



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA  
DR ERNESTO RAMOS BOURS

“USO DE AINES COMO FACTOR DE RIESGO PARA DEHISCENCIA DE  
ANASTOMOSIS”

TESIS

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE CIRUGIA GENERAL

PRESENTA:

ARI SALVADOR SALGADO RODRIGUEZ

**TUTOR PRINCIPAL DE TESIS: DR. FERNANDO HERRERA FERNANDEZ**

Universidad de Sonora  
Hospital General del Estado de Sonora

**CODIRECTOR DE TESIS: BIOL. NOHELIA GUADALUPE PACHECO HOYOS**

Universidad de Sonora  
Hospital General del Estado de Sonora

**COMITÉ TUTOR: DR. JOAQUIN SANCHEZ GONZALEZ**

Hospital General del Estado de Sonora

**DR. CARLOS FRANCISCO CISNEROS JUVERA**

Instituto Nacional de Cancerología

**Hermosillo Sonora; julio 2016**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Hospital General del Estado  
"Dr. Ernesto Ramos Bours"  
División de Enseñanza e Investigación  
No. de Oficio: SSS/HGE/EM/654/16  
Hermosillo, Sonora a 26 de julio de 2016

2016: "Año del Diálogo y la Reconstrucción"

### OFICIO DE LIBERACIÓN DE TESIS

La división de enseñanza e Investigación del Hospital General del Estado de Sonora hace constar que realizó la revisión del trabajo de tesis del médico residente: *Salgado Rodriguez Ari Salvador*, cuyo título es:

#### USO DE AINES COMO FACTOR DE RIESGO PARA DEHISCENCIA DE ANASTOMOSIS

Se considera que la tesis reúne los requisitos solicitados por la Universidad Nacional Autónoma de México y se acepta para ser presentada en el examen de grado.

**ATENTAMENTE  
SUFRAGIO EFECTIVO, NO REELECCIÓN.  
EL SUBJEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E  
INVESTIGACIÓN**

**DR. ELEAZAR VALLE ARMENTA**

C.p. Archivo  
NGPH



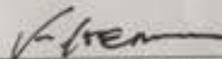
Hospital General  
del Estado  
Dr. Ernesto Ramos Bours

**Unidos logramos más**

Bvtd. Luis Encinas Johnson S/N Colonia Centro  
Tels. (662) 2592501, 2592505  
Hermosillo, Sonora / [www.saludsonora.gob.mx](http://www.saludsonora.gob.mx)

## FIRMAS DE AUTORIZACIÓN DEL CÓMITE DIRECTIVO DE TESIS

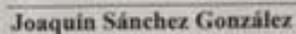
Los presentes han revisado el trabajo del médico residente de cuarto año Ari Salvador Salgado Rodríguez y lo encuentran adecuado para continuar con su proceso de titulación para obtener su grado de médico especialista en Cirugía General.



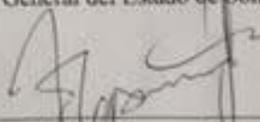
**Fernando Herrera Fernández**  
Tutor principal  
Hospital General del Estado de Sonora



**Nohelia G. Pacheco Hoyos**  
Miembro del comité tutorial  
Departamento de Investigaciones Científicas y Tecnológicas, Universidad de Sonora  
Hospital General del Estado de Sonora



**Joaquín Sánchez González**  
Miembro del comité tutorial  
Hospital General del Estado de Sonora



**Francisco Carlos Cisneros Juyera**  
Miembro del comité tutorial  
Instituto Nacional de Cancerología

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México por proporcionarnos los medios para el desarrollo profesional; de igual forma al Hospital General del Estado de Sonora “Ernesto Ramos Bours” por facilitarnos la infraestructura y los medios para el desempeño de las actividades teóricas y prácticas de mi especialidad

Al Dr. Fernando Herrera, a la Maestra en Ciencias Nohelia Pacheco, a los Doctores Joaquín Sánchez González y Francisco Carlos Cisneros quienes dedicaron su tiempo para la evaluación y correcta realización de este estudio de investigación.

Agradezco también a mis compañeros residentes por brindarme su amistad y apoyo durante estos cuatro años de residencia.

## **DEDICATORIA**

A Dios y a mi familia por su apoyo incondicional ya que a pesar de la distancia siempre estuvieron hombro a hombro acompañándome en esta travesía llamada residencia.

A la Dra. Escobar por su tiempo y dedicación para realizar este proyecto.

