significativos, la magnitud del OR y la mayoría de los valores incluidos en el intervalo de confianza validan el efecto, por lo que la no significación estadística no significa que debamos obviar este resultado.

En el análisis de la mortalidad, la morbilidad y la estancia hospitalaria se observaron mejores resultados en las anastomosis mecánicas (mortalidad: OR 0.96 [IC95% 0.60, 1.53],

morbilidad: OR de 0.80 [IC95% 0.51, 1.26]; estancia: OR 0.72 [IC95% 0.41, 1.26] aunque sin diferencias estadísticamente significativas.

IV.B.4.5. Publicación de los sesgos

Para comprobar si el sesgo de publicación podría ser una amenaza contra la validez de los resultados obtenidos, se llevaron a cabo distintos análisis. En primer lugar, se construyó un gráfico *funnel* para cada una de las variables estudiadas para observar si el aspecto del gráfico resultante se alejaba notablemente de la simetría. Además, se aplicó el test de Egger que para valorar la significación estadística y una evaluación de la heterogeneidad de los estudios mediante el estadístico Q de Cochran y el estadístico I^2 (si $I^2 > 50\%$ no se ha rechazaba la hipótesis de homogeneidad).

Así, en el análisis de la fuga anastomótica, el análisis global mostraba un gráfico asimétrico y heterogéneo, lo que demuestra la variabilidad en los estudios incluidos. Por tanto, los datos sugieren que puede haber sesgo de publicación en el análisis global de la fuga anastomótica.

Sin embargo, el gráfico resultante del análisis de los estudios de los últimos años, que incluyen la mayor parte de los pacientes de la muestra, resulta asimétrico y homogéneo, lo que demuestra la similitud y compatibilidad de los mismos.

Además, al realizar el subanálisis para cada patología, se observó una corrección de estos factores en el análisis para cáncer ($I^2 = 70\%$) y para EII ($I^2 = 0\%$), resultando los gráficos de ambos subanálisis asimétricos y homogéneos.

V. DISCUSIÓN

V.A. DISCUSIÓN CLÍNICA SOBRE LA SERIE INSTITUCIONAL

El presente estudio muestra una tasa de FA para anastomosis ileocólicas del 8.8%. Tras el análisis multivariante realizado, variables relacionadas con el paciente (sexo masculino e HTA), y variables relacionadas con la cirugía (transfusiones perioperatorias) resultaron ser factores de riesgo independientes para el desarrollo de FA. Además, el sexo masculino, hábito tabáquico, diabetes y las transfusiones perioperatorias se objetivaron como factores de riesgo para complicaciones postoperatorias distintas de la FA. Por último, la conversión a cirugía abierta resultó factor de riesgo para mortalidad postoperatoria.

La tasa de FA en anastomosis ileocólicas ha sido clásicamente muy variable y los últimos estudios publicados no disminuyen esta variabilidad. El presente estudio muestra una tasa de FA mayor en anastomosis ileocólicas del 7,5 %, una tasa en el rango de la descrita previamente en la literatura (entre el 0 y el 9%) y similar a los últimos estudios publicados (15,17,21–24,68–71,150,158–170,172). Grandes estudios recientes llevados a cabo en España y Europa con definición similar y seguimiento similar de la FA encontraron una tasa parecida a la de este estudio. En España, la cohorte nacional ANACO, definió una tasa de FA para anastomosis ileocólicas en 1102 pacientes, en un 8,4 % (17) y un reciente estudio multicéntrico europeo mostró una tasa de 8,1% en 3041 pacientes (150). La tasa de FA mayor en nuestra serie fue del 7,5%, se encuentra por encima de otras recientes cohortes nacionales en Suecia, Dinamarca y Alemania describen diferentes tasas (1,7, 3,2, 3,6 y 4,9% respectivamente)(22–24). Sin embargo, probablemente, nuestra tasa FA sea más realista que la descrita en estudios retrospectivos o registros nacionales, en los cuales la tasa de FA probablemente está subestimada. A diferencia de muchos de estos estudios, el presente trabajo se trata de un análisis retrospectivo, pero con una recogida prospectiva y unicéntrica, por lo que garantiza la uniformidad en el criterio de diagnóstico de la FA. Además, la definición de FA empleada es la más estricta de las descritas, incluyendo

coleciones adyacentes a la zona de anastomosis diagnosticadas con TC, tal y como se evalúan para las anastomosis colorrectales. A pesar de que la definición de FA en anastomosis colorrectales han sido ampliamente definida, la definición para FA ileocólicas no ha sido tan estudiada. Se adoptó la definición recomendada por Rahbari et en su revisión sistemática para anastomosis colorrectales (46) ya que esta definición incluye los abscesos y ha sido validada posteriormente por el *International Study Group of Rectal Cancer*. En tercer lugar, a diferencia del resto de trabajos publicados, se incluyen las FA diagnosticadas dentro de los primeros 60 días postoperatorios, incluyendo por tanto todos los diagnósticos tardíos encontrados durante el período postoperatorio y tras el alta hospitalaria (45). Por último, esta serie incluye procedimientos oncológicos, por Ell y por otras cirugías abdominales en las fue necesaria una resección y anastomosis ileocólica, siendo estas intervenciones por otras patologías (9 cierre de ileostomía, 8 oclusiones intestinales, 7 isquemias, 7 apendicitis, 5 perforaciones, 2 diverticulitis, 2 enteritis por radioterapia, 2 endometriosis, 1 hemorragias digestivas and 1 vólvulo) las que concentran una tasa mayor de FA (18,2%). Tanto en los estudios prospectivos o como en los que se evalúa de manera conjunta la patología maligna y benigna, se observan tasas de FA similares a las del presente estudio. En esta serie no observaron diferencias significativas entre la tasa de FA en cirugía programada y urgente (7,6 vs. 7,4% $p=0,95$) ni según el grado de especialización del cirujano ($p=0,88$).

En el análisis multivariante, el sexo masculino, la HTA y las transfusiones perioperatorias resultaron factores de riesgo independiente. El tipo de anastomosis mecánica, la edad y la cirugía abierta no alcanzaron significación estadística aunque destacan frente a otros factores como también fueron señalados en el estudio multicéntrico europeo (150). A pesar de las diferencias en la tasa de FA según el tipo de patología subyacente (7.2% para patología maligna, 9.0% para enfermedad inflamatoria intestinal y 15.2% para otras patologías), este dato no resultó factor de riesgo en el análisis multivariante.

Además, el presente estudio se observó una tendencia a una mayor tasa de FA mayor después de anastomosis mecánica vs. manual (10 vs. 5,5%), ($p=0,07$). Aunque estos resultados no resultan estadísticamente significativos, el rango del intervalo de confianza certifica la validez de los mismos por lo que deben ser tomados en consideración por las importantes repercusiones que representan.

La tasa de mortalidad en el presente análisis fue del 3,1%, similar a las descritas en estudios previos sobre anastomosis ileocólicas, que oscilan entre el 0 y el 6,1% (15,17,23,24,69,70,150,159–170). En nuestra serie, dado el bajo número de muertes, no hay significancia estadística en los factores de riesgo de mortalidad postoperatoria, aunque la edad, la hipertensión y la conversión a cirugía abierta podrían correlacionarse con ella. Estos resultados están de acuerdo con los factores de riesgo de mortalidad después de la resección colorrectal oncológica descrita en la serie nacional española y otras series internacionales (176–178).

- Sexo como variable independiente de FA.

El sexo masculino se ha descrito como factor de riesgo de FA en numerosos trabajos sobre anastomosis colorrectales. Esta asociación parece más evidente en estudios que incluyen anastomosis rectales, aludiendo al hecho anatómico de que la pelvis más estrecha en los varones aumenta las dificultades técnicas, con disecciones más complejas y mayor probabilidad de complicaciones y FA (16). Sin embargo, esta asociación resulta controvertida en algunos estudios (56,179–181) probablemente por la inclusión en muchos de ellos de pacientes con cáncer de colon y cáncer de recto.

Algunos estudios han propuesto que la cirugía laparoscópica disminuye la incidencia de FA (58), al encontrar una importante diferencia en la incidencia de FA entre pacientes

con cirugía abierta y cirugía laparoscópica (13,5% vs. 9,4% respectivamente). Sin embargo, un reciente estudio evaluó sistemáticamente la asociación entre el sexo del paciente y el riesgo de FA postoperatoria en una gran cohorte de 956 pacientes (182) confirma el sexo masculino como factor de riesgo significativo para FA postoperatoria en pacientes con cáncer de recto después de escisión mesorrectal total (ETM) independientemente de su abordaje laparoscópico o abierto.

Por otro lado, del mismo modo que en el presente trabajo, existen estudios que únicamente incluyen anastomosis cólicas y que también han encontrado relación entre el sexo masculino y una mayor presencia de FA. Frasson et al (17) en la serie nacional española sobre anastomosis cólicas tras resección por cáncer, describen el sexo masculino como factor de riesgo de FA con un OR de 1,4, así como la cohortes nacional danesa sobre anastomosis cólicas tras resección por cáncer que describe similares resultados (9). La explicación de este hecho podría ser la mayor incidencia de antecedentes patológicos en los pacientes varones (principalmente relacionados con el tabaquismo y el alcohol) que describen algunas series (182), los niveles más bajos de estradiol en varones con un mayor nivel de triglicéridos y un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular (183). Además, se ha demostrado en modelos animales que los andrógenos juegan un papel inhibitorio en la función endotelial, que podría justificar las diferencias encontradas en la cicatrización entre los distintos sexos (184).

En cualquier caso, actualmente muchos estudios señalan el sexo masculino como un factor de riesgo para el desarrollo de FA en anastomosis cólicas por lo que será necesario ahondar en nuevas investigaciones que confirmen la presencia de estas diferencias en la función endotelial entre ambos sexos y su posible repercusión en el desarrollo de FA.

- Hipertensión arterial como variable independiente de FA.

En el presente estudio, la hipertensión arterial (HTA) también ha demostrado ser un factor de riesgo para FA y la mortalidad postoperatoria, confirmando los resultados ya sugeridos en otros estudios (185,186). Aunque la isquemia del tejido anastomótico se cita con frecuencia como causa de FA, a menudo se infravalora que, durante la anestesia, la presión arterial tiende a disminuir dando como resultado episodios de hipotensión intraoperatoria e isquemia microvascular. Los pacientes hipertensos son propensos a experimentar esta variabilidad hemodinámica intraoperatoria, asociando resultados postoperatorios adversos, como FA (187), mala función del injerto después de trasplantes y mortalidad postoperatoria(66). En este sentido, este estudio muestra los efectos de la HTA en la cirugía colorrectal y sugiere la necesidad de más estudios sobre los agentes inotropos / vasopresores. Es necesario regular su uso durante la cirugía para optimizar el flujo sanguíneo y las presiones, así como la vasoconstricción esplácnica, la hipoxia tisular.

