

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA



DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA
PROGRAMA DE DOCTORADO 3139 MEDICINA

**ILEOSTOMÍA VIRTUAL COMO ALTERNATIVA
AL ESTOMA DE PROTECCIÓN EN EL
CÁNCER DE OVARIO AVANZADO.**

**ILEOSTOMÍA SISTEMÁTICA O SELECTIVA.
PAPEL DE LA ENDOSCOPIA POSTOPERATORIA.
ESTUDIO OBSERVACIONAL**

Tesis doctoral presentada por LUIS JAVIER MATUTE TOBIÁS
VALENCIA 2020

DIRIGIDA POR:

Dr. Eduardo García-Granero Ximenez

Dr. Blas Flor Lorente

Dr. Santiago Domingo del Pozo

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA
PROGRAMA DE DOCTORADO 3139 MEDICINA

ILEOSTOMÍA VIRTUAL COMO ALTERNATIVA
AL ESTOMA DE PROTECCIÓN EN EL
CÁNCER DE OVARIO AVANZADO.

ILEOSTOMÍA SISTEMÁTICA O SELECTIVA.
PAPEL DE LA ENDOSCOPIA POSTOPERATORIA.
ESTUDIO OBSERVACIONAL

DIRIGIDA POR:

Dr. Eduardo García-Granero Ximenez

Dr. Blas Flor Lorente

Dr. Santiago Domingo del Pozo

INFORME DIRECTORES/AS Y TUTOR/A PARA DEPÓSITO DE TESIS

Director (es) / Codirector (es):

1.- Apellidos y nombre: Garcia-Granero Ximenez, Eduardo.N.I.F.22611758K, Departamento: Jefe de Servicio de Cirugía General . Centro:Hospital Universitario i Politécnico La Fe.

2. Apellidos y nombre : Flor Lorente, Blas NIF 25388971 F. Departamento: Médico adjunto servicio de Cirugía General. Centro : Hospital Universitario i Politécnico La fe

3.- Apellidos y nombre: Domingo del Pozo, Santiago N.I.F 52790965P, Departamento: Jefe de sección de Oncología Ginecológica . Centro: Hospital Universitario i Politécnico La fe

Directores respectivamente, de la tesis doctoral: “ Ileostomía virtual como alternativa al estoma de protección en el cáncer de ovario avanzado. Ileostomía sistemática o selectiva. Papel de la endoscopia postoperatoria. Estudio observacional”

de D Luis Javier Matute Tobias

estudiante del Programa de Doctorado **3139 Medicina** (RD99/2011) en Medicina de la Universitat de València, emiten informe *favorable* para la realización del depósito y la defensa de la tesis doctoral.

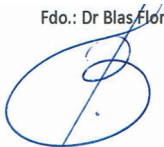
Fecha: 22 de Noviembre del 2019

Fdo.: Dr. Eduardo García-Granero



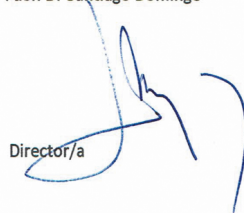
Director/a

Fdo.: Dr Blas Flor



Director/a

Fdo.: Dr Santiago Domingo



Director/a

**ESCUELA DOCTORAL
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA**

Facultat de Medicina i Odontologia, Av.Blasco.Ibañez nº 15, 46010-Valencia , Tel. 963864100 - Fax: 963864173
email: doctorado.medicina@uv.es
Web: www.uv.es/doctoratmedicina

*“ No dejes apagar el entusiasmo,
Virtud tan valiosa como necesaria,
Trabaja, aspira, tiende siempre hacia la
altura”*

RUBÉN DARÍO

AGRADECIMIENTOS

Hace 3 años, comencé este ilusionante proyecto, que toca a su fin, y que hoy se hace realidad. Quiero agradecer en primer lugar a mi familia, a mi mujer Ana y mis hijos Carlos y Paula por el apoyo y la generosa comprensión por todo el tiempo que les he robado, y por su infinita confianza en mis posibilidades para la consecución de este objetivo. A mis padres, por que siempre confiaron en mí.

Así mismo, quiero agradecer al servicio de Cirugía General y en particular a la Unidad de Cirugía Colorrectal, su implicación en la realización de este trabajo. Me gustaría destacar especialmente al Dr Garcia-Granero y al Dr Flor, por su continuas enseñanzas y por permitirme compartir con ellos experiencias personales que me han servido para hacer muy buenos amigos y que me han brindado una gran experiencia laboral que me ha servido para crecer personal y profesionalmente.

También quiero agradecer a mis compañeros Pablo Padilla, Victor Lago, Teresa Viñas y Marta Gurrea su apoyo y ayuda inestimable para conseguir este fin. Y por último, me gustaría, de una forma especial, agradecer al Dr Domingo, mi amigo y maestro, su total disponibilidad, su firmeza, su apoyo y sus sabios consejos, que han hecho posible hacer realidad este trabajo desde el esfuerzo y la modestia del que la suscribe.

Por todo ello, Gracias !!!!



ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	11
1. Cáncer de ovario.....	13
2.- Exenteración posterior modificada.....	25
3. Anastomosis intestinales en la cirugía rectosigmoidea.....	28
4. Ileostomía virtual.....	49
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	53
III. MATERIAL Y MÉTODOS	57
IV. RESULTADOS	71
4.1.- Primera fase.....	73
4.1.1 Características basales de las pacientes:.....	73
4.1.2.- Factores de riesgo de fuga anastomótica.....	75
4.1.3. Análisis univariante de factores de riesgo de fuga anastomótica en la serie global.....	78
4.1.4. Análisis multivariante.....	79
4.2.- Segunda fase.....	79
4.2.1. Variables demográficas y quirúrgicas	79
4.2.2. Descripción de los casos con fuga anastomótica de ileostomía virtual.....	81
4.2.3: Evaluación del impacto de la fuga anastomótica en la morbi-mortalidad.....	84
4.2.4. Impacto del estoma en morbilidad.....	85
4.2.5. Impacto en el tratamiento quimioterápico	87
4.2.6. Análisis multivariante.....	87
V. DISCUSIÓN.....	89
VI. CONCLUSIONES:.....	99
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	103



INTRODUCCIÓN

1. Cáncer de ovario

Entre todos los cánceres del tracto genital femenino, el cáncer de ovario es el segundo en orden de frecuencia y el de mayor mortalidad. En España se diagnostican unos 3.300 casos nuevos anuales, lo que representa el 5% de los cánceres entre las mujeres. La incidencia en nuestro país es de aproximadamente 9 nuevos casos / 100.000 habitantes/año. La tasa de mortalidad es de 4 muertes /100.000 habitantes/año.. En el momento del diagnóstico, el 75% de las pacientes están en un estadio avanzado de la enfermedad (III o IV). Las cifras de supervivencia disminuyen drásticamente entre los estadio I al IV.

Actualmente, no existe ningún método efectivo para el cribado y diagnóstico precoz del cáncer de ovario. La mayoría de las pacientes ya están en un estadio avanzado al diagnóstico de la enfermedad; esto comporta un pronóstico adverso. La supervivencia reportada a 5 años es muy variable, en función de que sea por resultados de ensayos clínicos, series retrospectivas o registros poblacionales, oscilando entre 30 y 65 % en el estadio III a menos del 10-20% en el estadio IV. (Figura 1)

ESTIMACIÓN DE NUEVOS CASOS EN 2019	22.530
% sobre el total de muertes por cancer	1,3
MUERTES ESTIMADAS EN 2019 POR CÁNCER DE OVARIO	13.980
% sobre el total de nuevos cánceres	2,3 %
SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS	47,6 %

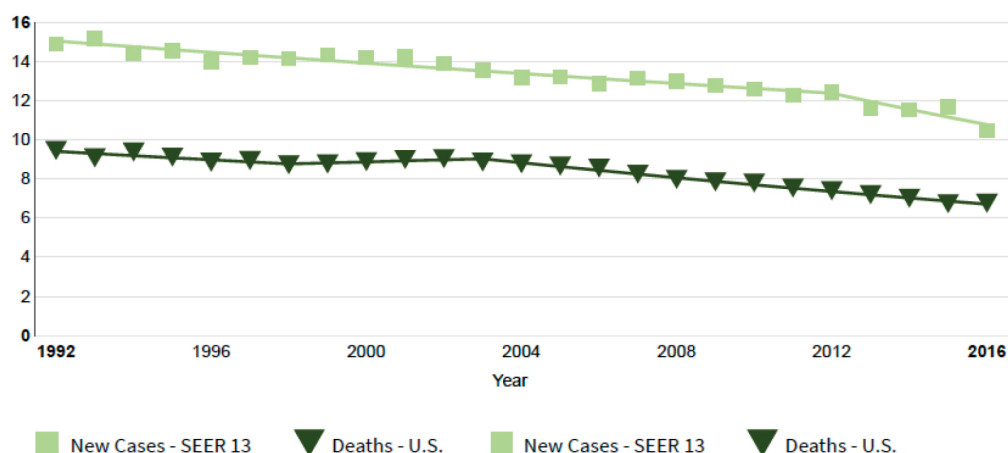


Figura 1: SEER 18 2009-2015 (<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>)

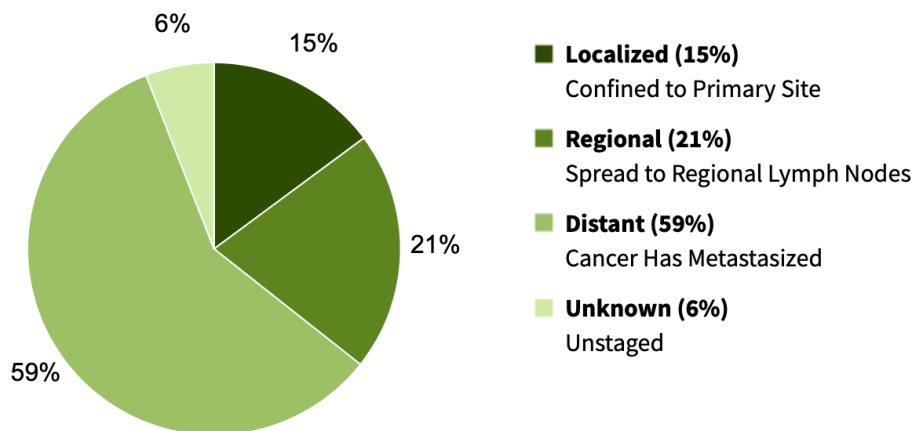


Figura 2. Porcentaje y supervivencia relativa por estadio

El cáncer de ovario es el séptimo tipo de cáncer mas frecuente en mujeres en el mundo y la segunda neoplasia ginecológica, con una incidencia de 9.4 por cada 100.000 mujeres y una mortalidad de 5.1 por cada 100.000 mujeres^[1].

La histología es muy heterogénea, siendo la gran mayoría de origen epitelial, siendo la clasificación histológica propuesta por la FIGO la siguiente^[2,3] (Tabla1)

Tabla 1: Clasificación histológica FIGO

Tumores epiteliales	Seroso	Seroso bajo grado
		Seroso alto grado
	Mucinoso	
	Endometrioide	
	Celúlas claras	
	Brenner	
	Carcinomas indiferenciados	
	Tumores epiteliales mixtos	
Tumores No epiteliales	Celúlas Granulosa	
	Celúlas Germinales	Disgerminoma
		Carcinoma embrionario
		Poliembrioma
		Teratoma
		Diferenciación extraembrionaria
	Sarcomas	
	Linfomas	

Todos los tipos epiteliales pueden ser clasificados en función de sus características clínico-patológicas y moleculares (tabla 2):

Tabla 2. Cáncer de ovario: características clínico-moleculares.

	HGSC	LGSC	MC	EC	CCC
Factores de riesgo	BRCA1/2	?	?	HNPCC	?
Lesión precursora	STIC	Tumor seroso borderline	Cistoadenoma Tumor borderline	Edometriosis atípica	Endometriosis atípica
Patrón de diseminación	Transcelómica muy precoz	Transcelómica	Confinada ovario	Confinada pelvis	Confinada Pelvis
Alteración Molecular	BRCA PTEN	BRAF, KRAS	KRAS, HER2	PTEN, ARIDIA	HR23A, ARIDIA
Quimiosensibilidad	Alta	Intermedia	Baja	Alta	Baja
Pronóstico	Pobre	Intermedio	Favorable	Favorable	Intermedio

HGSC: seroso alto grado, LGSC: seroso bajo grado, MC: carcinoma mucinoso, EC: carcinoma endometriode, CCC: carcinoma de células claras

Como en otros tumores, el cáncer de ovario se clasifica en varios estadios según la extensión de la enfermedad, con un sentido pronóstico (Tabla 3).

Tabla 3. Estadios de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (F.I.G.O) de 2014:

ESTADIO I	Tumor limitado a los ovarios.
IA	Tumor limitado a un ovario; no hay tumor en las superficies externas del ovario y su cápsula permanece intacta, lavados negativos.
IB	Tumor limitado a un ovario; no hay ascitis que contenga células malignas; no hay tumor en las superficies externas del ovario y su cápsula permanece intacta
IC	Tumor limitado a uno a ambos ovarios.
1C1	Rotura quirúrgica intraoperatoria
1C2	Rotura de la cápsula antes de la cirugía o tumor en la superficie externa del ovario.
1C3	Presencia de células malignas en la ascitis o los lavados peritoneales
ESTADIO II	El tumor puede afectar a uno o a los dos ovarios y se ha extendido a la pelvis.
IIA	El tumor se ha extendido invadiendo el útero y/o las trompas de Falopio
IIB	El tumor se ha extendido a otros tejidos pélvicos
ESTADIO III	El tumor puede afectar a uno o a los dos ovarios, presenta implantes peritoneales fuera de la pelvis y/o ganglios linfáticos positivos, es decir que hay presencia de células tumorales en los ganglios.
IIIA	Metástasis en los ganglios linfáticos retroperitoneales, y/o metástasis microscópicas más allá de la pelvis
IIIA1	Solo ganglios linfáticos retroperitoneales positivos. IIIA1(i) metástasis < 10 mm IIIA1(ii) metástasis > 10 mm



IIIA2	Compromiso peritoneal extrapelviano microscópico (encima del borde de la pelvis), con metástasis en los ganglios linfáticos retroperitoneales positivos o sin estas
IIIB	Metástasis peritoneales macroscópicas más allá del borde de la pelvis ≤ 2 cm en su mayor dimensión, con metástasis en los ganglios linfáticos retroperitoneales o sin estas. (Incluye diseminación del tumor a la cápsula del hígado y el bazo).
IIIC	Metástasis peritoneales macroscópicas más allá del borde de la pelvis > 2 cm en su mayor dimensión, con metástasis en los ganglios linfáticos retroperitoneales o sin estas (Incluye diseminación del tumor a la cápsula del hígado y el bazo).
ESTADIO IV	Metástasis en órganos distantes, con exclusión de metástasis peritoneales.
IVA	Derrame pleural con características histológicas positivas
IVB	Metástasis en los órganos extra abdominales (incluso en los ganglios linfáticos inguinales y los ganglios linfáticos fuera de la cavidad abdominal).

Así, las pacientes con tumores en estadios iniciales (estadios I y II) tienen una mayor supervivencia que las pacientes con tumores avanzados (estadios III y IV), y menor probabilidad de recurrencia tras el tratamiento (Tabla 4)

Tabla 4

SUPERVIVENCIA ESTIMADA A 5 AÑOS SEGÚN EL ESTADIO FIGO	
Estadio I. Tumor limitado al ovario	90 %
Estadio II. Tumor extendido a órganos vecinos	65-70%
Estadio III y IV. Tumor extendido a distancia	20-30%

Las metástasis del cáncer de ovario epitelial pueden ocurrir por vía transcelómica, hematológica o linfática. De todas ellas, la metástasis transcelómica es la más común y es la responsable de la mayor morbilidad y mortalidad en mujeres con esta enfermedad. Desafortunadamente, se sabe muy poco sobre los mecanismos detrás de este proceso. Los mecanismos de desprendimiento, migración e implantación celular en las metástasis transcelómica se ubican en el contexto de las observaciones clínicas del cáncer de ovario para derivar una hipótesis gradual de este proceso. Existe evidencia de diseminación transcelómica versus metaplasia transcelómica en cáncer de ovario. Se espera que en el futuro los estudios de microarrays de alto rendimiento puedan comparar los cambios genómicos y de expresión génica entre los tumores ováricos primarios y sus metástasis peritoneales, y puedan aclarar los principales actores moleculares en este proceso. Estos estudios también pueden dar como resultado la identificación de nuevas dianas terapéuticas potenciales en el cáncer de ovario.

Se han propuesto dos modelos para los orígenes genéticos de las metástasis tumorales. **El primer modelo**, a menudo referido como la hipótesis de semilla y suelo^[4] es que los tumores son genéticamente heterogéneos y que las metástasis surgen de clones con un

fenotipo metastásico adquirido genéticamente, y que el genotipo clonal determina el sitio final de la metástasis. **La segunda hipótesis** es que las células metastásicas no son un clon genéticamente seleccionado distinto del tumor primario. En cambio, surgen como un evento estocástico, con una probabilidad baja pero finita, de clones de células tumorales que son genéticamente idénticos al tumor primario^[5]

Aunque se sabe muy poco sobre el proceso metastásico en el cáncer de ovario, las metástasis transcelómicas son claramente la vía más común de metástasis en el cáncer de ovario epitelial, y se asocia con una morbilidad y mortalidad importantes. Esta vía de ^[6-8], metástasis transcoelómica implica la diseminación tumoral seguida de diseminación a través de la corriente de fluido peritoneal o ascítico. Sin embargo, este es un proceso complejo que, aunque facilitado por la circulación de líquido peritoneal, también implica varias adaptaciones por parte de la célula de cáncer de ovario epitelial. Además, aunque el peritoneo puede interactuar con las células epiteliales de cáncer de ovario para permitir el implante y crecimiento del tumor, la anatomía de cada sitio específico a lo largo de la corriente del fluido peritoneal también juega un papel importante en la determinación del éxito metastásico. Varios mediadores moleculares también han sido implicados en la metástasis transcelómica, pero los mecanismos moleculares detrás de este proceso siguen sin estar claros.

La exfoliación de las células cancerosas de un tumor podría crear un patrón aleatorio de carcinomatosis. Un tumor puede penetrar a través de todo el espesor de la pared intestinal o a través de la cápsula del ovario y las superficies de siembra peritoneal.^[9,10,11]

Los sitios más comunes implicados en la carcinomatosis peritoneal (CP) pueden ser identificados dividiendo el abdomen en espacio supramesocólico, espacio inframesocólico y pelvis, y teniendo en cuenta también el espacio retroperitoneal, espacio subperitoneal y metástasis subcutáneas.^[10]

Los síntomas del cáncer de ovario no son específicos y a menudo los siguientes signos sugieren la presencia de enfermedad en el hemiabdomen superior. Las pacientes refieren plenitud gástrica, dispepsia, saciedad precoz, o distensión, como resultado de una presión abdominal incrementada por la ascitis o por compromiso del epiplon.

Hasta en un 68% de las ocasiones, las pacientes consultan por sus síntomas a un médico generalista antes que a un ginecólogo^[12] y el 70% de las pacientes son diagnosticadas en estadios avanzados. La media de tiempo que transcurre desde el inicio de la clínica hasta el diagnóstico es de 3 a 4 meses^[13]. La exploración física y las técnicas de imagen son los primeros gestos necesarios para orientar el diagnóstico.

La ecografía es la primera prueba de imagen utilizada en la mayoría de pacientes con masa anexial y ha demostrado tener una alta sensibilidad para detectar malignidad. El valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) de la ecografía se cifra en un 90,3% y 73,4%, con un incremento del 92,6% y 93,7% para el doppler color respectivamente.^[14]

Cuando la ecografía pélvica sugiera malignidad, debe explorarse la totalidad del abdomen buscando cualquier otro signo de malignidad como ascitis, evidencia de enfermedad peritoneal, nódulos o grandes masas como la afectación del epiplon en la enfermedad avanzada, metástasis hepáticas, obstrucción renal o ganglios aumentados.

Como prueba de imagen de elección se recomienda la tomografía axial computerizada (TAC) abarcando tórax, abdomen y pelvis. Los estudios de tomografía computada en paci-

entes con diferentes tumores primarios han reportado sensibilidad de 41 a 79% y especificidad de hasta 100%^[15].

La RM a pesar de tener una mejor capacidad diagnóstica en la pelvis tiene una menor sensibilidad a la hora de valorar el resto de la cavidad abdominal^[16,17]. Por último la tomografía por emisión de positrones (PET-TAC) tiene su mayor interés como técnica de imagen en el diagnóstico de enfermedad a distancia fuera de la cavidad abdominal y en la localización de recurrencias.^[18,19]

Analíticamente, interesa conocer los niveles del marcador tumoral CA-125, glicoproteína producida por diferentes estructuras como los mesotelios (pleura, peritoneo y pericardio) y los tejidos derivados del epitelio mülleriano como la trompa de Falopio y endocervix. El CA-125 no es un marcador específico tumoral, pues sólo detecta entre un 50-60% de las pacientes en estadios iniciales. En los estadios avanzados del cáncer de ovario la tasa de pacientes que presentan una elevación del marcador CA 125 llega a ser hasta del 94% en estadio IV. La negatividad del CA 125 no excluye la presencia de la enfermedad, pero su especificidad llega a ser del 99%.^[20,21] El CA 125 presenta limitaciones por su inespecificidad tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de las pacientes. La disminución del CA 125 durante el tratamiento con QTNA ha sido un factor pronóstico independiente para la supervivencia de las pacientes con estadios avanzados de cáncer seroso de ovario^[22].

El tratamiento del cáncer de ovario se fundamenta en 2 pilares:

- La cirugía
- La quimioterapia

1.1. Cirugía

1.1.1.- Cirugía de citorreducción primaria

La cirugía es el pilar del tratamiento del cáncer epitelial de ovario avanzado. Se conoce que la citorreducción primaria, consiguiendo la resección completa de la enfermedad macroscópica, está asociado a un incremento significativo en la supervivencia global (SG) y período libre de enfermedad (PFS).^[23]

Todos los consensos y guías clínicas afirman que la extirpación completa de la enfermedad macroscópica, consiguiendo resto tumoral ausente tras la cirugía primaria, es el factor pronóstico independiente más importante en las mujeres intervenidas de carcinoma de ovario estadio avanzado, con lo que tiene que ser nuestro objetivo quirúrgico en todas aquellas pacientes que puedan tolerar el procedimiento.

La cirugía citorreductora o de debulking se define como el conjunto de maniobras quirúrgicas cuyo objetivo es la exéresis total de la enfermedad macroscópica. Este hecho conlleva una mejora teórica debido a:

- 1.- La resección de grandes masas necróticas facilita la llegada de QT a tumores de pequeño tamaño mejor vascularizados, evitando la presencia de santuarios
- 2.- Resección de hipotéticos clones resistentes a los platinos, con lo que la resistencia inicial al platino es mucho menor
- 3.- Pequeños implantes microscópicos tiene mayor quimiosensibilidad por su elevada tasa de crecimiento, dado que la fracción de crecimiento disminuye al incrementar el tamaño tumoral

4.- La exéresis de la enfermedad mejorará el estado nutricional y competencia inmunológica de la paciente.

Se conoce un impacto negativo sobre la SG en nuestras pacientes cuando en cirugía primaria se deja resto tumoral tras la cirugía. De entre el gran nivel de evidencia que existe, cabe destacar el estudio fase III publicado por *Du Bois*^[24], con inclusión de 3.126 pacientes la supervivencia global en citorreducción completa de 99,1 meses, que descendía a 36,2 meses cuando se dejaba resto tumoral entre 1-10 mm y de 29,6 meses cuando se dejaba tumor > 1cm.

Con lo que se reafirma que el **objetivo** de citorreducción primaria es la resección completa de toda la enfermedad presente. Ratificado por el 5º Consenso de GCIG publicado en 2017, en el que se exige tal y como también es recomendado por ESGO, que en todo informe quirúrgico de paciente intervenida de cáncer de ovario se describa el resultado quirúrgico: si existe o no resto tumoral, y si está presente, su tamaño y localización, clasificando la cirugía en:

- CIRUGÍA COMPLETA: ausencia de resto tumoral
- CIRUGÍA INCOMPLETA: presencia de resto tumoral

De cara a inclusión en ensayos clínicos, GCIG recomienda seguir usando la terminología:

- CIRUGÍA COMPLETA: ausencia de resto tumoral
- CIRUGÍA OPTIMA: presencia de resto tumoral <1cm
- CIRUGÍA SUBÓPTIMA: presencia de resto tumoral ≥ 1cm.

Pero no debe llevarnos a error el término OPTIMA, como equivalente a satisfactoria, dado que el objetivo de la cirugía no es resto tumoral <1 cm, si no, conseguir resecciones completas, con resto tumoral macroscópico ausente (cirugía completa).

La terminología en relación a resultado R0, R1 y R2 (tabla 5) debe ser usada con precaución, dado que es una clasificación histológica del resultado quirúrgico validada en otros tumores.

Tabla 5 : Términos de anatomía patológica en relación con el resultado quirúrgico (American Joint Committee on Cancer):

Rx	Resto tumoral no puede ser valorado
R0	Ausencia de resto tumoral
R1	Resto tumoral microscópico
R2	Resto tumoral microscópico

El abordaje quirúrgico conlleva la realización de una laparotomía media xifopúbica, para la correcta valoración del hemiabdomen superior, dado que más del 40% de las pacientes presentarán afectación supramesocólica. Es totalmente inaceptable la realización de una incisión Pfannenstiel.

Se debe visualizar y explorar la cavidad abdominal, valorando los denominados **puntos de no retorno** (Tabla 6), lugares de afectación que van a impedir la resección completa de la enfermedad, con lo que, si existe afectación, no se continuará con la cirugía al considerarse quirúrgicamente no resecable (por ejemplo: afectación gástrica importante, afectación de cuerpo de páncreas, afectación irresecable del hilio hepático, retracción del meso intestinal).

Tabla 6. Puntos de no retorno

IRRESECABILIDAD (CIRUGÍA NO FACTIBLE)	
Invasión de la raíz mesentérica	Enfermedad visceral extrabdominal irresecable
Metástasis múltiples hepáticas	Carcinomatosis masiva de la serosa intestinal
Afectación masiva hilio hepático	Afectación gástrica intramural
Afectación cabeza y cuerpo páncreas	

Deben ser explorados con precaución todos los compartimentos supramesocólicos, valorando ambos diafragmas, superficie hepática, espacio de Morrison, superficie gástrica, transcavidad de los epiplones, bazo, pedículo hepático y omento menor. De la misma forma, debe ser explorado con detalle todo el paquete intestinal desde ángulo de Treitz hasta ciego. La retracción del meso intestinal o afectación masiva de serosa intestinal es criterio de irresecabilidad. Para poder acceder a todas estos lugares y tener una valoración optima de la enfermedades es de vital importancia conocer las maniobras de movilización de todo el paquete intestinal.

Wright et al. en 2011^[25] revisaron un total de 28.651 pacientes sometidas a cirugía primaria por cáncer de ovario avanzado, y catalogaron como procedimientos radicales la realización de: esplenectomía, resección intestino delgado, resección recto-sigma, otros tipos de colectomía, resección diafragmática, resección hepática y vesical, denominándose procedimientos extendidos, dado que conllevan mayor morbilidad

A pesar de la mejora en los cuidados perioperatorios, inducción anestésica y estancias en unidades de cuidados intensivos postoperatorios, la citorreducción primaria por cáncer de ovario avanzado presenta una tasa de mortalidad perioperatoria de hasta el 3,7%, debido principalmente a la agresividad quirúrgica (derivada de número de procedimientos radicales realizados) y complicaciones tromboembólicas. En pacientes mayores de 80 años, esta tasa se eleva al 11,7%.

Está descrita^[26] una elevación de la morbilidad en relación a número de procedimientos radicales realizados en una misma cirugía, siendo predictores de mayor tasa de complicaciones postquirúrgicas, la edad de la paciente (>65 años), albúmina preoperatoria (albúmina ≤ 3.0 g/dL), valoración American Society of Anesthesiologist (ASA ≥ 3) y complejidad quirúrgica (derivada de la carga tumoral y procedimientos radicales). Desafortunadamente no existen scores validados para la correcta identificación preoperatoria del riesgo quirúrgico y complicaciones médicas en el postoperatorio en pacientes sometidas a citorreducción primaria.

Se debe tener siempre presente, que la paciente debe ser capaz de tolerar el procedimiento (Tabla 7). Si en su valoración preoperatoria, existen dudas de tolerancia, la paciente deberá ir a QTNA seguida de cirugía de intervalo(CI)

Tabla 7. Criterios de inoperabilidad.

INOPERABILIDAD SITUACIÓN DE LA PACIENTE	
Edad avanzada	Estado nutricional
Tromboembolismo pulmonar reciente	Comorbilidades
ECOG mayor o igual a 2	

1.2 Cirugía de intervalo

Entendemos como cirugía de intervalo (CI) en cáncer de ovario aquella que se realiza con el objetivo de conseguir una citorreducción óptima después de la administración de quimioterapia neoadyuvante en aquellas pacientes que inicialmente no han sido seleccionadas para cirugía, cualquiera que sea la causa.

Tradicionalmente la cirugía citorreductora inicial, propuesta por Meigs en 1934^[27], ha sido considerada como clave y asociada a un beneficio de supervivencia. Sin embargo, dos estudios randomizados, el EORTC 55971 y el CHORUS trial^[23,28] ambos comparando de forma directa cirugía inicial frente a quimioterapia neoadyuvante (QTNA), han venido a cuestionar esta creencia histórica, reportando resultados similares en cuanto a supervivencia libre de enfermedad y en supervivencia global. En cualquier caso, y cualquiera de las opciones que se escoja, la intención de la cirugía debe ser conseguir tras la misma ausencia de enfermedad visible o un mínimo residuo tumoral.

Estos dos estudios randomizados han suscitado grandes controversias pero han hecho que la tasa de utilización de la QTNA haya ido incrementándose^[29]. Uno de los argumentos utilizados en contra de estos estudios es la ausencia de selección de pacientes para uno y otro grupo, lo que lleva a la inclusión de pacientes con alta y baja carga tumoral en el mismo grupo, es decir intervenir pacientes con muy bajas posibilidades de citorreducción con escaso beneficio de supervivencia y alta tasa de complicaciones, junto con pacientes con baja carga tumoral susceptibles de cirugía óptima y beneficio de supervivencia con baja tasa de complicaciones.

El objetivo final de ambos abordajes debe de ser conseguir la ausencia de enfermedad residual visible al terminar el procedimiento. Para esto es absolutamente necesario personalizar el tratamiento de forma que cada paciente reciba el mejor tratamiento posible según su estado y carga tumoral para conseguir el mayor beneficio en cuanto a la supervivencia y calidad de vida. La selección de pacientes se hace en base a tres variables fundamentales: la primera hace referencia al estado basal de la paciente (ECOG), la segunda a la biología del tumor (fundamentalmente la carga y distribución de la enfermedad) y la tercera a las capacidades y posibilidades del cirujano y centro donde es tratada la paciente:

A -Estado basal de la paciente

Los datos de que disponemos sugieren que pacientes por > 75 años y con mal estado nutricional y basal son mejores candidatas a QTNA. *Aletti et al. en 2011*^[26] publicaron un estudio retrospectivo en el que encontraron que la edad, el ASA, la presencia de ascitis y la albúmina < 3.5 g/dl, eran variables que aumentaban la posibilidad de complicaciones tempranas y tardías, retrasan o impedía el inicio de la QTA y aumentaban la duración de la hospitalización. Estas son pacientes con baja posibilidad de tolerar una cirugía extensa de citorreducción las que pueden beneficiarse de una QTNA.

B - Biología del tumor (carga y distribución de la enfermedad)

Tras la publicación de los resultados del estudio EORTC 55971^[23] que estableció la quimioterapia y la cirugía de intervalo (QTNA-CI) como una alternativa a la citorreducción primaria (CRP) seguida de quimioterapia adyuvante (QTA) hubo un cambio en el enfoque terapéutico, que suscitó una enorme controversia, pero fue adoptada por muchos centros y ginecólogos^[30,31]. Uno de los aspectos más controvertidos, es, si el hecho de la no inferioridad de la QTNA podría aplicarse a todas las pacientes y la selección de las mismas para uno u otro tratamiento podría hacerse antes de llevar a la paciente al quirófano, dado el hecho de que las pacientes incluidas en este estudio tenían una gran carga tumoral en relación con lo que encontramos de forma habitual. Esto tiene una influencia directa sobre las posibilidades de conseguir una citorreducción óptima o completa.^[32-35]

Se han utilizado numerosos modelos de predicción que incorporan variables radiológicas y serológicas, pero su uso no se ha universalizado y se han convertido en predictores propios de cada centro, adecuados a su experiencia y posibilidades.^[36-44]

Otro aspecto controvertido es qué localización de la enfermedad puede ser considerada como irresecable. Hace unos años la consideración de irresecabilidad se extendía a aquellos casos con afectación del abdomen superior, pero el adiestramiento quirúrgico sobre estas zonas ha hecho cambiar esta idea.

A pesar de no haber acuerdo universal parece existir uniformidad en considerar irresecable la afectación masiva del hilio hepático, tronco celiaco o mesentérica superior, afectación miliar en serosa de intestino delgado que requiera una extirpación amplia del mismo con posibilidad de un síndrome de intestino corto, y afectación importante de raíz del mesenterio o mesenterio retráctil, o metástasis viscerales en hígado o cabeza o cuerpo de páncreas.

En cuanto a la biología del tumor conocemos que hay tumores que debido a determinados cambios genéticos o moleculares son particularmente quimiorresistentes o con menor posibilidad de respuesta (por ejemplo tumores serosos de bajo grado o mucinosos). También se han visto diferencias en PFS en pacientes BRCA negativas en las que se realiza cirugía inicial frente al mismo grupo cuando se administra QTNA, a favor del grupo de cirugía.

C - Posibilidades del centro/Pericia del cirujano

No cabe duda que la cirugía del cáncer de ovario es una cirugía compleja que requiere en muchas ocasiones una preparación pre e intraoperatoria especial, con participación multidisciplinar y con personal sanitario entrenado y con enorme experiencia. Esto no es siempre posible en todos los centros.^[45]

Sabemos que la posibilidad de conseguir una citorreducción óptima o completa, y por tanto una mayor supervivencia, es mayor cuando el tratamiento es realizado por un ginecólogo oncólogo con experiencia. Esta posibilidad también es mayor cuando el ginecólogo oncólogo trabaja en un centro donde estos procedimientos se realizan de forma frecuente.

