

# **IMPORTANCIA DE LA EXTRACCIÓN DE LAS PIEZAS DE EXTIRPACIÓN CÓLICA PROTEGIDAS EN BOLSA DURANTE EL TRATAMIENTO DE LA PATOLOGÍA COLORRECTAL POR VÍA MÍNIMAMENTE INVASIVA. ESTUDIO PROSPECTIVO MULTICÉNTRICO**

**TESIS DOCTORAL**

**Javier Valdés Hernández**

Directores del proyecto:

**Dr. Luis C. Capitán Morales**

Doctor en medicina. Profesor titular departamento de cirugía. Coordinador de la unidad de Cirugía Colorrectal. Hospital Universitario Virgen Macarena.

**Dr. Salvador Morales Conde**

Doctor en medicina. Coordinador de la unidad de Mínima invasión. Hospital Universitario Virgen Rocío.

**Departamento de Cirugía**

**Facultad de Medicina**

**Universidad de Sevilla**

**Sevilla, 2015**

**Investigadores Principal:**

✓ Javier Valdés Hernández

FEA de Cirugía General y Aparato Digestivo.

Unidad de Gestión Clínica de Cirugía General. H.U.V. Macarena Sevilla.

Prof. Asociado Departamento de Cirugía. Universidad de Sevilla

Tfno.: 651495582

e-mail: [valdeshernandez@hotmail.com](mailto:valdeshernandez@hotmail.com)

**Investigadores participantes:**

✓ Salvador Morales Conde

FEA de Cirugía General y aparato Digestivo.

Coordinador de la Unidad de Innovación en Cirugía Mínimamente invasiva. Unidad de Gestión Clínica de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Prof. Asociado Departamento de Cirugía. Universidad de Sevilla.

Tfno.: 670238582

e-mail: [smoralesc@gmail.com](mailto:smoralesc@gmail.com)

✓ Prof. Helmut Weiss.

Jefe de Departamento de Cirugía. St John of God Hospital (SJOG). Salzburgo. Austria.



**CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío**

Dr. Víctor Sánchez Margalet  
Presidente del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

**CERTIFICA**

**1º.** Que el CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío en su reunión del día 24/07/2015, acta 07/2015 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

**Título:** Importancia de la extracción de las piezas de extirpación cólica protegidas en bolsa durante el tratamiento de la patología colorrectal por vía mínimamente invasiva. Estudio prospectivo observacional

**Código Promotor:** VALDES **Código Interno:** 0501-N-15

**Promotor:** Investigador

**1º.** Considera que

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

**2º.** Por lo que este CEI emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

**3º.** Este CEI acepta que dicho estudio sea realizado en los siguientes CEI/Centros por los Investigadores:

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío  
Javier Valdes Hernandez  
*(Cirugía General y Aparato Digestivo) Hospital  
Universitario Virgen Macarena*

Lo que firmo en Sevilla, a 09 de septiembre de 2015

Fdo:

Dr. Víctor Sánchez Margalet  
Presidente del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

# GLOSARIO

<b>CL</b>	Colecistectomía laparoscópica
<b>CLCCR</b>	Cirugía laparoscópica del carcinoma colorrectal
<b>PSM</b>	Port Site Metastasis
<b>ISQ</b>	Infección del sitio quirúrgico
<b>EPOC</b>	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
<b>TCS</b>	Tejido celular subcutáneo
<b>ASA</b>	American Society of Anesthesiology
<b>PMC</b>	Preparación mecánica de colon
<b>PU</b>	Puerto único
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal
<b>HI</b>	Hernia incisional
<b>LC</b>	Laparoscopia convencional
<b><math>\chi^2</math></b>	Chi cuadrado
<b>TB</b>	Translocación bacteriana
<b>ES</b>	Estadísticamente significativo

# ÍNDICE

<b>1- Capítulo 1. Introducción</b>	<b>Pág.10</b>
1.1. Comienzos de la Cirugía del cáncer de colon	Pág.12
1.2. La aparición de la laparoscopia en el abordaje del carcinoma colorrectal.	Pág.14
1.3. Periodo de incertidumbre. Precauciones del abordaje laparoscópico en el tratamiento del carcinoma colorrectal.	Pág.15
1.4. Consolidación de la laparoscopia en el carcinoma colorrectal.	
Ventajas y criterios fundamentales.	Pág.17
1.5. La infección del sitio quirúrgico en Cirugía colorrectal.	Pág.19
1.5.1. Definición de ISQ.	
1.5.2. Factores de riesgo para la ISQ.	
1.5.3. La ISQ en cirugía colorectal.	
1.6. Paradigmas en la cirugía laparoscópica de la patología colorrectal.	Pág.25
1.7. Nuevas situaciones y necesidades en el abordaje mínimamente invasivo de la patología colorrectal.	Pág.25
<b>2- Capítulo 2. Motivo y justificación.</b>	<b>Pág. 28</b>
<b>3- Capítulo 3. Objetivos e hipótesis</b>	<b>Pág. 32</b>
3.1. Objetivos	
3.1.1. Objetivo principal	
3.1.2. Objetivos secundarios	
3.2. Hipótesis	

<b>4- Capítulo 4. Material y método</b>	<b>Pág. 37</b>
4.1. Diseño del estudio	Pág.39
4.2. Población diana y ámbito de estudio	Pág.39
4.3 Grupo de estudio	Pág.39
4.4. Técnica quirúrgica	Pág.40
4.4.1. Etapas de la intervención.	
4.4.2. Toma de las muestras.	
4.4.3. Medición de la incisión	
4.4.4. Análisis microbiológico.	
4.4.5. Análisis citológico.	
4.5. Criterios de inclusión	Pág.48
4.6. Criterios de exclusión.	Pág.48
4.7. Variables de estudio.	Pág.48
4.7.1. Variables secundarias	
4.7.2. Variables principales.	
<b>5- Capítulo 5. Resultados</b>	<b>Pág. 52</b>
5.1. Análisis de las variables generales	Pág. 54
5.2 Análisis microbiológico de las muestras. Variable de análisis principal.	Pág. 63
5.3. Análisis citológico de las muestras. Variable de análisis principal.	Pág. 83
<b>6- Capítulo 6. Discusión</b>	<b>Pág. 85</b>

6.1 Microbiota del colon y alteraciones en el abordaje quirúrgico de la patología colorrectal.	Pág.88
6.2 Aislamiento de microorganismos en las muestras de cultivo.	Pág.90
6.3 Análisis de la Infección del sitio quirúrgico en el estudio.	Pág.92
6.4 Análisis de otras complicaciones.	Pág.97
6.5 Análisis citológico de las muestras del estudio.	Pág.99
<b>7- Capítulo 7. Conclusiones</b>	<b>Pág. 103</b>
<b>8- Índice de figuras.</b>	<b>Pág. 107</b>
<b>9- Índice de tablas.</b>	<b>Pág. 108</b>
<b>10- Bibliografía.</b>	<b>Pág. 109</b>





# **Capítulo 1**

## **INTRODUCCIÓN**



## **Capítulo 1. Introducción.**

El carcinoma colorrectal engloba una patología que origina una gran problemática tanto clínica como social.

Las cifras relacionadas con el carcinoma de colon en nuestro país lo sitúan como la segunda causa de muerte global por cáncer en varones, después del carcinoma de pulmón, y como la segunda causa de mortalidad global en mujeres, tras el carcinoma de mama.

Según el Instituto Nacional de Estadística (INE), cada año se calcula que se diagnostican unos 21000 casos nuevos, y casi la mitad de los pacientes fallecerán a causa de dicha enfermedad.

Es por esto, y por el hecho de que la secuencia de aparición del carcinoma colorrectal (ADENOMA- DISPLASIA- CARCINOMA) le permite ser susceptible de detección mediante los programas de diagnóstico precoz y screening, que el volumen de pacientes que serán intervenidos por esta patología es elevado, y continua aumentando año tras año.

Desde la aparición en los años 80 del abordaje laparoscópico para el tratamiento quirúrgico de distintas patologías, la instauración de esta nueva vía de abordaje ha sido progresiva e imparable, pese a que el camino no siempre ha sido tranquilo, y no han faltado detractores y críticas.

En la actualidad, las mejoras técnicas y los avances científicos, dan lugar a la aparición de nuevas vías de abordaje, o a modificaciones de las ya existentes, que pretenden encontrar un abordaje ideal para esta patología frecuentemente en busca de la mínima invasión. Dichas mejoras generalmente se basan en disminuir la agresión quirúrgica y a mejorar los resultados postoperatorios y funcionales de dicha intervención. Estos avances pueden en algunos casos, crear la necesidad de actualizar algunos conceptos referentes al abordaje mínimamente invasivo de la patología colorrectal.

### **1.1. Comienzos de la Cirugía del cáncer de colon.**

Como casi todo el surgimiento de la Cirugía moderna, la Cirugía colorrectal tuvo su aparición principalmente en el periodo dorado correspondiente a la segunda mitad del siglo XIX, gracias al providencial descubrimiento de la anestesia por Crawford W. Long en 1842 (aunque no lo hiciera público hasta 1849) y Horace Wells y William Morton en 1846, lo cual permitió a la cirugía salir de las tinieblas y entrar en una nueva era de desarrollo.

No obstante, la primera resección por cáncer de colon fue anterior, y fue realizada en 1833 por Reybard, consistiendo en la extirpación de un carcinoma de colon sigmoideas con anastomosis, falleciendo el paciente a los 10 meses a causa de una recidiva local.<sup>2</sup>

En 1875 Tiersch realizó la resección de un tumor estenosante de colon sigmoides, y en 1878, Gussenbauer extirpó un segmento de colon sigmoides en obstrucción intestinal, realizando anastomosis primaria. El enfermo falleció en las primeras 24 horas.<sup>3</sup>

En 1880 Czerny intervino el primer caso de tumor sincrónico de transverso y sigmoides con dos resecciones y dos anastomosis, falleciendo el enfermo en menos de un año por recidiva local.<sup>3</sup>

De esta manera, a finales del siglo XIX, eran varios los grupos que realizaban la resección por carcinoma colorrectal, sin embargo, la morbimortalidad relacionada con esta cirugía continuaba siendo muy elevada.

Esta alta tasa de mortalidad, relacionada en gran parte con la realización de anastomosis primaria, dio lugar a la introducción de la cirugía por etapas, realizada por primera vez por Bryant en 1881, y modificada posteriormente por Bloch, Paul y Mikulicz<sup>4</sup>. En este caso se realiza la exteriorización de la lesión, para posteriormente realizar el cierre de la pared alrededor del segmento intestinal expuesto. A continuación, y ya extraperitonealmente, se procede a la extirpación de la porción de intestino en que asienta el tumor. Se realizará la reconstrucción del tránsito una vez cicatrizada la herida. En 1923 Henry Hartmann describe la técnica que llevará su nombre y que consiste en la resección del segmento intestinal donde asienta el tumor, confeccionando a continuación una colostomía terminal con el cabo proximal y cierre del cabo distal.

De esta manera, se trataba de minimizar el riesgo de realizar la resección y anastomosis primaria.

Pese a que grandes maestros como Theodore Billroth y William Stuart Halsted ya habían desarrollado estudios experimentales con respecto a las anastomosis intestinales, fue principalmente con la aparición de los antibióticos cuando se popularizó la resección con anastomosis sin estoma, siendo Dixon uno de los máximos defensores de esta anastomosis.<sup>5</sup>

Pero no solo el alto número de complicaciones relacionadas con la realización de una anastomosis intestinal era motivo de preocupación, sino que también había que tener en cuenta el alto número de recidivas locales tras estas intervenciones. Este hecho podría estar en relación con la falta de resección de los mesos, y por tanto, con un incorrecto vaciamiento linfático subsidiario del tumor.<sup>6,7</sup> De esta manera, basándose en los estudios de Jamieson y Dobson publicados en 1909, en los que se describían las distintas estaciones ganglionares del drenaje linfático del intestino grueso, y los estudios posteriores de autores como Coller, McIntyre, Fisher, Turnbull o Dukes, se fueron desarrollando las bases de lo que debería ser el vaciamiento ganglionar correcto en el tratamiento quirúrgico del carcinoma colorrectal.<sup>8,9,10</sup>

Este es el escenario en el que la heroica de los grandes cirujanos de la época, basándose en el conocimiento de la anatomía, la experimentación, y una exquisita destreza quirúrgica, con ayuda de unos medios que seguro se considerarían escasos para los estándares actuales, ayudaron a establecer las bases del tratamiento quirúrgico del carcinoma colorrectal. Este escenario se vería después modificado con la aparición de nuevos avances, entre los que hay que destacar la aparición de los tratamientos adyuvantes para las neoplasias de colon y recto, y como no, con la incursión del abordaje mínimamente invasivo para esta patología.

## 1.2 .La aparición de la laparoscopia en el abordaje del carcinoma colorrectal

*“Although laparoscopic-assisted colonic surgery may still be considered a procedure in evolution, we feel that in time it has the potential to be as popular as laparoscopic cholecistectomy”.*

Moises Jacobs.

Desde que en 1982, Kurt Semm realizara la primera apendicectomía laparoscópica<sup>11</sup>, la implantación de esta nueva vía de abordaje ha sido progresiva e imparable.

La idea de poder realizar una intervención quirúrgica, disminuyendo el trauma infligido a la pared abdominal, a la vez de presentar una ventaja estética, hizo que cada vez fueran apareciendo nuevas indicaciones de esta vía de abordaje.

En 1985, Mühe realizó la primera colecistectomía laparoscópica(CL)<sup>12</sup> y en 1987 en Francia, Mouret practica también su primera CL en una paciente con patología ginecológica añadida, si bien nunca llegó a publicar su experiencia. En 1989, Laporte realizó el primer caso de CL en España.

Ejemplo claro de cómo esta nueva vía caló hondo en el colectivo médico-quirúrgico es el hecho que en 1992 (sólo tres años después de la realización de la primera CL en nuestro país) ya se presentó un estudio multicéntrico en el Congreso Nacional de Cirugía incluyendo 2432 de CL.<sup>13</sup>

Claramente fue para la cirugía de la vesícula biliar donde más campo encontró la laparoscopia para su implantación, aunque no tardaron en aparecer nuevas aplicaciones a intervenciones más complejas. Así, en 1992, M. Gagner realiza la primera adrenalectomía laparoscópica y progresivamente se fueron describiendo nuevas aplicaciones en otros campos y patologías.<sup>14</sup>

La primera colectomía por vía laparoscópica fue realizada por Jacobs en 1991, y en ese mismo año, aparece la primera publicación con una serie de 20 pacientes a los que se les realizó una resección de colon por vía laparoscópica, de los cuales 12 presentaban diagnóstico de carcinoma.<sup>15</sup>

Tras esta primera experiencia comenzaron a aparecer nuevas series presentando resultados prometedores para la patología colorrectal, incluido el carcinoma, destacando la publicada por Monson et al., en la que se presentan 40 casos, definiendo el abordaje como factible, con ausencia de infección de la herida operatoria y con una movilización y alta precoz del paciente.<sup>16-20</sup>

De esta manera, el abordaje mínimamente invasivo en la cirugía colorrectal se fue implantando de manera progresiva en el arsenal terapéutico de forma global, aunque como era de esperar, y es además necesario tras la aparición de una novedad terapéutica, no tardaron en aparecer detractores a esta nueva vía, y en particular al abordaje laparoscópico del carcinoma colorrectal.

### **1.3. Periodo de incertidumbre. Precauciones del abordaje laparoscópico en el tratamiento del carcinoma colorrectal.**

*“Big mistakes are made trough small holes”*

Rick Paul

Prácticamente de forma paralela a la aparición de las primera publicaciones sobre la CLCCR (Cirugía laparoscópica del carcinoma colorrectal), comenzaron a aparecer distintas opiniones contradictorias y voces críticas al respecto.

#### **Dificultades en la resección**

Monson et al. describen en su serie las limitaciones que se presentan al no poder palpar el colon en busca de lesiones endoluminales de pequeño tamaño, lo cual podía originar que se resecara un segmento intestinal erróneo, por lo que el diagnóstico preoperatorio endoscópico y radiológico precisaba ser absolutamente fidedigno.<sup>17</sup>

Comienzan, asimismo, a aparecer publicaciones que ponen en duda la correcta radicalidad oncológica de la resección colorrectal, particularmente la posibilidad de realizar una correcta exéresis mesorrectal total, descrita por RJ Heald<sup>21</sup> para cirugía abierta, y que continúa siendo el estándar de calidad para la cirugía oncológica rectal, y se insta la preocupación sobre si la resección oncológica colorrectal puede realizarse por esta vía, o si bien se pueden cometer “grandes errores por pequeños orificios”<sup>22</sup>

#### **Dificultades para el vaciamiento linfático**

Como ya describimos en el capítulo anterior, el correcto vaciamiento linfático es fundamental para evitar las recidivas tras la Cirugía del Carcinoma colorrectal, y la CLCCR no iba a ser de otra manera. Aparecen estudios en los que se pone en duda que este vaciamiento pueda llevarse a cabo por laparoscopia de forma satisfactoria, debido a la dificultad técnica de disección, ligadura de los vasos y del meso.<sup>23,24</sup>

#### **Riesgo de diseminación locorregional y Port site metastasis (PSM)**

Pero si ha habido una preocupación fundamental con respecto a la implantación del abordaje mínimamente invasivo para la cirugía oncológica colorrectal, esta fue debida a la aparición de los primeros casos de recidiva locorregional, principalmente por implantes en la herida operatoria de extracción de la pieza, o la aparición de implantes en los trócares de entrada (Port Site Metastasis).<sup>25,26</sup>

Son varios los procesos descritos que se han relacionado con la aparición de PSM.

1- Diseminación hematológica.

En varios estudios de experimentación animal, se ha sugerido que esta vía de aparición de PSM, debido a que el trauma producido al introducir los trócares de trabajo, con el consecuente proceso de cicatrización posterior, podrían tener un efecto potenciador, o servir de caldo de cultivo para la implantación de células tumorales que estuvieran circulantes en el torrente sanguíneo, sin que se haya demostrado una evidencia clara del mecanismo en dichos estudios.<sup>27,28</sup>

2- Implante directo sobre la herida.

El implante tumoral directo sobre la herida puede verse aumentado debido a las maniobras necesarias para extraer el espécimen a través de una minilaparotomía, así como a la posibilidad de contaminación neoplásica tanto de los trócares como de los propios instrumentos utilizados, sobre todo en estadíos neoplásicos avanzados.<sup>29</sup>

También el conocido como “efecto chimenea”, que es el que se produce cuando el gas se escapa a través del trocar por fugas o microfugas, lo que podría favorecer el implante de células tumorales en los puntos de entrada.<sup>29,30</sup>

3- Efectos del neumoperitoneo y aerosolización.

La propia presencia del neumoperitoneo, al aumentar la presión intraabdominal, podría estimular la libre circulación de células tumorales a través del peritoneo, así como favorecer el traspaso de células tumorales desde la víscera a la cavidad peritoneal. Además, este aumento de la presión intraabdominal, da lugar a que exista un aumento del flujo sanguíneo a la pared abdominal, lo cual haría más favorable el implante de estas células en los puertos de entrada.<sup>31,32</sup>

4- Técnica quirúrgica.

Sin lugar a dudas, el no respetar los principios básicos de la cirugía oncológica y una no adecuada técnica quirúrgica podría ser una causa fundamental en el desarrollo de las PSM (lo cual se ve refrendado ya que el mayor porcentaje de PSM se han descrito en el inicio de la curva de aprendizaje).<sup>33</sup>

#### **1.4. Consolidación de la laparoscopia en el carcinoma colorrectal. Ventajas y criterios fundamentales.**

En el contexto en el que nos encontramos, y con las dudas que asaltaban a la comunidad científica en ese momento, se hacía necesario dar un paso adelante para determinar, mediante estudios con alto nivel de evidencia, si la CLCCR era una técnica segura y eficaz comparada con la cirugía convencional, y también valorar si en su aplicación a la cirugía colorrectal, también se cumplían las ventajas que el abordaje mínimamente invasivo había demostrado sobre la cirugía convencional en otras patologías como la apendicectomía o la colecistectomía.



Lacy et al.<sup>34</sup> publicaron los resultados de su ensayo clínico en 2002, en el que se incluyeron 219 pacientes (111 en el grupo de abordaje laparoscópico y 108 en el grupo de cirugía abierta). En este estudio se aprecia una diferencia estadísticamente significativa (ES) a favor del abordaje laparoscópico en morbilidad y recuperación postoperatoria (inicio de peristalsis, inicio de ingesta oral, menor estancia postoperatoria, menor morbilidad general etc.). Además, se apreció una diferencia ES favorable al grupo de abordaje laparoscópico en cuanto a recurrencia tumoral en los pacientes en estadio III. Si bien aparecieron algunos artículos poniendo en entredicho estos resultados<sup>35-39</sup>, no cabe duda que este estudio sembró el inicio de la CLCCR como una alternativa segura y eficaz.

Cabe destacar posteriormente, la aparición de varios estudios prospectivos multicéntricos comparando ambas vías de abordaje.

### **Estudio COST ( Clinical Outcomes of Surgical Therapy study group).**

En Estados Unidos y Canadá se creó el grupo COST en 1994, destinado a demostrar las ventajas y riesgos de la laparoscopia en el cáncer de colon. Se aleatorizaron 449 pacientes con diagnóstico de cáncer de colon resecable en 48 centros distintos, para ser sometidos a laparoscopia o abordaje convencional. En este estudio se aprecia una discreta mejora en el postoperatorio precoz y unos resultados oncológicos a largo plazo equiparables a la cirugía abierta. En este estudio se excluyó en cáncer de recto<sup>40,41</sup>

### **Estudio CLASICC**

En Reino Unido se llevó a cabo un estudio prospectivo aleatorizado multicéntrico (MRC CLASICC Trial) entre Julio 1996 hasta Julio 2002. En este estudio se incluyeron 796 pacientes (incluyendo el cáncer de recto) de 27 hospitales, 526 tratados por laparoscopia y 268 por vía abierta. Publicaron los resultados a corto plazo en 2005 y posteriormente en 2007. Se concluye que la resección oncológica es equiparable en ambos grupos incluyendo en lo que se refiere al vaciamiento ganglionar. Se aprecia incluso una pequeña diferencia a favor del abordaje laparoscópico para la exéresis mesorrectal total, si bien también se aprecia un mayor porcentaje de afectación del margen circunferencial en el grupo de la laparoscopia, sin significación estadística. Este resultado hizo que se recomendara prudencia en el abordaje laparoscópico del cáncer de recto en un primer momento. Posteriormente se analizaron los resultados a largo plazo para concluir que esta mayor afectación del margen circunferencial no tenía traducción en los resultados oncológicos a largo plazo, por lo que apoyaba el empleo de la laparoscopia tanto en el colon, como en el recto.<sup>42,43</sup>

### **Estudio COLOR**

En Europa se inició el estudio COLOR ( Colon\_cáncer Laparoscopic or Open Resection) en el que participaron 29 hospitales entre 1997 y 2003. Se aleatorizaron 1248 pacientes, 627 en el brazo laparoscópico y 621 para el brazo abierto. En este estudio se concluyó que el abordaje

laparoscópico no es inferior a la cirugía abierta en cuanto a resultados oncológicos y supervivencia libre de enfermedad a los 3 años, mientras que sí encuentra ventajas a favor del abordaje laparoscópico por presentar una menor pérdida sanguínea, un inicio precoz de la alimentación y del tránsito intestinal, y una menor necesidad de analgesia.<sup>44,45</sup>

En este estudio COLOR no se incluía el cáncer de recto, sin embargo está en marcha el llamado estudio COLOR II, que servirá para evaluar los resultados del abordaje laparoscópico del cáncer de recto, que presenta algunos resultados prometedores a corto plazo.<sup>46,47</sup>

Podemos decir por tanto, que gracias a la medicina basada en la evidencia, y a los distintos avances técnicos, que permiten realizar cada vez una cirugía más segura y eficaz, se han ido derribando progresivamente todas las barreras y solventando las dudas iniciales con respecto a la CLCCR, demostrando que

- **el abordaje laparoscópico es comparable al abordaje convencional** en cuanto a:
  - Preservación de criterios oncológicos en los límites de resección y el vaciamiento ganglionar.<sup>36,39</sup>
  - Resultados oncológicos a largo plazo (recurrencia y supervivencia), como se extrae de los resultados a largo plazo de los estudios previamente citados<sup>41,43,45</sup> y del meta-análisis de Kuhry et al.<sup>48</sup>
  - Morbilidad postoperatoria: La CLCCR es al menos equiparable a la cirugía convencional respecto a la morbimortalidad postoperatoria e incluso superior en lo que se refiere a la morbilidad de la herida quirúrgica en cuanto a la tasa de eventraciones y la infección del sitio quirúrgico.<sup>40,49</sup>
  - Port-Site-Metastasis( PSM): Como se comentó previamente, son varias las causas que pueden estar relacionadas con la aparición de PSM e implantes en la herida operatoria, sin embargo, éstas pueden ser minimizadas si se respetan unas normas, como evitar la manipulación del tumor y la correcta protección de la laparotomía de extracción de la pieza, demostrándose que respetando estos principios, se disminuye su incidencia hasta equipararse a la tasa de afectación de la herida en cirugía abierta.<sup>45</sup> Esto tiene su traducción también en el hecho de que la aparición de PSM parece ser inversamente proporcional a la experiencia del equipo quirúrgico, siendo más elevada al inicio de la curva de aprendizaje ( debido probablemente a una peor técnica quirúrgica), igualándose esta aparición a la cirugía abierta a medida que aumenta dicha experiencia.<sup>50</sup>
  
- **La CLCCR presenta los beneficios asociados a la mínima invasión**, como son la disminución de la estancia postoperatoria, en dolor postoperatorio y la demanda de analgesia, y el restablecimiento precoz de la alimentación y el tránsito intestinal<sup>40,44</sup>

El abordaje mínimamente invasivo del cáncer colorrectal es por tanto una alternativa segura y eficaz a la cirugía abierta convencional, siempre que se cumplan unos criterios, que podríamos considerar como **criterios fundamentales** en el abordaje laparoscópico del Carcinoma colorrectal:

- 1- Correcta técnica quirúrgica.
- 2- Disminución de la manipulación del tumor “No touch technique”
- 3- Curva de aprendizaje amplia.
- 4- Protección adecuada de los bordes de la herida

### **1.5: La infección del sitio quirúrgico en Cirugía colorrectal.**

Una vez que hemos analizado la CLCCR desde el punto de vista oncológico, algo fundamental a la hora de valorar la eficacia de una vía de abordaje, es ahora momento de abordar uno de los principales problemas que se asocian a esta intervención quirúrgica como es la **Infección del sitio quirúrgico (ISQ)**.

#### **1.5.1. ISQ: Definición.**

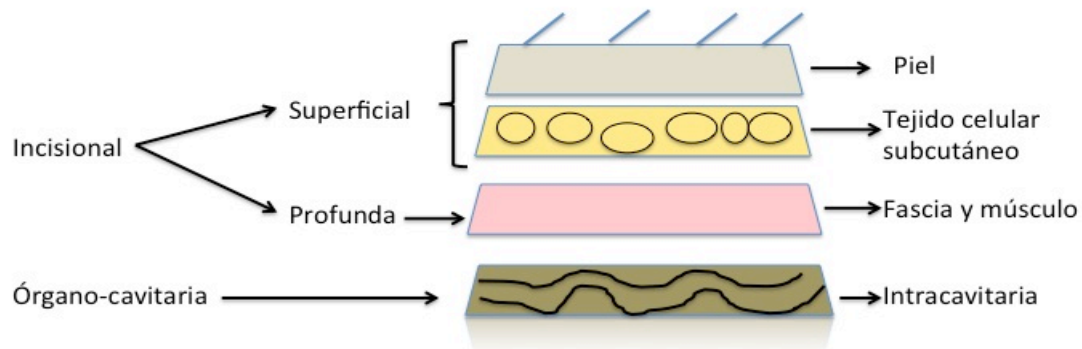
La ISQ es una fuente importante de problemas tanto desde el punto de vista clínico como económico.

Es la infección más frecuente asociada a los pacientes quirúrgicos y la segunda infección más frecuente en porcentaje de infección nosocomial, por lo que se relaciona directamente con un aumento de la estancia hospitalaria, un aumento en el riesgo de mortalidad relacionada con la intervención, una disminución en la calidad de vida percibida por los pacientes intervenidos, así como un aumento significativo en los gastos asociados a la hospitalización y al procedimiento quirúrgico.<sup>51-54</sup>

Estos datos nos obligan a interesarnos por la importancia que conlleva tratar, y sobre todo prevenir, la aparición de esta ISQ.