- Transfusiones perioperatorias como variable independiente de FA

El presente estudio también confirma la necesidad de restringir las transfusiones perioperatorias, ya que se encuentran entre los factores de riesgo tanto para FA como para la morbilidad y la mortalidad postoperatoria. Las transfusiones perioperatorias aumentaron el riesgo de FA 2,4 veces, el riesgo de complicaciones postoperatorias 3,3 veces y el riesgo de mortalidad 1,5 veces por cada litro de sangre transfundido respecto a los pacientes sin ellas.

Las pérdidas sanguíneas pueden producir cierto grado de isquemia en la zona de la anastomosis y alterar la cicatrización, mientras que las transfusiones de sangre producen

inmunosupresión (54,188) y varios estudios han demostrado su asociación con una mayor tasa de complicaciones infecciosas y FA tras resección colorrectal (91,189). En línea con el presente, varios estudios sobre resecciones de colon describen una incidencia mayor de FA con la transfusión sanguínea (OR 10,27) (9). Leichtle et al en su estudio prospectivo y multicéntrico que excluye resecciones rectales concluyen que las pérdidas intraoperatorias mayores de 100mL y de 300mL conllevan un riesgo aumentado de FA 1,62 y 2,22 veces respectivamente (53) y Alves et al describen las pérdidas sanguíneas como factor de riesgo independiente de FA ($p=0,0007$) en un análisis retrospectivo institucional sobre 707 pacientes con resecciones colorrectales que incluye sólo anastomosis intraperitoneales(14). En un reciente estudio de la Cleveland Clinic (90) en anastomosis colorrectales se compararon varios grupos de pacientes estables con valores de hemoglobina < 10 mg/dL con estrategia transfusional libre frente a restrictiva. Aunque no hubo diferencias significativas entre las dos prácticas de transfusión en términos de FA la estrategia de transfusión libre se asoció con una mayor tasa de abscesos intraabdominales comparado con la estrategia restrictiva.

Aunque la patogenia aún no se ha aclarado completamente, hay evidencia de que las transfusiones afectan la respuesta inmune celular, la actividad de las células *Natural Killer* y la presentación de antígenos por parte de los macrófagos, disminuyendo la relación *T-helper*-telorogénico, que juega un rol importante en la inmunidad sistémica y en el proceso de curación de heridas (93,95).

- Anastomosis mecánica como variable independiente de FA.

La técnica anastomótica no resultó significativamente asociada a la fuga anastomótica en el análisis multivariado ($p = 0,07$) en este estudio. Sin embargo, los resultados muestran una clara tendencia hacia una mayor tasa de FA después de la anastomosis mecánica o con grapas (OR 2.0, 95% IC 0.95-4.2). Como hemos mencionado

anteriormente, aunque estos resultados no resultan estadísticamente significativos, la magnitud del intervalo de confianza sí certifica su validez.

Estos resultados contrastan con un metaanálisis de Cochrane sobre anastomosis ileocólicas (21), en el que la anastomosis mecánica está asociada con una menor tasa de FA comparada con la anastomosis manual y, por lo tanto, se recomienda la anastomosis mecánica como *gold standard* para las anastomosis ileocólicas. En este metaanálisis, la tasa de FA fue del 1,0% (3/300) tras la anastomosis mecánica y del 4,2% (22/525) después de la anastomosis manual. Sin embargo, los 7 estudios incluidos en este metaanálisis no fueron metodológicamente homogéneos y la mayoría de ellos con un tamaño de muestra pequeño (5 de los 7 tienen menos de 100 pacientes para cada tipo de anastomosis) (21,68,69,161,167,169,172). Sin embargo, de acuerdo con la tendencia de nuestros resultados, otros recientes estudios (observacionales multicéntricos, prospectivos y de gran tamaño) han mostrado una disminución de la tasa de FA en anastomosis manuales (15,17,22,24,150). Al igual que en el presente estudio, Jurowich et al (23) no encuentran diferencias significativas entre las dos técnicas ($p=0,2$) pero observan una tendencia a favor de la anastomosis mecánica. Estos hallazgos podrían deberse a las propias limitaciones de este estudio en el que sólo se incluyen pacientes intervenidos por hemicolecotomías derechas abiertas, con una diferencia importante de tamaño entre los grupos (2742 en anastomosis manual y 1320 en anastomosis mecánica) y donde la mayoría de los pacientes operados corresponden a neoplasias T3-T4. Estas diferencias, además de validar los resultados del presente estudio destacan la necesidad de un estudio aleatorizado grande, multicéntrico y bien conducido para determinar cuál es la mejor técnica para realizar anastomosis ileocólicas.

- Cirugía laparoscópica como factor protector de morbilidad y mortalidad postoperatoria

En el presente estudio el abordaje laparoscópico se asoció con una menor morbilidad y mortalidad. Estos resultados son similares a los encontrados en el estudio nacional ANACO (17,108), así como en otras series nacionales (60,178). En un reciente metaanálisis (190) donde se incluyeron 15 estudios prospectivos y aleatorizados y 5293 pacientes, se objetivó una mortalidad menor a los 30 días (OR 0.134, IC 95% 0.047-0.385, $P < 0.0001$), menor recurrencia de la enfermedad a largo plazo (OR 0.634, IC 95% 0.421-0.701, $P < 0.023$) y menor mortalidad general (OR 0.512, IC 95% 0.417-0.629, $P < 0.0001$) cuando la cirugía se completaba por vía laparoscópica. Los factores asociados negativamente con la finalización de la laparoscopia fueron el sexo masculino, la obesidad, tumores rectales y estadios avanzados o enfermedad ganglionar. Además, la cirugía laparoscópica parece disminuir los costes directos e indirectos, debido a la recuperación más rápida y a la disminución de la morbilidad postoperatoria (191,192).

Sin embargo, a pesar de los probados beneficios de la laparoscopia los números de pacientes con este abordaje continúan siendo bajos. En esta serie sólo un 32% de los pacientes fueron laparoscópicos, similares al estudio nacional español ANACO(17,108), donde el abordaje fue laparoscópico en el 36% de los pacientes y se asoció también con una menor tasa de morbilidad y mortalidad postoperatoria. Un estudio reciente ha descrito las tasas de LPS en la cirugía del cáncer colorrectal en diferentes países europeos, mostrando una gran variabilidad, que oscila entre el 7 y el 48%, similar a nuestros resultados y aún muy lejos de los países asiáticos donde es el abordaje realizado en la mayoría de los pacientes (193–195).

Nuestro estudio confirma las ventajas del abordaje laparoscópico para las resecciones ileocólicas. A pesar de la gran cantidad de bibliografía que confirma estos beneficios, la proporción de pacientes operados por laparoscopia sigue siendo baja,

incluso en unidades colorrectales especializadas, lo que revela cierta reticencia a su incorporación a la práctica diaria. Para el mayor beneficio de un número importante de pacientes, se deben implementar programas de capacitación en laparoscopia en cirugía colorrectal, junto con herramientas para la selección adecuada de los casos (196).

En resumen, en nuestro conocimiento, este análisis es la serie unicéntrica más grande de anastomosis ileocólicas publicadas hasta la fecha. En un hospital de referencia con una unidad de cirugía colorrectal especializada, la homogeneidad en la realización de las anastomosis manuales y mecánicas y un seguimiento exhaustivo de los pacientes, ofrece una imagen real de los resultados de las anastomosis ileocólicas. Además, se han evaluado y determinado los factores de riesgo en FA y de morbilidad y mortalidad para este tipo de anastomosis.

Sin embargo, la homogeneidad de este estudio unicéntrico también representa su mayor limitación. Además, a pesar de que la mayor parte de las anastomosis fueron realizadas por cirujanos colorrectales dentro de una unidad especializada, un 17% de las mismas fueron realizadas por cirujanos no colorrectales con una menor experiencia en anastomosis ileocólicas, aunque en este estudio esta diferencia de especialización no resultó significativa para la aparición de FA.

En el siglo XXI, incluso en un centro terciario de alto volumen, la FA después de la anastomosis ileocólica sigue siendo un problema clínicamente relevante, siendo su tasa del 8,8%. El sexo masculino, la hipertensión arterial y las transfusiones perioperatorias se asociaron en el análisis multivariante a una mayor tasa de FA. Aún son necesarios estudios grandes, multicéntricos y aleatorizados que incluyan la auditoración de las FA por cirujano, con el fin de determinar y homologar la mejor técnica quirúrgica para realizar la anastomosis ileocólica.

V. B. DISCUSIÓN SOBRE EL METAANÁLISIS

En nuestro conocimiento, ésta es la mayor revisión sistemática y metaanálisis que investiga específicamente los resultados relativos a las anastomosis ileocólicas manuales frente a anastomosis mecánicas o grapadas.

La anastomosis ileocólica debe analizarse de manera independiente a otras anastomosis cólicas (colocólicas y colorrectales), ya que los extremos del intestino afectado son diferentes con respecto al diámetro, la estructura de la pared, la ubicación en el abdomen y las características bacterianas (69). Además, las técnicas tanto de anastomosis manual como mecánica para la anastomosis ileocólica suele diferir de las utilizadas para las anastomosis más distales, obteniéndose tasas de fugas anastomóticas no comparables. Algunos de los estudios más antiguos incluían, además de la anastomosis ileocólicas, otras anastomosis cólicas o de intestino delgado por lo que para permitir la comparación directa de los resultados se utilizaron sólo los datos de los pacientes con anastomosis ileocólicas (68,70,71,166,167,169,170,172).

En un metaanálisis previo sobre el tema, Choy et al (21) evaluaron 7 estudios aleatorizados en el que observaron una menor tasa de FA en anastomosis mecánicas. Sin embargo, el bajo número de pacientes de todos los estudios incluidos y la falta de eventos en muchos de ellos hacen que su significación clínica y estadística sea actualmente de baja calidad.

En 2007, Simillis et al analizaron mediante otro metaanálisis (197) los resultados de diferentes tipos de configuraciones en anastomosis tras resección por enfermedad de Crohn, encontrando una mayor tasa de FA en anastomosis termino-terminales (OR 3.8, $p = 0.05$). Sin embargo, los investigadores observaron un potencial de sesgo debido a la naturaleza retrospectiva de la mayoría de los estudios incluidos.

En esta revisión sistemática, no se encontraron diferencias significativas, aunque en la anastomosis ileocólica manual se observó una tendencia a menos fugas anastomóticas en comparación la anastomosis mecánica en el análisis general y en el subgrupo de pacientes intervenidos por patología oncológica. De los 28 estudios incluidos, 17 sí encontraron diferencias significativas en la tasa de fugas entre los dos grupos de anastomosis. La tasa global de FA fue de 4,4%, siendo del 3,99% para las anastomosis manuales y del 5,09% para las mecánicas. Esta tasa se encuentra dentro del rango de las publicadas en diferentes series de resecciones ileocólicas (entre 0-9%) (14,57,143,162,197) aunque difiere mucho de las publicadas en el último metaanálisis (6% de FA para anastomosis manuales y 2.5% para mecánicas)(21).

Se observa además en los últimos estudios unas tasas de FA más elevadas que las publicadas previamente, probablemente debido a que estas tasas se encontraban infraestimadas por la naturaleza retrospectiva de los estudios, el bajo número de pacientes y la heterogeneidad en la definición de FA en muchos de los estudios más antiguos.