## INDICE

### Contenido

<b>RESUMEN</b> .....	7
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	10
<b>1.1 MARCO TEÓRICO</b> .....	12
1.1.2 Proceso de Cicatrización.....	13
1.1.3 Analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos .....	15
<b>1.3 JUSTIFICACIÓN</b> .....	21
<b>1.2 OBJETIVOS</b> .....	22
1.2.1 OBJETIVO GENERAL.....	22
1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	22
<b>MATERIALES Y MÉTODO</b> .....	23
2.2.1 DISEÑO DEL ESTUDIO .....	23
2.2.2 POBLACIÓN .....	23
2.2.3 PERIODO DE ESTUDIO .....	23
2.2.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA .....	23
2.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN .....	24
2.4 ASPECTOS ÉTICOS.....	24
2.4.1 RECURSOS EMPLEADOS.....	25
2.5 DESCRIPCIÓN Y CATEGORIZACION DE VARIABLES .....	25
VARIABLES DEL ESTUDIO .....	25
2.6 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.....	29
2.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	29
<b>3. RESULTADOS</b> .....	31
<b>DISCUSIÓN</b> .....	38
<b>CONCLUSIONES</b> .....	40
<b>LITERATURA CITADA</b> .....	41

## RESUMEN

A nivel mundial se sabe que el riesgo de dehiscencia de anastomosis es de 3-4%, y que la morbimortalidad asociada puede llegar a porcentajes tan altos como el 40% (5). Estudios experimentales recientes muestran que el uso de AINES en el periodo postquirúrgico puede debilitar la línea de sutura e incluso disminuir la presión de ruptura de la anastomosis, debido a su efecto inhibitorio del proceso de cicatrización.

En el Hospital General del Estado de Sonora, es una práctica común el uso de este tipo de analgésicos para el control postoperatorio del dolor, debido a que disminuyen el tiempo de movilización, canalización de gases y mejoran la mecánica ventilatoria al disminuir el dolor. Sin embargo, los efectos inhibitorios de la inflamación no se deben hacer de lado, sobre todo en lo que se refiere al retraso en el proceso de cicatrización intestinal, por lo que se pretende demostrar en este estudio que el uso de AINES aumenta la incidencia de dehiscencia de anastomosis comparado con la incidencia reportada a nivel mundial.

**Materiales y método:** Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y exploratorio, se integró la muestra por 59 pacientes operados de anastomosis intestinal de cualquier tipo, manuales o con engrapadora en el periodo de tiempo comprendido de enero de 2012 a julio de 2016. Los datos obtenidos se analizaron de forma estadística con el sistema STATA SE64 y el objetivo general se evaluó mediante una prueba Chi cuadrada.

Resultados: Se analizaron 59 expedientes clínicos de pacientes operados de anastomosis intestinales de cualquier tipo, encontrando que a 48 de ellos se les expuso en el periodo postquirúrgico a AINEs, presentando dehiscencia de anastomosis 10 de ellos es decir el 13.55% , obteniendo un valor de  $P < 0.05$ .

## **ABSTRACT**

Globally it is known that the risk of anastomotic dehiscence is 3-4%, and the associated morbidity and mortality can reach rates as high as 40% (5). Recent experimental studies show that the use of NSAIDs in the postsurgical period can weaken the suture line and even lower burst pressure of the anastomosis, due to its inhibitory effect the healing process.

In the General Hospital of the State of Sonora, it is a common practice to use this type of analgesics for postoperative pain control, because they decrease the time of mobilization from bed, gas accumulation and improve ventilatory mechanics because pain reduction. However, the inhibitory effects of inflammation should not be put aside, especially as regards the delay in the process of intestinal healing, which aims to demonstrate in this study that the use of NSAIDs increases the incidence of anastomosis dehiscence compared to the reported incidence worldwide.

**Materials and Methods:** A retrospective, observational and exploratory study was conducted, the sample of 59 patients undergoing intestinal anastomosis of any type, manual or stapled in the time period from January 2012 to July 2016. Data were obtained and analyzed statistically using STATA SE64 system and the overall objective was assessed using a Chi square test.

**Results:** 59 clinical records of patients undergoing intestinal anastomosis of any type were analyzed and found that 48 of them were exposed in the postsurgical period to NSAID, presenting 10 of them (13.55%) dehiscence of anastomosis, with a p value of <0.05.

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad las operaciones del tracto gastrointestinal se encuentran entre los procedimientos quirúrgicos realizados con mayor frecuencia (1), el 30% de ellas involucra realizar una anastomosis intestinal (2). Las heridas quirúrgicas creadas en el intestino para crear una anastomosis son lesiones de espesor total que desencadenan una reacción fibrótica, en la que entran en juego la inflamación, la proliferación y el depósito de tejido conectivo, el resultado es una cicatriz fibrótica en el sitio de la reparación (1).