Para ello, lo primero es definir correctamente el concepto de ISQ. La definición más utilizada es la propuesta por el CDC (Centers for Disease Control) en 1992 y revisada posteriormente en 2003, que considera una ISQ como aquella infección relacionada con el procedimiento operatorio que ocurre en la incisión quirúrgica o cerca de ella durante los 30 días posteriores a la intervención ( o hasta 1 año en el caso de que se haya dejado un implante protésico).<sup>55</sup>

Se clasifica a su vez la ISQ en infección incisional e infección órgano-cavitaria. A su vez la infección incisional se subdivide en superficial ( cuando involucra la piel y el tejido subcutáneo) y profunda ( involucra la fascia y el músculo).<sup>55,56</sup>(Figura1)



**Figura 1: Clasificación de la ISQ**

### 1.5.2. Factores de riesgo de ISQ.

Existen múltiples factores relacionados con la aparición de la ISQ. A grandes rasgos se pueden dividir en factores endógenos o del paciente, y exógenos. (Tabla 1)

- Factores endógenos: Son los propios o inherentes al paciente, por lo que son difíciles de modificar.
  - 1- **Comorbilidades:** La existencia de enfermedades asociadas puede constituir un factor de riesgo para el desarrollo de una posterior ISQ. La presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se ha visto relacionada como factor independiente para la aparición de infección en el postoperatorio precoz en algunos estudios.<sup>57,58</sup> Más discutida es la relación de la *obesidad* en la aparición de ISQ, aunque algunos estudios recientes demuestran que dicha relación está presente, especialmente en casos de obesidad mórbida. La causa podría radicar en la mayor dificultad quirúrgica que presentan estos pacientes, con necesidad de incisiones más amplias, escasa vascularización del tejido celular subcutáneo (TCS) y a la menor penetrancia de los antibióticos en este TCS más extenso.<sup>59,60</sup>

La clasificación ASA( American Society of Anesthesiologist) también se ha demostrado que presenta un factor predictivo positivo independiente para el desarrollo de ISQ.

- 2- *Edad*: La relación de la edad con el aumento de ISQ puede ser multifactorial, incluyendo una mayor presencia de comorbilidades, hospitalización prolongada, alteraciones nutricionales etc. En el estudio realizado por Kaye et al. en 2005<sup>61</sup>, se analizaron 144485 pacientes quirúrgicos consecutivos, apreciando un aumento del riesgo de desarrollar una ISQ de 1,1% por cada año entre los 17-65 años.
  - 3- *Diabetes*: Se ha demostrado que la hiperglucemia origina alteraciones en la función de los neutrófilos, lo cual podría disminuir la respuesta inmunitaria local en la incisión, pudiendo por tanto originar un aumento en la incidencia de infección postoperatoria.<sup>62</sup> En el estudio realizado por Ramos et al.<sup>63</sup> retrospectivo sobre 995 pacientes, se aprecia una clara relación entre la hiperglucemia y el riesgo de infección postoperatoria en pacientes intervenidos por cirugía general.
  - 4- *Tabaquismo*: En el ensayo clínico realizado por Sorensen et al.<sup>64</sup> se aprecia un mayor riesgo de ISQ en pacientes fumadores, así como una reducción de la incidencia de esta ISQ tras un periodo de abstinencia de 4 semanas.
  - 5- Otros factores intrínsecos descritos en relación con la aparición de ISQ son la *inmunosupresión, corticoterapia, presencia de enfermedad neoplásica* etc.
- Factores exógenos: Son aquellos factores que no dependen directamente del paciente. Podríamos dividir aquí entre los factores que dependen de la técnica quirúrgica propiamente dicha, y los que dependen del tipo de procedimiento quirúrgico según el riesgo de infección.
- 1- Clasificación de los procedimientos quirúrgicos según el riesgo de infección. Se clasifican así entre Cirugía limpia, limpia-contaminada, contaminada y sucia.<sup>65</sup> **(Tabla 2)**
  - 2- Técnica quirúrgica: Es aquí, actuando sobre los factores exógenos relacionados con el acto quirúrgico, donde el cirujano puede tener un impacto directo en la aparición, o en la prevención de la ISQ.
    - a. *Cirugía laparoscópica*: La Cirugía laparoscópica es beneficiosa con respecto a las complicaciones de la herida en el postoperatorio<sup>66</sup>

En el meta-análisis publicado en 2005 por Schwenk et al.<sup>67</sup> sobre un total de 1771 pacientes, se aprecia un descenso ES en la aparición de ISQ, siendo favorecido el abordaje laparoscópico frente al abierto (4,6% Vs 8,7%. p=0,02).

- b. *Duración* de la intervención quirúrgica: Varios estudios han demostrado que a mayor tiempo operatorio, mayor riesgo de desarrollar ISQ. Esto puede estar en relación con la experiencia del equipo quirúrgico, así como con la complejidad del caso.
- c. *Transfusión perioperatoria*: También se ha observado una clara relación entre la necesidad de transfusión sanguínea y el aumento en la tasa de complicaciones infecciosas. Esto podría deberse al grado de complejidad quirúrgica, que puede requerir más necesidad de transfusión cuando se trata de casos difíciles, o cuando se presenta un evento hemorrágico intraoperatorio, así como a la inmunosupresión inducida por la transfusión sanguínea, que hace más favorable la aparición de ISQ.
- d. *Hipotermia*: La hipotermia origina vasoconstricción, que disminuye el aporte sanguíneo y la oxigenación tisular, disminuyendo por tanto la capacidad de acción de los neutrófilos en la herida operatoria. De esta manera, el calentamiento del paciente pre y perioperatorio, se ha visto que presenta un efecto protector frente a la infección.<sup>68,69</sup>

Factores endógenos	Factores exógenos
Comorbilidades - EPOC - Obesidad - ASA	Tipo de intervención quirúrgica - Cirugía limpia - Cirugía limpia-contaminada - Cirugía contaminada - Cirugía sucia
Edad	
Diabetes	
Tabaquismo	Dependientes de la técnica quirúrgica - Abordaje laparoscópico - Duración de la intervención - Transfusión - Hipotermia
Otros - Inmunosupresión - Corticoterapia - Neoplasia	

Tabla 1. Factores de riesgo para la ISQ

Clasificación de los procedimientos quirúrgicos según el riesgo de infección	
Limpia	Sin apertura del tracto GI. Riesgo de ISQ 1-2%
Limpia-contaminada	Apertura de tracto GI, vísceras o vías excretoras con pequeña probabilidad de infección. Riesgo de ISQ 5-10%
Contaminada	Medio contaminado con apertura de tracto GI, pero no séptico. Franca ruptura de la asepsia. Riesgo de ISQ 15-20%
Sucia	Contacto con material sucio o purulento. Contaminación fecal. Riesgo de ISQ 40%

**Tabla 2. Clasificación de los procedimientos quirúrgicos según el riesgo de infección.**

### 1.5.3. ISQ en Cirugía colorrectal.

Entre un 5 y un 30% de los pacientes que van a ser sometidos a una intervención quirúrgica colorrectal, presentarán una ISQ en el postoperatorio<sup>70,71</sup>. Esto supone un aumento significativo de la morbimortalidad asociada a la intervención quirúrgica, así como de la estancia operatoria y del coste económico total del evento.<sup>71</sup>

En el reciente estudio publicado en 2014 por Waits et al.<sup>72</sup> se realiza un análisis de la literatura para tratar de identificar aquellos factores potencialmente modificables, que fueran independientes para la reducción de la incidencia de ISQ en la patología colorrectal.

Se identificaron los siguientes 6 factores

- 1- Uso apropiado de la profilaxis antibiótica.
- 2- Mantenimiento de la temperatura corporal postoperatoria.
- 3- Antibioterapia oral si se utiliza preparación mecánica de colon.
- 4- Estricto control de la glucemia.
- 5- Cirugía mínimamente invasiva.
- 6- Reducción del tiempo operatorio

La correcta cumplimentación de estas premisas, favorecería la disminución de ISQ asociada.

Existe cierta controversia con respecto al uso de la preparación mecánica del colon (PMC), con varios estudios publicados a este respecto, Entre ellos hay que destacar 2 meta-análisis, en los que se aprecia que la no preparación del colon mejoraba las cifras de ISQ, y podía, a su vez, estar relacionada con una menor tasa de dehiscencia de sutura.<sup>73,74</sup>

Sin embargo, en otro meta-análisis publicado en 2009<sup>75</sup>, no se observan diferencias entre preparar y no preparar con respecto a la ISQ.

Existe, por tanto, cierta controversia con respecto a la PMC. Sin embargo, la instauración del abordaje laparoscópico, ha hecho que exista una tendencia invertida, y una vuelta a la PMC de forma habitual. Las razones para este cambio están en relación con una manipulación más sencilla de las piezas al presentar menor peso, siendo por tanto más sencillas de movilizar.

No obstante, en caso de realizar PMC, deberíamos valorar el uso de antibioterapia oral asociada, ya que ésta parece disminuir el porcentaje de ISQ.<sup>76,77</sup>

Mención aparte debemos hacer con respecto al uso de protectores de pared. Como ya vimos en el apartado 2.4, el uso de protectores de la incisión se ha convertido en uno de los principios básicos para la Cirugía oncológica laparoscópica del colon, en aras de evitar el posible implante de células neoplásicas en la laparotomía de extracción, sin embargo, su efecto con respecto a la protección frente a la infección no es tan clara. Varios ensayos clínicos han venido a demostrar que no existen diferencias significativas entre el uso, o no, de protectores de pared<sup>78-81</sup>, incluso también en la cirugía laparoscópica del colon<sup>82</sup>.

Sin embargo también existen publicaciones que claramente ponen de manifiesto una reducción en la incidencia de ISQ cuando se utiliza un protector de pared<sup>83</sup>.

Esta disparidad de resultados puede deberse a la heterogeneidad de las series, con gran diversidad de dispositivos utilizados, desde auténticos dispositivos diseñados para retraer la pared, hasta bolsas de congelador adaptadas para el uso<sup>84</sup>, así como las distintas patologías abordadas, tanto neoplásicas como inflamatorias. En estas circunstancias, resulta complicado extraer conclusiones a este respecto. En cualquier caso, la mayoría de los autores abogan por el uso de protectores de pared en Cirugía laparoscópica, tanto como protección de la diseminación neoplásica y bacteriológica, como por la mejora de la exposición del campo operatorio<sup>83</sup>.

Pero sin duda, lo que sí queda patente en cuanto a la ISQ en patología colorrectal, es que el abordaje laparoscópico está relacionado con una menor tasa de ISQ<sup>40,49,65,66</sup>, lo cual supone una mejora evidente con respecto a los resultados a corto plazo de estancia hospitalaria y costes sanitarios, pero también a largo plazo pues al disminuir la incidencia de ISQ, también disminuirá la incidencia de hernia incisional, que podría suponer un reintervención a medio-largo plazo<sup>85</sup>.

Por lo tanto, para tratar de disminuir la incidencia y minimizar el impacto de la ISQ en patología colorrectal, y como ya describimos para el control del proceso neoplásico, debemos actuar sobre los factores que pueden ser modificables en el acto quirúrgico y el postoperatorio, y realizar la cirugía respetando los siguientes criterios básicos:



- 1- Mantener una correcta técnica quirúrgica, fundamentalmente basada en el abordaje mínimamente invasivo cuando sea posible, tratando de disminuir al máximo el tiempo operatorio y la necesidad de transfusión sanguínea.
- 2- Realizar una correcta profilaxis antibiótica.
- 3- Controlar la temperatura corporal intra y postoperatoria, así como de las cifras de glucemia.

### **1.6. Paradigmas en la cirugía laparoscópica de la patología colorrectal.**

Si unificamos los criterios fundamentales descritos para la cirugía oncológica del colon por vía laparoscópica, así como los criterios para prevenir la aparición de la ISQ, obtendremos lo que podríamos considerar como los ***paradigmas actuales en la cirugía laparoscópica de la patología colorrectal:***

- 1- Técnica quirúrgica adecuada, disminución del tiempo operatorio y de la transfusión sanguínea.
- 2- Abordaje mínimamente invasivo, cuando sea posible.
- 3- Disminución de la manipulación del tumor: “No touch technique”.
- 4- Amplia curva de aprendizaje.
- 5- Protección adecuada de los bordes de la herida.
- 6- Control estricto de la temperatura corporal y de las cifras de glucemia peroperatorias.

La correcta cumplimentación de estos preceptos, por tanto, nos permite realizar de manera segura y eficaz el tratamiento laparoscópico de las lesiones, tanto benignas como malignas, que asientan en el colon y el recto.

### **1.7. Nuevas situaciones y necesidades en el abordaje mínimamente invasivo de la patología colorrectal**

La evolución de las técnicas quirúrgicas, generalmente de la mano de las mejoras técnicas y de instrumental quirúrgico, han dado lugar a la aparición de nuevas vías de abordaje quirúrgico, como la Cirugía a través de puerto único (PU), así como la tendencia progresiva a la cirugía cada vez menos invasiva, como la extracción de especímenes a través de orificios naturales, el NOTES y el uso de mini-instrumentos.

Estas evoluciones originan una tendencia a realizar incisiones cada vez más reducidas para extraer las piezas quirúrgicas.

Nuestro grupo decidió hacer un estudio preliminar sobre la posible traducción que podría tener este abordaje mínimamente invasivo, con la extracción del espécimen a través de una laparotomía muy reducida, en la patología oncológica colorrectal.

Así, se realizó un primer estudio piloto en el que se realizó una cirugía de resección cólica a través de PU. Los especímenes fueron extraídos a través del orificio de entrada del puerto, debidamente protegido con un protector de pared plástico, pero previamente se habían introducido la pieza en una bolsa de extracción de órganos. Se analizó el líquido sobrenadante en la bolsa de extracción una vez finalizada la intervención en busca de la presencia de células tumorales. El grupo de estudio fueron 8 pacientes. La citología demostró la presencia de células tumorales en 1 de estos 8 casos (12,5%).

Este resultado nos hizo plantearnos un segundo estudio , en la misma línea, para lo cual colaboramos con el grupo de Salzburgo liderado por Helmut Weiss, en el que se analizaron los resultados de 22 nuevos pacientes en busca de células tumorales, y añadiendo en esta fase, un estudio microbiológico para detectar microorganismos en el líquido. Se obtuvieron los siguientes resultados.

- Análisis citológico : Células tumorales presentes en 3 de 22 casos (13.63 %)
- Análisis microbiológico: Se hallaron microorganismos en 14 de 22 casos ( 63%)

Estos resultados se presentaron en el 21st International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) celebrado en Viena en Junio de 2013.<sup>1</sup>

Estos resultados podrían plantear la necesidad de utilizar una bolsa de extracción de espécimen, siempre que se vaya a realizar una cirugía a través de puerto único, para prevenir el implante de células tumorales así como microorganismos en la cavidad abdominal.



**Capítulo 2.**  
**MOTIVO Y JUSTIFICACIÓN**



## Capítulo 2. Motivo y justificación.

La experiencia previa de nuestro grupo de trabajo con respecto al aislamiento de células tumorales, así como microorganismos en la bolsa de extracción del espécimen los pacientes intervenidos por patología oncológica colorrectal, nos llevó a plantearnos nuevas preguntas sobre el abordaje mínimamente invasivo de la patología colorrectal.

El aislamiento de estas células tumorales y microorganismos, ¿se debe a la extracción por la minilaparotomía, o estaban quizás ya presentes en la cavidad abdominal antes de comenzar la intervención?. ¿Puede este aislamiento estar en relación con las maniobras de disección y resección quirúrgica y no con la extracción?

¿Debemos plantearnos esta precaución y extraer la piezas quirúrgicas protegidas por una bolsa únicamente en patología maligna y/o premaligna, o también debemos plantearlo en patología benigna?

¿Esta situación solo afecta a los paciente que intervenimos a través de PU o también a través de laparoscopia convencional?

Decidimos, por tanto, iniciar este trabajo, motivo de esta tesis doctoral, realizando un estudio prospectivo multicéntrico, en el que analizamos, no sólo el líquido presente en la bolsa de extracción, sino también el líquido peritoneal en dos momentos, al iniciar la intervención quirúrgica una vez hecho el neumoperitoneo, y posteriormente , una vez finalizada la resección, antes de extraer la pieza quirúrgica, tanto de pacientes intervenidos por cirugía a través de PU, así como por cirugía laparoscópica convencional, tanto en patología benigna como maligna colorrectal.

De esta manera se pretende determinar si, en el caso de hallarse células tumorales y/o microorganismos, éstas se han producido como consecuencia de las maniobras de extracción de la pieza operatoria, (por lo que habría que valorar el uso sistemático de una bolsa de extracción de órganos en la Cirugía laparoscópica colorrectal), o bien estaban ya presentes en la cavidad o si han producido a consecuencia de la resección quirúrgica propiamente dicha, previa a la extracción de la pieza.



**Capítulo 3**  
**OBJETIVOS E HIPÓTESIS**





### **Capítulo3. Objetivos e hipótesis.**

#### **3.1. OBJETIVOS**

##### 3.1.1. Objetivo principal:

Valorar la existencia de células tumorales, así como de microorganismos, en la bolsa de extracción de espécimen para determinar si éstas han aparecido tras las maniobras de extracción de la pieza quirúrgica a través de la minilaparotomía en la cirugía mínimamente invasiva de la patología colorrectal.

##### 3.1.2. Objetivos secundarios:

Valorar si el aislamiento de células tumorales así como de microorganismos, puede deberse a las maniobras de disección y resección de la pieza quirúrgica

Valorar si el aislamiento de células tumorales así como de microorganismos, no traduce más que la presencia previa de los mismos en la cavidad abdominal antes de comenzar la intervención, no relacionándose por tanto con las maniobras de disección ni de extracción del espécimen.

Establecer la posible relación entre el aislamiento de microorganismos y células tumorales en la bolsa de extracción de espécimen con la presencia de las mismas en la cavidad abdominal antes y/o después de las maniobras de disección quirúrgica.

Analizar las variables demográficas, así como las variables relacionadas con la intervención quirúrgica ( vía de abordaje, tiempo operatorio, tamaño de la incisión, estancia postoperatoria etc.) y las complicaciones ( tanto las referidas a la infección de la herida quirúrgica, así como la infección profunda, dehiscencia de sutura etc.) y estudiar la posible relación de las mismas con el aislamiento de células tumorales y/o microorganismos en las distintas tomas.

Identificar factores de riesgo que puedan afectar al desprendimiento y depósito de microorganismos en la cirugía mínimamente invasiva de la patología colorrectal, para establecer la necesidad de extraer las piezas quirúrgicas protegidas en bolsa en esos supuestos, en aras de evitar el depósito de estos microorganismos en la cavidad peritoneal y/o en la herida quirúrgica

y, de esta manera, evitar posibles complicaciones infecciosas como la infección del sitio quirúrgico incisional así como la órgano-cavitaria.

Identificar factores de riesgo que puedan afectar al desprendimiento y depósito de células tumorales en la cirugía mínimamente invasiva de la patología colorrectal, para establecer la necesidad de extraer las piezas quirúrgicas protegidas en bolsa en estos supuestos en aras de evitar el depósito de dichas células en la cavidad abdominal y, de esta manera, evitar posibles complicaciones como la recidiva local o la carcinomatosis peritoneal en estadios avanzados, o no, de enfermedad tumoral.

### **3.2 Hipótesis**

#### **- Hipótesis nula. H0**

Las maniobras de extracción de la pieza quirúrgica a través la minilaparotomía de asistencia utilizada en el abordaje mínimamente invasivo de la patología colorrectal, no tienen relación con un aumento del riesgo de desprendimiento e implante de células tumorales ni microorganismos de la pieza quirúrgica.

#### **- Hipótesis alternativa. H1**

Las maniobras de extracción de la pieza quirúrgica a través de la minilaparotomía de asistencia utilizada en el abordaje mínimamente invasivo de la patología colorrectal, puede dar lugar al desprendimiento de células tumorales así como de microorganismos de la pieza quirúrgica, pudiendo, por tanto, aumentar el riesgo de implante tumoral así como el riesgo de presentar una infección del sitio quirúrgico, por lo que el uso de una bolsa de extracción de espécimen, puede resultar necesario para evitar dicho riesgo.



**CAPÍTULO 4.**  
**MATERIAL Y MÉTODO**



## **Capítulo 4. Material y método.**

“ Hay tres clases de mentiras: las mentiras, las malditas mentiras y las estadísticas”

Mark Twain

### **4.1 Diseño del estudio**

Estudio observacional prospectivo multicéntrico.

### **4.2 Población diana y ámbito de estudio**

Pacientes intervenidos de forma programada por patología colorrectal maligna (carcinoma colorrectal), premaligna (pólipos colorrectales con displasia de alto grado que no son susceptibles de ser resecados por vía endoscópica) así como por patología benigna. Los pacientes se intervinieron por vía mínimamente invasiva ( laparoscopia y PU) por tres grupos de trabajo altamente especializados en el abordaje mínimamente invasivo de la patología colorrectal en Sevilla ( Hospital Universitario Virgen Macarena y HUV Rocío) y Salzburgo ( Saint John of God Hospital).

### **4.3 Grupo de estudio**

Pacientes intervenidos de forma programada entre Septiembre de 2013 y Febrero de 2015 (17 meses). En total se incluyeron 88 pacientes, de los cuales 51 presentaron un diagnóstico preoperatorio de malignidad ( 50 Adenocarcinomas y 1 tumor neuroendocrino bien diferenciado), 18 presentaron lesiones premalignas ( Pólipos con displasia de alto grado) y 19 fueron intervenidos por patología benigna ( enfermedad diverticular del colon).

72 pacientes presentaron patología localizada en el marco cólico, mientras que 11 pacientes presentaron patología en recto superior ( 10 adenocarcinomas y una enfermedad diverticular) y 5 pacientes a nivel de la unión rectosigmoidea (todos con diagnostico de adenocarcinoma).

Todos los pacientes fueron sometidos a colonoscopia preoperatoria diagnóstica.

Todos los pacientes oncológicos y con lesiones premalignas fueron sometidos a estudio mediante TAC toraco-abdominal preoperatorio como estudio de extensión.

Todos los pacientes realizaron preparación anterógrada de colon con Fosfato disódico dodecahidratado más fosfato monosódico dihidratado ( Fosfosoda ®).

Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado y recibieron profilaxis antibiótica según el protocolo de cada centro. (Amoxicilina-clavulánico 2 gramos más Gentamicina 240 mg)

El tamaño muestral se calculó, tras consultar con el equipo de estadística, y dada la escasa literatura previa al respecto, para un mínimo de 50 pacientes.

#### **4.4 Técnica quirúrgica**

Los pacientes fueron intervenidos siguiendo las normas básicas de la resección oncológica para el carcinoma colorrectal ( incluidos los enfermos pacientes con enfermedad benigna):

- Hemicolectomía derecha para lesiones que se encuentran en el lado derecho del colon y colon transversal proximal.
- Sigmoidectomía laparoscópica para las que se encuentran en colon sigmoides.
- Hemicolectomía izquierda para lesiones en sigma proximal o colon descendente.
- Resección anterior de recto para las lesiones situados en recto.

Agruparemos no obstante en este apartado la hemicolectomía izquierda, la sigmoidectomía y la resección anterior de recto, pues en cuanto a los materiales utilizados, y la extracción y confección de la anastomosis, siguen una sistemática similar.

La elección entre abordaje laparoscópico convencional o abordaje a través de PU, fue decisión del cirujano, no existiendo en nuestro grupo contraindicaciones absolutas para dicho abordaje, si bien la existencia de una cicatriz umbilical previa y la presencia de un IMC elevado pueden suponer una contraindicación relativa.

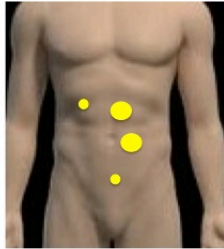
##### **4.4.1 Etapas de la intervención:**

###### **4.4.1.1 Hemicolectomía derecha laparoscópica con anastomosis extracorpórea:**

- Posición de los trócares y equipo quirúrgico.

La óptica utilizada fue generalmente de 10mm de diámetro y 30 grados. Se utilizaron 4 puertas de entradas. 2 de 10 mm ( una en posición umbilical por la que se introducirá la cámara y otro en posición epigástrica para la mano derecha del cirujano) y 2 de 5 mm ( uno en hipogastrio para la mano izquierda del cirujano, y otro en hipocondrio derecho que servirá para que el ayudante pueda traccionar y que posteriormente se ampliará para realizar la minilaparotomía). ( Figura 2)





**Figura 2. Colocación de los trócares para la hemicolectomía derecha laparoscópica.**

- Movilización del colon y ligadura vascular y sección del íleon terminal y colon transverso.

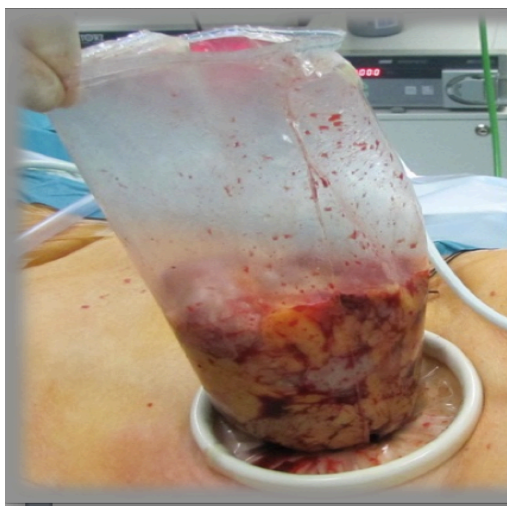
Se realizó, en todos los casos, un abordaje de medial a lateral, con ligadura y sección de los vasos nutricios colónicos en su base, siguiendo los principios del “ No touch technique”. Se realizó una sección del íleon y colon transverso mediante Endograpadora para poder posteriormente introducir el espécimen en la bolsa de extracción de espécimen Endobag™ (Covidien, Mansfield, MA, USA) de 15 mm (**Figura 3**). Una vez que se ha realizado la sección, se procede a referenciar los cabos de íleon y colon transverso mediante hilos de sutura para facilitar a posteriori la anastomosis extracorpórea. Esta maniobra difiere de la técnica habitual utilizada por la mayoría de los grupos en la hemicolectomía derecha laparoscópica, pues se suele realizar la sección intestinal y la anastomosis de forma extracorpórea, sin embargo, en nuestro grupo la realizamos de esta manera, pues nos permite extraer el espécimen embolsado, y además nos permite extraer la pieza orientada de forma longitudinal de un extremo a otro, lo cual creemos que favorece dicha extracción, pudiendo además disminuir el tamaño de la incisión.



**Figura 3. Bolsa de extracción de espécimen. Endobag 15mm**

- Extracción de la pieza.

Se amplió el orificio del trócar subcostal para realizar la minilaparotomía de asistencia. Se protegió la laparotomía con un protector plástico de herida Alexis™ (Applied Medical, Rancho Santa Margarita, CA, USA) como realizamos de forma habitual. La pieza se extrajo a través de la laparotomía, inserta en la bolsa de extracción de espécimen. ( **Figura 4** )



**Figura 4. Extracción de la pieza embolsada a través de minilaparotomía protegida**

- Anastomosis.

Una vez extraída la pieza, se exteriorizaron el cabo ileal y el de colon transverso y se realizó anastomosis ileo-cólica latero-lateral mecánica con EndoGIA™ (Covidien, Mansfield, MA, USA) 60 carga púrpura, con cierre manual de la enterotomía.

#### 4.4.1.2 Hemicolectomía derecha laparoscópica con anastomosis intracorpórea:

La diferencia fundamental con respecto a el apartado anterior ( Anastomosis extracorpórea) es que el trócar de 10 mm de la mano derecha del cirujano se sustituye por un trócar de 12 mm, para facilitar el uso de la EndoGIA. La anastomosis ileocólica intracorpórea se realiza mediante endograpadora, que se introduce a través de una enterotomía en el íleon terminal y el colon transverso. Posteriormente se extraerá la pieza a través de una incisión suprapúbica de Pfannestiel.

#### 4.4.1.3 Hemicolecotomía derecha a través de PU:

- Posición de las trocares y equipo quirúrgico.

La óptica utilizada fue generalmente de 30 grados 5 mm, pudiendo ésta intercambiarse con la de 30 grados 10 mm. Se introdujo un dispositivo de puerto único en posición transumbilical de tipo SILS port™ (Covidien, Mansfield, MA, USA) en 6 casos y el sistema GelPOINT® (Applied Medical, Rancho Santa Margarita, CA, USA) en 11 casos.

Se utilizó material de cirugía laparoscópica convencional y en ocasiones, material angulable diseñado específicamente para el abordaje por PU.

- Movilización del colon y ligadura vascular y sección del íleon terminal y colon transverso.

Igualmente se realizó un abordaje de medial a lateral y sección intracorpórea del cabo ileal y cólico con Endograpadora. La pieza se introdujo en una bolsa de extracción de espécimen Endobag™ (Covidien, Mansfield, MA, USA) de 15 mm. Esto no supuso un cambio en nuestra técnica quirúrgica, pues ya veníamos realizando la sección y la anastomosis intracorpórea por vía laparoscópica, con la única variante de que la pieza es extraída por vía transumbilical, es decir, por el lugar de colocación del dispositivo de PU.

- Anastomosis:

Se realizó una anastomosis intracorpórea íleo-cólica latero-lateral mecánica con EndoGIA™ 60 (Covidien, Mansfield, MA, USA) carga púrpura, como realiza nuestro grupo de manera habitual. Para el cierre de la enterotomía se utilizó el dispositivo Endostich™ (Covidien, Mansfield, MA, USA).

- Extracción de la pieza:

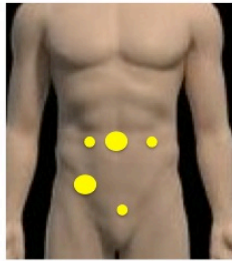
La pieza se extrajo a través del orificio transumbilical, que se amplió cuando fue necesario, estando protegida la misma por la bolsa de extracción.