El resultado del presente metaanálisis demuestra una tendencia a un menor riesgo de FA en la anastomosis manual OR 1.12 [IC95% 0.69-1.81] y, a pesar de no alcanzar significación estadística, el rango del intervalo de confianza sí certifica su validez. De los estudios incluidos, 10 son estudios prospectivos aleatorizados y 18 son no aleatorizados (6 prospectivos y 12 retrospectivos). Se observa claramente en el metaanálisis cómo los estudios aleatorizados presentan una menor tasa de FA a favor de las anastomosis mecánicas y en los estudios no aleatorizados a favor de la anastomosis manual. Ante esta diferencia se debe destacar que los estudios no aleatorizados presentan un tamaño muestral mayor y una heterogeneidad menor que los aleatorizados (5% vs. 63%), lo indica que la validez de los estudios no aleatorizados es mayor.

Como se ha comentado anteriormente, entre los últimos estudios no aleatorizados publicados (15,17,22,24,150), llama la atención que Jurowich et al no encuentran diferencias significativas entre las dos técnicas ($p=0,2$) pero observan una tendencia a favor de la anastomosis mecánica, al contrario del resto que coinciden en una tendencia a favor de la anastomosis manual. Sin embargo, estos hallazgos podrían deberse a las limitaciones del propio estudio, que se nutre de un registro sin detalles específicos de la configuración anastomótica, materiales de sutura o técnica en anastomosis manuales o el dispositivo de grapado utilizado en anastomosis mecánicas.

Ésta es una de las principales limitaciones de muchos de los estudios publicados hasta el momento, en el que no se especifican las diferentes configuraciones ni los materiales utilizados, así como las diferentes técnicas de anastomosis. Así lo demuestra el análisis global de la fuga anastomótica en el que se muestra un gráfico asimétrico y heterogéneo que evidencia la variabilidad en los estudios incluidos y sugiere sesgo de publicación, que se corrige al analizar sólo los últimos estudios o un subanálisis por patología como se comentó anteriormente. Sin embargo, muchos estudios mantienen un sesgo de selección al ser difícil mantener la homogeneidad en ambas técnicas cuando se mezclan las configuraciones isoperistálticas con las anisoperistálticas y especialmente en las anastomosis mecánicas donde además se añade la intersección de las líneas de sutura, factor reconocido como distorsionador de la disposición de las grapas aunque sin clara relación con la FA(148,198).

En el presente metaanálisis, al evaluar los datos de los 14655 pacientes intervenidos por cáncer, se observó una tasa de fuga global de 4,22 %, con una tasa de FA para anastomosis manual de 3,54% y de 4,96% para anastomosis mecánica.

Aunque no han podido demostrarse de forma objetiva los factores relacionados con el mejor resultado de las anastomosis manuales, parece claro que en las anastomosis

manuales el cirujano puede evaluar la calidad del tejido y elegir diferentes materiales y grosor de los puntos en función del mismo. Por otra parte, este tipo de anastomosis requieren una depurada técnica quirúrgica favorecida por la especialización de los cirujanos colorrectales. Esto ha sido evaluado con en diferentes estudios tanto en anastomosis mecánicas colorrectales de doble grapado (16) como para anastomosis ileocólicas. Marinello et al (118) confirmaron la importancia individual del cirujano como factor de riesgo independiente para la FA en resecciones electivas de cáncer de colon. En ese estudio, la tasa de FA fue más alta en resecciones del lado derecho lo que podría explicarse porque cirujanos experimentados están más dispuestos a aceptar el riesgo de realizar una anastomosis en lado derecho en circunstancias subóptimas mientras que tienen menos dudas en realizar una colostomía terminal en circunstancias desfavorables en las resecciones cólicas izquierdas. Los autores atribuyen la variación en las tasas de FA entre los cirujanos al hecho de que la cirugía es una técnica manual con una amplia variabilidad interpersonal difícil de medir y sugieren que existe una diferencia en la calidad de la técnica quirúrgica entre los cirujanos por lo que se deberían realizar mejoras para estandarizar las técnicas y, en consecuencia, los resultados.

En cuanto a las anastomosis mecánicas, en las últimas décadas, los avances en los sistemas de suturas mecánicas han supuesto un aumento de las anastomosis intestinales mecánicas. Los teóricos beneficios asociados a estas anastomosis comprenden: 1. mejor vascularización a través de los sistemas de grapado; 2. reducción de la manipulación de los tejidos; 3. mínimo edema; 4. uniformidad en la sutura; 5. adecuado y, quizás, más ancho tamaño de la anastomosis; y 6. la facilidad y rapidez de la anastomosis.

Sorprendentemente, Nordholm-Casrtensen et al encuentra la anastomosis mecánica con factor de riesgo para FA a pesar de que ésta se realizó con más frecuencia en

pacientes sometidos a hemicolectomías derechas electivas y laparoscópicas realizadas por cirujanos colorrectales y, por lo tanto, donde se esperaría una tasa menor de FA.

En cuanto a la EI, en el presente metaanálisis, al evaluar a los 1320 pacientes intervenidos por EI se observó una tasa global de fuga de 5,45%, con un 6,75% de fugas en anastomosis manuales y un 4,3% en anastomosis mecánicas.

Entre los factores de riesgo de recurrencia y necesidad de reintervención en la EI destacan la propia naturaleza recurrente de la enfermedad, la enfermedad perianal, el hábito tabáquico, o el tipo de enfermedad fistulizante o estenosante. Entre estos factores, la anastomosis quirúrgica se considera un factor de riesgo importante porque casi el 90% de las recidivas de la enfermedad ocurren en el segmento preanastomótico (199). La mejor técnica de anastomosis en la EI siempre ha tenido controversias: mientras que en las anastomosis manuales el cirujano puede adaptar la técnica y el grosor de los puntos a la inflamación del tejido de la EI, en las anastomosis mecánicas, teóricamente el diámetro luminal resultante es mayor que el de la anastomosis manual, lo que sugiere que los resultados postoperatorios serán más favorables con la anastomosis mecánica. Los resultados de este metaanálisis respaldan esta hipótesis, con una menor incidencia general de fuga anastomótica para la anastomosis mecánica.

Tres metaanálisis previos a este han sido publicados, con resultados similares en los que se encontró una disminución significativa en la incidencia de fuga anastomótica en el grupo de anastomosis mecánicas (197,200,201). Además, Guo et al compararon las distintas configuraciones anastomóticas y encontraron una reducción significativa en la incidencia general de complicaciones postoperatorias (OR). 0,59, IC 95% 0,40-0,88, P = 0,0009) y recurrencia (OR 0,38; IC 95% 0,17-0,83, P = 0,01) en el grupo anastomosis latero-lateral. Nuestro metaanálisis obtiene resultados similares, mostrando una incidencia general más baja de FA para anastomosis mecánicas (OR 0.52 [IC95% 0,28, 0,97]).

La principal limitación de este metaanálisis y revisión sistemática es la imposibilidad de comparar los diferentes tipos de configuración de la anastomosis ni el tipo de material utilizado, debido a la amplia de variedad de materiales utilizados en la actualidad, especialmente en las anastomosis manuales. Muchos documentos especifican solo los materiales utilizados y no el método de construcción de la anastomosis. Debido a que actualmente existe todavía mucha controversia con respecto a cuál es la técnica y configuración ideal, esta queda a la elección del cirujano en la mayor parte de los casos.

Esta revisión sistemática incluyó estudios realizados desde principios de la década de 1980 hasta 2019 en 12 países de manera individual y un estudio internacional que incluyó 38 países (33 europeos y otros países distribuidos por todo el mundo: Argentina, Brasil, China, Japón y Estados Unidos) y 284 centros participantes. La mayoría de los artículos excluidos no especificaban el tipo de anastomosis manual o grapada.

A pesar de no llegar a obtener significación estadística, esta revisión sistemática proporciona evidencia sobre una tendencia a una menor incidencia de fuga anastomótica con anastomosis manuales frente a anastomosis mecánicas en las anastomosis ileocólica.

VI. CONCLUSIONES

- En la presente serie institucional, el riesgo de FA relacionado con la técnica anastomótica muestra una menor tendencia para la anastomosis manual, con un intervalo de confianza que certifica su validez. El metaanálisis sobre el tema identifica esta misma tendencia, con un riesgo de FA global de OR 1.12 con un [IC95% 0.69, 1.81] que sugiere una menor tasa de fugas en anastomosis manuales, aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas.
- La incidencia de FA en la presente serie de anastomosis ileocólicas alcanza el 8,8%, con una tasa de FA mayor de 7,5%. Ésta es equiparable a la encontrada en la serie nacional española y similar a otras series europeas.
- Los factores de riesgo independientes de FA identificados en el presente estudio son: sexo masculino, hipertensión arterial y transfusiones perioperatorias.
- Respecto a la morbilidad, las variables identificadas como factores de riesgo en el presente estudio fueron el sexo masculino, el hábito tabáquico, la diabetes y las transfusiones perioperatorias.
- En el subanálisis mediante metaanálisis de los pacientes intervenidos por cáncer se observó una menor tasa de FA con las anastomosis manuales. En el subanálisis de enfermedad inflamatoria intestinal se observa una menor tasa de FA con las anastomosis mecánicas.
- El metaanálisis revela que la mortalidad y la morbilidad fueron similares para ambos métodos de anastomosis, sin diferencias significativas.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Nesbakken A, Nygaard K, Lunde OC. Outcome and late functional results after anastomotic leakage following mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* [Internet]. 2001 Mar [cited 2019 Apr 21];88(3):400–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11260107>
2. Frye J, Bokey EL, Chapuis PH, Sinclair G, Dent OF. Anastomotic leakage after resection of colorectal cancer generates prodigious use of hospital resources. *Color Dis* [Internet]. 2009 Nov [cited 2019 Apr 21];11(9):917–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19175646>
3. Khan AA, Wheeler JMD, Cunningham C, George B, Kettlewell M, Mortensen NJM. The management and outcome of anastomotic leaks in colorectal surgery. *Color Dis* [Internet]. 2008 Jul [cited 2019 Apr 21];10(6):587–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18070185>
4. Branagan G, Finnis D, Wessex Colorectal Cancer Audit Working Group. Prognosis After Anastomotic Leakage in Colorectal Surgery. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2005 May [cited 2019 Apr 21];48(5):1021–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15789125>
5. Alberts JCJ, Parvaiz A, Moran BJ. Predicting risk and diminishing the consequences of anastomotic dehiscence following rectal resection. *Color Dis* [Internet]. 2003 Sep 1 [cited 2019 Apr 21];5(5):478–82. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1463-1318.2003.00515.x>
6. 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* [Internet]. 2011 May [cited 2019 Apr 21];253(5):890–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21394013>