D - Papel de la laparoscopia

En los últimos años la laparoscopia diagnóstica se ha ido introduciendo cada vez más en el arsenal terapéutico del cáncer ginecológico. En algunos tipos de cáncer y estadios iniciales (cérnix y endometrio) se considera como el estándar de tratamiento. Sin embargo, en el cáncer de ovario su utilización está sujeta a una mayor controversia.

En cáncer de ovario avanzado aceptamos su utilización como procedimiento diagnóstico y útil para seleccionar pacientes candidatas a CRP o a QTNA, sobre todo en aquellos casos que exista duda acerca de las posibilidades de realizar una citorreducción completa^[46,47,48] (Tabla 8)

ÍNDICE Productivo Laparoscópico (ÍNDICE de Fagotti)^[46]

Este modelo establece una puntuación de 0 (ausente) y 2 (presente)

Tabla 8. ÍNDICE de Fagotti.

LOCALIZACIÓN Y DISTRIBUCIÓN TUMORAL	PUNTUACIÓN LPS = 2	PUNTUACIÓN LPS = 0
Carcinomatosis peritoneal	Afectación masiva peritoneal no respetable con distribución miliar	Carcinomatosis con afectación de área respetable con peritonectomía
Enfermedad diafragmática	Carcinomatosis diafragmática extensa o nódulos confluyentes	Enfermedad aislada
Enfermedad en meso intestinal	Infiltración nodular amplia o presencia de retracción de meso que impida la movilización de varios segmentos intestinales	Pequeños nódulos en meso, potencialmente resecables con coagulación
enfermedad en omento	Extensión más allá de la curvatura mayor del estómago	Limitada afectación omental
Infiltración intestinal	Carcinomatosis miliar en la zona de unión con meso. La resección intestinal es requerida	No resección intestinal requerida y no carcinomatosis miliar en la zona de unión con meso
Infiltración gástrica	Claramente infiltración pared gástrica	No existe
Metástasis hepáticas	Cualquier lesión tumoral en superficie	No lesiones tumorales en superficie

Puntuaciones totales ≥ 8 presentan una especificidad del 100 % de no conseguir la resección completa de la enfermedad, con lo que se evitan laparotomías innecesarias.

Se han publicado scores laparoscópicos validados de forma multicéntrica para este fin. En el caso de que la paciente no sea seleccionada para una citorreducción inicial la laparoscopia es útil para realizar biopsias y conseguir un estudio histológico y genético-molecular completo.



De la misma manera la laparoscopia podría ser útil para la valoración de la respuesta a QT y selección de pacientes para cirugía de intervalo o una segunda línea de QT.

Muchas de las pacientes que son seleccionadas para QTNA experimentan una importante regresión de la enfermedad, incluso con respuestas clínicas completas. Existen estudios que sugieren que la cirugía mínimamente invasiva es factible y segura en pacientes con aparente respuesta clínica completa tras QTNA, realizada por equipos con experiencia quirúrgica en laparoscopia avanzada. En estos casos la laparoscopia presentaría la ventaja adicional de una mejor recuperación y un menor tiempo para reiniciar y completar la QT. Se trata de estudios con un escaso número de pacientes y no randomizados, sobre pacientes muy seleccionadas por lo que habrá que esperar para tener una evidencia científica y establecer el valor real de la laparoscopia en este tipo de cirugía y sobre que pacientes tendría mayor aplicabilidad.

1.3. Cirugía de la recaída

El papel de la cirugía citorreductora secundaria en el cáncer de ovario es limitada a un grupo de pacientes^[49,50], pero beneficiosa para esta selección de casos. *Bristow et al. en 2017*^[51], tras su meta-análisis sobre el papel de la cirugía secundaria, concluyó que realizar un máximo esfuerzo quirúrgico para lograr la citorreducción completa obtiene beneficios en términos de supervivencia y periodo libre de enfermedad. Por cada incremento del 10% de cirugía completa se aumenta en más de 3 meses la supervivencia. En este sentido, se esperan los resultados definitivos de los estudios internacionales DESKTOP III y GOG 213.^[51,52]

Seleccionar a la mejor candidata para la cirugía citorreductora secundaria es fundamental^[53-59] para el éxito de la cirugía, que al igual que en la cirugía primaria, el principal objetivo es conseguir un residuo tumoral nulo al final de la intervención.

Para la selección de una candidata a la cirugía se han evaluado diversos factores: la edad, el estado vital, el tumor residual obtenido en la cirugía primaria, el valor de CA 125, la cantidad de ascitis, la carcinomatosis, el estadio FIGO y grado histológico, la sensibilidad al platino y la localización de la recidiva. A lo largo de los años y en particular de esta última década, se han buscado modelos de predicción para la selección de las candidatas para la citorreducción secundaria. El Modelo AGO-DESKTOP^[53,54] del grupo alemán es un esquema maduro, y acaban de publicar los datos de su estudio randomizado AGO-DESKTOP III.^[51,60,61] (Tabla 9)

Tabla 9. Modelos de predicción AGO-DESKTOP

MODELO AGO-DESKTOP	AGO POSITIVO	AGO NEGATIVO
Tumor residual en la primera cirugía (o estadio FIGO)	TR 0 cm Estadio I-II	TR distinto de 0 cm
Ascitis	<500 ml	>500 ml
Estado Vital ECOG	0	> 0

AGO positivo (TR = 0 cm, ascitis ≤ 500 mL y estado vital 0): la tasa de resección completa es factible en el 76 %. TR: tumor residual. El resultado de la predicción de reseccabilidad

completa para este grupo de pacientes es del 79%. Sólo aquellas pacientes que presentan una puntuación AGO-positiva obtienen una mejoría del periodo libre de enfermedad y periodo libre de platino, que oscila entre 5.6 y 7.1 meses respectivamente.

1.4 Quimioterapia

El pilar del tratamiento en los estadios avanzados (FIGO III-IV) es la cirugía seguida de la administración de quimioterapia (QT) basada en platino y taxanos. A pesar del tratamiento primario, hasta el 80% de las pacientes presentarán recaída de la enfermedad.^[62,63]

Existen diferentes opciones disponibles en el tratamiento de primera línea del cáncer de ovario avanzado: la QT convencional, la QT intraperitoneal (QTIP) y la QT combinada con antiangiogénicos^[64,65]. El tratamiento estándar en los estadios avanzados, tras la cirugía es la combinación de carboplatino (AUC 5-6) y paclitaxel (175 mg/m²) cada 3 semanas por 6 ciclos. La QT IP ha mostrado su superioridad en PFS y SG frente a la QT IV en las pacientes con estadios III, cirugía óptima y resto tumoral ≤ 1cm., aunque en la actualidad ha sido desplazada como estándar con la aparición de los tratamientos anti-angiogénicos (bevacizumab). La toxicidad más importante relacionada es la hipertensión. Y las complicaciones en la cicatrización(fístulas)

Empleando toda la estrategia terapéutica descrita anteriormente, hoy en día, podemos esperar una supervivencia media de mas de 40 meses (*GOG 0182, ICON 5*) pero consiguiendo una citorreducción quirúrgica completa la supervivencia asciende a más de 80 meses^[66,67]

Incluso en la serie descrita por *D.Armstrong* en su ensayo *GOG 192* con tratamiento con QTIP ha descrito supervivencias de 110 meses siempre que se consiguiese un R0. Todo ello implica la importancia de la consecución de una citorreducción completa con máximo esfuerzo quirúrgico. En su revisión *Chiva et al. en 2015*^[68] da también importancia a la cirugía con resultado optimo pero no completo, con enfermedad residual de menso de 1cm, (R< 1cm). Y aunque la diferencia en meses de supervivencia pudiese alcanzar los 30 meses entre el R0 y el R1 si es relevante el impacto positivo de 10 meses entre el R1 Y el R2(> 1cm).

Aunque la supervivencia del cancer de ovario epitelial (COE) en los últimos 30 años ha ido mejorando de forma paulatina gracias a los avances en la quimioterapia, está más que demostrado, que la cirugía con intención de citorreducción completa, definitivamente aumenta la supervivencia aunque depende del entrenamiento quirúrgico y de otras variables biológicas relacionadas con el tumor y las características de la paciente.

2.- Exenteración posterior modificada

Dentro de la citorreducción podemos considerar 4 momentos críticos para la obtención de una cirugía de R0 (completa): la pelvis, el retroperitoneo, el hemiabdomen superior y el abdomen medio. De todos ellos es probablemente la pelvis la localización donde más asequible es la consecución de este objetivo. Aunque por años, la pelvis congelada ha sido un factor limitante en la obtención de la cirugía de R0, hoy en día, con el conocimiento anatómico de la pelvis, el entrenamiento quirúrgico del cirujano, y el desarrollo de nuevos instrumentos quirúrgicos esta situación ha dejado de ser un factor limitante. *Chi et al., en 2009*^[69] reconoce 3 grandes periodos en al evolución del paradigma quirúrgico en el cáncer de ovario: La cirugía estándar (1987-1994), la cirugía colorrectal (1996-1999) y la cirugía en el abdomen superior (2001-2004). Esta técnica fue originalmente descrita por *Hudson*^[70] en 1968 evitando la resección intestinal con la intención de disminuir la morbilidad de una



cirugía rectal y evitar una colostomía, actitud propia de la época. Posteriormente se añadió la resección del recto-sigma en bloque con el útero consiguiendo una efectividad muy alta hasta nuestros días.

Una de sus características a diferencia de la clásica exenteración ginecológica es que se realiza una exenteración supraelevadora dejando una posibilidad de continencia anal, una vez reconstruido el tracto digestivo, ya que la resección del recto se suele realizar habitualmente a una distancia de 6-8 cm del margen anal, lo que implica la conservación del aparato esfinteriano.

La tasa de resecciones intestinales pélvicas a lo largo de la bibliografía es muy variable siendo aproximadamente del 30% en centros dedicados al cáncer de ovario, aunque hay grupos que superan esta cifra aproximándose a un 50 %. En el Hospital Universitario y Politécnico la Fe la tasa de resección intestinal en forma de EPM por cáncer de ovario avanzado es 28% (datos no publicados).

Para conseguir una cirugía de R0 en la pelvis se recomienda obtener en bloque el peritoneo parietal, pélvico, el peritoneo de la plica vesical, el recto-sigma con el útero y ovarios así como todo el peritoneo del ligamento ancho y de la reflexión sacra. Estará indicado siempre y cuando apreciemos una sospecha por exploración física, radiológica o bien durante la exploración quirúrgica, cuando se aprecien implantes en la serosa del recto-sigma u obliteración del Douglas, y por supuesto ante los hallazgos de una pelvis congelada.^[71]

Ocasionalmente el tumor puede infiltrar la pared de la pelvis; en estas circunstancias se puede realizar una EPM con resección lateral de la pared pélvica^[72]. Más que interesante, puede realizarse una EPM con preservación nerviosa.^[73]

La exenteración pélvica posterior modificada es un método altamente efectivo para lograr una citorreducción óptima en casos de cáncer de ovario avanzado con infiltración directa del recto^[74], no retrasa el comienzo de la quimioterapia complementaria. Sin embargo, es necesario tener en cuenta la morbilidad relacionada con la cirugía^[75]. Representa una técnica extremadamente invasiva, por todo ello es necesario establecer un plan quirúrgico y debe de personalizarse la atención perioperatoria para abordar las condiciones médicas y quirúrgicas individuales de cada paciente^[76].

Previo a la cirugía, todas las pacientes se evaluaron por el servicio de Anestesia. El día previo al ingreso las pacientes fueron manejadas con una preparación mecánica anterógrada con citrafllet. (Picosulfato sódico, óxido de magnesio ligero, ácido cítrico anhidro) 4 sobres (17,6 gr) en 1 litro de agua, ingiriendo 200-250 ml cada 10-15 minutos. Así mismo se les administra una dieta líquida sin residuo el día anterior y un enema casen de limpieza (dihidrogenofosfato de sodio anhidro/hidrogenofosfato de sodio anhidro) una hora antes de la cirugía. Los 3 días previos al ingreso, la paciente se le aconseja realizar una dieta pobre en residuos. De forma sistemática, se marcó a todas las pacientes el sitio hipotético de un estoma derecho e izquierdo por la estomatoterapeuta.

Como profilaxis antibiótica se prescribió en la inducción anestésica 2 gr de amoxi-clavulánico (dosis única preoperatoria), repitiendo dosis si la cirugía supera las 4h de intervención, añadiendo metronidazol 1 gr iv. En caso de alergias a beta lactámicos se empleó fosfomicina 4 g iv. Finalmente como profilaxis tromboembólica el día de antes de la inter-

vención y durante 20 días tras la intervención se administró con heparina de bajo peso molecular (fraxiparina de 40 sc/d). Finalmente, la posición de la paciente la de litotomía dorsal modificada, drenando con un catéter vesical tipo Foley la vejiga urinaria.

Técnica quirúrgica

Tras realizar una incisión xifopúbica, se disecciona la hoja posterior del músculo recto del abdomen junto al peritoneo parietal (arco de Douglas) hacia el espacio de Retzius de forma ventral y hacia el músculo posas iliaco de forma lateral, identificando el ligamento redondo de forma retroperitoneal.

Una vez realizada esta disección, se incide el peritoneo y se coloca el separador abdominal elegido. La disección extraperitoneal se continúa hasta alcanzar los vasos iliacos externos y el infundíbulo pélvico.

La división del ligamento redondo permitirá movilizar con la tracción del extremo correspondiente la pieza quirúrgica. Una vez dividido, se desarrollan las fosas laterales paravesical y pararectal. Esta disección se realiza de forma roma, poniendo al descubierto el parametrio y los vasos iliacos internos. Una de las características de esta técnica es la devascularización paso a paso de la pelvis, ligando/sellando los vasos ováricos y las arterias uterinas. Una vez ligados estos vasos, ambos extremos mediales del ligamento redondo son pinzados con dos pinzas tipo clamp, y la vejiga urinaria es llenada con aproximadamente 200 cc de agua estéril.

El borde del peritoneo próximo a la cúpula vesical se sujeta con dos pinzas tipo Foster para conseguir la disección de la vejiga. Con bisturí eléctrico, la pared de la vejiga es separada (su llenado facilita esta disección) del peritoneo, obteniendo en bloque todo el peritoneo pélvico anterior.

La identificación del uraco, así como de las arterias umbilicales obliteradas facilita sobremanera esta disección. Finalmente, una pinza con gasas compactas se coloca en la vagina y se tensiona cefálicamente, disecando el resto de la vejiga de la misma manera que se hace en una histerectomía abdominal, dejando todo el colgajo peritoneal sujeto al útero. Los pilares vesicales son disecados hacia el espacio de Yabuki de la misma manera que en una histerectomía radical.

Una vez la pelvis anterior está finalizada, el peritoneo parietal izquierdo por encima de la escotadura pélvica, próximo a la gotiera parietocólica, es seccionado hacia el relieve de la arteria mesentérica inferior. El ayudante sujeta el colon sigmoide, tensionándolo. El uréter izquierdo es movilizado a lo largo de la hoja interna del ligamento ancho hacia el túnel del uréter. Previamente, el espacio de Okabayashi es desarrollado, identificando el nervio hipogástrico. El peritoneo es entonces seccionado en dirección a la arteria mesentérica inferior, prolongando la incisión al sigma, en el sitio escogido libre de enfermedad miliar. La misma maniobra es realizada en el lado contralateral, disecando el uréter. Una vez el colon es movilizado medialmente, el mesenterio distal es disecado y ligado/sellado introduciendo una grapadora lineal intestinal (GIA), seccionando la luz intestinal.

Posteriormente el mesenterio es completamente disecado, ligando los vasos sigmoideos/hemorroidales superiores, o bien directamente la arteria mesentérica inferior, dependiendo de la extensión de la resección. El espacio presacro se desarrolla caudalmente de forma

roma, ayudado por el electrocauterio, siempre dejando el plexo hipogástrico en la pared del sacro. Una vez se alcanza el suelo pélvico, la dirección de la disección cambia, más horizontal intentando sobrepasar el nivel del saco de Douglas. Este espacio avascular es desarrollado lateral y caudalmente, dejando como referencia quirúrgica ambos haces de los nervios hipogástricos.

Ambos parametrios son seccionados siendo el límite la vena uterina profunda con la intención de preservar las raíces parasimpáticas. Una vez el espacio de Okabayashi se desarrolla, el nervio hipogástrico se individualiza desde las aletas sacras. Así mismo, el túnel del uréter se desarrolla, dejándolo libre del útero al movilizarlo lateralmente una vez la hoja anterior de la parte caudal del ligamento vesicouterino es seccionado.

Una vez la pieza quirúrgica esta fija solo por la vagina y por el recto, la pared anterior de la vagina se abre ayudado por una torunda en la vagina empujada por el ayudante mediante el bisturí eléctrico. Se continúa la circuncisión de la vagina hacia la cara posterior. Se secciona la cara posterior de la vagina, la fascia rectovaginal se disecciona hasta alcanzar la pared del recto por debajo del receso peritoneal del saco de Douglas. Con electrobisturí el resto de conexiones grasas y conectivas del mesorecto son seccionadas hasta la misma pared rectal. Una vez confirmada la hemostasia, el rectosigma y la masa tumoral con útero se extirpa en bloque, con una grapadora intestinal curva (CONTOUR® Curved Cutter Stapler CS40G, Ethicon, Johnson and Johnson) que se acopla al hueso pélvico, sin dejar enfermedad alguna en la pelvis.

Considerando la reconstrucción del tubo digestivo, el extremo proximal del intestino debe alcanzar el muñón rectal sin tensión para conseguir una anastomosis termino-terminal segura. Si no fuese así, el peritoneo parietocólico se debe seccionar cefálicamente hasta el ángulo esplénico, consiguiendo siempre su liberación. Finalmente, la siguiente maniobra, si fuese necesario, sería la ligadura de la arteria mesentérica inferior en su origen y la ligadura de la vena mesentérica inferior a nivel del ángulo de Treitz.

La sutura mecánica del sigma proximal se escinde, entrando en la luz intestinal, y el yunque de una grapadora endorrectal circular EEA-31, se introduce, cerrando la pared intestinal con una sutura monofilamento en bolsa de tabaco. El vástago del yunque se introduce en la punta extraída de la endograpadora, que perfora el muñón rectal, a ser posible en el centro de la línea de grapas. Tras aproximar las dos piezas (yunque y endograpadora), la anastomosis mecánica se completa, realizando un test de estanqueidad para demostrar la integridad de la misma. Finalmente se deja un drenaje en la pelvis en la cara posterior de la sutura, retirándolo según criterio clínico. Una vez la cirugía de citorreducción se ha completado, la paciente pasa a la unidad de reanimación.

Dejamos una nutrición parenteral vía central o periférica, analgesia peridural, durante 48-72h .

3. Anastomosis intestinales en la cirugía rectosigmoidea

Tras una cirugía exéretica del intestino caben dos posibilidades: dar continuidad al tubo digestivo o realizar un estoma derivativo. El primer gesto es lo habitual, lo que imprime un incremento sustancial en la calidad de vida de las pacientes. Esta

construcción intestinal puede ser confeccionada de forma manual o con dispositivos mecánicos. Estos últimos fueron descritos por primera vez en 1980, usando la técnica del doble grapado, la cual permite grapar y seccionar los tejidos para realizar la anastomosis mecánica. Con la mejora de la tecnología y la estandarización de la técnica, hoy en día la confección de una anastomosis mecánica, tiene los mismos resultados que la anastomosis manual en la cirugía colorectal, como así se demuestra en un meta-análisis reciente, donde no existen diferencias en cuanto a mortalidad, tasa de fugas, estenosis o hemorragias.^[77]

La resección colorrectal extendida en bloque es un procedimiento frecuente durante la cirugía de la neoplasia ginecológica primaria o recurrente. En el contexto de una exenteración pélvica posterior supraelevadora^[78], la realización de una anastomosis colorrectal puede ser un reto para el cirujano como alternativa a la operación de Hartmann, con riesgo de fuga anastomótica, relacionado fundamentalmente con la altura de la anastomosis y la existencia de aplicación previa de radioterapia. La limitación de espacio que supone la pelvis y la necesidad de movilizar parte del colon descendente bien vascularizado para crear una anastomosis sin tensión, hacen que la realización de estas anastomosis sea un proceso técnico complejo. El factor cirujano es una variable pronóstica independiente^[79] y, por tanto, la colaboración del cirujano colorrectal con el ginecólogo es muy importante para reducir la morbilidad anastomótica, fundamentalmente la aparición de fugas anastomóticas (FA)^[80]. Este es uno de los parámetros que evidencian la necesidad de trabajar con grupos multidisciplinarios en este tipo de cirugía compleja^[81,82].

3.1. Técnica quirúrgica

A continuación se describen los detalles técnicos y los consejos esenciales para realizar la anastomosis colorrectal baja, con la técnica conocida como «doble grapado», de forma eficaz, minimizando el riesgo de fuga anastomótica. Los pasos más significativos se explican a continuación.

A- Ligadura del pedículo vascular y vascularización de la anastomosis

1. Para la resección de recto-sigma, los autores recomiendan la ligadura «alta» de la arteria mesentérica inferior (AMI), en su raíz a la salida de la aorta abdominal, y la ligadura de la vena mesentérica inferior (VMI) en dos tiempos, inicialmente a la altura de la AMI y posteriormente de forma proximal a nivel del cuerpo del páncreas, preservando la vena cólica izquierda para mantener un retorno venoso adecuado.
2. En el cáncer de recto, no existen diferencias significativas entre la ligadura «alta» o «baja» de la AMI en cuanto a la recurrencia de la enfermedad a nivel ganglionar ni en lo que respecta a la tasa de fuga anastomótica (*Figura 3*). Sin embargo, el procedimiento descrito de ligaduras vasculares facilitará la movilización del colon descendente y el descenso del ángulo esplénico, y facilitará la creación de una anastomosis sin tensión, irrigada a través de las arcadas marginales procedentes de la rama izquierda de la cólica media. Antes de realizar la anastomosis, es básico comprobar que existe un flujo de sangre adecuado en el cabo cólico que se va a anastomosar.

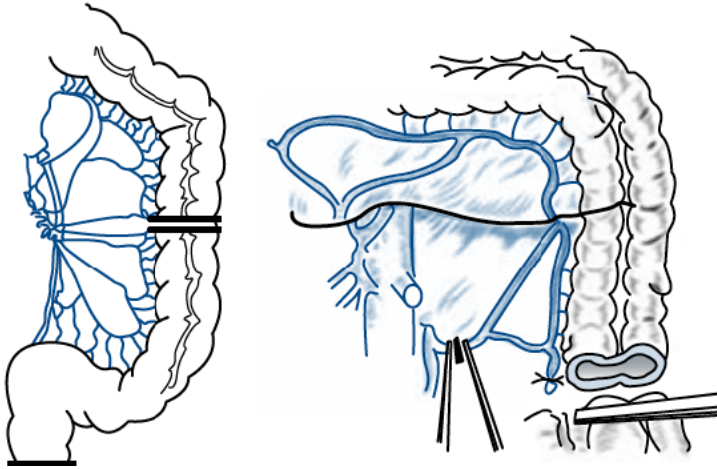


Figura 3

Ligadura vascular de la arteria mesentérica inferior (a su salida de la aorta) y de la vena mesentérica inferior

B- Longitud adecuada del colon y tensión de la anastomosis

1. En la EPM supraelevadora, la resección anterior del recto y sigma puede efectuarse con la escisión total o subtotal del mesorrecto (ETM o ESTM). Es importante obtener una longitud cólica adecuada, para asegurar la ausencia de tensión mediante la movilización completa del ángulo esplénico, la ligadura de la arteria mesentérica inferior en su origen y la vena mesentérica inferior en el borde inferior del páncreas, como ya se ha explicado anteriormente.
2. En algunas ocasiones, si la resección del colon ha sido más extensa y el colon no llega sin tensión, el descenso del colon transverso puede realizarse por el lado derecho por la ruta retroileal, a través de un ojal realizado en el mesenterio (Fig.4) . Generalmente, esta técnica requiere la movilización del colon transverso proximal, liberando completamente los ligamentos gastrocólicos de la transcavidad de los epiplones. La ventana debe ser lo suficientemente grande como para acomodar el colon sin causar estrangulación del mesenterio.
3. Una vez asegurado el flujo sanguíneo adecuado en el colon preanastomótico, la anastomosis se puede crear del modo habitual. Sin embargo, excepcionalmente, cuando se ha resecado una porción significativa del colon transverso, esta ruta retroileal no permite una llegada del colon sin tensión a la pelvis. En esta situación, se puede utilizar la técnica de Deloyers, que consiste en la movilización completa del resto del colon derecho, de la reflexión hepática y el retroperitoneo, la ligadura de los vasos cólicos medios y la rotación en sentido antihorario del colon restante, únicamente irrigado por los vasos ileocólicos.
4. Cuando todas estas maniobras no permiten una anastomosis colorrectal libre de tensión y con un aporte de sangre adecuado, se debe valorar la realización de una anastomosis ileorrectal, si el muñón rectal tiene una longitud mínima de unos 10 cm y una

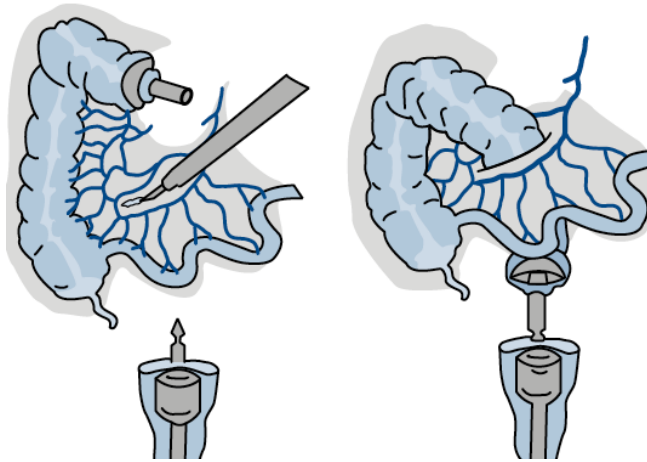


Figura 4
 Descenso del colon transverso por ruta retroileal a través de un ojal realizado en el mesenterio.

distensibilidad adecuada y sin defecto previo en la función de los esfínteres, o bien la realización de una colostomía terminal con cierre del muñón rectal (Hartmann).

C- Dispositivos y técnica de la anastomosis

1. La resección se completa con la sección rectal. Habitualmente, se secciona con un instrumento de sección-sutura transversal; actualmente los habituales son: TA, Contour o los utilizados en cirugía mínimamente invasiva. Antes de la sección, es útil aplicar un torniquete oclusor (que hace las veces de clamp) para lavar el muñón rectal con solución citolítica (habitualmente, povidona yodada al 10 %) y evitar así que las células exfoliadas en la luz intestinal sean causa de recidiva tumoral en la línea de sutura (Figura 5)

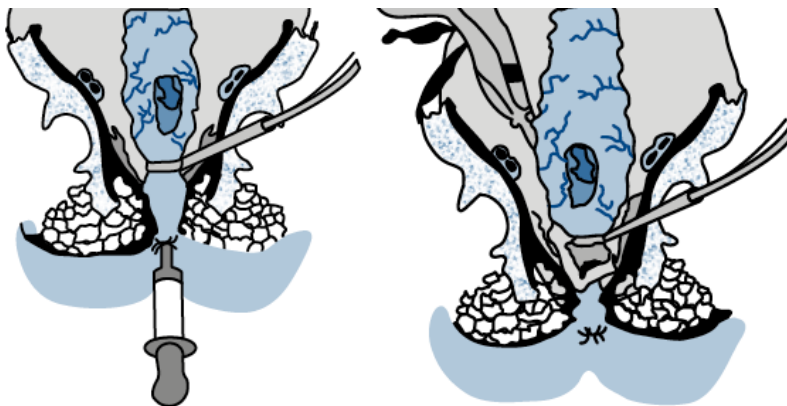


Figura 5
 Lavado del muñón rectal con solución citolítica

2. La vagina debe asegurarse fuera de peligro durante la sección rectal y la construcción anastomótica, visualizándola y confirmando que está libre de la línea de grapas del instrumento EEA (End-to-End Anastomosis). Uno de los métodos más simples para mejorar la visualización en la disección y la anastomosis colorrectal consiste en que el ayudante, colocado entre las piernas de la paciente, coloque una gasa montada, de forma que resalte al cirujano la visión de cúpula vaginal.
3. El yunque separado de la grapadora se aloja en el colon proximal mediante una sutura en jareta o en «bolsa de tabaco» con monofilamento de 2-0, con puntos de espesor completo de la pared del colon. Además, es importante asegurar que no haya exceso de grasa mesentérica interpuesto en la línea de grapas. Este aspecto también debe observarse en la línea de grapas del muñón rectal, pero manteniendo el equilibrio para no devascularizar en exceso.
4. La anastomosis habitual se realiza por vía transanal con la grapadora circular EEA, de diámetro opcional de 28 mm, 31 mm o 33 mm, según el calibre del colon anastomótico. Cuando la introducción de la grapadora a través del ano es difícil, puede ser necesario dar unos puntos en el anodermo que separen las vertientes y faciliten la entrada del cabezal.
5. El dispositivo EEA lo introduce en el muñón grapado el ayudante que está fuera del campo estéril, con el pincho retraído, a través del canal anal y el recto. Durante todo este proceso, es esencial la comunicación entre el cirujano abdominal y el ayudante para evitar accidentes y posible yatrogenia.
6. A continuación, la grapadora se avanza hasta la línea transversal de grapas del muñón rectal. El cirujano abdominal debe confirmar que la grapadora se encuentra al final del muñón rectal antes de ordenar al asistente que accione la salida del vástago con el pincho del EEA, que debe ser lo más cercano al punto medio de la sutura transversal.
7. En este momento, se ensambla el yunque en el vástago que asoma, comprobando la ausencia de torsión en el eje del colon, y se procede a aproximar colon y recto para la sutura automática (Fig. 84-4). Mientras se va realizando el cierre, se debe asegurar la aposición perfecta de los cabos, sin interposición de grasa mesentérica o de la vagina, lo que tendría como consecuencia catastrófica la posterior fístula anastomótico-vaginal. La grapadora indica el margen óptimo a elegir del grado de cierre de la grapa. Las grapas atraviesan el tejido y adoptan forma de «B» al contacto con el yunque. Para que esta «B» sea correcta, es muy importante observar el tiempo de compresión-adaptación de los tejidos alrededor de unos 20 segundos antes de liberar el seguro, accionar el mecanismo de disparo y seccionar con lacuchilla el tejido interno incluido en la sutura. (Figura 6)

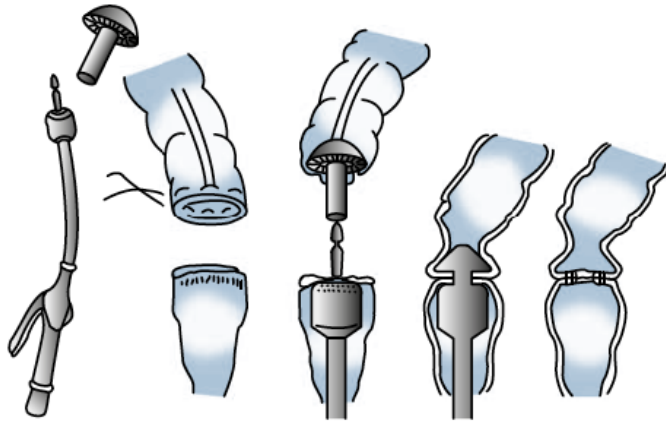


Figura 6:

Anastomosis mecánica donde se procede a unir el yunque del cabo anastomótico proximal, o cólico, y la punta de la grapadora del extremodistal.

8. A continuación, se abre la grapadora girando la rueda del mango en sentido antihorario «cuatro medias vueltas», se separan los extremos del instrumento y se libera así la anastomosis. La retirada del instrumento debe efectuarse con maniobras suaves de mínima rotación en ambos sentidos, para evitar lesionar la anastomosis realizada.
9. Una vez extraído el instrumento del ano, es necesario evaluar la integridad de los dos anillos anastomóticos o donut. Si forman un anillo completo, indica que la anastomosis es correcta. Además, es necesario comprobar el hermetismo y, para ello, el método habitual es la distensión neumática cuidadosa transanal de la anastomosis con solución salina. La presencia de un donut incompleto o la existencia de una fuga aérea es un signo inequívoco de un defecto técnico que se debe corregir. En estos casos, lo más seguro para la paciente es rehacer de nuevo la anastomosis. (Tomado de "Ginecología Oncológica. Manual práctico. Editorial panamericana)

3.2.- Fisiopatología de la cicatrización de la anastomosis

El proceso de cicatrización de la anastomosis sigue las mismas fases catabólica, anabólica y de maduración definitiva del colágeno que en el resto del organismo. *Bosmans et al. en 2015*^[83] concluyen que la cicatrización de las anastomosis intestinales debe dejar de considerarse como un proceso similar a la cicatrización cutánea. Además futuros estudios deberán de abordar el proceso de cicatrización anastomótica en términos de histología y de marcadores tisulares. Así mismo se debate el establecer y aclarar el papel que juegan los siguientes factores: qué capa es la más importante en el proceso de cicatrización anastomótica, la cicatrización intestinal y cutánea si son procesos similares o diferentes, que papel juegan las bacterias intestinales en la FA y por ultimo que marcadores subrogados aportan información para valorar la salud de una anastomosis.

