REVISTA ECUATORIANA DE CIENCIA, TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN EN SALUD PÚBLICA
CÓDIGO ISSN 2588-0551
DOI: 10.31790/inspilip.v6iEspecial.378

Articulo de revisión

Uso posoperatorio de antiinflamatorios no esteroidales como factor de riesgo asociado a fuga anastomótica en cirugía colorrectal

Post-operative use of non-steroidal anti-inflammatory drugs as a risk factor associated with anastomotic leakage in colorectal surgery

*Karina Flores [a] , kafloresa1@uce.edu.ec
José Chávez [a] , joseantoniochavez.md@hotmail.com
Milton Fonseca [a] , mrfonseca@uce.edu.ec
Alicia Mendoza [a] , agmendoza@uce.edu.ec
Mauricio Morillo [a] , mjmorillo@uce.edu.ec

a. Universidad Central del Ecuador, Facultad de Ciencias Médicas, Quito, Ecuador

***Correspondencia:** Karina Flores
Email: kafloresa1@uce.edu.ec

Acceso abierto

Citación

Flores K, Chávez J, Fonseca M, Mendoza A, Morillo M. Uso posoperatorio de antiinflamatorios no esteroidales como factor de riesgo asociado a fuga anastomótica en cirugía colorrectal. **INSPILIP. 2022; 6 (E).**

Revista científica INSPILIP. Volumen 6, número especial, agosto - octubre de 2022.

El autor declara estar libre de cualquier asociación personal o comercial que pueda suponer un conflicto de intereses en conexión con el artículo, así como el haber respetado los principios éticos de investigación, como por ejemplo haber solicitado las autorizaciones de la institución donde se realizó el estudio, permiso para utilizar los datos, consentimientos informados y en caso de tratarse de estudio observacionales y ensayos clínicos, autorización de un CEISH, ARCSA, Medio Ambiente, entre otros, de acuerdo a la categoría. Además, la licencia para publicar imágenes de la o las personas que aparecen en el manuscrito. Por ello INSPILIP no se responsabiliza por cualquier afectación a terceros, tampoco el INSPI como entidad editora, ni el Editor, la responsabilidad de la publicación es de absoluta responsabilidad de los autores.

Patricio Vega Luzuriaga
EDITOR EN JEFE

Identificación de la responsabilidad y contribución de los autores: Los autores declaran haber contribuido en idea original (MP, PC), parte metodológica (MP, AM, HC), redacción del borrador (MP, JS) y redacción del artículo (MP, JP).

Fecha de Ingreso: 03/06/2022.
Fecha de Aprobación: 11/10/2022.
Fecha de Publicación: 05/11/2022.

Resumen

Introducción: El manejo posquirúrgico del dolor se considera uno de los desafíos más importantes en cirugía colorrectal. Los Antiinflamatorios No Esteroidales (AINES) aún se mantienen como los fármacos de primera línea, sin embargo, nuevas evidencias sugieren una relación con complicaciones como fuga anastomótica. **Objetivo:** Determinar el efecto de los antiinflamatorios no esteroidales sobre las tasas de fuga anastomótica en pacientes sometidos a cirugía colorrectal. **Metodología:** Se efectuó una revisión sistemática y metaanálisis de estudios comparativos entre el uso de AINES versus no AINES y la ocurrencia de fuga anastomótica. Se buscó evidencia publicada entre enero del 2010 a marzo del 2022 en las bases de EMBASE, Pubmed y CINAHL. **Resultados:** En general, el uso de AINES se asoció a un incremento de riesgo de fuga anastomótica (OR: 1.55, IC95 %: 1.25 – 1.93, p<0.0001). Los AINES no selectivos se asoció a un aumento del riesgo de fuga anastomótica (OR: 1.75, IC95 %: 1.43– 2.14, p<0.00001). El diclofenaco se asoció con la ocurrencia de fuga anastomótica (OR: 2.64, IC95 %: 1.86 – 3.76, p<0.00001), pero, no se encontró dicha asociación con ketorolaco (OR: 1.36, IC95 %: 0.89 – 2.07, p=0.16). **Conclusiones:** Los AINES no selectivos parecen asociarse a un incremento en el riesgo de fuga anastomótica luego de cirugía colorrectal. La prescripción de estos fármacos debe realizarse con prudencia. Un se requiere una mayor cantidad de estudios para esclarecer si, el uso de AINES para el manejo del dolor posquirúrgico en pacientes sometidos a cirugía colorrectal es segura o no.

Palabras clave: Cirugía Colorrectal; Antiinflamatorios no Esteroideos; No esteroides .

Abstract

Introduction: *Post-surgical pain management is considered one of the most important challenges in colorectal surgery. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) are still the first-line drugs, however, new evidence suggests a relationship with complications such as anastomotic leak.* ***Objective:*** *To determine the effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on anastomotic leak rates in patients undergoing colorectal surgery.* ***Methodology:*** *A systematic review and meta-analysis of comparative studies between the use of NSAIDs versus non-NSAIDs and the occurrence of anastomotic leak was carried out. Evidence published between January 2010 and March 2022 was searched in the EMBASE, Pubmed and CINAHL databases.* ***Results:*** *In general, the use of NSAIDs was associated with an increased risk of anastomotic leak (OR: 1.55, 95 % CI: 1.25 – 1.93, p<0.0001). Non-selective NSAIDs were associated with an increased risk of anastomotic leak (OR: 1.75, 95 % CI: 1.43 – 2.14, p<0.00001). Diclofenac was associated with the occurrence of anastomotic leak (OR: 2.64, 95 % CI: 1.86 – 3.76, p<0.00001), but no such association was found with ketorolac (OR: 1.36, 95 % CI: 0.89 – 2.07, p= 0.16).* ***Conclusions:*** *Non-selective NSAIDs seem to be associated with an increased risk of anastomotic leak after colorectal surgery. The prescription of these drugs should be done with caution. A larger number of studies are required to clarify whether the use of NSAIDs for postoperative pain management in patients undergoing colorectal surgery is safe or not.*

Keywords: *Colorectal surgery; Anti-Inflammatory agents; Non-Steroidal.*

Introducción

En la última década, los protocolos de recuperación acelerada tras procedimientos quirúrgicos o protocolo ERAS (Enhanced Recovery After Surgery, por sus siglas en inglés), ha sido recomendado y aplicado en diversos centros quirúrgicos a nivel mundial, para alcanzar un restablecimiento temprano de la función intestinal luego de cirugía colorrectal con la consecuente reducción de la tasa de complicaciones como la fuga anastomótica [1].

La fuga anastomótica ocurre en alrededor del 3 % a 6 % de pacientes sometidos a cirugía colorrectal. Esta complicación se asocia a un incremento del riesgo de mortalidad y resultados posquirúrgicos adversos, así como del aumento en los costos de atención sanitaria para su resolución y cuidado [2,3].

Lamentablemente, a pesar de los protocolos de recuperación acelerada, este evento adverso no ha podido ser reducido por completo, considerándose un motivo de preocupación para los equipos sanitarios [4,5].