7. Platell C, Barwood N, Dorfmann G, Makin G. The incidence of anastomotic leaks in patients undergoing colorectal surgery. *Color Dis* [Internet]. 2007 Jan [cited 2019 Apr 21];9(1):71–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17181849>
8. Phitayakorn R, Delaney CP, Reynolds HL, Champagne BJ, Heriot AG, Neary P, et al. Standardized Algorithms for Management of Anastomotic Leaks and Related Abdominal and Pelvic Abscesses After Colorectal Surgery. *World J Surg* [Internet]. 2008 Jun 19 [cited 2019 Apr 21];32(6):1147–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18283511>
9. Krarup P-M, Jorgensen LN, Andreasen AH, Harling H, Danish Colorectal Cancer Group. A nationwide study on anastomotic leakage after colonic cancer surgery. *Color Dis* [Internet]. 2012 Oct [cited 2019 Jan 17];14(10):e661–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22564292>
10. 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* [Internet]. 2014 Mar [cited 2019 Apr 21];101(4):424–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24536013>
11. Hansen O, Schwenk W, Hucke HP, Stock W. Colorectal stapled anastomoses. Experiences and results. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 1996 Jan [cited 2019 Apr 21];39(1):30–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8601353>
12. 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* [Internet]. 2015 Aug [cited 2019 Aug 22];262(2):321–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25361221>
13. Pellino G, Frasson M, García-Granero A, Granero-Castro P, Ramos Rodríguez JL, Flor-

- Lorente B, et al. Predictors of complications and mortality following left colectomy with primary stapled anastomosis for cancer: results of a multicentric study with 1111 patients. *Color Dis* [Internet]. 2018 Nov [cited 2019 Aug 22];20(11):986–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29920911>
14. Alves, Yves Panis, Danielle Trancar A, Panis Y, Trancart D, Regimbeau J-M, Pocard M, Valleur P. Factors Associated with Clinically Significant Anastomotic Leakage after Large Bowel Resection: Multivariate Analysis of 707 Patients. *World J Surg* [Internet]. 2002 Jun 15 [cited 2019 Jan 18];26(4):499–502. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11910487>
 15. Jessen M, Nerstrøm M, Wilbek TE, Roepstorff S, Rasmussen MS, Krarup P-M. Risk factors for clinical anastomotic leakage after right hemicolectomy. *Int J Colorectal Dis* [Internet]. 2016 Sep 8 [cited 2019 Jan 17];31(9):1619–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27392778>
 16. García-Granero E, Navarro F, Cerdán Santacruz C, Frasson M, García-Granero A, Marinello F, et al. Individual surgeon is an independent risk factor for leak after double-stapled colorectal anastomosis: An institutional analysis of 800 patients. *Surgery* [Internet]. 2017 Nov [cited 2019 Jan 18];162(5):1006–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28739093>
 17. Frasson M, Granero-Castro P, Ramos Rodríguez JL, Flor-Lorente B, Braithwaite M, Martí Martínez E, et al. Risk factors for anastomotic leak and postoperative morbidity and mortality after elective right colectomy for cancer: results from a prospective, multicentric study of 1102 patients. *Int J Colorectal Dis* [Internet]. 2016 Jan 28 [cited 2019 Jan 17];31(1):105–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26315015>

18. Thornton FJ, Barbul A. Healing in the gastrointestinal tract. *Surg Clin North Am* [Internet]. 1997 Jun [cited 2019 Jan 16];77(3):549–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9194880>
19. Hendriks T, Mastboom WJ. Healing of experimental intestinal anastomoses. Parameters for repair. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 1990 Oct [cited 2019 Jan 16];33(10):891–901. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2209281>
20. Hesp FL, Hendriks T, Lubbers EJ, deBoer HH. Wound healing in the intestinal wall. A comparison between experimental ileal and colonic anastomoses. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 1984 Feb [cited 2019 Jan 16];27(2):99–104. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6697839>
21. Choy PYG, Bissett IP, Docherty JG, Parry BR, Merrie A, Fitzgerald A. Stapled versus handsewn methods for ileocolic anastomoses. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2011 Sep 7 [cited 2019 Jan 17];(9):CD004320. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21901690>
22. Gustafsson P, Jestin P, Gunnarsson U, Lindfors U. Higher Frequency of Anastomotic Leakage with Stapled Compared to Hand-Sewn Ileocolic Anastomosis in a Large Population-Based Study. *World J Surg* [Internet]. 2015 Jul 24 [cited 2019 Jan 17];39(7):1834–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25708508>
23. Jurowich C, Lichthardt S, Matthes N, Kastner C, Haubitz I, Prock A, et al. Effects of anastomotic technique on early postoperative outcome in open right-sided hemicolectomy. *BJS Open* [Internet]. 2018 Sep 27 [cited 2019 Jan 18]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/bjs5.101>
24. Nordholm-Carstensen A, Schnack Rasmussen M, Krarup P-M. Increased Leak Rates Following Stapled versus Handsewn Ileocolic Anastomosis in Patients with Right-sided

Colon Cancer: A Nationwide Cohort Study. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2018 Nov 26 [cited 2019 Jan 17];1. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00003453-900000000-99867>

25. Graham MF, Diegelmann RF, Elson CO, Lindblad WJ, Gotschalk N, Gay S, et al. Collagen content and types in the intestinal strictures of Crohn's disease. *Gastroenterology* [Internet]. 1988 Feb [cited 2019 Jan 19];94(2):257–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3335305>
26. Graham MF, Drucker DE, Diegelmann RF, Elson CO. Collagen synthesis by human intestinal smooth muscle cells in culture. *Gastroenterology* [Internet]. 1987 Feb [cited 2019 Jan 19];92(2):400–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3792777>
27. Hunt SR, Silviera ML. Anastomotic Construction. In: *The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [cited 2019 Aug 22]. p. 141–60. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-25970-3_9
28. Ellison GW. Wound healing in the gastrointestinal tract. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* [Internet]. 1989 Nov [cited 2019 Jan 19];4(4):287–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2697061>
29. de Hingh IHJT, de Man BM, Lomme RMLM, van Goor H, Hendriks T. Colonic anastomotic strength and matrix metalloproteinase activity in an experimental model of bacterial peritonitis. *Br J Surg* [Internet]. 2003 Aug [cited 2019 Jan 19];90(8):981–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12905552>
30. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the Vascular Endothelial Growth Factor Pathway in Tumor Growth and Angiogenesis. *J Clin Oncol* [Internet]. 2005 Feb 10 [cited 2019 Aug 24];23(5):1011–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15585754>

31. Neil J. Mortensen SA. Intestinal anastomosis. ACS Surgery: Principles and practice. 2008. 1-12 p.
32. Yauw STK, Wever KE, Hoesseini A, Ritskes-Hoitinga M, van Goor H. Systematic review of experimental studies on intestinal anastomosis. Br J Surg [Internet]. 2015 Jun [cited 2019 Jan 16];102(7):726–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25846745>
33. Garcia-Granero A, Sánchez-Guillén L, Frasson M, Sancho Muriel J, Alvarez Sarrado E, Fletcher-Sanfeliu D, et al. How to reduce the superior mesenteric vein bleeding risk during laparoscopic right hemicolectomy. Int J Colorectal Dis [Internet]. 2018 Feb 4 [cited 2019 Jan 19];33(2):235–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00384-017-2940-3>
34. Schrock TR, Deveney CW, Dunphy JE. Factor contributing to leakage of colonic anastomoses. Ann Surg [Internet]. 1973 May [cited 2019 Jan 16];177(5):513–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4540874>
35. Tagart RE. Colorectal anastomosis: factors influencing success. J R Soc Med [Internet]. 1981 Feb [cited 2019 Jan 16];74(2):111–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7009860>
36. Guyton KL, Hyman NH, Alverdy JC. Prevention of Perioperative Anastomotic Healing Complications. Adv Surg [Internet]. 2016 Sep [cited 2019 Jan 16];50(1):129–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27520868>
37. Shogan BD, Smith DP, Christley S, Gilbert JA, Zaborina O, Alverdy JC. Intestinal anastomotic injury alters spatially defined microbiome composition and function. Microbiome [Internet]. 2014 [cited 2019 May 27];2(1):35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25250176>

38. Shogan BD, Belogortseva N, Luong PM, Zaborin A, Lax S, Bethel C, et al. Collagen degradation and MMP9 activation by *Enterococcus faecalis* contribute to intestinal anastomotic leak. *Sci Transl Med* [Internet]. 2015 May 6 [cited 2019 Jan 16];7(286):286ra68. Available from: <http://stm.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/scitranslmed.3010658>

39. Olivas AD, Shogan BD, Valuckaite V, Zaborin A, Belogortseva N, Musch M, et al. Intestinal tissues induce an SNP mutation in *Pseudomonas aeruginosa* that enhances its virulence: possible role in anastomotic leak. Kaufmann GF, editor. *PLoS One* [Internet]. 2012 Aug 31 [cited 2019 Jan 16];7(8):e44326. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0044326>

40. Guyton KL, Hyman NH, Alverdy JC. Prevention of Perioperative Anastomotic Healing Complications: Anastomotic Stricture and Anastomotic Leak Anastomotic Complications: A Spectrum of Clinical Presentations. [cited 2018 Jul 30]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5079140/pdf/nihms800834.pdf>

41. Ohigashi S, Sudo K, Kobayashi D, Takahashi T, Nomoto K, Onodera H. Significant Changes in the Intestinal Environment After Surgery in Patients with Colorectal Cancer. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2013 Sep 27 [cited 2019 Jan 16];17(9):1657–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23807702>

42. Bartlett JG, Condon RE, Gorbach SL, Clarke JS, Nichols RL, Ochi S. Veterans Administration Cooperative Study on Bowel Preparation for Elective Colorectal Operations: impact of oral antibiotic regimen on colonic flora, wound irrigation cultures and bacteriology of septic complications. *Ann Surg* [Internet]. 1978 Aug [cited 2019 Jan 16];188(2):249–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/686893>

43. Peel AL, Taylor EW. Proposed definitions for the audit of postoperative infection: a discussion paper. Surgical Infection Study Group. *Ann R Coll Surg Engl* [Internet]. 1991 Nov [cited 2019 Jan 17];73(6):385–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1759770>
44. Bruce J, Krukowski ZH, Al-Khairi G, Russell EM, Park KGM. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. *Br J Surg* [Internet]. 2001 Sep [cited 2019 May 25];88(9):1157–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11531861>
45. Hyman N, Manchester TL, Osler T, Burns B, Cataldo PA. Anastomotic leaks after intestinal anastomosis: it's later than you think. *Ann Surg* [Internet]. 2007 Feb [cited 2019 Jan 17];245(2):254–8. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00000658-200702000-00014>
46. 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* [Internet]. 2010 Mar [cited 2019 Jan 17];147(3):339–51. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0039606009006229>
47. 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* [Internet]. 2004 Aug [cited 2019 Apr 25];240(2):205–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15273542>
48. Alves, Yves Panis, Danielle Trancar A, Panis Y, Trancart D, Regimbeau J-M, Pocard M, Valleur P. Factors Associated with Clinically Significant Anastomotic Leakage after Large Bowel Resection: Multivariate Analysis of 707 Patients. *World J Surg* [Internet].