#### 4.4.1.4 Hemicolecotomía izquierda, sigmoidectomía y resección anterior de recto por vía laparoscópica.

- Posición de los trócares y equipo quirúrgico.

Se utilizó óptica de 30 grados 10mm. Se introdujeron 4 puertos; 1 de 10mm en posición periumbilical para la óptica, 1 de 12mm en fosa iliaca derecha para la mano derecha del cirujano e introducir la endoGIA, y 2 de 5 mm ( uno paraumbilical izquierdo para la mano

izquierda del cirujano, y otro en vacío izquierdo para la tracción del ayudante). En ocasiones se utilizó un quinto puerto de 5 mm suprapúbico que luego se ampliará para realizar la minilaparotomía de extracción. **(Figura 5)**, o incluso en epigastrio para realizar la movilización del ángulo esplénico, dependiendo de las costumbres de cada grupo de trabajo.



**Figura 5. Colocación de los trócares para la hemicolectomía izquierda, sigmoidectomía y resección anterior baja por vía laparoscópica.**

- Movilización del colon y ligadura vascular y sección del colon-recto.

Se realizó un abordaje de medial a lateral con ligadura proximal de la arteria mesentérica superior, respetando la salida de la cólica izquierda según criterio del cirujano. Se realizó sección distal del colon o recto según el caso mediante endograpadora como se realiza habitualmente. Sin embargo, y en aras de realizar la extracción del espécimen en bolsa, se seccionó también el cabo proximal del colon, lo cual supone una modificación de la técnica habitualmente empleada, en la que se secciona el borde proximal de forma extracorpórea cuando ya se ha exteriorizado la pieza.

- Extracción de la pieza:

La pieza de resección embolsada se extrajo a través de una incisión tipo Pfannestiel, siendo protegida además con un protector de pared tipo Alexis<sup>TM</sup> (Applied Medical, Rancho Santa Margarita, CA, USA)

- Anastomosis:

Se realizó anastomosis mecánica intracorpórea transanal con doble grapado mediante el uso de una endograpadora CEEA Premium™ (Covidien, Mansfield, MA, USA), latero-terminal en 16 casos y terminal en 2 casos, ( en un caso no se realizó la anastomosis pues se confeccionó una colostomía terminal). Para introducir el cabezal, se exteriorizó el cabo proximal a través de la incisión de Pfannestiel, la cual estaba protegida por el separador Alexis™ (Applied Medical, Rancho Santa Margarita, CA, USA).

#### 4.4.1.5 Hemicolecotomía izquierda, sigmoidectomía y resección anterior de recto a través de puerto único.

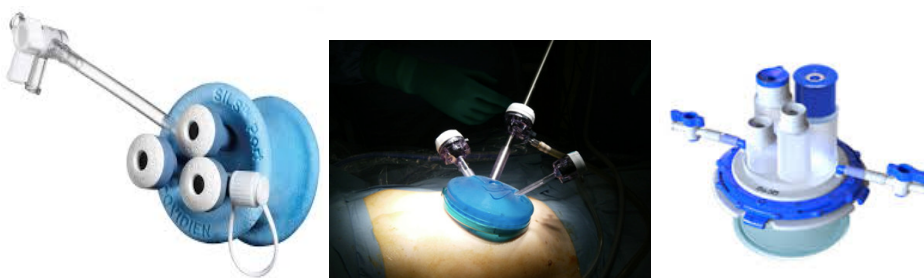
- Posición de los trócares y equipo quirúrgico

Se utilizó óptica de 30 grados 5 mm, pudiendo intercambiarse por 30 grados 10 mm.

Se introdujo el dispositivo de puerto único transumbilical tipo SILS™ port (Covidien, Mansfield, MA, USA) en 9 casos, GelPOINT™ (Applied Medical, Rancho Santa Margarita, CA, USA) en 32 casos y OCTOPort™ (Dalim, Seoul, South Korea) en 6 casos. (**Figura 6**), según las costumbres de cada centro.

En 2 pacientes con adenocarcinoma de recto con radioquimioterapia previa, se introdujo el dispositivo tipo Gel POINT™ (Applied Medical, Rancho Santa Margarita, CA, USA) a través de la localización de la ileostomía de protección, obviando, por tanto, el abordaje transumbilical.

Se utilizó material de cirugía laparoscópica convencional y en ocasiones, material angulable diseñado específicamente para el abordaje a través de PU.



**Figura 6. SILS™ Port , GelPOINT™ y OCTOPort™ .**

- Movilización del colon y ligadura vascular y sección del colon-recto.

De la misma manera que en el abordaje laparoscópico, se realizó un abordaje medial a lateral siguiendo los principios del “ no touch”, y se realizó la sección distal, así como la proximal, de forma intracorpórea. Ésta sección proximal también supone una modificación de la técnica habitual de abordaje por PU. Posteriormente se introduce la pieza en la bolsa de extracción de espécimen.

- Extracción de la pieza:

La pieza se extrajo a través del orificio transumbilical o del orificio de la ileostomía donde estaba previamente inserto, ampliándose si fue preciso. A diferencia de los pacientes intervenidos por hemicolectomía derecha a través de PU, en estos casos, cuando se utilizó un dispositivo tipo SILS™ port (Covidien, Mansfield, MA, USA), se utilizó a su vez un protector de pared tipo Alexis™ (Applied Medical, Rancho Santa Margarita, CA, USA), pues se deben realizar las maniobras de inserción del cabezal en el colon proximal para realizar la anastomosis posteriormente. Esta maniobra, sin embargo, no fue necesaria para los casos que se realizamos con Gel POINT™ (Applied Medical, Rancho Santa Margarita, CA, USA) y OCTOPort™ (Dalim, Seoul, South Korea), pues dichos dispositivos ya asocian un protector de pared.

- Anastomosis:

La anastomosis se confeccionó por vía transanal mecánica ( tipo Knight- Griffen) mediante el uso de Premium CEEA™ (Covidien, Mansfield, MA, USA) en 25 casos, dos de los cuales se realizaron latero-terminales y las 23 restantes termino-terminales.

En 6 casos se realizó una anastomosis latero-lateral mecánica extracorpórea. Se trataron de casos intervenidos por enfermedad diverticular del colon. En estos casos, y dado que las condiciones locales lo permitieron, se realizó sección proximal y distal intracorpórea, extracción en bolsa, y se exteriorizaron el cabo proximal y distal para proceder a realizar la anastomosis extracorpórea.

#### 4.4.2. Toma de muestra:

Se realizó toma de muestra en tres momentos distintos de la intervención.

- 1ª toma: Previo a comenzar la disección: Tras completar el neumoperitoneo y realizar una laparoscopia exploradora para valorar el hígado y abdomen se procedió a tomar la muestra.
  - o Colon derecho/transverso: Se instilaron 20 cc de suero salino en la gotiera derecha, en el caso de tumores de ciego y colon ascendente, y en el espacio de Morrison, para tumores de colon transverso o en la proximidad del ángulo hepático del colon. Se recuperó el líquido obtenido mediante la aguja de Veress utilizada para la creación del neumoperitoneo. Dicha irrigación no se realizó instilando el suero directamente contra el tumor.
  - o Colon izquierdo y recto: Se instilaron 20 cc de suero y se recuperaron del fondo de saco de Douglas.
  
- 2ª toma: Tras la realización de la disección linfovascular y la transección colónica.
  - o Colon derecho/transverso: Se repitió la toma anteriormente descrita.
  - o Colon izquierdo/recto: Se repitió la toma anteriormente descrita.
  
- 3ª toma: Una vez extraído el espécimen protegido en la bolsa de extracción, y una vez que se sacó el colon de la misma, se instilaron 20cc suero fisiológico y se tomó la muestra correspondiente.

#### 4.4.3. Medición de la incisión:

Una vez cerrada la pared abdominal incluyendo la piel, se procedió a la medición en centímetros de la incisión mediante una regla flexible.

#### 4.4.4. Análisis microbiológico.

En cada una de las tres tomas de líquido se tomó muestra para cultivo de gérmenes aerobios y anaerobios. Las muestras se tomaron, tras la instilación de 20cc de suero fisiológico, mediante aguja de Veress a una jeringa, y posteriormente, mediante aguja, se traspasó a frasco con medio de cultivo pre-reducido que permite la recuperación de bacterias aerobias y anaerobias. Se utilizó Portagerm™ (BioMérieux, Marcy l'Etoile, France).

#### 4.4.5. Análisis Citológico:

Se tomó muestra para citología que fue analizada por el servicio de Anatomía Patológica mediante tinción de Papanicolau, según técnica estándar del centro.

#### 4.5 Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Carcinoma colorrectal confirmado histológicamente previo a la intervención quirúrgica o pólipo con displasia no resecable por vía endoscópica.
- Patología benigna colorrectal.
- Cirugía programada.

#### 4.6 Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años.
- Contraindicación anestésica para el abordaje laparoscópico.
- Cirugía urgente.
- Tratamiento neoadyuvante previo a la intervención por la patología colorrectal por la que iba a ser intervenido.
- Estadío T4 preoperatorio.
- Enfermedad diverticular con presencia de absceso en el mes previo a la intervención quirúrgica.
- Enfermedad diverticular con cuadro infeccioso establecido, aunque fuera intervenido de forma reglada, en el mes previo a la intervención quirúrgica.

#### 4.7 Variables de estudio

##### 4.7.1. Variables secundarias

- Variables demográficas
  - Edad
  - Sexo
  - Clasificación del riesgo anestésico (ASA)
  - Índice de masa corporal



- Estancia postoperatoria.
- Localización de la lesión.
- Malignidad de la lesión
- Tipo de abordaje.
- Tamaño de la incisión.
- Tipo de anastomosis.
- Número total de ganglios y número de ganglios afectados afectados por el tumor.
- Estadío tumoral.
- Complicaciones.
  - Complicaciones de la herida quirúrgica precoces ( primer mes tras la intervención): ISQ incisional (superficial o profunda), hematomas y seromas.
  - Complicaciones de la herida quirúrgica tardías ( a partir del primer mes tras la intervención): ISQ incisional ( superficial o profunda), seroma, hernia incisional.
  - Infección del sitio quirúrgico (ISQ) órgano-cavitaria.
  - Dehiscencia anastomótica.
  - Otras complicaciones.

#### 4.7.2.Variables principales

- Análisis citológico del líquido obtenido de las tres muestras.
- Análisis microbiológico del líquido obtenido de las tres muestras.

#### **4.8 Análisis de los datos**

Se realizó un análisis descriptivo estadístico con cálculo de medidas de tendencia central y de dispersión para variables continuas. Se comprobó la simetría de la distribución de los datos. Las variables cuantitativas se expresarán como medias si presentan distribución normal y como medianas si no se ajustan a ella. Para las variables cualitativas se calculan las frecuencias y porcentajes.

Se utilizó el análisis de la T de Student para variables cuantitativas con distribución normal y la U de Mann Whitney para las que no presentaron distribución normal.

Para las variables cualitativas se utilizó el análisis de la Chi Cuadrado o la corrección de Fisher para variables dicotómicas y muestras pequeñas.

Utilizamos el Test de McNemar para análisis de variables dicotómicas apareadas.

Para el análisis de Para llevar a cabo el análisis estadístico utilizamos el programa IBM SPSS Statistics 22.0.



**Capítulo 5**  
**RESULTADOS**



## Capítulo 5. Resultados.

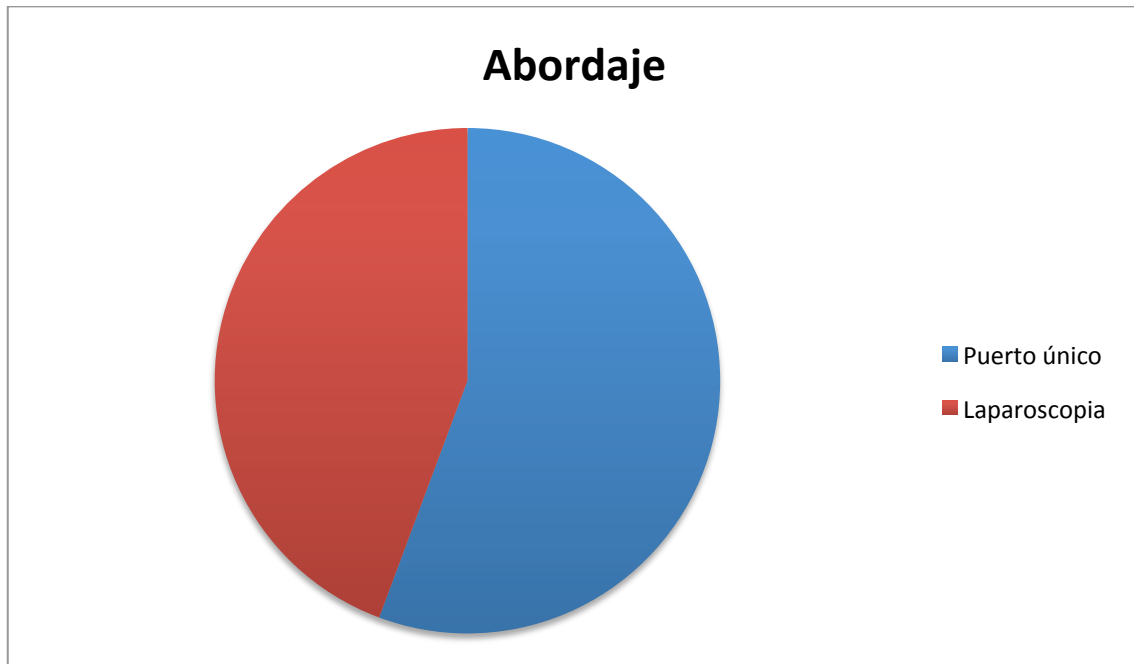
### 5.1. Análisis de las variables generales.

Se intervinieron de forma programada un total de 88 pacientes entre Septiembre de 2013 y Abril de 2015. El seguimiento medio fue de 13 meses. Los datos demográficos de la serie se detallan en la Tabla 3.

EDAD	65,4 años (38-90)
SEXO	Hombre: 55 Mujer: 33
ASA	ASA I: 15 pacientes ASA II: 42 pacientes ASA III: 31 pacientes
IMC	26,75
DIAGNOSTICO	Enfermedad maligna: 51 Enfermedad premaligna (Pólipo con DAG): 18 Enfermedad benigna: 19
ABORDAJE	Puerto Único: 49 pacientes Laparoscopia: 39 pacientes
LOCALIZACION	Colon descendente: 6 pacientes Colon sigmoides: 29 pacientes Colon derecho: 33 pacientes Recto: 11 pacientes Unión rectosigmoidea: 5 pacientes Colon transverso: 4 pacientes
PROCEDIMIENTO	Hemicolectomía derecha: 36 Hemicolectomía izquierda/sigmoidectomía: 36 Resección anterior de recto: 16

Tabla 3. Datos demográficos.

Todos los pacientes fueron intervenidos por vía mínimamente invasiva, siendo abordados por PU un total de 49 pacientes, y 39 a través de laparoscopia convencional (LC). (**Figura 6**).



**Figura 7. Tipo de abordaje.**

Se apreciaron diferencias en los dos grupos en lo referente al riesgo anestésico ASA, a favor de un menor ASA en el grupo de PU, pero sin significación estadística. (**Tabla 4**).

	EDAD	IMC	ASA
Puerto único	65,85	26,19	ASA I : 14 pacientes ASA II: 20 pacientes ASA III: 15 pacientes
Laparoscopia convencional	64,9	27,32	ASA II: 22 ASA III: 17

**Tabla 4. Comparativa de datos entra PU y LC.**

## ASA

Se utilizó la clasificación de la American Society of Anesthesiology para el cálculo de riesgo anestésico. **(Tabla 5).**

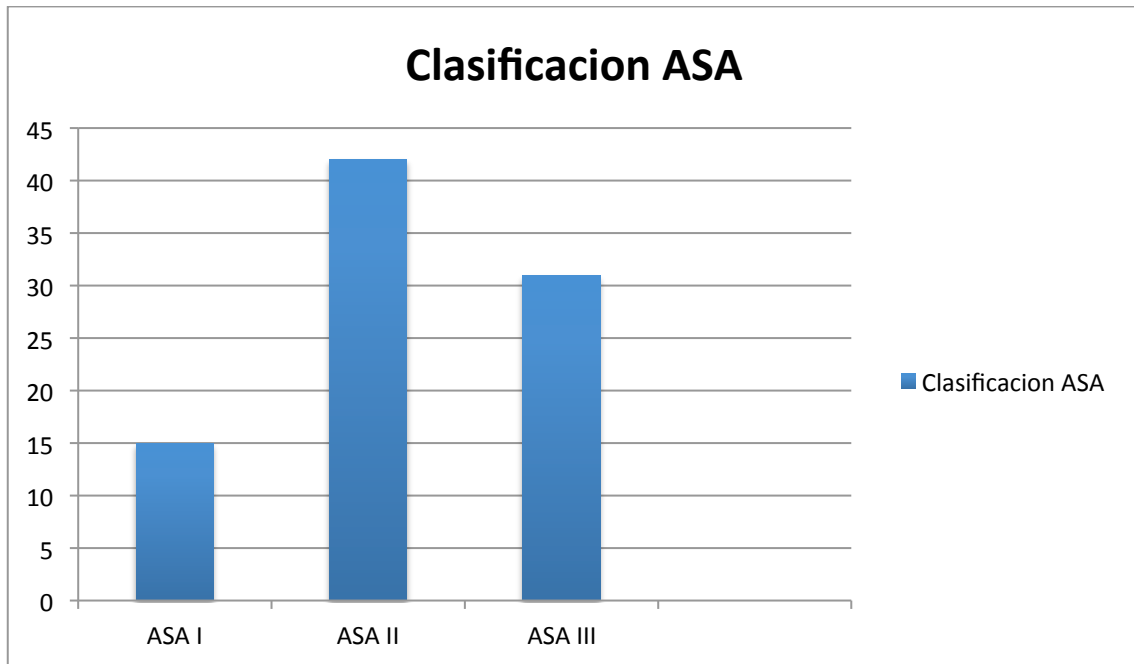
GRADO	DESCRIPCIÓN
I	Paciente sano. Paciente sin afectación orgánica, bioquímica o psiquiátrica. El proceso patológico para la intervención está localizado y no produce alteración sistémica.
II	Enfermedad sistémica leve. Afectación sistémica causada por el proceso patológico u otra alteración fisiopatológica.
III	Enfermedad sistémica grave sin limitación funcional. Afectación sistémica grave o severa de cualquier causa.
IV	Enfermedad sistémica grave con amenaza de la vida. Las alteraciones sistémicas no son siempre corregibles con la intervención.
V	Paciente moribundo. Situación desesperada en la que el paciente presenta escasas posibilidades para sobrevivir con o sin intervención quirúrgica.

***ASA PHYSICAL STATUS CLASSIFICATION SYSTEM Last approved by the ASA House of Delegates on October 15, 2014***

**Tabla 5. Clasificación ASA.**

Se utilizó esta clasificación como reflejo de la comorbilidad del paciente debido a la gran variabilidad y número total de patologías tanto médicas, como antecedentes quirúrgicos presentes en los 88 pacientes, lo cual dificulta en exceso el análisis estadístico de dichos datos. **(Figura 7).**





**Figura 8. Distribución del riesgo ASA en la serie.**

### Malignidad

Sesenta y nueve pacientes se intervinieron por causa oncológica, realizándose un abordaje mínimamente invasivo siguiendo las normas de la Cirugía oncológica como se describió en el capítulo de introducción. La gran mayoría de los pacientes correspondieron a diagnóstico de Adenocarcinoma de Colon confirmado por biopsia preoperatoria (n=50), no obstante también se detectó un caso con biopsia de Tumor Neuroendocrino bien diferenciado, y 18 pacientes presentaron un diagnóstico preoperatorio por biopsia de pólipo irresecable por vía endoscópica con displasia de alto grado.

El análisis de la pieza quirúrgica confirmó la presencia de adenocarcinoma en 8 de los 18 pacientes diagnosticados como pólipos con displasia, lo que constituye un 44,4% de los casos diagnosticados de displasia de alto grado, conformando un total de 58 casos de adenocarcinoma, 1 tumor neuroendocrino, y 10 pacientes con pólipos con displasia de alto grado.

Los restantes 19 pacientes presentaron un diagnóstico de patología benigna colorrectal por enfermedad diverticular del colon. (**Figura 8**).

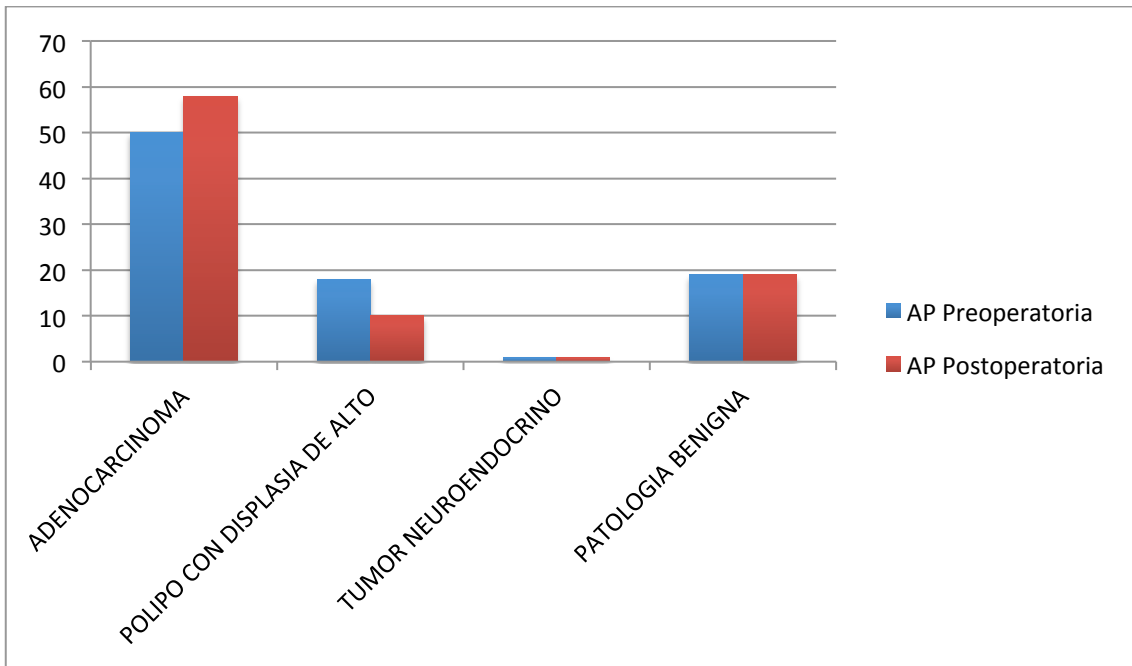


Figura 9. Distribución de diagnósticos en patología maligna.

Localización de la lesión

La localización de la lesión se resume en la **figura 9**. Se aprecia un predominio claro de lesiones en colon derecho y sigmoides

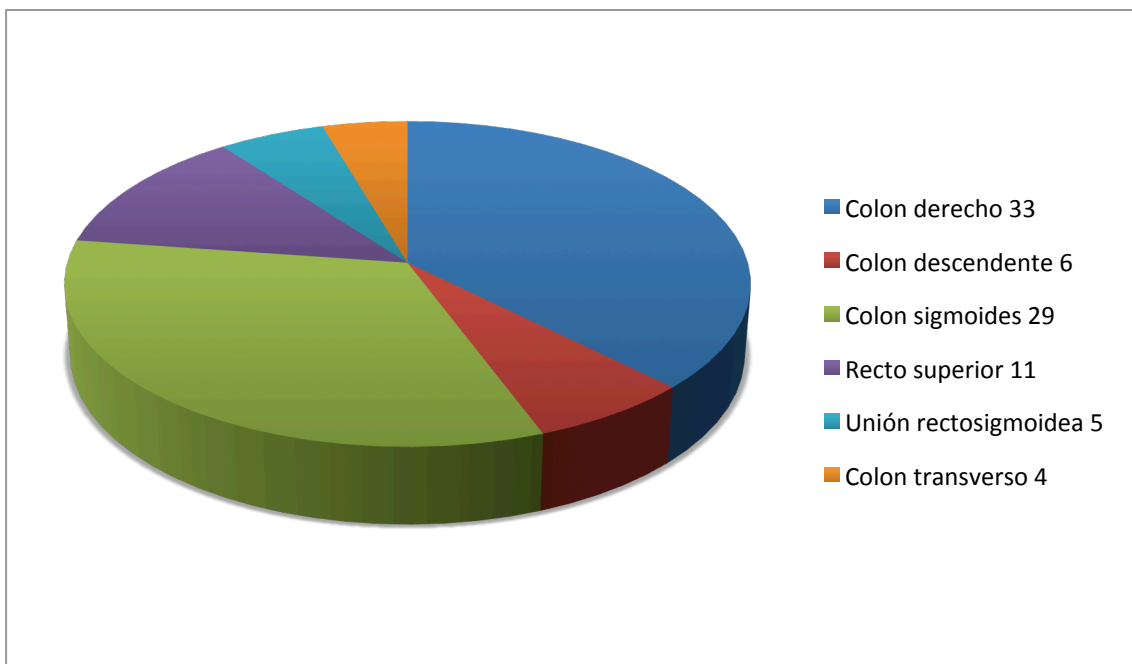
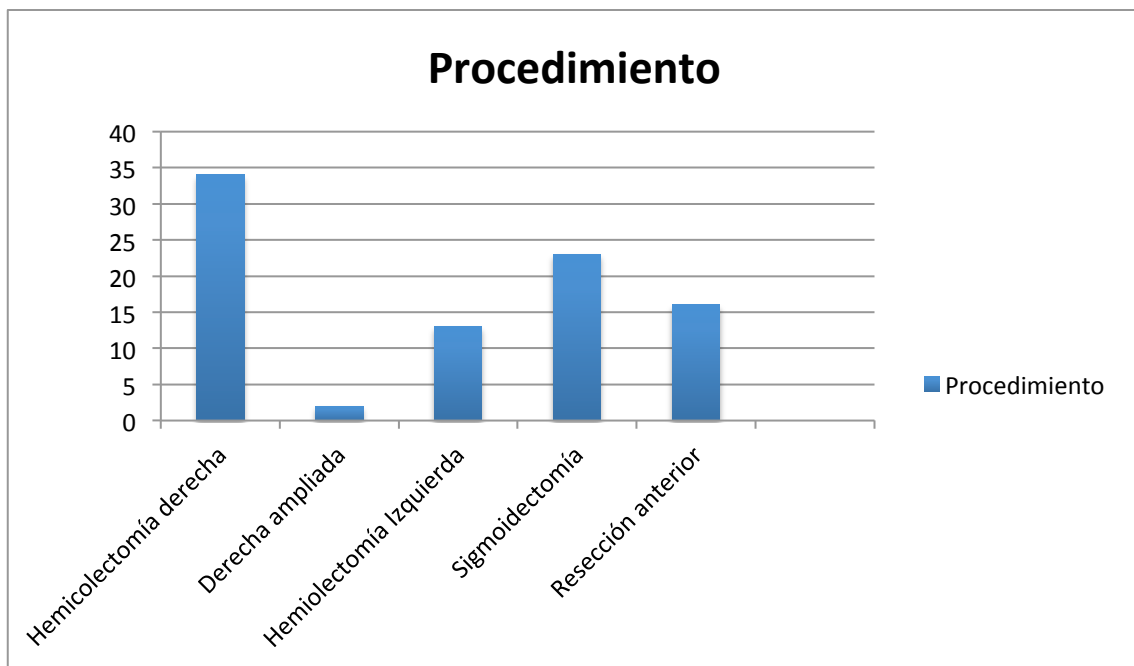


Figura 10. Localización de la lesión.

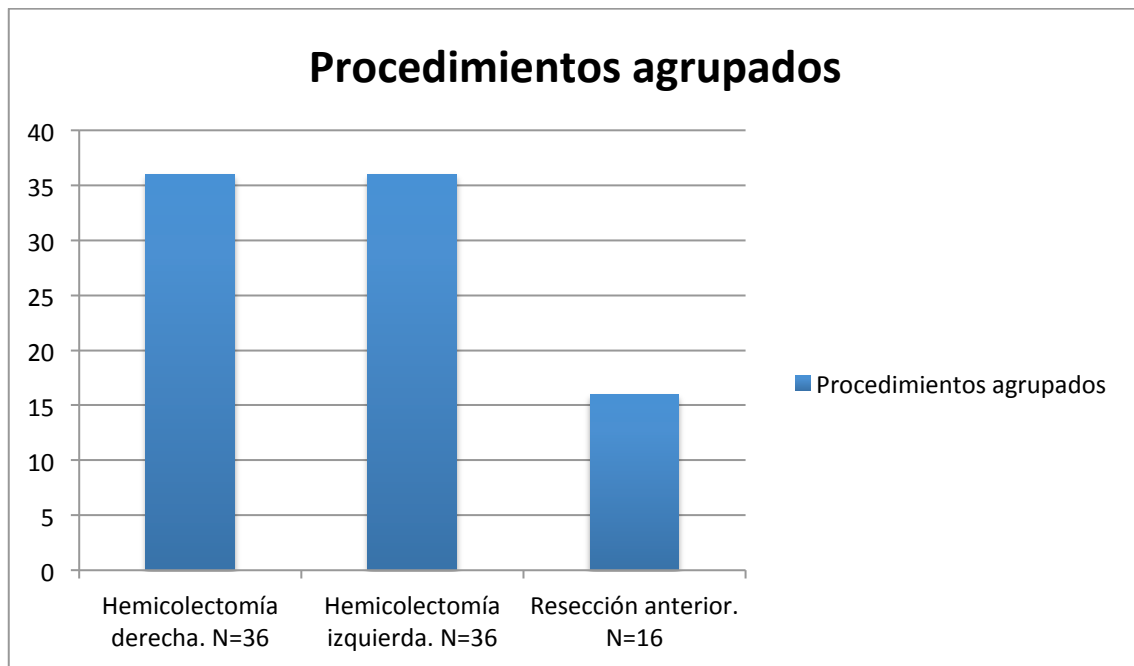
### Procedimiento quirúrgico

Los procedimientos quirúrgicos realizados de forma global se resumen en la **Figura 10**.