El protocolo ERAS determina el uso de analgesia multimodal para el manejo posoperatorio luego de cirugía colorrectal, el que se basa en el uso de varios mecanismos de reducción del dolor mejorarán el control del mismo y evitarán los efectos secundarios de cada fármaco. Destacan los antiinflamatorios no esteroidales (AINES) como un componente vital y clave que ahorra el uso de opioides en la analgesia multimodal [6].

En Ecuador, según el estudio de prevalencia de dolor agudo posoperatorio, satisfacción del paciente, realizado en la Unidad de Cuidados Posanestésicos del Hospital de las Fuerzas Armadas N°1 de Quito, los analgésicos más usados para el manejo del dolor agudo posoperatorio son el paracetamol (87,4 %), el tramadol (69,4 %) y el ketorolaco (60,7 %). Destaca el porcentaje de satisfacción con el uso de ketorolaco con el 65,6 %, le sigue el paracetamol con el 63,8 % y luego el tramadol con el 60,1 %. Los fármacos menos usados son la bupivacaina (39,8 %), fentanilo (24,8 %), morfina (12,6 %), lidocaína (1,9 %) y buprenorfina (1,0 %) [7].

Ciertos grupos de estudio han descrito diversos factores de riesgo asociados a la ocurrencia de fuga anastomótica en pacientes sometidos a cirugía colorrectal. Cabe destacar que el uso de AINES para el manejo del dolor posquirúrgico ha tomado particular importancia, debido a que, se lo ha descrito como un factor de riesgo potencial de fuga anastomótica [3,2].

Los AINES, se han constituido como un grupo farmacológico clave para el manejo multimodal del dolor posoperatorio en los protocolos ERAS 6.

Estos fármacos ejercen su efecto analgésico mediante la inhibición de las enzimas ciclooxigenasa 1-2 (COX-1 y COX-2). Los AINES pueden ser selectivos (acción únicamente sobre la

COX-2) o no selectivos (acción sobre COX-1 y COX-2). Consecuentemente, ocurre la supresión de la producción de prostaglandinas, interrupción de los procesos inflamatorios y optimización de la homeostasis [8].

Los beneficios del uso de los AINES son: control óptimo del dolor, recuperación rápida de la función intestinal con mínimos efectos adversos y bajos costos sanitarios asociados. Además, se prefiere el uso de los AINES sobre los analgésicos opioides para el manejo del dolor posoperatorio, pues, estos últimos, se asocian a una variedad de eventos no deseados por ejemplo: depresión respiratoria, retraso en la recuperación de función intestinal, retención urinaria, dependencia, entre otros [9,10].

La cicatrización normal del intestino es un proceso complejo que se desarrolla en tres fases. La fase inflamatoria se produce durante los primeros cuatro días, cuyo objetivo es sellar la herida, se produce edema inflamatorio, exudación de fibrina y estabilización de fibrina, en conjunto con la migración de neutrófilos, monocitos, fibroblastos y células endoteliales.

A las 24 a 48 horas, los monocitos y los macrófagos tisulares sustituyen a los neutrófilos, sintetizando y liberando factores de crecimiento que inician y amplifican la respuesta inflamatoria. La estabilidad mecánica de la anastomosis en la fase postoperatoria hasta el quinto día posoperatorio se encuentra determinada por la capacidad de sujeción de la sutura de la submucosa, que depende de la proporción entre la degradación y síntesis de colágeno que puede disminuir hasta en un 70 % del tercero al quinto día del posoperatorio. Luego viene la fase proliferativa hasta aproximadamente el día 14 posoperatorio, en la que ocurren los procesos de fibroplasia, angiogénesis y reepitelización.

Se caracteriza por la aparición de tejido de granulación en la anastomosis y la migración de las células del epitelio desde los bordes de la herida con el fin de restablecer la barrera epitelial. El colágeno en la submucosa sufre un proceso de síntesis por fibroblastos y miocitos lisos y de lisis por acción de colagenasas liberadas por las células inflamatorias que contribuye a la disminución de la resistencia de la anastomosis intestinal durante los primeros 3 a7 días [11]

Conforme los fibroblastos y células de músculo liso comienzan a sintetizar colágeno aumenta gradualmente la resistencia de la sutura. En la fase de remodelación, se remodelan las distintas capas de la pared intestinal en la zona de la anastomosis, produciéndose la contracción de la cicatriz, disminuyendo el grosor e incrementándose su resistencia.

La contracción de la herida se superpone parcialmente con la formación del tejido de granulación en la fase proliferativa, debido a la transformación de fibroblastos en miofibroblastos. Se estima que después del cuarto mes una anastomosis de colon llega al 75 % de la resistencia 11. De hecho, la evidencia actual ha puesto en contexto que, los AINES pueden comprometer la integridad de la anastomosis en pacientes sometidos a cirugía colorrectal [12.]

Uno de los principales procesos fisiopatológicos teorizados en relación a la asociación con la fuga de anastomosis podría considerarse la afectación de los AINES sobre los factores histológicos implicados en la cicatrización. Parece que los antiinflamatorios no esteroidales disminuyen la infiltración de fibroblastos en la zona de anastomosis, la formación de tejido de granulación, la reepitelización e incrementan la necrosis tisular [13].

Algunos estudios han demostrado la asociación entre el uso de AINES y el aumento del riesgo de fuga anastomótica [14,15].

En tanto que, otro grupo de estudios de cohortes no han logrado demostrar este efecto, lo que, no ha permitido concluir contundentemente el papel de los AINES sobre la complicación antes descrita [16,17,18].

Las revisiones sistemáticas y metaanálisis en esta temática tampoco han mostrado resultados concluyentes [19,20,21].

La heterogeneidad en los resultados se debe principalmente por aspectos metodológicos de los estudios que se han publicado en cuanto a la relación de los AINES y la fuga anastomótica. Uno de los problemas más frecuentes de los estudios disponibles es la inclusión de diversos tipos de anastomosis (por ejemplo: gástrico, yeyunal, íleo, colon o recto), lo que, impacta directamente en el perfil del riesgo, pues, las tasas de fuga anastomótica colorrectales suelen ser mayores a las del intestino delgado o los gástricos, existiendo peor pronóstico en el lado derecho del colon en

relación con el colon izquierdo [22,23].

Otra inconsistencia metodológica está asociada a la patología subyacente por la cual se realiza el procedimiento quirúrgico; por ejemplo, los pacientes con síndrome inflamatorio intestinal, a menudo reciben tratamiento con altas dosis de corticoides, lo que, puede incrementar la probabilidad de fuga anastomótica luego de resecciones ileocecales, y, por consiguiente, no es posible valorar el real efecto de los AINES [24].

Además, las diferencias inmunológicas entre las patologías como cáncer, síndrome inflamatorio intestinal y otras, pueden influir en el riesgo de fuga anastomótica y la respuesta a los AINES; por ejemplo, los tumores colorrectales son conocidos por tener un incremento en la expresión de la COX-2, misma que es inhibida por los AINES [25].