2002 Jun 15 [cited 2019 Apr 21];26(4):499–502. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11910487>

49. Golub R, Golub RW, Cantu R, Stein HD. A multivariate analysis of factors contributing to leakage of intestinal anastomoses. *J Am Coll Surg* [Internet]. 1997 Apr [cited 2019 Apr 25];184(4):364–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9100681>
50. Trencheva K, Morrissey KP, Wells M, Mancuso CA, Lee SW, Sonoda T, et al. Identifying Important Predictors for Anastomotic Leak After Colon and Rectal Resection. *Ann Surg* [Internet]. 2013 Jan [cited 2019 Apr 25];257(1):108–13. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00000658-201301000-00016>
51. Kingham TP, Pachter HL. Colonic Anastomotic Leak: Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2009 Feb [cited 2019 May 25];208(2):269–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19228539>
52. 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* [Internet]. 2008 Jun [cited 2019 Apr 25];51(6):902–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18408971>
53. Leichtle SW, Mouawad NJ, Welch KB, Lampman RM, Cleary RK. Risk factors for anastomotic leakage after colectomy. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2012 May [cited 2019 Jan 18];55(5):569–75. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00003453-201205000-00011>
54. Telem DA, Chin EH, Nguyen SQ, Divino CM. Risk factors for anastomotic leak following colorectal surgery: a case-control study. *Arch Surg* [Internet]. 2010 Apr 1 [cited 2019 Jan 18];145(4):371–6; discussion 376. Available from: <http://archsurg.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archsurg.2010.40>

55. 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* [Internet]. 2005 Dec [cited 2019 Apr 25];48(12):2272–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16228841>
56. Law WL, Chu KW. Anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision: a prospective evaluation of 622 patients. *Ann Surg* [Internet]. 2004 Aug [cited 2019 Jan 17];240(2):260–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15273550>
57. Lipska MA, Bissett IP, Parry BR, Merrie AEH. ANASTOMOTIC LEAKAGE AFTER LOWER GASTROINTESTINAL ANASTOMOSIS: MEN ARE AT A HIGHER RISK. *ANZ J Surg* [Internet]. 2006 Jul 1 [cited 2019 Jan 18];76(7):579–85. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1445-2197.2006.03780.x>
58. Kang CY, Halabi WJ, Luo R, Pigazzi A, Nguyen NT, Stamos MJ. Laparoscopic colorectal surgery: a better look into the latest trends. *Arch Surg* [Internet]. 2012 Aug 1 [cited 2019 Jan 17];147(8):724–31. Available from: <http://archsurg.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archsurg.2012.358>
59. Kube R, Mroczkowski P, Steinert R, Sahm M, Schmidt U, Gastinger I, et al. [Anastomotic leakage following bowel resections for colon cancer: multivariate analysis of risk factors]. *Chirurg* [Internet]. 2009 Dec 18 [cited 2019 Apr 25];80(12):1153–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00104-009-1725-9>
60. Masoomi H, Moghadamyeghaneh Z, Mills S, Carmichael JC, Pigazzi A, Stamos MJ. Risk factors for conversion of laparoscopic colorectal surgery to open surgery: does conversion worsen outcome? *World J Surg* [Internet]. 2015 May 29 [cited 2019 Jan 18];39(5):1240–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00268-015-2958-z>
61. 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* [Internet]. 1998 Mar [cited 2019 Apr 25];85(3):355–8. Available from: <http://www.blackwell-synergy.com/links/doi/10.1046/j.1365-2168.1998.00615.x>
62. 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* [Internet]. 2009 Jul 21 [cited 2019 Apr 25];24(7):789–95. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00384-009-0692-4>
63. Vignali A, Fazio VW, Lavery IC, Milsom JW, Church JM, Hull TL, et al. Factors associated with the occurrence of leaks in stapled rectal anastomoses: a review of 1,014 patients. *J Am Coll Surg* [Internet]. 1997 Aug [cited 2019 Apr 25];185(2):105–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9249076>
64. Choi H-K, Law W-L, Ho JWC. Leakage after resection and intraperitoneal anastomosis for colorectal malignancy: analysis of risk factors. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2006 Nov [cited 2019 Apr 25];49(11):1719–25. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00003453-200649110-00007>
65. Suding P, Jensen E, Abramson MA, Itani K, Wilson SE. Definitive Risk Factors for Anastomotic Leaks in Elective Open Colorectal Resection. *Arch Surg* [Internet]. 2008 Sep 15 [cited 2019 Apr 25];143(9):907. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18794430>
66. Mäkelä JT, Kiviniemi H, Laitinen S. Risk factors for anastomotic leakage after left-sided colorectal resection with rectal anastomosis. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2003 May [cited 2019 Jan 18];46(5):653–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12792443>
67. 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* [Internet]. 2008 Sep [cited 2019 Apr 25];17(3):299–303. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18836623>
68. Docherty JG, McGregor JR, Akyol AM, Murray GD, Galloway DJ. Comparison of manually constructed and stapled anastomoses in colorectal surgery. West of Scotland and Highland Anastomosis Study Group. *Ann Surg* [Internet]. 1995 Feb [cited 2019 Jan 17];221(2):176–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7857145>
 69. Kracht M, Hay JM, Fagniez PL, Fingerhut A. Ileocolonic anastomosis after right hemicolectomy for carcinoma: stapled or hand-sewn? A prospective, multicenter, randomized trial. *Int J Colorectal Dis* [Internet]. 1993 Mar [cited 2019 Jan 17];8(1):29–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8492040>
 70. Cubertafond P, Cucchiario G, Lesourd-Pontonnier F, Gainant A. [Early postoperative complications of resection anastomosis in colonic and colorectal surgery. An analysis of 624 cases]. *Chirurgie* [Internet]. 1992 [cited 2019 Jan 17];118(1–2):86–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1306432>
 71. Moreno-Gonzalez E, Vara-Thorbeck R. [Stapler versus manual anastomosis in gastrointestinal surgery]. *Langenbecks Arch Chir* [Internet]. 1987 [cited 2019 Jan 17];372:99–103. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3323743>
 72. Buchs NC, Gervaz P, Secic M, Bucher P, Mugnier-Konrad B, Morel P. Incidence, consequences, and risk factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: a prospective monocentric study. *Int J Colorectal Dis* [Internet]. 2008 Mar 22 [cited 2019 Apr 25];23(3):265–70. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00384-007-0399-3>

73. Sørensen LT, Jørgensen T, Kirkeby LT, Skovdal J, Vennits B, Wille-Jørgensen P. Smoking and alcohol abuse are major risk factors for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Br J Surg* [Internet]. 1999 Jul 1 [cited 2019 Apr 25];86(7):927–31. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2168.1999.01165.x>
74. Nickelsen TN, Jørgensen T, Kronborg O. Lifestyle and 30-day complications to surgery for colorectal cancer. *Acta Oncol* [Internet]. 2005 May 8 [cited 2019 Apr 25];44(3):218–23. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02841860510029707>
75. 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* [Internet]. 2005 Jan [cited 2019 Apr 25];7(1):51–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1463-1318.2004.00700.x>
76. Aszodi A, Ponsky JL. Effects of corticosteroid on the healing bowel anastomosis. *Am Surg* [Internet]. 1984 Oct [cited 2019 Apr 25];50(10):546–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6486571>
77. 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* [Internet]. 2006 Mar [cited 2019 Apr 25];202(3):439–44. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1072751505017382>
78. Lim M, Sagar P, Abdulgader A, Thekkinkattil D, Burke D. The impact of preoperative immunomodulation on pouch-related septic complications after ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2007 Jul [cited 2019 Apr 25];50(7):943–51. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00003453-200750070-00001>
79. Subramanian V, Saxena S, Kang J-Y, Pollok RCG. Preoperative Steroid Use and Risk of Postoperative Complications in Patients With Inflammatory Bowel Disease Undergoing

- Abdominal Surgery. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2008 Sep [cited 2019 Apr 25];103(9):2373–81. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1111/j.1572-0241.2008.01942.x>
80. Bemelman WA, Warusavitarne J, Sampietro GM, Serclova Z, Zmora O, Luglio G, et al. ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2018 Jan 5 [cited 2019 Apr 25];12(1):1–16. Available from: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article-lookup/doi/10.1093/ecco-jcc/jjx061>
81. Matthiessen P, Hallböök O, Andersson M, Rutegård J, Sjö Dahl R. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Colorectal Dis* [Internet]. 2004 Nov [cited 2019 Apr 25];6(6):462–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1463-1318.2004.00657.x>
82. Nisar PJ, Lavery IC, Kiran RP. Influence of neoadjuvant radiotherapy on anastomotic leak after restorative resection for rectal cancer. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2012 Sep 29 [cited 2019 Apr 25];16(9):1750–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11605-012-1936-0>
83. Heinzerling JH, Huerta S. Bowel perforation from bevacizumab for the treatment of metastatic colon cancer: incidence, etiology, and management. *Curr Surg* [Internet]. [cited 2019 May 25];63(5):334–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16971205>
84. Saif MW, Elfiky A, Salem RR. Gastrointestinal perforation due to bevacizumab in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2007 Jun [cited 2019 May 25];14(6):1860–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17356952>
85. Kim CW, Kim JH, Yu CS, Shin US, Park JS, Jung KY, et al. Complications after sphincter-saving resection in rectal cancer patients according to whether chemoradiotherapy

is performed before or after surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2010 Sep 1 [cited 2019 Apr 25];78(1):156–63. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301609027801>

86. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION [Internet]. [cited 2019 May 25]. Available from: www.fda.gov/medwatch.
87. Lipska MA, Bissett IP, Parry BR, Merrie AEH. ANASTOMOTIC LEAKAGE AFTER LOWER GASTROINTESTINAL ANASTOMOSIS: MEN ARE AT A HIGHER RISK. *ANZ J Surg* [Internet]. 2006 Jul [cited 2019 Apr 25];76(7):579–85. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1445-2197.2006.03780.x>
88. Boyle NH, Manifold D, Jordan MH, Mason RC. Intraoperative assessment of colonic perfusion using scanning laser Doppler flowmetry during colonic resection. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2000 Nov [cited 2019 May 25];191(5):504–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11085730>
89. Lee MR, Hong CW, Yoon SN, Lim S-B, Park KJ, Park J-G. Risk factors for anastomotic leakage after resection for rectal cancer. *Hepatogastroenterology* [Internet]. [cited 2019 Apr 25];53(71):682–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17086868>
90. Ozben V, Stocchi L, Ashburn J, Liu X, Gorgun E. Impact of a restrictive vs liberal transfusion strategy on anastomotic leakage and infectious complications after restorative surgery for rectal cancer. *Colorectal Dis* [Internet]. 2017 Aug [cited 2019 Jan 18];19(8):772–80. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/codi.13641>
91. George CD, Morello PJ. Immunologic effects of blood transfusion upon renal transplantation, tumor operations, and bacterial infections. *Am J Surg* [Internet]. 1986 Sep [cited 2019 Jan 18];152(3):329–37. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3530001>