Si bien, en aras de facilitar el análisis estadístico de la muestra, decidimos agrupar los procedimientos en Hemicolectomía derecha (agrupando la hemicolectomía derecha y la hemicolectomía derecha ampliada), Hemicolectomía izquierda (agrupando la sigmoidectomía y la hemicolectomía izquierda), y la resección anterior de recto. **(Figura 11)**.



**Figura 11. Procedimiento quirúrgico.**



**Figura 12. Procedimientos quirúrgicos agrupados.**

En la tabla 6 se detallan los resultados de las variables relacionadas con la intervención quirúrgica así como de la aparición de complicaciones. (**Tabla 6**)

	<b>TOTAL</b>	<b>LAPAROSCOPIA CONVENCIONAL</b>	<b>PUERTO ÚNICO</b>
<b>Estancia postoperatoria (días)</b>	<b>8,42</b>	<b>5,38 (3-11)</b>	<b>10,84 (3-30)</b>
<b>Incisión (cm)</b>	<b>5,22 (2,3-11)</b>	<b>6,37 (3,7-11)</b>	<b>4,3 (2,3-8,4)</b>
<b>Complicaciones de la herida a corto plazo</b>	ISQ incisional: <b>8 (9%)</b> - Superficial: <b>6</b> - Profundas: <b>0</b>	ISQ incisional: <b>7 (17,9%)</b> - Superficiales: <b>5</b> - Profundas: <b>2</b>	ISQ incisional: <b>1 (2,04%)</b> -Superficial: <b>1</b> -Profunda: <b>0</b>
	Seromas <b>2 (2,27%)</b>	<b>2 (2,27%)</b>	<b>0 (0%)</b>
<b>Complicaciones de la herida a largo plazo</b>	<b>3 (3,4%)</b> Hernias incisionales umbilicales (sin presencia de ISQ previa)	<b>0 (0%)</b> Hernias incisionales	<b>3 (3,4%)</b> Hernias incisionales (TIEMPO)
<b>Otras complicaciones</b>	Dehiscencia de sutura: <b>10 (11,36%)</b> ( 4 reintervenciones)	<b>3 (7,69%)</b> (3 reintervenciones)	<b>7 (14,28%)</b> (1 reintervención)
	Hemorragia con postoperatoria con necesidad de reintervención: <b>2 (2,27%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>2 (2,27%)</b>
	Complicaciones médicas: <b>3 (3%)</b> ( 2 Neumonías, 1 AIT)	<b>0 (0%)</b>	<b>3 (3%)</b>
<b>Anastomosis</b>	Extracorpórea latero-lateral: <b>20</b>	<b>14</b>	<b>6</b>
	Intracorpórea latero-lateral: <b>25</b>	<b>7</b>	<b>18</b>
	Intracorpórea latero-terminal: <b>17</b>	<b>15</b>	<b>2</b>
	Intracorpórea termino-terminal: <b>25</b>	<b>2</b>	<b>23</b>

**Tabla 6. Variables relacionadas con la intervención quirúrgica y complicaciones.**

En la tabla 7 se detallan los resultados referentes al subgrupo de pacientes intervenidos por Cirugía oncológica ( ya que tanto el estadio tumoral como el número de ganglios no se calculan en casos de enfermedad benigna) ( **Tabla 7** )

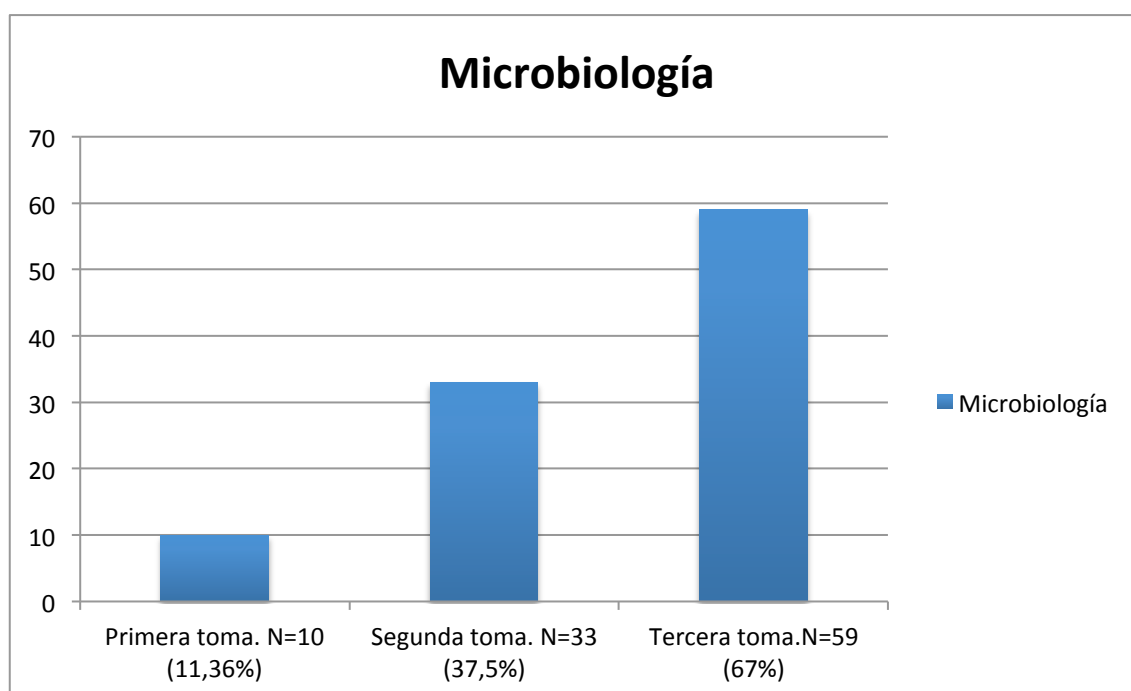
	<b>TOTAL</b>	<b>PU</b>	<b>LC</b>
<b>Ganglios totales</b>	<b>16</b>	<b>17,3</b>	<b>15,25</b>
<b>Ganglios afectados</b>	<b>1,59</b>	<b>1,6</b>	<b>1,58</b>
<b>Estadio T postoperatorio</b>	T0-Tis: <b>5</b> (8,5%) T1: <b>3</b> (5,08%) T2: <b>12</b> (20,33%) T3: <b>36</b> (61%) T4: <b>3</b> (5,08%)	T0-Tis: <b>2</b> (8,7%) T1: <b>1</b> (4,35%) T2: <b>3</b> (13,04%) T3: <b>16</b> (69,5%) T4: <b>1</b> ( 4,35%)	T0-Tis: <b>3</b> (8,33%) T1: <b>2</b> (5,55%) T2: <b>9</b> (25%) T3: <b>20</b> (55,5%) T4: <b>2</b> (5,55%)
<b>Estadio N postoperatorio</b>	N0: <b>38</b> (64,4%) N1: <b>14</b> (23,7%) N2: <b>7</b> (11,9%)	N0: <b>14</b> (60,9%) N1: <b>3</b> ( 13%) N2: <b>6</b> (26,1%)	N0: <b>24</b> ( <b>66,7%</b> ) N1: <b>11</b> ( <b>30,5%</b> ) N2: <b>1</b> ( <b>2,77%</b> )

**Tabla 7. Resultados en los casos de cirugía oncológica.**

## 5.2 Análisis microbiológico de las muestras. Variables de análisis principal.

Se detallan a continuación los resultados de la variable principal-presencia de microorganismos tanto en la muestra 1 (líquido peritoneal previo a la disección) como la muestra 2 (líquido peritoneal tras la disección, previo a la extracción de la pieza) y muestra 3 (líquido obtenido de la bolsa de extracción de la pieza).

Apreciamos un claro incremento en la positividad del resultado en la toma 2, y principalmente en la toma 3, la que corresponde al análisis del líquido de la bolsa de extracción. Utilizamos el Test de McNemar para análisis de variables dicotómicas apareadas encontrando dicho resultado estadísticamente significativo. (Valor de P para todas las comparaciones <0,001). **(Figura 13)**



**Figura 13. Positividad de la muestra microbiológica.**

En la tabla 8 se detallan los resultados del cultivo microbiológico de los pacientes en los que fue positiva alguna de las muestras, y en la tabla 9 se resumen dichos hallazgos. **( Tablas 8 y 9)**

Paciente	Muestra 1	Muestra 2	Muestra 3
1	X	X	Flora mixta
2	X	X	Enterococcus
3	X	X	E-Coli BLEE
4	X	X	X
5	Flora mixta	Flora mixta	Flora mixta
6	X	X	Streptococcus gallolyticus
7	X	X	Morganella Morgagni
8	X	X	E-Coli

			Streptococcus Salivarius
9	X	X	Klebsiella pneumoniae Citrobacter Koserii
10	X	X	Bacillus Vulgatus
11	X	X	X
12	X	X	X
13	X	X	X
14	X	X	Serratia Marcenscens
15	X	X	Bacillus Vulgatus
16	X	X	Bacillus Vulgatus
17	X	X	X
18	X	X	E-Coli
19	X	Pseudomonas Hydrophila	Pseudomonas Hydrophila
20	X	X	X
21	X	X	X
22	X	E-Coli	E-Coli
23	X	Flora mixta	Flora mixta
24	X	Flora mixta	Streptococcus Gallolyticus
25	X	Bordetella Megaterium	Bacteroides Fragilis
26	X	X	E-Coli
27	X	X	X
28	X	X	E-Coli Pseudomonas Aeruginosa
29	X	X	X
30	X	X	X
31	X	X	E-Coli
32	X	X	X
33	X	X	X
34	X	X	X
35	X	X	E-Coli
36	X	X	E-Coli Bacteroides Diptasonis Bacteroides Vulgatus
37	X	X	E-Coli
38	X	X	X
39	X	E-Coli	Bacteroides Thetaoitaomicron
40	X	X	E-Coli
41	X	X	X
42	X	X	PMN
43	X	X	X
44	X	X	Parabacteroides Diptasonis
45	E-Coli	E-Coli	E-Coli
46	X	X	X
47	E-Coli	E-Coli	E-Coli
48	X	X	X
49	X	X	Flora mixta anaerobia
50	X	E-Coli	Enterobacter Citrobacter Serratia
51	E-Coli	E-Coli Flora mixta anaerobia	E-Coli Flora mixta anaerobia
52	E-Coli	E-Coli	X
53	X	Enterococcus Cloacae	X
54	X	E-Coli	X
55	X	Enterococcus Faecium Flora mixta	X
56	X	X	X
57	Bacillus Vulgatus	E-Coli Candida	Bacteroides fragilis



		Lactobacillus	
58	X	X	Serratia Marcenscens Staphilococcus Aureus Streptococcus, Flora mixta
59	X	Flora mixta anaerobia	Bacteroides Vulgatus
60	X	Flora mixta anaerobia	Bacteroides Diptasonis
61	X	Flora mixta anaerobia	E-Coli Streptococcus Constellatum Flora mixta anaerobia
62	X	X	Bacteroides Vulgatus
63	X	E-Coli Bacillus Vulgatus Enterococcus	E-Coli
64	X	E-Coli Enterococcus	Flora mixta anaerobia
65	E-Coli	E-Coli	E-Coli
66	X	X	E-Coli Bacteroides Vulgatus Enterococcus
67	X	X	Flora mixta anaerobia
68	X	X	E-Coli
69	E-Coli Enterococcus	E-Coli	X
70	X	X	Enterococcus
71	X	X	E-Coli Pseudomonas Flora mixta anaerobia
72	E-Coli Enterococcus	E-Coli Enterococcus	E-Coli Enterococcus
73	X	Bacteroides	Bacteroides
74	X	X	X
75	X	X	E-Coli Flora mixta anaerobia
76	X	X	Bacteroides
77	X	Flora mixta anaerobia	Flora mixta anaerobia
78	X	Clostridium Enterococcus	X
79	X	Clostridium Klebsiella Flora mixta anaerobia	Flora mixta anaerobia
80	X	Morganella Morgagni E-Coli	Morganella Morgagni
81	X	Candida Flora mixta	Candida
82	Flora mixta	E-COLI	E-Coli
83	X	X	E-Coli
84	X	X	E-Coli Enterococcus Flora mixta anaerobia
85	X	X	X
86	X	Flora mixta anaerobia	E-Coli Enterococcus
87	X	Prevotella Denticola	X
88	X	X	X

**Tabla 8.** Microorganismos aislados en las muestras.

MUESTRA	GÉRMEN	Número de positivos (% del total de positivos)
<b>Muestra 1.</b> <b>Líquido peritoneal</b>	E-Coli	<b>7 casos (70%)</b>
	Enterococcus	2 casos (20%)
	Bacillus vulgatus	1 caso (10%)
	Flora mixta	1 caso (10%)
<b>Muestra 2.</b> <b>Líquido peritoneal tras la disección</b>	E-Coli	16 casos (48,5%)
	Flora mixta	13 casos (39,4%)
	Enterococcus (Cloacae, Faecium)	5 casos (15,15%)
	Clostridium (2)	2 casos (6%)
	Bordetella Megaterium	1 caso (3%)
	Bacteroides	1 caso (3%)
	Klebsiella Pneumoniae	1 caso (3%)
	Bacillus Vulgatus	1 caso (3%)
	Lactobacillus	1 caso (3%)
	Morganella Morgagni	1 caso (3%)
	Prevotella Denticola	1 caso (3%)
	Candida Albicans	1 caso (3%)
	Pseudomonas Hydrophila	1 caso (3%)
<b>Muestra 3.</b> <b>Líquido de la bolsa de extracción</b>	E-Coli	26 casos (44%)
	Flora mixta	14 casos (23,7%)
	Bacteroides ( Distasonis, Fragilis, Thetaiotaomicron, Vulgatus)	11 casos (18,6%)
	Enterococcus	6 casos (10,2%)
	Streptococcus (Salivarius, Constellatum, Gallolyticus)	5 casos (8,5%)
	Bacillus Vulgatus	3 casos (5,1%)
	Pseudomonas ( Aeruginosa, Hydrophila)	3 casos (5,1%)
	Serratia Marcescens	3 casos (5,1%)
	Citrobacter	2 casos (3,4%)
	Morganella Morgagni	2 casos (3,4%)
	Candida	1 caso (1,7%)
	Enterobacter	1 caso (1,7%)
	Klebsiella Peumoniae	1 caso (1,7%)
	Parabacteroides	1 caso (1,7%)
Staphilococcus Aureus	1 caso (1,7%)	

Tabla 9. Resumen de los microorganismos aislados en las muestras.

Como se puede apreciar, en la muestra 1, predomina la presencia de E-Coli como germen dominante ( 7 pacientes, 70% de las muestras positivas ). En cuatro pacientes ( 40 % de las muestras positivas), se aislaron 2 o más microorganismos.

En la muestra 2, hubo más diversidad en los gérmenes aislados en los 33 pacientes que tuvieron cultivo positivo, destacando por frecuencia 16 casos de E-Coli (48,5% de las muestras positivas), y en 18 casos ( 54,5%), se aislaron 2 o más gérmenes.

En cuanto a la muestra 3, en 26 pacientes se aisló E-Coli (44% de las muestras positivas), y en 22 pacientes (37,28% de las muestras positivas) se aislaron 2 o más gérmenes. En un caso no se aislaron microorganismos, pero sí abundantes polimorfonucleares en el medio de cultivo, considerándose positivo el cultivo de dicha muestra.

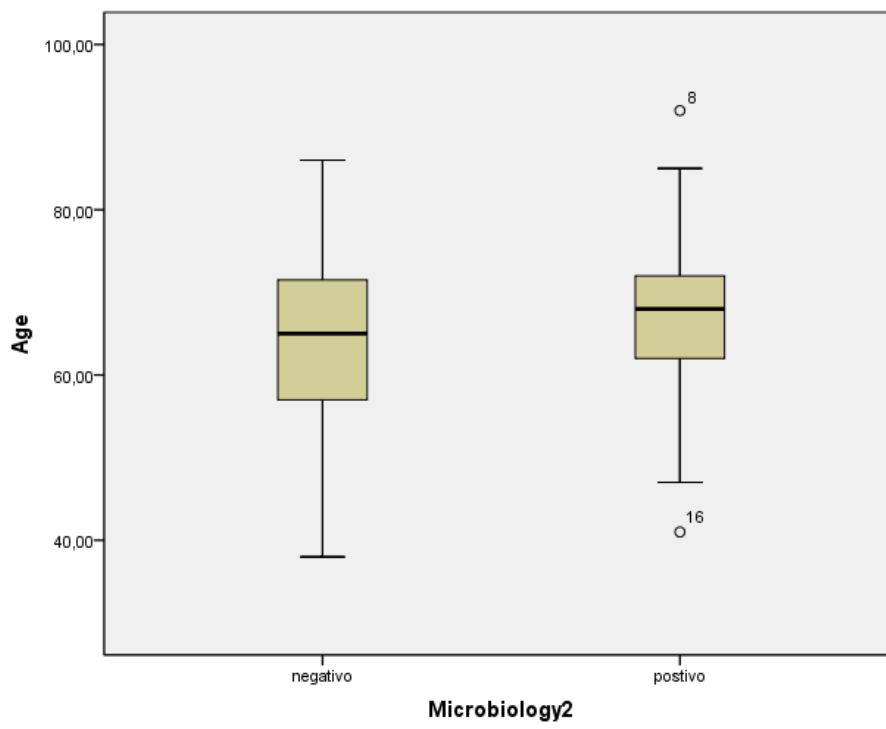
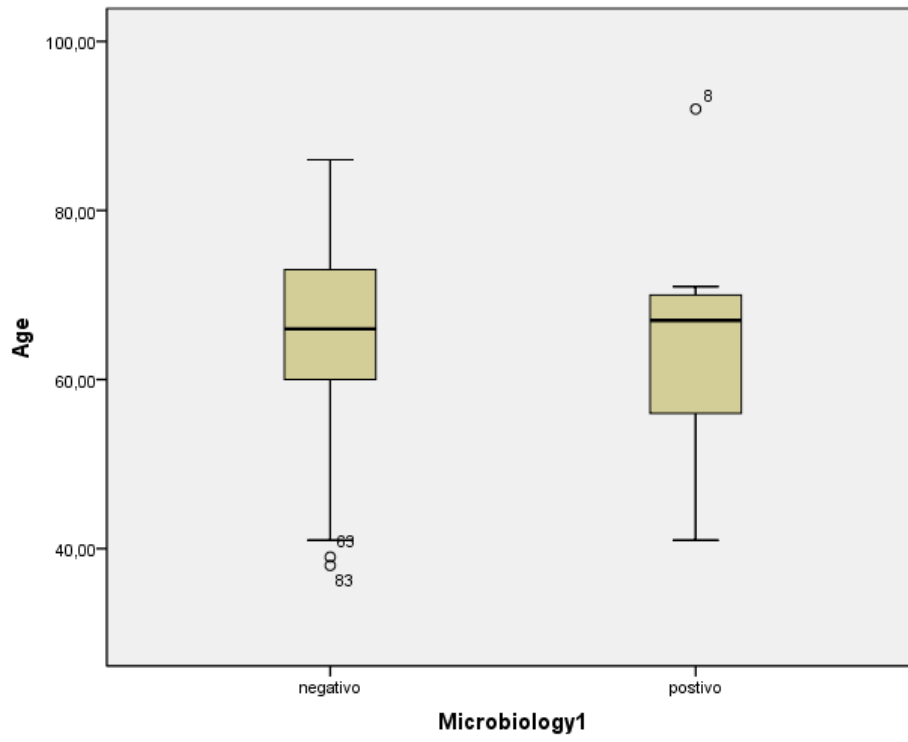
La probabilidad de tener un cultivo positivo en la muestra 2 , cuando la primera fue positiva fue del 100%. La posibilidad de tener una muestra positiva en la muestra 3 , cuando la 2 fue positiva fue del 79%, es decir, sólo en 7 casos fue la muestra 3 negativa, siendo la muestra 2 positiva.

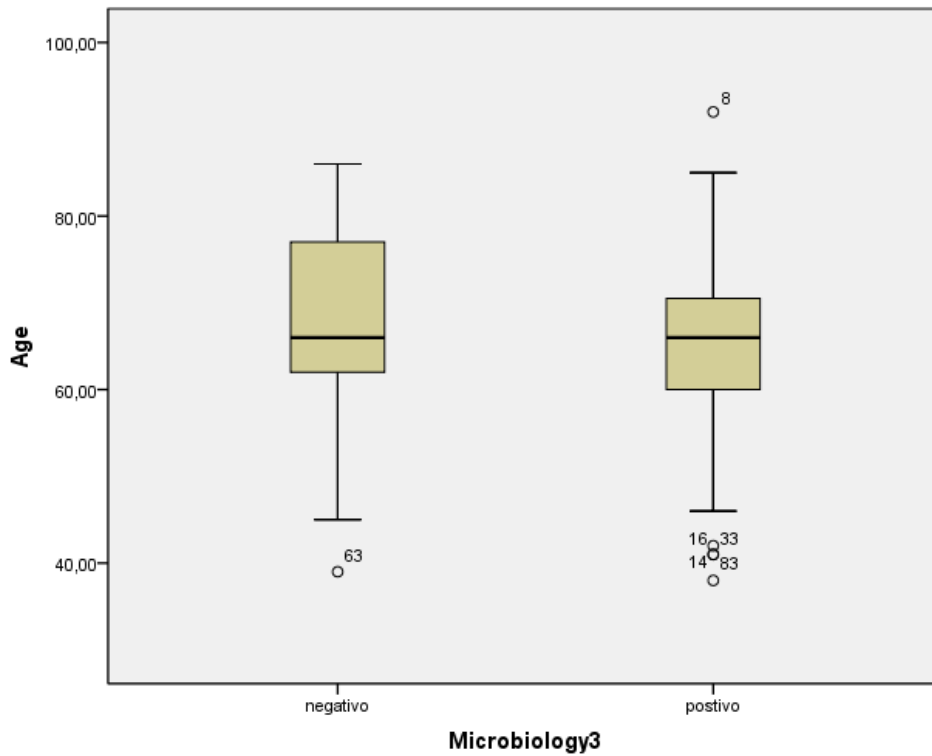
En 33 pacientes, lo que corresponde a un 56% del total de pacientes en los que aisló algún microorganismo en el estudio, sólo fue positiva la muestra 3, no encontrándose ningún microorganismo en las muestras 1 ni 2.

Una vez que hemos descrito los resultados sobre el análisis microbiológico de las diferentes muestras, nos disponemos ahora a presentar los resultados de la relación de la aparición de los microorganismos en cada muestra, con las distintas variables descritas previamente, en busca de la posible relación entre ellas.

#### Edad:

Se realizó el estudio el análisis de la T de Student de comparación de las medias para las tres muestras.(Figura 14).





**Figura 14. Relación edad con la positividad de las muestras. (Diagrama de cajas).**

No se apreciaron diferencias ES para ninguna de las tres muestras en relación con la edad. (P=0,245, P=-1,393 y P=0,889 respectivamente)

Género

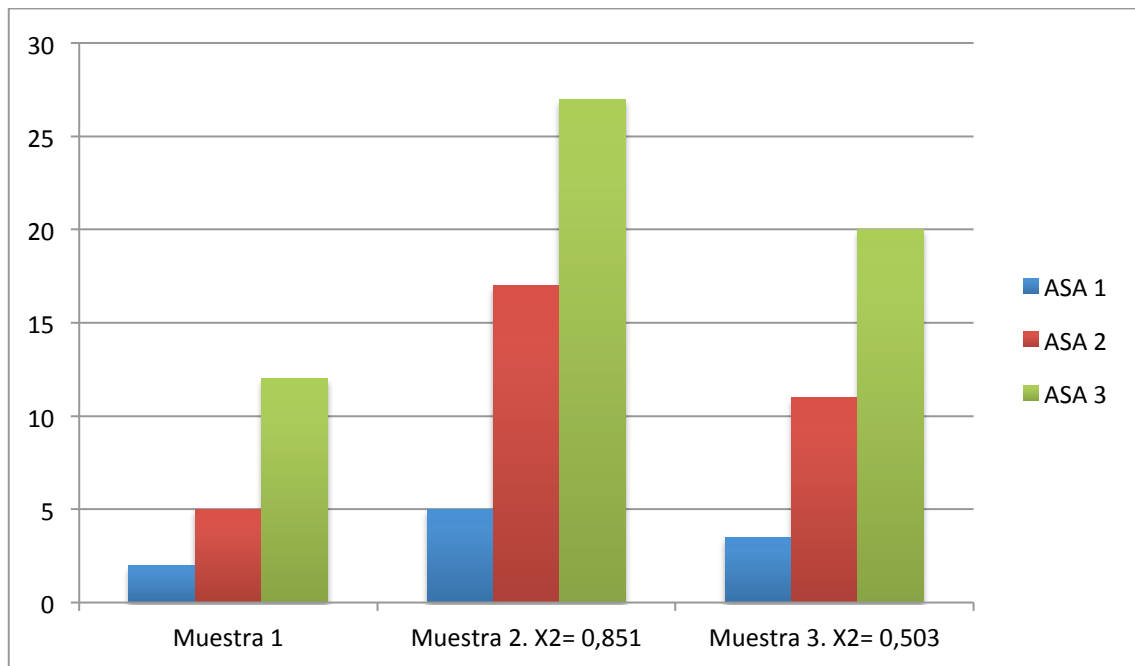
Se utilizó el análisis de la Chi-cuadrado ( $X^2$ ) para estudio de variables categóricas, observando que no existe relación ES entre ellas en ninguna de las 3 tomas. **(Tabla 10).**

	Significación
Muestra 1	0,167
Muestra 2	0,776
Muestra 3	0,178

**Tabla 10. Relación del género con la positividad de la muestra.**

ASA:

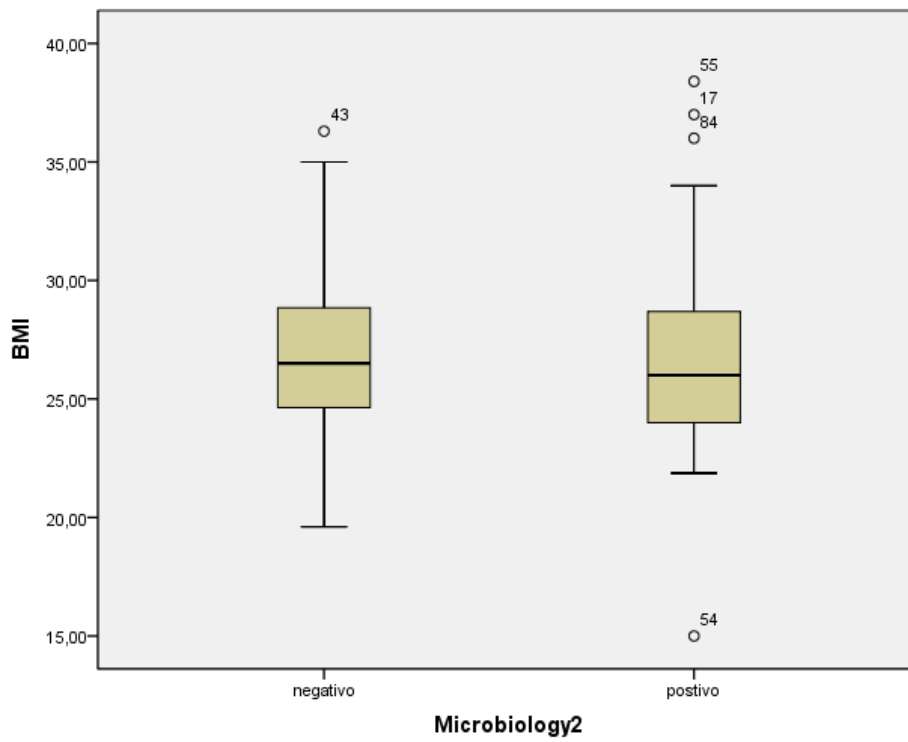
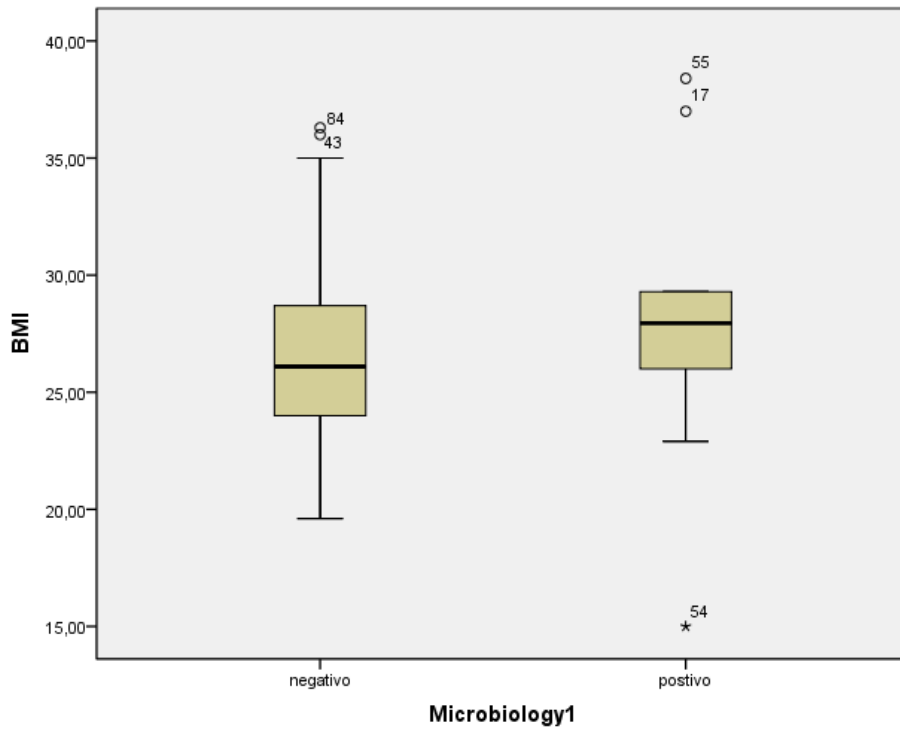
El análisis de la  $X^2$  no demostró diferencias ES entre el riesgo de obtener un análisis positivo en ninguna de las tres muestras con respecto a la clasificación ASA.



