



Universidad de Oviedo

TESIS DOCTORAL

*PROGRAMA DE DOCTORADO: INVESTIGACIÓN EN CIRUGÍA Y ESPECIALIDADES
MÉDICO-QUIRÚRGICAS*

**FACTORES DE RIESGO PREDICTIVOS DE FUGA
ANASTOMÓTICA EN CÁNCER DE COLON**

Tesis presentada por: **PABLO GRANERO CASTRO**

Licenciado en Medicina

2014



Universidad de Oviedo

FACTORES DE RIESGO PREDICTIVOS DE FUGA ANASTOMÓTICA EN CÁNCER DE COLON

Tesis presentada por: **PABLO GRANERO CASTRO**

Licenciado en Medicina

Dirigida por:

Eduardo García-Granero Ximénez

Lino Vázquez Velasco



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: FACTORES DE RIESGO PREDICATIVOS DE FUGA ANASTOMÓTICA EN CÁNCER DE COLON	Inglés: RISK FACTORS FOR ANASTOMOTIC LEAK IN COLON CANCER
2.- Autor	
Nombre: PABLO GRANERO CASTRO	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: INVESTIGACIÓN EN CIRUGÍA	
Órgano responsable: DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA Y ESPECIALIDADES MÉDICO QUIRÚRGICAS	

RESUMEN (en español)

Introducción: La fuga anastomótica es la complicación quirúrgica más temida en la cirugía colorrectal. Se han descrito múltiples factores de riesgo para desarrollar una fuga anastomótica, pero existe escasa evidencia basada en estudios prospectivos y multicéntricos.

Objetivo: Identificar factores de riesgo preoperatorios e intraoperatorios predictivos de fuga anastomótica tras resección de colon por cáncer, así como crear una herramienta útil para predecir el riesgo de fuga anastomótica, basada en los resultados del análisis multivariante.

Material y métodos: Estudio prospectivo y multicéntrico que incluye 52 hospitales españoles. Un total de 3193 pacientes intervenidos por cáncer de colon, con anastomosis primaria y sin estoma de protección, fueron incluidos en una base de datos on-line prospectiva, durante un año (Septiembre 2012- Septiembre 2013). Se analizaron 42 variables preoperatorias e intraoperatorias relacionadas con el paciente,



el tumor, el procedimiento quirúrgico y el hospital como posibles factores de riesgo de fuga anastomótica, con un seguimiento que incluye los primeros 60 días postoperatorios.

Resultados: La incidencia de fuga anastomótica fue del 8,7%, con una gran variabilidad entre los distintos hospitales (varianza de 0,24). La fuga anastomótica aumentó significativamente la mortalidad (15,2% frente a 1,9% en pacientes sin fuga anastomótica, $p < 0,0001$) y la hospitalización (mediana de 23 días frente a 7 días en pacientes no complicados, $p < 0,0001$). Las siguientes variables fueron identificadas como factores de riesgo independientes de fuga anastomótica en el análisis multivariante: obesidad ($p = 0,004$; OR 2,6), concentración sérica preoperatoria de proteínas ($p = 0,003$; OR 0,7 por cada gramo perdido), sexo varón ($p = 0,03$; OR 1,6), tratamiento con anticoagulantes orales ($p = 0,05$; OR 1,8), presencia de complicaciones intraoperatorias ($p = 0,03$; OR 2,1) y número de camas del hospital ($p = 0,04$; OR 0,95/100 camas).

Conclusiones: La incidencia de fuga anastomótica tras resección de colon por cáncer es del 8,7%, con una amplia variabilidad interhospitalaria. Su presencia se asocia a un aumento significativo de la mortalidad y la estancia hospitalaria. La identificación de distintos factores de riesgo independientes de fuga anastomótica, tales como obesidad, proteínas séricas preoperatorias, sexo, anticoagulantes orales y número de camas del hospital, han permitido crear un nomograma para el cálculo del riesgo individual de cada paciente para desarrollar dicha complicación.



RESUMEN (en Inglés)

Introduction: Anastomotic leak is still the most feared surgical complication in colorectal surgery. Many risk factors have been proposed so far, but multicentric prospective studies on anastomotic leak after colon resection for cancer are lacking.

Objective: To determine preoperative and intraoperative risk factors for anastomotic leak after colon resection for cancer, creating a practical tool for anastomotic leak risk prediction based on the results of the multivariate regression model.

Methods: 52 different hospitals in Spain were enrolled in this prospective observational study. 3193 patients operated for colon cancer with primary anastomosis without stoma were included in a prospective on-line database (September 2012 – September 2013). Forty-two pre/intraoperative variables related to patient, tumor, surgical procedure and hospital were analyzed as potential independent risk factors for anastomotic leak (60-day follow-up).

Results: Anastomotic leak rate was 8.7% with a great variability between different hospitals (variance 0.24 in the logit scale). Anastomotic leak significantly increased mortality (15.2% vs. 1.9% in patients without anastomotic leak, $p < 0.0001$) and length of hospitalization (median 23 days vs. 7 days in uncomplicated patients, $p < 0.0001$). At multivariate analysis the following variables resulted to be independent risk factors for anastomotic leak: obesity ($p=0.004$, OR 2.6), preoperative serum total proteins ($p=0.03$, OR 0.7/g), male gender ($p=0.03$, OR 1.6), ongoing treatment with oral



anticoagulant drugs ($p=0.05$, OR 1.8), intraoperative complication ($p=0.03$, OR 2.1) and number of beds of the hospital ($p=0.04$, OR 0.95/100 beds).

Conclusions: An anastomotic leak rate of 8.7% is described after colon resection for cancer, with wide variability between different hospitals. The presence of an anastomotic leak is associated with an increased mortality rate and length of hospitalization. Identification of risk factors associated with the development of an anastomotic leak, such as obesity, preoperative serum protein level, gender, oral anticoagulant therapy and number of beds of the hospital, allowed us to create a nomogram for the estimation of the individual risk of each patient to develop this complication.

SR. DIRECTOR DE DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA Y ESPECIALIDADES MEDICO-QUIRÚRGICAS
SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN
CIRUGÍA

A mis padres, Mayte y Jose.

A Javi, Paula, Deva y espero que algún futuro sobrino más.

A mis abuelos.

A mis amigos.

A San.

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mis padres y a mi hermano. Siempre habéis estado ahí y siempre lo estaréis. Me habéis enseñado a disfrutar de la vida y a valorar lo realmente importante. Ahora toca disfrutar en Valencia, así que aquí os espero.

Esta tesis no sería posible sin la inestimable ayuda del Dr. García-Granero Ximénez, artífice de todo lo que soy y lo que tengo ahora mismo en Valencia. Independientemente de la importancia profesional de una Tesis Doctoral, el trato profesional y familiar que existe detrás de este trabajo difícilmente se puede cuantificar y devolver. No existen palabras que describan la sensación de agradecimiento hacia todo lo que me has ofrecido. Gracias por todo.

A Eduardo, M^a José, Gonzalo, Álvaro y Edu. Vuestra hospitalidad y cariño me han hecho sentir como en casa. Algún día haré yo la paella.

A la familia Frasson-Sardi, por estar pendientes en todo momento de que las cosas fueran bien. Gracias por vuestra amistad y apoyo.

Al Dr. Granero, por enseñarme a disfrutar de la cirugía. Además, por enseñarme que las cosas se pueden hacer bien.

Al Dr. Lino Vázquez, por creer que puedo aportar algo a la cirugía.

A todos los cirujanos que me han acogido y enseñado en Valencia y en Oviedo, mención especial al Dr. Flor-Lorente, por su infinita paciencia.

Gracias de nuevo a mi familia y amigos. Gracias por hacerme feliz.

RESUMEN

RESUMEN

Introducción: La fuga anastomótica es la complicación quirúrgica más temida en la cirugía colorrectal. Se han descrito múltiples factores de riesgo para desarrollar una fuga anastomótica, pero existe escasa evidencia basada en estudios prospectivos y multicéntricos.

Objetivo: Identificar factores de riesgo preoperatorios e intraoperatorios predictivos de fuga anastomótica tras resección de colon por cáncer, así como crear una herramienta útil para predecir el riesgo de fuga anastomótica, basada en los resultados del análisis multivariante.

Material y métodos: Estudio prospectivo y multicéntrico que incluye 52 hospitales españoles. Un total de 3193 pacientes intervenidos por cáncer de colon, con anastomosis primaria y sin estoma de protección, fueron incluidos en una base de datos on-line prospectiva, durante un año (Septiembre 2012- Septiembre 2013). Se analizaron 42 variables preoperatorias e intraoperatorias relacionadas con el paciente, el tumor, el procedimiento quirúrgico y el hospital como posibles factores de riesgo de fuga anastomótica, con un seguimiento que incluye los primeros 60 días postoperatorios.

Resultados: La incidencia de fuga anastomótica fue del 8,7%, con una gran variabilidad entre los distintos hospitales (varianza de 0,24). La fuga anastomótica aumentó significativamente la mortalidad (15,2% frente a 1,9% en pacientes sin fuga anastomótica, $p < 0,0001$) y la hospitalización (mediana de 23 días frente a 7 días en pacientes no complicados, $p < 0,0001$). Las siguientes variables fueron identificadas como factores de riesgo independientes de fuga anastomótica en el análisis multivariante: obesidad ($p = 0,004$;

OR 2,6), concentración sérica preoperatoria de proteínas ($p=0,003$; OR 0,7 por cada gramo perdido), sexo varón ($p=0,03$; OR 1,6), tratamiento con anticoagulantes orales ($p=0,05$; OR 1,8), presencia de complicaciones intraoperatorias ($p=0,03$; OR 2,1) y número de camas del hospital ($p=0,04$; OR 0,95/100 camas).

Conclusiones: La incidencia de fuga anastomótica tras resección de colon por cáncer es del 8,7%, con una amplia variabilidad interhospitalaria. Su presencia se asocia a un aumento significativo de la mortalidad y la estancia hospitalaria. La identificación de distintos factores de riesgo independientes de fuga anastomótica, tales como obesidad, proteínas séricas preoperatorias, sexo, anticoagulantes orales y número de camas del hospital, han permitido crear un nomograma para el cálculo del riesgo individual de cada paciente para desarrollar dicha complicación.

ABSTRACT

Introduction: Anastomotic leak is still the most feared surgical complication in colorectal surgery. Many risk factors have been proposed so far, but multicentric prospective studies on anastomotic leak after colon resection for cancer are lacking.

Objective: To determine preoperative and intraoperative risk factors for anastomotic leak after colon resection for cancer, creating a practical tool for anastomotic leak risk prediction based on the results of the multivariate regression model.

Methods: 52 different hospitals in Spain were enrolled in this prospective observational study. 3193 patients operated for colon cancer with primary anastomosis without stoma were included in a prospective on-line database (September 2012 – September 2013). Forty-two pre/intraoperative variables related to patient, tumor, surgical procedure and hospital were analyzed as potential independent risk factors for anastomotic leak (60-day follow-up).

Results: Anastomotic leak rate was 8.7% with a great variability between different hospitals (variance 0.24 in the logit scale). Anastomotic leak significantly increased mortality (15.2% vs. 1.9% in patients without anastomotic leak, $p < 0.0001$) and length of hospitalization (median 23 days vs. 7 days in uncomplicated patients, $p < 0.0001$). At multivariate analysis the following variables resulted to be independent risk factors for anastomotic leak: obesity ($p=0.004$, OR 2.6), preoperative serum total proteins ($p=0.03$, OR 0.7/g), male gender ($p=0.03$, OR 1.6), ongoing treatment with oral anticoagulant drugs ($p=0.05$, OR 1.8), intraoperative complication ($p=0.03$, OR 2.1) and number of beds of the hospital ($p=0.04$, OR 0.95/100 beds).

Conclusions: An anastomotic leak rate of 8.7% is described after colon resection for cancer, with wide variability between different hospitals. The presence of an anastomotic leak is associated with an increased mortality rate and length of hospitalization. Identification of risk factors associated with the development of an anastomotic leak, such as obesity, preoperative serum protein level, gender, oral anticoagulant therapy and number of beds of the hospital, allowed us to create a nomogram for the estimation of the individual risk of each patient to develop this complication.

ÍNDICE

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	22
1. Cirugía del cáncer de colon con intención curativa.....	24
2. Anastomosis intestinales en la cirugía del cáncer de colon.....	29
3. Cicatrización de la anastomosis.....	30
4. Fuga anastomótica.....	34
5. Incidencia e importancia de la fuga anastomótica.....	38
6. Factores de riesgo de fuga anastomótica.....	39
6.1. Ileostomía virtual.....	44
6.2. Sistemas de predicción de riesgo y fuga anastomótica.....	45
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	50
III. MATERIAL Y MÉTODOS.....	54
IV. RESULTADOS.....	64
V. DISCUSIÓN.....	87
VI. CONCLUSIONES.....	106
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	110

INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN:

1.1 CIRUGÍA DEL CÁNCER DE COLON CON INTENCIÓN CURATIVA

En las tres últimas décadas apenas ha habido cambios en los criterios de la resección estándar del cáncer de colon según sus distintas localizaciones¹. Aparentemente esta cirugía se realiza de forma semejante por todos los cirujanos y los resultados oncológicos adversos serían atribuibles sólo a una mayor agresividad tumoral. Sin embargo, existen estudios que demuestran una notable variabilidad en la tasa de recidivas locales con cifras dispares del 2.4%², 3.1%³, 11.5%⁴ e incluso del 18%⁵ que sugieren que el factor cirujano también es una variable pronóstica independiente en el cáncer de colon. Es indudable la importancia pronóstica del factor cirujano, especialmente en tumores localmente avanzados como son los denominados tumores T4a, que invaden la serosa con riesgo elevado de carcinomatosis peritoneal, o los T4b, que presentan extensión a estructuras vecinas⁶. En ellos, existe un riesgo elevado de diseminación o perforación tumoral, por manipulación o disección inapropiadas sin realizar una escisión en bloque del tumor con las estructuras potencialmente afectas⁷.

Por otro lado, todavía persiste la controversia acerca del nivel apropiado de la ligadura vascular. Existe evidencia científica acerca de la importancia de la extensión de la linfadenectomía en relación al impacto pronóstico que tiene el número de ganglios extraídos de la pieza de resección aunque esta variable también depende del factor patólogo⁸. La denominada ligadura alta puede ser determinante en el pronóstico de tumores localmente avanzados, aunque no existe evidencia de primer nivel que demuestre su eficacia pronóstica, debido probablemente al carácter retrospectivo de los estudios disponibles⁹.

Sin embargo, en cuanto a la cirugía del cáncer de recto, en las dos últimas décadas ha habido un extraordinario progreso, con notables resultados en el descenso de las recaídas locales, cuyo punto de partida ha sido la estandarización de la técnica de la escisión total del mesorrecto¹⁰, implantada incluso en el ámbito nacional a través de programas educativos y auditados como en el caso de España^{11,12}. Sin embargo, no tendríamos conciencia de los escalones superados sin la información proporcionada por el análisis del margen circunferencial y la evaluación de calidad del mesorrecto en las piezas de resección^{13,14,15}. La evaluación combinada de estos dos parámetros por un patólogo experto es esencial en el ejercicio del grupo multidisciplinar. Ha permitido medir la calidad de la cirugía y demostrar el impacto del factor cirujano como variable pronóstica en el cáncer de recto.

Al igual que con la estandarización de la cirugía del cáncer de recto, la estandarización de la técnica de resección según los planos embriológicos del colon ha demostrado tener un efecto pronóstico¹⁵ y ello es coincidente con el análisis anatomopatológico retrospectivo de la calidad de la cirugía del cáncer de colon publicado de forma reciente por West et al¹⁶. Este estudio evidencia deficiencias quirúrgicas alarmantes en el plano de resección de las piezas auditadas que ponen de manifiesto la variabilidad del cirujano. Así, sólo el 32% de resecciones habían sido practicadas en el plano correcto del mesocolon y hasta un 24% de las mismas se realizaron en el plano de la muscular propia, con impacto pronóstico adverso sobre la supervivencia, especialmente en los estadios III. Del mismo modo, pero bajo el prisma del cirujano, destaca la publicación de Hohenberger et al¹⁷ que demuestra en una serie institucional el valor pronóstico favorable de la cirugía radical basada en los conceptos de la denominada *Complete Mesocolic Excision*

(CME), junto con la ligadura central de los pedículos vasculares. Llevado el concepto al terreno de la hemicolectomía derecha, contrasta de forma notable con la amplitud de la técnica estándar actual y, de considerarse la técnica idónea, supondría un reto para su realización por vía laparoscópica.

Bertelsen et al han demostrado que los objetivos de la cirugía CME pueden lograrse con un programa de entrenamiento que convierta a esta técnica en el estándar de la cirugía del cáncer de colon. Tanto el número de ganglios como la longitud del pedículo vascular aumentan cuando se lleva a cabo la cirugía CME. En los tumores del colon derecho no se encontró diferencia entre la calidad de las piezas quirúrgicas y el abordaje laparoscópico o abierto, mientras que en tumores del colon izquierdo, el número de ganglios aislados fue significativamente superior en la cirugía abierta frente a la laparoscópica¹⁸.

El abordaje laparoscópico ofrece ventajas claras frente al abordaje abierto para el tratamiento de patología benigna incluyendo menor dolor postoperatorio, mejor efecto estético, recuperación más rápida y disminución de la estancia hospitalaria. Sin embargo, al hablar de cirugía oncológica, sin perder de vista la importancia de las ventajas inherentes a la laparoscopia, la supervivencia cobra mucha mayor importancia. Debido a esto, la incorporación de la laparoscopia a la cirugía estandarizada del cáncer de colon no ha estado exenta de problemas y ha sido adoptada con cautela.

El primer ensayo clínico randomizado que describió los resultados oncológicos de pacientes sometidos a cirugía laparoscópica frente a cirugía abierta fue realizado en Barcelona¹⁹. Este estudio incluía 219 pacientes con cáncer de colon derecho o izquierdo y los autores demostraron que la cirugía laparoscópica podía ser llevada a cabo sin un impacto negativo en los resultados oncológicos y,

además, concluyeron que éstos resultados eran incluso mejores con la laparoscopia en pacientes en estadio III debido a un menor estrés inmunológico.

Posteriormente se publicaron los resultados de tres ensayos multicéntricos. El primero de ellos fue el “Clinical Outcome of Surgical Therapy (COST) Study Group”²⁰, que incluía 872 pacientes de 48 hospitales norteamericanos y canadienses, con cáncer de colon derecho e izquierdo. El segundo fue el “Colon Cancer Laparoscopic Open Resection (COLOR)”²¹ que incluía 1248 pacientes de 29 centros europeos. Por último, el “MRC Conventional vs Laparoscopic-Assisted Surgery in Colorectal Cancer (CLASSIC)”²² que incluía 749 pacientes, 413 de los cuales presentaban cáncer de colon. Con un seguimiento de 3 a 5 años, los tres ensayos publicaron datos similares en cuanto a supervivencia y recurrencia entre ambos abordajes. Dos ensayos clínicos más recientes publicaron datos similares a los publicados en los tres grandes estudios^{23,24}.

En 2008, Lacy et al²⁵ publicaron de nuevo un trabajo comparando el abordaje laparoscópico frente al abierto, pero esta vez con resultados oncológicos a largo plazo. Con una mediana de seguimiento de 95 meses (rango 77-133) la mortalidad global fue del 36% en el grupo laparoscópico frente al 49% en el grupo de cirugía abierta ($p=0,06$), mientras que la mortalidad por cáncer fue del 16% frente al 27% respectivamente ($p=0,07$). Una vez más, sus resultados apuntaron a un mejor pronóstico tumoral en pacientes en estadio III, defendiendo la hipótesis de su estudio previo de que el menor estrés quirúrgico de la laparoscopia producía una menor respuesta inflamatoria e inmune en el paciente, responsable de los mejores resultados oncológicos.