A pesar de estas puntualizaciones, el rol de estas diferencias inmunológicas sobre el riesgo de fuga anastomótica y respuesta a los AINES, no está por completo determinada, sin embargo, es posible que la interacción de estos factores con la respuesta inmune en el periodo posquirúrgico es distinta, y, en consecuencia, marca un aumento de riesgo clínicamente relevante [26,25].

Para reducir esta variabilidad en los resultados y conclusiones, una solución es, analizar el riesgo de los AINES para la ocurrencia de fuga

anastomótica en cohortes homogéneas, pues, reduce considerablemente el riesgo de sesgo y mejora las recomendaciones clínicas [26].

Considerando que la fuga anastomótica es una de las complicaciones más temidas en la cirugía gastrointestinal, ya que se asocia con resultados negativos para el paciente con mayor riesgo de desarrollo de abscesos o fístulas, mayor incidencia de infección o sepsis, estancias hospitalarias prolongadas, mayor riesgo de la mortalidad postoperatoria, además alteran los resultados oncológicos con un aumento de las tasas de recurrencia del cáncer y supervivencia libre de enfermedad, mayores costos de atención médica, estimándose valores aproximadamente 2-3 veces más altos que los pacientes sin fuga.

Los tratamientos para la fuga anastomótica, pueden variar desde antibióticos hasta procedimientos tales como reoperaciones para la reparación o desviación de la anastomosis, que aumentan los costos hospitalarios [27,28,29]. Por lo que, el objetivo de esta revisión sistemática y metaanálisis es determinar el efecto de los antiinflamatorios no esteroidales sobre las tasas de fuga anastomótica en pacientes sometidos a cirugía colorrectal.

Metodología

Esta revisión sistemática fue ejecutada considerando las recomendaciones de la Colaboración Cochrane para Revisiones Sistemática [30] y del Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) [31]. El resultado primario considerado para la revisión fue el establecimiento del riesgo asociado al uso de AINES y la ocurrencia de fuga anastomótica.

Se llevó a cabo una búsqueda avanzada de estudios en las bases de Pubmed, EMBASE y The Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), publicados entre el 01 de enero del 2010 al 31 de marzo del 2022, con limitación de idioma a inglés, español, portugués y francés. Se utilizaron los siguientes términos y descriptores: “colorectal cancer”, “anastomotic leak”, “colorectal surgery”, “non-steroidal anti-inflammatory drugs” y “NSAIDs”. Se utilizaron los operadores booleanos AND y OR para circunscribir la búsqueda, y, establecer las codificaciones de pesquisa.

Los estudios a revisión fueron incluidos bajo los siguientes criterios: estudios que analizaron pacientes adultos sometidos a resección colónica y/o rectal con anastomosis primaria debido a cáncer, estudios cuyo resultado primario fue la evaluación de la frecuencia de fuga anastomótica, estudios con intervención con AINES para el manejo de dolor posquirúrgico en los primeros 7 días tras el procedimiento (diseños considerados: observacionales de casos-controles y observacionales de cohortes), estudios que valoraron el riesgo asociado de fuga anastomótica debido al uso de AINES selectivos y no selectivos.

Se excluyeron los estudios de valoración de efectos en animales, estudios que no incluyeron pacientes con anastomosis colónica o rectal, artículos de opinión, editoriales, cartas al editor, reportes o series de casos, estudios que no evaluaron la frecuencia de fuga anastomótica, estudios en los que se incluyó pacientes con anastomosis del intestino delgado y estudios

cuyas intervenciones combinadas con AINES (por ejemplo: AINES + corticoides versus placebo).

Para efectos de refinar la inclusión de estudios, se consideró como fuga anastomótica a cualquier evidencia radiológica o exploratoria de dehiscencia o pérdida en la unión de la anastomosis primaria en los primeros 7 días posquirúrgicos.

La inclusión de los estudios se realizó a través de procesos de identificación (revisión de duplicados), cribado (revisión de títulos y abstracts), elegibilidad (revisión completa de los artículos y aplicación de los criterios de inclusión) e inclusión.

La evaluación del riesgo de sesgo se ejecutó con la herramienta Risk of Bias in Non- Randomized of Interventions (ROBINS-1) 32. Los aspectos valorados fueron: riesgo de sesgo por factores confusores, selección de participantes, clasificación de intervenciones, desviaciones de las intervenciones ejecutadas, pérdida de datos, medición de resultados y selección de las unidades de reporte.

Inicialmente se procedió a la extracción de datos según lo recomendado por la Colaboración Cochrane. Para esto, se diseñó una plantilla en Microsoft Excel 2021, en la que se registró lo siguiente: autores, año de publicación, diseño de estudio, número de participantes, riesgo de sesgo, intervención y resultados.

Para valorar el resultado primario de este estudio, se realizó un metaanálisis de variables dicotómicas para la obtención del indicador de fuerza de asociación Odds Ratio a partir de los datos originales mediante segmentación de grupos (AINES – No AINES) y la frecuencia absoluta de eventos. El ajuste del Odds Ratio acumulado se realizó con la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel, y se expresaron los resultados en tabla de contingencia y Forest Plots con sus respectivos intervalos de confianza al 95%. Un p-valor inferior a 0.05 fue considerado para establecer significancia estadística. Se utilizó el método de efectos aleatorios.

Por otra parte, se ejecutó un análisis de heterogeneidad para definir la sensibilidad y robustez de los resultados. La prueba Q de Cochran fue aplicada para determinar el grado de heterogeneidad, cuya interpretación acorde el estadístico I2 se realizó de la siguiente manera: heterogeneidad baja (< 50 %), heterogeneidad media (50 % a 75 %) y heterogeneidad alta (> 75 %)

Finalmente, se llevó a cabo un análisis de subgrupos, en la que, se consideró el tipo de AINE recibido (selectivo y no selectivo), y, de fármacos específicos (ketorolaco y diclofenaco).

Los análisis estadísticos fueron realizados en el programa Review Manager 5.4.1, desarrollado por la Colaboración Cochrane (2020).

Resultados

Características de los estudios seleccionados

Tras la búsqueda avanzada se obtuvo una base de 317 artículos de interés para el estudio. Se eliminaron duplicados obteniéndose una base final de 262 artículos. En el proceso de cribado se eliminaron 240 artículos. De los 22 artículos restantes y tras la revisión de texto completo, así como aplicación de criterios de inclusión y exclusión se eliminaron 16 estudios. Finalmente, 6 estudio se incluyeron a la revisión sistemática (Figura 1). En total, los estudios sumaron un total de 9760 pacientes. Todos los artículos incluidos fueron en idioma inglés. En cuanto a la metodología, 5 estudios fueron retrospectivos de cohorte y 1 estudio de casos-controles (Tabla 1).