**Figura 15. Distribución del ASA en las tres muestras y significación estadística.**

***IMC:***

Se utilizó el análisis de la T de Student, no apreciando diferencias ES entre el riesgo de aislar microorganismos en ninguna de las tres muestras y el índice de masa corporal. **(Figura 16) (Tabla 11)**



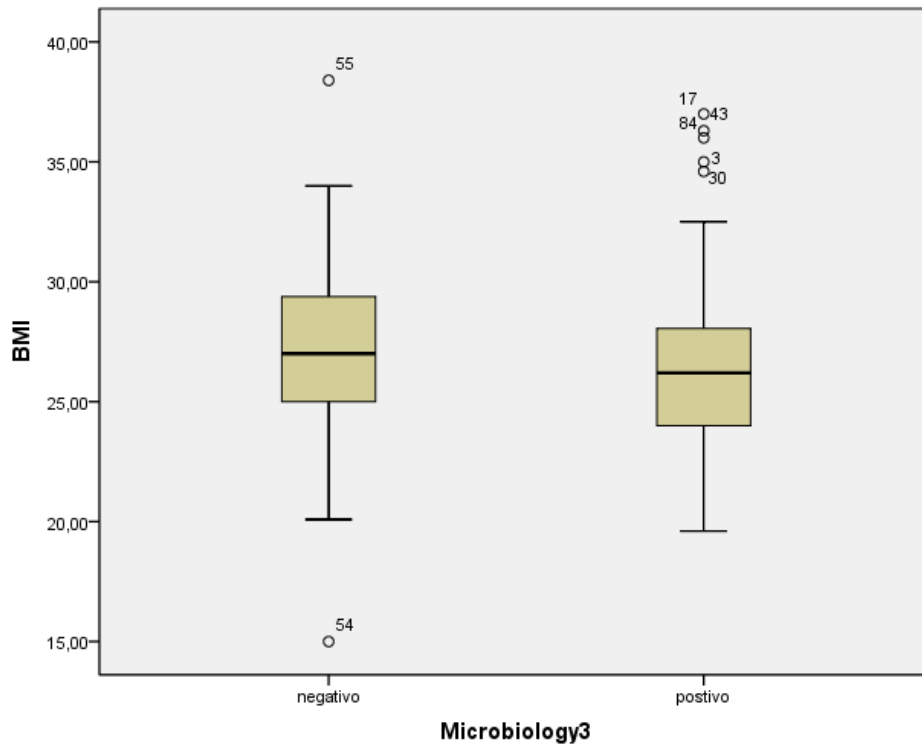


Figura 16. Relación del IMC con la positividad de las muestras. (Diagrama de cajas).

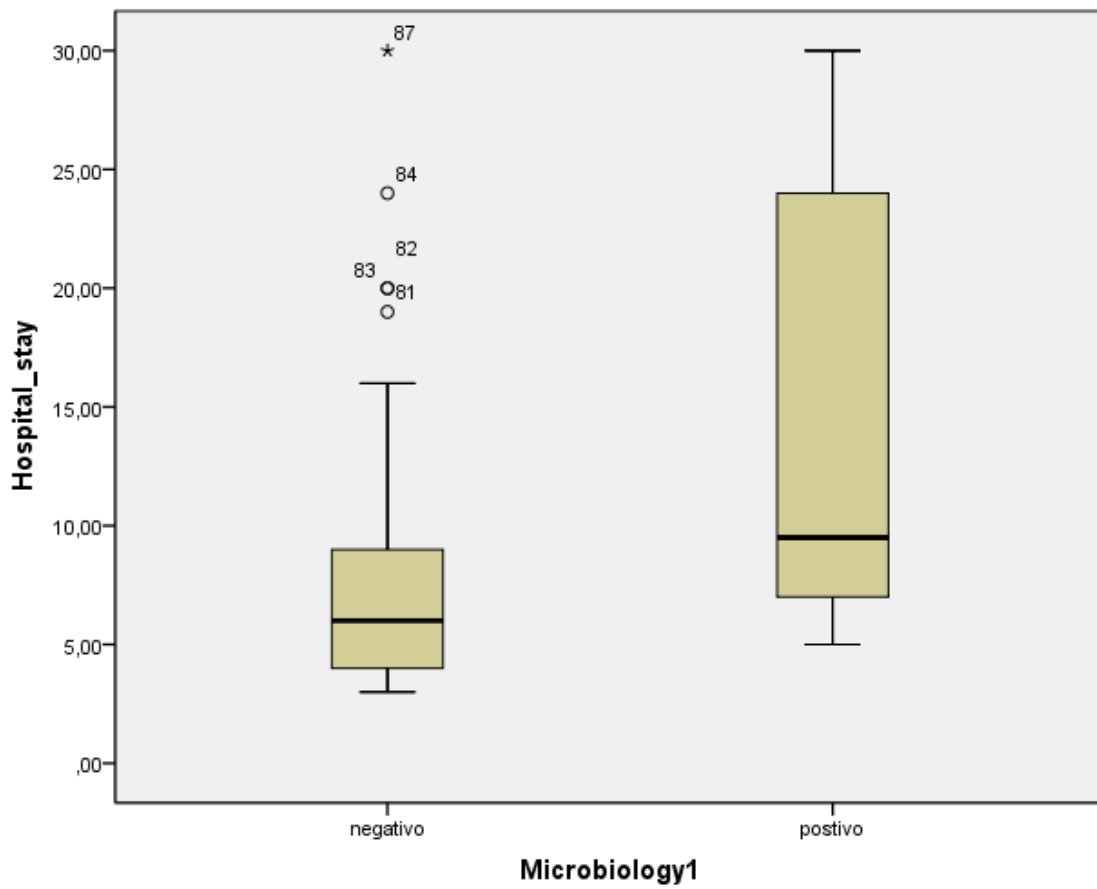
	Significación
Muestra 1	0,295
Muestra 2	0,803
Muestra 3	0,570

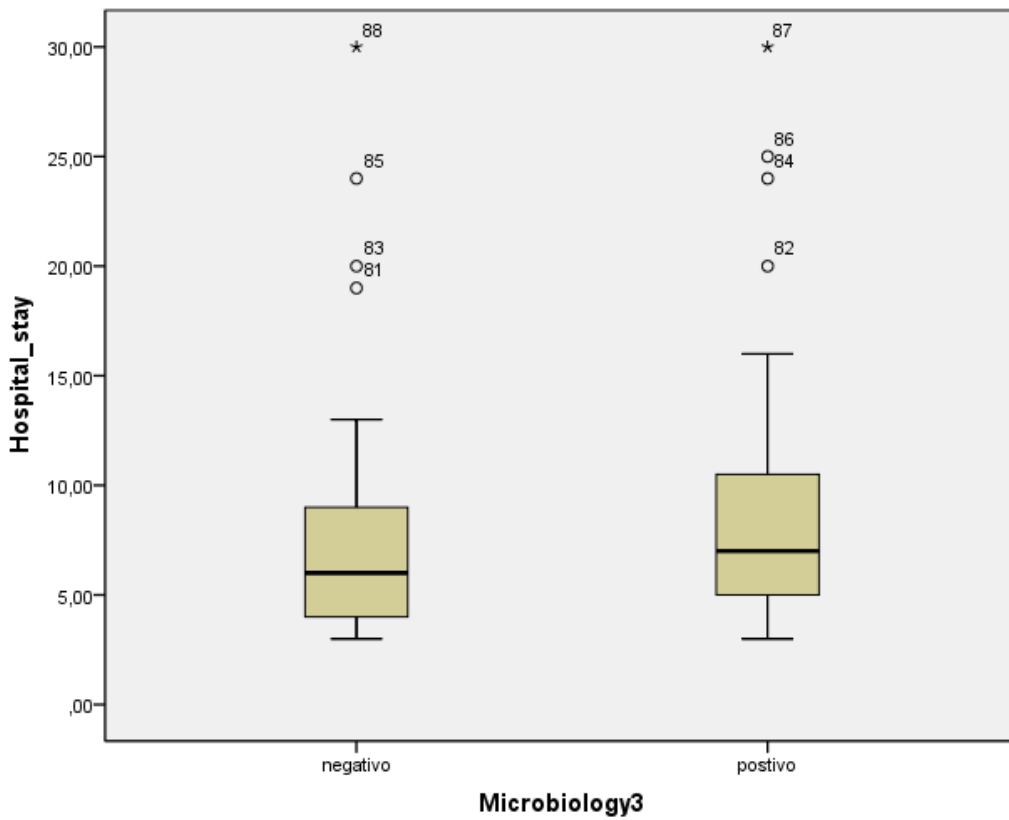
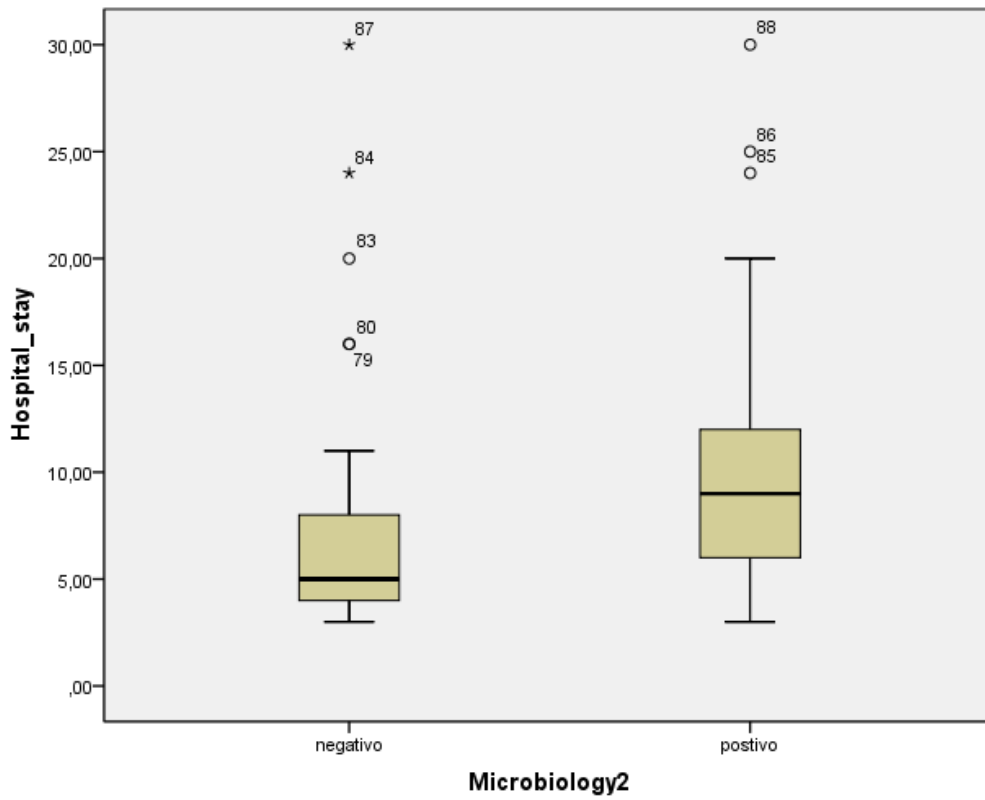
Tabla 11. Relación del IMC con la positividad de la muestra.



Estancia postoperatoria

Se utilizó la prueba de Mann Whitney para análisis de contraste no paramétrico, al no presentar una distribución normal, obteniendo resultados ES entre la estancia postoperatoria y la probabilidad de encontrar una muestra positiva en las tomas 1 y 2 (antes de la disección quirúrgica y después de la disección quirúrgica). **(Figura 17) (Tabla 12)**





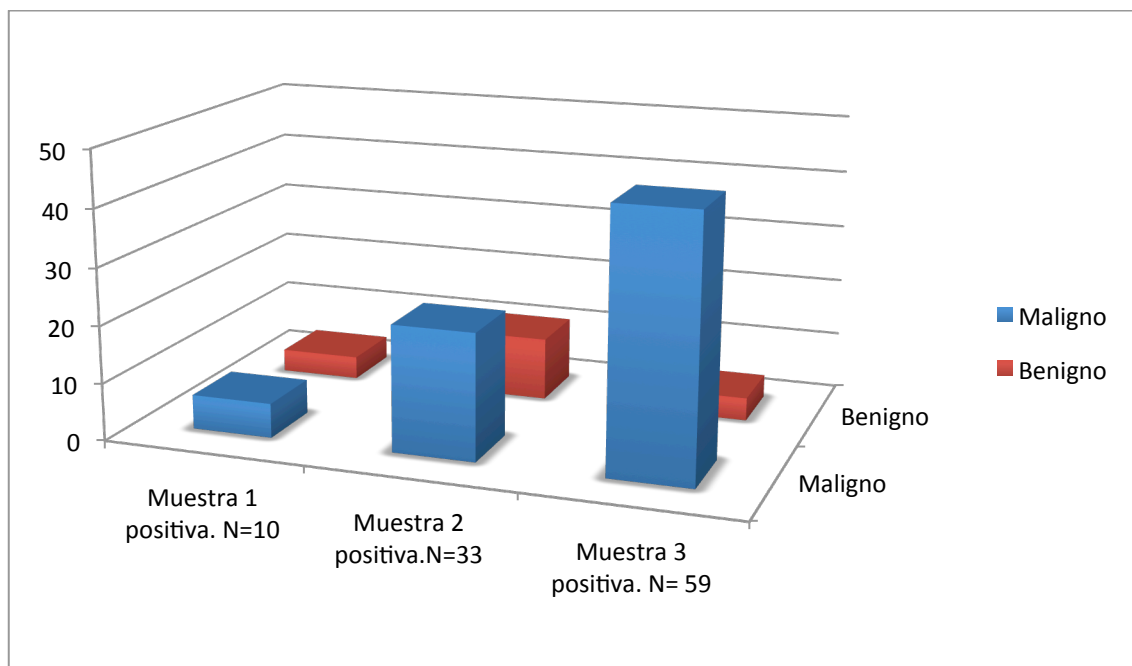
**Figura 17.**Relación de la estancia operatoria con la positividad de las muestras. (Diagrama de cajas).

	Significación
Muestra 1	0,014
Muestra 2	<0,001
Muestra 3	0,559

**Tabla 12. Relación de la estancia postoperatoria con la positividad de la muestra.**

Malignidad

Se utilizó el análisis de la  $\chi^2$  o corrección de Fisher, por tratarse ésta de una variable dicotómica y ser una muestra pequeña. Se apreció una diferencia ES entre la malignidad de la lesión y el aislamiento de microorganismos en la segunda muestra ( la recogida tras la disección y movilización de la pieza) así como una mayor incidencia de muestras positivas en la primera y tercera muestra en los casos de patología neoplásica aunque sin alcanzar significación. Valor de la  $\chi^2$  0,213; 0,038 y 0,487 respectivamente. **(Figura 18).**



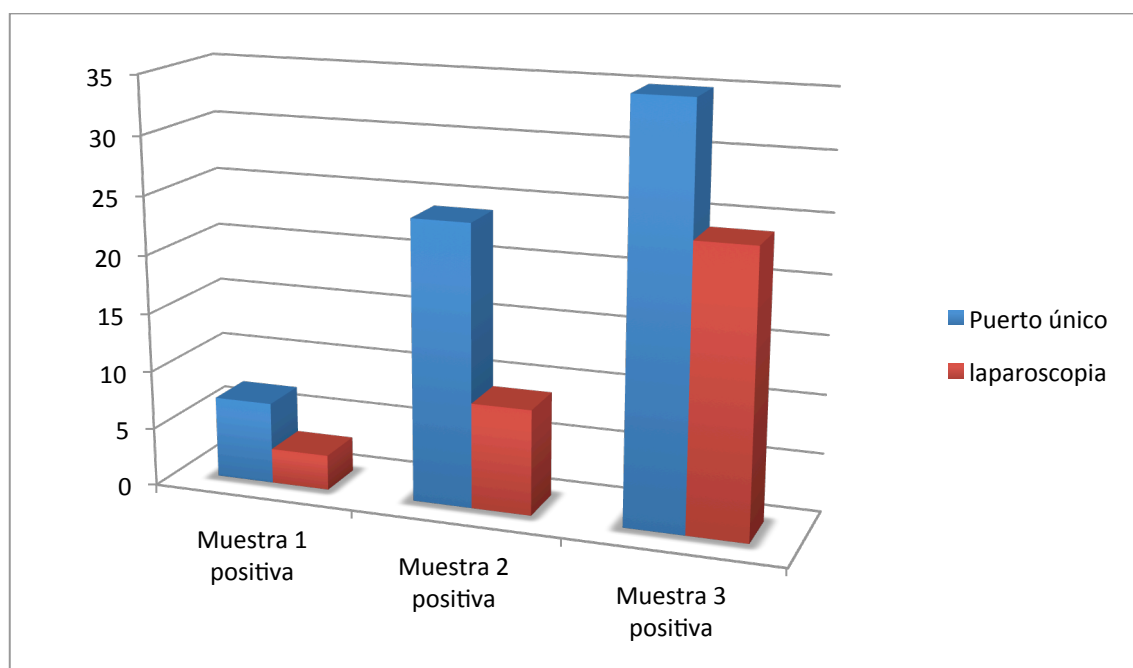
**Figura 18. Relación entre malignidad de la lesión y cultivo positivo de la muestra.**

### Procedimiento quirúrgico

Se realizó el análisis de la  $X^2$  entre la positividad del cultivo de las tres muestras y el procedimiento quirúrgico empleado, ya agrupado en hemicolectomía derecha, hemicolectomía izquierda y resección anterior de recto como se describió previamente, no encontrando diferencias ES para ninguna de ellas. Valores de la  $X^2$  0,755 Y 0,732 para las muestras 2y3 respectivamente ( a la muestra 1 no se le realizó por el escaso número de muestras positivas)

### Abordaje:

Se utilizó el análisis de la  $X^2$  para relacionar la positividad del cultivo de las tres muestras con el tipo de abordaje, ya fuera PU o LC. **(Figura 19)**



**Figura 19. Relación del tipo de abordaje con la positividad de la muestra.**

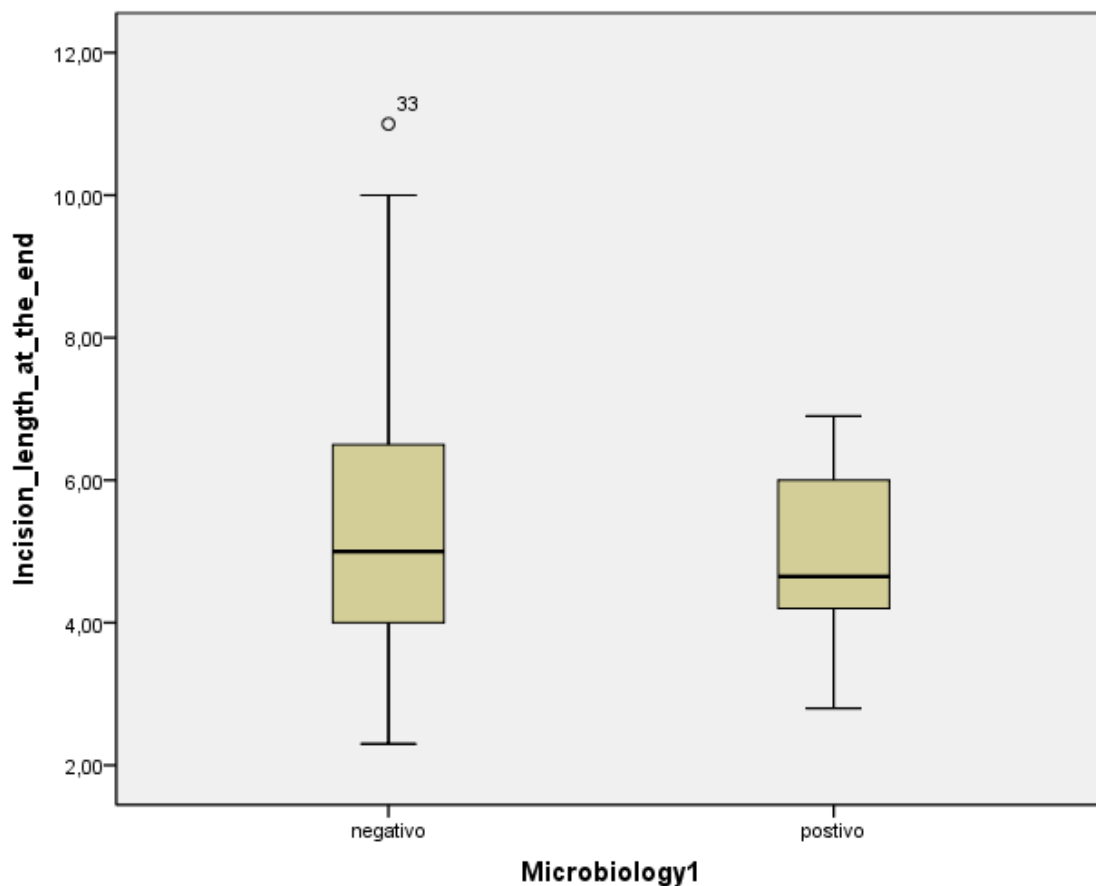
En la tabla 13 se detalla el valor de la  $X^2$  demostrando una diferencia ES a favor del PU en la segunda muestra ( mayor probabilidad de encontrar microorganismos en el cultivo en los casos de PU), no así en las muestras 1 y 3. **( Tabla 13)**

	Significación
Muestra 1	0,502
Muestra 2	0,013
Muestra 3	0,327

**Tabla 13. Relación estadística entre el tipo de abordaje y la positividad de la muestra.**

Tamaño de la incisión

Para el análisis de la relación de la aparición de cultivo positivo en alguna de las tres muestras, en relación con el tamaño de la incisión de extracción de la pieza a través de minilaparotomía, se utilizó la prueba de U de Mann Whitney al no tratarse de una distribución normal de la muestra, no encontrándose diferencias ES para ninguna de las tres muestras ( valor 0,468; 0,516 y 0,510 respectivamente.) ( **Figura 20**).



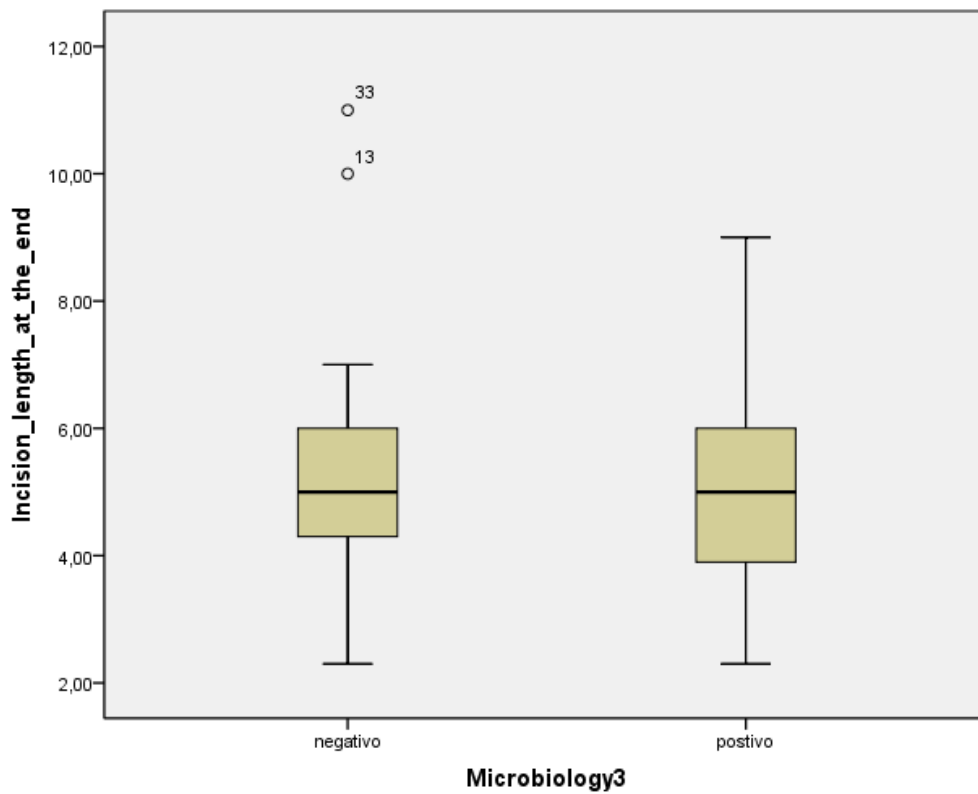
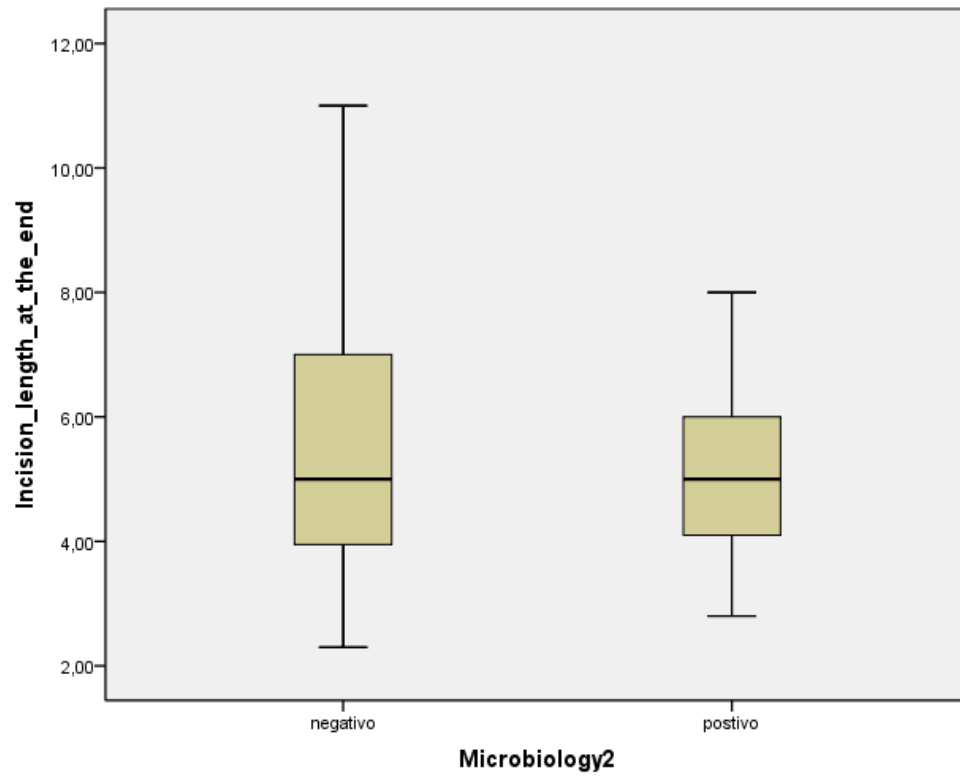


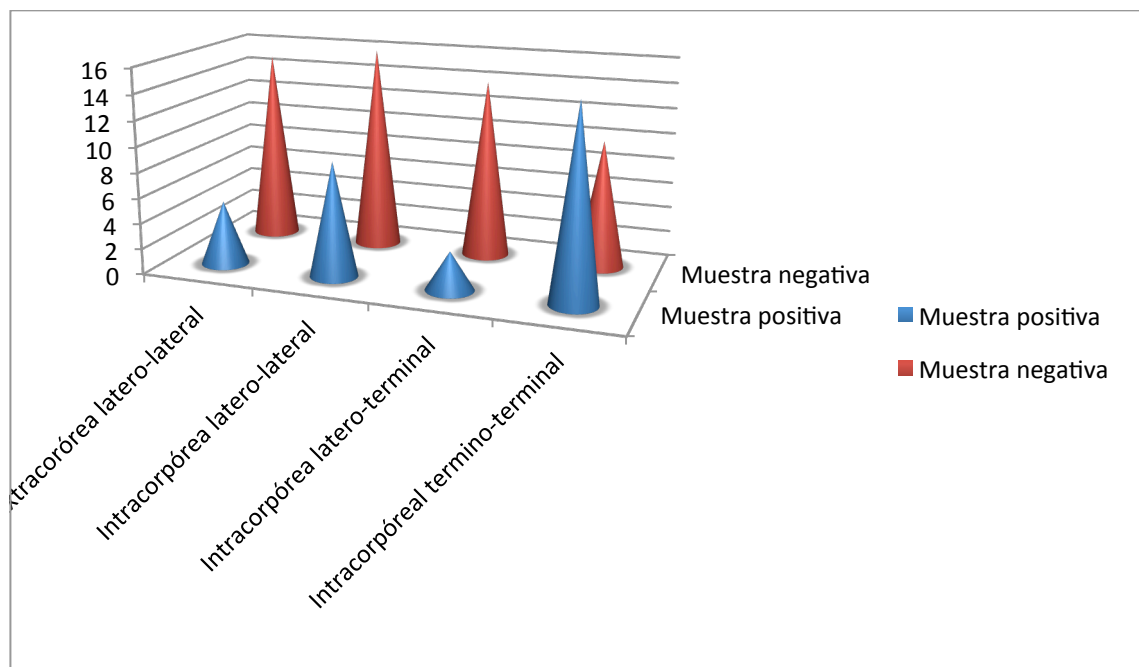
Figura 20. Relación entre el tamaño de la incisión y la positividad de la muestra (diagrama de cajas).