Los datos de un metaanálisis que incluye todos estos estudios describen una supervivencia libre de enfermedad a los 3 años del 75,8% en el grupo de la

laparoscopia frente al 75,3% en el grupo de la cirugía abierta y una supervivencia global a los 3 años del 82,2% y 83,5% respectivamente entre ambos grupos²⁶. Estos datos permiten tener una fuerte evidencia de que el pronóstico de los pacientes con cáncer de colon no está influenciado por el tipo de abordaje quirúrgico. Por otro lado, tampoco existen datos que sugieran que el pronóstico es mejor con el empleo de la laparoscopia.

Recientemente puede observarse una corriente de opinión sobre el interés de evaluar la calidad de la cirugía del cáncer de colon a partir del análisis anatomopatológico del plano adecuado de resección y del nivel de la ligadura de los pedículos vasculares como determinantes de la amplitud de la resección ganglionar^{27,28}. La incorporación de estos elementos de medida en la valoración de la calidad de la cirugía del cáncer de colon se vislumbra como una herramienta esencial para los grupos multidisciplinares en la evaluación de los resultados quirúrgicos oncológicos de este cáncer. De hecho, ya ha sido incorporada en ensayos en curso como el FOxTROT (Fluoropyrimidine, Oxaliplatin & Targeted Receptor pre-Operative Therapy for colon cancer). Según este trabajo, prospectivo y randomizado, en pacientes con cáncer de colon resecable localmente avanzado, se puede administrar quimioterapia preoperatoria y posterior cirugía de forma segura sin incurrir en un aumento significativo de la morbilidad perioperatoria. Además, se ha demostrado una importante regresión del tumor primario, con menor índice de resecciones incompletas y de ganglios positivos aislados en el mesocolon, tras sólo seis semanas de quimioterapia neoadyuvante²⁹.

1.2 ANASTOMOSIS INTESTINALES EN LA CIRUGÍA DEL CÁNCER DE COLON

La continuidad del tubo digestivo tras una resección se restablece con una anastomosis intestinal, gesto terapéutico muy frecuente y habitual en la práctica quirúrgica diaria ligada al tratamiento quirúrgico del cáncer de colon, realizada tanto de forma electiva como urgente.

Desde que en 1980 se describiera por primera vez la técnica del doble grapado y el empleo de dispositivos que grapán y seccionan el tejido para la confección de la anastomosis de manera mecánica, el empleo de dichos dispositivos se ha extendido ampliamente con resultados funcionales y oncológicos equivalentes a los logrados mediante las anastomosis manuales descritas durante el siglo XIX por Billroth y Halsted, entre otros, sobre todo para anastomosis colorrectales.

En el caso de anastomosis íleo-cólicas, se han publicado diversos estudios comparando las anastomosis manuales con las mecánicas, con la aparición en 2011 de un metaanálisis³⁰ que concluye que las anastomosis mecánicas son más seguras que las manuales para el caso de anastomosis ileocólicas. En dicho trabajo se describe un porcentaje global de fuga anastomótica (FA) para anastomosis mecánicas del 2,5% frente a un 6% para las anastomosis manuales (OR 0,48, $p=0,03$), sin encontrar diferencias entre ambos tipos de anastomosis en cuanto a fuga clínica (2,3% vs 4,2% $p=0,11$), radiológica (0,9% vs 3,9% $p=0,17$), estenosis anastomótica, hemorragia, tiempo de realización (8,72 minutos vs 22,36 minutos), índice de reintervenciones (7,3% vs 11,5%, $p=0,43$), abscesos intrabdominales (1,1% vs 3,3%, $p=0,12$), infección de herida (9,3% vs 9,2%, $p=0,83$) o estancia hospitalaria. Los autores concluyen que las anastomosis mecánicas ileocólicas se relacionan con una menor incidencia de FA que las anastomosis manuales y

deberían ser consideradas el patrón oro contra el que comparar el resto de técnicas utilizadas.

En el caso de las anastomosis colorrectales, otro metaanálisis reciente concluye que no existen diferencias en cuanto a mortalidad, índice de fuga global, fuga clínica, fuga radiológica, estenosis o hemorragia entre las anastomosis mecánicas y manuales³¹. En este caso los autores concluyen que no existen diferencias que demuestren la superioridad de una técnica frente a otra, independientemente del nivel de la anastomosis. Sin embargo, existen otros estudios en los que la incidencia de FA aumenta significativamente a medida que la anastomosis se acerca al margen anal. Así, autores como Rullier et al³² o Bertelsen et al³³ demuestran que la FA es más frecuente cuanto menor es la distancia de la anastomosis al margen anal y que las anastomosis colorrectales distales y las coloanales, están gravadas con un mayor porcentaje de FA, situado en torno al 11%.

1.3 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 organismo³⁴. 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 cardíaca, la cicatrización puede verse alterada al reducirse la presión tisular de oxígeno, contribuyendo a la FA^{35,36}. 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^{37,38}. 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:

- Oximetría/capnometría de superficie: método indirecto para medir la perfusión local de un órgano. En 1984, Locke et al demostraron que todas las anastomosis realizadas con una pO₂ superior al 50% cicatrizaban correctamente, mientras que las realizadas con cifras inferiores al 30% presentaban dehiscencia de sutura³⁹. Un año más tarde, Shandall et al demostraron que las anastomosis realizadas con una tensión parcial de O₂ mayor de 55 mmHg cicatrizaban correctamente, mientras que con tensiones de 25 mmHg todas presentaban fallos de sutura⁴⁰.

- Ultrasonografía Doppler: método utilizado para la valoración intraoperatoria del flujo parietal digestivo⁴¹. Muy sensible para la valoración de la integridad de las anastomosis digestivas, pero poco específico^{42,43}. Posteriormente, intentando mejorar el método anterior, apareció el Láser-Doppler⁴⁴. Con este método es posible calcular el flujo sanguíneo de la mucosa al aplicar los principios del análisis espectral a la desviación Doppler⁴⁵. Una de las ventajas del Láser-

Doppler es que puede utilizarse de forma intraoperatoria para la valoración de las anastomosis intestinales, haciendo un registro continuo de la microcirculación transmural, aunque sus medidas no son cuantitativas⁴⁶. Hallböök et al y Vignali et al han utilizado este método para la valoración de las anastomosis colorrectales y para predecir el riesgo de FA^{47,48}. En un estudio clínico del año 2000 en el que se medían los flujos antes y después de la realización de una anastomosis colorrectal mecánica, se encontró que una disminución del 16% del flujo en el muñón rectal se relacionaba con la aparición de FA. Los autores de este estudio llegaron a la conclusión de que la reducción de flujo sanguíneo a nivel del muñón rectal se asocia con la aparición de FA⁴⁸.

- Fotopletismografía: método sencillo e inocuo, con elevada sensibilidad y especificidad. Permite una valoración continuada y repetible, pero con el inconveniente de ser cualitativa. Los valores se expresan de forma relativa a otra área del tubo digestivo tomada como referencia⁴⁹. Este método ha demostrado ser más fiable que la ultrasonografía doppler en la predicción experimental de FA^{50,51,52}.

- 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^{53,54}. La tonometría ha sido utilizada en pacientes críticos con el fin de mejorar el tratamiento y el pronóstico. La monitorización del pH intramucoso permite detectar alteraciones en la perfusión de la mucosa intestinal, ya que la oxigenación intestinal es de las primeras en alterarse en estados de shock^{55,56,57}. También se ha empleado a nivel del sigma como un factor predictor de hipoxia y

colitis isquémica tras cirugía por aneurisma de aorta abdominal ⁵⁷⁻⁶². Sala et al han utilizado la tonometría para valorar el efecto de la analgesia-anestesia epidural con bupivacaína sobre las anastomosis colorrectales, demostrando una disminución del pH intramucoso en el área anastomótica en comparación con otras áreas de control con vascularización intacta, como el estómago o el colon transversal ⁶³. Un estudio prospectivo demuestra que el pH intramucoso es una variable pronóstica independiente en el desarrollo de FA, tras analizar 90 anastomosis colorrectales, concluyendo que un pH intramucoso perianastomótico menor de 7.28 en las primeras 24 horas postoperatorias supone un riesgo 22 veces superior de desarrollar una FA ⁶⁴. De forma similar, otro estudio reciente, demuestra que la administración de oxígeno al 80% durante la intervención y en las primeras 6 horas del postoperatorio se asocia con una mejoría relativa de la hipoperfusión anastomótica y la disminución del riesgo de fuga anastomótica ⁶⁵.

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 ^{66,67}.

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 ⁶⁸. 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.

Recientemente, García-Granero et al 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 programada⁶⁹. 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 descartan el desarrollo 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.

1.4 FUGA ANASTOMÓTICA

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

intrabdominal, 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 clínicos⁷⁰.

Pese a este intento de homogeneización del término “fuga anastomótica”, Bruce et al, 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 misma⁷¹. 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 $>38^{\circ}\text{C}$, leucocitosis $>10000/\text{L}$ 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 prolongarse⁷².

En el año 2010, Rahbari et al⁷³ 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 o coloanal 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 al⁷⁴ proponen una clasificación de las complicaciones postoperatorias en función del tratamiento que precisan que ha sido ampliamente utilizada:

- **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.

1.5 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 entre el 5-22%⁷⁵⁻⁷⁹. 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 sanitario⁸⁰. Además, la presencia de FA tiene un impacto pronóstico negativo en el cáncer colorrectal, tanto en la recidiva local como en la supervivencia global^{81,82}.

En los últimos 10 años, la incidencia de FA a nivel colorrectal se sitúa entre el 2-14%^{83,84}. 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 incidencia descrito⁷⁶.

Tras la implantación de la escisión total del mesorrecto, se ha demostrado que la FA en las anastomosis colorrectales es más frecuente cuanto menor es la distancia de la anastomosis al margen anal^{32,85}. El empleo de estomas de derivación⁸⁶ y la colocación de un drenaje pélvico⁸⁷ pueden mitigar las consecuencias de una FA a este nivel.

Makela et al⁷⁸ señalan que las variables pronósticas independientes relacionadas con la FA en las anastomosis colorrectales situadas por debajo del promontorio son la malnutrición, la pérdida de peso, el consumo de alcohol, la contaminación intraoperatoria, la duración de la intervención y las transfusiones

múltiples. Concluyen que en función del número de factores de riesgo debería realizarse un estoma de protección. También cabe señalar a la obesidad como un factor de riesgo de FA en la anastomosis colorrectal practicada de urgencia⁸⁸.

Sin embargo, existen menos estudios recientes acerca de las anastomosis cólicas también agrupadas como intraperitoneales o limitadas por el nivel del promontorio para separarlas de las colorrectales^{76,89-93}.

1.6 FACTORES DE RIESGO DE FUGA ANASTOMÓTICA

Debido a las importantes consecuencias que la FA presenta para el paciente en términos de morbilidad, existen numerosos trabajos que intentan encontrar factores de riesgo independientes de desarrollar FA con el fin de prevenir o diagnosticar precozmente su presencia^{76,89,94,95}. Dentro de las anastomosis cólicas intraperitoneales el estudio retrospectivo de Alves et al⁷⁶ demostró que la fuga anastomótica se asociaba en el análisis univariante a factores como la radioterapia previa, el grado ASA, leucocitosis, fallo renal, tratamiento con esteroides, duración de la intervención, sepsis intraoperatoria, la realización de una colectomía total o transversa, presencia de dificultad intraoperatoria, anastomosis ileorrectal o ileocólica, drenaje abdominal y transfusión sanguínea perioperatoria. Sin embargo, en el análisis multivariante, sólo la leucocitosis preoperatoria, la sepsis, la dificultad durante la anastomosis, la anastomosis tipo colo-cólica y la transfusión postoperatoria, fueron factores independientes asociados a la presencia de FA. Debido al 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 realizan en dos grupos: preoperatorios e intraoperatorios⁹⁶.

Como factores de riesgo preoperatorios de FA han sido descritos la edad, el sexo del paciente, la obesidad, el riesgo anestésico medido con la clasificación ASA, el consumo de tabaco y alcohol, la radioquimioterapia 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 fue factor de riesgo independiente (OR 2,4)⁹⁷. Previamente, Nesbakken et al habían publicado sus datos comparando 217 pacientes con cirugía por cáncer de recto convencional frente a 176 con excisión completa del mesorrecto, encontrando que la edad > 75 años era un factor de riesgo independiente de FA⁹⁸. Sin embargo, otros trabajos no encuentran esta asociación^{90,99}.

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 complejas¹⁰⁰⁻¹⁰³. Trencheva et al, en un análisis prospectivo reciente de 616 pacientes describen un riesgo 2,3 veces superior en los varones de desarrollar FA en el análisis multivariante ($p=0,02$)⁹⁵. De todas maneras, trabajos que incluyen únicamente anastomosis colónicas también encuentran peores resultados en cuanto a incidencia de FA en pacientes varones, por lo que la explicación anatómica no debe de ser la única razón^{89,91,92}. Krarup et al describen una serie en la que excluyen cáncer de recto y describen el sexo masculino como

factor de riesgo de FA (OR 1,41), junto con el abordaje laparoscópico (OR 1,34), la hemicolectomía izquierda (OR 2,02) o la sigmoidectomía (OR 1,69)⁸⁹.

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^{32,100,104}. Sin embargo, existen otros trabajos donde esa relación no existe^{85,93}.

Otro de los factores de riesgo preoperatorios descrito es el estado nutricional deficitario preoperatorio^{94,105}. Makela et al, 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 FA⁷⁸. Iancu et al, 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 pacientes¹⁰⁶.

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^{78,93}. Buchs et al describen en su serie publicada en 2008 un riesgo de FA 2,5 veces superior en pacientes ASA≥3 (p<0,001) (OR 2,53)¹⁰⁷.

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 FA¹⁰⁸⁻¹¹⁰.

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 FA⁷⁶, mientras que estudios más recientes, no encuentran relación entre

ambas¹¹¹. 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 multivariante¹¹².

Con el uso de nuevos quimioterápicos, como el bevacizumab, han aparecido perforaciones intestinales por la isquemia secundaria que producen este tipo de fármacos^{113,114}. Debido a este efecto secundario, el tiempo de espera entre la finalización del tratamiento y la cirugía se recomienda que sea de 60 días^{115,116}. Kim et al, describen una serie con 285 pacientes tratados con radioquimioterapia 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 ($p=0,02$)¹¹⁷.

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 al¹¹⁸, 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 FA⁹⁴.

Uno de los factores de riesgo de FA intraoperatorios descritos en la literatura es la duración de la intervención. Suding et al, 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 univariante¹⁰⁶. Recientemente, Telem et al, 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)⁹⁹.

Otros factores intraoperatorios relacionados con la FA son la pérdida sanguínea y la necesidad de transfusión peroperatoria^{76,78,90,119}, la resección asociada de otros órganos¹²⁰, la sepsis intraoperatoria por contaminación fecal⁹⁰, la isquemia tisular en la zona de la anastomosis¹²¹ y, en el caso de la cirugía del cáncer de recto, la menor distancia de la anastomosis al margen anal^{32,95,102}.

Otros factores a tener en cuenta es que no existen diferencias respecto a los porcentajes de FA entre la cirugía abierta o laparoscópica¹²², las anastomosis mecánicas o manuales¹²³ o el efecto beneficioso en la profilaxis de FA con el empleo de drenajes en las anastomosis intraperitoneales¹²⁴.

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%^{125,126}. Estudios más recientes, como el de Hyman et al, señalan una variabilidad menor, del 1,6-9,9%, en la incidencia de FA entre los distintos cirujanos⁷². Biondo et al, en un estudio observacional que incluye 1046 pacientes, describen una mayor incidencia de resecciones primarias y anastomosis en cirugía urgente cuando el cirujano de guardia es un cirujano especializado en cirugía colorrectal, con una incidencia de FA mucho menor respecto a un cirujano no especializado (6,2% frente a 12,1%; $p=0,01$)⁸⁸.

La “cirugía nocturna” ha sido descrita como importante factor de riesgo de FA, ya que en situaciones de falta de sueño disminuyen las habilidades técnicas del cirujano y la capacidad de resolver posibles problemas intraoperatorios, con el aumento de la probabilidad de cometer errores, tal y como apuntan Komen et al¹⁰⁴.

Muchos cirujanos recomiendan la realización de estomas de protección en pacientes con múltiples factores de riesgo de FA^{78,118}, aunque la realización de un estoma de protección se ha demostrado que no disminuye la incidencia de FA^{127,128}, sí resulta útil a la hora de mitigar las consecuencias sépticas tras la aparición de la misma^{102,111}. Telem et al recomiendan la realización de un estoma de protección en pacientes con cirugías de más de 200 minutos de duración, con pérdidas sanguíneas ≥ 200 ml y con necesidad de transfusión intraoperatoria. En presencia de estos tres factores, describen un incremento del riesgo 22,1 veces superior para el desarrollo de FA ($p < 0,001$)⁹⁹. Por otro lado, Alves et al describen como factores de riesgo independientes de FA la leucocitosis preoperatoria ($p = 0,04$), la sepsis intraoperatoria ($p = 0,001$), la dificultad intraoperatoria en la realización de la anastomosis ($p = 0,007$), la anastomosis colocolónica ($p = 0,004$) y la necesidad de transfusión postoperatoria ($p = 0,0007$), en un estudio que incluye 707 pacientes con anastomosis colorrectales sin estoma de protección. Con uno de estos factores presente el riesgo de FA calculado por estos autores fue del 12-30% incrementándose al 38% en presencia de dos factores y al 50% en presencia de tres. Con estos datos, aconsejan realizar un estoma de protección en pacientes con elevado riesgo de FA⁷⁶.

Ileostomía virtual

Recientemente, con el objetivo de evitar una nueva cirugía para la reconstrucción del tránsito en pacientes sometidos a resecciones bajas de recto y las posibles complicaciones derivadas del cierre de la ileostomía, así como para mejorar la calidad de vida de los pacientes sometidos a estomas de protección, existen grupos que han descrito la confección de ileostomías virtuales. Con esta

técnica, el asa de la ileostomía se deja referenciada en la pared abdominal y sólo se exterioriza, mediante anestesia local, en caso de que se demuestre clínica y/o endoscópicamente la FA. Miccini et al, 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 FA¹²⁹. Posteriormente, Mori et 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% (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 preoperatoria¹³⁰.

Sistemas de predicción de riesgo de FA

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, 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%¹³¹.

Existen sistemas de puntuación del riesgo de morbimortalidad individual ampliamente validados tras cirugía colorrectal, como el propuesto por la *Cleveland Clinic Foundation Colorectal Cancer Model* (CCR Colorectal Cancer Model)¹³², el *ColoRectal-Physiological and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and morbidity* (CR-POSSUM)¹³³ o el *American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program* (ACS NSQIP) *Colorectal Surgery Risk Calculator*¹³⁴. 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 2011¹³⁵. 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 potencial riesgo de desarrollar una FA. Cuanto mayor riesgo, mayor es el beneficio que aporta la ileostomía. Dekker et al 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, 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.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Existe una amplia variabilidad en la incidencia de FA en la cirugía curativa del cáncer de colon a nivel institucional, que deriva de la presencia de distintos factores de riesgo y de la práctica clínica en la realización de las anastomosis. Así surge la hipótesis general de crear una herramienta que permita establecer el riesgo de fuga anastomótica a nivel individual para cada paciente en relación a los distintos factores de riesgo. La puesta en práctica de esta hipótesis implica la necesidad de realizar un estudio multicéntrico que sea reflejo de la realidad de nuestro país y con una amplia muestra de pacientes en un espacio corto de tiempo. Con estas premisas se ha llevado a cabo el estudio a través de la Sección de Coloproctología de Asociación Española de Cirujanos con los siguientes objetivos:

- **Objetivo principal:** El objetivo principal de este registro nacional es identificar la incidencia y analizar los factores de riesgo de FA en la cirugía del cáncer de colon y crear una herramienta práctica para la predicción de fuga anastomótica basado en los datos obtenidos a través de un modelo de regresión multivariante.