92. Tang R, Chen HH, Wang YL, Changchien CR, Chen JS, Hsu KC, et al. Risk factors for surgical site infection after elective resection of the colon and rectum: a single-center prospective study of 2,809 consecutive patients. *Ann Surg* [Internet]. 2001 Aug [cited 2019 Apr 26];234(2):181–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11505063>
93. Tartter PI. Blood transfusion and infectious complications following colorectal cancer surgery. *Br J Surg* [Internet]. 1988 Aug [cited 2019 Jan 18];75(8):789–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3167530>
94. Tartter PI, Quintero S, Barron DM. Perioperative blood transfusion associated with infectious complications after colorectal cancer operations. *Am J Surg* [Internet]. 1986 Nov [cited 2019 Apr 26];152(5):479–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3777324>
95. Mynster T, Christensen IJ, Moesgaard F, Nielsen HJ. Effects of the combination of blood transfusion and postoperative infectious complications on prognosis after surgery for colorectal cancer. Danish RANX05 Colorectal Cancer Study Group. *Br J Surg* [Internet]. 2000 Nov [cited 2019 Jan 18];87(11):1553–62. Available from: <http://www.blackwell-synergy.com/links/doi/10.1046/j.1365-2168.2000.01570.x>
96. Akasu T, Takawa M, Yamamoto S, Yamaguchi T, Fujita S, Moriya Y. Risk factors for anastomotic leakage following intersphincteric resection for very low rectal adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2010 Jan 20 [cited 2019 Apr 26];14(1):104–11. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11605-009-1067-4>
97. Chiarugi M, Buccianti P, di Sarli M, Galatioto C, Goletti O, Cavina E. Association between perioperative blood transfusion and dehiscence of anastomosis after rectal

- resection for cancer. *Acta Chir Belg* [Internet]. 1996 Jun [cited 2019 Apr 26];96(3):108–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8766600>
98. Kaplan J, Sarnaik S, Gitlin J, Lusher J. Diminished helper/suppressor lymphocyte ratios and natural killer activity in recipients of repeated blood transfusions. *Blood* [Internet]. 1984 Jul [cited 2019 May 25];64(1):308–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6234037>
99. Ydy LRA, Shessarenko N, de Aguilar-Nascimento JE. Effect of perioperative allogeneic red blood cell transfusion on the immune-inflammatory response after colorectal cancer resection. *World J Surg* [Internet]. 2007 Oct 2 [cited 2019 May 25];31(10):2044–51. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00268-007-9159-3>
100. Kennedy GD, Heise C, Rajamanickam V, Harms B, Foley EF. Laparoscopy Decreases Postoperative Complication Rates After Abdominal Colectomy. *Ann Surg* [Internet]. 2009 Apr [cited 2019 May 25];249(4):596–601. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19300230>
101. Schiphorst AHW, Verweij NM, Pronk A, Borel Rinkes IHM, Hamaker ME. Non-surgical complications after laparoscopic and open surgery for colorectal cancer - A systematic review of randomised controlled trials. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2015 Sep [cited 2019 May 25];41(9):1118–27. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0748798315003911>
102. Mamidanna R, Burns EM, Bottle A, Aylin P, Stonell C, Hanna GB, et al. Reduced Risk of Medical Morbidity and Mortality in Patients Selected for Laparoscopic Colorectal Resection in England. *Arch Surg* [Internet]. 2012 Mar 1 [cited 2019 May 25];147(3):219. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22106248>
103. Bai H-L, Chen B, Zhou Y, Wu X-T. Five-year long-term outcomes of laparoscopic surgery

- for colon cancer. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2010 Oct 21 [cited 2019 May 25];16(39):4992–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20954288>
104. Deijen CL, Vasmel JE, de Lange-de Klerk ESM, Cuesta MA, Coene P-PLO, Lange JF, et al. Ten-year outcomes of a randomised trial of laparoscopic versus open surgery for colon cancer. *Surg Endosc* [Internet]. 2017 Jun 12 [cited 2019 May 25];31(6):2607–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27734203>
105. Lacy AM, García-Valdecasas JC, Delgado S, Castells A, Taurá P, Piqué JM, et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2002 Jun 29 [cited 2019 May 25];359(9325):2224–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673602092905>
106. Zheng Z, Jemal A, Lin CC, Hu C-Y, Chang GJ. Comparative Effectiveness of Laparoscopy vs Open Colectomy Among Nonmetastatic Colon Cancer Patients: An Analysis Using the National Cancer Data Base. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2015 Feb 6 [cited 2019 May 25];107(3):dju491-dju491. Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/dju491>
107. Murray ACA, Chiuzan C, Kiran RP. Risk of anastomotic leak after laparoscopic versus open colectomy. *Surg Endosc* [Internet]. 2016 Dec 28 [cited 2019 May 25];30(12):5275–82. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00464-016-4875-0>
108. Cerdán Santacruz C, Frasson M, Flor-Lorente B, Ramos Rodríguez JL, Trallero Anoro M, Millán Scheiding M, et al. Laparoscopy may decrease morbidity and length of stay after elective colon cancer resection, especially in frail patients: results from an observational real-life study. *Surg Endosc* [Internet]. 2017 Dec 28 [cited 2019 Jan 18];31(12):5032–42. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00464-017-5548-3>

109. Snijders HS, Wouters MWJM, van Leersum NJ, Kolfsoorten NE, Henneman D, de Vries AC, et al. Meta-analysis of the risk for anastomotic leakage, the postoperative mortality caused by leakage in relation to the overall postoperative mortality. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2012 Nov [cited 2019 May 25];38(11):1013–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0748798312010323>
110. Hüser N, Michalski CW, Erkan M, Schuster T, Rosenberg R, Kleeff J, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Role of Defunctioning Stoma in Low Rectal Cancer Surgery. *Ann Surg* [Internet]. 2008 Jul [cited 2019 May 25];248(1):52–60. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00000658-200807000-00009>
111. Tan WS, Tang CL, Shi L, Eu KW. Meta-analysis of defunctioning stomas in low anterior resection for rectal cancer. *Br J Surg* [Internet]. 2009 May [cited 2019 May 25];96(5):462–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19358171>
112. Chen J, Wang D-R, Yu H-F, Zhao Z-K, Wang L-H, Li Y-K. Defunctioning Stoma in Low Anterior Resection for Rectal Cancer: A Meta-Analysis of Five Recent Studies. *Hepatogastroenterology* [Internet]. 2011 Dec 22 [cited 2019 May 25];59(118):1828–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22193436>
113. Mege D, Manceau G, Beyer-Berjot L, Bridoux V, Lakkis Z, Venara A, et al. Surgical management of obstructive right-sided colon cancer at a national level results of a multicenter study of the French Surgical Association in 776 patients. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2018 Oct [cited 2019 May 25];44(10):1522–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30041941>
114. Birkmeyer JD. Understanding Surgeon Performance and Improving Patient Outcomes. *J Clin Oncol* [Internet]. 2004 Jul 15 [cited 2019 May 25];22(14):2765–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15199085>

115. Manilich E, Vogel JD, Kiran RP, Church JM, Seyidova-Khoshknabi D, Remzi FH. Key Factors Associated With Postoperative Complications in Patients Undergoing Colorectal Surgery. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2013 Jan [cited 2019 May 25];56(1):64–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23222282>
116. McArdle CS, McMillan DC, Hole DJ. Impact of anastomotic leakage on long-term survival of patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Br J Surg* [Internet]. 2005 Sep [cited 2019 Jan 16];92(9):1150–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16035134>
117. Biondo S, Kreisler E, Millan M, Fracalvieri D, Golda T, Frago R, et al. Impact of Surgical Specialization on Emergency Colorectal Surgery Outcomes. *Arch Surg* [Internet]. 2010 Jan 1 [cited 2019 May 25];145(1):79–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20083758>
118. 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* [Internet]. 2016 Jun [cited 2019 Jan 18];18(6):562–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26558741>
119. Gallot D. Colectomía a cielo abierto para el cáncer del colon derecho. *EMC - Técnicas Quirúrgicas - Apar Dig* [Internet]. 2006 Jan [cited 2019 Sep 10];22(4):1–12. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1282912906478454>
120. Ibáñez N, Abrisqueta J, Luján J, Hernández Q, Rufete MD, Parrilla P. Isoperistaltic versus antiperistaltic ileocolic anastomosis. Does it really matter? Results from a randomised clinical trial (ISOVANTI). *Surg Endosc* [Internet]. 2019 Sep 13 [cited 2019 Sep 10];33(9):2850–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30426254>
121. Deveney KE, Way LW. Effect of different absorbable sutures on healing of

- gastrointestinal anastomoses. *Am J Surg* [Internet]. 1977 Jan [cited 2019 Jan 20];133(1):86–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/835784>
122. Hastings JC, Winkle W V, Barker E, Hines D, Nichols W. Effect of suture materials on healing wounds of the stomach and colon. *Surg Gynecol Obstet* [Internet]. 1975 May [cited 2019 Jan 16];140(5):701–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1145404>
123. Orringer MB, Appleman HD, Argenta L, Bove E, Cimmino V. Polypropylene suture in esophageal and gastrointestinal operations. *Surg Gynecol Obstet* [Internet]. 1977 Jan [cited 2019 Jan 20];144(1):67–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/831296>
124. Xu B, Xu B, Wang L, Chen C, Yilmaz TU, Zheng W, et al. Absorbable Versus Nonabsorbable Sutures for Skin Closure. *Ann Plast Surg* [Internet]. 2016 May [cited 2018 Sep 20];76(5):598–606. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25643187>
125. Durdey P, Bucknall TE. Assessment of sutures for use in colonic surgery: an experimental study. *J R Soc Med* [Internet]. 1984 Jun [cited 2019 Jan 20];77(6):472–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6429330>
126. Houdart R, Lavergne A, Valleur P, Hautefeuille P. Polydioxanone in digestive surgery. An experimental study. *Am J Surg* [Internet]. 1986 Sep [cited 2019 Jan 20];152(3):268–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2944404>
127. Lerwick E. Studies on the efficacy and safety of polydioxanone monofilament absorbable suture. *Surg Gynecol Obstet* [Internet]. 1983 Jan [cited 2019 Jan 20];156(1):51–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6401197>

128. Ray JA, Doddi N, Regula D, Williams JA, Melveger A. Polydioxanone (PDS), a novel monofilament synthetic absorbable suture. *Surg Gynecol Obstet* [Internet]. 1981 Oct [cited 2019 Jan 20];153(4):497–507. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6792722>
129. Sarin S, Lightwood RG. Continuous single-layer gastrointestinal anastomosis: a prospective audit. *Br J Surg* [Internet]. 1989 May [cited 2019 Jan 20];76(5):493–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2544243>
130. Shandall A, Lowndes R, Young HL. Colonic anastomotic healing and oxygen tension. *Br J Surg* [Internet]. 1985 Aug [cited 2019 Jan 20];72(8):606–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3896373>
131. AhChong AK, Chiu KM, Law IC, Chu MK, Yip AW. Single-layer continuous anastomosis in gastrointestinal surgery: a prospective audit. *Aust N Z J Surg* [Internet]. 1996 Jan [cited 2019 Jan 20];66(1):34–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8629977>
132. Burch JM, Franciose RJ, Moore EE, Biffl WL, Offner PJ. Single-layer continuous versus two-layer interrupted intestinal anastomosis: a prospective randomized trial. *Ann Surg* [Internet]. 2000 Jun [cited 2019 Jan 20];231(6):832–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10816626>
133. Shikata S, Yamagishi H, Taji Y, Shimada T, Noguchi Y. Single- versus two- layer intestinal anastomosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Surg* [Internet]. 2006 Jan 27 [cited 2019 Jan 20];6:2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16438733>
134. Sajid MS, Siddiqui MRS, Baig MK. Single layer versus double layer suture anastomosis of the gastrointestinal tract. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012 Jan 18 [cited