Figura 1

Flujograma PRISMA de selección de estudios

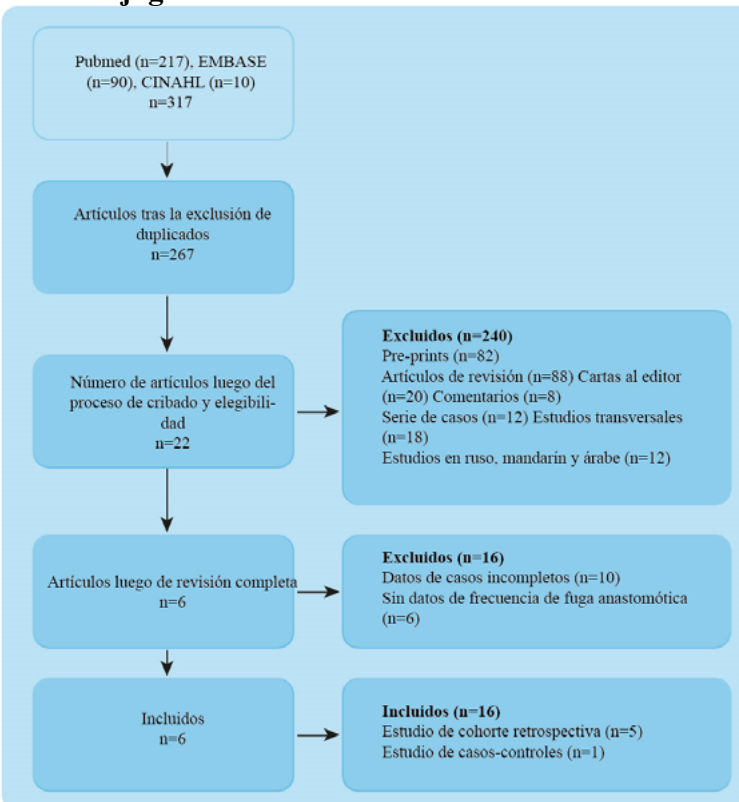


Tabla 1
Cuadro de extracción de datos y características generales de los estudios

Autores (Año)	Diseño	Riesgo de sesgo	Intervención	Muestra	Resultados (prevalencia de fuga)
Bakker et al (2016)	Retrospectivo de cohortes (GRADE: baja)	Moderado	AINES para el dolor posquirúrgico al 2do día hasta tolerancia a dieta oral	856	Grupo AINES: 9.2% Grupo Control: 5.3% OR: 1.81 (IC95%: 1.03 - 3.21, p<0.05)
Gorrisen et al (2012)	Retrospectivo de cohortes (GRADE: baja)	Moderado	AINES en los primeros 5 días posquirúrgicos	795	Grupo AINES: 13.2% Grupo Control: 7.6% OR: 1.85 (IC95%: 1.16 - 2.95, p<0.05)
Klein et al (2012)	Retrospectivo de cohortes (GRADE: baja)	Serio	AINES en los primeros 7 días posquirúrgicos	2756	Grupo AINES: 9.4% Grupo Control: 5.1% OR: 1.93 (IC95%: 1.42 - 2.63, p<0.05)
Paulasir et al (2015)	Retrospectivo de cohortes (GRADE: baja)	Moderado	AINES desde el primer día posquirúrgico	4360	Grupo AINES: 2.9% Grupo Control: 2.6% OR: 1.11 (IC95%: 0.75 - 1.65, p>0.05)
Subendran et al (2014)	Casos - Controles (GRADE: baja)	Serio	AINES en los primeros 5 días posquirúrgicos	262	Casos (Fuga + AINES): 52.7% Controles (No Fuga + AINES): 44.3% OR: 1.40 (IC95%: 0.86 - 2.28, p>0.05)
Saleh et al (2015)	Retrospectivo de cohortes (GRADE: baja)	Moderado	Ketorolaco en los primeros 5 días posquirúrgicos	731	Grupo AINES: 3.4% Grupo Control: 3.2% OR: 1.06 (IC95%: 0.47 - 2.39, p>0.05)

Riesgo de sesgo entre los estudios incluidos

Todos los estudios fueron analizados con la herramienta ROBINS-1. Un total de cuatro estudios presentaron un nivel de riesgo moderado y dos un nivel de riesgo serio. Los estudios con riesgo moderado tuvieron observaciones respecto a las variables confusoras potenciales entre el grupo control y el grupo de tratamiento. De estos estudios, dos: Bakker I, 3 y Saleh F, 17 presentaron grupos de control con un mal estado posquirúrgico y alto riesgo de fuga anastomótica.

Sin embargo, al final del seguimiento, fueron los pacientes bajo tratamiento con AINES los que tuvieron mayores tasas de fuga anastomótica.

En cuanto a los estudios con riesgo serio, tuvieron observaciones principalmente al no considerar variables o factores confusores dentro del análisis, siendo, por tanto, una de las limitaciones en las conclusiones de dichos estudios.

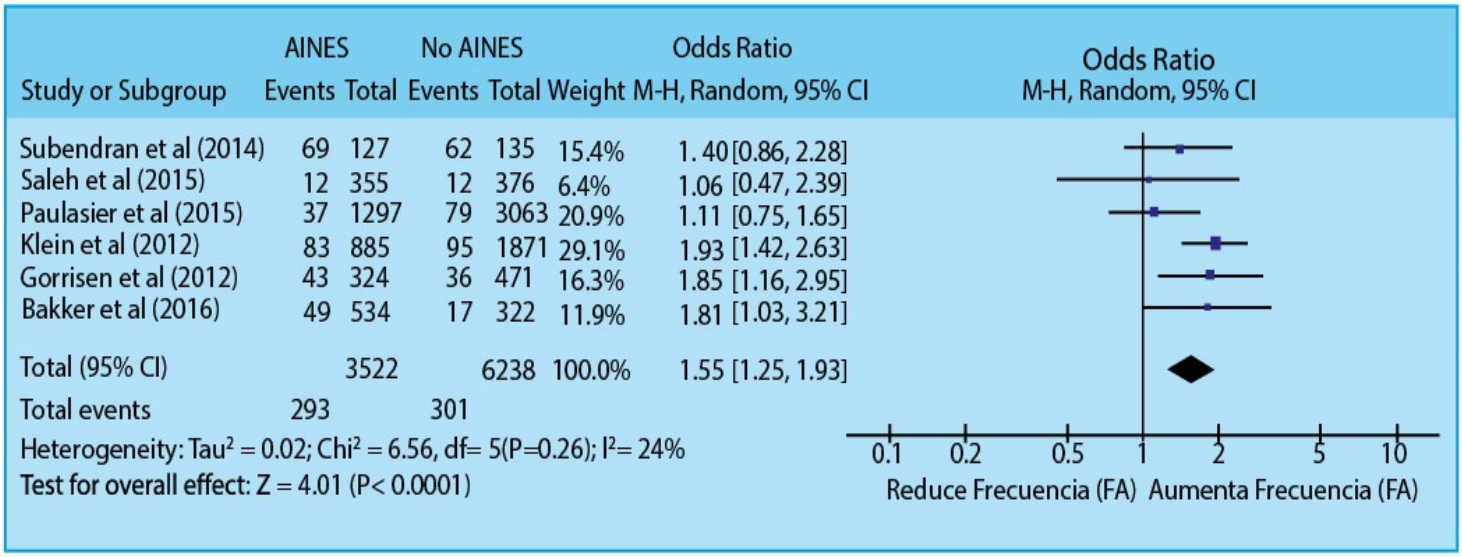
Uso de AINES y fuga anastomótica

En esta revisión se encontró que el uso de AINES estuvo asociado a un incremento en la frecuencia de fuga anastomótica en 3 de los 6 estudios incluidos, con una prevalencia general de fuga anastomótica en el grupo de pacientes bajo tratamiento con AINES del 8.32% (293/3522) y de 4.83% (301/6238) en el grupo sin tratamiento con AINES. Al consolidar los resultados, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el uso de AINES y la ocurrencia de fuga anastomótica (OR: 1.55, IC95%: 1.25 – 1.93, p<0.0001).