- **Objetivos secundarios:** Conocer la incidencia de fuga anastomótica según las distintas localizaciones y la variabilidad entre los distintos hospitales. Evaluar el impacto de la fuga anastomótica en la mortalidad y el tiempo de hospitalización.

MATERIAL Y MÉTODOS

III. MATERIAL Y MÉTODOS

Análisis prospectivo, observacional y multicéntrico a nivel nacional llevado a cabo con el fin de identificar factores de riesgo preoperatorios e intraoperatorios de fuga anastomótica tras resección colónica por cáncer durante un año (Septiembre 2011-Septiembre 2012).

El protocolo de estudio fue presentado a través de la página web de la Asociación Española de Cirujanos y en distintos Congresos Nacionales durante 2011. La inclusión de los distintos hospitales participantes fue con carácter voluntario y no hubo compensación económica personal ni institucional a los participantes en el estudio. Cada uno de los centros participantes designaba un investigador principal y aceptaba el compromiso de incluir todos los casos que cumplieran los criterios de inclusión de forma consecutiva, todo ello con el visto bueno de los Jefes de Servicio correspondientes.

El estudio incluye pacientes con cáncer de colon (situados a más de 15 cm de la línea pectínea medido con rectoscopia rígida) tratados quirúrgicamente de forma urgente o programada, con anastomosis primaria, sin estoma de protección y con intención local curativa. Los pacientes fueron incluidos de manera consecutiva durante un año.

1. Criterios de Inclusión:

- a. Paciente con edad superior o igual a los 18 años.
- b. Pacientes que vayan a ser sometidos a cirugía de cáncer de colon de forma electiva o urgente, resecaados con intención local curativa con anastomosis.
- c. Paciente que autorice el registro de la información de su procedimiento quirúrgico al que ha sido sometido mediante la firma del consentimiento informado por escrito.

2. Criterios de Exclusión:

- a. Resección local R2.
- b. Pacientes participantes en algún ensayo clínico que pueda alterar la atención a los mismos y por lo tanto distorsionar el manejo que se quiere analizar.

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

Los datos fueron introducidos de manera prospectiva por los distintos investigadores a través de una página web construida para tal propósito y un registro on-line con acceso personalizado para cada investigador (Figura 1).

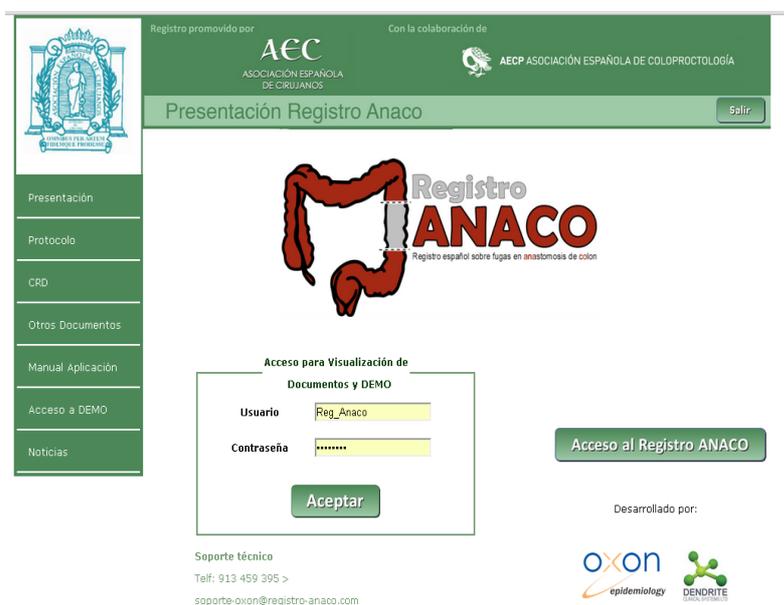


Fig. 1: Página web creada para el registro de datos de los pacientes, con acceso personalizado para cada investigador.

La base de datos tenía limitados los rangos de inclusión de variables numéricas, a fin de evitar errores por mala cumplimentación de los datos. En caso de contradicción de datos, el investigador principal fue contactado para su corrección. Se llevaron a cabo controles aleatorios de calidad de inclusión de datos en los distintos hospitales durante el periodo de estudio. Los hospitales que no incluyeron pacientes de forma consecutiva o no cumplieron con los requisitos fueron excluidos del trabajo.

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

- 1) **Variables hospitalarias:** número de camas, hospital público/privado, hospital universitario y presencia de Unidad de Coloproctología.
- 2) **Variables demográficas:** edad y sexo.
- 3) **Antecedentes personales:** hipertensión arterial, hipercolesterolemia, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar, enfermedad hepática, otras enfermedades sistémicas y cirugía abdominal previa.
- 4) **Tratamientos médicos concomitantes:** anticoagulantes orales, corticoides, inmunosupresores.
- 5) **Variables preoperatorias:** riesgo anestésico según la clasificación *American Society of Anaesthesiologist (ASA)*, niveles séricos de hemoglobina y creatinina.
- 6) **Estado nutricional preoperatorio del paciente:** niveles de proteínas y albúmina séricas, obesidad con Índice de Masa Corporal (IMC) > 30 kg/m², empleo de nutrición parenteral.

7) Variables quirúrgicas: cirugía urgente/diferida, colocación de stent preoperatorio, localización del tumor, tipo de resección, tipo de anastomosis (manual/mecánica), perfil del cirujano (colorrectal/general), cirugía laparoscópica/abierta, índice de conversión, transfusiones perioperatorias, empleo de drenaje intrabdominal, complicación intraoperatoria y empleo de materiales para el refuerzo de la anastomosis.

Como variable dependiente principal se consideró la FA. Se utilizó el término “Fuga Anastomótica” de acuerdo a la definición propuesta por “The United Kingdom Surgical Infection Study Group (SISG)” en 1991 como el escape de contenido luminal de la unión quirúrgica entre dos vísceras huecas⁷⁰. El diagnóstico de FA se realizó:

1) Radiológicamente; mediante Tomografía Computerizada (TC) con enema de contraste hidrosoluble y presencia de colección intrabdominal adyacente a la anastomosis.

2) Clínicamente; con evidencia de extravasación de contenido luminal o gas a través de la herida o del drenaje.

3) Endoscópicamente.

4) Intraoperatoriamente.

La FA fue clasificada como “Mayor” (necesidad de reoperación o drenaje percutáneo radiológico, Clavien-Dindo grado III-V) o “Menor” (tratamiento médico conservador, Clavien-Dindo grado I-II). No se realizó ninguna prueba diagnóstica en pacientes asintomáticos para descartar FA.

Como variables dependientes secundarias se recogieron la morbi-mortalidad en los primeros 60 días postoperatorios, duración de la hospitalización, reoperación y otras variables relacionadas con el diagnóstico y tratamiento de la FA.

El seguimiento de las complicaciones postoperatorias en los primeros 60 días tras la intervención quirúrgica se llevó a cabo con visitas periódicas en la Consulta de Coloproctología. La presencia de complicaciones se definió mediante criterios previamente establecidos para cada complicación.

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

Todos los pacientes fueron evaluados preoperatoriamente y tratados postoperatoriamente de acuerdo a los protocolos vigentes en los distintos hospitales.

El protocolo del estudio fue inicialmente aprobado por el Comité Ético del Hospital de Getafe y después por el resto de Comités Éticos de los distintos hospitales participantes. Los pacientes recibieron una hoja informativa explicando el diseño del estudio y todos ellos firmaron el consentimiento informado antes de su inclusión en el estudio.

El promotor y responsable de este trabajo es la Sección de Coloproctología de la Asociación Española de Cirujanos (AEC), y cuenta con la colaboración de la Asociación Española de Coloproctología (AECP).

La coordinación del registro recayó sobre el Comité Científico nombrado a tal efecto. Éste se encargó de garantizar el rigor científico y metodológico del registro, así como de velar por el control de la calidad de los datos recogidos.

La AEC contrató a Oxon Epidemiology como empresa encargada de la correcta gestión del registro, para garantizar que los datos recogidos en el mismo mantengan la consistencia y la integridad. Oxon se encargó de la programación del registro, mediante un formulario web, estableciendo los filtros de inconsistencia, control de accesos, audit-trial, etc.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como medianas y percentil 25-75 mientras que las variables categóricas se expresan como número de pacientes/hospitales y porcentajes.

Las diferencias en la duración de la hospitalización entre los distintos grupos se evaluaron con el Test de Kruskal-Wallis.

Para evaluar la asociación entre la presencia de FA y las distintas variables estudiadas se realizó un análisis univariante. Las variables contínuas fueron analizadas con el Test de U Mann-Whitney y las variables nominales con el Test de Chi-cuadrado.

Las variables en las que se demostró asociación con la FA ($p < 0,1$) en el análisis univariante fueron introducidas en un modelo multivariante de regresión logística con el fin de determinar factores de riesgo independientes. Los coeficientes obtenidos del análisis multivariante fueron utilizados como peso específico de cada variable en un nomograma para predecir el riesgo de FA, en un paciente determinado, sometido a resección cólica por cáncer. El poder discriminatorio del

modelo de regresión logística fue descrito con el *Índice C* y el modelo ha sido validado internamente utilizando *10-fold cross-validation*.

Por otro lado, las mismas variables asociadas a FA en el análisis univariante ($p < 0,1$) fueron utilizadas para desarrollar un *random forest model*, modelo no lineal que no tiene en cuenta la distribución de los datos.

Finalmente, dado que los pacientes de un mismo hospital están sometidos a riesgos similares, distintos del riesgo de pacientes de otros hospitales, el modelo de regresión logística fue ampliado con la variable “Hospital” como un efecto aleatorio para corregir la no independencia de los datos.

El procesamiento de los datos estadísticos se llevó a cabo con el programa “Statistical Package for the social Sciences (SPSS) versión 22.0.0; IBM SPSS statistics, IBM Corporation, Armonk, NY) y el software R (versión 3.0.2).

$p < 0,05$ fue considerado como significación estadística.

RESULTADOS

VI. RESULTADOS

El estudio se inició con la participación de 58 hospitales, pero 6 de ellos fueron excluidos al no incluir los pacientes de forma consecutiva. Los resultados finales son fruto de la recopilación de pacientes de 52 hospitales. Los hospitales participantes se distribuyen en 16 de las 17 comunidades autónomas de España y suponen un 26,6% del total de las camas hospitalarias del país (Figura 2).

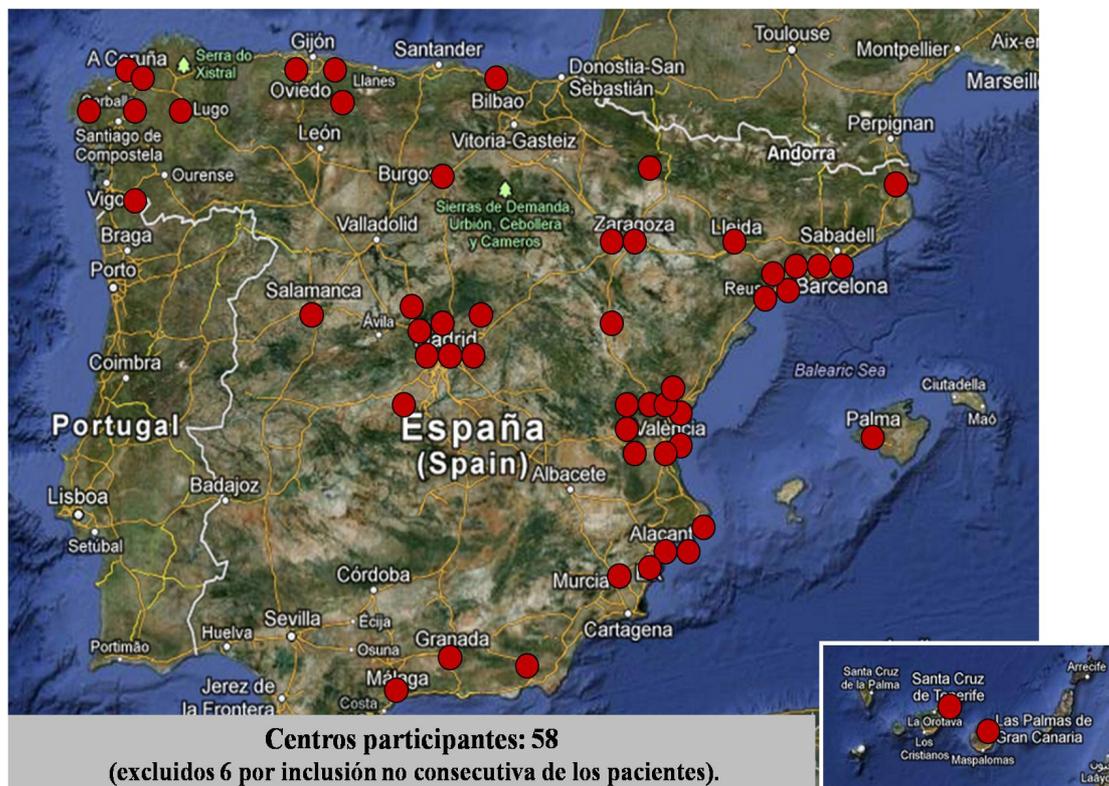


Fig. 2: Distribución geográfica de los hospitales participantes en el estudio.

La mayoría de los centros incluidos en el estudio pertenecen a la red pública, son hospitales universitarios y tienen una Unidad especializada de Coloproctología (Tabla I).

Tabla I – Características de los hospitales incluidos en el estudio. Los datos se expresan como número de hospitales y porcentaje.

	n = 52	Porcentaje (%)
Unidad de Coloproctología	43	82,7
Hospital Universitario	50	96,2
> 500 camas	27	51,9
Hospital público	50	96,2

Tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión anteriormente expuestos, 3306 pacientes fueron incluidos en el estudio, de los cuales 113 se excluyeron posteriormente por falta de datos, dejando para el análisis final un total de 3193 pacientes (Figura 3).

Cada uno de los hospitales incluyó de mediana 54 pacientes (rango 13-153) (Figura 4).

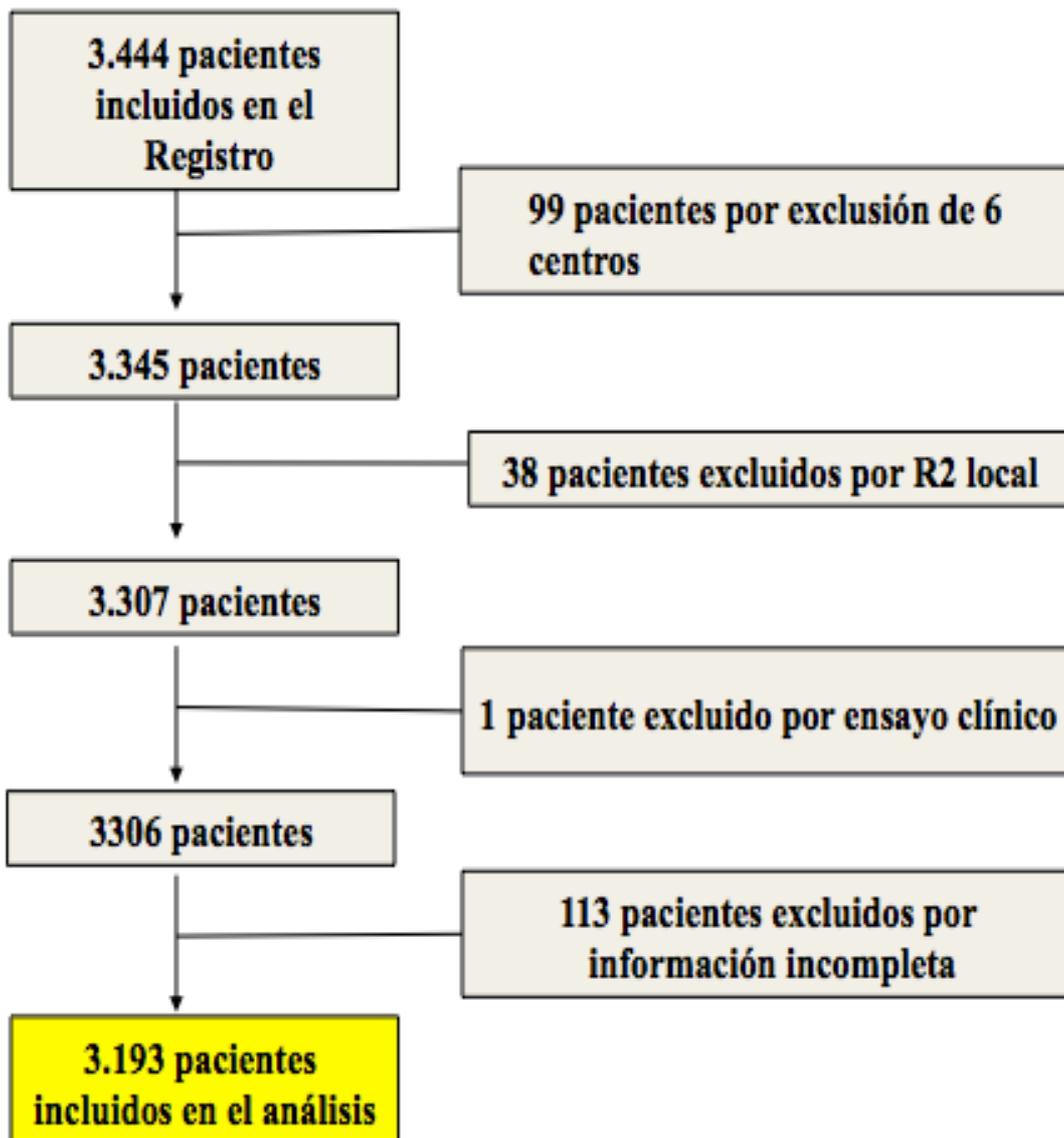


Fig. 3: Diagrama de flujo que detalla la selección de pacientes en el presente trabajo.