2019 Jan 20];1:CD005477. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22258964>

135. A L. Mémoire sur L'entéroraphie avec la description d'un procédé nouveau pour pratiquer cette opération chirurgicale. In: Répertoire Général d'Anatomie et de Physiologie Pathologique et des Cliniques Chirurgicale. 1826. p. 100–7.
136. Högström H, Haglund U, Zederfeldt B. Suture technique and early breaking strength of intestinal anastomoses and laparotomy wounds. *Acta Chir Scand* [Internet]. 1985 [cited 2019 Jan 20];151(5):441–3. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3901638>
137. Greenall MJ, Evans M, Pollock A V. Influence of depth of suture bite on integrity of single-layer large-bowel anastomoses: controlled trial. *J R Soc Med* [Internet]. 1979 May [cited 2019 Jan 20];72(5):351–6. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/399634>
138. Waninger J, Kauffmann GW, Shah IA, Farthmann EH. Influence of the distance between interrupted sutures and the tension of sutures on the healing of experimental colonic anastomoses. *Am J Surg* [Internet]. 1992 Mar [cited 2019 Jan 16];163(3):319–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1539766>
139. Egorov VI, Schastlivtsev V, Turusov RA, Baranov AO. Participation of the intestinal layers in supplying of the mechanical strength of the intact and sutured gut. *Eur Surg Res* [Internet]. 2002 [cited 2019 Jan 16];34(6):425–31. Available from:
<https://www.karger.com/Article/FullText/65712>
140. Krasniqi A, Gashi-Luci L, Krasniqi S, Jakupi M, Hashani S, Limani D, et al. A comparison of three single layer anastomotic techniques in the colon of the rat. *Int J Surg* [Internet]. 2009 Feb [cited 2019 Jan 20];7(1):31–5. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18976973>

141. Sliker JC, Daams F, Mulder IM, Jeekel J, Lange JF. Systematic Review of the Technique of Colorectal Anastomosis. *JAMA Surg* [Internet]. 2013 Feb 1 [cited 2019 Jan 20];148(2):190. Available from: <http://archsurg.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/2013.jamasurg.33>
142. Houdart R, Lavergne A, Galian A, Hautefeuille P. [Anatomo-pathological evolution of single-layer end-to-end digestive anastomoses. A study of 210 colonic anastomoses in rats from the 2d to the 180th day]. *Gastroenterol Clin Biol* [Internet]. 1983 May [cited 2019 Jan 20];7(5):465–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6347794>
143. Leslie A, Steele RJC. The interrupted serosubmucosal anastomosis - still the gold standard. *Colorectal Dis* [Internet]. 2003 Jul [cited 2019 Jan 18];5(4):362–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12814417>
144. Carty NJ, Keating J, Campbell J, Karanjia N, Heald RJ. Prospective audit of an extramucosal technique for intestinal anastomosis. *Br J Surg* [Internet]. 1991 Dec 1 [cited 2019 Jan 20];78(12):1439–41. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/bjs.1800781209>
145. Goligher JC, Morris C, McAdam WA, De Dombal FT, Johnston D. A controlled trial of inverting versus everting intestinal suture in clinical large-bowel surgery. *Br J Surg* [Internet]. 1970 Nov [cited 2019 Jan 16];57(11):817–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4920295>
146. Getzen LC, Roe RD, Holloway CK. Comparative study of intestinal anastomotic healing in inverted and everted closures. *Surg Gynecol Obstet* [Internet]. 1966 Dec [cited 2019 Jan 20];123(6):1219–27. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5953952>

147. Chung RS. Blood flow in colonic anastomoses. Effect of stapling and suturing. *Ann Surg* [Internet]. 1987 Sep [cited 2019 Jan 20];206(3):335–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3307654>
148. Julian TB, Ravitch MM. Evaluation of the safety of end-to-end (EEA) stapling anastomoses across linear stapled closures. *Surg Clin North Am* [Internet]. 1984 Jun [cited 2019 Jan 20];64(3):567–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6379932>
149. Neutzling CB, Lustosa SA, Proenca IM, da Silva EM, Matos D. Stapled versus handsewn methods for colorectal anastomosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012 Feb 15 [cited 2019 Apr 25];(2):CD003144. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22336786>
150. 2015 European Society of Coloproctology collaborating group. Relationship between method of anastomosis and anastomotic failure after right hemicolectomy and ileo-caecal resection: an international snapshot audit. *Color Dis* [Internet]. 2017 Aug 6 [cited 2019 Jan 17];19(8):e296–311. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28263043>
151. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* [Internet]. 2009 Aug [cited 2019 Jan 17];250(2):187–96. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00000658-200908000-00002>
152. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg* [Internet]. 2014 Dec

- [cited 2019 Jan 17];12(12):1495–9. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25046131>
153. Ottawa Hospital Research Institute [Internet]. [cited 2019 Aug 30]. Available from:
http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
154. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* [Internet]. 1997 Sep 13 [cited 2019 Jan 19];315(7109):629–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9310563>
155. Duval S, Tweedie R. Trim and fill: A simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics* [Internet]. 2000 Jun [cited 2019 Jan 19];56(2):455–63. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10877304>
156. Viechtbauer W. Conducting Meta-Analyses in R with the **metafor** Package. *J Stat Softw* [Internet]. 2010 Aug 5 [cited 2019 Apr 21];36(3):1–48. Available from:
<http://www.jstatsoft.org/v36/i03/>
157. R: The R Project for Statistical Computing [Internet]. [cited 2019 Apr 21]. Available from:
<https://www.r-project.org/>
158. Zurbuchen U, Kroesen AJ, Knebel P, Betzler M-H, Becker H, Bruch H-P, et al. Complications after end-to-end vs. side-to-side anastomosis in ileocecal Crohn's disease—early postoperative results from a randomized controlled multi-center trial (ISRCTN-45665492). *Langenbeck's Arch Surg* [Internet]. 2013 Mar 31 [cited 2019 Jan 17];398(3):467–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22290216>
159. Puleo S, Sofia M, Trovato MA, Pesce A, Portale TR, Russello D, et al. Ileocolonic anastomosis: preferred techniques in 999 patients. A multicentric study. *Surg Today*

- [Internet]. 2013 Oct 31 [cited 2019 Jan 17];43(10):1145–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23111464>
160. Ruiz-Tovar J, Santos J, Arroyo A, Llaveró C, López A, Frangi A, et al. Microbiological spectrum of the intraperitoneal surface after elective right-sided colon cancer: are there differences in the peritoneal contamination after performing a stapled or a handsewn anastomosis? *Int J Colorectal Dis* [Internet]. 2012 Nov 12 [cited 2019 Jan 17];27(11):1515–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22581209>
161. McLeod RS, Wolff BG, Ross S, Parkes R, McKenzie M, Investigators of the CAST Trial. Recurrence of Crohn's Disease After Ileocolic Resection Is Not Affected by Anastomotic Type. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2009 May [cited 2019 Jan 17];52(5):919–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19502857>
162. Resegotti A, Astegiano M, Farina EC, Ciccone G, Avagnina G, Giustetto A, et al. Side-to-side stapled anastomosis strongly reduces anastomotic leak rates in Crohn's disease surgery. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2005 Mar [cited 2019 Jan 17];48(3):464–8. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00003453-200548030-00008>
163. Anwar S, Hughes S, Eadie AJ, Scott NA. Anastomotic technique and survival after right hemicolectomy for colorectal cancer. *Surgeon* [Internet]. 2004 Oct [cited 2019 Jan 17];2(5):277–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15570847>
164. Scarpa M, Angriman I, Barollo M, Polese L, Ruffolo C, Bertin M, et al. Role of stapled and hand-sewn anastomoses in recurrence of Crohn's disease. *Hepatogastroenterology* [Internet]. [cited 2019 Jan 17];51(58):1053–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15239245>
165. Smedh K, Andersson M, Johansson H, Hagberg T. Preoperative management is more important than choice of sutured or stapled anastomosis in Crohn's disease. *Eur J Surg*

- [Internet]. 2002 May 1 [cited 2019 Jan 17];168(3):154–7. Available from: <http://journalsonline.tandf.co.uk/Index/10.1080/110241502320127766>
166. Muñoz-Juárez M, Yamamoto T, Wolff BG, Keighley MR. Wide-lumen stapled anastomosis vs. conventional end-to-end anastomosis in the treatment of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2001 Jan [cited 2019 Jan 17];44(1):20-5; discussion 25-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11805559>
 167. Ikeuchi H, Kusunoki M, Yamamura T. Long-Term Results of Stapled and Hand-Sewn Anastomoses in Patients with Crohn's Disease. *Dig Surg* [Internet]. 2000 [cited 2019 Jan 17];17(5):493–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11124554>
 168. Yamamoto T, Bain IM, Mylonakis E, Allan RN, Keighley MR. Stapled functional end-to-end anastomosis versus sutured end-to-end anastomosis after ileocolonic resection in Crohn disease. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 1999 Jul [cited 2019 Jan 17];34(7):708–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10466883>
 169. Izbicki JR, Gawad KA, Quirrenbach S, Hosch SB, Breid V, Knoefel WT, et al. [Is the stapled suture in visceral surgery still justified? A prospective controlled, randomized study of cost effectiveness of manual and stapler suture]. *Chirurg* [Internet]. 1998 Jul [cited 2019 Jan 17];69(7):725–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9738217>
 170. Hashemi M, Novell JR, Lewis AA. Side-to-side stapled anastomosis may delay recurrence in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 1998 Oct [cited 2019 Jan 17];41(10):1293–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9788394>
 171. Kusunoki M, Ikeuchi H, Yanagi H, Shoji Y, Yamamura T. A comparison of stapled and hand-sewn anastomoses in Crohn's disease. *Dig Surg* [Internet]. 1998 [cited 2019 Feb 13];15(6):679–82. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/18677>