La heterogeneidad encontrada entre los estudios fue baja (I2: 24%) (Figura 2).

Figura 2

Uso de AINES y ocurrencia tasa de fuga anastomótica



De los estudios incluidos, 5 determinaron el tipo de AINE utilizado para el manejo de dolor posquirúrgico, 1 de ellos [18], no diferencio el tipo de AINE administrado. Los 5 estudios incluyeron en su intervención, AINES no selectivos.

El único estudio que comparo tanto AINES selectivos como no selectivos, determinó una asociación estadísticamente significativa con el uso de AINES no selectivos y la frecuencia de fuga anastomótica (OR: 2.13, IC95 %: 1.24 – 3.65, p=0.006). Además, se encontró que los AINES selectivos, no tienen asociación significativa con la ocurrencia de fuga anastomótica (OR: 1.17, IC95 %: 0.50 – 2.74, p=0.7) [14].

El primer análisis de subgrupos incluyó a 5 estudios que compararon el uso de AINES no selectivos con el grupo control. La prevalencia de fuga anastomótica en los pacientes bajo tratamiento con AINES no selectivos fue de 11.49 % (241/2097) y de 6.91 % (239/3457)

en el grupo control. Los AINES no selectivos se asociaron significativamente a un incremento en

la frecuencia de fuga anastomótica (OR: 1.75, IC95%: 1.43 – 2.14, p<0.00001).

La heterogeneidad entre los estudios fue inexistente (Figura 3).

En cuanto a la comparación de fármacos específicos, el diclofenaco fue el medicamento utilizado con más frecuencia, en tanto que, ketorolaco fue el segundo más frecuente. De los 3 estudios que utilizaron esquemas con diclofenaco, solo dos reportaron de forma independiente las tasas de fuga anastomótica asociados al uso de este AINE.

La prevalencia de fuga anastomótica entre los pacientes que recibieron diclofenaco fue de 12.37 % (74/598) y de 5.11 % (112/2193) en

el grupo control. En este metaanálisis se encontró una asociación significativa entre el uso de diclofenaco y la ocurrencia de fuga anastomótica (OR: 2.64, IC95 %: 1.86 – 3.76, p<0.00001). La heterogeneidad entre los estudios fue inexistente (Figura 4).