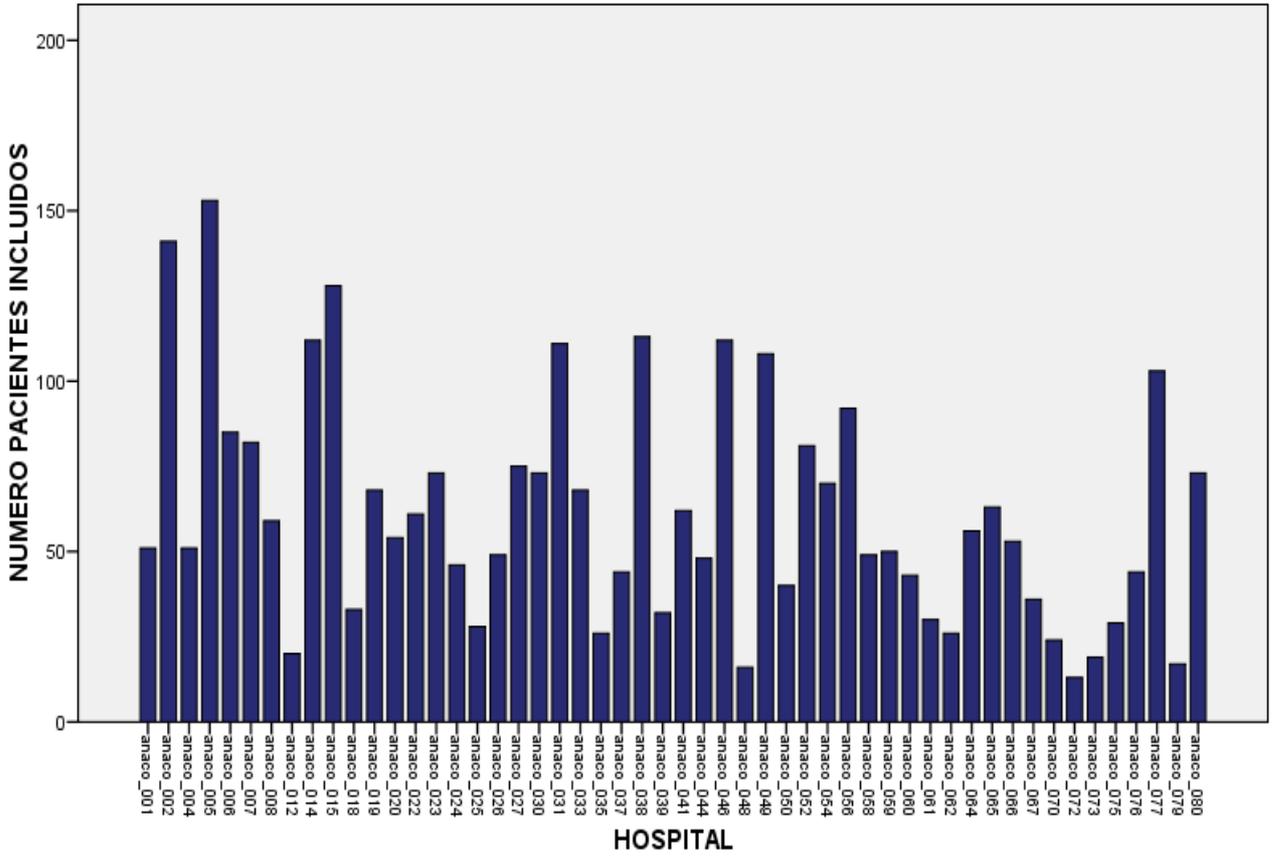


Fig. 4: Número de pacientes incluido por hospital.

La edad mediana de los pacientes fue de 72 años (percentil 25°-75° 63-79) y su distribución se describe en la Figura 5.

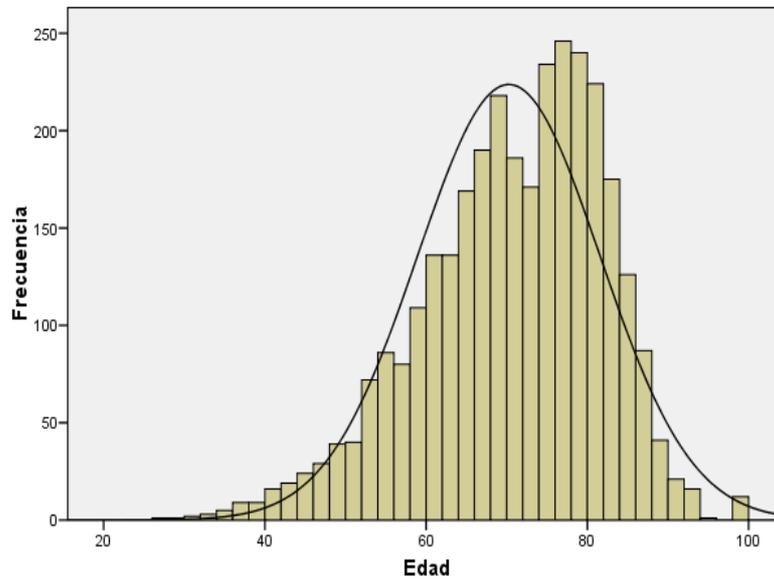


Fig. 5: Distribución por edades de los pacientes incluidos.

La localización tumoral se distribuyó equitativamente entre tumores del colon derecho y del colon izquierdo (Figura 6).

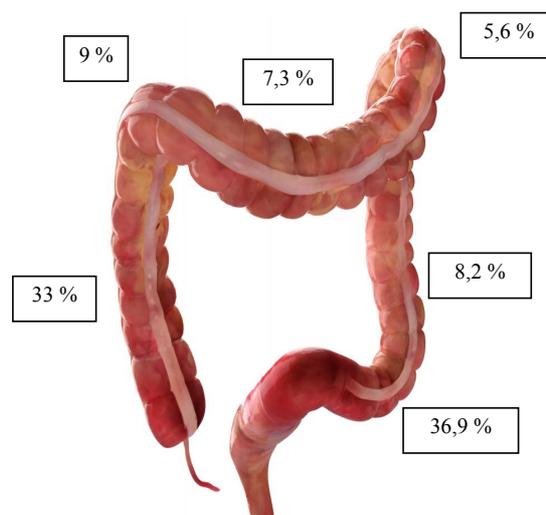


Fig. 6: Distribución anatómica de los tumores de colon incluidos.

La mayoría de las anastomosis fueron mecánicas y únicamente se utilizó material sintético de refuerzo en 22 pacientes (0,7%). Se describieron complicaciones intraoperatorias en 122 pacientes (3,8%), de las cuales: 69 sangrados intraoperatorios, 17 complicaciones relacionadas con la anastomosis, 16 lesiones intestinales iatrogénicas, 12 lesiones vesicales iatrogénicas y otros tipos de complicaciones en 8 pacientes. La Tabla II resume las características demográficas, quirúrgicas y anatomopatológicas de los pacientes.

Tabla II – Características demográficas, preoperatorias, quirúrgicas y anatomopatológicas del total de los pacientes. Datos expresados como número de pacientes (%) o mediana (percentil 25°-75°).

		n = 3193
EDAD (años)		72 (63-79)
SEXO	Hombre	1917 (60)
	Mujer	1276 (40)
ASA SCORE	I	179 (5,6)
	II	1608 (50,4)
	III	1246 (39)
	IV	160 (5)
CIRUGÍA ABDOMINAL PREVIA		841 (26,3)
OBESIDAD (IMC > 30 Kg/m²)		128 (4)
LOCALIZACIÓN TUMORAL	Colon Derecho	1053 (33)
	Ángulo Hepático	287 (9)
	Colon Transverso	234 (7,3)
	Ángulo Esplénico	178 (5,6)
	Colon Izquierdo	262 (8,2)
	Sigma	1179 (36,9)
TIPO DE CIRUGÍA	Urgente	225 (7)
	Programada	2968 (93)
PERFIL DEL CIRUJANO	Cirujano Colorrectal	1750 (54,8)
	Cirujano General	941 (29,5)
	Residente Tutorizado por Cirujano Colorrectal	341 (10,7)
	Residente Tutorizado por Cirujano General	161 (5)
TIPO DE RESECCIÓN	Hemicolectomía derecha	1200 (37,6)
	Hemicolectomía Derecha Ampliada	290 (9,1)
	Resección Segmentaria Colon Transverso	39 (1,2)
	Hemicolectomía Izquierda	370 (11,6)
	Sigmoidectomía	1141 (35,7)
	Colectomía Subtotal	57 (1,8)
	Colectomía Total	96 (3)
ABORDAJE QUIRÚRGICO	Abierto	1872 (58,6)
	Laparoscópico	1138 (35,6)
	Laparoscopia Convertida	183 (5,7)
TÉCNICA ANASTOMÓTICA	Manual	689 (21,6)
	Mecánica	2504 (78,4)
DRENAJE INTRABDOMINAL		2079 (65,1)
TRANSFUSIÓN PERIOPERATORIA		539 (16,9)
NÚMERO DE GANGLIOS LINFÁTICOS EXAMINADOS		15 (11-22)
ESTADIFICACIÓN TNM	0	172 (5,4)
	I	654 (20,5)
	II	1033 (32,4)
	III	995 (31,2)
	IV	339 (10,5)

ASA: American Society of Anesthesiologists, IMC: Índice de Masa Corporal.

La morbilidad global a los 60 días fue del 28,3% (904 pacientes) y la mortalidad global del 3% (97 pacientes). La mortalidad distribuida por los distintos hospitales se muestra en la Figura 7 (rango 0-9,7%).

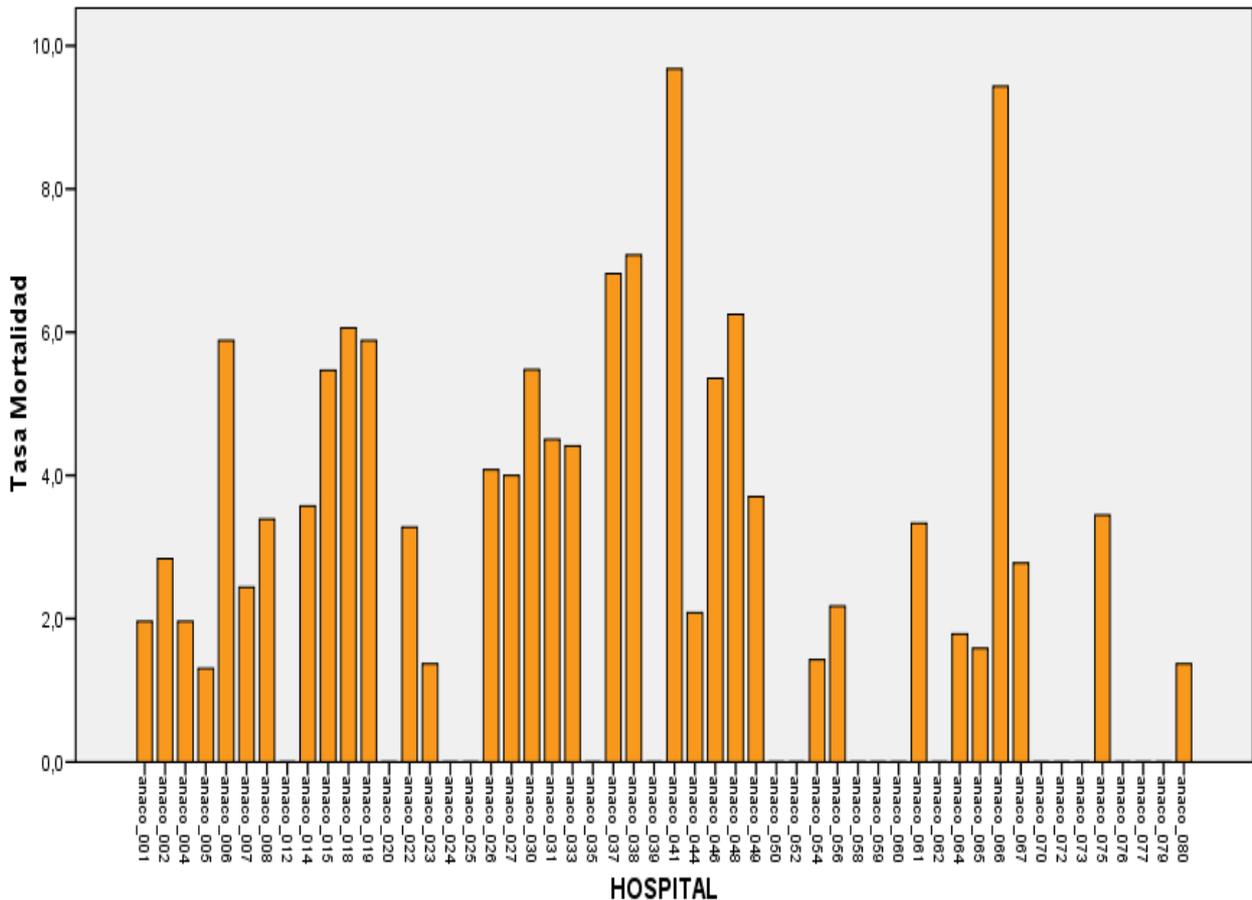


Fig. 7: Mortalidad en los distintos hospitales.

La incidencia de FA global fue del 8,7% (277 pacientes), diagnosticadas entre el primero y el 52º día postoperatorio (mediana 6 días, percentil 25º-75º 4-10 días). La incidencia de FA mayor fue del 7,1% (226 pacientes). La distribución de la incidencia de FA por hospital se muestra en la Figura 8 (rango 0-21,2%).

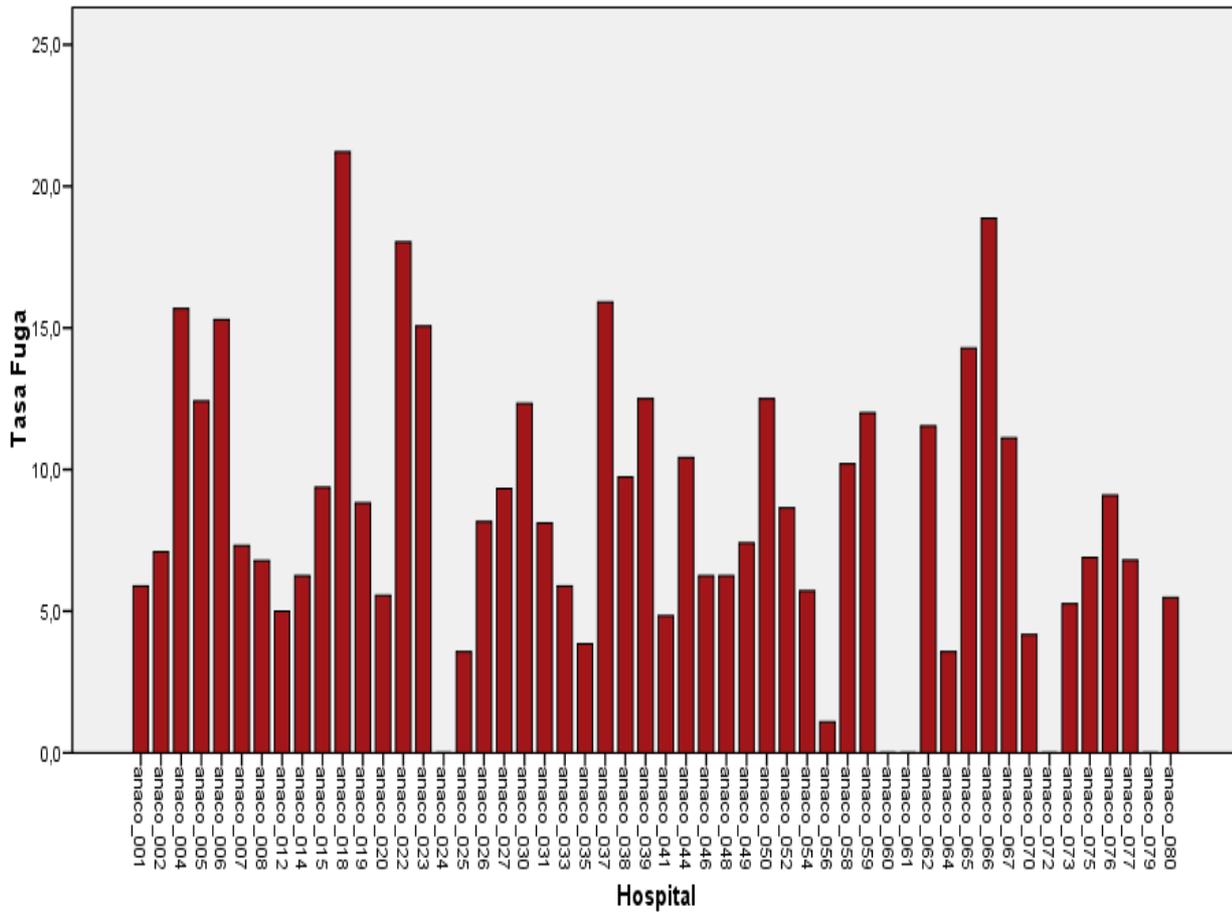


Fig. 8: Incidencia de fuga anastomótica en cada hospital.

En 217 casos (78,3%) fue necesaria la reintervención quirúrgica y en 178 (64,2%) se realizó un estoma. En los pacientes con FA la tasa de mortalidad se incrementó hasta un 15,2%, frente a un 1,9% en pacientes sin FA ($p < 0,0001$). La Tabla III recoge detalles del diagnóstico y tratamiento de los pacientes con FA.

Tabla III – Diagnóstico y tratamiento de fuga anastomótica. Datos expresados como número de pacientes y porcentaje.

		n = 277	%
DIAGNÓSTICO	TC ± Enema con contraste	184	66,4
	RX ± Enema con contraste	2	0,7
	Clínico	91	32,9
TRATAMIENTO	Resección + estoma terminal (tipo Hartmann)	134	48,3
	Resección + re-anastomosis ± estoma	33	11,9
	Refuerzo + estoma	28	10,1
	Estoma en asa	16	5,8
	Laparotomía ± drenaje	6	2,2
	Drenaje radiológico	9	3,2
	Tratamiento médico	51	18,4

TC: Tomografía Computerizada.

La mediana de estancia hospitalaria postoperatoria fue de 8 días (percentil 25°-75° 6-12 días). En pacientes no complicados la mediana de ingreso fue de 7 días (percentil 25°-75° 6-9 días), mientras que en pacientes complicados con complicación distinta a FA la mediana de ingreso fue de 13 días (percentil 25°-75° 9-19 días) y en pacientes complicados con FA de 23 días (percentil 25°-75° 16-34 días) ($p < 0,0001$).

Las siguientes variables se asociaron en el análisis univariante con la presencia de FA: sexo masculino ($p < 0,0001$), concentración sérica preoperatoria de creatinina ($p = 0,002$), concentración sérica preoperatoria de albúmina ($p < 0,0001$), concentración sérica preoperatoria de proteínas totales ($p < 0,0001$), concentración sérica preoperatoria de CEA ($p = 0,04$), obesidad ($p = 0,004$), enfermedad pulmonar ($p = 0,004$), tratamiento concomitante con anticoagulantes orales ($p = 0,007$), riesgo

ASA ($p=0,003$), transfusión perioperatoria ($p=0,05$), cirugía urgente ($p=0,04$), complicación intraoperatoria ($p=0,002$), localización tumoral ($p=0,03$) y número de camas del hospital ($p=0,02$). Llama la atención que de los 17 pacientes que tuvieron complicaciones intraoperatorias relacionadas con la anastomosis, 6 (35,3%) desarrollaron una FA en el postoperatorio. Los detalles de las variables relacionadas con la FA en el análisis univariante se muestran en la Tabla IV (variables continuas) y en la Tabla V ((variables cuantitativas relacionadas con el paciente (Tabla Va), y con la cirugía, el tumor y el hospital (Tabla Vb)).

Tabla IV – Asociación de variables continuas con FA en el análisis univariante. Datos expresados como mediana (percentil 25-75).

VARIABLE	PACIENTES CON FA (n = 277)	PACIENTES SIN FA (n = 2916)	p
RELACIONADAS CON PACIENTE			
EDAD (años)	73 (66-80)	71 (63-79)	0,14
HEMOGLOBINA PREOPERATORIA (g/dL)	12,1 (10,4-12,1)	12,1 (10,5-13,6)	0,70
CREATININA PREOPERATORIA (mg/dL)	0,9 (0,8-1,1)	0,9 (0,7-1,1)	0,002
ALBÚMINA PREOPERATORIA (g/dL)	3,8 (3,2-4,2)	4,0 (3,5-4,3)	<0,0001
PROTEÍNAS TOTALES PREOPERATORIAS (g/dL)	6,5 (5,9-7,0)	6,7 (6,2-7,1)	<0,0001
CEA PREOPERATORIO (ng/mL)	3,0 (2,0-7,0)	3,0 (1,0-6,0)	0,044
RELACIONADAS CON CIRUGÍA			
TRANSFUSIÓN PERIOPERATORIA (TOTAL) (ml)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,20
TRANSFUSIÓN PERIOPERATORIA (HEMATÍES) (ml)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,26
TRANSFUSIÓN PERIOPERATORIA (PLASMA) (ml)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,045
RELACIONADAS CON HOSPITAL			
NÚMERO DE CAMAS	587 (375-905)	736 (414-956)	0,024

FA; Fuga Anastomótica, CEA; Antígeno Carcino Embrionario

Tabla Va – Asociación de variables categóricas relacionadas con el paciente con la FA en el análisis univariante. Datos expresados como número de pacientes (%).