172. Didolkar MS, Reed WP, Elias EG, Schnaper LA, Brown SD, Chaudhary SM. A prospective randomized study of sutured versus stapled bowel anastomoses in patients with cancer. *Cancer* [Internet]. 1986 Feb 1 [cited 2019 Jan 17];57(3):456–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3510704>
173. Scher KS, Scott-Conner C, Jones CW, Leach M. A comparison of stapled and sutured anastomoses in colonic operations. *Surg Gynecol Obstet* [Internet]. 1982 Oct [cited 2019 Feb 13];155(4):489–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6750825>
174. Sánchez-Guillén L, Frasson M, García-Granero Á, Pellino G, Flor-Lorente B, Álvarez-Sarrado E, et al. Risk factors for leak, complications and mortality after ileocolic anastomosis: comparison of two anastomotic techniques. *Ann R Coll Surg Engl* [Internet]. 2019 Sep 6 [cited 2019 Oct 6];1–8. Available from: <https://publishing.rcseng.ac.uk/doi/10.1308/rcsann.2019.0098>
175. Puleo S, Sofia M, Trovato MA, Pesce A, Portale TR, Russello D, et al. Ileocolonic anastomosis: preferred techniques in 999 patients. A multicentric study. *Surg Today* [Internet]. 2013 Oct 31 [cited 2019 Jan 17];43(10):1145–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00595-012-0381-8>
176. Alves A, Panis Y, Mathieu P, Kwiatkowski F, Slim K, Manton G, et al. Mortality and morbidity after surgery of mid and low rectal cancer. Results of a French prospective multicentric study. *Gastroenterol Clin Biol* [Internet]. 2005 May [cited 2019 Jan 18];29(5):509–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15980743>
177. Murray AC, Mauro C, Rein J, Kiran RP. 30-day mortality after elective colorectal surgery can reasonably be predicted. *Tech Coloproctol* [Internet]. 2016 Aug 15 [cited 2019 Jan 18];20(8):567–76. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10151-016->

178. Pucciarelli S, Zorzi M, Gennaro N, Gagliardi G, Restivo A, Saugo M, et al. In-hospital mortality, 30-day readmission, and length of hospital stay after surgery for primary colorectal cancer: A national population-based study. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2017 Jul [cited 2019 Jan 18];43(7):1312–23. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0748798317303694>
179. Kang CY, Halabi WJ, Chaudhry OO, Nguyen V, Pigazzi A, Carmichael JC, et al. Risk Factors for Anastomotic Leakage After Anterior Resection for Rectal Cancer. *JAMA Surg* [Internet]. 2013 Jan 1 [cited 2018 Sep 13];148(1):65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22986932>
180. Dauser B, Braunschmid T, Ghaffari S, Riss S, Stiff A, Herbst F. Anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cancer: comparison of stapled versus compression anastomosis. *Langenbeck's Arch Surg* [Internet]. 2013 Oct 15 [cited 2019 Jan 17];398(7):957–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23943311>
181. Kawada K, Hasegawa S, Hida K, Hirai K, Okoshi K, Nomura A, et al. Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic low anterior resection with DST anastomosis. *Surg Endosc* [Internet]. 2014 Oct 23 [cited 2019 Jan 17];28(10):2988–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24853855>
182. Zhou C, Wu X-R, Liu X-H, Chen Y-F, Ke J, He X-W, et al. Male gender is associated with an increased risk of anastomotic leak in rectal cancer patients after total mesorectal excision. *Gastroenterol Rep* [Internet]. 2018 May [cited 2019 Jan 17];6(2):137–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29780603>
183. Zheng H, Li Y, Dai W, Wei C, Sun K, Tong Y. Role of Endogenous Estrogen on the Incidence of Coronary Heart Disease in Men. *Angiology* [Internet]. 2012 Nov 11 [cited

2019 Jan 17];63(8):591–6. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22241543>

184. Zheng R, Shen R, Goodman OB, Nanus DM. Multiple androgen response elements cooperate in androgen regulated activity of the type 1 neutral endopeptidase promoter. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 2006 Oct 19 [cited 2019 Jan 17];259(1–2):10–21. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0303720706003613>
185. Post IL, Verheijen PM, Pronk A, Siccama I, Houweling PL. Intraoperative blood pressure changes as a risk factor for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis* [Internet]. 2012 Jun 3 [cited 2019 Jan 17];27(6):765–72. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00384-011-1381-7>
186. Zakrison T, Nascimento BA, Tremblay LN, Kiss A, Rizoli SB. Perioperative vasopressors are associated with an increased risk of gastrointestinal anastomotic leakage. *World J Surg* [Internet]. 2007 Aug 13 [cited 2019 Jan 17];31(8):1627–34. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00268-007-9113-4>
187. Bijker JB, van Klei WA, Vergouwe Y, Eleveld DJ, van Wolfswinkel L, Moons KGM, et al. Intraoperative hypotension and 1-year mortality after noncardiac surgery. *Anesthesiology* [Internet]. 2009 Dec [cited 2019 Jan 18];111(6):1217–26. Available from: <http://anesthesiology.pubs.asahq.org/Article.aspx?doi=10.1097/ALN.0b013e3181c14930>
188. Akbarshahi H, Andersson B, Nordén M, Andersson R. Perioperative nutrition in elective gastrointestinal surgery--potential for improvement? *Dig Surg* [Internet]. 2008 [cited 2019 Jan 18];25(3):165–74. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/136478>
189. 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* [Internet]. 2002 Jun [cited 2019 Jan 18];122(7):1763–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12055582>
190. Clancy C, O'Leary DP, Burke JP, Redmond HP, Coffey JC, Kerin MJ, et al. A meta-analysis to determine the oncological implications of conversion in laparoscopic colorectal cancer surgery. *Colorectal Dis* [Internet]. 2015 Jun [cited 2019 Jan 18];17(6):482–90. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/codi.12875>
191. Keller DS, Delaney CP, Hashemi L, Haas EM. A national evaluation of clinical and economic outcomes in open versus laparoscopic colorectal surgery. *Surg Endosc* [Internet]. 2016 Oct 29 [cited 2019 Jan 18];30(10):4220–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00464-015-4732-6>
192. Zogg CK, Najjar P, Diaz AJR, Zogg DL, Tsai TC, Rose JA, et al. Rethinking Priorities: Cost of Complications After Elective Colectomy. *Ann Surg* [Internet]. 2016 Aug [cited 2019 Jan 18];264(2):312–22. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=0000658-201608000-00020>
193. Park SJ, Lee KY, Lee S-H, Lee KY, M.D., Ph.D., et al. Laparoscopic Surgery for Colorectal Cancer in Korea: Nationwide Data from 2008~2013. *J Minim Invasive Surg* [Internet]. 2015 Jun 15 [cited 2019 Jan 18];18(2):39–43. Available from: <http://www.e-jmis.org/journal/view.html?doi=10.7602/jmis.2015.18.2.39>
194. Babaei M, Balavarca Y, Jansen L, Gondos A, Lemmens V, Sjövall A, et al. Minimally Invasive Colorectal Cancer Surgery in Europe: Implementation and Outcomes. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016 May [cited 2019 Jan 18];95(22):e3812. Available from:

<http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005792-201605310-00036>

195. Saia M, Buja A, Mantoan D, Agresta F, Baldo V. Colon Cancer Surgery: A Retrospective Study Based on a Large Administrative Database. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* [Internet]. 2016 Dec [cited 2019 Jan 18];26(6):e126–31. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00129689-201612000-00026>
196. Mackenzie H, Miskovic D, Ni M, Tan W-S, Keller DS, Tang C-L, et al. Risk Prediction Score in Laparoscopic Colorectal Surgery Training. *Ann Surg* [Internet]. 2015 Feb [cited 2019 Jan 18];261(2):338–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24646565>
197. Simillis C, Purkayastha S, Yamamoto T, Strong SA, Darzi AW, Tekkis PP. A meta-analysis comparing conventional end-to-end anastomosis vs. other anastomotic configurations after resection in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2007 Oct [cited 2019 Jan 18];50(10):1674–87. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00003453-200750100-00024>
198. Zilling T, Walther BS. Are intersecting staple lines a hazard in intestinal anastomosis? *Dis Colon Rectum* [Internet]. 1992 Sep [cited 2019 Oct 14];35(9):892–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1511652>
199. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology* [Internet]. 1975 Apr [cited 2019 Mar 30];68(4 Pt 1):627–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1123132>
200. He X, Chen Z, Huang J, Lian L, Rouniyar S, Wu X, et al. Stapled Side-to-Side Anastomosis Might Be Better Than Handsewn End-to-End Anastomosis in Ileocolic Resection for Crohn's Disease: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2014 Jul 6 [cited 2019 Mar

30];59(7):1544–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24500450>

201. Guo Z, Li Y, Zhu W, Gong J, Li N, Li J. Comparing Outcomes Between Side-to-Side Anastomosis and Other Anastomotic Configurations After Intestinal Resection for Patients with Crohn's Disease: A Meta-Analysis. *World J Surg* [Internet]. 2013 Apr 26 [cited 2019 Mar 30];37(4):893–901. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00268-013-1928-6>

VIII. APÉNDICES

VIII.A. APÉNDICE I. STROBE statement—checklist of items that should be included in reports of observational studies

	Item No	Recommendation	Reported on page #
Title and abstract	1	(a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract	1
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	15
Introduction			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	29
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	75
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	82
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	82
Participants	6	(a) <i>Cohort study</i> —Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up	82-83
		<p><i>Case-control study</i>—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of case ascertainment and control selection. Give the rationale for the choice of cases and controls</p> <p><i>Cross-sectional study</i>—Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants</p>	
		(b) <i>Cohort study</i> —For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed	
		<i>Case-control study</i> —For matched studies, give matching criteria and the number of controls per case	
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	87
Data sources/ measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	88
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	88-89

Study size	10	Explain how the study size was arrived at	
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	82-87
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	90
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	
		(c) Explain how missing data were addressed	
		(d) <i>Cohort study</i> —If applicable, explain how loss to follow-up was addressed	87-89
		<i>Case-control study</i> —If applicable, explain how matching of cases and controls was addressed	
		<i>Cross-sectional study</i> —If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy	
		(e) Describe any sensitivity analyses	
Results			
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	101
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	101
		(c) Consider use of a flow diagram	101
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	102-104
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	
		(c) <i>Cohort study</i> —Summarise follow-up time (eg, average and total amount)	
Outcome data	15*	<i>Cohort study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures over time	105
		<i>Case-control study</i> —Report numbers in each exposure category, or summary measures of exposure	
		<i>Cross-sectional study</i> —Report numbers of outcome events or summary measures	
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	105-111
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	

Other analyses 17 Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses

Discussion

Key results 18 Summarise key results with reference to study objectives 159-167

Limitations 19 Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias 167

Interpretation 20 Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence 167

Generalisability 21 Discuss the generalisability (external validity) of the study results 167

Other information

Funding 22 Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based

*Give information separately for cases and controls in case-control studies and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at www.strobe-statement.org.

VIII.B. APÉNDICE II. PRISMA NMA Checklist of Items to Include When Reporting A Systematic Review Involving a Network Meta-analysis

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	15-16
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	29-70
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	75-76
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	91
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	91
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	91
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	91-92
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	93-95
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	93-95
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOs, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	93-95

VIII.B. APÉNDICE II. PRISMA NMA Checklist of Items to Include When Reporting A Systematic Review Involving a Network Meta-analysis

Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	93-95
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	96
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	96
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	93-95
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	96
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	113-115
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	117-121
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	123
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	117-121
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	122-152
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see item 15).	155
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see item 16]).	
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	169
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	171-174
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future	169-174

VIII.B. APÉNDICE II. PRISMA NMA Checklist of Items to Include When Reporting A Systematic Review Involving a Network Meta-analysis

		research.	
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	

From: Moher D, Liberati A, Tezic J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097