El conocimiento de la cicatrización gastrointestinal ha avanzado enormemente, al grado que al día de hoy sabemos que la submucosa proporciona la principal fuerza tensil del tracto gastrointestinal intacto; también fija las suturas que mantienen unidos los bordes del intestino anastomosado. La submucosa se compone sobre todo de fibras elásticas y de colágena gruesas entrelazadas predominantemente de colágena tipo I (68%) y los tipos III y V constituyen el resto (20 y 12% respectivamente) (3).

Durante la cicatrización los niveles de colágeno fluctúan como resultado de la degradación y síntesis cerca de la herida, la enzima ciclooxigenasa actúa durante la respuesta inflamatoria, neo vascularización y cicatrización de las heridas, la inhibición de esta mediada por AINES lleva a disminuir la concentración de prostanoïdes modificando la respuesta inflamatoria y el proceso de cicatrización de la herida, lo que puede resultar en una influencia específica negativa durante el proceso de cicatrización de las anastomosis intestinales. (14)

Infortunadamente las complicaciones no son raras y se pueden presentar en forma de cicatrización insuficiente como dehiscencia (1), complicación que de acuerdo a la literatura mundial ocurre en 3-4% de los pacientes operados de anastomosis intestinales con una mortalidad asociada reportada de 10-40% (8).

## 1.1 MARCO TEÓRICO

En la actualidad las operaciones del tracto gastrointestinal se encuentran entre los procedimientos quirúrgicos realizados con mayor frecuencia (1). Aproximadamente el 40% de todas las cirugías involucran os órganos intraabdominales y de ellas al menos el 30% comprende la realización de una anastomosis intestinal. (2)

El conocimiento de la cicatrización gastrointestinal ha avanzado en grado considerable, desde su primera descripción por Antoine Lembert (1802-1851), seguido por Steward Halsted (1852-1922) quienes reconocieron la importancia de la aposición de serosa con serosa en las anastomosis intestinales, hasta la actualidad en donde se comprende mejor el papel que juegan los factores locales y sistémicos en la cicatrización de las mismas (3).

### **1.1.2 Proceso de Cicatrización**

La submucosa proporciona la principal fuerza tensil del tracto gastrointestinal intacto y también fija las suturas que mantienen unidos los bordes del intestino anastomosado. La submucosa se compone sobre todo de fibras elásticas y de colágena gruesas entrelazadas, junto con un plexo de fibras nerviosas, ganglios y muchos vasos sanguíneos y linfáticos grandes. En el análisis bioquímico de esta capa se muestra un predominio de colágena tipo I (68%) y los tipos III y V constituyen el resto (20 y 12% respectivamente). Stumpf et al. (2016) encontraron que un factor predisponente a dehiscencia de anastomosis es el incremento en la matriz de metaloproteasas como una inversión en la relación entre las colágenas tipo I y III (3).

El componente mucoso de las anastomosis se repara por migración e hiperplasia de células epiteliales que recubren el tejido de granulación de la herida. En consecuencia, cierran el defecto y crean una barrera para el contenido endoluminal. Este cierre puede completarse en sólo tres días si las capas se encuentran enfrentadas.

La aparición de tejido de granulación en la anastomosis marca el inicio de la fase proliferativa de la cicatrización gastrointestinal. Durante esta fase la colágena se encuentra en proceso de degradación y síntesis. La colagenasa también juega un papel importante en la integridad anastomótica y la capacidad para sostener las suturas en los primeros días de la cicatrización.

La cicatrización en las anastomosis del tubo digestivo difiere de otro tipo de heridas por la creación de una lesión controlada, de espesor total y duración

limitada, los bordes incididos se oponen entonces para reconstruir de manera artificial la integridad luminal, en tanto tiene lugar una cicatrización biológica. Esta lesión de espesor total desencadena una reacción fibrótica, en la que entran en juego la inflamación, la proliferación y el depósito de tejido conectivo, el resultado es una cicatriz fibrótica en el sitio de la reparación. Infortunadamente las complicaciones no son raras y se pueden presentar en forma de cicatrización insuficiente como dehiscencia o fistulas. (1)

El proceso inflamatorio es la respuesta a una gran cantidad de lesiones y agentes nocivos (anticuerpos, infecciones o trauma). Esta respuesta inflamatoria ocurre en tres distintas fases en relación al tiempo, cada una mediada por diferentes mecanismos. La primera fase es caracterizada por vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar, la segunda es una fase subaguda en la que hay infiltración leucocitaria y de macrófagos; la tercera es una fase crónica o proliferativa en la que sucede la degeneración y fibrosis.