VARIABLES RELACIONADAS CON EL PACIENTE		PACIENTES CON FA (n = 277)	PACIENTES SIN FA (n = 2916)	p
SEXO	Hombre	200 (10,4)	1717 (89,6)	< 0,0001
	Mujer	77 (6,0)	1199 (94,0)	
COMORBILIDAD	Sí	224 (8,9)	2280 (91,1)	0,32
	No	53 (7,7)	636 (92,3)	
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	Sí	155 (9,0)	1564 (91,0)	0,48
	No	122 (8,3)	1352 (91,7)	
NEFROPATÍA	Sí	15 (9,1)	150 (90,9)	0,84
	No	262 (8,7)	2766 (91,3)	
HEPATOPATÍA	Sí	12 (12,2)	86 (87,8)	0,20
	No	265 (8,6)	2830 (91,4)	
DIABETES	Sí	72 (9,7)	671 (90,3)	0,26
	No	205 (8,4)	2245 (91,6)	
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	Sí	79 (10,4)	683 (89,6)	0,06
	No	198 (8,1)	2233 (91,9)	
ENFERMEDAD PULMONAR	Sí	45 (12,7)	308 (87,3)	0,004
	No	232 (8,2)	2608 (91,8)	
OBESIDAD	Sí	20 (15,6)	108 (84,4)	0,004
	No	257 (8,4)	2807 (91,6)	
DISLIPEMIA	Sí	13 (7,1)	169 (92,9)	0,45
	No	264 (8,8)	2747 (91,2)	
NEOPLASIA PREVIA	Sí	15 (6,9)	201 (93,1)	0,35
	No	262 (8,8)	2714 (91,2)	
OTRAS COMORBILIDADES	Sí	45 (10,2)	395 (89,8)	0,21
	No	232 (8,4)	2521 (91,6)	
CIRUGÍA ABDOMINAL PREVIA	Sí	76 (9,0)	765 (91,0)	0,66
	No	201 (8,5)	2151(91,5)	
CORTICOTERAPIA	Sí	12 (13,0)	80 (87,0)	0,13
	No	265 (8,5)	2836 (91,5)	
INMUNOSUPRESORES	Sí	3 (6,5)	43 (93,5)	0,60
	No	274 (8,7)	2873 (91,3)	
ANTICOAGULANTES ORALES	Sí	48 (12,3)	342 (87,7)	0,007
	No	229 (8,2)	2574 (91,8)	
CLASIFICACIÓN ASA	1	9 (5,0)	170 (95,0)	0,003
	2	118 (7,3)	1490 (92,7)	
	3	135 (10,8)	1111 (89,2)	
	4	15 (9,4)	145 (90,6)	

FA:Fuga Anastomótica; ASA : American Society of Anaesthesiologists

Tabla Vb - Asociación de variables categóricas relacionadas con la cirugía, el tumor y el hospital con la FA en el análisis univariante. Datos expresados como número de pacientes (%).

VARIABLE		PACIENTES CON FA (n = 277)	PACIENTES SIN FA (n = 2916)	p
RELACIONADOS CON LA CIRUGÍA				
TRANSFUSIÓN PERIOPERATORIA	Sí	55 (10,2)	484 (89,8)	0,16
	No	222 (8,4)	2432 (91,6)	
CIRUGÍA URGENTE	Sí	28 (12,4)	197 (87,6)	0,037
	No	249 (8,4)	2719 (91,6)	
TIPO DE RESECCIÓN	Hemicolectomía Derecha	103 (8,6)	1097 (91,4)	0,63
	Hemicolectomía Derecha Ampliada	31 (10,7)	259 (89,3)	
	Resección Segmentaria Colon Transverso	4 (10,3)	35 (89,7)	
	Hemicolectomía Izquierda	37 (10,0)	333 (90,0)	
	Sigmoidectomía	88 (7,7)	1053 (92,3)	
	Colectomía subtotal	4 (7,0)	53 (93,0)	
	Colectomía total	10 (10,4)	86 (89,6)	
ABORDAJE QUIRÚRGICO	Abierto	166 (8,9)	1706 (91,1)	0,53
	Laparoscópico	92 (8,1)	1046 (91,9)	
	Laparoscopia Convertida	19 (10,4)	164 (89,6)	
TÉCNICA ANASTOMÓTICA	Manual	55 (8,0)	634 (92,0)	0,46
	Mecánica	222 (8,9)	2282(91,1)	
DRENAJE INTRABDOMINAL	Sí	194 (9,3)	1885 (90,7)	0,07
	No	83 (7,5)	1031 (92,5)	
PERFIL DEL CIRUJANO	Cirujano Colorrectal	150 (8,6)	1600 (91,4)	0,91
	Cirujano General	81 (8,6)	860 (91,4)	
	Residente / Cirujano Colorrectal	33 (9,7)	308 (90,3)	
	Residente / Cirujano General	13 (8,1)	148 (91,9)	
COMPLICACIÓN INTRAOPERATORIA	Sí	20 (16,4)	102 (83,6)	0,002
	No	257 (8,4)	2814 (91,6)	

RELACIONADAS CON EL TUMOR				
STENT PREOPERATORIO	Sí	13 (12,4)	92 (87,6)	0,17
	No	264 (8,5)	2824 (91,5)	
LOCALIZACIÓN TUMORAL	Colon Derecho	87 (8,3)	966 (91,7)	0,03
	Ángulo Hepático	28 (9,8)	259 (90,2)	
	Colon Transverso	24 (10,3)	210 (89,7)	
	Ángulo Esplénico	22 (12,4)	156 (87,6)	
	Colon Izquierdo	32 (12,2)	230 (87,8)	
	Sigma	84 (7,1)	1095 (92,9)	
PERFORACIÓN TUMORAL	Sí	9 (9,7)	84 (90,3)	0,72
	No	268 (8,6)	2832 (91,4)	
RELACIONADAS CON EL HOSPITAL				
HOSPITAL UNIVERSITARIO	Sí	268 (8,6)	2853 (91,4)	0,24
	No	9 (12,5)	63 (87,5)	
UNIDAD DE COLOPROCTOLOGÍA	Sí	235 (8,8)	2426 (91,2)	0,48
	No	42 (7,9)	490 (92,1)	
HOSPITAL PÚBLICO	Sí	272 (8,7)	2866 (91,3)	0,91
	No	5 (9,1)	50 (90,9)	

Las variables que demostraron ser factores independientes de FA en el análisis multivariante fueron: obesidad (OR 2,6), complicación intraoperatoria (OR 2,1), concentración preoperatoria plasmática de proteínas (OR 0,7 por cada gramo/dL de proteínas perdido), sexo masculino (OR 1,6), número de camas del hospital (OR 0,95 por cada 100 camas) y tratamiento anticoagulante oral (OR 1,8). Los detalles del análisis multivariante se muestran en la Tabla VI.

Tabla VI Variables pronósticas independientes de FA en análisis multivariante.

VARIABLE		p	ODDS RATIO	95% IC
OBESIDAD		0,003	2,7	1,4-5,1
COMPLICACIÓN INTRAOPERATORIA		0,03	2,2	1,1-4,4
PROTEÍNAS SÉRICAS TOTALES		0,03	0,7 (por g/dL)	0,5-0,97
SEXO (varón)		0,03	1,6	1,03-2,4
NÚMERO DE CAMAS DEL HOSPITAL		0,04	0,95 (por 100 camas)	0,90-0,99
TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE		0,05	1,8	1,01-3,3
CEA PREOPERATORIO		0.13	1.001 (por ng/mL)	1.000-1.003
TRANSFUSIÓN PERIOPERATORIA DE PLASMA		0.19	1.001 (por mL)	0.999-1.003
CLASIFICACIÓN ASA	I	0,4	1	-
	II		1.1	0.3-4.1
	III		1.1	0.4-2.8
	IV		1.5	0.6-3.6
CREATININA PREOPERATORIA		0.5	1.1	0.8-1.7
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR		0.6	0.8	0.5-1.4
CIRUGÍA URGENTE		0.6	0.7	0.3-2.0
ENFERMEDAD PULMONAR		0.6	1.1	0.7-1.9
LOCALIZACIÓN TUMORAL	Colon derecho	0,6	1	-
	Ángulo hepático		1.1	0.6-2.1
	Colon Transverso		1.3	0.6-2.7
	Ángulo esplénico		1.1	0.5-2.5
	Colon izquierdo		1.6	0.9-3.1
	Sigma		0.9	0.6-1.5
DRENAJE INTRABDOMINAL		0.7	1.1	0.7-1.6
ALBÚMINA PREOPERATORIA		0.6	0.9 (por g/dL)	0.6-1.3

Para el cálculo del riesgo individual de cada paciente se desarrolló una aplicación en Excel basada en los coeficientes de la fórmula de regresión logística de cada variable identificada como factor de riesgo independiente de FA (Fig.9).

	A	B	C	D	E	F
1	CALCULADORA PARA EL RIESGO DE FUGA ANASTOMÓTICA					
2						
3		Anticoagulantes orales	1	*	Proteínas totales	4
4						
5		Complicación intraoperatoria	1	*	Mujer	0
6						
7		Obesidad	0	*	Número de camas	1000
8						
9		* Presencia=1			% Fuga	43%

Fig. 9: Hoja de Excel con la aplicación utilizada para el cálculo del riesgo de FA individual para cada paciente.

Utilizando la OR calculada en el análisis multivariante como peso específico de cada variable, se desarrolló un nomograma con el que poder calcular el riesgo individual de cada paciente de desarrollar FA en el postoperatorio de forma más sencilla y gráfica (Fig. 10).

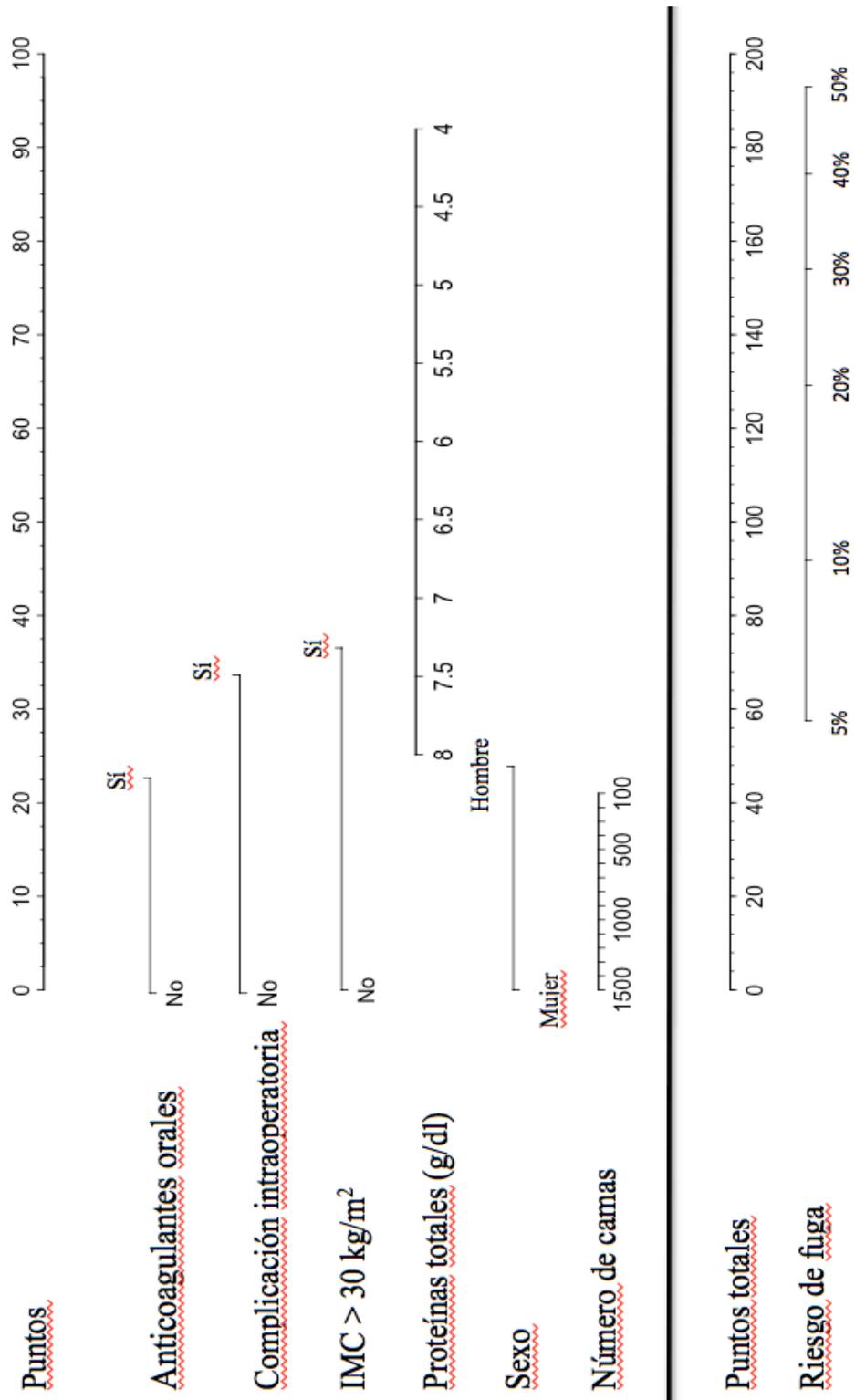


Fig. 10: Nomograma para el cálculo de riesgo de fuga anastomótica de acuerdo a los factores de riesgo de cada paciente. *IMC*: Índice de Masa Corporal.

Para simplificar los datos de la regresión logística y crear una herramienta útil para identificar de forma preoperatoria a los pacientes con alto riesgo de padecer FA, se desarrolló un diagrama de bosque (*Forest Plot*) con todas las variables asociadas a FA en el análisis univariante ($p < 0,1$). Gracias a este modelo se ha creado un diagrama con dos niveles de decisión que incluyen los niveles de proteínas séricas preoperatorios, la complicación intraoperatoria y el tratamiento con anticoagulantes orales como nudos de decisión. Con este modelo, los pacientes pueden ser clasificados en cuatro grupos diferentes de riesgo (Figura 11): un grupo de alto riesgo (pacientes con niveles séricos preoperatorios de proteínas bajos junto con la presencia de complicaciones intraoperatorias); dos grupos de riesgo intermedio (pacientes con niveles séricos preoperatorios de proteínas bajos, sin complicaciones intraoperatorias y pacientes con niveles séricos preoperatorios de proteínas normales, pero con tratamiento anticoagulante oral); un grupo de bajo riesgo (pacientes con niveles séricos preoperatorios de proteínas normales, sin tratamiento anticoagulante).

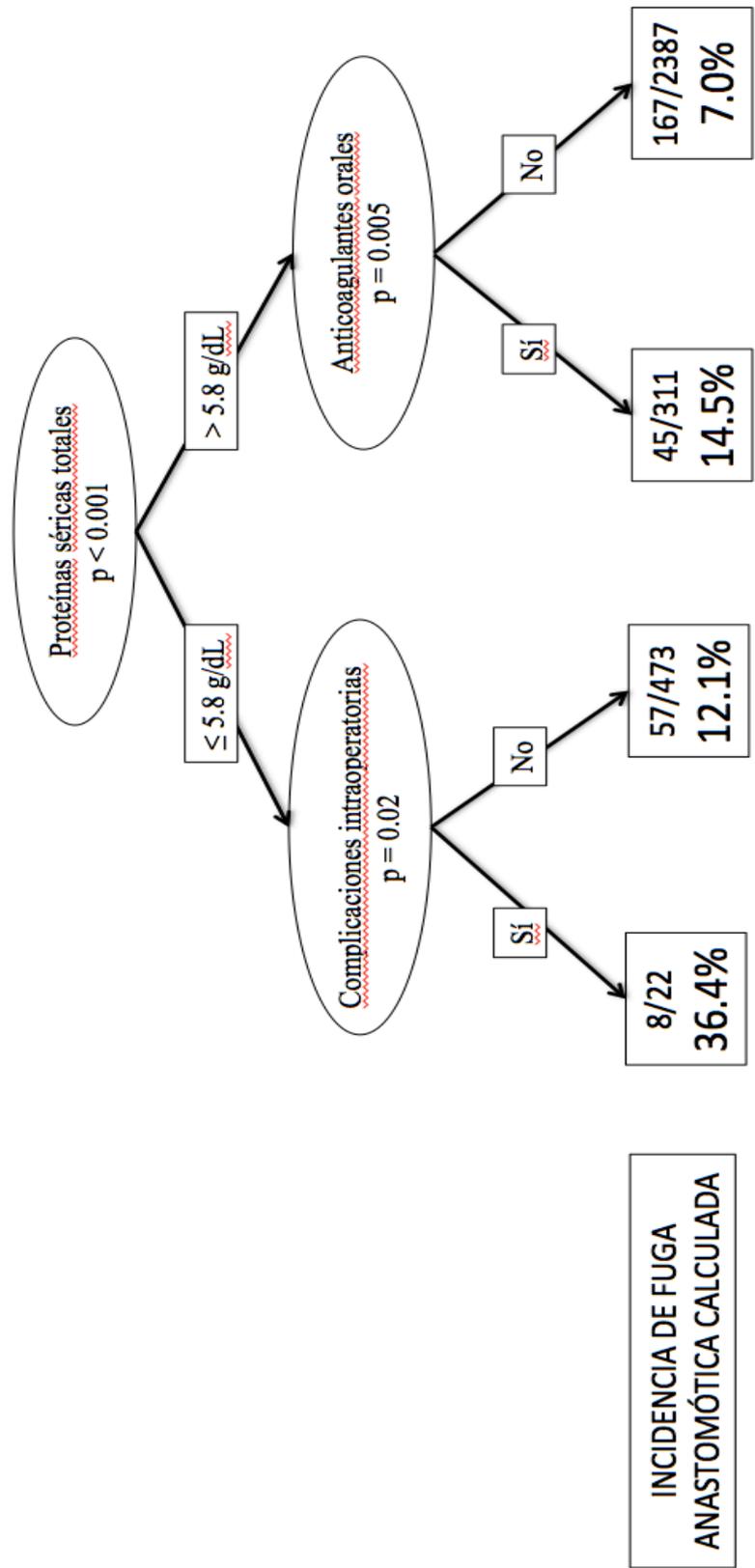


Fig. 11: *Forest plot* que permite la estratificación del riesgo de FA en cuatro grupos en función de los factores de riesgo independientes.

Finalmente, el modelo de regresión logística fue expandido con la variable “Hospital”, como un efecto arbitrario con contención aleatoria, para corregir la no independiencia de datos y evitar sesgos debidos a factores de riesgo de FA propios de cada hospital. Con este modelo, todos los factores de riesgo identificados en la regresión logística, a excepción del número de camas del hospital, se confirmaron como factores independientes de FA. La variabilidad de FA entre los distintos hospitales fue de 0,24 en la escala logística (Figura 12).