La capa submucosa, gracias a su riqueza en fibras de colágeno, es la determinante en el proceso de cicatrización de las anastomosis del tubo digestivo, sobre todo a partir del cuarto y hasta el séptimo día, en los cuales la cantidad de colágeno aumenta de forma logarítmica. El aporte de oxígeno es fundamental para la correcta cicatrización, ya que es

un requisito indispensable para la hidroxilación de la lisina y la prolina durante la síntesis del colágeno. El volumen sanguíneo, la función cardiopulmonar y la perfusión tisular local son los mecanismos fisiológicos que regulan el aporte de oxígeno a los extremos anastomóticos, por lo que en situaciones de bajo flujo por hipovolemia, sepsis o insuficiencia cardiaca, la cicatrización puede verse alterada al reducirse la presión tisular de oxígeno, contribuyendo a la FA^[84,85] Al igual que en el resto del organismo, en el tubo digestivo existen mecanismos de autorregulación intrínsecos, por los que se mantiene el aporte de oxígeno local gracias a una redistribución del flujo sanguíneo en la pared del intestino en situaciones de disminución de la presión de perfusión basal^[86]. Gracias a estos mecanismos se han descrito distintos métodos que intentan predecir la alteración de la perfusión midiendo la oxigenación-perfusión local de forma perioperatoria en las anastomosis intestinales, con el objetivo de diagnosticar de forma precoz una potencial FA. Entre ellos cabe destacar:

- 1— **Oximetría/capnometría de superficie:** método indirecto para medir la perfusión local de un órgano, donde se considera que el valor de la pO₂ idealmente debe de superar el 50%^[87]
- 2— **Ultrasonografía Doppler:** método utilizado para la valoración intraoperatoria del flujo parietal digestivo^[88]. Aunque muy sensible es poco específico, pero de alguna manera intenta demostrar que la reducción de flujo a nivel de los bordes de la anastomosis se asocia al aumento de FA.^[88]
- 3— **Espectroscopia :** método de elevada sensibilidad y especificidad. ha demostrado ser más fiable que la ultrasonografía doppler en la predicción experimental de FA^[89].
- 4— **Tonometría:** método de medición indirecto del pH intramucoso del tubo digestivo que proporciona una medida cuantitativa del grado de oxigenación de la mucosa intestinal. Sus mediciones se basan en el hecho de que en caso de hipoperfusión se produce una acumulación de dióxido de carbono a nivel mucoso y acidosis. Es una de las técnicas con mayor aceptación para determinar la perfusión gastrointestinal^[90].
- 5— **Verde Indocianina:** Se considera que un flujo sanguíneo adecuado es uno de los factores más críticos para obtener una anastomosis viable y saludable. La aplicación de imágenes de fluorescencia verde de indocianina (ICG-FI) en cirugía colorrectal puede potencialmente disminuir la incidencia de fugas anastomóticas mediante la evaluación del flujo sanguíneo. Durante los últimos años, varios estudios han respaldado ICG-FI como complemento para estudiar la anastomosis en cirugía colorrectal y así poder disminuir las tasas de fuga.

Pese a los múltiples trabajos que existen para la valoración de la circulación en la pared intestinal, no existe un método que reúna las condiciones ideales para su valoración. Es necesario realizar más investigaciones para determinar los valores límites de oxigenación y flujo indicativos de complicaciones isquémicas^[91,92]



3.3. Fuga anastomótica: concepto

La FA es una complicación catastrófica de la cirugía colorrectal, el espectro de severidad clínica es muy amplio desde una mera colección a un cuadro séptico que lleva a la muerte al paciente. Las FA aumentan las tasas de reintervención, de recurrencia local, y a pesar de su gravedad y secuelas existe muy poca evidencia a propósito de los factores de riesgo y el correcto manejo perioperatorio.

Con el fin de homogeneizar las distintas definiciones de FA que se podían encontrar en la literatura y poder realizar comparaciones objetivas, "The United Kingdom Surgical Infection Study Group (SISG)", en 1991, definió el término de FA como el escape de contenido luminal de la unión quirúrgica entre dos vísceras huecas. El contenido luminal podría emerger a través de la herida o de un drenaje intraabdominal, o coleccionarse causando fiebre, absceso, septicemia, trastornos metabólicos y/o fallo multiorgánico. También definían el término de fuga subclínica como el escape del contenido luminal desde la zona de la anastomosis hasta un área localizada vecina detectada sólo mediante pruebas complementarias de imagen en ausencia de signos y síntomas clínicos^[93].

Pese a este intento de homogeneización del término "fuga anastomótica", *Bruce et al.*, en 2001,^[94] tras una revisión sistemática, demostraron que no existía una definición universalmente aceptada en la literatura, con distintos signos y síntomas utilizados para la evaluación de las mismas y con la realización, en la mayoría de los trabajos, de pruebas de imagen con contraste hidrosoluble para su confirmación, de forma rutinaria o ante la sospecha de la misma. Por todo ello, proponen una nueva clasificación basada en la SISG y en la literatura revisada que incluye los siguientes términos:

- **Fuga anastomótica "radiológica"**: detectada únicamente en estudios radiológicos realizados de forma rutinaria, sin signos y síntomas clínicos. No requiere cambio en el tratamiento.
- **Fuga anastomótica "clínica menor"**: debe ser confirmada radiológicamente y presenta secreción intestinal o purulenta a través de la herida o de los drenajes intrabdominales, fiebre >38°C, leucocitosis >10000/L o absceso. No requiere cambio en el tratamiento ni reintervención, pero prolonga la estancia hospitalaria.
- **Fuga anastomótica "clínica mayor"**: debe ser confirmada radiológicamente. Presenta los mismos signos y síntomas que la menor, pero el grado de disrupción de la anastomosis y sus consecuencias clínicas requieren cambio en el tratamiento médico y/o reintervención.

La definición propuesta por *Bruce et al.* incluye las fístulas anastomóticas detectadas dentro de los primeros 30 días postoperatorios. Sin embargo, existen trabajos que demuestran la existencia de fugas anastomóticas más tardías, por lo que el seguimiento debería prolongarse^[95].

En el año 2010, *Rahbari et al.* en 2010^[96] publican una clasificación en función del grado de FA tras resección anterior de recto. Proponen la definición de FA como la presencia de un defecto de la integridad de la pared intestinal a nivel de la anastomosis colorrectal que lleva a la comunicación entre el compartimento intraluminal y el extraluminal. Dividen las fugas anastomóticas en función de su impacto en el tratamiento en tres grupos:

- A) **Fuga anastomótica que no requiere intervención terapéutica activa**: Corresponde a la descrita previamente como fuga radiológica, ya que la mayoría de las veces es

detectada en pruebas de imagen rutinarias ante la ausencia de síntomas clínicos o alteraciones analíticas.

- B) **Fuga anastomótica que requiere intervención terapéutica activa sin relaparotomía:** Los pacientes precisan antibioterapia y/o colocación de drenaje percutáneo radiológico o transanal. Clínicamente se presentan con distress respiratorio leve-moderado, dolor abdominal y pélvico, distensión y posible salida de material purulento por el drenaje, la herida, vía rectal o vaginal. Cursa con leucocitosis y elevación de la PCR. La fuga suele evidenciarse radiológicamente tras instilación de contraste intrarrectal. La estancia hospitalaria es mayor y existe riesgo de reingreso por aparición de Síntomas tardíos.
- C) **Fuga anastomótica que requiere relaparotomía.** Existen signos clínicos y analíticos de peritonitis generalizada. El drenaje es de aspecto purulento o fecal.

Aunque algunos pacientes pueden ser tratados con ileostomía de derivación con/sin reanastomosis o refuerzo de la línea de sutura, la mayoría de los pacientes requerirán la resección de la anastomosis previa y la realización de una colostomía terminal, incluidos los pacientes tratados previamente con estoma derivativo.

Dindo et al. en 2004^[97] proponen una clasificación de 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. Sólo 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.

Así podríamos observar que las FA pueden tener un impacto en la clasificación Clavien-Dindo de 1 a 5.

3.4. Incidencia e importancia de la fuga anastomótica

El fracaso en la cicatrización de la anastomosis colorrectal, que ocasiona la FA, puede ser de distinto grado y con distintas complicaciones, llegando a alcanzar cifras de mortalidad que oscilan según las series entre el 5-37%^[98-102] siendo la peritonitis y el shock séptico las causas principales de este desenlace. Los pacientes con FA clínicamente sintomáticos pueden precisar una o más reintervenciones quirúrgicas y, con frecuencia, necesitan la

admisión en la unidad de cuidados intensivos, así como estancias muy prolongadas en el hospital. Todo ello genera un elevadísimo coste sanitario^[103]. Además, la presencia de FA tiene un impacto pronóstico negativo en el cáncer colorectal y en el cáncer de ovario avanzado, tanto en la recidiva local como en la supervivencia global^[104-105]

La incidencia de FA varía ampliamente en la literatura dependiendo entre otros factores de la patología específica de la cirugía. Así la gran mayoría de estudios como es lógico muestran tasas de FA por cirugías de causa digestiva.

Mori et al. en 2013^[106] al publicaron su experiencia sobre 168 pacientes con resección anterior de recto y excisión mesorrectal total. En sus datos recogen una incidencia de FA del 11,96%. *Gullà et al.* en 2011^[107] publican una serie de 55 pacientes recogidos entre enero del 2008 y enero del 2009, diagnosticados de cáncer de recto y tratados con resección anterior laparotómica y confección de un estoma. Describen una tasa de FA del 4,4%, en línea con los datos reportados en la literatura.

En los últimos 10 años, la incidencia de FA a nivel colorrectal se sitúa entre el 2-14%^[108-109]. La variabilidad entre cirujanos, la naturaleza retrospectiva de la mayoría de los estudios, la disparidad de criterios y definición de la FA, así como la inclusión de anastomosis de colon y recto de forma simultánea, incluyendo distintas patologías como cáncer, enfermedad inflamatoria o enfermedad diverticular justifican el amplio rango de la incidencia descrita. Considerando el cáncer de ovario las tasas de FA varían entre 1,2 y 9 %^[110,111]. Así, recientemente *Lago et al.* en 2019^[112] publican en un estudio multicéntrico una tasa global de FA del 6,6 % de FA para pacientes con cáncer de ovario avanzado a quienes se les practica una EPM; de nueve centros incluidos en este estudio el rango de FA varía de 1,7 a 12,5 %.

3.5. Factores de riesgo de fuga anastomótica

Debido a las importantes consecuencias que la FA presenta para el paciente en términos de morbimortalidad, existen numerosos trabajos que intentan encontrar factores de riesgo independientes de desarrollar FA con el fin de prevenir o diagnosticar precozmente su presencia^[113,114]. Por el gran número de variables relacionadas con la FA descritas en los distintos trabajos, resulta muy útil la clasificación de los distintos factores de riesgo que *Kingham et al.* en 2009 realizan en dos grupos: preoperatorios e intraoperatorios^[115].

Como factores de riesgo preoperatorios de FA, la mayoría descritos para la patología colorrectal, han sido considerados 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, la presencia de divertículos en el colon y el estado nutricional del paciente.

La edad ha sido descrita como factor de riesgo de FA en distintos trabajos. *Jung et al.* publicaron en 2008 una serie de 1391 pacientes operados por cáncer de recto en la que la edad (>75) fue factor de riesgo independiente (OR 2,4)^[116].

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^[117].

La obesidad ha sido descrita como otro posible factor de riesgo de FA. La presencia de un mesenterio corto y grueso, así como la mayor dificultad para confeccionar el cabo proximal de la anastomosis en pacientes obesos, han sido las razones por las que algunos estudios han relacionado la obesidad con la FA^[118]. Sin embargo, existen otros trabajos donde esa relación no existe.

Otro de los factores de riesgo pre-operatorios descrito es el estado nutricional deficitario. *Sudin et al. en 2008*,^[119] 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. *Lancu et al. en 2008*, han descrito unos niveles preoperatorios de hemoglobina < 9,4 g/dl como factor de riesgo de FA junto con niveles de proteínas séricas 5,5 g/dL en un estudio retrospectivo que incluye 993 pacientes^[120].

Los pacientes clasificados como riesgo anestésico ASA III-IV-V presentan mayor probabilidad de desarrollar FA, probablemente debido a la confluencia de distintas comorbilidades como diabetes, hipertensión u otras enfermedades cardiovasculares que afectan la buena perfusión sanguínea local de la anastomosis y alteran la cicatrización. *Buchs et al. en el 2008* describen en su serie publicada en 2008 un riesgo de FA 2,5 veces superior en pacientes ASA \geq 3 ($p<0,001$) (OR 2,53)^[122].

Por otro lado, existe evidencia de que el consumo de tabaco y alcohol, debido a la isquemia producida por la lesión microvascular, aumentan el riesgo de FA^[123].

La radioterapia preoperatoria, administrada en pacientes con cáncer de recto, es otro de los factores sobre los que existen dudas en cuanto a su relación con la FA. Por un lado, *Alves et al.* encuentran a la radioterapia preoperatoria factor de riesgo de FA, mientras que estudios más recientes, no encuentran relación entre ambas^[124]. *Matthiessen et al.*, en 2004, realizan un análisis sobre 432 pacientes intervenidos por cáncer de recto en el que la anastomosis a menos de 6 cm del margen anal, la radioterapia preoperatoria y el sexo fueron factores de riesgo independientes de FA en el análisis multivariante^[125].

Con el uso de nuevos quimioterápicos, como el bevacizumab, han aparecido perforaciones intestinales por la isquemia secundaria que producen este tipo de fármacos^[126-127]. Debido a este efecto secundario, el tiempo de espera entre la finalización del tratamiento y la cirugía se recomienda que sea de 60 días^[128-129]. *Kim et al.*, en 2010^[130] 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 ($p=0,02$)^[130].

Otros tratamientos más frecuentes, como los esteroides orales, también se han relacionado con la FA, ya que por su mecanismo de acción podrían retrasar la cicatrización. *Konishi et al. en 2006*^[131], 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 (OR 8,7). En la misma línea, *Golub et al. en 1997* ya habían encontrado relación entre el uso de esteroides orales y la FA.

Una consideración aparte merece la preparación mecánica intestinal, la cual ha sido usada tradicionalmente con la intención de mejorar el estatus bacteriano de la luz intestinal, así como para favorecer maniobras intraoperatorias como puede ser la endoscopia o las suturas mecánicas. Sin embargo el ensayo randomizado GRECCAR III demostró un dismi-

nución global en complicaciones sépticas pero sin diferencias en la tasa de FA por lo que no se considera esencial en la cirugía colorrectal.

Dentro de los factores intraoperatorios debemos considerar la técnica quirúrgica, los procedimientos asociados, el tiempo quirúrgico y la pérdida sanguínea.

Los pilares básicos a la hora de confeccionar una anastomosis^[132] son que ésta esté libre de tensión, tenga una buena vascularización a nivel de los bordes quirúrgicos y una correcta técnica de sutura, evitando una contaminación del campo quirúrgico. Al finalizar la anastomosis tenemos que comprobar la integridad de la misma, mediante un test de estanqueidad. Así mismo en casos de suturas mecánicas, deberemos de comprobar la integridad de los rodets anastomóticos.

Uno de los factores de riesgo de FA intraoperatorios descritos en la literatura es la duración de la intervención. *Suding et al.en 2008*⁽¹¹⁹⁾ en un análisis prospectivo de 672 pacientes describen el incremento en 60 minutos en la duración de la cirugía como un factor de riesgo (OR 1,6; $p=0,06$), pero sólo en el análisis univariante. Recientemente, *Telem et al. en 2010*,^[133] en un estudio de casos-controles en el que compara 90 pacientes con FA frente a 180 pacientes sin complicaciones, describe la duración de la intervención \geq a 200 minutos como factor de riesgo de FA (OR 3,4).

Otros factores intraoperatorios relacionados con la FA son la pérdida sanguínea y la necesidad de transfusión perioperatoria^[134], la resección asociada de otros órganos^[135], la contaminación intraoperatoria por contaminación fecal, la isquemia tisular en la zona de la anastomosis^[136] y, en el caso de la cirugía del cáncer de recto, la menor distancia de la anastomosis al margen anal.

Otros factores a tener en cuenta es que no existen diferencias respecto a los porcentajes de FA entre la cirugía abierta o laparoscópica^[137], las anastomosis mecánicas o manuales o el efecto beneficioso en la profilaxis de FA con el empleo de drenajes en las anastomosis intraperitoneales^[132].

Todos estos factores de riesgo han sido recogido por *Mori et al.en 2013*,^[106] describiendo los siguientes:

Tabla 10: Factores de riesgo de fuga anastomótica. (MORI Et al.: GHOST ILEOSTOMY RECTAL CÁNCER RESECTION)

FACTORES DE RIESGO DE FUGA ANASTOMÓTICA		
Enfermedad cardiaca grave	Malnutrición	Corticoides durante largo tiempo
Obesidad (BMI \geq 30 kg/m)	Oclusión intestinal	Contaminacion y complicaciones intraoperatorias
Test neumático positivo	Rodetes incompletos	Sospecha de tension o isquemia en la anastomosis

Otro posible factor de riesgo no relacionado ni con el paciente ni con los problemas durante la cirugía, es el factor cirujano. Estudios antiguos describen una enorme variabilidad en las cifras de FA entre los distintos cirujanos que oscilaban entre el 0-30%^[138]. Estudios más recientes, como el de *Hyman et al.en 2008*^[139] señalan una variabilidad menor, del 1,6-9,9%, en la incidencia de FA entre los distintos cirujanos. *Biondo et al.en 2011*,^[140] 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%; $p=0,01$). *García-Granero et al. en 2017*^[79] publicaron un estudio sobre el papel del cirujano como factor de riesgo independiente en la incidencia de FA tras la la anastomosis colorrectal de doble grapado.

Lago et al. en 2019^[112], ya hablando de anastomosis en cirugía de cáncer de ovario, encontraron las siguientes variables independientes en su estudio multicéntrico con 457 pacientes recogidas.: edad en el momento de la cirugía, los niveles de seroalbúmina, 1 o más resecciones de intestino delgado, la anastomosis manual, y la distancia de la anastomosis al margen anal.

Esto es lógico en el escenario del cáncer de ovario avanzado ya que la inmensa mayoría de las pacientes presentan cuadros ascíticos, estados malnutricionales, con bajos nivel de seroalbúmina. Esto implica indirectamente un impacto positivo de las nuevas clínicas de recuperación modal, donde se procura incrementar los niveles proteicos de los pacientes de forma preoperatoria.^[141]

Sin embargo llama la atención en este mismo trabajo que ni la transfusión intraoperatoria ni el tiempo quirúrgico ni la QTNA fuesen factores de riesgo para la FA.

3.6. Métodos diagnósticos de fuga anastomótica

3.6.1. Clínica

El diagnóstico rápido de FA es esencial para un manejo efectivo. Un retraso en el diagnóstico de FA se asocia con peores resultados^[100]. Los clínicos deben por lo tanto, estar alerta a los signos tempranos y sutiles de FA, incluidos los signos inespecíficos especialmente taquicardia, oliguria y tendencia a la hipotensión^[142-144]

La aparición de un íleo post-quirúrgico debe conducir a una evaluación del paciente para descartar una posible fuga anastomótica, así como el sangrado rectal o paso de mucosidad sanguinolenta por recto. En aquellos pacientes en los que hay una desviación del patrón esperado de recuperación postoperatoria, la evaluación del mismo, de forma repetida y frecuente por un clínico experimentado y el análisis cuidadoso y exhaustivo en la observación sigue siendo el medio más valioso y confiable para establecer un diagnóstico precoz de FA. Puede ser difícil para cualquier cirujano permanecer completamente objetivo cuando se considera la posibilidad de una FA que ha creado uno mismo.^[145]

3.6.2. Biomarcadores de fuga anastomótica.

Existe otra posibilidad de diagnóstico precoz de FA basada en la determinación de biomarcadores. El término biomarcador es definido como aquel que se puede medir de forma objetiva y que sea indicador de un proceso fisiológico, patológico o de respuesta farmacológica a una intervención terapéutica^[146]. Un biomarcador objetivo de laboratorio ayudaría a disminuir el intervalo entre el inicio del proceso y el diagnóstico clínico de la FA y por tanto a su diagnóstico precoz. La respuesta del organismo a la infección se produce a través de la activación de complejos mecanismos inmunológicos y la aparición de numerosos mediadores inflamatorios, por lo que se ha propuesto que algunos de estos mediadores podrían ser utilizados como marcadores de la presencia de infección y de su severidad.

La identificación de un marcador biológico que pueda predecir la complicación infecciosa, especialmente la FA, antes de que se desarrollen signos clínicos evidentes presentaría ventajas significativas en el manejo de las pacientes. Por una parte, permitiría identificar de forma precoz aquellas pacientes con alta probabilidad de presentar una complicación mayor, adelantando la realización de las pruebas diagnósticas, tales como el TC abdominal, así como las medidas terapéuticas pertinentes; y por otro lado, permitiría identificar aquellas pacientes con bajo riesgo de presentar una complicación mayor facilitando la promoción de una recuperación post-quirúrgica acelerada y su alta precoz, dentro de los programas de rehabilitación multimodal propios del centro.

1- Proteína C reactiva

La proteína C reactiva (PCR) es un marcador biológico que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación. A nivel fisiológico participa en la inmunidad innata activando el sistema del complemento y la fagocitosis realizada por los macrófagos. Al instaurarse el proceso inflamatorio, la PCR aumenta su concentración plasmática dentro de las primeras 6 horas y alcanza el pico máximo dentro de las 24-72 horas, tras el cual disminuye rápidamente al resolverse el proceso inflamatorio^[147]. La PCR es, sin embargo, un marcador inespecífico que puede verse aumentado ante cualquier alteración que provoque respuesta inflamatoria, no solamente en procesos infecciosos. Otros factores que pueden aumentar los niveles de PCR son la obesidad, el tabaquismo, la artrosis, la edad elevada, quemaduras, alteraciones emocionales y del ciclo menstrual^[148].

Respecto a la cirugía, se ha descrito un incremento de PCR tras la cirugía en todos los pacientes, que declina entre el 2º y 3º día postoperatorio en aquellos pacientes que no presentan complicaciones postoperatorias, mientras que se incrementa en los pacientes con complicaciones infecciosas. En el *metaanálisis de Nunes (2011)*^[149] se determinó una sensibilidad del 85% para detección de complicación mediante la PCR y una especificidad media del 86%, con un área bajo la curva ROC de 0,906. El metaanálisis concluye que la PCR presenta alto valor en el diagnóstico y el pronóstico de infección postquirúrgica. Sin embargo, el artículo no hace referencia específicamente a complicaciones intraabdominales. Tampoco menciona la FA como complicación mayor, ni considera la influencia de una neoplasia activa en los valores de PCR.

En los últimos años, ha sido sugerida la utilidad de la PCR para detectar precozmente complicaciones infecciosas postoperatorias en cirugía rectal y, más específicamente, como un indicador precoz de FA. *Matthiessen et al. en 2008*^[150] y *Woeste et al. en 2010*^[151] concluyen que la elevación temprana de la concentración de PCR y su mantenimiento tras la cirugía colorrectal es un indicador de FA y que su monitorización tras la cirugía permite un diagnóstico precoz de la misma. *Almeida et al. en 2012*^[152] aportan un punto de corte para la PCR de 140 mg/L en el tercer día postoperatorio con una sensibilidad del 78% y una especificidad del 86%. Otros autores como *Singh et al. en 2014*^[153] y *García-Granero et al. en 2013*^[154] dan valores de corte de 150 mg / L.

Recientemente, *García-Granero et al. en 2013* han publicado un método fiable y fácilmente reproducible en la práctica clínica habitual para diagnosticar de forma precoz la fuga anastomótica con el empleo de biomarcadores, en concreto la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT). Para ello llevaron a cabo un estudio prospectivo con 205 pacientes a los que se les realizó una anastomosis colorrectal de forma programada^[154]. Las fugas anastomóticas fueron divididas en menores o mayores según la necesidad de tratamiento

médico o tratamiento invasivo, con drenaje percutáneo o reintervención. Tras medir los niveles de PCT y PCR durante los primeros cinco días postoperatorios, concluyen que tanto la PCT como la PCR son marcadores fiables de predicción precoz de FA mayor en cirugía colorrectal, presentado una mayor exactitud la PCT. Los valores elevados de PCT y PCR los días postoperatorios 3º, 4º y 5º son indicadores de probable FA y obligarían a una atenta evaluación del paciente antes del alta. La normalidad de la concentración plasmática en estos días postoperatorios descartarían el diagnóstico de FA mayor y facilitarían el alta hospitalaria precoz con mayor seguridad. Los niveles de PCT en el quinto día postoperatorio por encima de 0,31 ng/ml presentan una sensibilidad del 100%, una especificidad del 72%, un valor predictivo negativo del 100% y un valor predictivo positivo del 17% para predecir una fuga anastomótica mayor.

En el caso concreto del cáncer epitelial de ovario, el ambiente proinflamatorio ha sido considerado clásicamente como una parte fundamental del proceso carcinogénico. La rotura del epitelio de superficie ovárico induciría una reacción inflamatoria local produciendo daño celular de forma crónica, proliferación y aumento potencial de padecer reparaciones aberrantes en el ADN, inactivación de genes supresores tumorales y, por lo tanto, un incremento en mutagénesis a nivel local^[155]. Paralelamente, enfermedades crónicas del tracto genital inferior en la mujer, tales como la endometriosis, el síndrome de ovario poliquístico o la enfermedad pélvica inflamatoria, han sido identificados como posibles factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de ovario. El valor predictivo negativo de una PCR normal en este contexto puede ser particularmente útil. En contraste, la leucocitosis parece ser menos fiable como marcador de FA.^[156]

2- Procalcitonina

La PCT en condiciones normales es sintetizada en pequeñas cantidades en las células C de la glándula tiroides y en células neuroendocrinas del pulmón. Su concentración plasmática en pacientes sanos es muy baja (0.01-0.05 ng/ml). Sin embargo, sus niveles en sangre se disparan en respuesta a estímulos pro-inflamatorios como las citoquinas y, en particular, a productos bacterianos como las endotoxinas. Su mecanismo de actuación no es del todo conocido, pero se sabe que juega un papel importante en la etiopatogenia de la sepsis,^[360] ya que presenta afinidad por los leucocitos y modula la producción de óxido nítrico por las células endoteliales.

En los últimos años, la procalcitonina ha sido utilizada en las unidades de cuidados intensivos para diagnosticar y monitorizar al paciente con sepsis. Respecto a la utilidad de la PCT en el manejo quirúrgico, *Takakura et al. en 2014*^[157] concluyen que la PCT es el marcador más fiable para diagnosticar sepsis tras cirugía por cáncer colorrectal.

Oberhofer et al. en 2012^[158] publicaron un estudio similar con 79 pacientes, mostrando valores predictivos similares en el tercer día postquirúrgico para PCR y en el segundo día postquirúrgico para PCT, siendo los mejores valores de corte 99,0 mg/L para PCR y 1,34 mg/L para PCT. *García-Granero et al. en 2013*^[154] reportaron un estudio en 250 pacientes, informando la mejor precisión para el diagnóstico de FA de la PCT con un valor en el quinto día postintervención de 0,86 (100% Sensibilidad, 72% de especificidad y 100% VPN) con un valor de corte de 0,31 ng/ml. En 2015, el grupo de *Zawadzki et al. en 2015*^[159] incluyeron a 55 pacientes con resección intestinal con mediciones de PCR y PCT preoperatoriamente y, durante el postoperatorio, a las 8 horas, al 1º y al 3º día. Ambas proteínas sufren un incremento durante el proceso postoperatorio. Al 3º día, el valor medio de la PCR fue de 114

mg/L en pacientes sin FA y de 321 mg/L en pacientes con diagnóstico de FA ($p=0'0001$), mientras que el valor medio de la PCT fue de 0.56 ng/mL en pacientes sin FA y de 10.4 ng/mL en pacientes con diagnóstico de FA ($p=0'017$). El análisis de las curvas ROC y AUC dio un punto de corte para la PCR de 245.64 mg/L (S 100%, E 98%) y para PCT de 3.83 mg/L (S 75%, E 100%). Con estos resultados, se propuso la inclusión de la medición de ambos marcadores en el tercer día postoperatorio para identificar aquellos pacientes con bajo riesgo de FA, de modo que pudieran ser dados de alta con seguridad aplicando el protocolo ERAS.

De forma similar, en el recientemente publicado estudio *PREDICS (Procalcitonin Reveals Early Dehiscence in Colorectal Surgery)* en que se valoraba la utilidad de la PCT en el diagnóstico precoz de FA tras cirugía colorrectal, valores bajos de PCT demostraron un buen VPN para FA, permitiendo un alta precoz. También indica que la asociación de PCT con PCR como marcadores de FA en quinto día postcirugía mejoraría la tasa de diagnóstico del mismo. No existe consenso respecto al punto de corte apropiado para PCT y PCR para predecir FA en cirugía colorrectal, existiendo también controversia respecto a la idoneidad de realizar la determinación al tercer o quinto día. En el estudio *PREDICS* los puntos de corte establecidos fueron 2,7 ng/ml para PCT y 16,9 mg/ml para PCR en el tercer día y de 2,3 ng/ml y 12,5 mg /ml en día 5 post intervención, con un VPN superior al 95% en todos los casos.

A pesar de la evidencia creciente de la utilidad de estos marcadores para el diagnóstico precoz de complicaciones postquirúrgicas mayores en pacientes sometidos a resección intestinal, no existe ningún estudio hasta la fecha que valore su uso en pacientes intervenidas por cáncer de ovario avanzado.

3.6.3. Pruebas de imagen

Las imágenes de diagnóstico no son esenciales cuando un paciente no se encuentra bien y tiene una fuga que es clínicamente evidente, las imágenes en estas circunstancias pueden provocar retrasos innecesarios en la gestión del problema. La sensibilidad de las pruebas comunes de imagen, como tomografía computarizada y el enema soluble en agua dependen del momento de las investigaciones, la calidad de la técnica utilizada y la habilidad y experiencia del radiólogo. La capacidad diagnóstica de la TC por sospecha de fuga del colon distal puede mejorarse con la adición de un contraste por vía rectal o intravenosa^[160]. El TAC multicorte no debe realizarse en presencia de inestabilidad hemodinámica, a menos que se pueda realizar una monitorización invasiva Bcontinua y el paciente este acompañado en todo momento por personal de cuidados intensivos que puede proporcionarle asistencia cardiorrespiratoria inmediata. El contraste intravenoso debe usarse con precaución (o evitarse) en presencia de deshidratación, hipotensión o fracaso renal aguda.

3.7. Sistemas de predicción de riesgo de fuga anastomótica

La gran cantidad de trabajos que existen en la literatura que evalúan la existencia de factores de riesgo de FA, junto con los datos contradictorios que existen al respecto, hacen muy difícil la evaluación del riesgo individual de cada paciente. El juicio clínico del cirujano es fundamental a la hora de evaluar el riesgo de cada paciente y tomar la decisión de proteger una anastomosis con un estoma derivativo. Pero *Karliczek et al. en 2009*^[161] analizaron la capacidad de predicción de FA del cirujano en un estudio que incluye 191 resecciones

intestinales con anastomosis colorrectal primaria y encontraron un índice de predicción de tan sólo el 7,1% para anastomosis >15 cm del margen anal y del 9,5% para anastomosis ≤15 cm del margen anal, concluyendo que el juicio clínico del cirujano tiene un valor predictivo bajo para diagnosticar una posible FA, con una sensibilidad del 62% y una especificidad del 52%.

Existen sistemas de puntuación del riesgo de morbilidad individual ampliamente validados tras cirugía colorrectal, como el propuesto por la *Cleveland Clinic Foundation Colorectal Cancer Model* (CCR Colorectal Cancer Model), el *ColoRectal-Physiological and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and morbidity* (CRPOSSUM) o el *American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program* (ACS NSQIP) *Colorectal Surgery Risk Calculator*.

Estos sistemas de puntuación han sido utilizados para realizar estimaciones ajustadas en cada paciente del riesgo de complicaciones en el postoperatorio y han sido utilizados para la planificación de posibles complicaciones y para el proceso del consentimiento informado. Sin embargo, no existen sistemas de puntuación que permitan predecir de forma preoperatoria el riesgo individual de un paciente de desarrollar FA. El único sistema publicado al respecto es el planteado por *Dekker et al. en 2011*^[162]. En este trabajo proponen un sistema de puntuación novedoso que permita, con la evidencia disponible al respecto, decidir cuándo crear o no un estoma de protección tras cirugía de cáncer de colon izquierdo en función del riesgo calculado individualmente para cada paciente. Tras una revisión exhaustiva de la evidencia científica al respecto, el sistema de puntuación incluye 11 variables balanceadas que incluyen factores de riesgo relativos al paciente y a la cirugía (edad, sexo, ASA, IMC, tabaquismo-alcohol-esteroides, neoadyuvancia, cirugía urgente, distancia de la anastomosis al margen anal, procedimientos adicionales, pérdidas sanguíneas y duración de la intervención). El posible valor obtenido oscilará entre 0-43. Utilizando modelos de regresión logística, este modelo podría ser utilizado para predecir la probabilidad de FA clínicamente significativa en un paciente determinado. Según los datos publicados, una puntuación de 11 correspondería a un riesgo calculado de FA del 3%. Pese a que muchas de las variables incluídas en este sistema de puntuación coinciden con las de las escalas de riesgo de morbilidad descritas, el sistema propuesto por *Dekker et al.* es el único que predice el riesgo de FA y el único que se podría utilizar intraoperatoriamente para la toma de decisiones. El beneficio de realizar una ileostomía en un paciente depende del riesgo potencial de desarrollar una FA. Cuanto mayor riesgo, mayor es el beneficio que aporta la ileostomía. *Dekker et al. en 2011* concluyen que la decisión de realizar o no un estoma surge del equilibrio entre el beneficio que aporta el estoma de protección al paciente, disminuyendo las secuelas de una FA, frente a la menor calidad de vida por la presencia de un estoma, sobre todo cuando no existe FA posterior, y la necesidad de una reintervención para el cierre del estoma, que tampoco está exenta de complicaciones. Como limitaciones de este estudio, el sistema de puntuación empleado es difícil de llevar a cabo y es fruto de una opinión de expertos más que de resultados obtenidos de un estudio clínico. Además, los resultados no han sido validados por otros grupos y carecen, por tanto, de validación externa. De todos modos, sistemas de puntuación similares al descrito por *Dekker et al.* son muy interesantes, (Tabla 11) ya que podrían ser el punto de partida, basado en la evidencia científica, que permita la toma de decisiones pre e intraoperatorias al calcular el riesgo individualizado de desarrollar una FA para cada paciente.



Tabla 11. ÍNDICE de Dekker.

AGE	SCORE
<60	0
60-69	1
70-79	2
>80	4
GENDER	
Male	1
Female	0
ASA	
I	0
II	1
III	3
IV	6
BMI	
19-24	0
25-30	1
>30/<19 oe weight loos(>5 kgr/6 mo	3
INTOXICATION	
No	0
Smoking (any)	1
Alcohol (>3U/d)	1
Steroids (present use, excluding inhalers)	4
NEOADYUVANT THERAPY	
No	0
Radiotherapy	1
Chemoradiatio	2
EMERGENCY SURGERY	
No	0
Bleeding	2
Obstruction	3
Perforation	4
DISTANCE OF ANASTOMOSIS TO ANAL VERGE (cm)	
>10	0
10-5	3
<5	6
ADDITIONAL PROCEDURES	
Yes	1
No	0
BLOOD LOSS	
<500	0
500-1000	1
1000-2000	3
>2000	6
DURATION OF OPERATION	
<2:00	0
2:00-2.59	1
3:00-3:59	2
>4:00	4

Lamentablemente la gran mayoría de scores predictores de FA no pueden aplicarse de forma perfecta al cáncer de ovario, desde el momento en que todas las pacientes son mujeres, y todas son cirugías programadas, y no están validados en esta patología.