Figura 3. Uso de AINES no selectivos y ocurrencia de fuga anastomótica

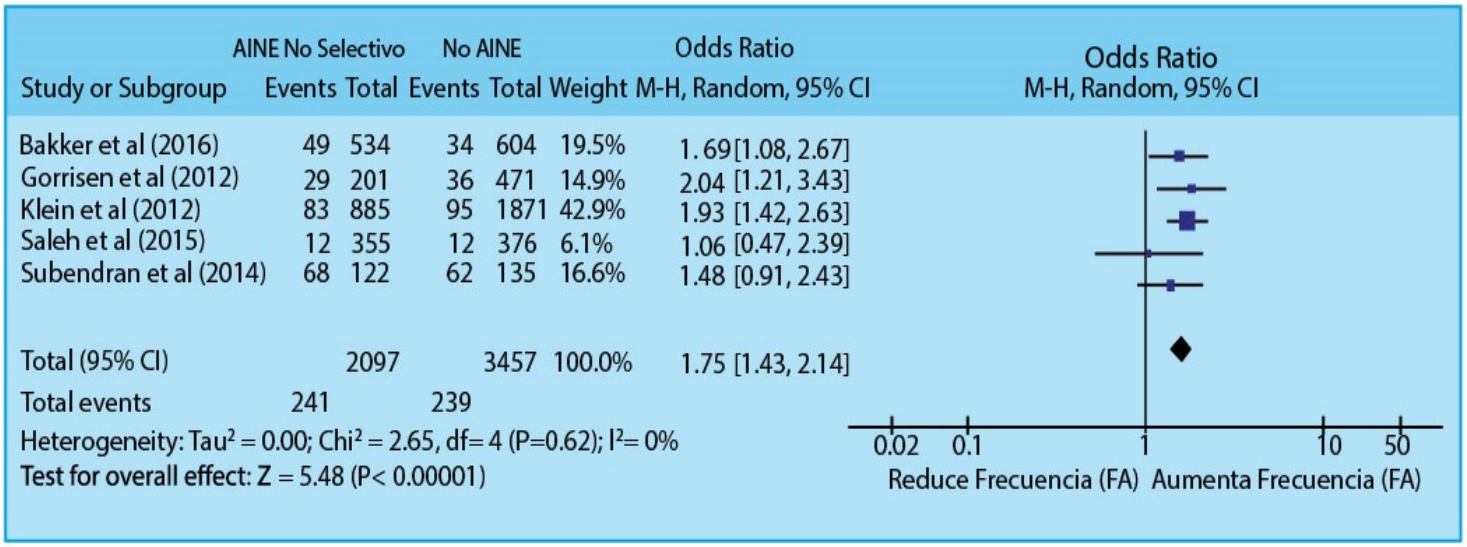


Figura 4. Uso de diclofenaco y ocurrencia de fuga anastomótica

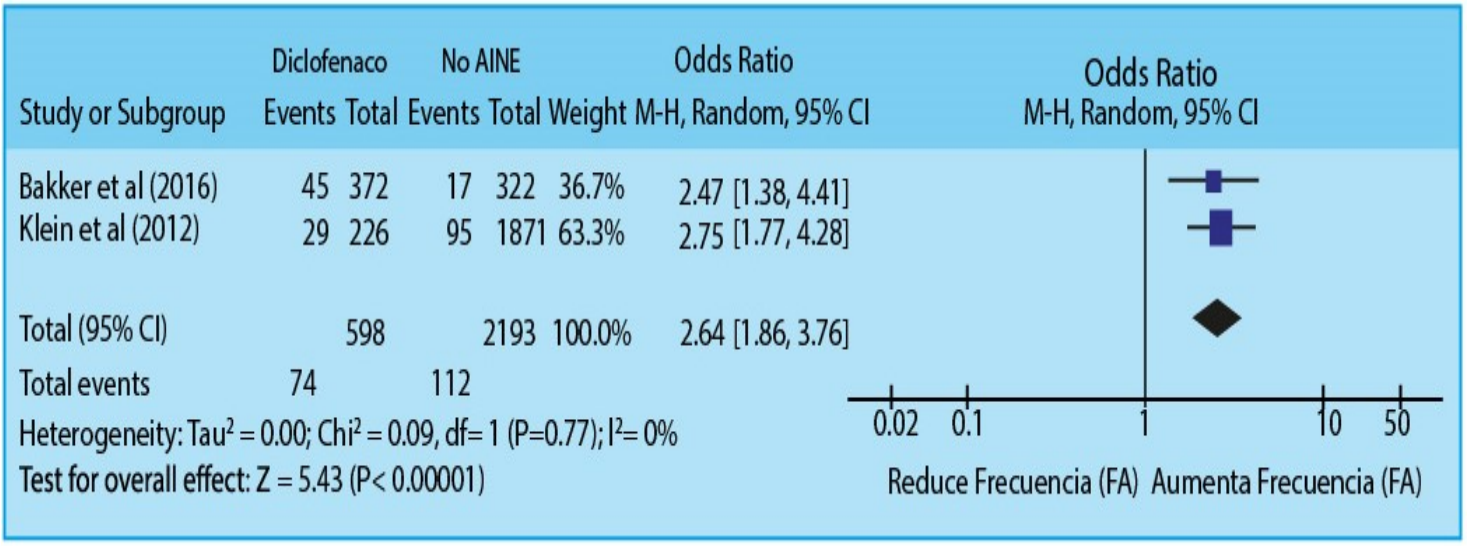
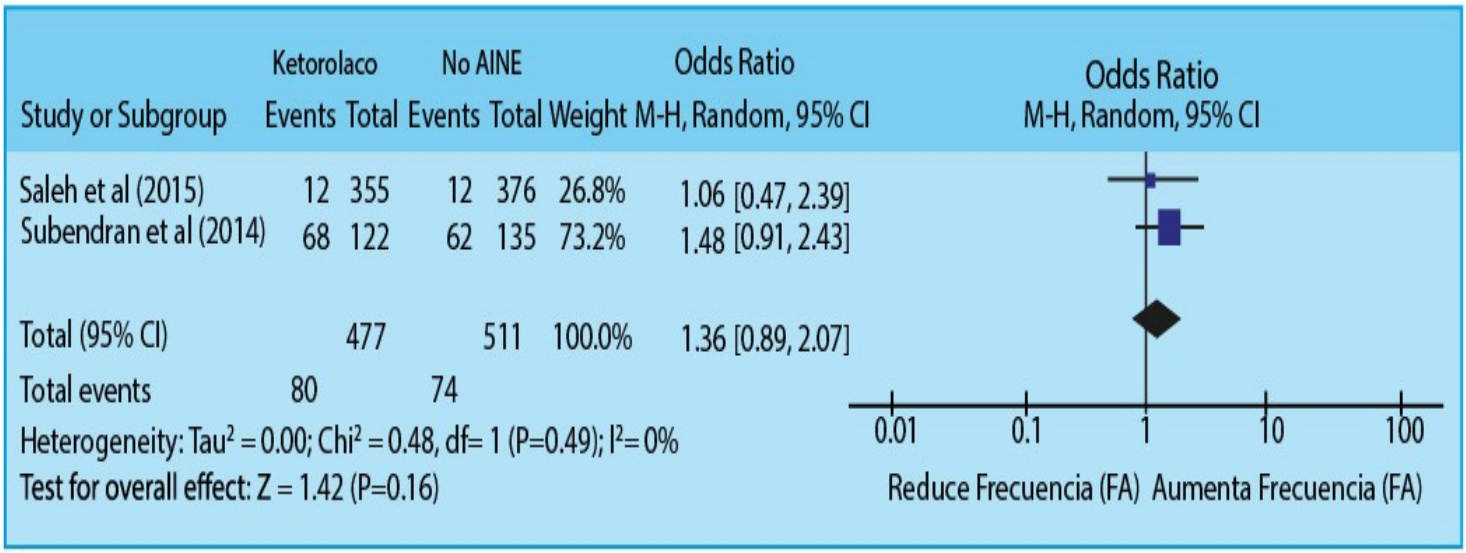


Figura 5. Uso de ketorolaco y ocurrencia de fuga anastomótica



Finalmente, se comparó el uso de ketorolaco asociado a fuga anastomótica, encontrándose la prevalencia de fuga anastomótica entre los pacientes que recibieron ketorolaco de 16.77 % (80/477) y de 14.48 % en el grupo control.

En este metaanálisis, no se encontró una asociación significativa entre la administración de ketorolaco y fuga anastomótica (OR: 1.36, IC95 %: 0.89 – 2.07, p=0.16). No se determinó heterogeneidad entre los estudios (Figura 5).

Discusión

En términos generales, la evidencia analizada en esta revisión indica que el uso de antiinflamatorios no esteroidales se asocia con un incremento del riesgo de fuga anastomótica luego de cirugía colorrectal (OR: 1.55, IC95%:

1.25 – 1.93, p<0.0001), estos resultados son similares a los obtenidos en revisiones sistemáticas previas de Modasi et al (2019) y Jamjittrong et al 2020 [20,21]. Sin embargo, en el análisis de subgrupos, este aumento en el riesgo no fue evidenciado en todos los tipos de AINES, e incluso, los resultados fueron distintos entre fármacos de la misma clase.

En contexto, los estudios disponibles respecto a la influencia de los AINES sobre la integridad de las anastomosis gastrointestinales explican que el uso de estos fármacos afecta en un grado variable los diversos segmentos del tracto gastrointestinal. Uno de los principales procesos fisiopatológicos teorizados para estos resultados podría ser la afectación de los AINES sobre los factores histológicos implicados en la cicatrización.

Parece que los antiinflamatorios no esteroidales disminuyen la infiltración de fibroblastos en la zona de anastomosis, la formación de tejido de granulación, la reepitelización e incrementan la necrosis tisular [13].

Por lo que en conjunto, estos eventos sin duda pueden ocasionar un impacto negativo en la curación de heridas y regeneración tisular, ambos necesarios para mantener la integridad de la anastomosis. Además, los AINES podrían también sostener un efecto negativo sobre la deposición y entrelazamiento de las fibras de colágeno, sin embargo, este hecho no está por completo esclarecido [15].

Por otro lado, los AINES poseen un potencial efecto sobre la función y estructura del colágeno intestinal, pues, se conoce que la expresión de la enzima COX-2 es mayor a nivel del íleo terminal y colon, misma que se reduce con el uso de AINES [33].

Estos resultados han permitido proponer que, el incremento en las tasas de fugas anastomóticas podría relacionarse al uso de AINES, resultado de la inhibición de la actividad de la COX-2 [34].

Banghu et al, [34] llevaron a cabo una revisión sistemática y metaanálisis segmentado por subgrupos para definir las tasas de fuga anastomótica entre AINES selectivos y no selectivos. Entre los principales resultados, los autores concluyeron que solamente los AINES no selectivos se asociaron con un incremento en la tasa de fugas anastomóticas, en tanto que, las

tasas de esta complicación con AINES selectivos no variaron considerablemente. Pang et al, [35] y Jamjittrong et al, [21] también demostraron que

los AINES no selectivos aumentan significativamente las tasas de fuga anastomótica luego de cirugía colorrectal frente a los AINES selectivos. Todas estas revisiones concuerdan con los resultados obtenidos en el presente estudio, pues, se demostró que solamente los pacientes tratados con AINES no selectivos tuvieron un aumento en la frecuencia de fugas anastomóticas (OR: 1.75, IC95 %: 1.43 – 2.14, p<0.00001).