### **1.1.3 Analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos**

Los llamados AINES (anti-inflamatorios no esteroideos), son medicamentos anti-inflamatorios, analgésicos y antipiréticos. Son un grupo químicamente heterogéneo, cuyo mecanismo de acción es inhibir las prostaglandinas que son liberadas en las células dañadas, inhibiendo su biosíntesis en todos los tipos celulares. También reducen la producción de radicales superóxido, inducen la apoptosis, inhiben la expresión de las moléculas de adhesión, disminuyen la síntesis de óxido nítrico, disminuyen las citocinas proinflamatorias modificando la actividad leucocitaria y modifican las funciones de membrana celular. (4)

A nivel gastrointestinal, la inhibición de la COX-1 mediada por AINES, disminuye las prostaglandinas citoprotectoras, especialmente PGI<sub>2</sub> y PGE<sub>2</sub> cuya función es inhibir la secreción de ácido y mejorar el flujo sanguíneo de la mucosa, además de que se encargan de promover la secreción del moco. (5)

### **1.1.4 Dehiscencia de anastomosis**

La dehiscencia de una anastomosis se define como la manifestación clínica que incluye la salida de contenido intestinal y/o gases a través de un drenaje, de la herida principal o la fistulización hacia un órgano vecino y los hallazgos de una re intervención por una peritonitis localizada o generalizada secundaria a una filtración de la anastomosis (6). Las manifestaciones clínicas de una anastomosis dehiscente parcial o completa, incluyen peritonitis local o generalizada, fiebre (>38.3 grados C), leucocitosis y fuga del contenido enteral a través de la incisión o drenaje. La evidencia radiológica incluye fuga del material de contraste, líquido libre perianastomótico o absceso, aire libre extraluminal y dehiscencia completa de

la anastomosis (7). Es una terrible complicación en la cirugía gastrointestinal, está asociada con importante morbilidad e incluso mortalidad. Típicamente ocurre en 3-4% de los pacientes operados de anastomosis intestinales con una mortalidad asociada reportada de 10-40%. (8)

En la actualidad no existe una clasificación establecida para evaluar la dehiscencia de anastomosis. Sin embargo, se pueden distinguir dos grupos de pacientes que presentan esta complicación: pacientes que presentan dehiscencia mayor y pacientes con dehiscencia menor. La dehiscencia de anastomosis mayor es aquella falla de la anastomosis que presenta datos clínicos que van entre la peritonitis, la colección perianastomótica y la fistula. En contraste la dehiscencia anastomotica menor es asintomática y sólo puede demostrarse mediante estudios radiológicos. (9)

Se han asociado múltiples factores de riesgo para presentar dehiscencia, los cuales son clasificados de forma general como factores dependientes del paciente como: alcoholismo, tabaquismo, Diabetes Mellitus, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica, enfermedad vascular cerebral, falla renal o EPOC; y, en un segundo sector se encuentran los factores nutricionales como: clínicamente emaciado, hematocrito menor de 28mg/dl, albumina menor de 3.5mg/dl, recibir recientemente nutrición parenteral total, uso reciente de esteroides o índice de masa corporal mayor de 30; por último los factores dependientes de la cirugía: clasificación de riesgo quirúrgico (ASA), uso reciente de anti coagulación, irradiación abdominal o pélvica, obstrucción, procedimiento de urgencia, transfusión intraoperatoria, disfunción de la engrapadora, movilización

requerida, pobre perfusión o tensión en la línea de sutura, cirujano con poca experiencia (realizar menos de 15 anastomosis al año). (10)

Los protocolos actuales ERAS (enhanced recovery after surgery), para la recuperación rápida del paciente en el periodo postquirúrgico, sugieren en sus guías evitar el uso de opioides, debido a sus potenciales efectos adversos, para lo que proponen el uso de AINEs y analgesia epidural como alternativa. (11)

Ciertamente la adición de AINEs para el control del dolor postoperatorio, ha mostrado reducir la cantidad de opioide requerido, evitando así efectos los adversos de estos últimos, (depresión respiratoria, sedación, euforia e íleo) (12) con importantes beneficios en el control del dolor, movilización temprana del tracto gastrointestinal y minimizando el tiempo de estancia intrahospitalaria. Sin embargo, los efectos inhibitorios de las AINEs, pueden tener un impacto negativo en el proceso de normal de cicatrización y por lo tanto afectar directamente el proceso de integración de tejidos en las anastomosis. (13)