## Anastomosis

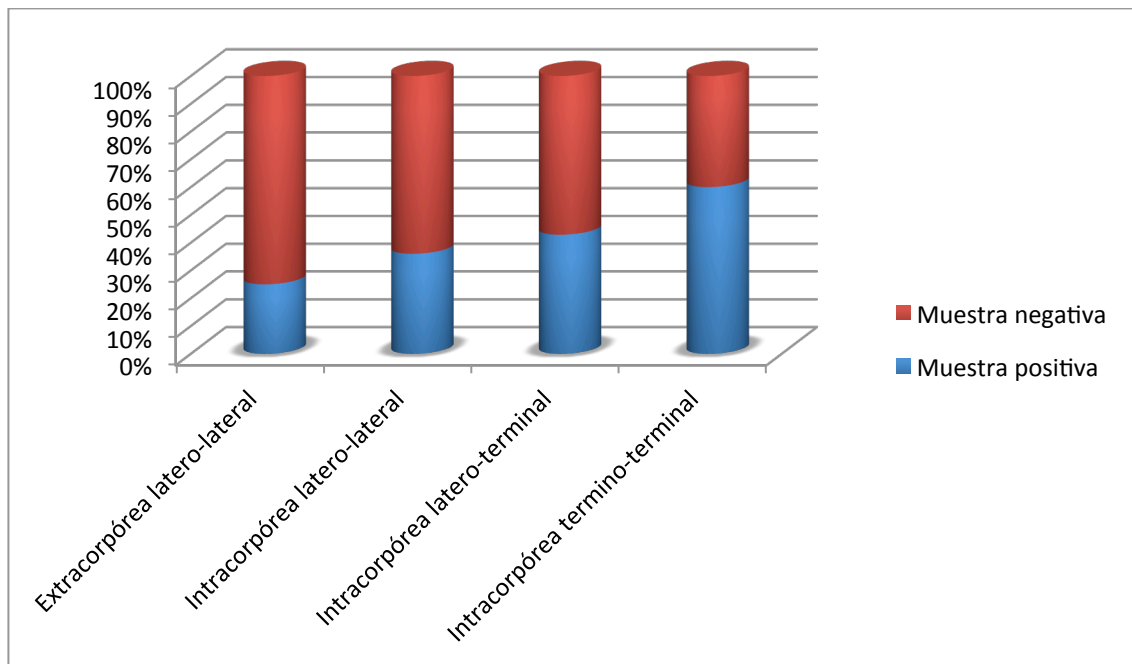
Utilizamos el análisis de la  $X^2$  para establecer la relación entre la positividad de la muestra con respecto al tipo de anastomosis empleada.

Se aprecia una relación ES entre el tipo de anastomosis y el riesgo de encontrar microorganismos en la segunda muestra ( $p=0,022$ ), no así en la muestra 1 ni en la 3 ( $p=0,945$ ).

Analizamos pormenorizadamente los resultados obtenidos en la segunda muestra tanto en número global (**figura 21**) como porcentualmente (**Figura 22**), apreciando claramente un aumento del porcentaje de muestras positivas en esta segunda toma en todos los casos de anastomosis intracorpórea frente a las anastomosis extracorpóreas, siendo este aumento más significativo en las intervenciones de colon izquierdo y recto, ya que existe mayor porcentaje de muestras positivas en las anastomosis intracorpóreas termino-terminales o tipo Knight-Griffen, frente a la anastomosis latero-terminales o de tipo Baker.



**Figura 21. Relación del tipo de anastomosis con la positividad en la segunda muestra.**



**Figura 22. Relación porcentual del tipo de anastomosis con la positividad en la segunda muestra.**

#### Complicaciones de la herida a corto plazo

Se utilizó el prueba de la  $X^2$  para analizar la relación entre las complicaciones a corto plazo de la herida quirúrgica( infección de herida que presentaron un total de 8 pacientes, así como 2 seromas que no requirieron ninguna actuación), con respecto a la positividad de las muestras de microbiología, sin que se apreciaran diferencias ES entre los distintos grupos. Valor de la  $X^2$  1,000; 0,309 y 1,000 para las muestras 1,2 y 3 respectivamente.

#### Complicaciones de la herida a largo plazo

De igual manera se analizó mediante la prueba de la  $X^2$  la relación entre las complicaciones a largo plazo de la herida (3 hernias incisionales umbilicales) con las muestras positivas, sin hallar ninguna relación ES. Valores  $p=1,000$ ;  $p=1,000$  y  $p=0,596$  respectivamente



### Dehiscencia anastomótica

El análisis de la  $X^2$  de la relación entre la existencia de dehiscencia anastomótica (10 casos) y la positividad de alguna de las muestras no mostró diferencias ES para ninguna de ellas.  $P=0,275$ ;  $p=0,739$  y  $p=0,291$  para las muestras 1,2 y 3 respectivamente.

Al analizar por subgrupos, la posibilidad de presentar una dehiscencia anastomótica en los pacientes intervenidos por PU Y LC, encontramos que se produjeron 7 casos en el grupo de PU (49 casos) y 3 en LC (39 casos). Al realizar el análisis estadístico mediante la prueba de la  $X^2$  no se apreció significación estadística ( $P=0,502$ ).

También se apreciaron diferencias entre la aparición de dehiscencias entre la patología neoplásica (9 casos de 69) y benigna del colon (1 dehiscencia de 19), sin embargo, tampoco en este caso se encontró significación estadística ( $X^2$  Valor de  $P=0,683$ )

### Número de ganglios totales y número de ganglios totales afectados totales positivos para tumor. Estadío ganglionar.

Estas dos variables sólo se analizaron para los 69 pacientes intervenidos por enfermedad neoplásica, pues se trata de un dato que no se analiza en casos de enfermedad benigna

Se utilizó el análisis de la U de Mann Whitney por tratarse de una distribución no normal, y por tratarse de una muestra pequeña.

No se encontraron diferencias ES entre la positividad de las muestras de microbiología en ninguna de las tres tomas y su relación con el número de ganglios totales, ni el número total de ganglios infiltrados por tumor. **(Tabla 14 y 15).**

	Significación
Muestra 1	0,171
Muestra 2	0,246
Muestra 3	0,117

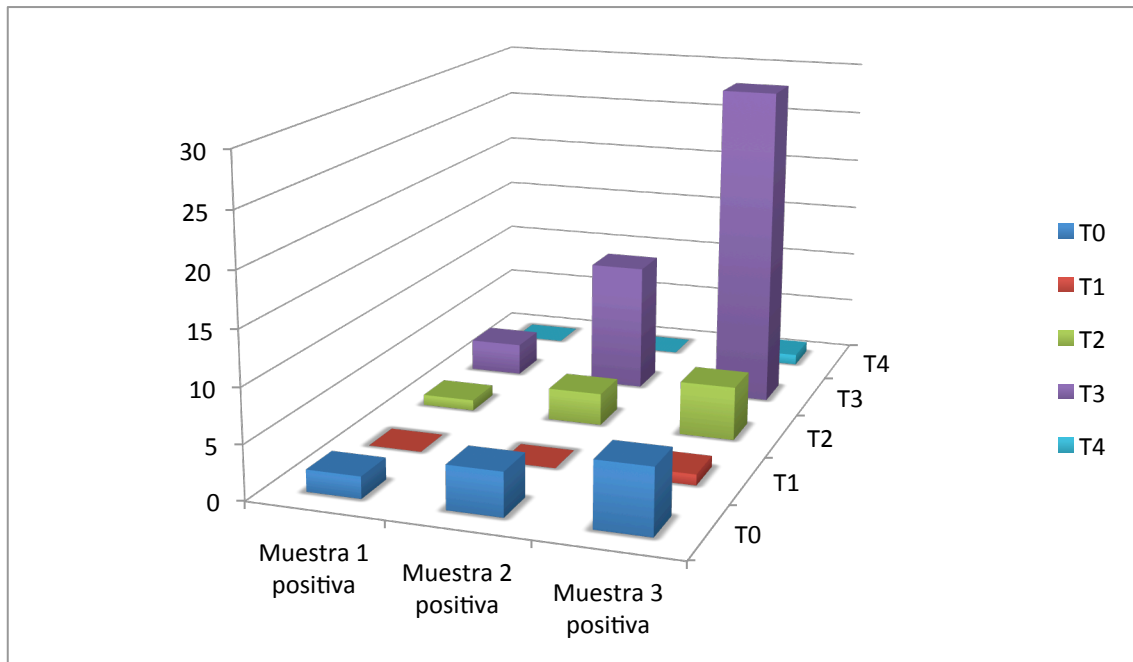
**Tabla 14. Relación entre los ganglios totales aislados y la positividad de las muestras.**

	Significación
Muestra 1	0,433
Muestra 2	0,116
Muestra 3	0,542

**Tabla 15. Relación entre el número de ganglios infiltrados y la positividad de las muestras.**

Estadío T

De la misma manera que ocurrió en el análisis de los ganglios linfáticos, sólo se analizaron en los 69 casos de enfermedad oncológica presentando la siguiente distribución, lo cual solo pone de manifiesto la mayor frecuencia de tumores estadío T3 en la serie, así como la mayor frecuencia de muestras positivas en la tercera muestra, sin que exista ningún tipo de relación estadística entre ambos factores. **(Figura 23).**



**Figura 23. Relación entre estadío T y positividad de las muestras.**

### **5.3 Análisis citológico de las muestras. Variable de análisis principal.**

Se tomó muestra para citología en todos los pacientes que fueron intervenidos con el diagnóstico preoperatorio de patología neoplásica o premaligna. No se aislaron células tumorales en ninguna de las tres tomas de los 69 pacientes intervenidos por causa oncológica. Únicamente fueron visibles en la tinción de la citología un caso con presencia de células atípicas en la muestra correspondiente a un paciente intervenido por Adenocarcinoma de colon derecho mediante hemicolectomía derecha a través de PU con anastomosis intracorpórea latero-lateral.

Se trató de un caso de Adenocarcinoma de colon estadio T3,N0, y no se detectaron complicaciones asociadas a este caso.



**Capítulo 6**  
**DISCUSIÓN**



## Capítulo 6. Discusión

**“I have failed over and over and over again in my life and that’s why I succeed”**

**Michael Jordan**

La experiencia previa de nuestro grupo de trabajo con respecto a la aparición de microorganismos y células tumorales en las bolsas de extracción de piezas quirúrgicas, nos hizo plantearnos si éstas células podrían haberse desprendido durante las maniobras de extracción a través de la minilaparotomía realizada en la Cirugía mínimamente invasiva de la patología colorrectal.

Puesto que en los estudios previos, solamente se analizaron las muestras obtenidas en la bolsa de extracción, se nos planteó la duda de si estos microorganismos y células tumorales realmente se habían desprendido tras las maniobras de extracción de la pieza, o bien podrían estar ya presentes en la cavidad abdominal previo a la intervención quirúrgica, o bien podrían haberse producido tras las maniobras necesarias en la manipulación y disección de la pieza quirúrgica.

Existen en la literatura, algunos trabajos que analizan la presencia de microorganismos en la cavidad abdominal y su posible relación con la aparición de complicaciones en el postoperatorio, así como también se ha estudiado la relación que puede tener el acto quirúrgico con la translocación bacteriana y la alteración de la barrera intestinal, sin embargo, no existen precedentes que pretendan analizar la posible relación que pueda tener las maniobras de extracción de la pieza quirúrgica con respecto al riesgo de desprendimiento de microorganismos o células tumorales, ni la posible necesidad de usar una bolsa de extracción de espécimen de forma sistemática en la Cirugía mínimamente invasiva colorrectal, y no seguir únicamente la tradicional recomendación de utilizar un protector de pared abdominal.

Dado que no existen precedentes en la bibliografía con respecto a este aspecto, decidimos realizar este estudio multicéntrico prospectivo, analizando la presencia de células tumorales y microorganismos en las bolsas de extracción de piezas quirúrgicas en la cirugía mínimamente invasiva de la patología colorrectal, intentando establecer si esta presencia se debía únicamente a las maniobras de extracción por las mini-laparotomías de asistencia reducidas, o tenían relación con la presencia de estas células y bacterias previa a comenzar la cirugía, o bien, si se habían desprendido durante las maniobras de disección del colon o del recto.

Para ello, añadimos la novedad de analizar las muestras de microbiología y citología obtenidas de la cavidad abdominal antes y después de las maniobras de disección quirúrgica, analizando, como también se hizo en el estudio previo, las muestras obtenidas de la bolsa de extracción de pieza quirúrgica, para intentar establecer en qué momento, o qué situaciones pueden favorecer el desprendimiento y la aparición de microorganismos y células tumorales en la cirugía colorrectal mínimamente invasiva.

Se pretende así esclarecer las razones por las que en algunos pacientes puede aparecer una recidiva local o una carcinomatosis peritoneal, incluso cuando por la naturaleza o bajo estadio tumoral esta situación no estaría justificada. También pretendíamos analizar si la aparición de ISQ órgano-cavitarias no asociadas a fugas de la anastomosis podrían deberse al desprendimiento de microorganismos durante las maniobras de extracción de la pieza quirúrgica, aún cuando no se hubiera detectado ningún evento adverso intraoperatorio, y tras haber seguido escrupulosamente las medidas de asepsia y protección frente a la infección.

### 6.1 Microbiota del colon.

La microflora del colon es muy compleja, estando compuesta por más de 400 especies, la gran mayoría de las cuales son anaerobias. Los géneros más frecuentes son Bacteroides, Bifidobacterium, Eubacterium y Clostridium.<sup>86,87,88</sup>

Chylak et al<sup>89</sup> comparan una muestra tomada de la cavidad peritoneal durante la intervención quirúrgica en pacientes con cirugía programada por tumores de colon y recto con los resultados de muestras obtenidas de líquido del drenaje. Es su estudio se aprecia que los microorganismos que se aíslan de forma más prevalente en la cavidad peritoneal fueron aerobios como enterococos y enterobacterias ( E-Coli, Pseudomonas y Acinetobacter) y anaerobios, principalmente Bacteroides y Clostridium. Sin embargo esta proporción se ve alterada en los cultivos del líquido del drenaje, sobre todo a medida que pasan los días, disminuyendo el porcentaje de anaerobios y aumentando los aerobios, incluidos los Staphylococos coagulasa negativos, Pseudomona y Candida, lo cual podría deberse a la aparición de infección nosocomial y a la selección de microorganismos tras la profilaxis antibiótica.

Los microorganismos obtenidos en las muestras de cultivo de nuestro estudio son en general consistentes con respecto a lo esperable por la flora del colon, con un claro predominio de enterobacterias (sobre todo E-Coli y Pseudomonas, Streptococos) y anaerobios (principalmente del género bacteroides). Si analizamos pormenorizadamente los resultados de las tres muestras, podemos comprobar un predominio claro en las tres muestras de E-Coli (70%,48,5% Y 44% respectivamente) y de infección polimicrobiana ( 40%,54,5% y 37,28% respectivamente).

Esta disminución en la proporción de E-Coli, puede deberse a la aparición progresiva de otros microorganismos a medida que va aumentando la positividad del cultivo en las muestra 2 y 3.

Como ya comentamos en el apartado de resultados, cuando la muestra 2 es positiva, la probabilidad de obtener una muestra positiva en la muestra 3 es del 79%. Es decir, que únicamente en 7 casos la positividad de la muestra 2 no se conformó en la muestra 3. **(Tabla 16)**



Paciente	Muestra 2	Muestra 3
52	E-coli	X
53	Enterococcus Cloacae	X
54	E-Coli	X
55	Enterococcus Faecium Flora mixta	X
69	E-Coli	X
78	Clostridium Enterococcus	X
87	Prevotella Denticola	X

**Tabla 16. Casos con segunda muestra positiva y tercera muestra negativa.**

La explicación a este fenómeno podría radicar, bien en que dicho microorganismo se encontrara en escasa cantidad, bien a un defecto en la toma de la tercera muestra.

La mayor cantidad y diversidad de microorganismos se aislaron en la tercera muestra. El análisis pormenorizado de dicha muestra pone de manifiesto la aparición de algunos microorganismos menos frecuentes en la flora del colon. Así se aisló *Klebsiella Pneumoniae* en un caso, *Morganella Morgagni* en dos casos, *Serratia Marcescens* en tres ocasiones y *Citrobacter Koserii* en 2 casos, así como un caso de *Staphylococcus Aureus* y un caso de *Candida*.

Tanto *Klebsiella Pneumoniae* como *Morganella Morgagni*, *Serratia Marcescens*, *Citrobacter Koserii*, pertenecen a la familia de las enterobacterias ( como E-Coli) y forman parte de la microbiota del colon aunque en el caso de estos microorganismos sea de forma escasa. También los cocos gram positivos como *staphylococcus Aureus*, como también levaduras como *Candida* pueden formar parte de la microbiota transitoria del colon, por lo que la aparición en el cultivo de la tercera muestra podría ser esperable.<sup>87</sup>

En un caso se encontraron polimorfonucleares en la tercera muestra (Paciente 42). Si bien no se aisló ningún microorganismo en concreto, puede plantearse la posibilidad de que exista una infección por microorganismos de crecimiento lento, que requieran medios especiales para su desarrollo, o a que se encuentren en pequeña cantidad. El diagnóstico diferencial sería con la presencia de una inflamación crónica, pero en este caso se trató de una paciente con riesgo ASA 2 sin antecedentes médicos ni quirúrgicos de interés, que fue intervenida con el diagnóstico de adenocarcinoma de colon (T3,N1) y a la que se le realizó una hemicolectomía derecha laparoscópica, sin incidencias ni intra, ni postoperatorias. Por este motivo, decidimos considerar esta muestra positiva, como indicio de la presencia de microorganismos en la misma.

## 6.2 Aislamiento de microorganismos en las muestras de cultivo.

El análisis de las muestras de nuestro estudio demuestra que existe un claro incremento en la positividad de las muestras entre la primera muestra (10 casos, 11,36 % de los pacientes del estudio), en la que no se ha realizado ninguna maniobra excepto la creación de la cámara de neumoperitoneo, y las muestras 2 y 3

En la segunda muestra, la que corresponde a la obtenida tras las maniobras de movilización y sección del colon, existe un aumento de los casos positivos hasta 33 casos ( 37,5% de los pacientes del estudio), siendo este incremento ES.

En la tercera muestra de cultivo, es decir, en la obtenida del líquido de la bolsa de extracción del espécimen, se aislaron un total de 59 casos positivos , es decir un 67 % del total de los pacientes. Siendo este incremento también ES.

Esto viene a reforzar nuestra hipótesis de trabajo, por la que las maniobras de extracción a través la minilaparotomía, estaría en relación con una mayor posibilidad de depósito y diseminación de los microorganismos, los cuales podrían depositarse en la cavidad abdominal en caso de no utilizarse una bolsa de extracción. Además, en 33 casos ( es decir el 56% del total de muestras positivas) la única muestra que fue positiva fue la tercera, lo que parece reafirmar dicha hipótesis.

Además, si analizamos el hecho de que a medida que aumenta la positividad en las muestras 2 y 3, se produce un cambio hacia una mayor diversidad de microorganismos encontrados en las muestras, podemos plantear que la manipulación del espécimen, así como las maniobras de extracción a través de la minilaparotomía del mismo, pueden favorecer el desprendimiento de nuevos microorganismos con respecto a los que se hallan en la cavidad peritoneal.

Si analizamos pormenorizadamente los factores asociados con la posibilidad de encontrar una muestra positiva encontramos:

- 6.2.1 Factores asociados a el aislamiento de microorganismos en la segunda muestra.

- Tipo de abordaje: En nuestros resultados apreciamos una relación ES entre el abordaje a través de PU y la positividad en la segunda muestra. Pensamos que una probable explicación a esta relación podría radicar en el hecho de que en el abordaje por PU, son necesarias mayores maniobras de tracción para lograr la movilización de la pieza, así como mantener posturas más extremas y durante mayor tiempo quirúrgico que en la laparoscopia convencional (LC).

- Malignidad del espécimen: Existe una asociación ES entre el diagnóstico de malignidad de la pieza y el aislamiento de microorganismos en esta muestra. La explicación a esta asociación es más compleja, aunque, al igual que en el caso anterior, podría deberse a que las maniobras de disección y movilización para lograr el vaciamiento ganglionar y el margen de resección oncológicamente adecuado, podrían ser más pronunciadas y durante más tiempo, lo que daría lugar a una mayor probabilidad de aparición de muestra positiva tras dichas maniobras.

- Estancia postoperatoria: Se apreció una relación ES entre la estancia postoperatoria, y el riesgo de encontrar una muestra positiva en las tomas 1 y 2. La causa de esta asociación no está clara,

aunque es posible que dicha asociación pudiera estar fundamentada en la relación que pudiera tener el tamaño tumoral, presencia de estenosis o microperforación asociada al cuadro, así como el tiempo quirúrgico empleado en la resección. Estos podrían, por tanto, ser casos más complejos, por lo que podría aquí plantearse el uso de una bolsa de extracción, pues existe mayor posibilidad de encontrar microorganismos. Desafortunadamente estas variables no fueron recogidas para el estudio, por lo que no podemos establecer ninguna conclusión definitiva a este respecto.

- Tipo de anastomosis: También es interesante la relación que se establece entre la presencia de microorganismos en la segunda muestra y el tipo de anastomosis, existiendo una relación ES entre la realización de una anastomosis intracorpórea frente a la anastomosis extracorpórea. Esto puede deberse a que claramente existe un mayor riesgo de vertido de microorganismos en los casos en que se realiza una anastomosis intracorpórea, pues al realizarla extracorpórea, este vertido no quedaría en la cavidad. Es también interesante resaltar que esta relación está especialmente marcada por un fuerte ascenso de la positividad en los casos en los que se ha realizado una anastomosis termino-terminal colorrectal ( tipo Knight-Griffen) frente a los casos en los que se ha realizado una anastomosis colorrectal latero-terminal ( tipo Baker).

La explicación a este hecho diferencial entre la anastomosis intra y extracorpórea parece clara cuando analizamos las anastomosis intracorpóreas en la cirugía del colon derecho, ya que para la confección de esta anastomosis intracorpórea es preciso realizar una enterotomía en el íleon y el colon transverso para introducir la GIA, de manera que se podría producir una mayor salida de contenido intraluminal a la cavidad, resultando en un mayor riesgo de aislamiento de microorganismos en la segunda muestra.

Sin embargo, esta teoría no se aplicaría de igual manera a las anastomosis intracorpóreas que se realizan en el colon izquierdo y recto, ya que en todos los casos, y puesto que la unión se va a realizar por vía transanal, la segunda toma se realiza tras la sección del colon en ambos casos, sin realizar por tanto enterotomía, por lo que no cabría esperar grandes diferencias entre la positividad para las muestras en esta segunda toma entre ambos grupos. Por tanto, esta diferencia debe radicar en algún otro factor, siendo por tanto un posible campo para investigar en el futuro.

Por tanto, el abordaje a través de PU, el diagnóstico de malignidad, y el realizar una anastomosis intracorpórea, están claramente relacionados con un aumento ES de la aparición de microorganismos en la cavidad peritoneal, una vez realizada la movilización y disección del tumor.

#### 6.2.2 Factores asociados a el aislamiento de microorganismos en la tercera muestra.

En nuestro estudio, no hemos encontrado ninguna relación ES entre la aparición de microorganismos positivos en la bolsa de extracción con el tipo de abordaje, tamaño de la incisión de extracción, IMC ni localización del tumor, ni otras variables. Especialmente interesante encontramos el hecho de que no se haya encontrado una relación significativa entre el tamaño de la incisión final, y el aislamiento de microorganismos en la muestra de cultivo de la

bolsa, ya que , siguiendo nuestra hipótesis inicial, por la que un aumento de la tracción y la manipulación del espécimen para lograr la extracción por una incisión más pequeña, debería traducirse en una mayor posibilidad de producir vertido de microorganismos asociada a dichas maniobras, por lo que cabría esperar un aumento significativo en el riesgo de encontrar un cultivo positivo en esta tercera toma.

En este sentido, cabe destacar que el tamaño medio de incisión de la laparotomía de extracción de la pieza en los casos de LC fue de 6,37 cm, siendo en los casos de PU de 4,3cm.

Pensamos que el hecho de no haber encontrado una relación ES con respecto a el tamaño d la incisión, puede deberse a que la muestra total pudiera ser pequeña, y también al hecho de que se produjeran algunos casos con valores extremos en cuanto al tamaño de la incisión ( 9,10 y 11 cm) incluyendo el abordaje por PU, que probablemente hayan contribuído a sesgar dicha relación. En cualquier caso no podemos afirmar que exista una relación entre el tamaño de la incisión realizada, ni el tipo de abordaje, ya sea laparoscópico o PU, con la presencia de microorganismos.

### **6.3 Análisis de la Infección del sitio quirúrgico en el estudio**

Los mecanismos implicados en la aparición de la ISQ son múltiples, sin embargo está demostrado que la alteración de la barrera mucosa y del epitelio intestinal pueden originar que la microflora comensal del huésped, que normalmente convive en un provechoso régimen de simbiosis<sup>86</sup>, pueda degenerar y contribuir al desarrollo de diversas complicaciones como pueden ser la aparición de inflamación crónica, alteraciones metabólicas e incluso puede convertirse en un factor favorecedor para la oncogénesis en algunos casos.<sup>90,91</sup>

La barrera mucosa contribuye a prevenir la translocación bacteriana (TB) así como de posibles productos tóxicos hacia el tejido intestinal, al evitar el contacto directo entre el epitelio intestinal y la flora comensal.

Además, la alteración de la barrera epitelial intestinal, que en condiciones normales previene la invasión de la pared intestinal por microorganismos, también puede favorecer en este caso la invasión de esta pared por la flora saprófita.

Por lo tanto, ambos mecanismos, desaparición de la barrera mucosa, y alteración de la barrera epitelial intestinal, favorecen la aparición de inflamación crónica tisular y favorecen la infección.<sup>92,93</sup>

El acto quirúrgico puede ser un factor contribuyente en la alteración de la barrera epitelial así como de la flora luminal, hecho relacionado principalmente con la manipulación del espécimen.<sup>94,95</sup>

Reddy et al<sup>96</sup>, realizan un estudio prospectivo observacional poniendo de manifiesto cómo la manipulación del colon durante la cirugía abierta incrementa la incidencia de TB, y por tanto, está relacionada con la alteración de la barrera digestiva en cirugía electiva.

Si como hemos visto previamente en el capítulo de introducción, existe una clara disminución en la incidencia de ISQ cuando se utiliza un abordaje laparoscópico frente a una cirugía abierta,<sup>40,49,66,67</sup> podríamos suponer que esta disminución podría estar en relación con la disminución de la TB durante el abordaje laparoscópico del colon, al minimizar la manipulación de la pieza quirúrgica.

Sin embargo, Schietroma et al,<sup>97</sup> publican en 2013 un estudio prospectivo aleatorizado comparando las alteraciones de la permeabilidad intestinal, la toxemia sistémica y la TB entre la cirugía abierta y laparoscópica, evidenciando que no existen diferencias significativas entre los dos grupos. Estos resultados pueden deberse al efecto que el propio neumoperitoneo puede ejercer en la TB, ya que la propia presión ejercida por éste, puede contribuir a la génesis de radicales libres, los cuales pueden alterar la integridad de la mucosa y favorecer por tanto dicha TB.<sup>98</sup> Además, no podemos olvidar que la movilización del colon durante un tiempo prolongado en la cirugía laparoscópica avanzada colorrectal, también puede contribuir a aumentar la presión y tracción sobre el intestino, aún cuando se respeten los principios del “ No-touch Technique”

En este estudio de Schietroma et al.<sup>97</sup>, se realizó un análisis de muestra de líquido intraperitoneal antes y después de la movilización colónica en ambos grupos, demostrando un aumento significativo en la alteración de la permeabilidad intestinal y en la TB tras la movilización del mismo.