Lago et al.en 2019⁽¹¹²⁾ diseñaron una APP para el cálculo de riesgo personalizado de FA, mediante una formula de regresión logística (<https://oaa.app.link/LrSzCkpZoT>) con la intención de calcular el riesgo de FA a priori.

3.8. Estomas

Muchos cirujanos recomiendan la realización de estomas de protección en pacientes con múltiples factores de riesgo de FA, aunque la realización de un estoma de protección se ha demostrado que no disminuye la incidencia de FA^[163], sí resulta útil a la hora de mitigar las consecuencias sépticas tras la aparición de la misma.

Se define la ostomía como la abertura al exterior que se practica en un órgano hueco como el intestino o entre dos de ellos. En concreto, la ileostomía es la comunicación de un segmento del íleon con el exterior (piel) y la colostomía es la comunicación de un segmento de colon con el exterior (piel). Si bien hay variadas razones para la confección de una ileostomía/colostomía, se pueden sistematizar sus indicaciones de la siguiente forma:

- 1.- Resección o falta del complejo esfinteriano anal.
- 2.- Cirugía resectiva colorrectal en la cual no es recomendable realizar una anastomosis.
- 3.- Cirugía resectiva colorrectal en la cual se puede realizar una anastomosis, pero debe ser protegida.
- 4.- Cirugía de urgencia para descomprimir una obstrucción a distal.
- 5.- Reducción del paso de contenido fecaloídeo por un segmento de colon o recto comprometido por una enfermedad.

Los estomas pueden ser temporales, es el caso de las ileostomías que se construyen para una protección de una anastomosis colorrectal, o permanentes, por ejemplo, las colostomías realizadas en las operaciones de resección abdominoperineal (Miles).

Por otro lado, pueden ser consideradas terminales, como es el caso de las colostomías en las operaciones de Miles, o en asa, como es el caso en general de las ileostomías para protección de anastomosis distales (foto 1).



Foto 1. Ileostomías de protección de anastomosis dislates

Al construir una ileostomía o colostomía, se producen cambios físicos en los pacientes, pero además, también cambios fisiológicos. Estos están en relación a la falta de continen-

cia de la expulsión de deposiciones, la disminución de la absorción del agua, y sus posibles alteraciones hidroelectrolíticas. El débito del estoma dependerá de forma proporcional al segmento exteriorizado, de esta forma, el contenido de una ileostomía será líquido y el contenido de una colostomía será más parecido al de una deposición tradicional.

Cuanto más distal es el estoma, más similitud poseen las deposiciones producidas con las normales. Así, las ileostomías en los primeros días en general tienen un débito entre 800 a 1500 cc/día, flujo que vá disminuyendo a medida que pasan los días del postoperatorio. En el caso de importantes resecciones de íleon, posiblemente se verá alterada la absorción de nutrientes y de medicamentos que se ingieran vía oral. El flujo de una ileostomía de meses de evolución con débito estable será entre 250 y 750 cc/día aproximadamente, teniendo su contenido un pH entre 6,3 y 6,4 generalmente. Tendrá entre 55 a 65 mMol de sodio/día, que corresponde más de 2 veces el contenido de las deposiciones excretadas vía anal. Esto puede ser un factor para la deshidratación de los pacientes, pero por lo general, el riñón puede estabilizar estos cambios.

Otro punto a tener presente es que si durante la cirugía se ha tenido que reseca una gran cantidad de íleon, mayor será la posibilidad de que se produzca una alteración en la cantidad de ácidos biliares, así como qué se observe una disminución de la absorción de la vitamina B12; esto último podría conducir a una anemia macrocítica.

Sin embargo, las heces en una colostomía serán mas sólidas, pastosas, con mayor frecuencia de expulsión de gases. Difícilmente tendrán problemas de deshidratación.

Es importante un correcto asesoramiento previo a la cirugía de la paciente, siendo fundamental la consulta con la estomatoterapeuta. De esta forma se podrá explicar la necesidad de una posible ostomía, sus consecuencias a corto y largo plazo, así como también poder determinar el punto más apropiado para la exteriorización del estoma. Esto es de vital importancia, y se elige en general una zona que no tenga deformidades, que esté en una zona cómoda de acceder (tanto en posición de pie como sentada) y que no esté cerca de prominencias óseas, entre otros factores.

Existe una amplia variabilidad en cuanto a los efectos adversos de los ostomas. Se estima que entre un 5 y un 75% de los pacientes a quienes se les realizó un estoma tendrán una complicación.^[164]

Las complicaciones se pueden dividir de diversas formas, siendo las más usadas:

- Tempranas versus tardías.
- Médicas versus quirúrgicas.

Listado de las complicaciones frecuentes de los estomas digestivos se describen en la (Tabla 12).

Tabla 12: complicaciones de los estomas digestivos

COMPLICACIONES MÉDICAS	COMPLICACIONES QUIRURGICAS
Alteraciones Dermatológicas	Isquemia
Deshidratación	Necrosis
Alteraciones Hidroelectrolíticas	Retracción
Alto Débito	Mala Posición
Depresión	Obstrucción
Sangrado	Hernia Periestomal
Nefrolitiasis	

De todas las complicaciones merece estudiar la Deshidratación y las alteraciones hidroelectrolíticas. Esta complicación se observa sobre todo en pacientes con ileostomía y en el periodo postoperatorio inmediato, ya que en ese período por lo general el paciente presenta un mayor débito por el estoma y no puede ingerir alimentos, por lo que es preciso un estricto control de la ingesta y electrolitos. La frecuencia de este tipo de eventos es amplia según cada serie de estudio variando entre 10 a 30% para los pacientes con ileostomía y de 0 a 10% en los pacientes con colostomía. La importancia se refleja en que en algunos estudios la deshidratación y alteraciones hidroelectrolíticas son la principal causa de reingreso en pacientes con una ileostomía^[165]. La principal alteración electrolítica es la hiponatremia, ya que el contenido de una ileostomía tiene mayor cantidad de sodio que las heces. Se ha sugerido que en estos pacientes se produce una elevación plasmática en la concentración aldosterona para intentar compensar estos desequilibrios hidroelectrolíticos^[166].

En los cánceres de ovario la presencia de una ileostomía implica una serie de situaciones adversas, como por ejemplo un retraso en el inicio de la QT por las severas alteraciones hidroelectrolíticas y metabólicas que conlleva. Así mismo, la QT pueden afectar el momento del cierre^[167,168]. Finalmente el cierre del estoma conlleva una serie de potenciales complicaciones como son el íleo paralítico. El retraso en el cierre del estoma debido entre otras causas a la administración de la QT implica un deterioro progresivo en la calidad de vida de la paciente.

Otro de los puntos que debe ser mencionado es la alteración física y anatómica que la ostomía provoca, la cual en muchos casos hace que el paciente tenga cierto grado de alteración anímica, con impacto negativo sobre la percepción de su imagen corporal, por lo que se insiste en la figura de la estomatoterapeuta, quien debe de explicar a la paciente todo ello junto con el equipo multidisciplinario antes de la cirugía.

Además, el uso no sistemático de un estoma derivativo es apoyado por el hecho de que la reversión puede tener un gran impacto en el curso postoperatorio del paciente, ya que la tasa de complicaciones después de la reversión de la ileostomía puede ser de hasta un 33%. Debido a las complicaciones asociadas con la creación y reversión del estoma y el impacto negativo de un estoma en la calidad de vida (efectos psicológicos, discapacidad) así como los efectos socioeconómicos adversos, el cierre de un estoma derivativo, requiere una segunda hospitalización, anestesia y cirugía adicional que aumenta la morbilidad-mortalidad^[169,170].

Gullà et al. en 2011^[107] describen una morbilidad relacionada con el estoma del 37 % para el EP vs 5,5 % en el grupo de IV, y una morbilidad relacionada con el cierre del estoma fue 25,9%. La mortalidad fue del 0% en el grupo IV y del 3,7% en el grupo EP. La tasa global de complicaciones perioperatorias después de cirugía primaria fue del (28.8%) en la línea con los datos reportados por otros autores.

La creación de un estoma puede afectar profundamente la calidad de la vida del paciente. En el estudio de *Marquis et al. en 2003*^[171] y en un estudio reciente de *Quintana Jiménez et al. en 2010*^[172], se evaluó la calidad de vida de pacientes con estoma utilizando el cuestionario SQLI con score promedio de 73.30 en el grupo de ileostomía virtual (IV) frente al 72.8 del grupo de estoma permanente (EP). Estos valores están en línea con los que publican *Gullà et al. en 2011*^[107] en el grupo de pacientes EP (puntuación de SQLI media 68,7 (SD 18,9)). La calidad de vida medida con el SQLI resultó significativamente mejor en pacientes con IV (86.25(DE 11.3)) con respecto a pacientes con EP (P = 0.0005, varianza inversa). La evaluación de la calidad de vida de los familiares (CQOLC) también resultó significativamente mejor en el grupo de pacientes IV (puntuación de SQLI media 68,7 (SD 18,9)).

Mari et al. en 2014 publican un trabajo con 55 pacientes sometidas a resección rectal por abordaje laparoscópico donde se preguntan el papel que la IV tiene en este tipo de cirugía, y concluyen que la IV puede ser útil en pacientes con riesgo medio de FA^(17/8).

Tabla 13. Clasificación de las anastomosis en función de la distancia al margen anal

TIPO	ANASTOMOSIS	
Riesgo bajo	Mas de 10cm	
Riesgo medio	De 10cm to 5cm De 10cm to 5cm	2 o menos cofactores de riesgo * Mas quimioterapia neoadyuvante
Alto riesgo	Meno de 5cm	Mas Cirugía de urgencia 3 o mas cofactores de riesgo *

***Cofactores de riesgo:**

Sexo masculino.

IMC > 25,

A S A 3 or 4.

Diabetes mellitus.

Transfusion sanguine.

Edad > 65a.

4. Ileostomía virtual

4.1. Concepto

Recientemente, con el objetivo de evitar una nueva cirugía para la reconstrucción del tránsito en pacientes sometidos a resecciones bajas de recto protegidas con una ileostomía, así como para evitar las posibles complicaciones derivadas del cierre de la misma, se ha descrito la realización de una ileostomía virtual. Con esta técnica, el asa de la ileostomía se deja referenciada en la pared abdominal y sólo se exterioriza, en caso de que se demuestre clínicamente o por pruebas complementarias la FA.

4.2. Técnica quirúrgica

De todos los procedimientos posibles para realizar una ileostomía virtual, describiremos el empleado en el HUyP La Fe⁽⁸⁰⁾. Una vez que se completa la fase reconstructiva de la exenteración posterior modificada, se pasa una cinta (loop) bajo un asa del íleon terminal a 20 cm de la válvula ileocecal, a través de una ventana adyacente a la pared ileal para evitar la formación de hematoma o daño isquémico. Se coloca una sutura para marcar el segmento proximal (Fig.7). El Loop se exterioriza a través del músculo recto abdominal derecho, sin tensión, y se asegura a la piel sobre una varilla (Fig. 8). En el momento de la exteriorización, se debe tener gran cuidado para asegurar que el asa ileal no se retuerza alrededor de su inserción mesentérica. Si no se produce dehiscencia anastomótica, el loop se corta y se retira a en los 8 a 12 días del postoperatorios, si los parámetros clínicos indican que hay un tránsito normal sin sospecha de complicaciones anastomóticas. Si, por otro lado, hay complicaciones, tirar del loop permite el acceso al asa ileal y a la formación de una ileostomía en el quirófano bajo anestesia local. El punto clave de esta maniobra consiste en modular gradualmente la tracción en el asa con el loop para permitir una exteriorización

progresiva y crear suavemente un túnel a través de la pared abdominal. La varilla es útil para dar forma correcta a la abertura asimétrica del estoma. La obesidad podría ser una contraindicación relativa para la reversión exitosa de una ileostomía virtual, y podría ser necesaria la relajación de la pared abdominal bajo anestesia general.

Miccini *et al.* en 2010,^[173] publicaron su experiencia en 2010 con la realización de 36 ileostomías virtuales en pacientes con anastomosis colorrectal a menos de 10 cm del margen anal. Esta técnica, concluyen, es la ideal cuando no existen factores de riesgo de FA añadidos en una anastomosis de recto distal, pero por prudencia se opta por evitar posibles complicaciones derivadas de una posible FA.

Posteriormente, Mori *et al.* en 2013^[106] al publicaron su experiencia sobre 168 pacientes con resección anterior de recto y excisión mesorrectal total (EMT). En sus datos recogen una incidencia de FA del 11,96% (20/168 pacientes). En 13 pacientes se exteriorizó la ileostomía virtual con anestesia local, evitando la relaparotomía. Cinco pacientes se trataron de forma conservadora y los otros dos necesitaron relaparotomía urgente por peritonitis. Concluyen que la ileostomía virtual debe reservarse para anastomosis que en principio presentan un riesgo relativamente bajo de FA, por ejemplo las realizadas en ausencia de radioquimioterapia preoperatoria.

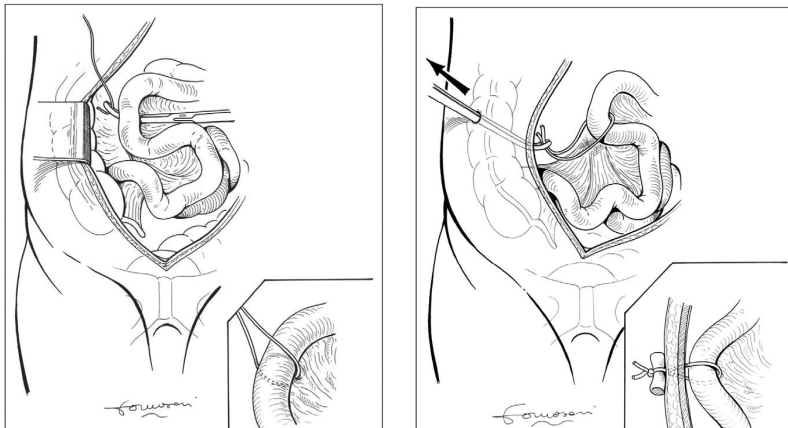


Figura 7: Aislamiento asa delgada y paso del Loop. Figura 8: Paso del Loop a través de pared abdominal

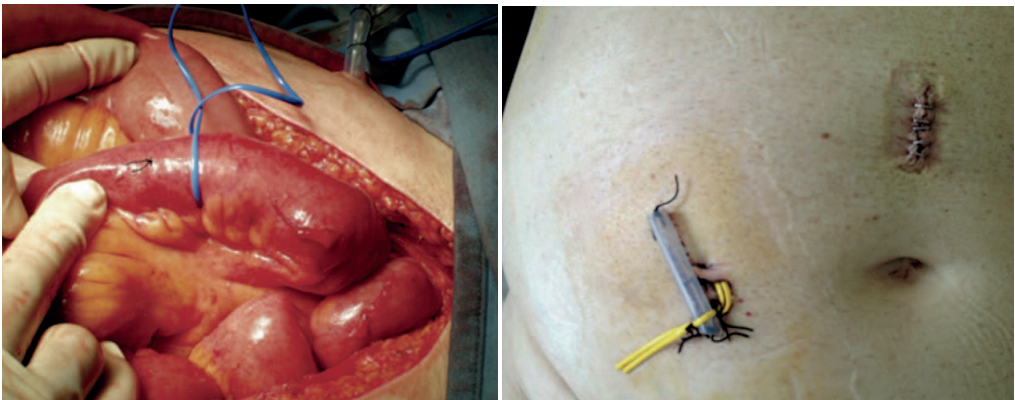


Figura 9: Resultado final

Cerroni et al. en 2011^[174] analizaron prospectivamente una serie de 20 pacientes que fueron sometidos a una resección de recto anterior con ETM en los que una IV fue creada de dos formas diferentes con apertura o sin apertura de pared. La técnica para crear una ileostomía virtual con apertura de la pared abdominal y sin atravesar la pared, tras realizar una incisión de Mc Burney en fosa ilíaca derecha. El penúltimo bucle ileal es identificado con un catéter pediátrico Robinson, que es luego exteriorizado a través de la incisión. La incisión quirúrgica se sutura posteriormente en capas alrededor del catéter. EL asa intestinal se deja "colgando" en la pared abdominal libre de tensión. El catéter pediátrico se fija a la superficie cutánea con puntos de sutura no absorbibles y se retira en el 9º-10º día de postoperatorio en caso de que no haya fuga anastomótica; de lo contrario, la incisión quirúrgica se abre, el asa intestinal se exterioriza y la ileostomía se diseña bajo anestesia local.

Lago et al. en 2018^[175] publican su técnica en un estudio piloto observacional, donde analizan 26 pacientes con IV a quienes se ha realizado una RA por cáncer de ovario avanzado. Ellos concluyen que la IV es factible, caracterizándose por una recuperación más corta, menor grado de morbilidad total y morbilidad relacionada con la anastomosis y mayor calidad de vida de pacientes y cuidadores, sugiriendo que IV (debe evaluarse como un alternativa a la ileostomía convencional) podría estar indicada en pacientes seleccionados que no presentan factores de riesgo, pero requieren precaución por riesgo de FA fuga por el bajo nivel de la anastomosis colorrectal.

En cáncer de ovario la única experiencia publicada es por nuestro grupo, quien ha publicado la técnica quirúrgica^[80]

La aproximación y el éxito de esta técnica no es por el mero procedimiento sino por el diagnóstico secuencial de la hipotética fuga anastomótica, la cual consiste en la secuenciación de determinaciones analíticas de PCR y Procalcitonina, así como en la realización de una rectoscopia de bajo flujo con la intención de diagnosticar un evento adverso en un momento muy inicial del mismo^[107]. *Flor-Lorente et al.* en 2019^[176], publican los resultados de un estudio retrospectivo de 44 paciente consecutivos que fueron sometidos a cirugía colorrectal con anastomosis baja o ultrajaba realizados de manera programa y/o urgente entre septiembre de 2015 a septiembre de 2016. En sus estudio llegan a la conclusión que la IV y la endoscopia postoperatoria precoz podrían evitar ileostomías innecesarias en pacientes sometidos a anastomosis bajas o ultrabajas y así poder evitar los efectos de FA.

El diagnóstico y manejo precoz de la FA en el contexto de la cirugía del cáncer de ovario avanzado hace que esta maniobra asegure un cumplimiento en tiempo de la QT^[80,175].

4.3. Evaluación e impacto de la fuga anastomótica

Lago et al. en 2018^[175] concluyen que la IV es factible, caracterizándose por una recuperación más corta, menor grado de morbilidad total y morbilidad relacionada con la anastomosis y mayor calidad de vida de pacientes y cuidadores, sugiriendo que IV (debe evaluarse como un alternativa a la ileostomía convencional) podría estar indicada en pacientes seleccionados que no presentan factores de riesgo, pero requieren precaución por riesgo de FA fuga por el bajo nivel de la anastomosis colorrectal. bajo nivel de colorrectal.

Miccini et al. en 2010^[173] publicaron su experiencia en 2010 con la realización de 36 ileostomías virtuales en pacientes con anastomosis colorrectal a menos de 10 cm del

margen anal. Esta técnica, concluyen, es la ideal cuando no existen factores de riesgo de FA añadidos en una anastomosis de recto distal, pero por prudencia se opta por evitar posibles complicaciones derivadas de una posible FA.

Gullà et al.en 2011^[107] concluyen en su trabajo que la IV es rentable desde el punto de vista económico ya que disminuye los costes intra y extrahospitalarios en cuanto al cuidado del estoma y por otro lado disminuye la estancia hospitalaria. Presenta un menor tiempo de recuperación, produce menor impacto psicológico y una menor distorsión de la percepción de su auto-imagen tanto al paciente como a los familiares y podría ser de elección en casos de resección rectales bajas, donde se requiere una observación cuidadosa, como alternativa a la ileostomía clásica. Es bien conocido que algunos pacientes con FA no muestran síntomas de ésta (FA subclínica). Las diferencias que existen en las diferentes publicaciones podrían ser debidas en parte a los diferentes métodos diagnósticos utilizados, así como a la capacidad diagnóstica de las pruebas de imagen utilizada^[177].

Mari et al.en 2014 publican un trabajo con 55 pacientes sometidas a resección rectal por abordaje laparoscópico donde se preguntan el papel que la IV tiene en este tipo de cirugía, y concluyen que la IV puede ser útil en pacientes con riesgo medio de FA^[178]





HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis y Objetivos

En pacientes afectas de cáncer de ovario avanzado que requieran de una EPM con resección intestinal y que vayan a precisar una anastomosis colorectal con factores de riesgo (hipoproteinemia, edad, distancia al margen anal, etc), parece recomendable la realización de una ileostomía de protección, ya que, si bien no disminuye la tasa de fuga anastomótica, sí las complicaciones y gravedad de la misma. Sin embargo, hay que tener en cuenta la no desdeñable morbi-mortalidad asociada a la creación, uso y cierre de la ileostomía de protección. Por todo ello, consideramos que la ileostomía virtual, con control endoscópico y analítico de la anastomosis de forma precoz en el postoperatorio, puede ser una buena opción en estas circunstancias, ya que pensamos que la ileostomía virtual:

1. Presenta las ventajas de la ileostomía real: disminuye las consecuencias de una posible fuga de anastomosis tras la realización de una exenteración posterior modificada y anastomosis colorectal en cáncer de ovario avanzado
2. Evitaría las desventajas inherentes de la ileostomía real (reintervención para su cierre, efectos sobre calidad de vida) y sus complicaciones propias (deshidratación, posibilidad de reingresos). Además, no demoraría el inicio de la quimioterapia.
3. Podría ser una alternativa a la ileostomía temporal en la exenteración posterior modificada por cáncer de ovario avanzado.
4. Podría ser una técnica reproducible con mínima tasa de complicaciones. La puesta en práctica de esta hipótesis nos ha llevado a la necesidad de realizar un estudio observacional de todas aquellas pacientes con cáncer de ovario avanzado que van a precisar la realización de una exenteración pélvica posterior con anastomosis colorectal.

Para la consecución de los objetivos que a continuación se describen, se realizó un estudio en dos fases. En una primera fase se realizó un análisis de la incidencia y de los factores de riesgo de fuga anastomótica en la exenteración posterior modificada con posterior anastomosis intestinal. En una segunda fase se realizó un estudio de la utilidad de la ileostomía virtual en la exenteración posterior modificada con posterior anastomosis intestinal.

Con estas premisas se ha llevado a cabo el presente estudio en la Sección de Oncología Ginecológica, con la colaboración de la Sección de Coloproctología y de la Sección de Endoscopias del Área Digestiva del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, con los siguientes objetivos:

Primer objetivo:

- Identificar la incidencia y analizar los factores de riesgo de fuga anastomótica en la cirugía del cáncer de ovario avanzado en aquellas pacientes que requieran la realización de una exenteración pélvica posterior modificada y una anastomosis colorrectal.

Segundo objetivo:

- Evaluar la ileostomía virtual como medida alternativa a la ileostomía convencional en la protección de la anastomosis colorectal, su morbilidad y su impacto en el tratamiento quimioterápico.



MATERIAL Y MÉTODOS

3. Material y métodos

3.1.- Diseño del estudio

Se realizó un estudio retrospectivo con recogida de datos prospectiva en segunda fase que incluye una cohorte de pacientes exclusivamente del Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Tras la aprobación por el comité de ética del Hospital Universitario y Politécnico La Fe se recogieron las pacientes diagnosticadas de un cáncer de ovario avanzado y manejadas quirúrgicamente mediante citorreducción primaria y /o cirugía de intervalos y/o cirugía de recaída a las que se les realizó entre otros procedimientos una resección colorectal (con o sin exenteración posterior modificada) y con posterior anastomosis intestinal. El periodo de inclusión se inició en Enero del 2009 hasta Diciembre del 2018 (2009-2018).

El protocolo de actuación habitual ante el diagnóstico de un cáncer de ovario en el HUyPLaFe se describe a continuación en líneas generales. Así, para la selección preoperatoria de las pacientes adecuadas para cirugía citorreductora, cada caso fue discutido en el Comité de Tumores de Oncología Ginecológica tras someterse a una valoración del estado general (escala ECOG), una exploración física, un estudio analítico incluyendo niveles de hemoglobina y albúmina entre otros, junto con una estudio toraco-abdomino-pélvico mediante TAC como contraste intravenoso. El examen fue crítico para evaluar posibles contraindicaciones para la cirugía citorreductora, siguiendo los criterios de la Oncoguía de cáncer de Ovario de la SEGO 2014, como son:

- Metástasis viscerales extensas en hígado y pulmón (en caso de lesiones únicas puede contemplarse su exéresis)
- Masas tumorales voluminosas en raíz del mesenterio, que afectan a arteria mesentérica superior
- Gran afectación de la serosa intestinal que obligara a extensa resección intestinal (síndrome de intestino corto)
- Conglomerados adenopáticos retroperitoneales voluminosos por encima de los vasos renales
- Nódulos diafragmáticos voluminosos, con penetración en tórax
- Pacientes inoperables: Pacientes con mal estado general y/o con patología asociada severa.

En la gran mayoría de los casos, donde se descartó un estadio IVb de la FIGO, se realizó una laparoscopia diagnóstica para evaluar objetivamente la reseabilidad quirúrgica.

La cirugía estándar en todas las pacientes que se sometieron a una cirugía de citorreducción podía incluir los siguientes procedimientos: histerectomía, salpingooforectomía bilateral, peritonectomía pélvica, omentectomía total, apendicectomía así como otros procedimientos quirúrgicos agresivos para lograr una citorreducción óptima: resección intestinal, esplenectomía, peritonectomía parietal y diafragmática, colecistectomía, linfadenectomía pélvica y paraórtica así como del hilo hepático. El manejo post-operatorio por lo general fue en la Unidad de Reanimación en las primeras 24 horas, y salvo incidencias, dada de alta a la sala de hospitalización, con cuidados postoperatorios habituales según los protocolos de la Unidad.

En caso de resección intestinal se pautó una nutrición parenteral periférica (8 gr de Nitrógeno, 150 gr de Glucosa, 60 gr de Lípidos, 1400 Kcal/2000 mL Kcal no prot: 1200 (600

gluc+600 lip); Kcal no prot/g N:15, Na:42 mol; K:3,2 mm; Mg: 4,4 mol; Fosfato: 17mmol; Acetato 55 mol;Cloruro 49 mmol, Ph: 6,4; Osmolaridad: 760 mOsm, CLK: 2,4 gr; CLMg:0,9;- CLCa2H2O: 0,6 gr; acetatoNa3H2O: 2,3 gr, GlicerofosfatNa5H2O: 3,8 gr) hasta movilización intestinal.

El manejo analgésico desde el primer momento fue realizado según protocolo de la Unidad de Dolor Agudo del Hospital mediante catéter epidural o bomba de morfina/tramadol.

Este estudio se ha llevado a cabo con la colaboración de la Sección de Coloproctología y con la Sección de Endoscopias del Area de Enfermedades Digestivas del HUyPLaFe.Los criterios de inclusión, exclusión y retirada para este estudio fueron:

3.1.1.- Criterios de inclusión:

- Mayores de 18 años de edad.
- Pacientes que vayan a ser sometidos a cirugía de cáncer de ovario avanzado de forma electiva, resecados con intención curativa con EPM vía convencional o laparoscópica y anastomosis colorectal mecánica.
- Las anastomosis con rodetes anastomóticos completos y sin fugas en la comprobación neumática intraoperatoria al final del procedimiento.
- Con o sin Quimioterapia Neoadyuvante.

3.1.2.- Criterios de exclusión:

- Pacientes sometidos a los siguientes procedimientos:
 - Realización de una anastomosis protegida por un estoma proximal.
 - Dificultad técnica intraoperatoria con anastomosis de alto riesgo, como sangrado intraoperatorio, exceso de tracción o isquemia de la anastomosis grapada, o cualquier situación que el cirujano considere inaceptable para la realización de una ileostomía virtual.
- 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 carezca de información básica relevante para cumplimentar los datos solicitados en el registro.

3.1.3.- Criterios de retirada:

Los pacientes pueden retirar su consentimiento sobre la recogida de datos en el registro en cualquier momento, sin que esto suponga modificación de la asistencia que le venía siendo prestada.

3.2.- Técnica quirúrgica : ileostomía virtual

Después de la EPM y previo al cierre de la pared abdominal la Ileostomía virtual (IV) se realizó de la siguiente manera:

Se identificó una porción del íleon terminal a 20 cm de distancia de la válvula ileocecal. Se realizó un pequeño orificio en el borde mesentérico para pasar una cinta de material plástico (vessel-Loop). Las partes aferentes y eferentes del íleon terminal se marcaron con un punto largo (próximo) y corto (distal) como referencia, respectivamente. La cinta

se colocó como un drenaje quirúrgico percutáneo en el punto del teórico estoma (marcado previamente por el estomatoterapeuta) (Figura 1).

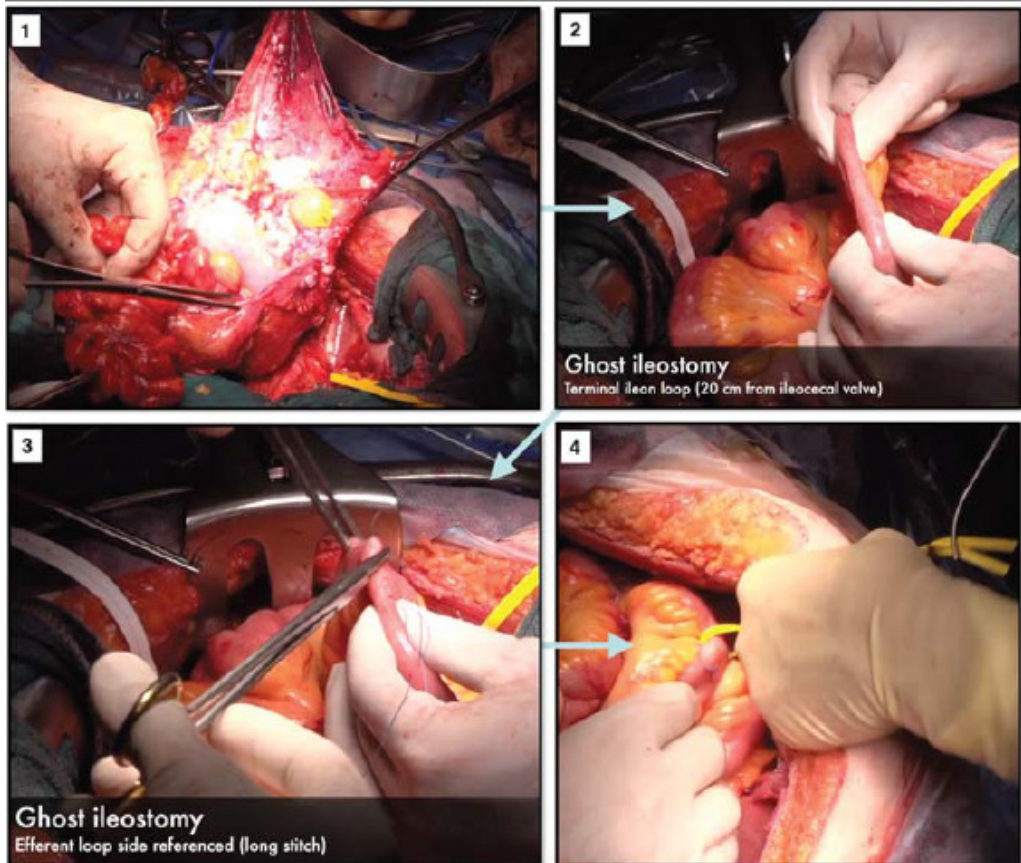


Figura 1. 1.

- Tras la EPM o resección colorectal seguida de anastomosis, se realizó la ileostomía virtual. 2. Identificación del punto seleccionado. 3. Las porciones aferentes y eferentes del ileon terminal son marcadas con 2 suturas 2/0 ac. poliglicólico, larga y corta, respectivamente. 4. Se diseña un pequeño orificio en el borde mesenterio del asa, pasando un vessel-loop. Esta cinta de plástico se posiciona como un simple drenaje en el punto teórico del hipotético estoma. (Iago et al. Gynecol Oncol 2017)

3.3 Control evolutivo de la anastomosis

Según protocolo, se realizó una rectoscopia flexible postoperatoria de bajo flujo entre el tercer y cuarto día postoperatorio para verificar el estado de la anastomosis. Si se encontró o sospechó una FA (fuga anastomótica) en la rectoscopia, la IV se convirtió en un IR (ileostomía real). Si no se encontró ninguna fuga en la rectoscopia, se inició tolerancia oral (sólidos) y el vessel loop se retiró aproximadamente 2 semanas después como paciente ambulatoria. En casos de sospecha clínica de fuga, IV se convirtió en un IR. La proteína C reactiva (PCR) y los niveles séricos de procalcitonina se monitorizaron en el tercer y quinto día postoperatorio, con la intención de establecer su relación con los hallazgos de la rectoscopia.

3.4.-Análisis estadístico

► Primera Fase

Se realizó un estudio puramente descriptivo, con el objeto de analizar las características demográficas y clínico-patológicas de los pacientes, así como, analizar los factores de riesgo de fuga anastomótica.

Para el análisis estadístico los datos se describieron como n[%] para las variables cualitativas y la media \pm desviación estándar para las variables cuantitativas. Se realizó una regresión logística para valorar e identificar los factores de riesgo. Los análisis univariantes se realizaron para las variables cuantitativas aplicando la prueba de la t de Student o la prueba de la U de Mann-Whitney y las variables cualitativas la prueba de chi-cuadrado (o la prueba de Fisher si el tamaño de la muestra era pequeño).

1.- Variables demográficas, clínicas y patológicas.

✓ Edad de la paciente

✓ Escala ECOG:

La escala ECOG es una forma práctica de medir la calidad de vida de un paciente exclusivamente con cáncer u oncológico, cuyas expectativas de vida cambian en el transcurso de meses, semanas e incluso días.

Fue diseñada por el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de Estados Unidos y validada por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se publicó en 1982 por *Oken et al.* También se llama a la escala ECOG, escala WHO o Zubrod score.

La principal función de esta escala es la de objetivar la calidad de vida del paciente o "performance status". Valora la evolución de las capacidades del paciente en su vida diaria manteniendo al máximo su autonomía. Este dato es muy importante cuando se plantea un tratamiento, ya que de esta escala dependerá el protocolo terapéutico y pronóstico de la enfermedad.