La integridad y fuerza mecánica de las paredes gastrointestinales derivan principalmente de la concentración de colágena en la capa submucosa. Durante la cicatrización los niveles de colágena fluctúan como resultado de la degradación y síntesis cerca de la herida, la enzima ciclooxigenasa actúa durante la respuesta inflamatoria, neo vascularización y cicatrización de las heridas, la inhibición de esta mediada por AINES lleva a disminuir la concentración de prostanoïdes modificando la respuesta inflamatoria y el proceso de cicatrización de la herida, lo

que puede resultar en una influencia específica negativa durante el proceso de cicatrización de las anastomosis intestinales. (14)

Evidencia reciente sugiere una asociación entre el uso postquirúrgico de AINEs y un aumento en el riesgo de presentar dehiscencia de anastomosis, Chengdong et al. (2013) puntualizaron tres puntos importantes de su investigación realizada en modelos experimentales con ratas, primero; las operaciones sin analgésico aumentan de forma dramática los niveles de factor vascular de crecimiento endotelial (VEGF), COX-2 e hidroxiprolina, ésta última es el componente clave de la colágena. Segundo; los factores antes mencionados son inhibidos con AINES y tercero; la presión de ruptura de la línea de anastomosis es significativamente menor cuando se utiliza analgésicos no esteroides (15).

El mecanismo fisiopatológico propuesto por el cual los AINE actúan adversamente en el proceso de cicatrización de heridas está mediado por la inhibición de la COX-2. Esta enzima es liberada en grandes cantidades durante el periodo postquirúrgico temprano después de anastomosar el intestino, su inhibición retrasa el proceso de cicatrización de tejidos blandos y hueso, además de retrasar la migración leucocitaria en el sitio de anastomosis disminuyendo la producción de factores quimiotácticos. (16) Más aún, la inhibición de la actividad fibroblástica y de tejido de granulación parecen ser los factores negativos de mayor importancia en el proceso de cicatrización de las anastomosis, ya que afectan directamente a la producción de colágena, que es la molécula más importante ya que proporciona la fuerza a la anastomosis. (17)

Otro factor negativo asociado a AINEs es la disminución del aporte sanguíneo secundario a la formación de microembolos o microcoagulos (18), como quedo demostrado en el estudio experimental de Drakopoulo et al. (2016) donde encontraron sitios de necrosis cercanos a la línea de sutura de las anastomosis (19). También encontraron inhibición del anión superóxido, efecto que se traduce en la disminución de producción de radicales libres de oxígeno y aumento en la formación de micro o macroabscesos en la línea de sutura.

Saleh et al (2013), encontraron que la dehiscencia de anastomosis está relacionada con la dosis obtenida de estos fármacos (20). Banghu et al (2014) midieron la presión de ruptura de las anastomosis intestinales (definiendo presión ruptura como la presión en milímetros de mercurio con la cual es detectada una fuga) y la fuerza de ruptura (definida como la presión de ruptura ejercida en la línea de sutura) encontrando una disminución evidente en ambas (21) y por lo tanto aumentando el riesgo de dehiscencia.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

A nivel mundial se sabe que el riesgo de dehiscencia de anastomosis es de 3-4%, y que la morbimortalidad asociada puede llegar a porcentajes tan altos como el 40% (5). Estudios experimentales recientes muestran que el uso de AINES en el periodo postquirúrgico puede debilitar la línea de sutura e incluso disminuir la presión de ruptura de la anastomosis, debido a su efecto inhibitorio del proceso inflamatorio. En el Hospital General del Estado de Sonora, es una práctica común el uso de este tipo de analgésicos para el control postoperatorio del dolor, debido a que disminuyen el tiempo de movilización fuera de cama, canalización de gases y mejoran la mecánica ventilatoria al disminuir el dolor. Sin embargo, los efectos inhibitorios de la inflamación no se deben hacer de lado, por lo que se pretende demostrar que el uso de AINES aumenta la incidencia de dehiscencia de anastomosis comparado con la incidencia reportada a nivel mundial.

Con base en estos postulados se ha planteado la siguiente pregunta de investigación:

¿La exposición a AINES en el periodo postquirúrgico de pacientes operados de anastomosis intestinales aumenta la incidencia de dehiscencia comparada con el riesgo reportado a nivel mundial?