En esta revisión, al analizar fármacos específicos como diclofenaco y ketorolaco con los controles, se encontró una asociación no consistente con el incremento en la frecuencia de fugas anastomóticas. A pesar de que ambos medicamentos son de la misma clase, únicamente diclofenaco tuvo una fuerza de asociación significativa con esta complicación (OR: 2.64, IC95 %: 1.86 – 3.76, p<0.00001).

Estos resultados son similares a los encontrados por las revisiones sistemáticas de Huang et al, [36] y Modasi et al. [20], los que concluyeron también que la administración de diclofenaco se relaciona con un aumento del riesgo de fuga anastomótica, mientras que, con ketorolaco no se observó una variación en la tasa de fugas anastomóticas, lo que en consecuencia, puede significar que los efectos adversos sobre la anastomosis podrían depender del fármaco utilizado.

Existieron limitaciones en la realización de esta revisión y metaanálisis. En comparación con estudios similares, esta revisión se focalizó únicamente en estudios que valoraron complicaciones en anastomosis colónicas o rectales, lo que, no ocurre con otras revisiones en las que se incluyen anastomosis del intestino delgado y gástricas. En consecuencia, el número de estudios incluidos para metaanálisis fue relativamente baja, lo que debe considerarse al analizar los resultados de análisis de subgrupos.

Además, dentro de las limitaciones para la valoración de subgrupos, se encontró que, solamente un estudio incluyó entre sus resultados un análisis segmentado entre AINES selectivos y no selectivos, por lo que, solo se pudo incluir dos estudios para la valoración de efectos de ketorolaco y diclofenaco, respectivamente.

Otra limitación identificada en esta revisión es la confiabilidad de los datos obtenidos de estudios no aleatorizados. Entre la evidencia revisada, menos del 50 % de estudios examinaron los potenciales sesgos secundarios relacionados a factores confusores que no fueron ajustados o tomados en cuenta por los autores. En los estudios restantes, la medición de los factores confusores se realizaron sin un ajuste establecido por subgrupos, se considero solamente la distinción de cohortes iniciales de grupos controles y de intervención, lo que, dificulta analizar el impacto o efecto de dichos factores en los resultados finales.

Por lo que, es importante mencionar que, aunque otros estudios no revelan una clara asociación entre el uso de AINES y la ocurrencia de fuga anastomótica, siempre existirá la posibilidad de que aquellos pacientes con fuga anastomótica pudieron requerir para su manejo del dolor en el posquirúrgico inmediato, la adición de esquemas protocolizados o no protocolizados de AINES, variable no se valoró a detalle en esta investigación.

Conclusiones

Los resultados obtenidos de la revisión y metaanálisis indican que el uso de AINES en el periodo posquirúrgico inmediato y mediato puede incrementar 1,5 veces más el riesgo de fuga anastomótica en pacientes sometidos a cirugía colorrectal. Luego de la revisión de la evidencia, surge la necesidad de identificar que tipo de AINE se relaciona con un aumento en el riesgo de fuga anastomótica y cual no.

Los AINES se consideran medicamentos de uso frecuente en el control del dolor. Sin embargo en procedimientos abdominales mayores como el caso de la cirugía colorrectal, muestran un perfil de riesgo de complicaciones no despreciable clínicamente. Efecto particularmente importante para direccionar la práctica clínica en el manejo del dolor en el posquirúrgico inmediato y mediato. En consecuencia se requiere buscar alternativas a este grupo de medicamentos y a un manejo multidisciplinario para garantizar el mejor perfil de seguridad y calidad de atención al paciente.

Los AINES suponen un riesgo de complicaciones en pacientes sometidos a cirugía colorrectal, como alternativa al uso de AINES se puede recomendar

el uso de protocolo alternativos para el manejo del dolor postquirúrgico, con el uso de analgésicos primarios (paracetamol), opioides débiles (tramadol) y procedimientos de anestesia regional (infusiones epidurales continuas de anestésicos y opioides o bloqueos del plano transverso del abdomen) para un control adecuado y con bajo riesgo de complicaciones.

Finalmente, debido a la reducida evidencia que analiza el impacto de los AINES sobre la integridad de las anastomosis, se recomienda la realización de ensayos clínicos aleatorizados o de cohorte con mayor potencia, mayor muestra, con ajustes de datos estadísticos para disminuir los factores confusores y con una priorización de los protocolos, lo que, permitirá analizar con mayor criterio el efecto de estos medicamentos sobre este tipo de procedimientos.

Conflictos de interés:

El autor declara no tener ningún conflicto de interés y que el contenido del manuscrito no ha sido publicado previamente.

Revisión por pares.

El manuscrito fue revisado por pares ciegos y fue aprobado oportunamente por el Equipo Editorial de la revista INSPILIP.

Disponibilidad de datos y materiales.

Los datos que sustentan este manuscrito están disponibles bajo requisición a autor correspondiente.

Financiamiento.

Autofinanciado

Referencias bibliográficas

1. Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Francis N, McNaught CE, Macfie J, Liberman AS, Soop M, Hill A, Kennedy RH, Lobo DN, Fearon K, Ljungqvist O; Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society, for Perioperative Care; European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN); International Association for Surgical Metabolism and Nutrition (IASMEN). Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS(®)) Society recommendations. World J Surg. 2013 Feb;37(2):259-84. doi: 10.1007/ s00268-012-1772-0. PMID: 23052794.

2. Kang C. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. Arch Surg.2013; 65-71.

leakage and leak-related mortality after colonic cancer surgery in a nationwide audit. Br J Surg.2014; 32.

4. Buchs N. Incidence, consequences, and risk factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: A prospective monocentric study. Int J Colorectal Dis.2008 , 70.

5. Frasson M. Risk factors for anastomotic leak after colon resection for cancer: Multivariate analysis and nomogram from a multicentric, prospective, national study with 3193 patients. Ann Sur,2015; 30.

6. Gustafsson UO SMHMNJDNFNea. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018. World J Surg. 2019; p. 95.

7. Victoria A. Prevalencia de dolor agudo postoperatorio, satisfaccion del paciente, en la Unidad de Cuidados Posanestesicos del Hospital de las Fuerzas Armadas No1 Quito. Universidad Central del Ecuador,2020; 80-81.

8. Zhao-Fleming H, Hand A, Zhang K, Polak R, Northcut A, Jacob D, Dissanaike S, Rumbaugh KP. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on post-surgical complications against the backdrop of the opioid crisis. Burns Trauma. 2018 Sep 13;6:25. doi: 10.1186/s41038-018-0128-x. PMID: 30221175; PMCID: PMC6136175.