La escala ECOG se puntúa de 0 a 5. Sus valores son:

ECOG 0	El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
ECOG 1	El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
ECOG 2	El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.
ECOG 3	El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.
ECOG 4	El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.
ECOG 5	Fallecida

✓ Índice de masa corporal

Razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo: $IMC = \text{masa} / \text{talla}^2$, donde la masa se expresa en Kg y la talla en m^2 . La OMS clasifica el estado nutricional de acuerdo con el IMC de la siguiente manera:

Clasificación	IMC (kg/m^2)	
	Valores principales	Valores adicionales
Bajo peso	<18,50	<18,50
Normal	18,5 - 24,99	18,5 - 22,99
		23,00 - 24,99
Sobrepeso	$\geq 25,00$	$\geq 25,00$
Obesidad	$\geq 30,00$	$\geq 30,00$
Obesidad mórbida	$\geq 40,00$	$\geq 40,00$

✓ Tabaquismo

Se consideró fumador según la OMS, a la persona que ha fumado diariamente durante el último mes cualquier cantidad de cigarrillos. (*WHO report on the global tobacco epidemic, 2017: monitoring tobacco use and prevention policies ISBN 978-92-4-151282-4*)

✓ Diabetes

Conjunto de trastornos metabólicos cuya característica común y principal es la presencia de concentraciones elevadas de glucosa de manera persistente o crónica, debido a un aumento en la producción de glucosa o a una combinación de estas causas, ya sea por un defecto en la producción de insulina, o por una resistencia a la acción de ella para utilizar la glucosa.

✓ Uso de esteroides

Uso crónico (durante más de 1 mes) de corticoesteroides debido a enfermedades tales como asma crónico, artritis reumatoide, colitis ulcerosa o sarcoidosis entre otros.

✓ Radioterapia pélvica

Empleo de tratamiento radioterápico a nivel pélvico (L5 nivel cefálico-S1 nivel caudal) por algún proceso neoplásico antiguo o por la propia enfermedad.

✓ Quimioterapia neoadyuvante

Empleo de un esquema de quimioterapia basado en carboplatino-taxol durante 2 -4 ciclos para plantear una cirugía de intervalo en función de la respuesta del tumor a dichos fármacos.

✓ Niveles de seroalbúmina plasmáticos

Niveles en sangre de albúmina, proteína que se encuentra en gran proporción en el plas-

ma sanguíneo, siendo la principal proteína de la sangre, y una de las más abundantes en el ser humano. Se sintetiza en el hígado. La concentración normal en la sangre humana oscila entre 3,5 y 5,0 gramos por decilitro, y supone un 54,31 % de la proteína plasmática.

✓ Histología

Se distinguen las siguientes variedades histológicas.(WHO 2014):

Tumores Epiteliales

Serosos

- Borderline
- Seroso bajo grado
- Seroso alto grado

Mucinosos

- Borderline
- Mucinoso
- Seromucinoso Borderline

Endometrioides

- Borderline
- Endometrioides

Células Claras

- Borderline
- Células Claras

Tumor de Brenner

- Borderline
- Brenner maligno

Carcinoma Indiferenciado

Tumores Mesenquimales

Sarcoma del estroma Endometrial

- De bajo grado
- De alto grado

Tumores Mixtos Epiteliales y Mesenquimales

- Adenosarcoma
- Carcinosarcoma

Tumores de los Cordones Sexuales-Estroma

- Tumores de células de la Granulosa de tipo adulto
- Tumores de la granulosa tipo Juvenil
- Tumor de Células de Sertoli
- Tumores Mixtos de los Cordones Sexuales-Estroma

- Tumor de Células de Sertoly-Leydig

Tumores Malignos de Células Germinales

- Disgerminoma
- Tumor del Saco Vitelino
- Carcinoma Embrionario
- Coriocarcinoma no Gestacional
- Carcinoma Escamoso en quiste Dermoide
- Teratoma Inmaduro
- Tumor Germinal Mixto

Mesotelioma

Carcinoma de Células Pequeñas

Tumor de Tejidos Blandos (mixoma)

Tumores Metastásicos

✓ Estadio FIGO 2014

Estadificación quirúrgica y patológica de cáncer de ovario, trompa de Falopio y peritoneo acorde a la última estadificación de la FIGO (FIGO 2014):

Estadio I. limitado a los ovarios o a las trompas de Falopio.

IA. Tumor limitado a un ovario (cápsula intacta) o trompa de Falopio, ausencia de tumor en la superficie ovárica o en la de las trompas de Falopio; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.

IB Tumor limitado a ambos ovarios (cápsulas intactas) o a ambas trompas de Falopio, ausencia de tumor en la superficies ováricas o tubáricas; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.

IC Tumor limitado a uno o ambos ovarios o trompas de Falopio con cualquiera de las siguientes lesiones:

- IC1— Rotura operatoria.
- IC2— Cápsula rota preoperatoria, o, tumor en superficie ovárica o tubárica.
- C3— Presencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.

Estadio II. El tumor se encuentra en uno o ambos ovarios o trompas de Falopio con extensión pélvica (por debajo del promontorio) o bien se trata de un tumor primario del peritoneo.

- IIA Extensión y/o implantes en el útero y/o trompas de Falopio y/o ovarios.
- IIB Extensión a otros tejidos pélvicos intraperitoneales.

Estadio III. El tumor afecta a uno o ambos ovarios o trompas de Falopio, o bien se trata de cáncer primario del peritoneo con diseminación peritoneal extrapélvica, y/o metástasis ganglionares retroperitoneales confirmadas citológica o histológicamente.

- IIIA Metástasis microscópica peritoneal fuera de la pelvis (por encima del promontorio) (no tumor macroscópico) con o sin metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales.

- IIIA1 Exclusivamente metástasis a ganglios linfáticos retroperitoneales (pélvicos y/o paraaórticos) confirmados citológica o histológicamente.
- IIIA1 (i) Metástasis de menos o igual a 10 mm. de diámetro mayor.
- IIIA1 (ii) Metástasis de más de 10 mm. de diámetro mayor.
- IIIA2 Metástasis extrapélvicas microscópicas con o sin afectación de ganglios linfáticos retroperitoneales.
- IIIB Metástasis macroscópica peritoneal fuera de la pelvis de un tamaño igual o menor a 2cm con o sin metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales.
- IIIC Metástasis macroscópica peritoneal fuera de la pelvis de un tamaño mayor de 2 cm con o sin metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales. La extensión a la cápsula hepática y esplénica se clasifica como estadio IIIC.

Estadio IV. El tumor afecta a uno o ambos ovarios con metástasis a distancia (excluidas las metástasis peritoneales).

- IVA Derrame pleural con citología positiva para células malignas.
- IVB Metástasis parenquimatosas y metástasis a órganos extra-abdominales (incluidos los ganglios linfáticos inguinales y los localizados fuera de la cavidad abdominal) Metástasis en el parénquima hepático es igual a estadio IVB.

✓ ASA

Se trata del sistema de clasificación que usa la American Society Of Anesthesiologist para estimar el riesgo que plantea la anestesia para los distintos estados del paciente.

ASA 1	Paciente saludable no sometido a cirugía electiva
ASA 2	Paciente con enfermedad sistémica leve, controlada y no incapacitante. Puede o no relacionarse con la causa de la intervención.
ASA 3	Paciente con enfermedad sistémica grave, pero no incapacitante. Por ejemplo: cardiopatía severa o descompensada, diabetes mellitus no compensada acompañada de alteraciones orgánicas vasculares sistémicas (micro y macroangiopatía diabética), insuficiencia respiratoria de moderada a severa, angor pectoris, infarto al miocardio antiguo, etc.
ASA 4	Paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante, que constituye además amenaza constante para la vida, y que no siempre se puede corregir por medio de la cirugía. Por ejemplo: insuficiencias cardíaca, respiratoria y renal severas (descompensadas), angina persistente, miocarditis activa, diabetes mellitus descompensada con complicaciones severas en otros órganos, etc.
ASA 5	Se trata del enfermo terminal o moribundo, cuya expectativa de vida no se espera sea mayor de 24 horas, con o sin tratamiento quirúrgico. Por ejemplo: ruptura de aneurisma aórtico con choque hipovolémico severo, traumatismo craneoencefálico con edema cerebral severo, embolismo pulmonar masivo, etc. La mayoría de estos pacientes requieren la cirugía como medida heroica con anestesia muy superficial

✓ Tipo de cirugía

Los tipos de cirugía en cáncer de ovario son:

- Citorreducción Primaria: tiene como objetivo resecar la mayor masa tumor al posible antes del inicio de cualquier tratamiento.
- Cirugía de Intervalo: Cirugía que se realiza de manera electiva tras finalizar el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante
- Citorreducción Secundaria. Rescate de la enfermedad recidivada o persistente. Dentro de los criterios de citorreducción quirúrgica distinguiremos:
 - Citorreducción Completa: No evidencia macroscópica de tumor residual tras la cirugía.
 - Citorreducción óptima: Enfermedad macroscópica residual < 1 cm al finalizar la cirugía.
 - Citorreducción Subóptima. Enfermedad \geq a 1 cm al finalizar la cirugía.

✓ Procedimientos intraoperatorios

Dentro de la cirugía de citorreducción consideraremos, entre otros, los siguientes procedimientos:

- Exenteración posterior modificada y/o resección colorrectal.
- Omentectomía
- Linfadenectomía pélvica y aórtica.
- Apendicectomía.
- Peritonectomía Diafragmática.
- Esplenectomía.
- Disección del Hilio Hepático.
- Resección Parcial Hepática.
- Colectomía.
- Resección vesical y /o Ureteral.

✓ Exenteración posterior modificada

Técnica quirúrgica ya ampliamente comentada previamente.

2.-Factores de interés en la anastomosis colorectal

- ✓ Tiempo quirúrgico
- ✓ Resecciones intestinales distintas a la colorectal
- ✓ Uso de estomas de protección
- ✓ Distancia de la anastomosis al margen anal
- ✓ Test de estanqueidad
- ✓ Transfusión intraoperatoria
- ✓ Fuga anastomótica

Se ha considerado como fuga anastomótica el defecto de la pared intestinal a nivel de la sutura anastomótica que condiciona una comunicación entre los compartimentos intra y extraluminales. Se consideran los siguientes grados:

En el año 2010, *Rahbari et al. en 2010*^[96] publican una clasificación en función del grado de FA tras resección anterior de recto. Proponen la definición de FA como la presencia de un defecto de la integridad de la pared intestinal a nivel de la anastomosis colorrectal que lleva a la comunicación entre el compartimento intraluminal y el extraluminal. Dividen las fugas anastomóticas en función de su impacto en el tratamiento en tres grupos:

- A) **Fuga anastomótica que no requiere intervención terapéutica activa:** Corresponde a la descrita previamente como fuga radiológica, ya que la mayoría de las veces es detectada en pruebas de imagen rutinarias ante la ausencia de síntomas clínicos o alteraciones analíticas.
- B) **Fuga anastomótica que requiere intervención terapéutica activa sin relaparotomía:** Los pacientes precisan antibioterapia y/o colocación de drenaje percutáneo radiológico o transanal. Clínicamente se presentan con distress respiratorio leve-moderado, dolor abdominal y pélvico, distensión y posible salida de material purulento por el drenaje, la herida, vía rectal o vaginal. Cursa con leucocitosis y elevación de la PCR. La fuga suele evidenciarse radiológicamente tras instilación de contraste intrarrectal. La estancia hospitalaria es mayor y existe riesgo de reingreso por aparición de Síntomas tardíos.
- C) **Fuga anastomótica que requiere relaparotomía.** Existen signos clínicos y analíticos de peritonitis generalizada. El drenaje es de aspecto purulento o fecal.

Aunque algunos pacientes pueden ser tratados con ileostomía de derivación con/sin reanastomosis o refuerzo de la línea de sutura, la mayoría de los pacientes requerirán la resección de la anastomosis previa y la realización de una colostomía terminal, incluidos los pacientes tratados previamente con estoma derivativo.

Dindo et al. en 2004^[97] proponen una clasificación de 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. Sólo 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:
 - 3^a procedimientos que no precisan anestesia general.
 - 3^b 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.

Así podríamos observar que las FA pueden tener un impacto en la clasificación Clavien-Dindo de 1 a 5.

➤ Segunda fase

Para el estudio de esta segunda fase se realizó un estudio puramente descriptivo, con el objeto de analizar las características demográficas y clínico-patológicas de los pacientes

1.- Variables demográficas y clínico-patológicas

Se recogen las mismas variables que en la primera fase con la intención de comparar los 2 grupos de pacientes (IR vs IV), para ver que son grupos homogéneos

2.- Variables quirúrgicas

ASA	Intención quirúrgica
* Presencia de ascitis	*Índice Sugarbaker
Resultado quirúrgico	Procedimientos quirúrgicos adicionales
Complicaciones intraoperatorias	Tiempo quirúrgico
Pérdida sanguínea	Transfusión
*Colocación catéter QTIP	*Clavien-Dindo

3.- Variables estudiadas en los pacientes que se sometieron a IR o IV:

Duración del período de hospitalización	Intervalo de tiempo a la reanudación de quimioterapia
Reversión de IR	Tiempo de reversión de IR

4.-Complicaciones directamente relacionadas con la IR o IV(> 30 días):

Deshidratación	Insuficiencia renal aguda
Estenosis del estoma	Hemorragia gastrointestinal
Hernia paraestomal	Obstrucción subaguda
Reingreso	Motivo de reingreso
Total de pacientes que presentaron complicaciones en reingreso	Tiempo de reingreso

Finalmente las complicaciones del periodo postquirúrgico fueron recogidas al igual que la estancia hospitalaria y las transfusiones durante la estancia hospitalaria.

Para el análisis estadístico los datos se describieron como n(%) para las variables cualitativas y la media \pm desviación estándar para las variables cuantitativas. Los análisis univariantes se realizaron para las variables cuantitativas aplicando la prueba de la t de Student o la prueba de la U de Mann-Whitney y las variables cualitativas la prueba de chi-cuadrado (o la prueba de Fisher si el tamaño de la muestra era pequeño)

De estas variables, cabría completar las siguientes definiciones:

• **Presencia de ascitis**

Se considera ascitis la presencia de líquido libre en cavidad abdominal. Se contabiliza en cc.

• **Índice Sugarbaker**

El índice de carcinomatosis peritoneal (ICP) o ÍNDICE de Sugarbaker se usa para estimar la extensión de afectación carcinomatosa en la cavidad abdominal. Para ello divide el abdomen en 13 regiones bien definidas. En cada una de estas regiones se mide el tamaño del mayor nódulo tumoral. Sino hay tumor visible ella puntuación en ese área es "0". Por el contrario se dará una puntuación de "1" si el implante tumoral de mayor tamaño es de 0,5 cm., de "2" si el tamaño es de 0,5 a 5 cm y de "3" si las lesiones son mayores de 5 cm . Así, el ICP puede oscilar de 1-39. De este modo, a más ICP, mayor magnitud de la cirugía, mayor necesidad de resecciones viscerales, mayor riesgo de complicaciones y menor probabilidad de poder lograr una citorreducción completa.

• **Colocación catéter QT-IP (Quimioterapia intraperitoneal)**

Como estándar de tratamiento en el momento del estudio, se colocó, salvo contraindicación o criterio del cirujano, un catéter de quimioterapia intraperitoneal (QT-IP) con la intención de realizarla en la adyuvancia tumoral.

• **Clasificación Clavien-Dindo**

Es un sistema de clasificación de las complicaciones postoperatorias en función del tratamiento que precisan .(ya comentada en este trabajo)

Finalmente para discernir la actitud clínica en cuanto a la no realización de estoma de protección, realizar estoma real temporal o decidir una ileostomía virtual, se realizó un último análisis. Para el estudio concreto de la actitud clínica tomada en función de la sospecha de fuga anastomótica, los pacientes fueron clasificados de acuerdo a tres enfoques diferentes:

- **Sin estoma:** después de la anastomosis colorrectal, se colocaron drenajes en la pelvis seguidos del cierre de la pared abdominal y no se creó estoma. El diagnóstico de fuga anastomótica se realizó en función de los síntomas (fiebre, drenajes, flujo vaginal) resultados de los análisis de sangre (PCR, procalcitonina, leucocitosis) asociados con cualquier defecto de la integridad de la anastomosis intestinal por técnicas de imagen (tomografía computarizada, radiología de contraste) y/o rectoscopia secuencial.
- **Ileostomía real (IR):** después de la anastomosis colorrectal, se colocaron drenajes en la pelvis y, antes del cierre de la pared abdominal, se realizó una pequeña incisión circular en la piel, en el sitio marcado previamente para el estoma antes de realizar la cirugía. El tejido subcutáneo se incidió hasta llegar a la fascia. Esta se abrió, hasta

permitir el paso de dos dedos. Se identificó un segmento del íleon terminal a 20 -30 cm de distancia de la válvula ileocecal, se identificó y se extrajo a través de la pared. Después de cerrar la incisión abdominal, el intestino se abrió y se fijó siguiendo la técnica de ileostomía con asa¹²⁰. Finalmente, se colocó la bolsa de ostomía. El diagnóstico de fuga anastomótica se realizó en base a los mismos criterios utilizados para el grupo «sin estoma».

- **Ileostomía virtual (IV):** después de la anastomosis colorectal, se colocaron drenajes en la pelvis. Se identificó una porción del íleon terminal a 20 cm de distancia de la válvula ileocecal. Se realizó un pequeño orificio en el borde mesentérico para pasar una cinta. Las partes aferentes y eferentes del íleon terminal se marcaron con un punto largo y corto, respectivamente. La cinta se colocó como un drenaje quirúrgico percutáneo en el punto del teórico estoma (el punto fue marcado previamente el día anterior a la cirugía por el estomatoterapeuta). Si hubo sospecha por rectoscopia y analítica, se convirtió en el postoperatorio en IR (figura 2).

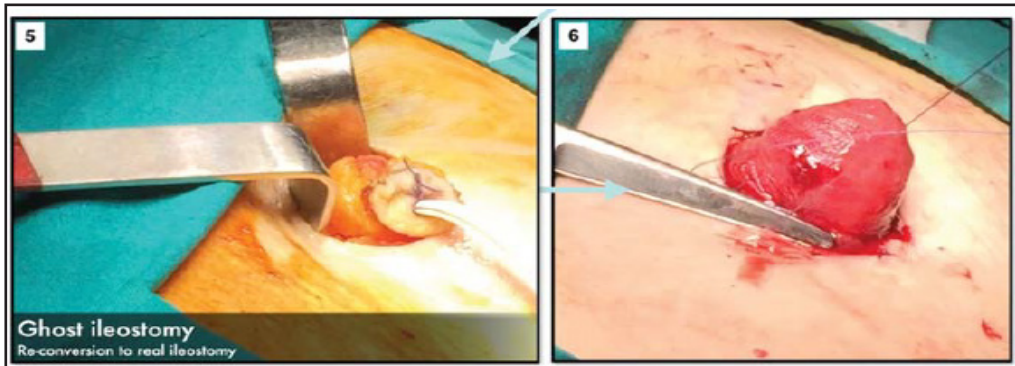


Figura 2. En caso de FA, la ileostomía se realizó sin relaparotomía, convirtiendo la IV en IR.

Finalmente se realizó un análisis multivariante.



NW

RESULTADOS

4.-Resultados

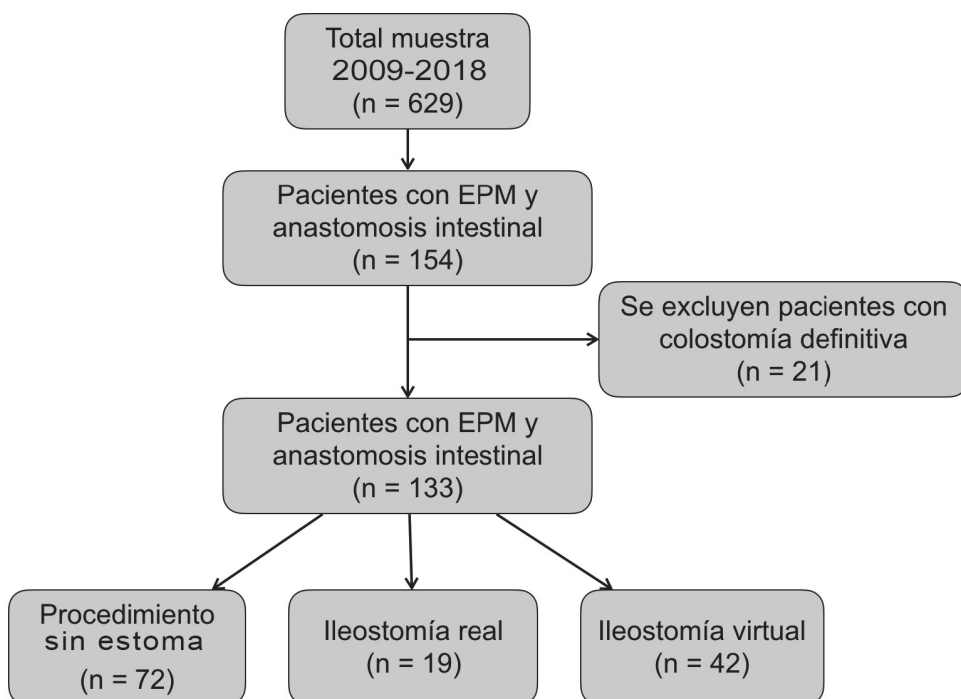
4.1.- Primera fase

En esta primera fase, el presente estudio pretendió evaluar el primer objetivo que era: identificar la incidencia y analizar los factores de riesgo de fuga anastomótica en la cirugía de cáncer de ovario avanzado en aquellas pacientes que requieran la realización de una EPM y una anastomosis colorrectal

4.1.1 Características basales de las pacientes:

Entre enero de 2009 y diciembre de 2018, se intervinieron un total de 692 cánceres de ovario, de los cuales 154 pacientes se sometieron a resección colorrectal durante la citorreducción por cáncer de ovario. En 21 de ellas, se realizó una colostomía definitiva por decisión intraoperatoria, bien por el estado general de la paciente, pronóstico de la misma o bien por problemas técnicos. En total 133 pacientes fueron valoradas para el presente estudio.(Tabla:14).

Tabla 14: Tamaño muestral y aproximación a la anastomosis intestinal.



La exenteración pélvica posterior modificada (EPM) fue realizada en 121 pacientes (91%) y una resección de recto-sigmoidea fue realizada en 12 pacientes (9%) con enfermedad recurrente. La aproximación a la anastomosis colorrectal fue de 3 forma diferentes; " sin estoma" en 72 paciente (54,1), ileostomía de derivación en 19 pacientes(14%), y una ileostomía virtual en 42 pacientes (31,5%). Respecto a las características basales (Tabla. 15)

Tabla 15. Variables demográficas y quirúrgicas

	SIN ESTOMA	ILEOSTOMÍA DERIVATIVA	ILEOSTOMÍA VIRTUAL	P VALOR (=0,05)
Total (n%)	72 (100)	19(100)	42(100)	
Tipo de Diagnóstico				0,95
Primario	66 (91,7)	17 (89,5)	38 (90,5)	
Recaída	6 (8,3)	2 (10,5)	4 (9,5)	
Edad al diagnóstico	55,7±11,7(29-75)	60,9±8,8(39-76)	54.5±10(32-77)	
IMC	25,1±5,2(17-45)	25,1±6(16-42)	24,8±25(15-35)	
ECOG (0-1) (n %)	68(94,4)	18(94,7)	42(100)	
Tipo Histológico (n %)				0,88
Seroso	53(73,6)	15(78,9)	32(76,2)	
No-seroso	19(26,4)	4(21,1)	10(23,8)	
Clasificación . 2 Niveles (n %)				0,67
Alto grado	63(87,5)	17(89,5)	39(92,8)	
Estadiage FIGO (n%)				0,64
No aplicable	6(8,3)	2(10,5)	4(9,5)	
II	5(6,9)	0(0)	4 (9,5)	
III	43(59,7)	16(84,2)	26(61,9)	
IV	18(25,0)	3(15,8)	8(19)	
ASA	59(81,9)	12(63,2)	39(92,8)	0,02
Tipo de Cirugía				0,74
Primaria	53(73,6)	11(57,9)	29(69,0)	
Intervalo	13(18,1)	6(31,6)	9(21,4)	
Secundaria (recaída)	6 (8,3)	2 (10,5)	4 (9,5)	
Procedimientos quirúrgicos adicionales (n %)				
Omentectomía	65(90,3)	16(84,2)	37(88,1)	0,79
Linfadenectomía	40(55,6)	9(47,4)	29(69,0)	0,21
Stripping Diafragmático	31(43,1)	11(57,9)	25(59,5)	0,18
Esplenectomía oncológica	13(18,1)	4(21,1)	16(38,1))	0,05
Otros	6 (8,3)	2 (10,5)	6(14,3)	0,61

No se encontraron diferencias en cuanto al diagnóstico, edad, ÍNDICE masa corporal (IMC), ECOG, tipo histológico, tipo de cirugía, grado tumoral, estadio FIGO o tipo de cirugía. Las pacientes del grupo de Ileostomía derivativa tuvieron una mayor ÍNDICE ASA que los otros dos grupos (p=0,02). En los pacientes con recaída de cáncer de ovario y afectación del recto, se realizó una resección colorrectal si esta no había sido hecha en la primera cirugía. Se realizó una laparotomía en todos los casos. Los procedimientos adicionales fueron realizados con el objetivo de conseguir una citorreducción completa tanto en el grupo de "sin estoma", grupo de ileostomía de derivación, o grupo de Ileostomía virtual. Lo más frecuentes fueron, la omentectomía en 90%,84,2%, y 88,1 % (p=0,79), la linfadenectomía pélvica y paraórtica en 55,6%, 47,4% y 60% (p=0,21),y el stripping diafragmático en 43,1%, 57,9% y 59,5 % (p=0,18) y la esplenectomía en 18,1%, 21,1%, y 38,1 % (p= 0,05).

4.1.2.- Factores de riesgo de fuga anastomótica.

En cuanto a las variables consideradas que pudiesen comprometer la integridad de la anastomosis colorectal, pasamos a describir las siguientes: (Tabla 16).

Tabla 16: Factores de riesgo de Fuga anastomótica.

	SIN ESTOMA	ILEOSTOMÍA REAL	ILEOSTOMÍA VIRTUAL	P VALOR (=0,05)
Diabetes (n%)	7(2,8)	2(10,5)	1(2,4)	0,31
Tabaco(n%)	9(12,5)	0(0)	6(14,3)	0,59
Uso de Esteroides(n%)	2(2,8)	0(0)	3(7,1)	0,55
Radioterapia Pélvica previa(n%)	0(0)	0(0)	0(0)
Bajo nivel de Albúmina (<3,5 gr/dl) (n%)	18(25)	2(10,5)	10(23,8)	0,39
Anastomosis Colorrectal baja (<5cm del margen anal)(n %)	5(69)	1(5,3)	6(14,3)	0,48
Resección intestinal adicional de intestino delgado o grueso (n%)	13(18,1)	6(31,6)	6(14,3)	0,27
Tiempo operatorio	363±94(170-795)	402±73(270-593)	360±87(165-540)	0,197
Transfusión intraoperatoria (n%)	44(61,1)	15(78,9)	18(42,9)	0,021
Pérdida estimada de sangre (ml)	446±244(100-1400)	683±413(100-1500)	557±318(50-1500)	0,006
Fuga anastomótica (n%)	4(5,6)	1(5,3)	2(4,8)	0,963

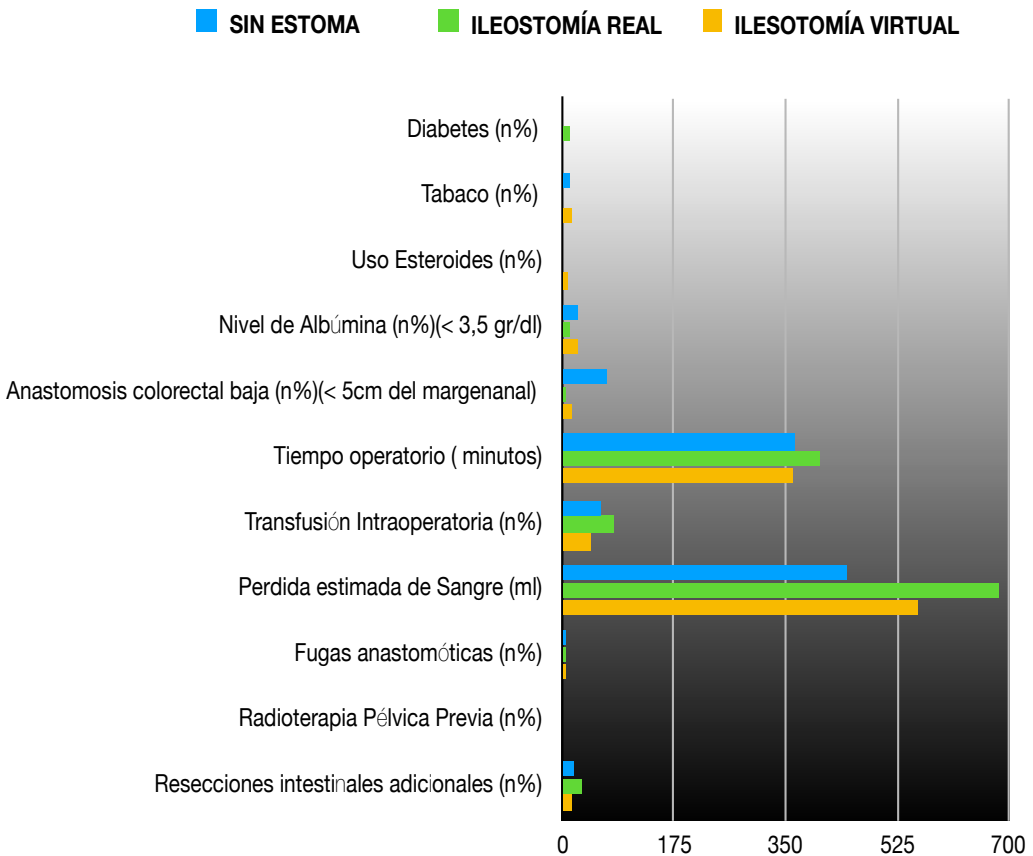
No se encontraron diferencias en cuanto a: antecedentes de diabetes, tabaco, uso de esteroides, radioterapia pélvica, bajos niveles de albúmina (< 3,5 gr/ dl), distancia (< 5 cm) de la anastomosis al margen anal, resecciones intestinales adicionales o tiempo operatorio.

Un mayor número de transfusiones intraoperatorias (61,1% vs 78,9% vs 42,9 %) y una mayor pérdida sanguínea intraoperatoria (446±224 vs 683±413 vs 557±318 ml; p=0,006)

fueron encontrados en el grupo de ileostomía de derivación. La cifra de FA fue de 5,6% (4/72) en el grupo de " sin estoma", 5,3% (1/19) en el grupo de ileostomía de derivación y 4,8% (2/42) en el grupo de ileostomía virtual. No se observaron diferencias entre los 3 grupos (p= 0,98).

El porcentaje de resecciones intestinales diferente a la colorrectal fue de 18.8% (n= 25),siendo la resección ileo-cólica la mas frecuente con 18 casos (13,53%) y el resto de intestino delgado con 7 casos (5,26%).El uso de estomas de protección en la serie fue de 19 ileostomías reales (14,3 %) y de 42 ileostomías virtuales (27 %). (Gráfico 1)

Gráfico 1: Factores de riesgo Fuga Anastomótica.



Dentro de los factores de riesgo de fuga anastomótica, analizamos el " factor cirujano ". La serie retrospectiva la dividimos en 2 periodos que iban desde el 2010-2013, 2014-2018 . Hasta el año 2014 los cirujanos no se incorporan a la Unidad de Ginecología-Oncológica del Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Hasta ese momento eran los Ginecólogos Oncólogos los que realizaban las cirugías y las anastomosis colorectales. La llegada de los cirujanos a a Unidad aportó una mejora técnica en la confección de la anastomosis, sin que ello se tradujese en una disminución estadísticamente significativa en la tasa de fugas (6,5% vs 5,7 %; p= 0,1) ni en la tasa de colostomías (18,4 % vs 14,3 %; p= 0,774). Por el contrario sí apreciamos una im-

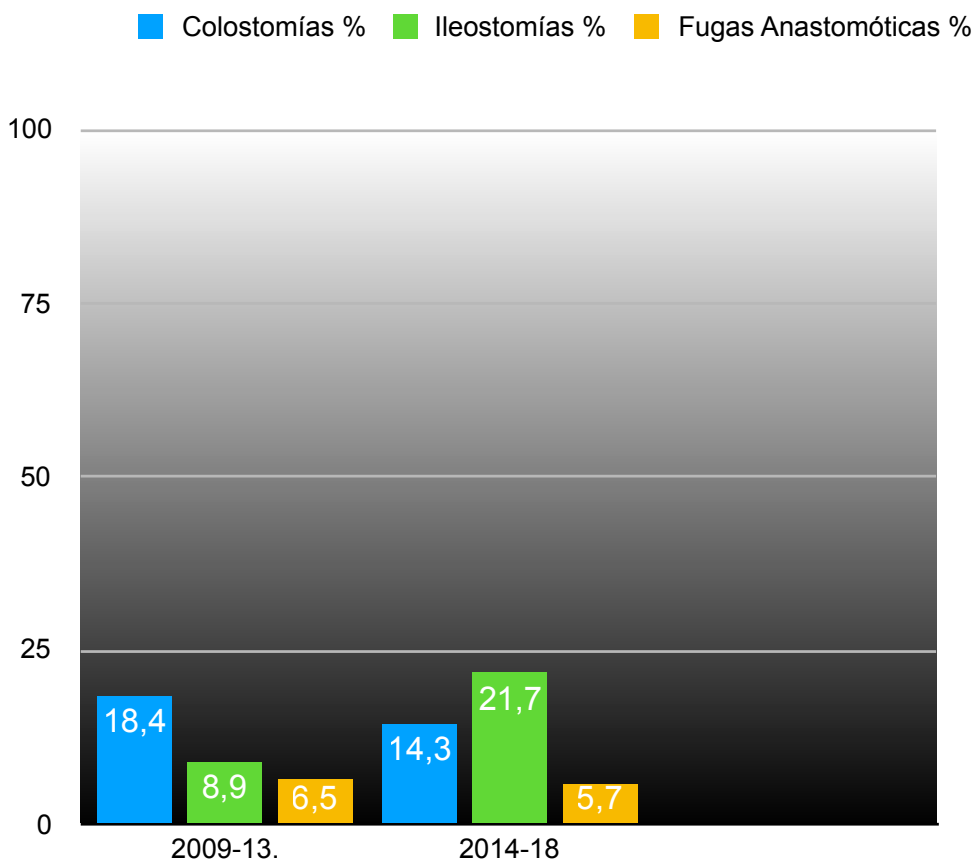
portante disminución en la mortalidad por fuga anastomótica 2 (50) vs 0(0) a expensas de un importante aumento en la tasa de ileostomías (8,9 % vs 21,7 5; p= 0,197). (Tabla 17).(Gráfico 2)

Tabla 17: Resecciones colorectales en cáncer de ovario clasificadas por equipo Onco-Ginecología Vs Multidisciplinar

	Gine-onco (2009-2013)	Multidisciplinar (2014-2018)	p valor (= 0.05)
Total; n(%)	58 (37,7)	96 (62,3)	-
Ileostomía; n(%)	4 (8,9)	15 (21,7)	*p=0.197
Colostomía; n(%)	9 (18,4)	12 (14,3)	^p=0.774
Fuga de anastomosis; n(%)	3 (6,5)	4 (5,7)	*p=0.1
Mortalidad por Fuga anastomótica	2(50)	0(0)	

* Test exacto de fisher; Chi-2

Gráfico 2 : Resecciones colorectales en cáncer de ovario clasificadas por equipo Onco-Ginecología Vs Multidisciplinar



En definitiva la tasa de fuga anastomótica de toda la serie tras excluir los 21 casos de colostomía definitiva del total de 154 casos a estudio fue del 5,2%. A modo de resumen de toda la serie, el 14 % llevó ileostomía de descarga y el 27% ileostomía virtual, con un 46,7 % sin medida de protección. (tabla 18- 19)

Tabla 18: Estomas de la serie global.