### 1.3 JUSTIFICACIÓN

Los protocolos actuales ERAS (enhanced recovery after surgery), para la recuperación rápida del paciente en el periodo postquirúrgico, sugieren en sus guías evitar el uso de opioides, debido a sus potenciales efectos adversos. Para contrarrestar estos efectos, actualmente se recomienda el uso de AINEs y paracetamol como alternativa.

Ciertamente la adición de AINEs para el control del dolor postoperatorio, ha mostrado reducir la cantidad de opioide requerido, con importantes beneficios en el control del dolor, duración del íleo y minimizando el tiempo de estancia intrahospitalaria. Sin embargo, los efectos inhibitorios de las AINEs, pueden tener un impacto en el proceso de normal de cicatrización y por lo tanto afectar directamente el proceso de integración de tejidos en las anastomosis.

Hoy en día continua en controversia si el efecto inhibitor de la cicatrización mediado por AINEs es suficiente para producir dehiscencia de una anastomosis. Estudios recientes sugieren debilidad de la línea de sutura al usar esta familia de analgésicos. Sin embargo, no se ha llegado a una conclusión definitiva.

El riesgo de dehiscencia de anastomosis a nivel mundial es de entre 3-4%, por lo que este estudio pretende demostrar que el uso de AINES en el postquirúrgico de pacientes operados de anastomosis intestinales aumenta dicho porcentaje.

## **1.2 OBJETIVOS**

### **1.2.1 OBJETIVO GENERAL**

Determinar la incidencia de dehiscencia de anastomosis en pacientes operados de anastomosis intestinal y que fueron expuestos a AINES en el periodo postquirúrgico durante el periodo que comprende de 2012 a 2016.

### **1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir las principales complicaciones en pacientes operados de anastomosis intestinal en los cuales se utilizó AINES como analgésico y presentaron dehiscencia.
- Identificar el tipo de anastomosis que mayor riesgo tiene de presentar dehiscencia asociada al uso postquirúrgico de AINES.
- Identificar otros factores de riesgo asociados a la dehiscencia de anastomosis en pacientes operados de anastomosis intestinales.

## **MATERIALES Y MÉTODO**

### **2.2.1 DISEÑO DEL ESTUDIO**

Tipo de investigación: Clínica.

Tipo de estudio: observacional.

Diseño del estudio: retrospectivo, descriptivo. exploratorio

Lugar de la investigación: Hospital General del Estado de Sonora “Dr. Ernesto Ramos Bours”.

### **2.2.2 POBLACIÓN**

Para conformar la muestra se acudió al archivo clínico del Hospital General del Estado de Sonora, se tomaron en cuenta los pacientes operados de anastomosis intestinal que cumplieron con los criterios de inclusión mencionados más adelante, conformándose la muestra por 59 pacientes de ambos sexos, operados de restitución de tránsito intestinal (anastomosis intestinal) de cualquier tipo en el periodo de tiempo establecido.

### **2.2.3 PERIODO DE ESTUDIO**

Se acudió a los expedientes clínicos de pacientes operados de anastomosis intestinal en el periodo de tiempo comprendido del 1 de enero de 2012 al 1 de julio de 2016.

### **2.2.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se tomaron en cuenta los pacientes operados de anastomosis intestinal en el periodo de tiempo mencionado que corresponde a una población total de 69

pacientes obtenidos mediante un muestreo no probabilístico. De los cuales, 15 son del sexo femenino y 44 son del sexo masculino, excluyéndose diez expedientes por no contar con el expediente clínico completo.

## **2.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN**

Criterios de selección de la muestra

-Criterios de inclusión:

Pacientes mayores de 18 años.

Pacientes operados de anastomosis intestinales en el hospital general del estado de sonora.

Pacientes operados de forma electiva.

-Criterios de exclusión

Pacientes operados de anastomosis intestinales en otra unidad hospitalaria.

Pacientes operados de anastomosis intestinal posterior a procedimientos de urgencia en el mismo tiempo quirúrgico.

Paciente que no cuenten con expediente del hospital general del estado de sonora.

## **2.4 ASPECTOS ÉTICOS**

Debido a ser un estudio de tipo retrospectivo observacional, no requiere de valoración y aprobación por el comité de ética de esta unidad hospitalaria.

Tampoco se requiere de consentimiento informado firmado por los pacientes; sin

embargo, los datos personales de los pacientes y que se encuentran en los expedientes serán todos manejados con confiabilidad.