Estos resultados van en consonancia con los resultados obtenidos en nuestro estudio, pues existe un aumento de la positividad de la muestra entre la primera toma (previa a la movilización colónica) y la segunda (previa a la extracción de la pieza), además de aumentar el tipo de microorganismos encontrados, por lo que parece confirmar que las maniobras de movilización y disección de la pieza estarían en relación con el aumento de la aparición y del tipo de microorganismos en el líquido de cultivo.

Habría, no obstante, que valorar el posible efecto que el propio neumoperitoneo hubiera podido tener en relación con este aumento de positividad y variedad de microorganismos en la segunda muestra.

### 6.3.1 ISQ superficial.

Los resultados de nuestro estudio muestran una incidencia de ISQ superficial del 9%, lo cual se encuentra dentro del estándar de calidad con respecto a la ISQ superficial en Cirugía colorrectal <sup>99-102</sup>

El Centro para el control de enfermedades (CDC: Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta. USA) contiene un programa especial para identificar las tasas de infección hospitalaria, el NNIS (National Nosocomial Infections Surveillance). Este organismo pretende sentar las bases de la calidad de la atención sanitaria en relación con la aparición de enfermedades hospitalarias. Para el caso particular de la Cirugía colorrectal (teniendo en cuenta que estas intervenciones

presentan un riesgo mayor de infección que otras, tales como la colecistectomía etc.) el riesgo de presentar ISQ varía entre el 6-12%<sup>103</sup>.

Sin embargo, al analizar la literatura, apreciamos que existe una gran variabilidad en los resultados (3-26%)<sup>104,105</sup>, y en muchos casos las tasas superan el 15% de incidencia de SSI incluso para Cirugía mínimamente invasiva colorrectal<sup>106-109</sup>

Estos resultados parecen indicar que la tasa de ISQ en cirugía colorrectal se encuentra probablemente infraestimada. Esto puede deberse a diversos factores, y es que al analizar la tasa de ISQ, en muchos casos, y pese a que es generalmente aceptado el uso de la clasificación de propuesta por el CDC<sup>55</sup>, muchos trabajos no utilizan dicha clasificación, y en ocasiones, al usarla, no se especifica si se trata de SSI incisional u órgano-cavitaria, o si esta infección en la incisión quirúrgica es superficial o profunda. Además, en muchos casos se analizan de forma conjunta la patología neoplásica y la inflamatoria, y se incluyen tanto patología reglada como urgente. También influye el hecho de no diferenciar la localización de la lesión en el marco colorrectal así como el no diferenciar otros factores que se relacionan directamente con la presencia de infección, como que el abordaje se haya realizado de forma abierta o mínimamente invasiva.

Por lo tanto, pensamos que nuestros resultados en cuanto a la aparición de ISQ incisional se encuentran en el rango inferior de las tasas esperables en Cirugía colorrectal. Además, es importante señalar en este punto, que de las 8 ISQ encontradas en la incisión quirúrgica, 6 fueron superficiales, y solamente 2 afectaron a planos más profundos (fascia-músculo).

Por otro lado, tal y como hemos comentado previamente, existe un aumento progresivo en nuestro estudio en el aislamiento de microorganismos en la segunda (37,5 % de los casos) y en la tercera toma (67% de los casos). Estos hallazgos podrían tener gran importancia, y ha sido motivo de algunos estudios en la literatura como el estudio de Grant et al<sup>110</sup>. En este estudio, se realiza un análisis comparativo entre las muestras obtenidas del líquido peritoneal, perianastomótico, y del resultante tras irrigar la herida operatoria, analizando la relación que existía entre dichas muestras y las obtenidas del cultivo de la herida en los casos en que aparezca una infección de herida quirúrgica en pacientes sometidos a Cirugía colorrectal electiva. Se aprecia una relación ES entre la aparición de un cultivo positivo en la muestra intraperitoneal y la aparición de una infección postoperatoria. También se aprecia esa relación en el estudio realizado por Ruiz-Tovar<sup>111</sup>, donde se demuestra una clara relación entre la presencia de un cultivo positivo de líquido peritoneal y la aparición de una infección postoperatoria.

Por nuestra parte, en nuestro trabajo, no se ha puesto de manifiesto la existencia de esta relación directa entre la positividad de las muestras de cultivo en la muestra intraperitoneal (muestra 2) y la aparición de complicaciones de la herida a corto o largo plazo. Pensamos que el hecho diferencial de haber realizado la extracción del espécimen en una bolsa protectora, podría haber tenido mucho que ver con esta ausencia de relación, evitando el derrame y diseminación de microorganismos en la herida y cavidad peritoneal.

Como ya hemos visto en el estudio de Grant et al.<sup>110</sup>, el aislamiento de microorganismos en la muestra obtenida de irrigar la herida quirúrgica, está relacionado con una mayor presencia de infección de la herida quirúrgica en el postoperatorio.

En nuestro estudio, no realizamos toma de cultivo de la herida operatoria, ya que al extraer la pieza embolsada, se decidió no realizar una toma de muestra de la herida, sin embargo sí se tomó muestra del líquido obtenido de la bolsa de extracción, obteniendo hasta un 67% de muestras positivas, no apreciando ninguna relación entre la positividad de esta muestra de cultivo y la infección de herida quirúrgica. Este resultado se debe, probablemente, a que como ya hemos explicado previamente, en todos los casos se realizó la extracción del espécimen dentro de una bolsa destinada a dicho fin, además, se protegió la incisión mediante un separador plástico de pared, por lo que dichos microorganismos no pudieron depositarse en la herida operatoria o la cavidad, al quedar albergados en la bolsa de extracción, siendo éste el gran valor de esta variante técnica.

Pensamos, por tanto, a tenor de los resultados en la tasa de ISQ incisional de nuestro estudio, que éstas se encuentran en un rango medio-bajo con respecto a lo esperable para este tipo de patología. La relación que pudiera existir con el hecho de extraer la pieza embolsada es dudosa, ya que independientemente de dicha extracción, la pared se encuentra protegida por el plástico. Sin embargo, el uso de protector plástico de pared, no impide la aparición de ISQ de la herida quirúrgica<sup>78-82</sup>, por lo que al evitar el posible trasvase de microorganismos desde la pieza quirúrgica hasta la minilaparotomía mediante el empleo de la bolsa extractora, se podría haber evitado una tasa mayor de ISQ incisional, especialmente en aquellos casos en los que la muestra tomada de la cavidad abdominal tras las maniobras de disección y resección de la pieza fue positiva.

Cuando analizamos pormenorizadamente los casos de ISQ superficial, encontramos que del total de 8 pacientes con ISQ superficial, 7 fueron intervenidos por LC, mientras que sólo uno se intervino por PU.

Dado que, como ya vimos en el análisis de los resultados, existe una relación ES entre el abordaje por PU, y la posibilidad de encontrar una muestra positiva en la segunda muestra (la tomada del líquido intraperitoneal), cabría esperar una tasa similar, o incluso mayor, de infección de la herida operatoria en el postoperatorio inmediato en los pacientes intervenidos mediante PU.

Además, analizando la literatura con respecto a las tasas de ISQ en el abordaje por PU tanto en general, como referido a la patología colorrectal<sup>112-115</sup>, no se aprecian diferencias ES con respecto a la incidencia de ISQ superficial frente al abordaje convencional multipuerto.

Sin embargo, en nuestro estudio observamos un efecto contrario al esperable en este sentido, existiendo una menor tasa de ISQ superficial en los pacientes intervenidos a través de PU. Dado que la muestra es pequeña, y nuestro estudio no estaba destinado a comparar estas variables entre el abordaje por PU y el abordaje laparoscópico multipuerto convencional, es difícil extraer alguna conclusión a este respecto. Pensamos que esta mayor incidencia de ISQ superficial en el abordaje por LC, podría estar relacionada con algún otro factor asociado a la introducción de puertos accesorios o bien se pudiera deber a un posible sesgo de selección en los pacientes que

se intervinieron por PU, si bien entre ambos grupos sólo hubo diferencias entre los dos grupos en relación con el ASA, lo que implica pacientes con mayor comorbilidad asociada, aunque sin significación estadística.

### 6.3.2. ISQ órgano-cavitaria.

Es importante resaltar, que en nuestros resultados, no se ha apreciado la existencia de ningún caso de absceso intraabdominal o ISQ órgano-cavitaria. (0%).

La incidencia de ISQ órgano-cavitaria en el abordaje laparoscópico de la patología colorrectal es variable, y en muchos casos se encuentra infraestimada. En muchas publicaciones con respecto a la incidencia de ISQ, no se hace mención a la incidencia de ISQ órgano-cavitaria<sup>116,117</sup>, y en la mayoría de las ocasiones se incluye en el global de ISQ.

En los trabajos en los que sí se analiza de forma independiente esta tasa de ISQ órgano-cavitaria, apreciamos que dicho porcentaje podría llegar incluso hasta 5%-8% para la Cirugía colorrectal<sup>49, 107</sup>

La mayoría de los trabajos aprecian una disminución en la incidencia de ISQ global cuando se realiza la cirugía colorrectal por vía mínimamente invasiva, frente a la vía abierta. En este sentido destaca el meta-análisis publicado por Yamamoto et al.<sup>118</sup> en el que se analizan varios ensayos clínicos que comparan las tasas de ISQ en Cirugía laparoscópica colorrectal frente a la Cirugía abierta, apreciando una disminución estadísticamente significativa en dicha tasa a favor del abordaje mínimamente invasivo. Sin embargo, cuando se analiza en particular la incidencia de ISQ órgano-cavitaria, no se aprecian diferencias entre ambos grupos.

En el estudio de Wilson et al<sup>49</sup>, en el que se analizaron de forma retrospectiva 37249 pacientes, también confirma que no existen diferencias en la incidencia de ISQ órgano-cavitaria entre el abordaje abierto y laparoscópico, incluso Boni et al.<sup>119</sup>, plantean que la incidencia de ISQ órgano-cavitaria podría estar incluso aumentada en la Cirugía mínimamente invasiva.

Las causas de que no se modifique la incidencia de ISQ órgano-cavitaria podría explicarse, según Wilson et al.<sup>49</sup>, en que al realizar el abordaje laparoscópico, existen modificaciones en la actuación con respecto a la incisión quirúrgica, realizando una incisión más pequeña, pero sin embargo, no debería esperarse una modificación en las infecciones intracavitarias, pues los cambios acontecidos en el ambiente peritoneal deberían ser idénticos en la cirugía abierta y laparoscópica.

Sin embargo, nuestro grupo, en el presente estudio, sí introduce un cambio sustancial en los cambios producidos a nivel peritoneal, ya que el hecho diferencial de extraer la pieza embolsada, se contribuiría a evitar el riesgo de depósito de microorganismos desprendidos durante la extracción de la pieza hacia la cavidad abdominal.

Pensamos por tanto, que la extracción del espécimen quirúrgico protegido en bolsa en el abordaje mínimamente invasivo de la cirugía colorrectal, puede contribuir a una disminución en la tasa de ISQ órgano-cavitaria.



## 6.4 Análisis de otras complicaciones y su potencial relación con la presencia de microorganismos en las muestras.

### 6.4.1 Dehiscencia anastomótica

En nuestra serie se produjeron un total de 10 dehiscencias sobre un total de 88 pacientes, lo que hace un total de 11,36%. Esta cifra se encuentra dentro del estándar aceptado para la cirugía colorrectal, que varía según las series, entre el 0,5 y el 21%, según se valore cirugía de colon o recto, así como por patología benigna o maligna.<sup>120-122</sup>

Esta gran variabilidad encontrada en la literatura se debe principalmente a que existen diferencias en la definición de lo que constituye una dehiscencia de sutura entre los distintos autores, por lo que resulta difícil agrupar y clasificar dicha complicación. Por este motivo, el International Study Group of Rectal Cancer publicó una definición universal, así como una gradación de la misma.<sup>123</sup>

De esta manera, se considera una fuga anastomótica como un defecto de la pared intestinal en la localización de la anastomosis que conlleva una comunicación entre los compartimentos intra y extraluminales.

Además esta fuga se clasifica en 3 grados. (Tabla 17)

Grado	Definición
A	Fugas que no producen cambios en el manejo del paciente
B	Requieren alguna actuación pero no re-laparotomía
C	Requieren re-laparotomía

**Tabla 17. Clasificación de la fuga según el International Study Group of Rectal Cancer.**

En nuestro estudio, de las 10 dehiscencias, únicamente 4 ( 4,5 % con respecto al global) se debieron a fugas grado C . (1 adenocarcinoma de recto en el que se realizó Hartmann por vía laparoscópica y 3 hemicolectomías derechas en los que se realizó lavado y reanastomosis por vía laparoscópica en 2 pacientes y reanastomosis asociado a ileostomía de protección por vía abierta en 1 paciente), lo que sitúa nuestros resultados en un rango medio-bajo con respecto a esta complicación.

Los restantes 6 pacientes pudieron ser manejados de forma conservadora. 3 caso de resección anterior baja,( uno de ellos asociaba una ileostomía de protección previa), y 3 sigmoidectomías ( 2 por Adenocarcinoma y 1 por enfermedad diverticular).

Cabe destacar, que la mayoría de las dehiscencias, se produjeron en el grupo de pacientes intervenidos por patología oncológica (9 de 10; 90%), siendo por tanto la incidencia de dehiscencia para el grupo de patología oncológica del 12,85%, y de sólo el 5,55 % en el grupo no oncológico. Además, el 70% (7 de 10) de las dehiscencias de sutura en nuestro estudio se produjeron en el grupo intervenido por PU, de manera que la incidencia de dehiscencia en este grupo de PU fue de 14,28%, mientras que en el grupo de LC fue de 7,69 %, sin embargo esta diferencia no es ES.

Estos resultados van en consonancia con los publicados en la literatura sobre la mayor incidencia de complicaciones en general, y en particular mayor incidencia de dehiscencia de sutura, en los casos de patología neoplásica de colon y recto, sin embargo llama la atención la mayor incidencia de dehiscencia en el grupo de PU en nuestro estudio, pues los estudios recientes con respecto al abordaje de la patología colorrectal por PU no aprecian una mayor incidencia de esta complicación.<sup>124,125</sup> No obstante, no podemos emitir ninguna conclusión a este respecto, pues se trata de un escaso número de pacientes, y no es el objetivo del presente estudio. Es, sin embargo, importante señalar en este punto, que de los 7 pacientes intervenidos a través de puerto único que presentaron una dehiscencia de sutura, 6 pacientes fueron intervenidos exclusivamente en uno de los tres grupos de trabajo. Este hecho, así como el que las dos reintervenciones por hemorragia en el postoperatorio, también pertenezcan al grupo de pacientes intervenidos a través de PU, es uno de los motivos por los que la estancia postoperatoria en el grupo de abordaje a través de PU es claramente superior a el grupo de laparoscopia convencional, como se apreció en los resultados de nuestro estudio.

Aunque existen estudios en los que se pone de manifiesto la posible relación entre la presencia de microorganismos en la cavidad peritoneal en el momento de la intervención quirúrgica, así como tras la movilización del colon, y la aparición de complicaciones infecciones (ISQ incisional y órgano-cavitaria), la relación entre este cultivo positivo y la aparición de fuga anastomótica permanece oscura.

El análisis estadístico en nuestro estudio no mostró ninguna relación ES entre la presencia de cultivo positivo en ninguna de las tres muestras del estudio, y la aparición de dehiscencia de sutura en el postoperatorio. No podemos, por tanto, afirmar, que el uso de un bolsa de extracción de espécimen haya contribuido a disminuir la aparición de fuga anastomótica en nuestro estudio.

#### **6.4.2 Hernia incisional**

Se constató la aparición de 3 hernias incisionales umbilicales, todas ellas en el grupo de Puerto único, lo que supone un 6,12% del total, mientras que la cifra de HI en laparoscopia convencional fue 0%. Esta cifra es baja para ambas vías de abordaje cuando se compara con las series publicadas tanto para LC como para PU, pero está en consonancia con respecto a una mayor incidencia de HI en los pacientes que se intervinieron a través de PU especialmente en patología colorrectal.<sup>126</sup>

Existe evidencia en la literatura con respecto a relación existente entre la infección del sitio quirúrgico y la aparición de hernia incisional.<sup>127,128</sup> Sin embargo en nuestra serie, ninguno de los casos de HI estuvo precedido de la aparición de ISQ. Además sólo en uno de los casos se aislaron microorganismos en las muestras tomadas, y en ése caso solo se aisló en la muestra tomada de la bolsa de extracción, por lo que no podemos afirmar que exista relación entre la aparición de microorganismos en la muestra o la aparición de infección de la incisión y la aparición de HI en nuestro estudio.

## **6.5 Análisis citológico de las muestras del estudio.**

Como se comentó previamente en el capítulo de motivo y justificación de este estudio, el análisis previo realizado sobre el líquido obtenido de la bolsa de extracción en 22 pacientes intervenidos por patología oncológica colorrectal, reveló la presencia de células tumorales en 3 casos (13,63%).<sup>1</sup>

Sin embargo, los resultados de nuestro estudio prospectivo, comparando el análisis citológico de las tres muestras evidencia una ausencia de células malignas tanto antes, como después de la movilización del espécimen, así como del líquido obtenido del líquido recogido de la bolsa de extracción.

Sólo se registró un caso en que se aislaron células atípicas en la citología obtenida de la tercera muestra (bolsa de extracción).

El significado patológico de estas células atípicas aisladas en un paciente de nuestra serie es controvertido. La presencia de este tipo de célula traduce la presencia de una estructura celular alterada (o atípica) cuando se revisa al microscopio. Esta condición puede producirse en varias situaciones, como puede ser la presencia de infección o inflamación crónica (como puede ser la enfermedad inflamatoria intestinal, diverticulitis aguda etc....), pudiendo incluso regresar a su estado de normalidad cuando se soluciona la causa subyacente, ya sea de forma espontánea o mediante una actitud terapéutica determinada.

Pero es indudable que la presencia de células atípicas puede estar aumentada en casos de enfermedad tumoral. Esta asociación ya fue descrita por Fearon y Vogelstein en 1990<sup>129</sup> en relación con el desarrollo del carcinoma colorrectal en la secuencia pólipo- Atipia/displasia-adenocarcinoma, en la que la presencia de atipia celular puede suponer el paso previo al desarrollo de una carcinoma colorrectal.

Además, la presencia de inflamación crónica está relacionada con la aparición de posible degeneración tumoral y la aparición de carcinoma en casos de enfermedad inflamatoria intestinal y colitis actínica,<sup>130,131</sup> por lo que la presencia de esta atipia celular en el análisis citológico del líquido sobrenadante en la bolsa de extracción, si bien no implica la presencia de degeneración tumoral, nos debe poner sobre aviso sobre esta posibilidad.

En nuestro estudio, decidimos tomar muestra de citología en todos los pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad neoplásica, así como de todos los casos que fueron intervenidos por pólipos irreseccables endoscópicamente con displasia de alto grado, conformando finalmente una muestra de 58 pacientes con Adenocarcinoma y 1 paciente con tumor neuroendocrino, así como 10 pólipos con displasia de alto grado. Es decir, en nuestro estudio de los 18 pacientes que preoperatoriamente se diagnosticaron como pólipos con displasia de alto grado, finalmente 8 (44,4%) fueron confirmados finalmente como adenocarcinoma. Este porcentaje es superior al esperable cuando se analiza la literatura a este respecto. En un estudio publicado por Brozovich et al<sup>132</sup>. prospectivo descriptivo sobre el abordaje laparoscópico de pólipos benignos no resecables endoscópicamente se aprecia un tasa global del 22% de carcinoma en la muestra definitiva, siendo especialmente elevada (35%) en el subgrupo de pólipos con displasia de alto grado, cifras que se aprecian también en otros estudios como el de Jang<sup>133</sup> et al.

Pensamos que el hecho de que el estudio haya sido realizado en centros de alto volumen de patología oncológica, ha podido contribuir a que este porcentaje sea mayor, ya que al ser mayor la experiencia del equipo multidisciplinar que conforman el proceso cáncer colorrectal (digestivo, endoscopia, oncología, anatomía patológica), esto ha permitido que se hayan intervenido pólipos que realmente presentaran dificultades importantes para la resección endoscópica simple, o bien por técnicas más avanzadas como la disección mucosa o submucosa, por lo que el riesgo de encontrar enfermedad tumoral en estos pólipos sería mucho mayor. Esto no hace más que confirmar la importancia que tiene estadificar correctamente estos casos, y considerarlos de entrada como enfermedad potencialmente maligna, realizando una cirugía oncológica y adoptando todas las medidas necesarias desde el punto de vista oncológico durante dicho procedimiento quirúrgico.

Para el análisis citológico de las muestras se utilizó la técnica de tinción de Papanicolau para muestreo de líquido peritoneal, según se hace de forma habitual en nuestro centro.

La sensibilidad de la tinción de Papanicolau en la citología, así como la especificidad de la misma puede ser escasa, ya que no se va a analizar una pieza quirúrgica completa.

Entre las técnicas que se utilizan de forma habitual en el análisis anatomopatológico de las piezas de resección de carcinoma colorrectal destacan las técnicas de inmunohistoquímica

- Análisis de la proteína Ki-67. Es un marcador que está relacionado con la proliferación celular, encontrándose por tanto ausente en las células en reposo.

- CDX2. El análisis de esta proteína nos permite estudiar un marcador exclusivo de diferenciación intestinal, siendo positivo tanto en carcinomas primarios como metastásicos.<sup>134</sup>

- Citoqueratina 20: Se trata de una citoqueratina de bajo peso molecular que generalmente se encuentra en el epitelio gastrointestinal, urotelio y células de Merckel, y es un marcador habitualmente utilizado en el carcinoma colorrectal.<sup>135</sup>

Sin embargo, el análisis inmunohistoquímico del líquido contenido para citología, tampoco nos sería excesivamente útil en nuestro estudio, ya que el riesgo de presentar falsos positivos es elevado. El Ki 67, como ya hemos comentado, se encuentra aumentado en los procesos de proliferación celular natural, principalmente en las criptas.

Con respecto al CDX2, tampoco nos sería muy útil, ya que está presente en la mucosa colónica normal, y lo mismo ocurriría con la Citoqueratina 20, que también está presente en la célula normal.

Por tanto, el análisis inmunohistoquímico no sería válido para nuestro estudio, ya que no estamos utilizando piezas completas, sino una muestra de citología, por lo que unos valores positivos no serían significativos para nuestro estudio.

En la búsqueda por obtener un resultado más fiable, una opción podría ser el realizar un centrifugado del líquido y células obtenido por citología, para obtener un análisis de la ploidía del DNA existente mediante citometría de flujo, en busca de un desequilibrio cromosómico, ya que en caso de existir un carcinoma colorrectal, sería esperable obtener una mayor existencia de aneuploidía, diploidía e incluso tetraploidía. Este análisis por citometría ya ha probado su valor diagnóstico y pronóstico en el carcinoma de colon, e incluso su relación con los distintos estadios de la enfermedad.<sup>136</sup>

Sin embargo esta técnica no se suele realizar para el análisis del líquido de citología de forma rutinaria, y aunque no se ha realizado en este estudio, podría tratarse de una alternativa a valorar en el análisis del líquido de citología para estudios futuros, ya sea en todos los casos, o bien en aquellos casos dudosos, como podría tratarse del obtenido en nuestro estudio positivo para células atípicas en un intento de tipificar el origen de dichas células.



**CAPÍTULO 7**  
**CONCLUSIONES**





## Capítulo 7. Conclusiones

1- Las maniobras de manipulación y tracción necesarias para extraer la pieza quirúrgica a través de la minilaparotomía de asistencia en la cirugía mínimamente invasiva de la patología colorrectal, se asocia con un aumento del desprendimiento y aislamiento de microorganismos así como de la diversidad de los mismos.

2- En la cirugía mínimamente invasiva de la patología colorrectal la manipulación y la disección de la pieza quirúrgica en el acto operatorio, se asocia con un aumento del desprendimiento y aislamiento de microorganismos en la cavidad abdominal.

3- Las maniobras de manipulación y tracción necesarias para extraer la pieza quirúrgica a través de la minilaparotomía de asistencia en la cirugía mínimamente invasiva de la patología colorrectal, se asocia con un aumento del desprendimiento y aislamiento de microorganismos, así como de la variedad de los mismos, independientemente de las maniobras de manipulación y disección de la pieza quirúrgica en el acto operatorio.

4- El abordaje a través de puerto único, el diagnóstico de malignidad de la lesión, la mayor estancia postoperatoria y la realización de una anastomosis intracorpórea, se relacionan con un riesgo mayor de aislamiento de microorganismos tras las maniobras de manipulación y disección del espécimen, por lo que la utilización de una bolsa de extracción para el espécimen puede ser especialmente importante en estos casos.

5- La extracción de la pieza quirúrgica introducida en una bolsa protectora, podría disminuir el riesgo de diseminación y depósito de microorganismos en la cavidad abdominal, pudiendo por tanto contribuir a disminuir el riesgo de presentar una infección del sitio quirúrgico incisional y órgano-cavitaria.

6- Hacen falta más estudios, utilizando otros medios de análisis anatomopatológico para determinar si las maniobras de extracción de la pieza en la cirugía mínimamente invasiva del carcinoma colorrectal, está relacionada con un aumento del riesgo de producción y diseminación de células tumorales.

7- A la espera de confirmación mediante estudios prospectivos aleatorizados, se podría recomendar la extracción de las piezas protegidas en bolsa en el abordaje mínimamente invasivo de la patología colorrectal.

# ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Clasificación de la ISQ.
<b>Figura 2</b>	Colocación de los trócares para la hemicolectomía derecha laparoscópica.
<b>Figura 3</b>	Bolsa de extracción de especímen. Endobag 15mm Gel Port™
<b>Figura 4</b>	Extracción de la pieza embolsada a través de minilaparotomía protegida.
<b>Figura 5</b>	Colocación de los trócares para la hemicolectomía izquierda, sigmoidectomía y resección anterior baja por vía laparoscópica.
<b>Figura 6</b>	SILS™ Port , GelPOINT™ y OCTOport™.
<b>Figura 7</b>	Tipo de abordaje.
<b>Figura 8</b>	Distribución del riesgo ASA en la serie.
<b>Figura 9</b>	Distribución de diagnósticos en patología maligna.
<b>Figura 10</b>	Localización de la lesión.
<b>Figura 11</b>	Procedimiento quirúrgico.
<b>Figura 12</b>	Procedimientos quirúrgicos agrupados.
<b>Figura 13</b>	Positividad de la muestra microbiológica.
<b>Figura 14</b>	Relación edad con la positividad de las muestras. (Diagrama de cajas).
<b>Figura 15</b>	Distribución del ASA en las tres muestras y significación estadística.
<b>Figura 16</b>	Relación del IMC con la positividad de las muestras. (Diagrama de cajas).
<b>Figura 17</b>	Relación de la estancia operatoria con la positividad de las muestras. (Diagrama de cajas).
<b>Figura 18</b>	Relación entre malignidad de la lesión y cultivo positivo de la muestra.
<b>Figura 19</b>	Relación del tipo de abordaje con la positividad de la muestra.
<b>Figura 20</b>	Relación entre el tamaño de la incisión y la positividad de la muestra ( diagrama de cajas).
<b>Figura 21</b>	Relación del tipo de anastomosis con la positividad en la segunda muestra.
<b>Figura 22</b>	Relación porcentual del tipo de anastomosis con la positividad en la segunda muestra.
<b>Figura 23</b>	Relación entre estadio T y positividad de las muestras.