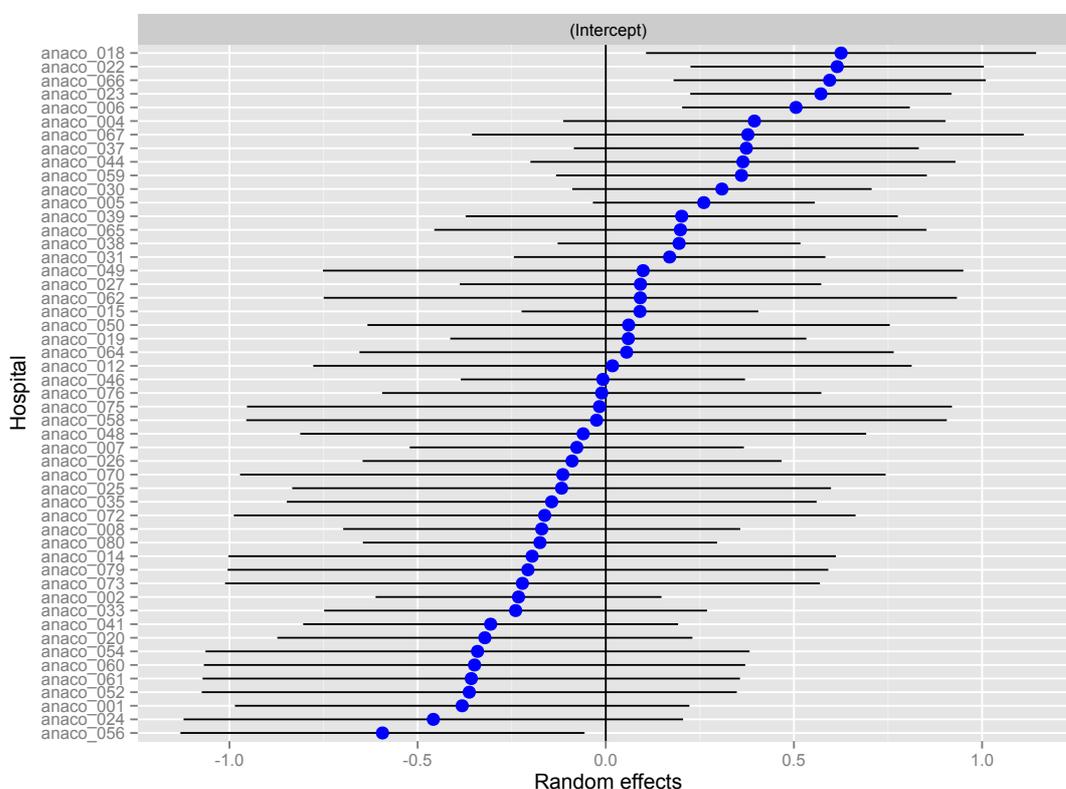


Fig. 12: Variabilidad interhospitalaria tras emplear la escala logística que incluye la variable “Hospital” como efecto aleatorio protector.

DISCUSIÓN

VI. DISCUSIÓN

En el presente trabajo se muestra que la incidencia de FA tras resección colónica por cáncer no es despreciable, con una incidencia global del 8,7%. Tras el análisis multivariante realizado, variables relacionadas con el paciente (sexo masculino, obesidad, tratamiento con anticoagulantes orales y niveles séricos de proteínas bajas), variables relacionadas con la cirugía (presencia de complicaciones intraoperatorias) y variables relacionadas con el hospital (número de camas) resultaron ser factores de riesgo independientes para el desarrollo de FA. La presencia de FA aumentó significativamente la mortalidad (15,2% vs 1,9%, $p < 0,0001$) y la estancia hospitalaria, con una mediana de 23 días de ingreso frente a una mediana de 7 días en pacientes no complicados. Finalmente, con los datos obtenidos en el estudio, se construyeron tres herramientas prácticas para el cálculo de la probabilidad de desarrollar una FA en un determinado paciente (fórmula de regresión logística, nomograma y diagrama de bosque para la toma de decisión).

La incidencia de FA colorrectal en los distintos trabajos publicados hasta el momento es muy variable. Esta variabilidad se explica, en parte, debido a que muchos de estos trabajos incluyen anastomosis tanto colónicas como rectales. Trencheva et al, en un estudio reciente prospectivo institucional, describen una incidencia global de FA en anastomosis colorrectales del 5,7%, disminuyendo hasta el 3% al analizar únicamente anastomosis a más de 10 cm del margen anal⁹⁵. Por otro lado, Sorensen et al, en un estudio retrospectivo sobre 333 pacientes, describen una incidencia global del 15,9% de FA, y, además, una mayor incidencia de FA en fumadores (RR 3,18) y en bebedores de alcohol (RR 7,18)¹⁰⁸. Atendiendo únicamente a anastomosis colónicas tras resección por cáncer, la incidencia de FA en la bibliografía oscila entre el 3% en el trabajo de Kube et al¹³⁶ y el 7,5% en un

trabajo más reciente publicado por Bakker et al¹³⁷. Otros autores describen cifras intermedias, como el caso de Leichtle et al 3,13%⁹⁰, o el de Krarup et al 6,4%⁸⁹. En el presente trabajo, la incidencia encontrada del 8,7% es ligeramente superior a la descrita previamente en la literatura. Existen distintos motivos que podrían justificar este hallazgo. El presente trabajo de tesis doctoral se trata, en primer lugar, del primer estudio prospectivo y multicéntrico que incluye únicamente anastomosis colónicas tras resección de colon por cáncer, excluyendo anastomosis colorrectales y pacientes con patología benigna. En segundo lugar, la definición de FA empleada es la más estricta de las descritas, incluyendo colecciones adyacentes a la zona de anastomosis diagnosticadas con TC, tal y como Rahbari et al recomiendan en su revisión sistemática para anastomosis colorrectales⁷³. En tercer lugar, a diferencia del resto de trabajos publicados, se incluyen las FA diagnosticadas dentro de los primeros 60 días postoperatorios, teniendo en cuenta los hallazgos de Hyman et al, que recogían la presencia de FA más allá de los primeros 30 días postoperatorios⁷².

El análisis univariante inicial señaló como posibles factores de riesgo; niveles de creatinina, albúmina y CEA preoperatorios, enfermedad pulmonar, clasificación ASA, cirugía urgente, cirugía radical (R0) y anastomosis de colon derecho. Ninguno de estos factores resultó ser factor de riesgo independiente en el análisis multivariante posterior, aunque algunos habían sido previamente descritos como tales en la literatura. Kim et al, en un estudio retrospectivo que incluía 209 pacientes con anastomosis colorrectales, de los cuales 143 fueron intervenidos de forma electiva, describen una incidencia global de complicaciones del 13,3% frente al 38,1% en el grupo de cirugía urgente ($p=0,003$), sin encontrar diferencias en la incidencia de FA (1,9% en ambos grupos), pero concluyen que la cirugía urgente, tanto de colon derecho como de colon izquierdo, conlleva mayor número de

complicaciones generales¹³⁸. Otros trabajos, como el de Lipska et al tampoco encuentran diferencias entre la cirugía urgente o electiva¹⁰², al igual que el nuestro. Trencheva et al, en su estudio prospectivo tampoco encuentra diferencias entre la clasificación ASA y la FA⁹⁵. Llama la atención que en la mayoría de los trabajos publicados siempre se relacionan más las anastomosis del colon izquierdo con la presencia de FA⁸⁹, mientras que en el trabajo que presentamos parece que las anastomosis derechas presentan mayor índice de fuga, no confirmado en el análisis multivariante.

En el presente trabajo se han identificado seis factores de riesgo independientes para desarrollar una FA: sexo masculino, nivel sérico preoperatorio de proteínas, obesidad, anticoagulación oral, presencia de complicaciones intraoperatorias y número de camas del hospital.

- Sexo como variable independiente de FA.

El sexo masculino se ha descrito como factor de riesgo de FA en numerosos trabajos sobre anastomosis colorrectales. Esta asociación parece más evidente en estudios que incluyen anastomosis rectales, aludiendo al hecho anatómico de que en los varones las dificultades técnicas son mayores por la presencia de pelvis más estrechas, con disecciones más complejas y mayor probabilidad de complicaciones y FA. En el estudio de Kang et al, que incluye anastomosis rectales con y sin estoma derivativo, tras comprobar el incremento de FA en pacientes varones, proponen el empleo de la laparoscopia para minimizar la incidencia de FA, ya que describen una incidencia de FA del 13,5% en pacientes con cirugía abierta y del 9,4% en pacientes con cirugía laparoscópica¹⁰³. En la misma línea, Law et al,

describen una mayor incidencia de fuga anastomótica tras resecciones rectales bajas frente a resecciones rectales altas, con el sexo masculino como uno de los factores de riesgo independientes, sin encontrar diferencias entre ambas técnicas en términos de recidiva ni supervivencia¹³⁹. Por otro lado, del mismo modo que en el presente trabajo, existen estudios que únicamente incluyen anastomosis colónicas y que también han encontrado relación entre el sexo masculino y una mayor presencia de FA. Krarup et al, en su estudio nacional sobre anastomosis colónicas tras resección por cáncer, que incluye únicamente pacientes con cáncer de colon y anastomosis primaria sin estoma derivativo, describen el sexo masculino como factor de riesgo de FA con un OR de 1,4 junto con el empleo de la laparoscopia (OR 1,34), el cáncer localizado en el lado izquierdo (OR 2,02) y la transfusión sanguínea perioperatoria (OR 10,3)⁸⁹. En estos trabajos en los que no se incluyen anastomosis rectales, la justificación anatómica para explicar la mayor incidencia de FA en varones no es válida, ya que se evita la disección pélvica del recto. Zheng et al han demostrado en modelos animales que los andrógenos juegan un papel inhibitorio en la función endotelial, que podría justificar las diferencias encontradas en la cicatrización entre los distintos sexos¹⁴⁰. En un trabajo similar, Zheng et al encuentran relación entre los niveles más bajos de estradiol en varones y el riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular, al relacionarse con un mayor nivel de triglicéridos¹⁴¹. En cualquier caso, se trata de un campo abierto a nuevas investigaciones que confirmen la presencia de estas diferencias en la función endotelial entre ambos sexos y su posible repercusión en el desarrollo de FA.

- *Nivel sérico de proteínas como variable independiente de FA.*

En el presente trabajo, el nivel sérico preoperatorio de proteínas se relacionó con la FA, con un incremento del riesgo de padecer dicha complicación del 0,7% por cada gramo de proteínas perdido. En la literatura existen numerosas referencias que corroboran los datos obtenidos, destacando el papel del estado nutricional del paciente como factor predisponente al desarrollo de FA. Así, Makela et al, en un estudio institucional de casos-controles sobre 44 pacientes con FA comparados con 44 pacientes sin FA, encontraron relación entre la malnutrición (niveles séricos de albúmina menores de 35 g/L) y el desarrollo de FA, junto con una pérdida de peso mayor de 5 Kg, el alcoholismo, la contaminación intraoperatoria, el tiempo quirúrgico y la politransfusión. Debido a que el 86% de los pacientes que presentaban más de tres factores de riesgo de desarrollar FA se encontraban en el grupo de FA, estos autores proponen la realización de un estoma derivativo en aquellos pacientes que presenten tres o más factores de riesgo⁷⁸. Del mismo modo, Telem et al, en su reciente estudio institucional de casos controles, encontraron relación entre los niveles preoperatorios de albúmina séricos menores de 3,5 g/dL y el desarrollo de FA (OR 2,8), junto con el tiempo operatorio >200 minutos, la pérdida sanguínea mayor de 200ml, la transfusión intraoperatoria y el margen de resección afecto, recomendando igualmente la realización de estomas derivativos en aquellos pacientes con tres o más factores de riesgo⁹⁹. En la misma línea de investigación, el grupo de Iancu et al, en su estudio retrospectivo institucional sobre 993 pacientes intervenidos por cáncer de colon, a más de 12 cm del margen anal, con anastomosis primaria y sin estoma de protección, encontraron una incidencia de FA del 3,2%. Uno de los factores independientes relacionados con el desarrollo de FA fue el nivel sérico de proteínas por debajo de 5,5 g/dL, punto de corte a partir del

cual la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de FA era del 61,6% y 84,2% respectivamente¹⁰⁶. Dada la importancia del buen estado nutricional del paciente para minimizar el riesgo de FA, se han publicado estudios centrados en la importancia de mejorar los parámetros nutricionales en los pacientes oncológicos que van a ser sometidos a cirugías electivas. Smedley et al, en 2004, realizaron un estudio multicéntrico prospectivo y randomizado para estudiar el efecto de los suplementos dietéticos en pacientes oncológicos sometidos a cirugía electiva colorrectal. Para ello, randomizaron a los pacientes en cuatro grupos: pacientes sin suplementos dietéticos orales, pacientes con suplementos dietéticos pre y postoperatorios, pacientes con suplementos orales preoperatorios y pacientes con suplementos orales postoperatorios. Del total de los 152 pacientes analizados, aquellos randomizados en el grupo de suplementación nutricional pre y postoperatoria presentaron menor pérdida de peso y menor incidencia de complicaciones postoperatorias menores que los otros grupos, disminuyendo los costes sanitarios y siendo una medida coste-efectiva¹⁴². Otro ensayo clínico prospectivo y randomizado, que incluía 305 pacientes oncológicos, sometidos a cirugía colorrectal electiva y con una pérdida de peso preoperatoria mayor de 10 kg, demostró que el grupo tratado con una suplementación preoperatoria durante 5 días presentó menor incidencia de complicaciones infecciosas postoperatorias y menor estancia hospitalaria¹⁴³. Todos estos datos, y la relación encontrada en nuestro trabajo entre la incidencia de FA y los niveles séricos preoperatorios de proteínas, remarcan la importancia de un buen estado nutricional previo a la cirugía, con el empleo de suplementos nutricionales en caso de ser necesario para garantizar un menor riesgo de FA y una rápida recuperación postoperatoria. El presente trabajo pone de manifiesto la importancia de la hipoproteïnemia en el nomograma para el

cálculo del riesgo de FA, sin especificar un punto de corte concreto.

- *Obesidad como variable independiente de FA.*

La obesidad ha sido el factor de riesgo más influyente en el desarrollo de FA en nuestro trabajo, con una OR de 2,6. Otros autores también han encontrado esta asociación, aunque la mayoría de los trabajos incluyen anastomosis colorrectales. Rullier et al, en un estudio retrospectivo sobre 272 resecciones anteriores rectales por adenocarcinoma, con anastomosis primaria, encontraron una mayor incidencia de FA en pacientes obesos en los que se había realizado una anastomosis a menos de 5 cm del margen anal, con significación estadística, concluyendo que en este tipo de anastomosis y en pacientes obesos la realización de un estoma de protección sería conveniente³². Del mismo modo, más recientemente, en un estudio institucional y retrospectivo sobre 739 pacientes con anastomosis colorrectales, Komen et al describen una relación entre el IMC > 30Kg/m² y la realización de la anastomosis en horario nocturno con la FA postoperatoria, con un OR de 2,6 y 2,2 respectivamente¹⁰⁴. Los mismos resultados fueron encontrados por Biondo et al en un estudio retrospectivo que incluía 208 pacientes con patología de colon izquierdo, intervenidos de forma urgente y con anastomosis primaria. La obesidad fue la única variable relacionada con la FA con una incidencia global del 5,7%². La explicación a la relación encontrada entre la obesidad y la FA podría estar en la mayor dificultad técnica para la realización de anastomosis en estos pacientes, incluso por vía laparoscópica. Recientemente, Zhou et al han realizado un metanálisis que compara el pronóstico de pacientes obesos y no obesos intervenidos por laparoscopia por cáncer colorrectal, encontrando un mayor índice de conversión, mayor tiempo

quirúrgico y una mayor incidencia de complicaciones postoperatorias en los obesos, sin encontrar diferencias oncológicas en la calidad del espécimen quirúrgico¹⁴⁴. Otras posibles explicaciones podrían ser que en los pacientes obesos la cicatrización podría estar alterada o que el aumento de la presión intrabdominal alteraría la microcirculación en la anastomosis.

- Tratamiento anticoagulante como variable independiente de FA.

En el presente trabajo la toma de anticoagulación oral aumentó el riesgo de FA 1,8 veces respecto a pacientes sin este tipo de tratamiento. Probablemente, esta relación se deba más al tipo de pacientes que precisan de anticoagulación oral (ancianos, cardiópatas) que al tratamiento anticoagulante *per se*. De hecho, aunque no existe relación entre el grado ASA y la FA postoperatoria en el análisis multivariante, sí encontramos esa relación en el análisis univariante.

A diferencia de otros trabajos en los que la FA se relaciona con la transfusión perioperatoria y la pérdida sanguínea, no encontramos relación entre estas variables y la presencia de FA. Las pérdidas sanguíneas pueden producir cierto grado de isquemia en la zona de la anastomosis y alterar la cicatrización, mientras que la transfusión sanguínea puede inducir una respuesta inmunitaria que aumente el riesgo de infecciones postoperatorias, incluyendo la FA. Krarup et al, en su serie nacional retrospectiva que incluye 9333 pacientes en la que describen una incidencia de FA global del 6,4%, destacan, entre otros factores, una incidencia mayor de FA con las pérdidas intraoperatorias de sangre (OR 1,04) y con la transfusión sanguínea (OR 10,27). Una limitación de este trabajo es que no se detalla cuántas unidades fueron transfundidas a cada paciente ni en qué momento

se realizó la transfusión, pudiendo ser transfusiones llevadas a cabo en una reoperación por presencia de peritonitis secundaria a la FA, por ejemplo⁸⁹. Leichtle et al, en su estudio prospectivo y multicéntrico que excluye resecciones rectales y en el que describen una incidencia de FA del 3,2% en cirugía abierta y del 3% en cirugía laparoscópica, concluyen que las pérdidas intraoperatorias mayores de 100mL y de 300mL conllevan un riesgo aumentado de FA 1,62 y 2,22 veces respectivamente⁹⁰. De forma similar, tras un análisis retrospectivo institucional sobre 707 pacientes con resecciones colorrectales pero incluyendo sólo anastomosis intraperitoneales, Alves et al describen las pérdidas sanguíneas como factor de riesgo independiente de FA ($p=0,0007$)⁷⁶.

- *Complicación intraoperatoria como variable independiente de FA.*

La variable “complicación intraoperatoria” fue definida como cualquier evento intraoperatorio inesperado que requiriese una desviación en la técnica quirúrgica habitual, incluida la lesión iatrogénica intestinal o de otros órganos intrabdominales, el sangrado intraoperatorio o los problemas derivados del mal funcionamiento de los dispositivos de grapado y anastomosis. Esta variable fue la única variable relacionada con la cirugía asociada a la aparición de FA en el análisis multivariante, con un OR de 2,1. La presencia de complicaciones intraoperatorias puede afectar directamente la creación de la anastomosis, por mal funcionamiento de los dispositivos de grapado, o puede producir una contaminación del campo quirúrgico que aumente la probabilidad de FA, como en el caso de perforaciones intestinales iatrogénicas. Aunque la definición de complicación intraoperatoria no es homogénea entre los distintos trabajos publicados, existen grupos que también la describen

como factor de riesgo independiente de FA. Trencheva et al, en un estudio prospectivo e institucional que incluye 616 pacientes, describen una incidencia de FA global del 5,7%, con una incidencia de 3% en anastomosis > 10 cm del margen anal y 13,9% en anastomosis < 10 cm del margen anal. En este trabajo, uno de los factores de riesgo independientes de FA es la complicación intraoperatoria. La definición que utilizan para definir “complicación intraoperatoria” es la presencia de cualquier evento adverso que ocurre en el quirófano, ya sea durante la cirugía o la anestesia. Las complicaciones quirúrgicas incluyen lesiones iatrogénicas intestinales, de otros órganos o vasos sanguíneos, sangrado intraoperatorio o un mal funcionamiento de los dispositivos de grapado. Las complicaciones anestésicas incluyen hipotensión menor del 20% de la tensión basal del paciente, cualquier tensión arterial sistólica menor de 85 mm Hg o una presión arterial media menor de 60 mm Hg y tratamiento farmacológico o con fluidoterapia, infarto de miocardio, saturación menor del 90% durante más de 5 minutos y acidosis metabólica. En este trabajo se consideró el sangrado intraoperatorio como complicación intraoperatoria sólo en caso de necesitar transfusión sanguínea. Los pacientes con complicaciones intraoperatorias presentaron un riesgo aumentado 4,1 veces de sufrir una FA en los primeros

30 días postoperatorios⁹⁵. Del mismo modo, Alves et al en un estudio retrospectivo sobre 707 pacientes con resecciones colónicas y rectales, pero incluyendo únicamente anastomosis intraperitoneales, encontraron que tanto las complicaciones sépticas intraoperatorias como las dificultades durante la realización de la anastomosis fueron factores de riesgo independientes de FA ($p=0,001$ y $p=0,007$ respectivamente)⁷⁶.