#### **2.4.1 RECURSOS EMPLEADOS**

Recursos humanos: Se realizó este estudio con apoyo de médicos internos pregrado, así como también con el apoyo de médicos residentes de cirugía general de diferentes jerarquías. De igual forma se contó con la ayuda de personal de archivo e informática, quienes se dieron a la tarea de buscar y proporcionarnos los expedientes para el análisis de datos.

Recursos físicos: Este estudio de investigación se realizó en las instalaciones del Hospital General del Estado de Sonora, particularmente en el archivo clínico y la oficina de cirugía general.

Recursos Financieros: Para la realización de este estudio se requirió de material de oficina, como hojas blancas, tinta de impresora y bolígrafos, con un costo aproximado de 500 pesos m/n.

### **2.5 DESCRIPCIÓN Y CATEGORIZACION DE VARIABLES**

#### **VARIABLES DEL ESTUDIO**

##### **Variable dependiente:**

Dehiscencia de anastomosis: manifestación clínica que incluye la salida de contenido intestinal y/o gases a través de un drenaje, de la herida principal o la fistulización hacia un órgano vecino y los hallazgos de una re intervención por una peritonitis localizada o generalizada secundaria a una filtración de la anastomosis

**Variable independiente:**

La exposición a AINES: Pacientes que recibieron tratamiento con AINES por vía intravenosa para el control del dolor postquirúrgico.

Riesgo: probabilidad de que aparezcan resultados adversos, como consecuencia de la situación creada por una operación.

Edad: Tiempo que ha pasado desde el nacimiento hasta la fecha actual.

Género: Fenotipo que designa a una persona por su rol masculino o femenino.

Días de uso de AINES: Número de días de duración del uso de AINES.

Tipo de AINES utilizado: Analgésico-antiinflamatorio no esteroideo utilizado en el paciente durante su estancia intrahospitalaria.

Días de estancia hospitalaria: Número de días que el paciente permaneció en hospitalización.

**Cuadro 1. Categorización de las variables**

<b>Variable</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Indicador</b>
Dehiscencia de anastomosis	Dependiente	manifestación clínica que incluye la salida de contenido intestinal y/o gases a través de un drenaje, de la herida principal o la fistulización hacia un órgano vecino y los hallazgos de una re intervención por una peritonitis localizada o generalizada secundaria a una filtración de la anastomosis	La reportada en el expediente clínico.	Dicotómica nominal	Con dehiscencia Sin dehiscencia
Exposición a AINES	Independiente	Pacientes que recibieron tratamiento con AINES por vía intravenosa para el control del dolor postquirúrgico.	Se acudiría al expediente electrónico.	Dicotómica nominal	Con exposición Sin exposición
Sexo	Independiente	Fenotipo que designa a una persona por su rol masculino o femenino	La reportada en el expediente.	Dicotómica nominal	1. Masculino 2. Femenino
Edad	Independiente	Tiempo que ha pasado desde el nacimiento hasta la fecha actual	La referida en el expediente tomando en cuenta la fecha de nacimiento del paciente.	Continua	Años cumplidos en números enteros.
Días de uso de AINES	Independiente	Número de días de duración del uso de AINES	De acuerdo a las hojas de indicaciones médicas y la aplicación en las hojas de enfermería.	Continua	Días en números enteros
AINE Utilizado	Independiente	AINE utilizado en el paciente	El referido en las hojas de indicaciones médicas.	Nominal	1.- Ketorolaco 2.- diclofenaco 3.- naproxeno

					4.- ketoprofeno 5.- ibuprofeno 6.- indometacina 7. sulindaco 8. metamizol
Días de estancia hospitalaria	Independiente	Número de días que el paciente permaneció en hospitalización	Se medirá desde la fecha de admisión hasta la fecha de alta del paciente.	Continua	Expresado en días enteros.
Riesgo quirúrgico	Dependiente	Probabilidad de que aparezcan resultados adversos, como consecuencia de la situación creada por una operación.	Se medirá con la escala de la Asociación Americana de Anestesiología (ASA).	Nominal	ASA I paciente sano ASA II paciente que cursa con alguna enfermedad sistémica compensada ASA III paciente que cursa con alguna enfermedad sistémica descompensada o severa ASA IV paciente con enfermedad sistémica o severa con peligro de muerte ASA V riesgo de fallecer en las 24 hrs posteriores a la valoración ASA VI paciente declarado con muerte cerebral

## **2.6 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

Para realizar este estudio de investigación se realizó lo siguiente:

1. Se acudió a archivo clínico en donde se solicitaron los expedientes de pacientes operado de anastomosis intestinales en el periodo de tiempo comprendido de enero de 2012 a la fecha.
2. Se descartaron todos aquellos expedientes que no cumplieron con los criterios de inclusión.
3. Todos aquellos expedientes que cumplieron con los criterios de inclusión se tomaron en cuenta para toma de datos.
4. Los datos obtenidos se recabaron en una hoja de datos de Excel.
5. Se realizó análisis matemático, descriptivo y estadístico.