9. Kurz A. Opioid-induced bowel dysfunction: Pathophysiology and potential new therapies. Drugs.2003; 649-71.

10. Martinez V. Non-opioid analgesics in adults after major surgery: Systematic review with network meta-analysis of randomized trials. Br J Anaesth.2017; 22–31.

11. M a r j a n o v i c G .

PhysiologiederAnastomosenheilung. Chirurg 2011. 2010; p. 41-46.

12. Van Koughnett JA, Wexner SD. Surgery. NSAIDs and risk of anastomotic leaks after colorectal surgery. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014 Sep;11(9):523-4. doi: 10.1038/nrgastro.2014.130. Epub 2014 Jul 29. PMID: 25069542.

13. Van der Vijver RJ, van Laarhoven CJ, de Man BM, Lomme RM, Hendriks T. Perioperative pain relief by a COX-2 inhibitor affects ileal repair and provides a model for anastomotic leakage in the intestine. Surg Innov. 2013 Apr;20(2):113-8. doi: 10.1177/1553350612442793. Epub 2012 Apr 24. PMID: 22532618.

14. Gorissen KJ, Benning D, Berghmans T, Snoeijs MG, Sosef MN, Hulsewe KW, Luyer MD. Risk of anastomotic leakage with non-steroidal anti- inflammatory drugs in colorectal surgery. Br J Surg. 2012 May;99(5):721-7. doi: 10.1002/bjs.8691. Epub 2012 Feb 9. PMID: 22318712.

15. Klein M, Krarup PM, Kongsbak MB, Agren MS, Gögenur I, Jorgensen LN, Rosenberg J. Effect of postoperative diclofenac on anastomotic healing, skin wounds and subcutaneous collagen accumulation: a randomized, blinded, placebo-controlled, experimental study. Eur Surg Res. 2012;48(2):73-8. doi: 10.1159/000336208. Epub 2012 Feb 15. PMID: 22343935.

16. Collaborative E. Safety and efficacy of non- steroidal anti-inflammatory drugs to reduce ileus after colorectal surgery. Br J Surg.2020; 161–9.

17. Saleh F. Perioperative Nonselective Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs Are Not Associated with Anastomotic Leakage After Colorectal Surgery. J Gastrointest Surg. ,2014;1398–404.

18. Paulasir S, Kaoutzanis C, Welch KB, Vandewarker JF, Krapohl G, Lampman RM, Franz MG, Cleary RK. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: Do They Increase the Risk of Anastomotic Leaks Following Colorectal Operations? Dis Colon Rectum. 2015 Sep;58(9):870-7. doi: 10.1097/DCR.0000000000000430. PMID: 26252849.

19. Burton T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and anastomotic dehiscence in bowel surgery: Systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. Dis Colon Rectum. 2013; 126–34.

20. Modasi A, Pace D, Godwin M, Smith C, Curtis B. NSAID administration post colorectal surgery increases anastomotic leak rate: systematic review/ meta-analysis. Surg Endosc. 2019 Mar;33(3):879- 885. doi: 10.1007/s00464-018-6355-1. Epub 2018 Jul 11. PMID: 29998389.

21. Jamjittrong S. Postoperative non-steroidal anti- inflammatory drugs and anastomotic leakage after gastrointestinal anastomoses: Systematic review and meta-analysis. Ann Gastroenterol Surg.2020; 64-75.

22. Benedix F. Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: Differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. Dis Colon Rectum. 2010; 57–64.

23. Sakr A. Predictive Factors for Small Intestinal and Colonic Anastomotic Leak: a Multivariate Analysis. Indian J Surg. 2017; 555–62.

24. Tzivanakis A, Singh JC, Guy RJ, Travis SP, Mortensen NJ, George BD. Influence of risk factors on the safety of ileocolic anastomosis in Crohn's disease surgery. Dis Colon Rectum. 2012 May;55(5):558-62. doi: 10.1097/DCR.0b013e318247c433. PMID: 22513434.

25. Tomozawa S, Tsuno NH, Sunami E, Hatano K, Kitayama J, Osada T, Saito S, Tsuruo T, Shibata Y, Nagawa H. Cyclooxygenase-2 overexpression correlates with tumour recurrence, especially haematogenous metastasis, of colorectal cancer. Br J Cancer. 2000 Aug;83(3):324-8. doi: 10.1054/bjoc.2000.1270. PMID: 10917546; PMCID: PMC2374554.

26. Burns EM, Bottle A, Aylin P, Darzi A, Nicholls RJ, Faiz O. Variation in reoperation after colorectal surgery in England as an indicator of surgical performance: retrospective analysis of Hospital Episode Statistics. BMJ. 2011 Aug 16;343:d4836. doi: 10.1136/bmj.d4836. PMID: 21846714; PMCID: PMC3156827.

27. Sciuto A. Predictive factors for anastomotic leakage after laparoscopic colorectal surgery.

World Journal Gastroenterology.2018; 2247-2260

28. Stormark K. Anastomotic leak after surgery for colon cancer and effect on long-term survival. Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland.2020; 1108-1118.

29. Chaouch MA. How to Prevent Anastomotic Leak in Colorectal Surgery? A Systematic Review. Annals of Coloproctology. 2020: p. 213-222.

30. Iberoamericano. CC. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas. 2011.

31. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. BMJ. 2009 Jul 21;339:b2700. doi: 10.1136/bmj.b2700. PMID: 19622552; PMCID: PMC2714672.

32. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, Henry D, Altman DG, Ansari MT, Boutron I, Carpenter JR, Chan AW, Churchill R, Deeks JJ, Hróbjartsson A, Kirkham J, Jüni P, Loke YK, Pigott TD, Ramsay CR, Regidor D, Rothstein HR, Sandhu L, Santaguida PL, Schünemann HJ, Shea B, Shrier I, Tugwell P, Turner L, Valentine JC, Waddington H, Waters E, Wells GA, Whiting PF, Higgins JP. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 2016 Oct 12;355:i4919. doi: 10.1136/bmj.i4919. PMID: 27733354; PMCID: PMC5062054.

33. Haworth R, Oakley K, McCormack N, Pilling A. Differential expression of COX-1 and COX-2 in the gastrointestinal tract of the rat. Toxicol Pathol. 2005;33(2):239-45. doi: 10.1080/01926230590906512. PMID: 15902967.

34. Bhangu A, Singh P, Fitzgerald JE, Slesser A, Tekkis P. Postoperative nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of anastomotic leak: meta-analysis of clinical and experimental studies. World J Surg. 2014 Sep;38(9):2247-57. doi: 10.1007/s00268- 014-2531-1. PMID: 24682313.

35. Peng F. Influence of perioperative nonsteroidal anti-inflammatory drugs on complications after gastrointestinal surgery: A meta-analysis. Acta Anaesthesiol Taiwanica.2016; 121–8.

36. Huang Y. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and anastomotic dehiscence after colorectal surgery: a meta-analysis. ANZ J Surg. 2018; 959–65.

37. Martinez V. Non-opioid analgesics in adults after major surgery: Systematic review with network meta-analysis of randomized trials. Br J Anaesth.2017; 22–31.