	N	%
EPM/ resección colorrectal	154	
Estomas		
Colostomía*	21	14 %
Ileostomía de descarga (real)	19	14 %
Ileostomía virtual	42	27 %
No estoma	72	46,7 %

Tabla 19: Incidencia de fuga anastomótica y tipo de estoma realizado.

Fuga de anastomosis	7/133	5,2 %
Ileostomía de descarga	1/19	5,2 %
Ileostomía virtual	2/42	4,8 %
No estoma	4/72	5,5 %
* 21 colostomías de 154 EPM/resección recto		

La ileostomía virtual ha disminuido de forma significativa la tasa de estomas derivativos, sin aumentar la tasa de fugas ni de colostomías.

4.1.3. Análisis univariante de factores de riesgo de fuga anastomótica en la serie global

El análisis univariante de todas las variables analizadas para determinar su peso y su implicación en la fuga anastomótica (t-student y Test de Chi cuadrado / Fisher) se muestra a continuación:(Tabla 20). Tras la retirada de los 21 casos de colostomía directa.

Tabla.20. Resultados análisis Univariante

	NO FA (N 126)	FA (N 7)	P VALOR (=0,05)
Diabetes; [n(%)]	10	0	^ 1
Fumadora	16	0	^ 1
Uso de esteroide	6	1	^ 0,28
Nivel bajo de albúmina (<3.5 g/dL)	22	4	^ 0,01
Anastomosis rectal ultrabaja (< 5 cm margen anal)	8	1	^0,34
Resección intestinal adicional	23	2	^0,31
Tiempo operatorio	372 ± 98	353 ± 78	*0,29
IOP transfusión	60	3	^1
Pérdida sanguínea estimada (ml)	553 ± 316	700 ± 330	**0,14

*T-student; **U-Mann-Whitney; ^Fisher.

Tras la realización del análisis univariante, solamente los niveles bajos de albúmina (< 3,5 g/dl) tuvieron significación estadística.

4.1.4. Análisis multivariante

Dada la baja incidencia de la variable objeto del estudio (fuga de anastomosis), siendo la misma del 5.2% (n 7) no es posible la realización de un análisis estadístico multivariante por falta de potencia estadística.

4.2.- Segunda fase

En esta segunda fase, el presente estudio pretendió evaluar el segundo objetivo que era :

Evaluar la ileostomía virtual como medida alternativa en la protección de la anastomosis colorectal. Su morbilidad y su impacto en el tratamiento quimioterápico.

4.2.1. Variables demográficas y quirúrgicas

Para la valoración de este objetivo, seleccionamos una cohorte de 96 pacientes a los que se les había realizado una exenteración pélvica posterior y una anastomosis colorectal. La aproximación a la anastomosis fue de dos formas diferentes, mediante la creación de una ileostomía derivativa o mediante la creación de una Ileostomía virtual. En la Tabla 21 Se describen las principales variables demográficas y quirúrgicas de las pacientes.

No se encontraron diferencias significativas entre los 2 grupos, lo que demuestra que son grupos homogéneos.

Como hemos mencionado, hubieron 2 fugas anastomóticas en el grupo de Ileostomía virtual que obligaron a reconvertirla en IR. En ambos casos la fuga anastomótica fué diagnosticada por rectoscopia flexible y confirmada por TAC con contraste (amidotriozato, gastrografin®).

Tabla 21: Variables demográficas y quirúrgicas

	ILEOSTOMÍA REAL	ILEOSTOMÍA VIRTUAL	P VALOR (=0,05)
Total (n%)	19(14)	42(31,5)	
Tipo de Diagnóstico			0,95
Primario	17 (89,5)	38 (90,5)	
Recaída	2 (10,5)	4 (9,5)	
Edad al diagnóstico	60,9±8,8(39-76)	54.5±10(32-77)	
IMC	25,1±6(16-42)	24,8±25(15-35)	
ECOG (0-1) (n %)	18(94,7)	42(100)	
Tipo Histológico (n %)			0,88
Seroso	15(78,9)	32(76,2)	
No-seroso	4(21,1)	10(23,8)	
Clasificación . 2 Niveles (n %)			0,67
Alto grado	17(89,5)	39(92,8)	
Estadiage FIGO (n%)			0,64
No aplicable	2(10,5)	4(9,5)	
II	0(0)	4 (9,5)	
III	16(84,2)	26(61,9)	
IV	3(15,8)	8(19)	
ASA	12(63,2)	39(92,8)	0,02
Tipo de Cirugía			0,74
Primaria	11(57,9)	29(69,0)	
Intervalo	6(31,6)	9(21,4)	
Secundaria (recaída)	2 (10,5)	4 (9,5)	
Procedimientos quirúrgicos adicionales (n %)			
Omentectomía	16(84,2)	37(88,1)	0,79
Linfadenectomía	9(47,4)	29(69,0)	0,21
Stripping Diafragmático	11(57,9)	25(59,5)	0,18
Esplenectomía oncológica	4(21,1)	16(38,1)	0,05
Otros	2 (10,5)	6(14,3)	0,61



Los valores séricos de PCR y procalcitonina mostraron un descenso progresivo de sus valores iniciales a lo largo del postoperatorio. Y tan solo en 2 casos la PCR mostró elevación de las mismas. No se alcanzó significación estadística de la PCR y la Procalcitonina como herramientas discriminatorias de fuga anastomótica.(tabla 22)

Tabla 22: Parámetros analíticos descritos en ambos grupos.

Detección fuga de anastomosis	Sensibilidad	Especificidad	VPN
PCR	50 %	95,8 %	95,8 %
*Procalcitonina	NA	NA	NA

**Nota: respecto a la procalcitonina, en todos los pacientes hubo un descenso de la misma incluido en los 2 casos de fuga, por lo que no es posible calcular la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo ni positivo. Esto estaría justificado por la pronta detección de la fuga mediante restoscopia que permite diagnosticar en fase preclínica y el hecho de que la procalcitonina necesita un tiempo para elevarse y que haya establecida una sepsis.*

Por protocolo se retira la ileostomía virtual en consultas externas 9 ± 3 días (6-21). Se realizó rectoscopia flexible al 96% de las pacientes con estoma de protección. La rectoscopia se realizó al 5 ± 1 día (4-7).

4.2.2. Descripción de los casos con fuga anastomótica de ileostomía virtual

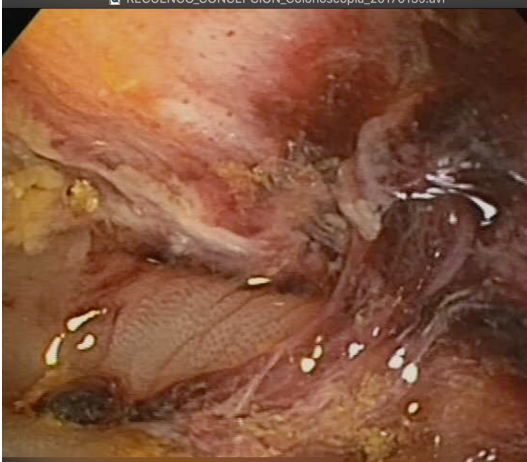
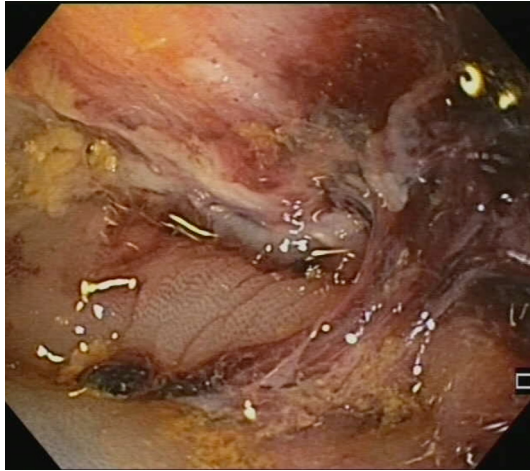
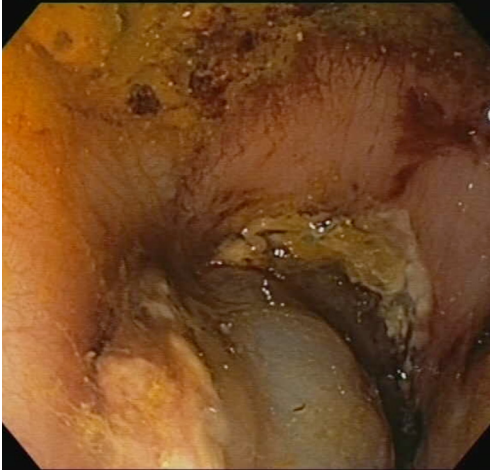
A continuación describimos las características clínicas de las 2 pacientes que presentaron fuga anastomótica:

Caso 1

Paciente de 71 años manejada con cirugía primaria por cáncer de ovario avanzado estadio IIIC. Durante el postoperatorio no se apreció salida de material fecaloideo por el drenaje pélvico. La rectoscopia flexible al 4 DPO mostró una fuga anastomótica confirmada con TAC + contraste (foto3)

Los valores seriados de PCR fueron de 339 mg/l el primer día postoperatorio y de 225 mg/l el tercer día postoperatorio y los valores seriados de Procalcitonina fueron de 2,61 ng/ml el primer día postoperatorio y de 0,69 ng/ml el tercer día postoperatorio.

Ese mismo día la IV se reconvirtió a IR sin necesidad de relaparotomizar a la paciente. En el postoperatorio presentó un íleo paralítico precisando de descompresión con sonda nasogástrica. El tratamiento antibiótico con piperazilina-tazobactam (3 gr/375 mgr)/6h. Durante 7 días. Así mismo presentó una fístula pancreática que se resolvió con medidas conservadoras, dándose de alta el 20° DPO. La paciente comenzó la Quimioterapia 30 días tras la cirugía. La ileostomía fué cerrada a los 320 días del postoperatorio. (ver foto 4). Posteriormente se realizó un control tardío a los 45 días con un enema opaco (foto 4)



(FOTO 3). Informe Rectoscopia flexible:
 La anastomosis no es circular sino elíptica.
 En la mitad anterior la anastomosis parece conservada pero la mucosa del colon adyacente está muy edematizada adoptando una imagen abultada. En la mitad posterior no veo claramente orificio, pero la anastomosis parece algo "suelta" (los dos bordes de la anastomosis se mueven independientemente).

ENEMA OPACO (FOTO 4)

INFORMACIÓN CLÍNICA - anastomosis colorrectal baja. Fuga anastomótica postoperatoria. Valorar estanqueidad de la anastomosis.

TÉCNICA - se realiza Enema opaca baja.

HALLAZGOS - Correcta repleción de anastomosis colorrectal, sin objetivarse estenosis ni fugas de material de contraste evidentes en esta exploración. No se aprecia acúmulos anómalos extraluminales del material de contraste.

Ampolla rectal distensible. Divertículos en la plastia cólica.

Sin otros hallazgos.



Caso 2

Paciente de 77 años con ECOG 0, sometida a citorreducción primaria por cáncer de ovario avanzado estadio IIIC FIGO. El drenaje pélvico no mostró salida de material fecaloideo, encontrado en la rectoscopia el 3^{er} DPO una fuga anastomótica anastomótica confirmada de nuevo con TAC con contraste. (Ver fotos rectoscopia al 3^{er} día) (Foto 3).

Los valores seriados de PCR fueron de 207 mg/l el primer día postoperatorio y de 89 mg/l el tercer día postoperatorio y los valores seriados de Procalcitonina fueron de 0,40 ng/ml el primer día postoperatorio y de 0,26 ng/ml el tercer día postoperatorio. EN ese mismo día se reconvirtió la IV a IR sin necesidad de relaparotomía. Al igual que el anterior caso presentó un íleo paralítico que precisó similares medidas conservadoras así como antibióticas. Fue dada de alta el 15^o DPO e inició la quimioterapia el día 28 tras la cirugía. Previo al cierre de la ileostomía se realizó una rectoscopia (foto 6). El cierre tuvo lugar a los 350 días del postoperatorio. Posteriormente se hizo un control tardío a los 30 días con un enema opaco.

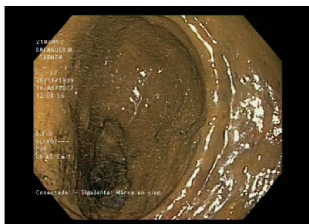


Foto 1

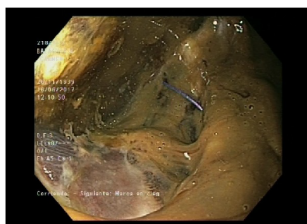


Foto 3



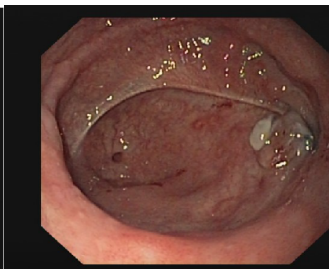
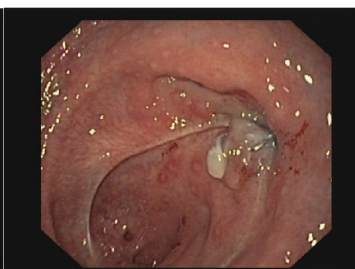
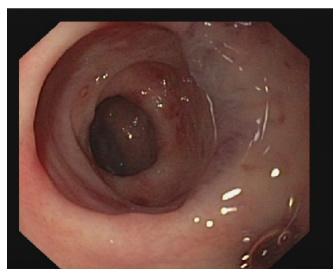
Foto 2



Foto 4

Infome de la Rectoscopia flexible:

Se introduce el endoscopio hasta la anastomosis rectocólica situada a 6 cm del margen anal, termino-terminal, amplia, con un punto de sutura e imagen sugestiva de fuga anastomótica (fotos 2-4)



Rectoscopia previa al cierre de la ileostomía (Foto 6)

Exploración:

Se identifica anastomosis permeable sin lesiones y sin fuga anastomótica.

Únicamente se identifica en uno de los extremos, un granuloma sobre un ágrafe. Se exploran 20 cm de colon que muestra algún divertículo no complicado y mucosa normal. Remanente rectal normal.

Enema opaco (foto 7)



"ENEMA OPACO

JUICIO CLÍNICO: anastomosis colonorrectal baja.

TÉCNICA: enema opaco con contraste hidrosoluble

HALLAZGOS: Se observa un trayecto paso del contraste a través de la anastomosis anal sin identificar fugas de contraste ni presencia de colecciones perianastomótica. Divertículos aislados en colon izquierdo. Sin otros hallazgos de interés en el resto del estudio.

CONCLUSIÓN: Anastomosis colorectal sin complicaciones. "

4.2.3: Evaluación del impacto de la fuga anastomótica en la morbi-mortalidad

Todas las pacientes que presentaron una fuga anastomótica, recibieron antibiótico parenteral (piperacilina/tazobactam). El 100% de los pacientes del grupo W&S necesitaron ingreso en la UCI pero ninguno de los pacientes en el grupo IV. Se realizó una laparotomía en todos los pacientes del grupo de W&S para la formación del estoma (3 colostomías y una ileostomía). (tabla 23)

Sin embargo, no se necesitó laparotomía para la formación de estoma en el grupo IV. Fallecieron dos pacientes (el 28 % de las pacientes con una fuga anastomótica, siendo ambas del grupo de W&S (50%), y ninguno de ellos en el grupo IV.

Dada la baja incidencia de la variable objeto del estudio (fuga de anastomosis), siendo la misma del 5,2% (n 7) no es posible la realización de un análisis estadístico multivariante por falta de potencia estadística.

Tabla 23 : Impacto de la fuga anastomótica en la morbi-mortalidad.

	SIN ESTOMA	ILEOSTOMÍA DERIVATIVA	ILEOSTOMÍA VIRTUAL
ATB e.v (n(%))	4(100)	1(100)	2(100)
Admisión en UCI (n(%))	4(100)	0(0)	0(0)
Días de estancia en UCI (rango)	22±25,4(6-60)	0(0)	0(0)
Tipo de cirugía (n(%))			
Relaparotomía	4(100)	0(0)	0(0)
Tipo de estoma			
Ileosotomía	1(25)	1(100)	2(100)
Colostomía	3(75)	0(0)	0(0)
Muertes directamente relacionadas (n(%))	2(50)	0(0)	0(0)

4.2.4. Impacto del estoma en morbilidad

En cuanto los datos específicos de los pacientes (tabla 23) que se sometieron a IR o IV, la mediana de la estancia hospitalaria fue de $11 \pm 8,7$ frente a $10 \pm 4,2$ días para IR y IV, respectivamente ($p = 0,228$). No se encontraron diferencias en el intervalo entre la cirugía y el inicio de la quimioterapia ($42 \pm 11,3$ vs $46 \pm 13,6$ días; IR vs IV; $p = 0,318$). En dos casos de grupo IV, se creó una ileostomía real debido al diagnóstico de fuga anastomótica. La tasa de reversión del estoma fue del 78% para el grupo IR y del 100% para el grupo IV ($p = 1$), no se encontraron diferencias en el tiempo de reversión (324 ± 161 vs $356 \pm$ días; $p = 0,394$). Las razones para la no reversión en el grupo de IR fueron: dos casos debido a la progresión de la enfermedad, dos casos de empeoramiento de la condición general y en un caso el paciente se negó.

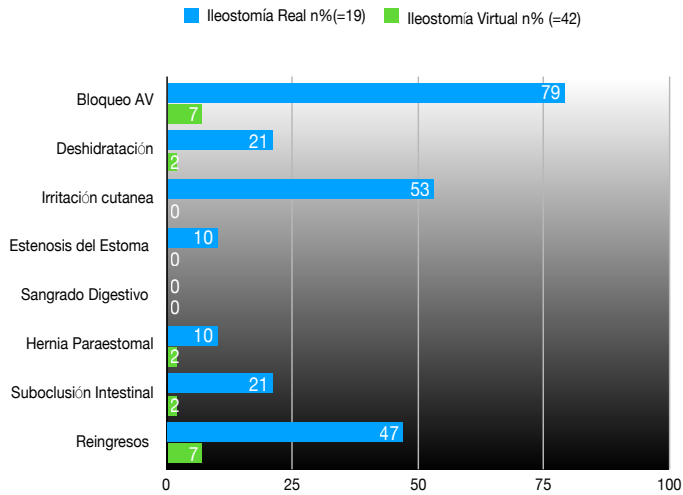
Las complicaciones relacionadas con el estoma (> 30 días) fueron superiores en el grupo IR que en el grupo IV (78.9% versus 7,1%; $p = 00001$). Cuatro pacientes (21,1%) presentaron deshidratación debido a un estoma de alto rendimiento (> 1500 ml) que provocó un desequilibrio electrolítico en el grupo IR y un paciente (2,4%) en el grupo IV ($p = 0,029$). Dos pacientes (10,5%) presentaron insuficiencia renal aguda en el grupo IR y ningún caso en el grupo IV ($p = 0,093$). Se encontró una mayor incidencia de obstrucción subaguda en el grupo IR (21,1% frente a 2,4%; $p = 0,029$). No se encontraron diferencias con respecto a la estenosis ($p = 0,093$) y la hernia paraestomal ($p = 0,226$). La mayoría de las complicaciones en el grupo IV se produjeron en los dos pacientes que se sometieron a la creación de ileostomía con asa, a excepción de un paciente que presentó un episodio de obstrucción subaguda que se resolvió justo después de la extracción del Loop. (tabla 24)

La tasa de reingresos en función del tipo de estoma fue de 47,4% y 7,1% para los grupos IR y IV, respectivamente. La obstrucción intestinal fue la causa más frecuente de reingreso (21,1%, 4/19 frente a 4,8%, 2/42), seguida de deshidratación (21,1%, 4/19 vs 2,4%, 1/42) e insuficiencia renal aguda (10,5%, 2/19 vs 0%, 0/42).

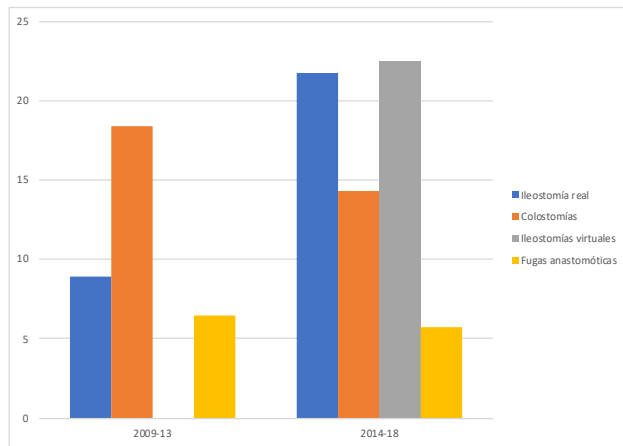
Tabla 24: Impacto del estoma en la morbilidad

	ILEOSTOMÍA REAL	ILEOSTOMÍA VIRTUAL	P VALOR (=0,05)
Estancia Hospitalaria en días (rango)	11±8,7(5-40)	10±4,2(5-25)	0,23
Intervalo de tiempo hasta inicio Quimioterapia: días (rango)	42±11,3(28-72)	46±13,6(25-77)	0,32
Tasa de cierre de Ileostomía (n%)	14(73,7)	2(100)	1
Tiempo de demora para cierre de ileostomía: días(rango)	324±161 (180-699)	356±36 (330-381)	0,39
Complicaciones relacionadas con la Ileostomía Real/ Ileostomía Virtual(n%)(>30 días)			
Nº total de pacientes con complicaciones	15(78,9)	3(7,1)	0,00001
Deshidratación	4(21)	1(2,4)	0,03
Fracaso renal agudo	2(10,5)	0(0)	0,09
Irritación cutánea periestomal	10(52,6)	0(0)	0,00001
Estenosis del estoma	2(10,5)	0(0)	0,09
Sangrado gastrointestinal	0(0)	0(0)	
Hernia paraestomal	2(10,5)	1(2,4)	0,23
Suboclusión intestinal	4(21)	1(2,4)	0,03
Reingresos (n%)	9(47,4)	3(7,1)	0,002

Grafico 3: COMPLICACIONES DEL ESTOMA ILEOSTOMÍA REAL VS ILEOSTOMÍA VIRTUAL



RESUMEN GLOBAL DE LA EVOLUCIÓN DE LOS ESTOMAS Y FUGAS ANASTOMÓTICAS



4.2.5. Impacto en el tratamiento quimioterápico

No se encontraron diferencias en el tiempo transcurrido entre la cirugía y el inicio de la quimioterapia ($42 \pm 11,3$ vs $46 \pm 13,6$ días; IR vs IV; $p = 0,318$) entre las pacientes a las que se sometieron a Ileostomía real vs Ileostomía virtual.

Por el contrario 2 pacientes del grupo "sin estoma" fallecieron a consecuencias de las complicaciones derivadas de la FA. El resto de pacientes de este grupo no demoró el inicio de la QT.

4.2.6. Análisis multivariante

Dada la baja incidencia de la variable objeto del estudio (fuga de anastomosis), siendo la misma del 5.2% (n 7) no es posible la realización de un análisis estadístico multivariante por falta de potencia estadística..



DISCUSIÓN

El presente estudio observacional ha sido realizado con una serie amplia de pacientes propias y/o remitidas desde otros centros. Todas las pacientes fueron operadas de una forma uniforme en una unidad de referencia de cirugía oncológica abdominopélvica dedicada al tratamiento del cáncer de ovario avanzado formada por equipos multidisciplinares y con equipos quirúrgicos homogéneos y constantes en el tiempo.

Durante este periodo un total de 629 pacientes (87,6%) fueron diagnosticadas de cáncer de ovario FIGO III-IV, de estas un total de 154 pacientes (28%) tuvieron una resección colorrectal durante la cirugía citorreductora con la intención de conseguir un resultado quirúrgico completo (R0). La citorreducción primaria debería ser considerada el "gold standard" en el tratamiento del cáncer de ovario avanzado en la mayoría de las pacientes. Muchos estudios han demostrado que una cirugía de citorreducción completa es un factor pronóstico importante de supervivencia en caso de carcinomatosis y también en casos de cirugía de recaída^[56,66,68,69]. Esta modalidad de cirugía en el cáncer de ovario avanzado la inició *Huddson*^[70] y *Chair* en 1973 denominando "ooforectomía radical" al abordaje retroperitoneal para la resección en bloque del cáncer de ovario y luego *Berek*^[179], en 1984 describió la necesidad de resección anterior de recto sigma con posterior anastomosis termino-terminal, para facilitar la exéresis completa del tumor.

La exenteración pélvica posterior modificada es un procedimiento que se realiza con frecuencia durante la cirugía citorreductora por carcinomatosis de origen ovárico, seguida con frecuencia por una anastomosis colorrectal termino-terminal mecánica^[76]. En la presente serie, En 21 casos se realizó una colostomía terminal debido a la extensión de la resección colorrectal y/o a las condiciones basales del paciente. Se realizó una exenteración posterior modificada en 121 casos (91%) con resección rectosigmoidea en el momento de la cirugía (bien citorreducción primaria, bien cirugía de intervalo) y en 12 casos sólo resección rectosigmoidea ya que eran citorreducciones secundarias (cumplían criterios de AGO-SCORE)^[51,52]. La aproximación a la anastomosis colorrectal fue de 3 formas diferentes en relación con la práctica de un estoma asociado: "sin estoma", realización de una lleostomía derivativa (14%), o realización de una lleostomía virtual (27%).

La exenteración posterior modificada cuando es necesaria no debe de ser un obstáculo para obtener una citorreducción óptima. La continencia anal es respetada si no hay complicaciones. El acto quirúrgico debe ser seguro para esta patología sin que ello suponga retrasar la aplicación de otras terapias, con una calidad de vida satisfactoria.

En esta patología, la realización de la exenteración posterior modificada varía del 5% al 83%^[76]. En la presente serie la cifra fue del 28%, cifra que está en consonancia con los estándares publicados en la literatura. El impacto oncológico de la exenteración posterior modificada ha sido confirmado por diferentes estudios que describen medianas de supervivencia global entre 27 y 50 meses, y medianas de intervalo libre de enfermedad entre 18 y 50 meses en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario estadio FIGO III-IV^[71,180,181]. En el presente estudio las medianas de supervivencia global e intervalo libre de enfermedad fueron de 42 meses y 28 meses respectivamente, para estadios FIGO III-IV, similares a los descritos por otros autores (GOG GROUP TRIALS).^[71]

En la presente serie, este procedimiento ha permitido alcanzar unas tasas de cirugía completa del 79%, cirugía óptima del 14%, y de cirugía subóptima del 7%. Para otros autores, las tasas de citorreducción completa varían entre 21.5% y 80%^[75,179,180]. Es ampliamente conocido que la cantidad de enfermedad residual tras la cirugía de citorreducción es el determinante básico de la supervivencia en los pacientes con cáncer de ovario.^[66,68,69]

Las razones por las que el resultado de la cirugía pueda ser subóptimo pueden estar relacionadas con la gran extensión tumoral intraabdominal, localizaciones anatómicas críticas del tumor, comorbilidades médicas, edad avanzada de los pacientes, o falta de experiencia oncológica de los

cirujanos, sobre todo en hemiabdomen superior. Para conseguir una citorreducción completa hay que realizar con frecuencia procedimientos quirúrgicos adicionales. Es óbvio que a mayor número de procedimientos, mayor posibilidad de complicaciones, máxime si estos procedimientos incluyen reseciones del tubo digestivo, con la subsiguiente anastomosis. Por todo ello, es de importancia capital las indicaciones quirúrgicas y seleccionar bien a las pacientes.

Si analizamos de manera detallada las complicaciones de la exenteración pélvica en el tratamiento quirúrgico del cáncer de ovario avanzado, observamos que las complicaciones mayores (grado III a V según *Clavien-Dindo*) fueron del 13,5 % en la presente serie. Hay autores que describen resultados similares un 11,5%^[182,183] o 12,9%^[184]. Otro factor pronóstico de complicaciones es la cirugía de abdomen superior^[185,186].

Alleti et al.^[187] muestran en su estudio que los factores predictivos de mortalidad dentro de los 3 meses postoperatorios son el grado ASA, la radicalidad de la cirugía y la edad avanzada. La mortalidad en los 30 días postoperatorios, en la presente serie fué del 1,5%, acorde con la literatura, situada entre 0% y 6%^[188,189,190].

Esta mortalidad muchas veces está derivada de complicaciones de la propia cirugía, destacando una de las más temibles, la fuga FA. De hecho, en nuestra serie, dos pacientes fallecieron dentro de los 30 días del postoperatorio por esta complicación.

La FA sigue siendo la principal complicación después de la anastomosis colorrectal con una incidencia notificada entre el 1,7% y el 6,8% en pacientes con cáncer de ovario, en nuestra serie fué del 5,2% en plena sintonía con lo publicado en la literatura.

Sin embargo, hasta la fecha no hay evidencia establecida sobre cuáles son los factores de riesgo relacionados con la FA en el cáncer de ovario^[191]. El fracaso en la cicatrización de la anastomosis colorrectal que ocasiona la FA puede ser de distinto grado y con distintas complicaciones, llegando a alcanzar cifras de mortalidad que oscilan según las series entre el 5-37%^[98-102]. En el presente estudio, la tasa de mortalidad por fuga anastomótica fué del 1,5%, menor que la referida por otros autores, siendo la peritonitis y el shock séptico las causas principales de este desenlace.

Los pacientes con FA clínicamente sintomáticos pueden precisar una o más reintervenciones quirúrgicas, con frecuencia necesitan ingresar en unidades de cuidados intensivos, y tienen estancias muy prolongadas. Todo ello genera un elevadísimo coste sanitario^[103]. Además, la presencia de FA tiene un impacto pronóstico negativo tanto en la recidiva local como en la supervivencia global^[104-105].

La edad ha sido descrita como factor de riesgo de FA en distintos trabajos. *Jung et al.* publicaron en 2008 una serie de 1391 pacientes operados por cáncer de recto en la que la edad (>75) fue factor de riesgo independiente (OR 2,4)^[116].

En la presente serie no se ha encontrado esta relación, una de las razones pudiera ser que la media de edad fué de 57 años, inferior que la publicada en el trabajo de *Jung*.

La obesidad ha sido descrita como otro posible factor de riesgo de FA. Sin embargo, existen otros trabajos donde esa relación no existe. Nosotros no encontramos diferencias significativas, tal vez porque en nuestra serie el 60 % de los pacientes tenían sobrepeso.

En esta serie únicamente la esplenectomía oncológica y el ASA tuvieron significación estadística en este estudio. El resto de variables no tuvo significación estadística.

Los pacientes clasificados como riesgo anestésico ASA III-IV-V presentan mayor incidencia de FA, probablemente debido a la confluencia de distintas comorbilidades como diabetes, hipertensión u otras enfermedades cardiovasculares que podrían afectar la buena perfusión sanguínea de la anastomosis y alterar la cicatrización. En este sentido, *Buchs et al* en el 2008 describen en pacientes ASA \geq 3 un riesgo de FA 2,5 veces superior ($p < 0,001$) (OR 2,53)^[121].

Dentro de los procedimientos quirúrgicos adicionales, únicamente la esplenectomía oncológica

tuvo significación estadística en el presente trabajo. Esto posiblemente sea debido a que el 87'6 % fueron pacientes con cáncer de ovario avanzado en estadios FIGO III-IV.

También se han señalado otras variables que pudieran comprometer la integridad de la anastomosis: antecedentes de diabetes, tabaco, uso de esteroides, radioterapia pélvica, bajos niveles de albúmina (< 3,5 gr/dl), distancia (< 5 cm) de la anastomosis al margen anal, resecciones intestinales adicionales o tiempo operatorio, pérdida hemática intraoperatoria y número de transfusiones intraoperatorias. En el presente trabajo, únicamente tuvieron significación estadística la pérdida hemática intraoperatoria y el número de transfusiones intraoperatorias. Tal vez esto pueda explicarse por el hipotético riesgo de isquemia tisular secundario a la hipovolemia y así aumentar el riesgo de FA^[123]. La valoración y manejo anestésico durante la cirugía debería ir encaminado a monitorizar los parámetros hemodinámicos para reducir este tipo de complicaciones.

En la presente serie, comorbilidades tales como estatus de fumador, enfermedad coronaria, y diabetes, no se asociaron de forma significativa con el riesgo de fuga anastomótica. Este resultado está en sintonía con la serie publicada por Tseng et al^[192]; quien comparó 331 pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario estadio FIGOII-IV (44 con estomas temporales de protección) donde tampoco encontró dicha asociación. Sin embargo, existe evidencia de que el consumo de tabaco y alcohol, debido a la isquemia producida por las lesiones microvasculares podrían aumentar el riesgo de FA^[123]. Por tanto, parece que las comorbilidades deberían ser tenidas en cuenta a la hora de indicar una cirugía de citorreducción completa, pero no deberían llevar a la realización sistemática de un estoma de protección.