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1</b>	Factores de riesgo para la ISQ
<b>Tabla 2</b>	Clasificación de los procedimientos quirúrgicos según el riesgo de infección.
<b>Tabla 3</b>	Datos demográficos.
<b>Tabla 4</b>	Comparativa de datos entra PU y LC.
<b>Tabla 5</b>	Clasificación ASA.
<b>Tabla 6</b>	Variables relacionadas con la intervención quirúrgica y complicaciones.
<b>Tabla 7</b>	Resultados en los casos de cirugía oncológica.
<b>Tabla 8</b>	Microorganismos aislados en las muestras.
<b>Tabla 9</b>	Resumen de los microorganismos aislados en las muestras.
<b>Tabla 10</b>	Relación del género con la positividad de la muestra.
<b>Tabla 11</b>	Relación del IMC con la positividad de la muestra.
<b>Tabla 12</b>	Relación de la estancia postoperatoria con la positividad de la muestra.
<b>Tabla 13</b>	Relación estadística entre el tipo de abordaje y la positividad de la muestra.
<b>Tabla 14</b>	Relación entre los ganglios totales aislados y la positividad de las muestras.
<b>Tabla 15</b>	Relación entre el número de ganglios infiltrados y la positividad de las muestra
<b>Tabla 16</b>	Casos con segunda muestra positiva y tercera muestra negativa.
<b>Tabla 17.</b>	Clasificación de la fuga según el International Study Group of Rectal Cancer.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Mittermair C, Morales-Conde S, Obrist C, Socas M, Pimpl K, Barranco A, Brunner E, Alarcón I, Schirnhofner J, Weiss H. Retrieval bags in colorectal surgery. *Surg Endosc.* 2014;28:S1-S53
- 2- Vidal de Cassis. A. Tratado de patología externa y medicina operatoria. 2ª edición, tomo 4. Madrid. 1848:790-791.
- 3- Minetti A.M, Manoni J.D. Abordaje laparoscópico del cáncer colorrectal. *Rev Argent Coloproct.* 2013;24(3):107-110.
- 4- Corman ML. Classic articles in colonic and rectal surgery. Richard von Volkmann. *Dis Colon Rectum.*1986;29:679.
- 5- Dixon C.F. Anterior resection for malignant lesion of the upper part of the rectum and the lower part of the sigmoid. *Ann Surg.*1948;128:425-442.
- 6- Dukes C.E. The spread of rectal cancer and its effect on prognosis. *Br J Cancer.*1958;12(3):309-320.
- 7- Dukes C.E. Cancer of the rectum. Ed EyS. Livingstone Ltd, Edimburg and London.1960;59:68.
- 8- Jamieson J.K, Dobson J.F. The lymphatics of the colon. *Ann Surg.*1909;50:1077.
- 9- Coller F.A, Kay E.B, McIntyre R.S. Regional lymphatic metastases of carcinoma of the colon. *Ann Surg.*1941;114:56.
- 10- Fisher E.R, Turnbull R.B. The cytologic demonstration and significance of tumor cells in the mesenteric venous blood in patients with colorectal carcinoma. *Surg Gynecol Obstet.*1955;100:102.
- 11- Semm K. Endoscopic intrabdominal surgery in gynecology. *WeinKlin Wochenschr.*1983;95(11):353-367.
- 12- Mühe E. Die erste Cholezystektomie durch das Laparoskop. *Langenb Arch Klin Chir.*1986;369:804.
- 13- Paredes J.P, Carrillo A, Ramírez J.A. Colectomía laparoscópica en España: estudio multicéntrico de 2432 enfermos. *Rev Esp Enf Digest.*1994;85:19-26.
- 14- Gagner M, Lacroix A, Bolté E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. *N Eng J Med.*1992;327(14):1033.
- 15- Jacobs M, Verdeja J.C, Goldstein H.S. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *SurgLaparoscendosc.*1991;1(3):144-150.
- 16- Fowler D.C, White S.A. Brief clinical report: laparoscopic-assisted sigmoid resection. *Sur Laparosc Endosc.*1991;1:183-8.
- 17- Monson J.R, Darzi A, Carey P.D, Guillou P.J. Prospective evaluation of laparoscopic-assisted colectomy in an unselected group of patients. *Lancet.*1992; 340(8823):831-833.
- 18- Corbitt J.D. Preliminary experience with laparoscopic-guided colectomy. *Surg Laparoendosc Endosc.* 1992;2:79-81.
- 19- Phillips EH, Franklin M, Carrol B.J. Laparoscopic colectomy. *Ann Surg.*1992;216(6):703-707.

- 20- Plasencia G, Jacobs M, Verdeja J.C, Viamonte M. Laparoscopic-assisted sigmoid colectomy and low anterior resection. *Dis Colon Rectum*.1994;27(8):829-833.
- 21- Heald R.J. A new approach to rectal cancer. *Br J Surg*. 1982;69:613-616.
- 22- Colon and keyholes. *Lancet*.1992;340(8823):824-825.
- 23- Senagore A.J, Luchtfeld M.A, Mackeigan J.M, Mazier W.P. Open colectomy Vs. laparoscopic colectomy. Are there differences?. *Am Surgeon*. 1993;59:549-553.
- 24- Hida J, Yasutomi M, Maruyama T, Fujimoto K, Uchida T, Okuno K. The extent of lymph node dissection for colon carcinoma: The potential impact on laparoscopic surgery. *Cancer*.1997; 50(2):188-192.
- 25- Alexander R.J, Jaques B.C, Mitchell K.G. Laparoscopically assisted colectomy and wound recurrence. *Lancet*.1993;341(8839):249-250.
- 26- Fusco M.A, Paluzzi M.W. Abdominal wall recurrence after laparoscopic-assisted colectomy for adenocarcinoma of the colon. Report of a case. *Dis Colon Rectum*. 1993;36(9):858-861.
- 27- Brundell L, Ellis T, Dodd T, Watson D.I, Hewett P.J. Hematogenous spread as a mechanism for the generation of abdominal wound metastases following laparoscopy. *Surg Endosc*.2002;16:292-295.
- 28- Iwanaka T, Arya G, Ziegler M.M. Mechanism and prevention of port site tumor recurrence after laparoscopy in a murine model. *J Pediatr Surg*.1998;33:457-461.
- 29- Tseng L.N, Berends F.J, Wittch P.H, Bouvy N.D, Marquet R.L, Kazameier G et al. Port-site metastases: impact of tissue trauma and gas leakage. *Surg Endosc*. 1998;12:1377-1380.
- 30- Allardyce R.A, Morreau P, Baqshaw P.P Operative factors affecting tumor cell distribution following laparoscopic colectomy in a porcine model. *Dis Colon Rectum*. 1997; 40(8): 939-945.
- 31- Moreira H.J, Yamaguchi T, Wexner S, Singer L, Zhao R, Baig M.K, Mack J.A, Xiong H, Abramson S. Effect of pneumoperitoneal pressure on tumor dissemination and tumor recurrence at port-site and midline incisions. *Am Surg*.2001;67(4):369-373.
- 32- Yavuz Y, Rønning K, Lyng O, Grønbech JE, Mårvik R.. Effect of carbon dioxide pneumoperitoneum on tissue blood flow in the peritoneum, rectus abdominus and diaphragm muscles. *Surg Endosc*. 2003;17(10):1632-1635.
- 33- Lee S.W, Gleason N.R, Bessler M, Whelan R.L. Port site tumor recurrence rates in a murine model of laparoscopic splenectomy decreased with experience. *Surg Endosc*.2000;14(9):805-811.
- 34- Lacy A.M, Garcia-Valdecasas J.C, Delgado S, Castells A, Taura P, Pique J.M, Visa J. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomized trial. *Lancet*.2002;359(9324):2224-2229.
- 35- Lehnert T, Abel U, Kienle P, Hinz U. Open versus laparoscopy assisted colectomy. *Lancet*.4;361(9351):74.
- 36- Whelan R.L. Open versus laparoscopy assisted colectomy. *Lancet*.2003;361(9351):75
- 37- Fiddian-Green R.G. Open versus laparoscopy assisted colectomy. *Lancet*.2003;361(9351):74.
- 38- Ceulemans R, Henri M, Dutson E, Leroy J, Marescaux J. Open versus laparoscopy assisted colectomy. *Lancet*;361(9351):73-74.
- 39- Koretz R.L. Look ma, no blades. *Gastroenterology*. 2003;124(7):1991-1993.

- 40- Weeks J.C, Nelson H, Gelber S, Sargent D, Schroedes G. Clinical Outcomes of Surgical Therapy (COST) study group. Short term quality of life outcomes following laparoscopic-assisted colectomy vs. open colectomy for colon cancer: a randomized trial. *JAMA*.2002; 287:321-8.
- 41- Fleshman J, Sargent D, Green E, Anvari M, Stryker S.J, Beart R.W, Hellinger M, Flanagan R, Peters W, Nelson H. Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST study group trial. *Ann Surg*.2007;246:655-664.
- 42- Guillou P.J, Quike P, Thorpe H, Walker J, Jayne D.G, Smith A.M, Heath R.M, Brown J.M; MRC CLASICC trial group. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicenter randomized controlled trial. *Lancet*.2005;365(9472):1718-26.
- 43- Jayne D.G, Guillou P.J, Thorpe H, Quirke P, Copeland J, Smith A.M, Heath R.M, Brown J.M; UK MRC CLASICC Trial Group. Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma:3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. *J Clin Oncol*.2007;25(21):3061-3068.
- 44- Veldkamp R, Kuhry E, Hop W.C, Jeekel J, Kazamier G, Bonjer H.J, Haglind E, Pahlman L, Cuesta M.A, Msika S, Morino M, Lacy A.M; COlon cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group (COLOR). Laparoscopic surgery vs. open surgery for colon cancer: short term outcomes of a randomized trial. *Lancet Oncol*.2005;6(7):477-84.
- 45- COlon cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group; Buunen M, Veldkamp R, Hop W.C, Kuhry E, Jeekel J, Haglind E, Pahlman L, Cuesta M.A, Msika S, Morino M, Lacy A.M, Bonjer H.J. Survival after laparoscopic surgery Vs. open surgery for colon cancer: long term outcomes of a randomized clinical trial. *Lancet*.2009;10(1):44-52.
- 46- Van der Pas M.H, Haglind E, Cuesta M.A, Fürst A, Lacy A.M, Hop W.C Bonjer H.J. COlorectal cancer Laparoscopic or Open Resection II(COLOR II) Study Group. Laparoscopic Versus open surgery for rectal cancer ( COLOR II): short-term outcomes of a randomized, phase-3 trial. *Lancet Oncol*.2013;14(3):210-8.
- 47- Andersson J, Abis G, Gellerstedt M, Angenete E, Angeras V, Cuesta M.A, Jess P, Rosenberg J, Bonjer H.J, Haglind E. Patient-reported genitourinary dysfunction after laparoscopic and open rectal cancer surgery in a randomized trial ( COLOR II). *Br J Surg*.2014;101(10):1272-1279.
- 48- Kuhry E, Schwenk W.F, Gaupsetr R, Romild V, Bonjer H.J. Long term results of laparoscopic cancer resection. *Cochrane Database Syst Rev*.2008;Issue 2.Art n<sup>o</sup>:CD003432.DOI:10.1002/1465 1858.CD003432.pub2.
- 49- Wilson M.Z, Hollenbeak C.S, Stewart D.B. Laparoscopic colectomy is associated with a lower incidence of postoperative complications than open colectomy: a propensity score-matched cohort analysis. *Colorectal Dis*.2014;16(5):382-9.
- 50- Zanghi A, Cavallaro A, Piccolo G, Fisichella R, Divita M, Sparta D, Zanghi G, Berreta S, Palermo F, Capellani A. Dissemination metastasis after laparoscopic colorectal surgery versus conventional open surgery for colorectal cancer: a metanalysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17:1174-1184.
- 51- Anthony T, Long J, Hynan LS, Sarosi G.A, Nwariaku F, Huth J, Jones C, Parker B.J, Rege R. Surgical complications exert a lasting effect on disease-specific health-related quality of life for patients with colorectal cancer. *Sugery*.2003;134:119-125.

- 52- Kirkland K.B, Briggs J.P, Trivette S.L, Wilkinson W.E, Sexton D.J. The impact of surgical-site infections in the 1990s:attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs. *Infect Control Hosp Epidemiol*.1999;20:725-730.
- 53- Zhan C, Miller M.R. Excess length of stay, charges, and mortality attributable to medical injuries during hospitalization.*JAMA*.2003;290:1868-1874.
- 54- Dimick J.B, Chen S.L, Taheri P.A, Henderson W.G, Khuri S.F, Campbell D.A. Hospital costs associated with surgical complications: a report from the private-sector National Surgical Quality Improvement Program. *J Am Coll Surg*;199:531-537.
- 55- Horan T.C, Gaynes R.P, Martone W.J, Jarvis W.R, Emori T.G. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*.1992;13:606-608.
- 56- Horan T.C, Andrus M, Dudeck M.A. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*.2008;36:309-332.
- 57- Murray B.W, Huerta S, Dineen S, Anthony T. Surgical site infection in colorectal surgery: a review of the non pharmacologic tools of prevention. *J Am Coll Surg*.2010;211(6):812-22.
- 58- Haridas M, Malngoni M.A. Predictive factors for surgical site infections in general surgery.*Surgery*.2008;144(4):496-501.
- 59- Benoist S, Panis Y, Alves A, Valleur P. Impact of obesity on surgical outcomes after colorectal resections. *Am J Surg*.2000;179:275-281.
- 60- Amri R, Bordeianou L.G, Sylla P, Berger D.L. Obesity, outcomes and quality of care: Body mass index increases the risk of wound-related complications in Colon Cancer Surgery. *Am J Surg*.2014;207(1):17-23.
- 61- Kaye KS, Schmit K, Pieper C, Sloane R, Caughlan K.F, Sexton D.J, Schmader K.E. The effect of increasing age on the risk of Surgical Site Infection. *J Infect Dis*.2005;191:1056-1062.
- 62- Latham R, Lancaster A.D, Covington J.F, Pirollo J.S, Thomas C.S Jr. The association of diabetes and glucose control with surgical-site infections among cardiothoracic surgery patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*.2001;22:607-612.
- 63- Ramos M, Khalpey Z, Lipsitz S, Steinberg J, Panizales M.T, Zinner M, Rogers S.O.. Relationship of perioperative hyperglycemia and postoperative infections in patients who undergo general and vascular surgery. *Ann Surg*.2008;248:585-591.
- 64- Sorensen L.T, Karlsmark T, Gottrup F. Abstinence from smoking reduces incisional wound infections: a randomized controlled trial. *Ann Surg*.2003;238:1-5.
- 65- CDC NNIS System. National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control*.2004; 32(8):470-485.
- 66- Tjandra J.J, Chan M.K. Systematic review on the short-term benefits for laparoscopic resection for colon and rectosigmoid cancer. *Colorectal Dis*.2006;8:375-388.
- 67- Schwenk W, Haase O, Neudecker J, Muller J.M. Short term benefits for laparoscopic colorectal resection. *Cochrane Database Syst Rev*.2005;CD003145.



- 68- Kurz A, Sessler D.I, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. *N Engl J Med.*1996;334:1209-1215.
- 69- Melling AC, Ali B, Scott EM, Leaper D.J. Effects of preoperative warming on the incidence of wound infection after clean surgery: a randomized controlled trial. *Lancet.*2001;358:876-880.
- 70- E.C, Vogel J.D, Church J.M, Remzi F, Fazio V.W. Surgical Site Infections in a “high outlier” institution: are colorectal surgeons to blame?. *Dis Colon Rectum.*2009;52(3):374-379.
- 71- Mamoud N.N, Turpin R.S, Yang G, Saunders W.B. Impact of surgical site infections on length of stay and costs in selected colorectal procedures. *Surg Infect(Larcchmt).*2009;10(6):539-544.
- 72- Waits S.A, Fritze D, Banerjee M, Zhang W, Kubus J, Englesbe M.J, Campbell D.A.Jr, Hendren S. Developing an argument for bundled interventions to reduce surgical site infections in colorectal Surgery.*Surgery.*2014;155(4):602-6.
- 73- Wille-Jorgensen P, Guenaga K.F, Matos D, Castro A.A. Preoperative mechanical bowel cleansing or not? An updated meta-analysis. *Colorectal Dis.*2005;7:304-310.
- 74- Slim K, Vicaut E, Launay-Savary MV, Contant C, Chiponi J. Updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials on the role of mechanical bowel preparation before colorectal surgery. *Ann Surg.*2009;249:203-209.
- 75- Guenaga K.K, Matos D, Wille-Jorgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.*2009;CD001544.
- 76- Toneva G.D, Deierhoi R.J, Morris M, Richman J, Cannon J.A, Altom L.K, Hawn M.T. Oral antibiotic bowel preparation reduces length of stay and readmissions after colorectal surgery. *J Am Coll Surg.*2013;216::756-62
- 77- Englesbe M.J, Brooks L, Kubus J, Luchtefeld M, Lynch J, Senagore A, Eggenberger J.C, Velanovich V, Campbell D.A Jr. A statewide assessment of surgical site infection following colectomy: the role of oral antibiotics. *Ann Surg.*2010;252:514-9
- 78- Nystrom P.O, Broome A, Hojer H, Ling L. A controlled trial of a plastic wound ring drape to prevent contamination and infection in colorectal surgery. *Dis Colon Rectum.*1984; 27:451-453.
- 79- Psaila J.V, Wheeler M.H, Crosby D.L. The role of plastic wound drapes in the prevention of wound infection following abdominal surgery. *Br J Surg.*1977; 64:729-732.
- 80- Gamble S.S, Hopton D.S. Plastic ring wound drapes in elective colorectal surgery. *J R Coll Surg Edinb.* 1984;29:232-233.
- 81- Williams J.A, Oates G.D, Brown P.P, Burden D.W, McCall J, Hutchinson A.G, Lees L.J. Abdominal wound infections and plastic wound guards. *Br J Surg.*1972;59:142-146.
- 82- Kercher K.W, Nguyen T.H, Harold K.L, Poplin M.E, Matthews B.D, Sing R.F, Heniford B.T. Plastic wound protectors do not affect wound infection rates following laparoscopic-assisted colectomy. *Surg Endosc.*2004; 18:148-151.
- 83- Sookhai S, Redmond H.P, Deasy J.M. Impervious wound-edge protector to reduce postoperative wound infection: a randomized, controlled trial. *Lancet.*199;353:1585.
- 84- Huynh H.P, Musselman R.P, Trottier D.C, Soto C.M, Poulin, E.C, Mamazza J, Boushey R.P, Auer R.C, Moloo H. Plastic freezer bags: a cost-effective method to protect

- extraction sites in laparoscopic colorectal procedures?. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.*2013;23(5):464-7.
- 85- Sadava E.E, Kerman Cabo J, Carballo F.H, Bun M.E, Rotholtz N.A. Incisional hernia after laparoscopic colorectal surgery. Is there any factor associated?. *Surg Endosc.*2014;28(12):3421-3424.
- 86- Simon G.L, Gorbach S.L. The human intestinal flora. *Dig.Dis.Sci.*1986;31:147-162.
- 87- Chow A.W, Evans G.A, Nathens A.B, Ball C.G, Hansen G, Harding G.K, Kirkpatrick A.W, Weiss K, Zhanel G.G. *Can J Infect Dis Med Microbiol.*2010;21:11-37.
- 88- Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microflora on human health: an integrative view. *Cell.*2012; 148:1258-70.
- 89- Chylak J, Michalska W, Drews M, Marciniak R, Lang M. Comparison of bacterial flora found in the peritoneal cavity and drains after intestinal surgery. *Med Sci Monit.*2000,6(2):285-290.
- 90- Brenchley JM, Dovek DC. Microbial translocation across the GI tract. *Annu Rev Immunol.*2012;30:149-173
- 91- Goldszmid RS, Trinchieri G. The price of immunity. *Nat Immunol.*2012;13:932-938
- 92- Wang K, Karin . Common flora and intestine. A carcinogenic marriage. *Cell Logist.*2013;3819:e24975.doi:10.4161/cl.24975.
- 93- Deicht EA. Bacterial translocation or lymphatic drainage of toxic products from the gut: what is important in human beings? *Surgery.*2002;131:241-244.
- 94- Anup R, Aparma V, Polimood A, Balasubramanian K.A. Surgical stress and the small intestine; role of oxygen free radicals. *Surgery.*1999;125:560
- 95- Thomas S, Kang G, Balasubramanian K.A. Surgical manipulation of the intestine results in quantitative and qualitative alteration in luminal Eschericia Coli. *Ann Surg.*2004;240:248-254.
- 96- Reddy BS, Gatt M, Sowdi R, MacFie J. C. Surgical manipulation of the large intestine increases translocation in patients undergoing elective colorectal surgery. *Colorectal Dis.*2006;8(7);596-600
- 97- Schietroma M, Pessia B, Carley F, Cecilia E.M, Amicucci G. Intestinal permeability, systemic endotoxemia, and bacterial translocation after open or laparoscopic resection for colon Cancer: a prospective randomized study. *Int J Colorectal Dis.*2013;28:1651-1660.
- 98- Eleftheriads E, Kotzampassi K, Papanotas K, Heliadis N, Sarris K. Gut ischemia, oxidative stress, and bacterial translocation in elevated abdominal pressure in rats. *World J Surg.*1996;20:11-16.
- 99- Keenan J.E, Speicher P.J, Thacker J.K, Walter M, Kuchibhatla M, Mantyh C.R. The preventative Surgical Site infection Bundle in Colorectal Surgery: an effective approach to surgical site infection reduction and health care cost savings. *JAMA Surg.*2014;149:1045-1052.
- 100- Petrosillo N, Drapeau C.M, Nicastrì E, Martini L, Ippolito G, Moro M.L; ANIPIO. Surgical site infections in Italian hospitals: a prospective multicentre study. *BMC Infect Dis.*2008;8:34.
- 101- Darouiche R.O, Wall M, Itani K.M, Otterson M.F, Webb A.L, Carrick M.M, Miller H.J, Awad S.S, Crosby C.T, Mosier M.C, Alsharif A, Berger D.H. Chlorhexidine-alcohol versus povidone-iodine for surgical-site antisepsis. *N Engl J Med.*2010;362:18-26

- 102- Tanner J, Khan D, Ball J, Thomas M, Bankart J. Post discharge surveillance to identify colorectal surgical site infection rates and costs. *J Hosp Infect.*2009;72:242-250.
- 103- Jarvis W.R. Benchmarking for prevention: the Centers for Disease Control and Prevention's National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system experience. *Infection.*2003;31(suppl2):44-48.
- 104- Blumetti J, Luu M, Sarosi G et al. Surgical site infections after colorectal surgery: do risk factors vary depending on the type of infection considered?. *Surgery.*2007;142(5):704-711.
- 105- Poon J.T, Law W.L, Wong I.W, Ching P.T, Wong L.M, Fan J.K, Lo O.S. Impact of laparoscopic colorectal resection on surgical site infection. *Ann Surg.* 2009; 249(1);77-81
- 106- Hübner M, Diana M, Zanetti G, Eisenring M.C, Demartines N, Troillet N. Surgical site infections in colon surgery: the patient, the procedure, the hospital, and the surgeon. *Arch Surg;*146:1240-1245.
- 107- Serra-Aracil X, Garcia-Domingo M.I, Pares D, Espin-Basany E, Biondo S, Guirao X, Orrego C, Sitges-Serra A. Surgical site infection in elective operations for colorectal cancer after the application of preventive measures. *Arch Surg.*2011;146:606-612.
- 108- Imai E, Ueda M, Kanao K, Kubota T, Hasegawa H, Omae K, Kitajima M. Surgical site infection risk factors identified by multivariate analysis for patient undergoing laparoscopic, open colon, and gastric surgery. *Am J Infect Control.*2008;36:727-731.
- 109- Wick E.C, Gibbs L, Indorf L.A, Varma M.G, García-Aguilar J. Implementation of quality measures to reduce surgical site infection in colorectal patients. *Dis Colon Rectum.*2008;51:1004-1009.
- 110- Grant SW, Hopkins J, Wilson S.E. Operative site bacteriology as an indicator of postoperative infectious complications in elective colorectal surgery. *Am Surg.*1995;61(10):856-861.
- 111- Ruiz-Tovar J, Santos J, Arroyo A, Llaverro C, Lopez A, Frangi A, Armañanzas L, Alcaide M.J, Candela F, Calpena R. Microbiological spectrum of the intraperitoneal surface after elective right sided colon cancer: are there differences in the peritoneal contamination after performing a stapled or a handsewn anastomosis?. *Int J Colorectal Dis.*2012;27:1515-1519.
- 112- Garg P, Thakur J.D, Garg M, Menon G.R. Single incision laparoscopic cholecystectomy Vs. conventional laparoscopic cholecystectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastrointest Surg.*2012.16:1618-1628.
- 113- Wang D, Wang Y, Ji Z.L. Laparoendoscopic single-site cholecystectomy versus conventional cholecystectomy: a systematic review of randomized controlled trials. *ANZ J Surg.*2013;82:303-310.
- 114- Trastulli S, Cirocchi R, Desiderio J, Guarino S, Santoro A, Parisi A, Noya G, Boselli C. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing single-incision versus conventional laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg.*2013;100:191-208.
- 115- Markar S.R, Wiggins S.T, Penna M, Paraskeva P. Single incision versus conventional multiport-laparoscopic colorectal Surgery-systematic review and pooled analysis. *J Gastrointest Surg.*2014;18(12):2214-27

- 116- Kao L.S, Ghaferi A.A, Ko CY, Dimick J.B. Reliability of superficial surgical site infections as a hospital quality measure. *J Am Coll Surg.*2011;213:231-235.
- 117- Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, Nagawa H. Elective colon and rectal surgery differ in risk factors for wound infection: results of prospective surveillance. *Ann Surg.*2006;244:758-763.
- 118- Yamamoto S, Fujita S, Ishiguro S, Akasu T, Moriya Y. Wound infection after laparoscopic resection for colorectal cancer. *Surg Today.* 2008;38(7):618-622.
- 119- Boni L, Benevento A, Rovera F, Dionigi G, Di Giuseppe M, Bertoglio C, Dionigi R. Infective complications in laparoscopic surgery. *Surg Infect(Larchmt).*2006;7 Suppl 2: S109-111.
- 120- Nasikhan MU, Abir F, Longo W, Kozol R. Anastomotic disruption after large bowel resection. *World J Gastroenterol.*2006;12(16):2497-504.
- 121- Vignali A, Fazio VW, Lavery IC, Milson JW, Church J.M, Hull TL, Strong S.A, Oakley J.R. Factors associated with the occurrence of leaks in stapled rectal anastomoses: a review of 1014 patients. *J Am Coll Surg.*1997;185(2):105-13.
- 122- Milsom JW, De Oliveira O Jr, Trencheva KI, Pandey S, Lee SW, Sonoda T. Long-term outcomes of patients undergoing curative laparoscopic surgery for mid and low rectal Cancer. *Dis Colon Rectum.*2009;52(7):1215-22.
- 123- Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, Heald R.J, Moran B, Ulrich A, Holm T, Wong W.D, Turet E, Moriya Y, Laurberg S, den Dulk M, van de Velde C, Büchler M.W. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery.* Mar 2010;147(3):339–351.
- 124- Tei M, Wakasugi M, Akamatsu H. Comparison of perioperative and short-term oncological outcomes after single or multiport surgery for colon cancer. *Colorectal Dis.*2015;17(7):O141-7. doi: 10.1111/codi.12986.
- 125- Khayat A, Maggiori L, Vicaut E, Ferron M, Panis Y. Does single port improve results of laparoscopic colorectal surgery? A propensity score adjustment analysis. *Surg Endosc.*2015.doi.10.1007/s00464-015-4063-7
- 126- Marks JM, Phillips MS, Tacchino R, Roberts K, Onders R, DeNoto G, Gecelter G, Rubach E, Rivas H, Islam A, Soper N, Paraskeva P, Rosemurgy A, Ross S, Shah S. Single-incision laparoscopic cholecystectomy is associated with improved cosmesis scoring at the cost of significantly higher hernia rates: 1-year results of a prospective randomized, multicenter, single-blinded trial of traditional multiport laparoscopic cholecystectomy vs single-incision laparoscopic cholecystectomy. *J Am Coll Surg.* 2013;216:6:1037–1047
- 127- Neri V, Fersini A, Ambrosi A, Tartaglia N, Valentino T.P. Umbilical port-site complications in laparoscopic cholecystectomy: role of topical antibiotic therapy. *JSLs.* 2008;12(2):126–132.
- 128- H, Ohmori Y, Kobayashi M, Kusunoki M. Trocar site hernia. *Arch Surg.* 2004;139:1248–1256.
- 129- Fearon E.R, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell.*1990,61:759-67

- 130- Svrcek M, Cosnes J, Beaugierie L, Parc C, Bennis M, Tiret E, Flejon J.F. Colorectal neoplasia in Crohn's colitis: a retrospective comparative study with ulcerative colitis. *Histopathology*.2007;50:574-583
- 131- Hugen N, Van Beek J.J, de Wilt J.H, Nagtegaal I.D. Insight into mucinous colorectal carcinoma: clues from etiology. *Ann Surg Oncol*.2014;21:2963-2970.
- 132- Brozovich M, Read T.E, Salgado J, Akbari R.P, McCormick J.T, Caushaj P.F. Laparoscopic colectomy for apparently benign colorectal neoplasia: a word of caution. *Surg Endosc*.2008;22:506-509.
- 133- Jang J.H, Balik E, Kirchoff D, Tromp W, Kumar A, Grieco M, Feingold D.L, Cekic V, Njoh L, Whelan R.L. Oncologic colorectal resection, not advanced endoscopic polypectomy, is the best treatment for large dysplastic adenomas. *J Gastrointest Surg*. 2012;16(1):165-171.
- 134- Werling R.W, Yaziji H, Bacchi C.E, Gown A.M.CDX2, a highly sensitive and specific marker of adenocarcinomas of intestinal origin: an immunohistochemical survey of 476 primary and metastatic carcinomas. *Am J Surg Pathol*.2003;27(3):303-310.
- 135- Chu P, Wu E, Weiss L.M. Cytokeratin 7 and cytokeratin 20 expression in epithelial neoplasm: a survey of 435 cases. *Mod.Pathol*.2000;13(9):962-972.
- 136- Lanza G, Gafa R, Santini A, Maestre I, Dubini A, Gilli G, Cavazzini L. Prognostic significance of DNA ploidy in patients with stage II and stage III colon carcinoma: a prospective flow cytometric study. *Cancer*.1998;82(1):49-59