- *Número de camas del hospital como variable independiente de FA.*

El número de camas del hospital fue la única variable relacionada con las características del hospital encontrada, como factor de riesgo independiente de FA, con una OR de 0,95 por cada 100 camas, en el presente trabajo. Son múltiples los estudios que describen mejores resultados oncológicos a corto y largo plazo en hospitales de tercer nivel, con más volumen de pacientes y de camas^{145,146}. Schrag et al, en un análisis retrospectivo y multicéntrico sobre 27986 pacientes intervenidos por adenocarcinoma colorrectal, se plantearon como objetivos analizar la mortalidad postoperatoria a los 30 días, la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad¹⁴⁵. Aunque la mortalidad a los 30 días (3,5% vs 5,5%; $p < ,001$) y la supervivencia a los cinco años (50,4% vs 54,8%; $p < ,001$) fue menor en pacientes intervenidos en centros con mayor volumen de casos, la diferencia en cuanto a la cirugía por cáncer colorrectal no fue tan grande como la encontrada en otro tipo de tumores, como el esófago o el páncreas¹⁴⁷. La asociación entre la mayor supervivencia a largo plazo y el volumen de casos anual del hospital fue más evidente en pacientes con cáncer de colon en estadio II y III. Estos autores concluyen que el volumen anual de casos intervenidos al año en un hospital puede influir en los resultados clínicos y oncológicos obtenidos. Dados los datos encontrados en la literatura, actualmente parece reconocido el hecho de que determinados procedimientos, como el cáncer de páncreas, de esófago, estómago y recto, deberían estar centralizados en centros de gran volumen que garanticen un número mínimo de intervenciones al año, para conseguir mejores resultados clínicos y oncológicos¹⁴⁸. Sobre esta base se ha centrado, por ejemplo, el proyecto vikingo para la cirugía del cáncer de recto en nuestro país^{149,150}. Las razones por las que hospitales con mayor volumen de pacientes consiguen mejores resultados

pueden ser varias. En primer lugar, pacientes en hospitales con mayor volumen suelen tener postoperatorios más protocolizados en los que intervienen distintos especialistas y equipos multidisciplinares, como cirujanos, anestesistas, radiólogos o intensivistas, que influyen en un mejor diagnóstico y tratamiento precoz de posibles complicaciones postoperatorias¹⁵¹. Por otro lado, el mayor número de casos intervenidos o la pericia individual de cada cirujano pueden favorecer una disección más meticulosa e influir en los resultados obtenidos, tanto en términos de morbimortalidad postoperatoria como en términos de calidad oncológica. Esta variable, el “factor cirujano”, ha sido descrita en numerosos trabajos como un factor de riesgo de desarrollo de FA. Así, Hyman et al, en un análisis retrospectivo de 556 pacientes sometidos a resecciones intestinales, tanto de intestino delgado como grueso, y con anastomosis primaria, con una incidencia de FA global del 4,9%, describen una tasa de FA entre 4 cirujanos distintos que varía del 1,6% al 9,9% ($p < 0,01$) con una incidencia de complicaciones globales entre los distintos cirujanos que varía del 30,5% al 44% ($p = 0,004$). La conclusión de estos autores es que la variabilidad encontrada entre los distintos cirujanos realizando los mismos procedimientos, parece sugerir que muchas FA podrían prevenirse¹⁵². La variable analizada en nuestro trabajo como “número de camas hospitalarias” podría ser reflejo de los datos obtenidos en las revisiones bibliográficas, en las que la relación entre el mayor volumen de casos del hospital y la mayor especialización del cirujano, conlleva mejores resultados quirúrgicos^{88,153-156}.

- Herramientas de predicción de FA

El presente trabajo ha permitido crear una herramienta útil para predecir el riesgo preoperatorio individual de cada paciente de desarrollar una FA. Según el riesgo de cada paciente el cirujano podría optar por realizar un estoma de protección si la anastomosis fuera considerada de riesgo.

Fruto de los resultados del presente trabajo, hemos establecido, de forma original, una herramienta que permita predecir el riesgo de FA en forma de nomograma, con un esquema de toma de decisión. De esta manera sería posible conocer el riesgo estimado de FA de forma preoperatoria e individualizada para cada paciente. Asimismo serviría para la toma de decisiones acerca de la realización de un estoma de protección. Las variables incluidas en el nomograma y en el árbol de decisión fueron variables pronósticas independientes relacionadas con FA tras realizar el primer estudio prospectivo y multicéntrico al respecto, descrito en la literatura hasta el momento, centrado en la identificación de factores de riesgo de FA. Además, al ser un estudio multicéntrico, la variabilidad interhospitalaria fue tomada en cuenta para corregirla y evitar sesgos de selección que podrían provocar una alteración de los resultados.

Como limitación del presente trabajo, debemos considerar que sólo los pacientes con sospecha clínica de FA fueron candidatos a realizar exploraciones complementarias que las confirmaran. Debido a esto, FA subclínicas pudieron pasar desapercibidas y no ser diagnosticadas, infraestimando la incidencia real de FA de la serie. De todas maneras, los pacientes con estoma de protección fueron excluidos del estudio, por lo que el número de FA subclínicas no diagnosticadas debe ser mínimo. Un dato importante del presente trabajo a tener en cuenta es que

el modelo de cálculo de riesgo de FA carece de validación externa, por lo que futuros estudios sobre poblaciones distintas son necesarios para confirmar los resultados obtenidos.

Como ejemplo ilustrativo del modelo propuesto, se podría llevar a cabo el cálculo del riesgo individual de cada paciente de desarrollar FA de la siguiente forma:

- Caso clínico 1:** Paciente mujer, 45 años, IMC 23 Kg/m², sin tratamiento anticoagulante, proteínas séricas 7,5 g/dL y sin complicaciones intraoperatorias, intervenida en un hospital de 1000 camas. El riesgo calculado de desarrollar una FA, según el nomograma propuesto sería el siguiente (Fig. 13):

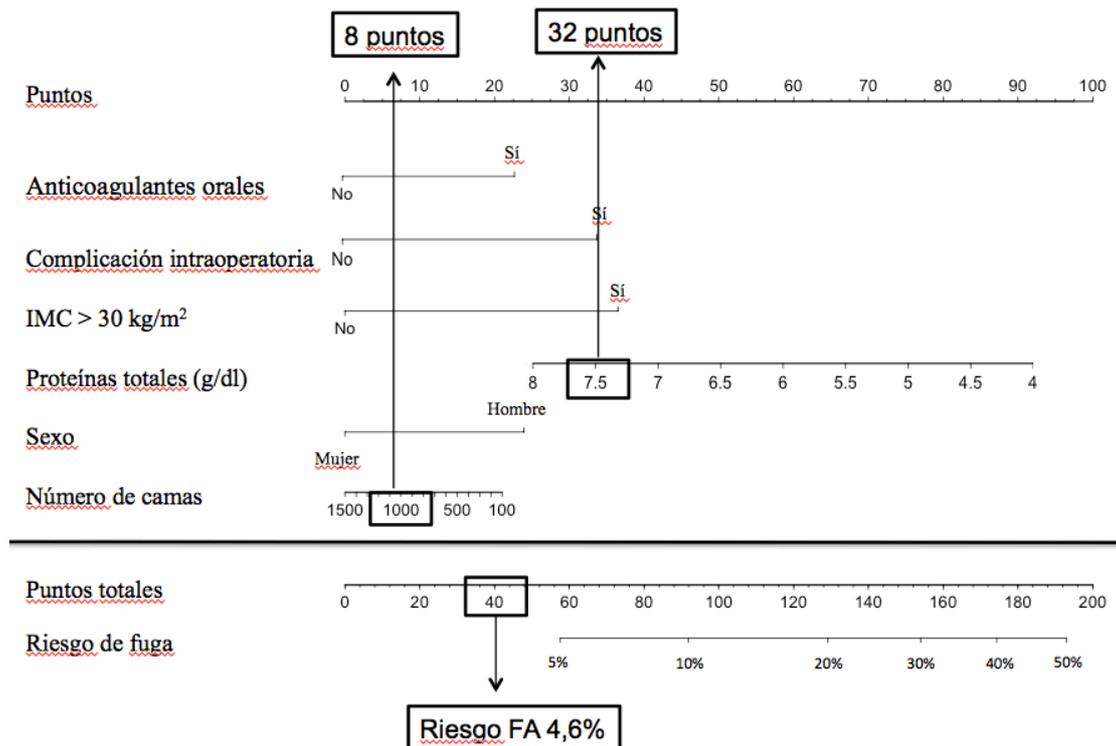


Fig. 13: Cálculo del riesgo de FA en el caso clínico 1.

Con este nomograma, el riesgo de desarrollar FA del caso clínico número 1 sería del 4,6%, por lo que la realización de un estoma de protección parece poco recomendable.

- **Caso clínico 2:** Paciente varón, 65 años, obeso, en tratamiento con anticoagulantes orales, con unas proteínas séricas de 5g/dL, intervenido en el mismo hospital que el caso clínico 1.

En este caso, si no existe complicación intraoperatoria, el riesgo estimado de FA sería del 37%. En caso de existir alguna complicación intraoperatoria, el riesgo de FA del mismo paciente se incrementaría hasta el 59% (Fig. 14), por lo que el cirujano debería plantearse realizar un estoma de protección o tomar alguna otra medida para prevenir el desarrollo de FA.

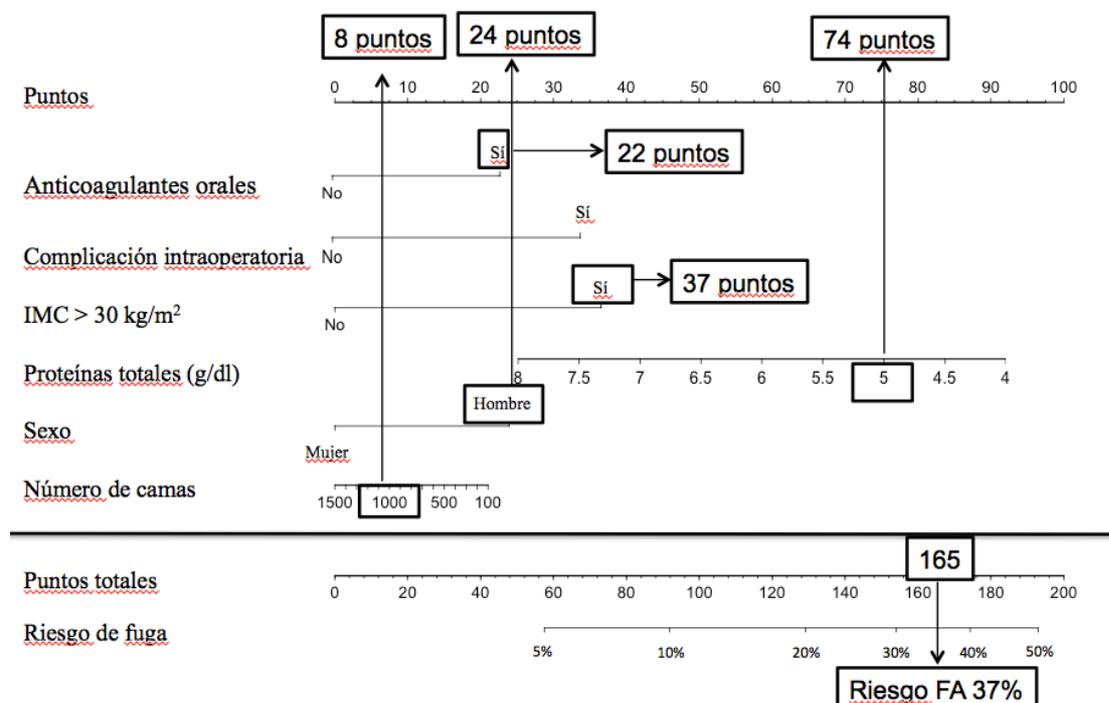


Fig. 14: Cálculo de riesgo de FA en el caso clínico 2.

CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

- La incidencia de FA en la cirugía del cáncer de colon en el presente trabajo a nivel nacional alcanza el 8,7%, con una amplia variabilidad interhospitalaria (rango 0-21,2%).
- La incidencia de FA en las anastomosis ileocólicas es equiparable a la encontrada en anastomosis de colon izquierdo.
- Las variables pronósticas independientes de FA en el presente estudio son: obesidad, proteínas séricas totales, sexo, anticoagulantes orales y número de camas del hospital.
- El presente estudio ha permitido crear un nomograma práctico para el cálculo del riesgo individual de desarrollar una FA.
- LA mortalidad en pacientes con FA aumentó hasta un 15,2%, frente al 1,9% de los pacientes sin FA.
- La estancia hospitalaria aumentó en pacientes con FA, con una mediana de 23 días frente a 7 días en pacientes no complicados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Otchy D, Hyman NH, Simmang C, Anthony T, Buie WD, Cataldo P, Church J, Cohen J, Dentsman F, Ellis CN, Kilkenny JW 3rd, Ko C, Moore R, Orsay C, Place R, Rafferty J, Rakinic J, Savoca P, Tjandra J, Whiteford M; Standards Practice Task Force; American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1269-84.
2. Biondo S, Martí-Ragué J, Kreisler E, Parés D, Martín A, Navarro M, Pareja L, Jaurrieta E. A prospective study of outcomes of emergency and elective surgeries for complicated colonic cancer. *Am J Surg* 2005;189:377-83.
3. Harris GJ, Church JM, Senagore AJ, Lavery IC, Hull TL, Strong SA, Fazio VW. Factors affecting local recurrence of colonic adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 2002;45:1029-34.
4. Sjövall A, Granath F, Cedermark B, Glimelius B, Holm T. Loco-regional recurrence from colon cancer: a population-based study. *Ann Surg Oncol* 2007;14:432-40.
5. Staib L, Link KH, Blatz A, Beger HG. Surgery of colorectal cancer: surgical morbidity and five- and ten-year results in 2400 patients--monoinstitutional experience. *World J Surg* 2002;26:59-66.
6. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin* 2004;54:295-308.
7. García-Granero E, Faiz O, Muñoz E, Flor B, Navarro S, Faus C, García-Botello SA, Lledó S, Cervantes A. Macroscopic assessment of mesorectal excision in rectal cancer: a useful tool for improving quality control in a multidisciplinary team. *Cancer* 2009;115:3400-11.

8. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RC Jr; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5287-312.
9. Kawamura YJ, Umetani N, Sunami E, Watanabe T, Masaki T, Muto T. Effect of high ligation on the long-term result of patients with operable colon cancer, particularly those with limited nodal involvement. *Eur J Surg* 2000;166:803-7.
10. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R, MacFarlane JK. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 1998;133:894-9.
11. Codina-Cazador A, Espín E, Biondo S, Luján J, de Miguel M, Alós R, García-Granero E, Echeverría-Balda A, Ortiz H. Audited teaching program for the treatment of rectal cancer in Spain: results of the first year. *Cir Esp* 2007;82:209-13.
12. Biondo S, Ortiz H, Lujan J, Codina-Cazador A, Espin E, Garcia-Granero E, Kreisler E, de Miguel M, Alos R, Echeverria A. Quality of mesorectum after laparoscopic resection for rectal cancer-results of an audited teaching programme in Spain. *Colorectal Dis* 2010;12:24-31.
13. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008;26:303-12.
14. Quirke P, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Couture J, O'Callaghan C, Myint AS, Bessell E, Thompson LC, Parmar M, Stephens RJ, Sebag-Montefiore D; MRC CR07/NCIC-CTG CO16 Trial Investigators; NCRI Colorectal Cancer Study Group. Effect of the plane of surgery achieved on

local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet* 2009;373:821-8.

15.Bokey EL, Chapuis PH, Dent OF, Mander BJ, Bissett IP, Newland RC. Surgical technique and survival in patients having a curative resection for colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2003;46:860-6.

16.West NP, Morris EJ, Rotimi O, Cairns A, Finan PJ, Quirke P. Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival: a retrospective observational study. *Lancet Oncol* 2008;9:857-65.

17.Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation--technical notes and outcome. *Colorectal Dis* 2009;11:354-64.

18.Bertelsen CA, Bols B, Ingeholm P, Jansen JE, Neuenschwander AU, Vilandt J. Can the quality of colonic surgery be improved by standardization of surgical technique with complete mesocolic excision? *Colorectal Dis* 2011;13:1123-9.

19.Lacy AM, García-Valdecasas JC, Delgado S, Castells A, Taurá P, Piqué JM, Visa J. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:2224-9.

20.Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2050-9.

21.Veldkamp R, Kuhry E, Hop WC, Jeekel J, Kazemier G, Bonjer HJ, Haglind E, Pahlman L, Cuesta MA, Msika S, Morino M, Lacy AM; COlon cancer

Laparoscopic or Open Resection Study Group (COLOR). Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2005;6:477-84.

22. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, Walker J, Jayne DG, Smith AM, Heath RM, Brown JM; MRC CLASICC trial group. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:1718-26.
23. Liang Y, Li G, Chen P, Yu J. Laparoscopic versus open colorectal resection for cancer: a meta-analysis of results of randomized controlled trials on recurrence. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:1217-24.
24. Chung CC, Ng DC, Tsang WW, Tang WL, Yau KK, Cheung HY, Wong JC, Li MK. Hand-assisted laparoscopic versus open right colectomy: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2007;246:728-33.
25. Lacy AM, Delgado S, Castells A, Prins HA, Arroyo V, Ibarzabal A, Pique JM. The long-term results of a randomized clinical trial of laparoscopy-assisted versus open surgery for colon cancer. *Ann Surg* 2008;248:1-7.
26. Li MZ, Xiao LB, Wu WH, Yang SB, Li SZ. Meta-analysis of laparoscopic versus open colorectal surgery within fast-track perioperative care. *Dis Colon Rectum* 2012;55:821-7.
27. den Dulk M, van de Velde CJ. Time to focus on the quality of colon-cancer surgery. *Lancet Oncol* 2008;9:815-7.
28. Haboubi N. Colonic surgery for cancer: a new paradigm. *Colorectal Dis* 2009;11:333-4.
29. Foxtrot Collaborative Group. Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised

controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:1152-60.