En el presente trabajo, únicamente los bajos niveles de albúmina (<3,5 gr/dl) tuvieron significación estadística. En pacientes con cáncer de ovario avanzado los niveles de albúmina sérica menores o iguales a 3,5 gr/dl, y las resecciones intestinales múltiples, tienen un alto riesgo de presentar una FA. Esto es lógico en el escenario del cáncer de ovario avanzado ya que la inmensa mayoría de las pacientes presentan cuadros ascíticos, y estados de malnutrición con bajos niveles de seroalbúmina.

En teoría, un paciente que va a ser sometido a una citorreducción primaria con resección intestinal por cáncer de ovario avanzado, debería tener un adecuado estatus nutricional (albúmina sérica > 30 gr/l). Esto sintoniza con los criterios actuales de rehabilitación multimodal en el sentido de incrementar los niveles proteicos de los pacientes de forma preoperatoria.^[141]

Así hay autores como Richardson et al.^[191], Sudin et al, Lancu et al^[119], y Mäkelä JT et al^[122] que destacan en sus estudios una relación entre 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. Los autores proponen crear un estoma de protección cuando las tasas de albúmina preoperatoria están por debajo de esta cifra.

Comentario aparte merece el trabajo multicéntrico publicado por Lago et al.^[112], con 457 pacientes con anastomosis en cirugía de cáncer de ovario. En ese estudio detecto las siguientes variables pronósticas de FA: edad en el momento de la cirugía, los niveles de seroalbúmina, 1 o más resecciones de intestino delgado, la anastomosis manual, y la distancia de la anastomosis al margen anal. Sin embargo llama la atención en este mismo trabajo que ni la transfusión intraoperatoria ni el tiempo quirúrgico ni la quimioterapia neoadyuvante fuesen factores de riesgo de FA.

Así mismo, un estudio del GOG publicado por Hess et al^[193], mostró que los cambios en el peso corporal durante la quimioterapia adyuvante fueron un factor pronóstico adverso. Además demostró que el riesgo relativo de muerte aumentaba un 7% con cada 5% de pérdida de peso. También Yim et al^[194], encontró que la enfermedad residual > 1 cm, la malnutrición antes del tratamiento y el inicio de la de quimioterapia adyuvante fueron factores independientes en cuanto a la supervivencia global. Estos estudios abogan por incorporar una evaluación del estado nutricional del paciente siguiendo las recomendaciones de la *European Society of Parenteral Nutrition (ESPEN) Guidelines on Enteral Nutrition*.^[141] Todos los pacientes con factores de déficit nutricional deberían de recibir nutrición parenteral de 10-14 días previos a la cirugía.

La cifra de FA fué de 5,6% en el grupo de "esperar y ver", 5,3% en el grupo de ileostomía de derivación y 4,8% en el grupo de ileostomía virtual. No se observaron diferencias entre los 3 grupos ($p=0,98$). En la literatura, las tasas de FA son variables entre 1,4% y 8,2%^[10,12,14]. En el presente trabajo la tasa global por fuga anastomótica incluyendo los 3 grupos fue del 5,2 %.

A la vista de estos resultados, donde encontramos una tasa de ileostomías reales del 14,8%, y una tasa de ileostomías virtuales del 31,7%, con una tasas de FA del 5,2 %, nos planteamos el objetivo de evaluar la ileostomía virtual como medida alternativa a la ileostomía convencional en la protección de la anastomosis colorrectal, su morbilidad y su impacto en el tratamiento quimioterápico.

La morbilidad de la ileostomía no es desdeñable; así *Mourton et al.*^[189] informan de una tasa de morbilidad temporal de ileostomía del 25%. Más aún, su potencial "protección de fuga" no es tal, ya que está publicada una tasa de FA del 8,5% en caso de estoma de protección y del 8,2% en casos sin estoma de protección. Esto sugiere que los estomas de protección no disminuyen de forma significativa la tasa de fugas anastomóticas, posiblemente porque todavía tenemos que identificar correctamente a aquellos pacientes que tienen el mayor riesgo de presentar esta complicación, o porque el tamaño de la muestra en este estudio era pequeño para detectar una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de FA o por que los estomas de protección no disminuyen realmente la incidencia de FA en pacientes con cáncer de ovario que se someten a una cirugía de citorreducción. También es difícil sacar conclusiones sobre los efectos del estoma de protección en la morbilidad asociada a la fuga anastomótica debido a la baja incidencia de FA en la presente serie.

La tasa de estoma de protección es extremadamente variable del 0% al 72%^[75, 195, 196,197]. Las complicaciones directamente relacionadas con el estoma de protección son: obstrucción intestinal, prolapso del estoma, infección de la pared, deshidratación y trastornos psicológicos^[18]. En el presente estudio se observa una tasa de complicaciones del 17,25%, más que razonable si se compara con la publicada en la literatura, entre el 12 % y 76 %^[75,198].

Las consecuencias de una FA son clínicas, con implicaciones en la logística hospitalaria. En el presente estudio, El 100% de los pacientes con FA del grupo "sin estoma", tras una segunda laparotomía para drenaje y colostomía, necesitaron ingreso en la UCI en malas condiciones clínicas; sin embargo ninguno de los pacientes del grupo IV con FA requirió cuidados en reanimación, precisando un abordaje más próximo a la cirugía mínimamente invasiva. Esta es la gran ventaja de la IV, pues en caso de FA, la IV se puede convertir a IR sin realizar generalmente relaparotomía. Ninguno de los pacientes en los que IV se convirtió a IR debido a FA, tuvo una estancia hospitalaria prolongada, relaparotomía, o retraso en la administración de quimioterapia. De la serie global, dos pacientes fallecieron a causa de la fuga anastomótica en el grupo "sin estoma", y ninguno de ellos en el grupo IV, causa suficiente para nuestro cambio en el protocolo de manejo de las anastomosis colorrectales.

La realización de una IR en pacientes con cáncer de ovario de avanzado sigue siendo un tema muy controvertido debido al escaso número de artículos publicados en la literatura. Será el cirujano, el que llegado el momento, deberá tomar una decisión sobre la realización o no de una IR basada sobre todo en su experiencia quirúrgica^[79]. Los diferentes score como el Índice de Dekker^[162] no son aplicables a las pacientes con cáncer de ovario, ya que introducen varios sesgos importantes como el sexo, la radioterapia previa, o la cirugía de urgencia que no entran en el presente estudio. Lo ideal sería crear un modelo individual de riesgo de FA para cada paciente aplicando una fórmula de regresión logística multivariante de los factores de riesgo preparatorios e intraoperatorios para establecer el riesgo de FA. Al final, depende del cirujano y el paciente determinar su propio valor de corte de riesgo de FA. Para ello nuestro grupo creó una herramienta para el cálculo de riesgo de FA, para cada una de las pacientes que denominamos Calculadora del Riesgo de FA en la Cirugía del Cáncer de Ovario Avanzado.^[112]

Al analizar de manera específica los datos de los pacientes que se sometieron a IR o IV, en esta serie, no se encontraron diferencias significativas en la mediana de la estancia hospitalaria. Sin embargo

la morbilidad es muy distinta. En la literatura se cita la deshidratación como la complicación más común relacionada con la ileostomía, que representa del 40-47% de todos los reingresos^[199,200,201]. La disminución del tiempo de tránsito en intestino delgado junto a la reducción de la absorción de agua en el colon asociada a la ileostomía puede dar lugar a graves alteraciones hidroelectrolíticas. La tasa de reingresos en el grupo de IR fué del 47 % frente al 7 % del grupo IV. Es importante poner en marcha programas de educación del paciente con respecto a la hidratación y a la toma de medicamentos antidiarreicos, programas de vigilancia estrecha por parte del personal de enfermería con seguimiento cercano y guías de información sobre el manejo de los estomas. Varios estudios prospectivos han empleado con éxito intervenciones educativas y "guías de ileostomía", lo que ha producido una disminución de los reingresos hospitalarios, de las complicaciones relacionadas con el estoma y a permitido una mejor calidad de vida^[202-204]. Sin embargo, 2 revisiones sistemáticas sobre este tema demostraron resultados contradictorios: uno concluyó que los programas estructurados de educación del paciente redujeron los costes hospitalarios y mejoraron la calidad de vida^[205], mientras que el otro encontró que el uso de intervenciones educativas para nuevos pacientes con estomas tenía evidencia limitada en la mejoría de los resultados clínicos^[206]. Ambos destacaron la heterogeneidad de las intervenciones y los diseños de estudio utilizados y afirmaron que se necesitan más investigaciones adicionales antes de poder llegar a conclusiones definitivas. Por lo tanto, hasta que no haya más datos disponibles, deberíamos continuar brindando educación integral, asesoramiento y atención continuada a esta población de pacientes.

Lo publicado acerca de la IR en el contexto de neoplasias ginecológicas apoya estos resultados. *Glasgow et al.*^[207] informan de tasas de reingresos a los 30 y 60 días de 34% y 16% a 21%, respectivamente, y también la deshidratación se informó como la complicación más frecuente. Los motivos de reingreso fueron deshidratación (38%) e insuficiencia renal aguda (33%) (208). *Villafranca y col.*, desarrollaron un protocolo para pacientes con estoma con la finalidad de detectar y controlar la deshidratación y la disfunción renal. Este protocolo puso el énfasis en que los cirujanos y los nutricionistas deberían de estar incluidos en el equipo multidisciplinario (208). Sin embargo, incluso con este protocolo, los autores informan de una alta tasa de reingreso (28%) y no encuentran razón alguna para explicarlo en el 57% de los casos.

Estos estudios abogan a favor del cierre precoz del estoma (209). El momento del cierre del estoma continúa alimentando el debate. En la literatura sobre cáncer colorrectal, la morbilidad relacionada con el cierre del estoma aumentó del 5% al 30% al comparar el cierre a los 10 días o a los 3 meses. *Lasithiotakis y col.*, propusieron el cierre precoz del estoma, con una mediana de retraso de 8 días. En su serie 26 pacientes fueron monitorizados el día 6 para verificar la integridad de la anastomosis y fueron aleatorizados en dos grupos: grupo de cierre temprano (día 8) y grupo de cierre tardío (mediana 57 días) (210). No encontró que el cierre temprano fuera significativamente superior en términos de facilidad quirúrgica ni tampoco encontró diferencias en términos de morbilidad^[210].

El momento del cierre del estoma de protección temporal es crucial debido al impacto potencial que puede tener en el retraso del inicio de la quimioterapia adyuvante. De hecho, en un estudio complementario del protocolo 218 del Grupo de Oncología Ginecológica, *Tewari et al.*^[211], en un análisis multivariante, encontraron que el retraso en el cierre de la ileostomía era un factor de riesgo para una peor supervivencia global ($p < 0,001$) y un retraso de más de 25 días aumentó el riesgo de muerte en pacientes con cáncer de ovario en estadio IV. Dado que la mayoría de las fugas anastomóticas sintomáticas se diagnostican dentro de los primeros 46 días después de la resección intestinal^[212-215] (entre 2-3 días en la presente serie) y los pacientes con ileostomías parecen experimentar un aumento de la deshidratación mientras reciben tratamiento con quimioterapia, el cierre de ileostomía previo al inicio de la quimioterapia adyuvante debería ser considerado en todos los pacientes.

El cierre de la ileostomía se realizó en el 73,7 % de los pacientes del grupo IR, y sin embargo, ningún paciente del grupo IV necesitó de un estoma, con bajas tasas de complicaciones y de reingresos .

En la presente serie no se encontraron diferencias en el tiempo de reversión (324 ± 161 vs $356 \pm$

días). Las razones para la no reversión en el grupo de IR fueron: dos casos debido a la progresión de la enfermedad, dos casos de empeoramiento de la condición general y en un caso por negativa del paciente. De todas las formas estos tiempos están muy alejados de lo publicado en la literatura. La fuga anastomótica después de la cirugía de citorreducción con resección intestinal aumenta este retraso, como lo muestra *Kalogera et al.*^[182] El estoma de protección temporal puede reducir el riesgo de fuga anastomótica, pero puede influir en el retraso para el inicio de la quimioterapia adyuvante. Sin embargo, *Tseng y col.*^[192] no encontraron relación entre la creación de un estoma de protección ni en el intervalo libre de progresión ni en la supervivencia global. Tampoco en este trabajo se encontraron diferencias.

La sospecha de una FA debería ser una contraindicación para la terapia adyuvante con bevacizumab. Este medicamento se administra como terapia adyuvante de mantenimiento porque se encontró que aumentaba significativamente la supervivencia libre de progresión en estos pacientes (216,217)).

Como cabía esperar en el presente trabajo se encontraron pacientes con irritación cutánea paraestomal y más cuadros de suboclusión intestinal en el grupo de IR.. La obstrucción intestinal fue la causa más frecuente de reingreso (2,1%, frente a 4,8%), seguida de la deshidratación (21,1%, vs 2,4%) e insuficiencia renal aguda (10,5%, vs 0%). El empeoramiento del estado nutricional relacionado con la IR en asociación con quimioterapia adyuvante también sigue siendo una gran preocupación en la gestión de estos.

La quimioterapia basada en platino es una parte crucial del tratamiento primario para el cáncer de ovario. El inicio precoz de la quimioterapia adyuvante es esencial para evitar la recurrencia o la progresión de la enfermedad después de la cirugía citorréductora. Es importante destacar que en la presente serie ni la IR ni la IV se asociaron con ningún retraso en el inicio del tratamiento de quimioterapia. En cuanto a los resultados oncológicos a largo plazo relacionados con la formación de una IR o una IV, no encontramos diferencias estadísticamente significativas ni en el intervalo libre de enfermedad ni en la supervivencia global entre ambos grupos. Esto tal vez sea debido a la poca incidencia de la variable a estudio. Este es un hallazgo importante, ya que respalda la seguridad oncológica del procedimiento cuando el cirujano lo considera necesario.

La ileostomía virtual selectiva también se justifica por el hecho de que la reversión puede tener un gran impacto en el curso postoperatorio del paciente, ya que la tasa de complicaciones después de la reversión de la ileostomía puede ser de hasta un 33%. La creación y reversión del estoma, tiene impacto negativo en la calidad de vida (efectos psicológicos, discapacidad), efectos socioeconómicos adversos por una segunda hospitalización, anestesia y cirugía adicional hechos que pueden aumentar la morbilidad-mortalidad^[169,170]. En el presente trabajo se recomienda la IV para minimizar el riesgo de FA especialmente si hay factores de riesgo. Aunque su uso no está estandarizado. La IR tiene una morbilidad asociada importante, y su realización debería hacerse en casos muy seleccionados. En el momento actual ni la IV ni la IR, han demostrado una disminución de la FA en el cáncer de ovario avanzado, pero sí que ambas podrían disminuir las consecuencias fatales que tendría la FA .

La aproximación y el éxito de la técnica de IV no es por el mero procedimiento sino por el diagnóstico precoz de la hipotética fuga anastomótica, la cual consiste en la secuenciación de determinaciones analíticas de PCR y Procalcitonina, así como en la realización de una rectoscopia flexible de bajo flujo con la intención de diagnosticar un evento adverso en un momento muy inicial del mismo^[107]. *Flor-Lorente et al.*^[176] publicaron los resultados de un estudio retrospectivo de 44 paciente consecutivas que fueron sometidos a cirugía colorrectal con anastomosis baja o ultrabaja realizadas de manera programada y/o urgente entre septiembre de 2015 a septiembre de 2016. En su estudio concluyen que la IV y la endoscopia postoperatoria precoz podrían evitar ileostomías innecesarias en pacientes sometidos a anastomosis bajas o ultrabajas y así poder evitar los efectos de FA. En la presente serie, siguiendo pautas de esa publicación, la realización de una rectoscopia flexible postoperatoria de bajo flujo realizada al tercer día permite el diagnóstico de la FA en la fase subclínica. Este modo de proceder tiene una gran ventaja en comparación con la " espera "hasta la aparición de los síntomas de

fuga, lo que potencialmente conduce a una reducción de la peritonitis fecaloidea y sus consecuencias.^[207] La elevación precoz de los niveles plasmáticos de PCR, tras resección colorrectal y anastomosis ha demostrado ser un indicador de probable FA. Además teóricamente, la monitorización de sus niveles permite de forma precoz sospechar el diagnóstico de FA,^[150,151,218,154] *Almeida et al.*^[152] aportan un punto de corte para la PCR de 140 mg/L en el tercer día postoperatorio con una sensibilidad del 78% y una especificidad del 86%.

La procalcitonina es el mejor marcador de sepsis en cirugía colorrectal. *Takakura et al.*^[157] concluyen que la PCT es el marcador más fiable para diagnosticar sepsis tras cirugía por cáncer colorrectal. Se ha sugerido su determinación en el tercero y quinto día postoperatorio, siendo este tema controvertido. Hasta la fecha, ningún estudio ha evaluado su uso en pacientes con cáncer de ovario avanzado. En el presente trabajo se determinaron los valores de PCR y procalcitonina en el tercer y quinto día postoperatorio para ver si había algún aumento en sus valores que pudieran estar relacionados con la existencia de una FA. Los valores de procalcitonina disminuyeron entre el primer y tercer día postoperatorio en todos los casos, pero un aumento de la PCR se encontró en 2 casos, 1 de ellos asociado con FA, confirmada en la rectoscopia y finalmente convertida a IR. No se pudo lograr ningún otro análisis estadístico debido al pequeño tamaño de la muestra. Al verse la anastomosis normal en la rectoscopia, la otra paciente que presentó un aumento en el nivel sérico de PCR, la IV no se convirtió a IR. La paciente presentó un curso postoperatorio sin complicaciones.

Sin embargo, el papel de la rectoscopia precoz y la evaluación de la PCR y los niveles séricos de procalcitonina necesitan una mayor investigación para definir sus indicaciones.

Diversos estudios han demostrado la utilidad de los marcadores como la PCR y la PTC en el diagnóstico de fallo de sutura anastomótica en cirugía colorrectal permitiendo un manejo activo y precoz con disminución de la mortalidad y de la morbilidad. Su uso también permite una indicación más selectiva y dirigida de pruebas de imagen en el postoperatorio. El ensayo EDMOCS (*Early dehiscence markers in Ovarian Surgery*) es un ensayo clínico multicéntrico, observacional, y prospectivo, en el que estamos colaborando reclutando pacientes. Este estudio pretende establecer si estos beneficios son aplicables a las pacientes con cáncer de ovario avanzado y cuál es la interpretación que se debe realizar de los valores de PCR y PCT en esta población de pacientes.

La creación de un estoma puede afectar profundamente la calidad de vida del paciente. En los estudios de *Marquis et al.*^[171] y *Quintana Jiménez et al.*^[172], se evaluó la calidad de vida de pacientes con estoma utilizando el cuestionario *SQLI* con score promedio de 73.30 en el grupo de ileostomía virtual (IV) frente al 72.8 del grupo de estoma permanente (IR). Estos valores están en línea con los que publican *Gullà et al.*^[107] en el grupo.

La mayor fortaleza de este estudio radica en su relevancia clínica y su contribución a un tema importante para el que existen datos limitados. Las fugas anastomóticas pueden conducir a secuelas catastróficas, y comprender otras estrategias alternativas de manejo como la IV es crucial para mejorar los resultados. En resumen, en el presente estudio se demuestra que en las pacientes con cáncer de ovario, la IV realizada durante la cirugía de citorreducción no tienen morbilidad asociada y no parece comprometer los resultados oncológicos. Sin embargo, las indicaciones del uso óptimo estandarizado de IV aún no han sido establecidas. Hay datos limitados con respecto a la IV en la oncología ginecológica y se necesitan más estudios para definir qué pacientes se beneficiarán de una IV.



VI

CONCLUSIONES:

CONCLUSIONES

- En la presente serie, donde analizamos aquellas pacientes que se sometieron a una Exenteración Posterior Modificada y posterior anastomosis colorectal, como tratamiento del cáncer de ovario avanzado, hemos podido comprobar como la tasa de fugas anastomóticas se reduce con la incorporación de los cirujanos colorrectales al equipo multidisciplinario
- La ileostomía virtual representa una opción válida que puede reducir el número de ileostomías reales realizadas en la EPM por cáncer de ovario avanzado sin aumentar la morbi-mortalidad.
- La ileostomía virtual presenta ventajas sobre la morbilidad que ocasiona la ileostomía real evitando sus inconvenientes. Siendo una técnica segura, factible.
- La ileostomía virtual necesita un seguimiento precoz y preciso por endoscopia flexible después de la cirugía para crear la ileostomía real tan pronto como sea posible si se sospecha una fuga anastomótica.
- La ileostomía virtual no prolonga ni el tiempo quirúrgico ni la morbilidad para la paciente, teniendo una buena aceptación por su parte.
- Debido a la baja incidencia de Fuga Anastomótica en los pacientes con cáncer de ovario, una política restrictiva de estomas debería ser tomada en consideración si no hay factores de riesgo.





VIII

BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Bray F, Center M., Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011 Mar-Apr; 61(2):69-90.
2. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, eds. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs.* Lyon, France:ICR; 2014:11–40.].
3. *FIGO CANCER REPORT 2018 Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum* Jonathan S. Berek^{1,*} | Sean T. Kehoe | Lalit Kumar | Michael Friedlander.
4. Fathalla MF. Incessant ovulation- a factor in ovarian neoplasia? *Lancet* 1971 Jul 17;2 (7716):163.
5. Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 453–58.
6. Bernards R, Weinberg RA. A progression puzzle. *Nature* 2002; 418: 823.
7. Carmignani CP, Sugarbaker TA, Bromley CM, Sugarbaker PH. Intraperitoneal cancer dissemination: mechanisms of the patterns of spread. *Cancer Metastasis Rev* 2003; 22: 465–72.
8. Buy JN, Moss AA, Ghossain MA, *et al.* Peritoneal implants from ovarian tumors: CT findings. *Radiology* 1988; 169: 691–94.
9. Motta GA, Torres VE, Zinser SJ, Rodríguez TC, Castillo LJ. Carcinomatosis peritoneal; patrones de imagen por tomografía computarizada multidetector (TCMD). *GAMO* 2010;9:6.
10. Ciolina M, Baldassari P, Iannitti M, Pichi A, Iafrate F, Laghi A. Imaging of Peritoneal Carcinomatosis with MDCT: spectrum of diagnostic patterns, sites involved and proposal for a new detailed reporting scheme. *ESR* 2012;10:1594.
11. Nissan A, Stojadinovic A, Garofalo A, Esquivel J, Piso P. Evidence-based medicine in the treatment of peritoneal carcinomatosis: past, present and future. *Journal of surgical oncology* 2009;100:335-544.
12. Petignat P, Gaudin G, Vajda D, Joris F, Obrist R. Ovarian cancer: the symptoms and pathology. The cases of the Cantonal Cancer Registry (1989- 1995). *Schweiz MedWochenschr* 1997; 29: 1993-9.
13. Wikborn C, Pettersson F, Moberg PJ. Delay in diagnosis of epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Obstet* 1996; 52: 263-7.

14. Itakura T, Kikkawa F, Kajiyama H, Mitsui T, Kawai M, Mizutani S. Doppler flow and arterial location in ovarian tumors. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 83: 277-83.
15. Togashi K. Ovarian cancer: the clinical role of US, CT, and MRI. *Eur Radiol* 2003; 13: S87-S104.
16. Sohaib SA, Mills TD, Sahdev A, Webb JA, Vantrappen PO, Jacobs IJ, Reznek RH. The role of magnetic resonance imaging and ultrasound in patients with adnexal masses. *Clin Radiol* 2005; 60:3.
17. Sohaib SA, Sahdev A, Van Trappen P, Jacobs IJ, Reznek RH. Characterization of adnexal mass lesions on MR imaging. *AJR* 2003; 180: 1297-304.
18. Horizuka T, Nobezawa S, Kanno T, Futatsubashi M, Yoshikawa E, Okada H, Takekuma M, Maeda M, Ouchi Y. Ovarian cancer recurrence: role of whole body positron emission tomography using 2-[fluorine-18] fluoro 2 deoxy D-glucose. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 797-803.
19. Pannu HK, Bristow RE, Cohade C, Fishman EK, Wahl RL. PET-CT in recurrent ovarian cancer: initial observations. *Radiographics* 2004; 24: 209-23.
20. Meyer T, Rustin GJ. Role of tumour markers in monitoring epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 2000; 82: 1535-8.
21. Makar AP, Kristensen GB, Borner OP, Tropé CG. CA 125 measured before second-look laparotomy is an independent prognostic factor for survival in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1992; 45: 323-8.
22. Tate S, Hirai Y, Takeshima N, Hasumi K. CA125 regression during neoadjuvant chemotherapy as an independent prognostic factor for survival in patients with advanced Gynecol Oncol. 2005 Jan;96(1):143-9
23. Chi DS, Musa F, Dao F, *et al.* An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecol Oncol.* 2012;124:10-4.
24. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer.* 2009;115:1234-44.

25. Wright JD, Lewin SN, Deutsch I, *et al.* Defining the limits of radical cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2011;123:467-73
26. Aletti GD, Eisenhauer EL, Santillan A, *et al.* Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment. *Gynecol Oncol.* 2011;120:23-8.
27. Meigs JV: *Tumors of the Female Pelvic Organs.* New York: McMillan; 1935.5
28. Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tubo-ovarian cancers: pooled analysis of individual patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials Ignace Vergote, Corneel Coens, Matthew Nankivell, Gunnar B Kristensen, Mahesh K B Parmar, Tom Ehlen, Gordon C Jayson, Nick Johnson, Ann Marie Swart, René Verheijen, W Glenn McCluggage, Tim Perren, Pierluigi Benedetti Panici, Gemma Kenter, Antonio Casado, Cesar Mendiola, Gavin Stuart, Nick S Reed, Sean Kehoe, and the EORTC and MRC CHORUS study investigators
29. Chi DS, Bristow RE, Armstrong DK, Karlan BY. Is the easier way ever the better way? *J Clin Oncol.* 2011;29:4073-5.
30. Makar A, Tropé C, Tummers P. Advanced Ovarian Cancer: Primary or Interval Debulking? Five Categories of Patients in View of the Results of Randomized Trials and Tumor Biology: Primary Debulking Surgery and Interval Debulking Surgery for Advanced Ovarian Cancer. *Oncologist.* 2016;21:745-54.
31. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, Verheijen RH, van der Burg ME, Lacave AJ, Panici PB, Kenter GG, Casado A, Mendiola C, Coens C, Verleye L, Stuart GC, Pecorelli S, Reed NS. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2010 Sep 2; 363(10): 943-53.
32. Bristow RE, Chi DS. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2006;103:1070Y1076.
33. Rosen B, Laframboise S, Ferguson S, *et al.* The impacts of neoadjuvant chemotherapy and of debulking surgery on survival from advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;134: 462Y467.
34. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2002;20:1248-59.



35. Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, *et al.* Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol.* 2009;114:26Y31.
36. Suidan RS, Ramirez PT, Sarasohn DM, Teicher JB, Mironov S, Iyer RB, *et al.* A multi-center prospective trial evaluating the ability of preoperative computed tomography scan and serum CA-125 to predict suboptimal cytoreduction at primary debulking surgery for advanced ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. *Gynecol Oncol.* 2014; 134:455–461.
37. Chi DS, Venkatraman ES, Masson V, Hoskin WJ. The ability of preoperative serum CA-125 to predict optimal primary tumor cytoreduction in stage III epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2000; 77:227–31.
38. Chi DS, Zivanovic O, Palayekar MJ, Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, *et al.* A contemporary analysis of the ability of preoperative serum CA-125 to predict primary cytoreductive outcome in patients with advanced ovarian, tubal and peritoneal carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2009; 112:6–10.
39. Kang S, Kim T-J, Nam B-H, Seo S-S, Kim B-G, Bae D-S, *et al.* Preoperative serum CA-125 levels and risk of suboptimal cytoreduction in ovarian cancer: a meta-analysis. *J Surg Oncol.* 2010; 101:13–7.
40. Nelson BE, Rosenfield AT, Schwartz PE. Preoperative abdominopelvic computed tomographic prediction of optimal cytoreduction in epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol.* 1993; 11:166–72.
41. Bristow RE, Duska LR, Lambrou NC, Fishman EK, O'Neill MJ, Trimble EL, *et al.* A model for predicting surgical outcome in patients with advanced epithelial ovarian carcinoma using computed tomography. *Cancer.* 2000; 89:1532–40.
42. Hynninen J, Kempainen J, Lavonius M, Virtanen J, Matomäki J, Oksa S, *et al.* A prospective comparison of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT and contrast-enhanced CT for pretreatment imaging of advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2013; 131:389–94.
43. Fruscio R, Sina F, Dolci C, Signorelli M, Crivellaro C, Dell'Anna T, *et al.* Preoperative 18F-FDG PET/CT in the management of advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2013; 131:689– 693.
44. Nelson BE, Rosenfield AT, Schwartz PE. Preoperative abdominopelvic computed

tomographic prediction of optimal cytoreduction in epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1993;11:166–72

45. A, Rochon J, Pfisterer J, et al. Variations in institutional infrastructure, physician specialization and experience, and outcome in ovarian cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2009;112:422–436.
46. Fagotti A, Vizzielli G, De Iaco P. A multicentric trial (Olympia MITO 13) on the accuracy of laparoscopy to assess peritoneal spread in ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209:462.
47. Rutten MJ, Gaarenstroom KN, Van Gorp T, van Meurs HS, Arts HJ, Bossuyt PM, et al. Laparoscopy to predict the result of primary cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer patients (LapOvCa-trial): a multicentre randomized controlled study. *BMC Cancer*. 2012 Jan 20;12:31.10.1186/1471-2407-12-31
48. Rutten MJ, Leeflang MMG, Kenter GG, Mol BWJ, Buist M. Laparoscopy for diagnosing resectability of disease in patients with advanced ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014; (2) Art. No.: CD009786. 10.1002/14651858.CD009786.pub2
49. Friedlander M, Trimble E, Tinker A, et al. Gynecologic Cancer Inter Group. Clinical trials in recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21:771-5.
50. Wilson MK, Pujade-Lauraine E, et al. Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: recurrent disease. *Ann Oncol*. 2017;28: 727-32.
51. Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2009;112:265-74.
51. Du Bois A, Vergote I, Ferron G, et al. Abstract 5501: Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: the interim analysis of AGO-DESKTOP III/ENGOT ov20. ASCO annual meeting 2017.
52. AGO Study Group. Study comparing tumor debulking surgery versus chemotherapy alone in recurrent platinum-sensitive ovarian cancer (DESKTOP III). *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT01166737 [Internet]. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2010 [updated 2017 Feb 14; cited 2017 Sep 11].
53. Cowan RA, Eriksson AG, Jaber SM, Zhou Q, Iasonos A, Zivanovic O, et al. A comparative analysis of prediction models for complete gross resection in secondary cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2017;145:230-5.



54. Minaguchi T, Satoh T, Matsumoto K, Sakurai M, Ochi H, Onuki M, *et al.* Proposal for selection criteria of secondary cytoreductive surgery in recurrent epithelial ovarian, tubal, and peritoneal cancers. *Int J Clin Oncol* 2016;21:573-9.
55. Janco JM, Kumar A, Weaver AL, McGree ME, Cliby WA. Performance of AGO score for secondary cytoreduction in a high-volume U.S. center. *Gynecol Oncol* 2016;141:140-7.
56. da Costa AA, Valadares CV, Mantoan H, Saito A, Salvadori MM, Guimarães AP, *et al.* The value of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer and application of a prognostic score. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:449-55.
57. Angioli R, Capriglione S, Aloisi A, Ricciardi R, Scaletta G, Lopez S, *et al.* A Predictive score for secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer (SeC-score): a single-centre, controlled study for preoperative patient selection. *Ann Surg Oncol* 2015;22:4217-23.
58. 227- Chi DS, McCaughty K, Diaz JP, Huh J, Schwabenbauer S, Hummer AJ, *et al.* Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2006;106:1933-9.
59. Tian WJ, Chi DS, Sehoul J, Tropé CG, Jiang R, Ayhan A, *et al.* A risk model for secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: an evidence-based proposal for patient selection. *Ann Surg Oncol* 2012;19:597-604.
60. Harter P, du Bois A, Hahmann M, *et al.* Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:1702-10
61. Harter P, Sehoul J, Reuss A, Hasenburg A, Scambia G, Cibula D, *et al.* Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:289-95.
62. García Y, De Juan A, Mendiola C, *et al.* Phase II randomized trial of neoadjuvant (NA) chemotherapy (CT) with or without bevacizumab (Bev) in advanced epithelial ovarian cancer (EOC) (GEICO 1205/NOVA TRIAL). *J Clin Oncol*. 2017;35(15 suppl):5508-5508.
63. Kehoe S, Hook J, Nankivell M, *et al.* Primary chemotherapy versus primary surgery

for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomized, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;386(9990):249-57.

64. Mackay H, Gallagher CJ, Parulekar WR, *et al*. OV21/PETROC: A randomized Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg) phase II study of intraperitoneal (IP) versus intravenous (IV) chemotherapy following neoadjuvant chemotherapy and optimal debulking surgery in epithelial ovarian cancer (EOC). *J Clin Oncol*. 2016;34:5503.
65. Rouzier R, Gouy S, Selle F, *et al*. Efficacy and safety of bevacizumab-containing neoadjuvant therapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: Results from the ANTHALYA trial. *Eur J Cancer*. 2017;70:133-42. Van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, *et al*. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med*. 1995;332:629-34.
66. Chang SJ, Hodeib M, Chang J, Bristow RE. Survival impact of complete cytoreduction to no gross residual disease for advanced-stage ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2013; 130:493-498.
67. Bookman, M. A., Brady, M. F., McGuire, W. P., Harper, P. G., Alberts, D. S., Friedlander, M., ... Roth, L. M. (2009). Evaluation of New Platinum-Based Treatment Regimens in Advanced-Stage Ovarian Cancer: A Phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *Journal of Clinical Oncology*, 27(9), 1419-1425.
68. Chiva, L., Lapuente, F., Castellanos, T., Alonso, S., & Gonzalez-Martin, A. (2015). What Should We Expect After a Complete Cytoreduction at the Time of Interval or Primary Debulking Surgery in Advanced Ovarian Cancer? *Annals of Surgical Oncology*, 23(5), 1666-1673.
69. Chi, D. S., Eisenhauer, E. L., Zivanovic, O., Sonoda, Y., Abu-Rustum, N. R., Levine, D. A., Barakat, R. R. (2009). Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecologic Oncology*, 114(1), 26-31.
70. C.N. Hudson, A radical operation for fixed ovarian tumours, *BJOG* 75 (1968) 1155-1160.
71. G.D. Aletti, K.C. Podratz, M.B. Jones, W.A. Cliby, Role of rectosigmoidectomy and stripping of pelvic peritoneum in outcomes of patients with advanced ovarian cancer, *J. Am. Coll. Surg*. 203 (2006) 521-526.



72. Kato, K., Omi, M., Fusegi, A., & Takeshima, N. (2019). Modified posterior pelvic exenteration with pelvic side-wall resection requiring both intestinal and urinary reconstruction during surgery for ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*.
73. K. Kato, S. Tate, K. Nishikimi, M. Shozu, Bladder function after modified posterior exenteration for primary gynecological cancer, *Gynecol. Oncol.* 129 (2013) 229–233.
74. Chang SJ, Bristow RE. Surgical technique of en bloc pelvic resection for advanced ovarian cancer. *J Gynecol Oncol.* 2015 Apr;26(2):155
75. Revaux A, Rouzier R, Ballester M, Selle F, Daraï E, Chéreau E. Comparison of morbidity and survival between primary and interval cytoreductive surgery in patients after modified posterior pelvic exenteration for advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2012 Oct;22(8):1349-54.
76. Minar, L., Felsing, M., Rovny, I., Zlamal, F., Bienertova-Vasku, J., & Jandakova, E. (2017). Modified posterior pelvic exenteration for advanced ovarian malignancies: a single-institution study of 35 cases. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, 96(9), 1136–1143.
77. Neutzing CB1, Lubtosa SA, Proenca IM, Da Silva EM, Matos D. Stapled versus hand sewn methods for colorectal anastomosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD003144).
78. Jurado M, Alcázar JL, Baixauli J, Hernández-Lizoain JL. Low colorectal anastomosis after pelvic exenteration for gynecologic malignancies: risk factors analysis for leakage. *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21:397-402
79. García-Granero E, Navarro F, Cerdán Santacruz C, *et al.* Individual surgeon is an independent risk factor for leak after double-stapled colorectal anastomosis: An institutional analysis of 800 patients. *Surgery.* 2017;162:1006-16.
80. Lago V, Domingo S, Matute L, Padilla P, Flor B, García-Granero A. Ghost ileostomy in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2017;147(2):488.
81. Lim SW, Lim SB, Park JY, Park SY, Choi HS, Jeong SY. Outcomes of colorectal anastomoses during pelvic exenteration for gynaecological malignancy. *Br J Surg.* 2008;95:770-3.
82. Peiretti M, Bristow RE, Zapardiel I, *et al.* Rectosigmoid resection at the time of primary cytoreduction for advanced ovarian cancer. A multi-center analysis of surgical and oncological outcomes. *Gynecol Oncol.* 2012;126:220-3. Steele SR, Hull TL, Read,

TE, Saclarides TJ, Senagore AJ, Whitlow CB. The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery

83. Bosmans, J. W. A. M., Jongen, A. C. H. M., Bouvy, N. D., & Derikx, J. P. M. (2015). Colorectal anastomotic healing: why the biological processes that lead to anastomotic leakage should be revealed prior to conducting intervention studies. *BMC Gastroenterology*, 15(1).
84. Ruokonen E, Takala J, Kari A, Saxen H, Mertsola J, Hansen EJ. Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Crit Care Med* 1993;21:1296- 303.
85. Clark MA, Plank LD, Hill GL. Wound healing associated with severe surgical illness. *World J Surg* 2000;24:648-54.
86. Grum CM. Tissue oxygenation in low flow states and during hypoxemia. *Crit Care Med* 1993;21:S44-S49.
87. Schietroma, M., Carlei, F., Cecilia, E. M., Piccione, F., Bianchi, Z., & Amicucci, G. (2011).: Colorectal Infraperitoneal Anastomosis: The Effects of Perioperative Supplemental Oxygen Administration on the Anastomotic Dehiscence. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 16(2), 427–434. doi:10.1007/s11605-011-1717-1
88. Wright CB, Hobson RW. Prediction of intestinal viability using Doppler ultrasound technics. *Am J Surg* 1975;129:642-5.
89. Hoffmann, H., Delko, T., Kirchhoff, P., Rosenthal, R., Schäfer, J., Kraljević, M., & Kettelhack, C. (2017). Colon Perfusion Patterns During Colorectal Resection Using Visible Light Spectroscopy. *World Journal of Surgery*, 41(11), 2923–2932.
90. Kolkman JJ, Otte JA, Groeneveld AB. Gastrointestinal luminal PCO2 tonometry: an update on physiology, methodology and clinical applications. *Br J Anaesth* 2000;84:74-86.
91. Jafari MD, Wexner SD, Martz JE, *et al.* Perfusion assessment in laparoscopic left-sided/anterior resection (PILLAR II): a multiinstitutional study. *J Am Coll Surg*. 2015;220:82–92.e1.
92. Urbanavičius L, Pattyn P, Putte DV, Venskutonis D. How to assess intestinal viability during surgery: A review of techniques. *World J Gastrointest Surg* 2011;27:59-69.
93. Peel AL, Taylor EW. Proposed definitions for the audit of postoperative infection: a discussion paper. Surgical Infection Study group. *Ann R Coll Surg Engl* 1991;73:385-88.

-
94. Bruce J, Krukowski ZH, Al-Khairy G, Russell EM, Park KG. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2001;88:1157-68.
 95. Hyman N, Manchester TL, Osler T, Burns B, Cataldo PA. Anastomotic leaks after intestinal anastomosis: it 's later than you think. *Ann Surg* 2007;245:254- 8.
 96. Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, Heald RJ, Moran B, Ulrich A, Holm T, Wong WD, Tiret E, Moriya Y, Laurberg S, den Dulk M, van de Velde C, Buchler MW. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery* 2010;147:339-51.
 97. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205-13.
 98. Khan AA, Wheeler JM, Cunningham C, George B, Kettlewell M, Mortensen NJ. The management and outcome of anastomotic leaks in colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2007;10:587-92.
 99. Alves, A, Panis Y, Trancart D, Regimbeau JM, Pocard M, Valleur P. Factors associated with clinically significant anastomotic leakage after large bowel resection: multivariate analysis of 707 patients. *World J Surg* 2002;26:499- 502
 100. Alberts JC, Parvaiz A, Moran BJ. Predicting risk and diminishing the consequences of anastomotic dehiscence following rectal resection. *Colorectal Dis* 2003;5:478-82.
 101. Mäkelä JT, Kiviniemi H, Laitinen S. Risk factors for anastomotic leakage after left-sided colorectal resection with rectal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2003;46:653-60.
 102. Damrauer SM, Bordeianou L, Berger D. Contained anastomotic leaks after colorectal surgery: are we too slow to act? *Arch Surg* 2009;144:333-8.
 103. Frye J, Bokey EL, Chapuis PH, Sinclair G, Dent OF. Anastomotic leakage after resection of colorectal cancer generates prodigious use of hospital resources. *Colorectal Dis* 2009;11:917-20.
 104. Mirnezami A, Mirnezami R, Chandrakumaran K, Sasapu K, Sagar P, Finan P. Increased local recurrence and reduced survival from colorectal cancer following anastomotic leak: systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2011;253:890-9.

105. Krarup PM, Nordholm-Carstensen A, Jorgensen LN, Harling H. Anastomotic leak increases distant recurrence and long-term mortality after curative resection for colonic cancer: a nationwide cohort study. *Ann Surg* 2014;259:930-8.
106. Mori, L., Vita, M., Razzetta, F., Meinerio, P., & D'Ambrosio, G. (2013). Ghost Ileostomy in Anterior Resection for Rectal Carcinoma. *Diseases of the Colon & Rectum*, 56(1), 29–34.
107. Gullà, N., Trastulli, S., Boselli, C., Cirocchi, R., Cavaliere, D., Verdecchia, G. M., ... Noya, G. (2011). Ghost ileostomy after anterior resection for rectal cancer: a preliminary experience. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 396(7), 997–1007.
108. Platell C, Barwood N, Dorfmann G, Makin G. The incidence of anastomotic leaks in patients undergoing colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2006;9:71-9.
109. Phitayakorn R, Delaney CP, Reynolds HL, Champagne BJ, Heriot AG, Neary P, Senagore AJ. Standardized algorithms for management of anastomotic leaks and related abdominal and pelvic abscesses after colorectal surgery. *World J Surg* 2008;32:1147-56.
110. Obermair, S. Hagenauer, D. Tamandl, R.D. Clayton, J.L. Nicklin, L.C. Perrin, *et al.*, Safety and efficacy of low anterior en bloc resection as part of cytoreductive surgery for patients with ovarian cancer, *Gynecol. Oncol.* 83 (2001) 115–120.
111. N.Y. Wong, K.W. Eu, A defunctioning ileostomy does not prevent clinical anastomotic leak after a low anterior resection: a prospective, comparative study, *Dis. Colon Rectum* 48 (2005) 2076–2079.
112. V. Lago, C. Fotopoulou, V. Chiantera, *et al.*, Risk factors for anastomotic leakage after colorectal resection in ovarian cancer surgery: A multi-c..., *Gynecol Oncol.* 2019 Jun;153(3):549-554.
113. Golub R, Golub RW, Cantu R Jr, Stein HD. A multivariate analysis of factors contributing to leakage of intestinal anastomoses. *J Am Coll Surg* 1997;184:364-72.
114. Trencheva K, Morrissey KP, Wells M, Mancuso CA, Lee SW, Sonoda T, Michelassi F, Charlson ME, Milsom JW. Identifying important predictors for anastomotic leak after colon and rectal resection: prospective study on 616 patients. *Ann Surg* 2013;257:108-13.
115. .Kingham TP, Pachter HL. Colonic anastomotic leak: risk factors, diagnosis and treatment. *J Am Coll Surg* 2009;208:269-78.

116. Jung SH, Yu CS, Choi PW, Kim DD, Park IJ, Kim HC, Kim JC. Risk factors and oncologic impact of anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 2008;51:902-8.
117. Lipska MA, Bissett IP, Parry BR, Merrie AE. Anastomotic leakage after lower gastrointestinal anastomosis: men are at a higher risk. *ANZ J Surg* 2006;76:579-85.
118. Komen N, Dijk JW, Lalmahomed Z, Klop K, Hop W, Kleinrensink GJ, Jeekel H, Ruud Schouten W, Lange JF. After-hours colorectal surgery: a risk factor for anastomotic leakage. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:789-95.
119. Suding P, Jensen E, Abramson MA, Itani K, Wilson SE. Definitive risk factors for anastomotic leaks in elective open colorectal resection. *Arch Surg* 2008;143:907-11.
120. Iancu C, Mocan LC, Todea-Iancu D, Mocan T, Acalovschi I, Ionescu D, Zaharie FV, Osi-an G, Puia CI, Muntean V. Host-related predictive factors for anastomotic leakage following large bowel resections for colorectal cancer. *J Gastrointestin Liver Dis* 2008;17:299-303.
121. Buchs NC, Gervaz P, Secic M, Bucher P, Mugnier-Konrad B, Morel P. Incidence, consequences, and risk factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: a prospective monocentric study. *Int J Colorectal Dis* 2008;23:265-70.
122. Risk factors for anastomotic leakage after left-sided colorectal resection with rectal anastomosis. Mäkelä JT, Kiviniemi H, Laitinen S. *Dis Colon Rectum*. 2003May;46(5):653-60.
123. Sørensen LT, Jørgensen T, Kirkeby LT, Skovdal J, Vennits B, Wille-Jørgensen P. Smoking and alcohol abuse are major risk factors for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Br J Surg* 1999;86:927-31.
124. Nisar PJ, Lavery IC, Kiran RP. Influence of neoadjuvant radiotherapy on anastomotic leak after restorative resection for rectal cancer. *J Gastrointest Surg* 2012;16:1750-7.
125. Matthiessen P, Hallböök O, Andersson M, Rutega'rd J, Sjö Dahl R. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Colorectal Dis* 2004;6:462-9.
126. Heinzerling JH, Huerta S. Bowel perforation from bevacizumab for the treatment of metastatic colon cancer: incidence, etiology, and management. *Curr Surg* 2006;63:334-7.

127. Saif MW, Elfiky A, Salem RR. Gastrointestinal perforation due to bevacizumab in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1860-9.
128. Genentech. Avastin prescribing information. June 2006.
129. Martel G, Al-Suhaibani Y, Moloo H, Haggar F, Friedlich M, Mamazza J, Poulin EC, Stern H, Boushey RP. Neoadjuvant therapy and anastomotic leak after tumor-specific mesorectal excision for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2008;51:1195-201.
130. Kim CW, Kim JH, Yu CS, Shin US, Park JS, Jung KY, Kim TW, Yoon SN, Lim SB, Kim JC. 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* 2010;78:156-63.
131. Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, Nagawa H. Risk factors for anastomotic leakage after surgery for colorectal cancer: results of prospective surveillance. *J Am Coll Surg* 2006;202:439-44.
132. Juliette C. Slieker, MD; Freek Daams, MD; Irene M. Mulder, MD; Johannes Jeekel, MD, PhD; Johan F. Lange, MD, PhD339. Lee MR, Hong CW, Yoon SN, Lim SB, Park KJ, Park JG. Systematic Review of the Technique of Colorectal Anastomosis factors for anastomotic leakage after resection for rectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2006;53:682-6.
133. Telem DA, Chin EH, Nguyen SQ, Divino CM. Risk factors for anastomotic leak following colorectal surgery: a case-control study. *Arch Surg* 2010;145:371-6.
134. Lee MR, Hong CW, Yoon SN, Lim SB, Park KJ, Park JG. Risk factors for anastomotic leakage after resection for rectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2006;53:682-6.
135. Boccola MA, Buettner PG, Rozen WM, Siu SK, Stevenson AR, Stitz R, Ho YH. Risk factors and outcomes for anastomotic leakage in colorectal surgery: a single-institution analysis of 1576 patients. *World J Surg* 2011;35:186-95
136. 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* 2000;191:504-10.
137. Patankar SK, Larach SW, Ferrara A, Williamson PR, Gallagher JT, DeJesus S, Narayanan S. Prospective comparison of laparoscopic vs. open resections for colorectal adenocarcinoma over a ten-year period. *Dis Colon Rectum* 2003;46:601-11.

138. McArdle CS, Hole D. Impact of variability among surgeons on postoperative morbidity and mortality and ultimate survival. *BMJ* 1991;302:1501-5.
139. Hyman, N. H., Osler, T., Cataldo, P., Burns, E. H., & Shackford, S. R. (2009). Anastomotic Leaks after Bowel Resection: What Does Peer Review Teach Us about the Relationship to Postoperative Mortality? *Journal of the American College of Surgeons*, 208(1), 48-52.
140. Biondo, S., Kreisler, E., Fracalvieri, D., Basany, E. E., Codina-Cazador, A., & Ortiz, H. (2012). Risk factors for surgical site infection after elective resection for rectal cancer. A multivariate analysis on 2131 patients. *Colorectal Disease*, 14(3), e95-e102.
141. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P, *et al.* ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: surgery including organtransplantation. *Clin Nutr*. 2006;25(2):224-44.
142. Alves A, Panis Y, Trancart D, Regimbeau JM, Pocard M, Valleur P. Factors associated with clinically significant anastomotic leakage after large bowel resection: multivariate analysis of 707 patients. *World journal of surgery* 2002;26(4):499-502.
143. Sutton CD, Marshall LJ, Williams N, Berry DP, Thomas WM, Kelly MJ. Colo-rectal anastomotic leakage often masquerades as a cardiac complication. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 2004;6(1): 21-22.
144. Singh PP, Zeng IS, Srinivasa S, Lemanu DP, Connolly AB, Hill AG. Systematic review and meta-analysis of use of serum Creactive protein levels to predict anastomotic leak after colorectal surgery. *The British journal of surgery* 2013.
145. F D McDermott, S Arora, J Smith, R J C Steele, G L Carlson and D C Winter (on behalf of the joint ASGBI/ACPGBI Anastomotic Leakage Working Group) March 2016 Association of Surgeons of Great Britain and Ireland
146. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:89-95.
147. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol* 2001; 38:189-197.
148. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111:1805-1812.

149. Nunes BK, Lacerda RA, Jardim JM. Systematic review and meta-analysis of the predictive value of C-reactive protein in postoperative infections. *Rev Esc Enferm USP* 2011; 45: 1488-1494.
150. Matthiessen P, Henriksson M, Hallböök O, Grunditz E, Norén B, Arbman G. Increase of serum C-reactive protein is an early indicator of subsequent symptomatic anastomotic leakage after anterior resection. *Colorectal Dis* 2008; 10: 75-80.
151. Woeste G, Müller C, Bechstein WO, Wullstein C. Increased serum levels of C-reactive protein precedes anastomotic leakage in colorectal surgery. *World J Surg* 2010; 34: 140-146.
152. Almeida AB, Faria G, Moreira H, Pinto-de-Sousa J, Correia-da-Silva P, Maia JC. Elevated serum C-reactive protein as a predictive factor for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Int J Surg* 2012; 10: 87-91.
153. Singh PP, Zeng IS, Srinivasa S, Lemanu DP, Connolly AB, Hill AG. Systematic review and meta-analysis of use of serum C-reactive protein levels to predict anastomotic leak after colorectal surgery. *The British journal of surgery* 2014;101(4): 339-346.
154. Garcia-Granero A, Frasson M, Flor-Lorente B, Blanco F, Puga R, Carratala A, Garcia-Granero E. Procalcitonin and C-reactive protein as early predictors of anastomotic leak in colorectal surgery: a prospective observational study. *Diseases of the colon and rectum* 2013;56(4): 475-483.
155. Macciò A, Madeddu C. Inflammation and ovarian cancer. *Cytokine*. 2012 May; 58(2):133-47.
156. Warschkow R, Steffen T, Thierbach J, Bruckner T, Lange J, Tarantino I. Risk factors for anastomotic leakage after rectal cancer resection and reconstruction with colectostomy. A retrospective study with bootstrap analysis. *Annals of surgical oncology* 2011;18(10): 2772-2782.
157. Takakura Y, Hinoi T, Egi H, Shimomura M, Adachi T, *et al*. Procalcitonin as a predictive marker for surgical site infection in elective colorectal cancer surgery. *Langenbeck's Arch Surg*, 398(6), 833-839. 2014 Aug;399(6):797-8.
158. Oberhofer D, Juras J, Pavičić AM, RančićŽurić I, Rumenjak V. Comparison of C-reactive protein and procalcitonin as predictors of postoperative infectious complications after elective in colorectal surgery. *Croat Med J*, 2012 Dec ;53(6):612-9.(6).
159. Zawadzki M, Czarnecki R, Rzaca M, *et al*. C-reactive protein and procalcitonin pre-

- dict anastomotic leaks following colorectal cancer resections – a prospective study. *Videosurg Miniinv* 2015; 10 (4): 567–573.
160. Kaur P, Karandikar SS, Roy-Choudhury S. Accuracy of multidetector CT in detecting anastomotic leaks following stapled left-sided colonic anastomosis. *Clinical radiology* 2014;69(1): 59-62.
 161. Karliczek, A., Harlaar, N. J., Zeebregts, C. J., Wiggers, T., Baas, P. C., & van Dam, G. M. (2009). Surgeons lack predictive accuracy for anastomotic leakage in gastrointestinal surgery. *International Journal of Colorectal Disease*, 24(5), 569–576.
 162. Dekker, J. W. T., Liefers, G. J., de Mol van Otterloo, J. C. A., Putter, H., & Tollenaar, R. A. E. M. (2011). *Predicting the Risk of Anastomotic Leakage in Left-sided Colorectal Surgery Using a Colon Leakage Score. Journal of Surgical Research*, 166(1), e27–e34.
 163. Gastinger I, Marusch F, Steinert R, Wolff S, Koeckerling F, Lippert H; Working Group 'Colon/Rectum Carcinoma'. Protective defunctioning stoma in low anterior resection for rectal carcinoma. *Br J Surg* 2005;92:1137-42.
 164. Nastro, P., Knowles, C. H., McGrath, A., Heyman, B., Porrett, T. R. C., & Lunniss, P. J. (2010). *Complications of intestinal stomas. British Journal of Surgery*, 97(12), 1885–1889.
 165. Messaris E, Sehgal R, Deiling S, Koltun WA, Stewart D, McKenna K, Poritz LS. Dehydration is the most common indication for readmission after diverting ileostomy creation. *Dis Colon Rectum* 2012; 55: 175-80.
 166. Kennedy HJ, Al-Dujaili EA, Edwards CR, Truelove SC. Water and electrolyte balance in subjects with a permanent ileostomy. *Gut* 1983; 24: 702-5.
 167. Lordan JT, Heywood R, Shirol S, *et al.* Following anterior resection for rectal cancer, defunctioning ileostomy closure may be significantly delayed by adjuvant chemotherapy: a retrospective study. *Colorectal Dis* 2007;9:420 –22.
 168. Chand M, Nash GF, Talbot RW. Timely closure of loop ileostomy following anterior resection for rectal cancer. *Eur J Cancer Care* 2008;17:611–15.
 169. Daluvoy S, Gonzalez F, Vaziri K, *et al.* Factors associated with ostomy reversal. *Surg Endosc* 2008;22:2168 –70.
 170. Mansfield SD, Jensen C, Phair AS, *et al.* Complications of loop ileostomy closure: a retrospective cohort analysis of 123 patients. *World J Surg* 2008;32:2101– 6.

171. Marquis P, Marrel A, Jambon B (2003) Quality of life in patients with stomas: the Montreux Study. *Ostomy/Wound Management* 49:48–55
172. de la Quintana Jimenez P, Pastor Juan C, Prados Herrero I, Perez Lopez C, Gonzalez Fuentes M, de Mena Casaseca C *et al.* (2010) A prospective, longitudinal, multicenter, cohort quality-of-life evaluation of an intensive follow-up program for patients with a stoma. *Ostomy/Wound Management* 56:44–52
173. Miccini, M., Bonapasta, S. A., Gregori, M., Barillari, P., & Tocchi, A. (2010). Ghost ileostomy: real and potential advantages. *The American Journal of Surgery*, 200(4), e55–e57.
174. Cerroni, M., Cirocchi, R., Morelli, U., Trastulli, S., Desiderio, J., Mezzacapo, M., ... Bosselli, C. (2011). *Ghost Ileostomy with or without abdominal parietal split*. *World Journal of Surgical Oncology*, 9(1), 92.
175. Lago V, Flor B, Matute L, Padilla-Iserte P, García-Granero A, Bustamante M, Domingo S. Ghost Ileostomy in Advanced Ovarian Cancer: A Reliable Option. *Int J Gynecol Cancer*. 2018 Sep;28(7):1418-1426.
176. Flor-Lorente, B., Sánchez-Guillén, L., Pellino, G., Frasson, M., García-Granero, Á., Ponce, M., ... García-Granero, E. (2019). "Virtual ileostomy" combined with early endoscopy to avoid a diversion ileostomy in low or ultralow colorectal anastomoses. A preliminary report. *Langenbeck's Archives of Surgery*.
177. Nesbakken, A., Nygaard, K., Lunde, O. C., Blucher, J., Gjertsen, O., & Dullerud, R. (2005). Anastomotic leak following mesorectal excision for rectal cancer: true incidence and diagnostic challenges. *Colorectal Disease*, 7(6), 576–581.
178. Mari, F. S., Di Cesare, T., Novi, L., Gasparrini, M., Berardi, G., Laracca, G. G., ... Brescia, A. (2014). Does ghost ileostomy have a role in the laparoscopic rectal surgery era? A randomized controlled trial. *Surgical Endoscopy*, 29(9), 2590–2597.
179. Berek JS, Hacker NF, Lagasse LD ; Vaginal reconstruction performed simultaneously with pelvic exenteration. *Obstet Gynecol*. 1984 Mar;63(3):318-23.
180. Tixier H, Fraise J, Chauffert B, Mayer F, Causeret S, Loustalot C, et al. Evaluation of pelvic posterior exenteration in the management of advanced-stage ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2010;281:505-10.
181. Petruzzello, A., Kondo, W., Hatschback, S. B., Guerreiro, J. A., Filho, F., Vendrame, C Ribeiro, R.(2014). Surgical results of pelvic exenteration in the treatment of gynecologic cancer. *World Journal of Surgical Oncology*, 12(1), 279

182. E. Kalogera, S.C. Dowdy, A.Mariani, A.L.Weaver, G. Aletti, J.N. Bakkum-Gamez, et al Multiple large bowel resections: potential risk factor for anastomotic leak, *Gynecol. Oncol.* 130 (1) (2013 Jul) 213–218
183. Rafii A, Stoeckle E, Jean-Laurent M, Ferron G, Morice P, Houvenaeghel G, et al. Multi-center evaluation of post-operative morbidity and mortality after optimal cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer. *PLoS One* 2012;7:
184. Bristow RE, Chang J, Ziogas A, Campos B, Chavez LR, Anton-Culver H. Impact of National Cancer Institute Comprehensive Cancer Centers on ovarian cancer treatment and survival. *J Am Coll Surg.* 2015 May;220(5):940-50
185. Chereau E, Rouzier R, Gouy S, Ferron G, Narducci F, Bergzoll C, et al. Morbidity of diaphragmatic surgery for advanced ovarian cancer: retrospective study of 148 cases. *Eur J Surg Oncol*
186. D.S. Chi, O. Zivanovic, K.L. Levinson, V. Kolev, J. Huh, J. Dottino, et al., The incidence of major complications after the performance of extensive upper abdominal surgical procedures during primary cytoreduction of advanced ovarian, tubal, and peritoneal carcinomas, *Gynecol.Oncol.* 119 (2010) 38–42.
187. Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, Jones MB, Stanhope CR, Wilson TO, et al. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2006;107:77–85
188. Gerestein CG, Damhuis RA, Burger CW, Kooi GS. Postoperative mortality after primary cytoreductive surgery for advanced stage epithelial ovarian cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2009;114:523–7.
189. Mourton SM, Temple LK, Abu-Rustum NR, Gemignani ML, Sonoda Y, Bochner BH, Barakat RR, Chi DS .Morbidity of rectosigmoid resection and primary anastomosis in patients undergoing primary cytoreductive surgery for advanced epithelial ovarian cancer.*Gynecol Oncol.* 2005 Dec;99(3):608-14
190. Aletti GD, Santillan A, Eisenhauer EL, Hu J, Aletti G, Podratz KC, et al. A new frontier for quality of care in gynecologic oncology surgery: multi-institutional assessment of short-term outcomes for ovarian cancer using a risk-adjusted model. *Gynecol Oncol* 2007;107:99–106
191. Richardson DL, Mariani A, Cliby WA. Risk factors for anastomotic leak after recto-sigmoid resection for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103:667–72.

192. Tseng JH, Suidan RS, Zivanovic O, Gardner GJ, Sonoda Y, Levine DA, Abu-Rustum NA, Tew WP, Chi DS and Roche KL: Diverting ileostomy during primary debulking surgery for ovarian cancer: Associated factors and postoperative outcomes. *Gynecol Oncol* 142(2): 217-224, 2016.
193. Hess LM, Barakat R, Tian C, Ozols RF and Alberts DS: Weight change during chemotherapy as a potential prognostic factor for stage III epithelial ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 107(2): 260-265, 2007.
194. 194]Yim GW, Eoh KJ, Kim SW, Nam EJ and Kim YT: Malnutrition identified by the nutritional risk index and poor prognosis in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Nutr Cancer* 68(5): 772- 779, 2016.
195. de Cuba EMV, Verwaal VJ, de Hingh IHJT, et al. Morbidity associated with colostomy reversal after cytoreductive surgery and HIPEC. *Ann Surg Oncol*. 2013;21:883–90.
196. Komen N, Dijk JW, Lalmahomed Z, Klop K, Hop W, Kleinrensink GJ, Jeekel H, Ruud Schoute W, Lange JF. After-hours colorectal surgery: a risk factor for anastomotic leakage. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:789-95.
197. 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 mono centric study. *Int J Colorectal Dis* 2008;23:265-70
198. Palumbo, P., Usai, S., Pansa, A., Lucchese, S., Caronna, R., & Bona, S. (2019). Anastomotic Leakage in Rectal Surgery: Role of the Ghost Ileostomy. *Anticancer Research*, 39(6), 2975–2983.
199. U.R. Phatak, L.S. Kao, Y.N. You, M.A. Rodriguez-Bigas, J.M. Skibber, B.W. Feig, et al., Impact of ileostomy-related complications on the multidisciplinary treatment of rectal cancer, *Ann. Surg. Oncol.* 21 (2) (2014 Feb) 507–512.
- 200 E. Messaris, R. Sehgal, S. Deiling, W.A. Koltun, D. Stewart, K. McKenna, et al., Dehydrations the most common indication for readmission after diverting ileostomy creation, *Dis. Colon Rectum* 55 (2) (2012 Feb) 175–180.
201. D.M. Hayden, M.C. Pinzon, A.B. Francescatti, S.C. Edquist, M.R. Malczewski, J.M. Jolley, et al., Hospital readmission for fluid and electrolyte abnormalities following ileostomy construction: preventable or unpredictable? *J. Gastrointest. Surg.* 17 (2) (2013 Feb) 298–303.
202. D. Nagle, T. Pare, E. Keenan, K. Marcet, S. Tizio, V. Poylin, Ileostomy pathway virtua-



- lly eliminates readmissions for dehydration in new ostomates, *Dis. Colon Rectum* 55(12) (2012 Dec) 1266–1272.
- 203 S. Chaudhri, L. Brown, I. Hassan, A.F. Horgan, Preoperative intensive, community based vs. traditional stoma education: a randomized, controlled trial, *Dis. Colon Rectum* 48 (3) (2005 Mar) 504–509.
- 204 J. Younis, G. Salerno, D. Fanto, M. Hadjipavlou, D. Chellar, J.P. Trickett, Focused preoperative patient stoma education, prior to ileostomy formation after anterior resection, contributes to a reduction in delayed discharge within the enhanced recovery programme, *Int. J. Color. Dis.* 27 (1) (2012 Jan) 43–47.
- 205 A.K. Danielsen, J. Burcharth, J. Rosenberg, Patient education has a positive effect in patients with a stoma: a systematic review, *Color. Dis.* 15 (6) (2013 Jun) e276–e283. [35]
- 206 U.R. Phatak, L.T. Li, B. Karanjawala, G.J. Chang, L.S. Kao, Systematic review of educational interventions for ostomates, *Dis. Colon Rectum* 57 (4) (2014 Apr) 529–537.
- 207 Glasgow MA, Shields K, Vogel RI, et al. Postoperative readmissions following ileostomy formation among patients with a gynecologic malignancy, *Gynecol Oncol* 2014;134:561-565
- 208 Villafranca JJA, López-Rodríguez C, Abilés J, Rivera R, Gándara Adán N and Utrilla Navarro P: Protocol for the detection and nutritional management of high-output stomas. *Nutr J* 14: 45, 2015.
- 209 Robertson I, Leung E, Hughes D, Spiers M, Donnelly L, Mackenzie I and Macdonald A: Prospective analysis of stomarelated complications. *Colorectal Dis* 7(3): 279-285, 2005
- 210 Lasithiotakis K, Aghahoseini A and Alexander D: Is early reversal of defunctioning ileostomy a shorter, easier and less expensive operation? *World J Surg* 40(7): 1737-1740, 2016.
- 211 Tewari KS, Java JJ, Eskander RN, Monk BJ and Burger RA: Early initiation of chemotherapy following complete resection of advanced ovarian cancer associated with improved survival: NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Ann Oncol* 27(1): 114-121, 2016.
- 212 A. Chow, H.S. Tilney, P. Paraskeva, S. Jeyarajah, E. Zacharakis, S. Purkayastha, The morbidity surrounding reversal of defunctioning ileostomies: a systematic review

of 48 studies including 6,107 cases, *Int. J. Color. Dis.* 24 (6) (2009 Jun) 711–723.

- 213 K.S. Wong, F.H. Remzi, E. Gorgun, S. Arrigain, J.M. Church, M. Preen, et al., Loop ileostomy closure after restorative proctocolectomy: outcome in 1,504 patients, *Dis. Colon Rectum* 48 (2) (2005 Feb) 243–250.
- 214 Kanellos, K. Vasiliadis, S. Angelopoulos, T. Tsachalis, M.G. Pramateftakis, I. Mantzoros, et al., Anastomotic leakage following anterior resection for rectal cancer, *Tech. Coloproctol.* 8 (Suppl. 1) (2004 Nov) s79–s81.
- 215 Alves, Y. Panis, M. Pocard, J.M. Regimbeau, P. Valleur, Management of anastomotic leakage after non diverted large bowel resection, *J. Am. Coll. Surg.* 189 (6) (1999 Dec) 554–559.
- 216 Burger RA1, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, Mannel RS, Homesley HD, Fowler J, Greer BE, Boente M, Birrer MJ, Liang SX; Gynecologic Oncology Group. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011 Dec 29;365(26):2473–8
- 217 Hall M1, Bertelli G2, Li L3, Green C4, Chan S5, Yeoh CC6, Hasan J7, Jones R2, Ograbek A8, Perren TJ9. Role of front-line bevacizumab in advanced ovarian cancer: the OSCAR study. *Int J Gynecol Cancer.* 2020 Feb;30(2):213–220.
- 218 Benedetti M, Ciano P, Pergolini I, Ciotti S, Guercioni G, Ruffo G, Borghi F, Patriti A, Del Rio P, Scatizzi M, Mancini S, Garulli G, Carrara A, Pirozzi F, Scabini S, Liverani A, Baiocchi G, Campagnacci R, Muratore A, Longo G, Caricato M, Macarone Palmieri R, Vettoretto N, Ceccaroni M, Guadagni S, Bertocchi E, Cianflocca D, Lambertini M, Pace U, Baraghini M, Pandolfini L, Angeloni R, Lucchi A, Martorelli G, Tirone G, Motter M, Sciuto A, Martino A, Luzzi AP, Di Cesare T, Molfino S, Maurizi A, Marsanic P, Tomassini F, Santoni S, Capolupo GT, Amodio P, Arici E, Clementi M, Ruggeri B and Catarci M: Early diagnosis of anastomotic leakage after colorectal surgery by the Dutch leakage score, serum procalcitonin and serum C-reactive protein: study protocol of a prospective multicentre observational study by the Italian ColoRectal Anastomotic Leakage. *G Chir* 40(1): 20–25, 2019.

VNIVERSITAT DE VALÈNCIA



DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA
PROGRAMA DE DOCTORADO 3139 MEDICINA

Tesis doctoral presentada por LUIS JAVIER MATUTE TOBIÁS
VALENCIA 2020

DIRIGIDA POR:

Dr. Eduardo García-Granero Ximenez

Dr. Blas Flor Lorente

Dr. Santiago Domingo del Pozo

LUIS JAVIER MATUTE TOBÍAS