30. Choy PY, Bissett IP, Docherty JG, Parry BR, Merrie A, Fitzgerald A. Stapled versus handsewn methods for ileocolic anastomoses. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;9:CD004320.
31. Neutzling CB1, Lustosa SA, Proenca IM, da Silva EM, Matos D. Stapled versus handsewn methods for colorectal anastomosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD003144.
32. Rullier E, Laurent C, Garrelon JL, Michel P, Saric J, Parneix M. Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. *Br J Surg* 1998;85:355-8.
33. Bertelsen CA, Andreasen AH, Jørgensen T, Harling H; Danish Colorectal Cancer Group. Anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer: risk factors. *Colorectal Dis* 2010;12:37-43.
34. Thornton FJ, Barbul A. Healing in the gastrointestinal tract. *Surg Clin North Am* 1997;7:549-73.
35. 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.
36. Clark MA, Plank LD, Hill GL. Wound healing associated with severe surgical illness. *World J Surg* 2000;24:648-54.
37. Grum CM. Tissue oxygenation in low flow states and during hypoxemia. *Crit Care Med* 1993;21:S44-S49.
38. Kiel JW, Riedel GL, Shepherd AP. Autoregulation of canine gastric mucosal blood flow. *Gastroenterology* 1987;93:12-20.
39. Locke R, Hauser CJ, Shoemaker WC. The use of surface oximetry to assess

- bowel viability. *Arch Surg* 1984;119:1252-6.
40. Shandall A, Lowndes R, Young HL. Colonic anastomotic healing and oxygen tension. *Br J Surg* 1985;72:606-9.
41. Cooperman M, Martin EW, Evans WE, Carey LC. Assessment of anastomotic blood flow supply by Doppler ultrasound in operations upon the colon. *Surg Gynecol Obstet* 1979;149:15-6.
42. Cooperman M, Martin EW, Carey LC. Determination of intestinal viability by Doppler ultrasound in venous infarction. *Ann Surg* 1980;191:57-8.
43. Wright CB, Hobson RW. Prediction of intestinal viability using Doppler ultrasound technics. *Am J Surg* 1975;129:642-5.
44. Rotering RH Jr, Dixon JA, Holloway GA Jr, McCloskey DW. A comparison of He Ne laser and ultrasound Doppler systems in the determination of viability of ischemic canine intestine. *Ann Surg* 1982;196:705-8.
45. DiResta GR, Corbally MT, Sigurdson ER, Haumschild D, Ridge R, Brennan MF. Infrared laser Doppler flowmeter in the determination of small bowel perfusion after ischemic injury: comparison with the clearance of locally generated hydrogen and fluorescein angiography. *J Pediatr Surg* 1994;29:1352-5.
46. Hallböök O, Johansson K, Sjö Dahl R. Laser Doppler blood flow measurement in rectal resection for carcinoma--comparison between the straight and colonic J pouch reconstruction. *Br J Surg* 1996 Mar;83:389-92.
47. Mann A, Fazio VW, Lucas FV. A comparative study of the use of fluorescein and Doppler device in the determination of intestinal viability. *Surg Gynecol Obstet* 1982;154:53-5.

48. Vignali A, Gianotti L, Braga M, Radaelli G, Malvezzi L, Di Carlo V. Altered microperfusion at the rectal stump is predictive for rectal anastomotic leak. *Dis Colon Rectum* 2000;43:76-82.
49. Pearce WH, Jones DN, Warren GH, Bartle EJ, Whitehill TA, Rutherford RB. The use of infrared photoplethysmography in identifying early intestinal ischemia. *Arch Surg* 1987;122:308-10.
50. Alós R, García-Granero E, Calvete J, Uribe N. The use of photoplethysmography and Doppler ultrasound to predict anastomotic viability after segmental intestinal ischaemia in dogs. *Eur J Surg* 1993;159:35-41.
51. García-Granero E, Garcia SA, Alos R, Calvete J, Flor-Lorente B, Willatt J, Lledo S. Use of photoplethysmography to determine gastrointestinal perfusion pressure: an experimental canine model. *Dig Surg* 2003;20:222-8.
52. Uribe N, García-Granero E, Belda J, Calvete J, Alos R, Martí F, Gallén T, Lledó S. Evaluation of residual vascularisation in oesophageal substitution gastroplasty by surface oximetry-capnography and photoplethysmography. An experimental study. *Eur J Surg* 1995;161:569-73.
53. Ackland G, Grocott MP, Mythen MG. Understanding gastrointestinal perfusion in critical care: so near, and yet so far. *Crit Care* 2000;4:269-81.
54. 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.
55. Antonsson JB, Boyle CC 3rd, Kruithoff KL, Wang HL, Sacristan E, Rothschild HR, Fink MP. Validation of tonometric measurement of gut intramural pH during endotoxemia and mesenteric occlusion in pigs. *Am J Physiol* 1990;259:519-23.

56. Pargger H, Staender S, Studer W, Schellscheidt O, Mihatsch MJ, Scheidegger D, Skarvan K. Occlusive mesenteric ischemia and its effects on jejunal intramucosal pH, mesenteric oxygen consumption and oxygen tensions from surfaces of the jejunum in anesthetized pigs. *Intensive Care Med* 1997;23:91-9.
57. Fiddian-Green RG. Tonometry: theory and applications. *Intensive Care World* 1992;9:60-5.
58. Bjork M, Hedberg B. Early detection of major complications after abdominal aortic surgery: predictive value of sigmoid colon and gastric intramucosal pH monitoring. *Br J Surg* 1994;81:25-30.
59. Vahl AC, Ozkayak-Yilmaz EN, Nauta SH, Scheffer GJ, Felt-Bersma RJ, Brom HL, Rauwerda JA. Endoluminal pulse oximetry combined with tonometry to monitor the perfusion of the sigmoid during and after resection of abdominal aortic aneurysm. *Cardiovasc Surg* 1997;5:65-70.
60. Soong CV, Halliday MI, Hood JM, Rowlands BJ, Barros D'Sa AA. Effect of low-dose dopamine on sigmoid colonic intramucosal pH in patients undergoing elective abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg* 1995;82:912-5.
61. Bergqvist D, Björck M. Bowel ischemia after aortoiliac surgery. *Br J Surg* 1997;84:593-4.
62. Klok T, Moll FL, Leusink JA, Theunissen DJ, Gerrits CM, Keijer C. The relationship between sigmoidal intramucosal pH and intestinal arterial occlusion during aortic reconstructive surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;11:304-7.
63. Sala C, García-Granero E, Molina MJ, García JV, Lledó S. Effect of epidural anesthesia on colorectal anastomosis: a tonometric assessment. *Dis Colon Rectum* 1997;40:958-61.

64. Millán M, García-Granero E, Flor B, García-Botello S, Lledó S. Early prediction of anastomotic leak in colorectal cancer surgery by intramucosal pH. *Dis Colon Rectum* 2006;49:595-601.
65. García-Botello S, García-Granero E, Lillo R, López-Mozos F, Millán M, Lledó S. Randomized clinical trial to evaluate the effects of perioperative supplemental oxygen administration on the colorectal anastomosis. *Br J Surg* 2006;93:698-706.
66. Wechsler RL. Methodological problems in measuring gastrointestinal blood flow. *Dig Dis Sci* 1984;29:1060-1.
67. 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.
68. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:89-95.
69. Garcia-Granero A, Frasson M, Flor-Lorente B, Blanco F, Puga R, Carratalá A, Garcia-Granero E. Procalcitonin and C-reactive protein as early predictors of anastomotic leak in colorectal surgery: a prospective observational study. *Dis Colon Rectum* 2013;56:475-83.
70. 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.
71. Bruce J, Krukowski ZH, Al-Khairi 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.

72. 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.
73. Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, Heald RJ, Moran B, Ulrich A, Holm T, Wong WD, Tiet E, Moriya Y, Laurberg S, den Dulk M, van de Velde C, Büchler 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. Alberts JC, Parvaiz A, Moran BJ. Predicting risk and diminishing the consequences of anastomotic dehiscence following rectal resection. *Colorectal Dis* 2003;5:478-82.
78. 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.
79. Damrauer SM, Bordeianou L, Berger D. Contained anastomotic leaks after colorectal surgery: are we too slow to act? *Arch Surg* 2009;144:333-8.

80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. Platell C, Barwood N, Dorfmann G, Makin G. The incidence of anastomotic leaks in patients undergoing colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2006;9:71-9.
84. 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.
85. Vignali A, Fazio VW, Lavery IC, Milsom JW, Church JM, Hull TL, Strong SA, Oakley JR. Factors associated with the occurrence of leaks in stapled rectal anastomoses: a review of 1014 patients. *J Am Coll Surg* 1997;185:105-13.
86. Tan WS, Tang CL, Shi L, Eu W. Meta-analysis of defunctioning stomas in low anterior resection for rectal cancer. *Br J Surg* 2009;96:462-72.
87. Peeters KC, Tollenaar RA, Marijnen CA, Klein Kranenburg E, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, van de Velde CJ; Dutch Colorectal Cancer Group. Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer. *Br J Surg* 2005;92:211-6.

88. Biondo S, Kreisler E, Millán M, Fracalvieri D, Golda T, Frago R, Miguel B. Impact of surgical specialization on emergency colorectal surgery outcomes. *Arch Surg* 2010;145:79-86.
89. Krarup PM, Jorgensen LN, Andreasen AH, Harling H; Danish Colorectal Cancer Group. A nationwide study on anastomotic leakage after colonic cancer surgery. *Colorectal Dis* 2012;14:e661-7.
90. Leichtle SW, Mouawad NJ, Welch KB, Lampman RM, Cleary RK. Risk factors for anastomotic leakage after colectomy. *Dis Colon Rectum* 2012;55:569-75.
91. Kube R, Mroczkowski P, Steinert R, Sahm M, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H. Anastomotic leakage following bowel resections for colon cancer: multivariate analysis of risk factors. *Chirurg* 2009;80:1153-9.
92. Masoomi H, Buchberg B, Dang P, Carmichael JC, Mills S, Stamos MJ. Outcomes of right vs. left colectomy for colon cancer. *J Gastrointest Surg* 2011;15:2023-8.
93. Choi HK, Law WL, Ho JW. Leakage after resection and intraperitoneal anastomosis for colorectal malignancy: analysis of risk factors. *Dis Colon Rectum* 2006; 49:1719-25.
94. 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.
95. 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.

96. Kingham TP, Pachter HL. Colonic anastomotic leak: risk factors, diagnosis and treatment. *J Am Coll Surg* 2009;208:269-78.
97. 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.
98. Nesbakken A, Nygaard K, Lunde OC, Blücher J, Gjertsen Ø, Dullerud R. Anastomotic leak following mesorectal excision for rectal cancer: true incidence and diagnostic challenges. *Colorectal Dis* 2005;7:576-81.
99. 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.
100. Biondo S, Parés D, Kreisler E, Ragué JM, Fracalvieri D, Ruiz AG, Jaurrieta E. Anastomotic dehiscence after resection and primary anastomosis in left-sided colonic emergencies. *Dis Colon Rectum* 2005;48:2272-80.
101. Law WI, Chu KW, Ho JW, Chan CW. Risk factors for anastomotic leakage after low anterior resection with total mesorectal excision. *Am J Surg* 2000;179:92-6.
102. 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.
103. Kang CY, Halabi WJ, Luo R, Pigazzi A, Nguyen NT, Stamos MJ. Laparoscopic colorectal surgery: a better look into the latest trends. *Arch Surg* 2012;147:724-31.
104. 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.

105. 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.
106. Iancu C, Mocan LC, Todea-Iancu D, Mocan T, Acalovschi I, Ionescu D, Zaharie FV, Osian G, Puia CI, Muntean V. Host-related predictive factors for anastomotic leakage following large bowel resections for colorectal cancer. *J Gastrointest Liver Dis* 2008;17:299-303.
107. 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.
108. 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.
109. Eriksen MT, Wibe A, Norstein J, Haffner J, Wiig JN; Norwegian Rectal Cancer Group. Anastomotic leakage following routine mesorectal excision for rectal cancer in a national cohort of patients. *Colorectal Dis* 2005;7:51-7.
110. Nickelsen TN, Jørgensen T, Kronborg O. Lifestyle and 30-day complications to surgery for colorectal cancer. *Acta Oncol* 2005;44:218-23.
111. 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.
112. Matthiessen P, Hallböök O, Andersson M, Rutegård J, Sjödahl R. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Colorectal Dis* 2004;6:462-9.

113. 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.
114. Saif MW, Elfiky A, Salem RR. Gastrointestinal perforation due to bevacizumab in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1860-9.
115. Genentech. Avastin prescribing information. June 2006.
116. 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.
117. 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.
118. 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.
119. 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.
120. 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.

121. 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.
122. 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.
123. Docherty JG, McGregor JR, Akyol AM, Murray GD, Galloway DJ. Comparison of manually constructed and stapled anastomoses in colorectal surgery. West of Scotland and Highland Anastomosis Study Group. *Ann Surg* 1995;221:176-84.
124. Merad F, Yahchouchi E, Hay JM, Fingerhut A, Laborde Y, Langlois-Zantain O. Prophylactic abdominal drainage after elective colonic resection and suprapromontory anastomosis: a multicenter study controlled by randomization. French Associations for Surgical Research. *Arch Surg* 1998;133:309-14.
125. Fielding LP, Stewart-Brown S, Blesovsky L, Kearney G. Anastomotic integrity after operations for large-bowel cancer: a multicentre study. *Br Med J* 1980;281:411-4.
126. McArdle CS, Hole D. Impact of variability among surgeons on postoperative morbidity and mortality and ultimate survival. *BMJ* 1991;302:1501-5.
127. Pakkastie TE, Ovaska JT, Pekkala ES, Luukkonen PE, Järvinen HJ. A randomised study of colostomies in low colorectal anastomoses. *Eur J Surg* 1997;163:929-33.

128. 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.
129. Miccini M, Amore Bonapasta S, Gregori M, Barillari P, Tocchi A. Ghost ileostomy: real and potential advantages. *Am J Surg* 2010;200:e55-7.
130. Mori L, Vita M, Razzetta F, Meinero P, D'Ambrosio G. Ghost ileostomy in anterior resection for rectal carcinoma: is it worthwhile? *Dis Colon Rectum* 2013;56:29-34.
131. Karliczek A, Harlaar NJ, Zeebregts CJ, Wiggers T, Baas PC, van Dam GM. Surgeons lack predictive accuracy for anastomotic leakage in gastrointestinal surgery. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:569-76.
132. Fazio VW, Tekkis PP, Remzi F, Lavery IC. Assessment of operative risk in colorectal cancer surgery: the Cleveland Clinic Foundation colorectal cancer model. *Dis Colon Rectum* 2004;47:2015-24.
133. Tekkis PP, Prytherch DR, Kocher HM, Senapati A, Poloniecki JD, Stamatakis JD, Windsor AC. Development of a dedicated risk-adjustment scoring system for colorectal surgery (colorectal POSSUM). *Br J Surg* 2004;91:1174-82.
134. Cohen ME, Bilimoria KY, Ko CY, Hall BL. Development of an American College of Surgeons National Surgery Quality Improvement Program: morbidity and mortality risk calculator for colorectal surgery. *J Am Coll Surg* 2009;208:1009-16.
135. Dekker JW, Liefers GJ, de Mol van Otterloo JC, Putter H, Tollenaar RA. Predicting the risk of anastomotic leakage in left-sided colorectal surgery

using a colon leakage score. *J Surg Res* 2011;166:e27-34.

136. Kube R, Mroczkowski P, Granowski D, Benedix F, Sahm M, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H; Study group Qualitätssicherung Kolon/Rektum-Karzinome (Primärtumor) (Quality assurance in primary colorectal carcinoma). Anastomotic leakage after colon cancer surgery: a predictor of significant morbidity and hospital mortality, and diminished tumour-free survival. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:120-4.
137. Bakker IS, Grossmann I, Henneman D, Havenga K, Wiggers T. Risk factors for anastomotic leakage and leak-related mortality after colonic cancer surgery in a nationwide audit. *Br J Surg* 2014;101:424-32.
138. Kim J, Mittal R, Konyalian V, King J, Stamos MJ, Kumar RR. Outcome analysis of patients undergoing colorectal resection for emergent and elective indications. *Am Surg* 2007;73:991-3.
139. Law WL, Chu KW. Anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision: a prospective evaluation of 622 patients. *Ann Surg* 2004;240:260-8.
140. Zheng R, Shen R, Goodman OB Jr, Nanus DM. Multiple androgen response elements cooperate in androgen regulated activity of the type 1 neutral endopeptidase promoter. *Mol Cell Endocrinol* 2006;259:10-21.
141. Zheng H, Li Y, Dai W, Wei C, Sun K, Tong Y. Role of endogenous estrogen on the incidence of coronary heart disease in men. *Angiology* 2012;63:591-6.
142. Smedley F, Bowling T, James M, Stokes E, Goodger C, O'Connor O, Oldale C, Jones P, Silk D. Randomized clinical trial of the effects of preoperative and postoperative oral nutritional supplements on clinical course and cost of care. *Br J Surg* 2004;91:983-90.
143. Gianotti L, Braga M, Nespoli L, Radaelli G, Beneduce A, Di Carlo V. A randomized controlled trial of preoperative oral supplementation with a

specialized diet in patients with gastrointestinal cancer. *Gastroenterology* 2002;122:1763-70.

144. Zhou Y, Wu L, Li X, Wu X, Li B. Outcome of laparoscopic colorectal surgery in obese and nonobese patients: a meta-analysis. *Surg Endosc* 2012;26:783-9.
145. Schrag D, Cramer LD, Bach PB, Cohen AM, Warren JL, Begg CB. Influence of hospital procedure volume on outcomes following surgery for colon cancer. *JAMA* 2000;284:3028-35.
146. Meyerhardt JA, Catalano PJ, Schrag D, Ayanian JZ, Haller DG, Mayer RJ, Macdonald JS, Benson AB 3rd, Fuchs CS. Association of hospital procedure volume and outcomes in patients with colon cancer at high risk for recurrence. *Ann Intern Med* 2003;139:649-57.
147. Birkmeyer JD, Warshaw AL, Finlayson SR, Grove MR, Tosteson AN. Relationship between hospital volume and late survival after pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 1999;126:178-83.
148. La Torre M, Nigri G, Ferrari L, Cosenza G, Ravaioli M, Ramacciato G. Hospital volume, margin status, and long-term survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma. *Am Surg* 2012;78:225-9.
149. Ortiz H, Wibe A, Ciga MA, Lujan J, Codina A, Biondo S; Spanish Rectal Cancer Project. Impact of a multidisciplinary team training programme on rectal cancer outcomes in Spain. *Colorectal Dis* 2013;15:544-51.
150. Ortiz H, Wibe A, Ciga MA, Kreisler E, Garcia-Granero E, Roig JV, Biondo S; Spanish Rectal Cancer Project. Multicenter study of outcome in relation to the type of resection in rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2014;57:811-22.

151. Harmon JW, Tang DG, Gordon TA, Bowman HM, Choti MA, Kaufman HS, Bender JS, Duncan MD, Magnuson TH, Lillemoe KD, Cameron JL. Hospital volume can serve as a surrogate for surgeon volume for achieving excellent outcomes in colorectal resection. *Ann Surg* 1999;230:404-11.
152. Hyman NH, Osler T, Cataldo P, Burns EH, Shackford SR. Anastomotic leaks after bowel resection: what does peer review teach us about the relationship to postoperative mortality? *J Am Coll Surg* 2009;208:48-52.
153. Archampong D, Borowski D, Wille-Jørgensen P, Iversen LH. Workload and surgeon's specialty for outcome after colorectal cancer surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:CD005391.
154. García-Granero E, Martí-Obiol R, Gómez-Barbadillo J, García-Armengol J, Esclapez P, Espí A, Jiménez E, Millán M, Lledó S. Impact of surgeon organization and specialization in rectal cancer outcome. *Colorectal Dis* 2001;3:179-84.
155. Borowski DW, Bradburn DM, Mills SJ, Bharathan B, Wilson RG, Ratcliffe AA, Kelly SB; Northern Region Colorectal Cancer Audit Group (NORCCAG). Volume-outcome analysis of colorectal cancer-related outcomes. *Br J Surg* 2010;97:1416-30.
156. Damen N, Spilsbury K, Levitt M, Makin G, Salama P, Tan P, Penter C, Platell C. Anastomotic leaks in colorectal surgery. *ANZ J Surg* 2014 Jan 24. [Epub ahead of print].