## **2.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

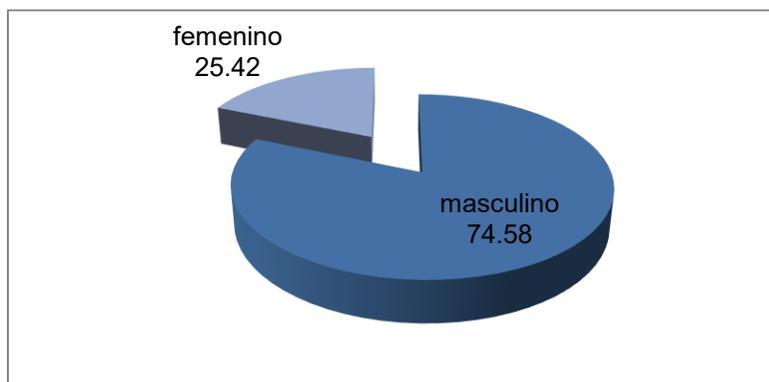
Para realizar el análisis estadístico se utilizó el programa STATA SP13 que facilitó crear un archivo de datos en forma estructurada y también organizar una base de datos que pudo ser analizada mediante diversas técnicas incluidas en el programa. Para valorar las variables se calcularon medidas de tendencia central y de dispersión. Se construyeron tablas de frecuencias y el objetivo general se evaluó mediante una prueba Chi cuadrada considerando una  $P < 0.05$  como estadísticamente significativa.

**Cuadro 2. Análisis matemático para cada objetivo**

<b>Objetivo</b>	<b>Definición</b>	<b>Prueba estadística</b>
<b>General</b>	Determinar la incidencia de dehiscencia de anastomosis en pacientes operados de anastomosis intestinal y que fueron expuestos a AINES en el periodo postquirúrgico durante el periodo que comprende de 2012 a 2016.	Chi cuadrada P<0.05 STATA SP13
<b>Particular 1</b>	Describir las principales complicaciones en pacientes operados de anastomosis intestinal en los cuales se utilizó AINES como analgésico y presentaron dehiscencia.	Chi cuadrada STATA SP13 P<0.05
<b>Particular 2</b>	Identificar el tipo de anastomosis que mayor riesgo tiene de presentar dehiscencia asociada al uso postquirúrgico de AINES.	Chi cuadrada STATA SP13 P<0.05
<b>Particular 3</b>	Identificar otros factores de riesgo asociados a la dehiscencia de anastomosis en pacientes operados de anastomosis intestinales.	Chi cuadrada STATA SP13 P<0.05

### 3. RESULTADOS

Se evaluaron 69 expedientes clínicos de los cuales se descartaron un total 10 expedientes clínicos ya que no se encontraban completos, integrándose la muestra con un total de 59 expedientes. De éstos, 44 pacientes correspondieron al género masculino y 15 pacientes del género femenino. (Gráfica 1)



**Gráfica 1. Proporción sexual de los pacientes analizados.**

Treinta y siete de los pacientes operados negaron ser portadores de enfermedades crónico degenerativas correspondiendo al 62.71% de la muestra, el 15.25% se refirió con antecedente de hipertensión arterial y el 22.03% restante se conocían previamente con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (tabla 1).

De los pacientes incluidos en la muestra a 17 de ellos presentaron el antecedente de ser intervenidos de laparotomía exploradora y estoma secundario a diverticulitis complicada, 10 de ellos presentaban el antecedente de cáncer de colon, por lo que se les operó en un primer tiempo de resección y estoma, nueve más por apendicitis complicada que requirió de hemicolectomía derecha y estoma

de íleon, ocho pacientes con antecedente de trauma penetrante de abdomen, seis secundario a volvolus de sigmoides y nueve más por otras diferentes patologías.

**Tabla1. Antecedentes personales patológicos HAS (Hipertension arterial) DM2 (Diabetes Mellitus tipo 2).**

<i><b>ENF.CRONICA</b></i>	<i><b>PACIENTES</b></i>	<i><b>PORCENTAJE</b></i>
NINGUNA	37	<b>62.71%</b>
HAS	9	<b>15.25%</b>
DM2	13	<b>22.03%</b>
<b>TOTAL</b>	59	100%

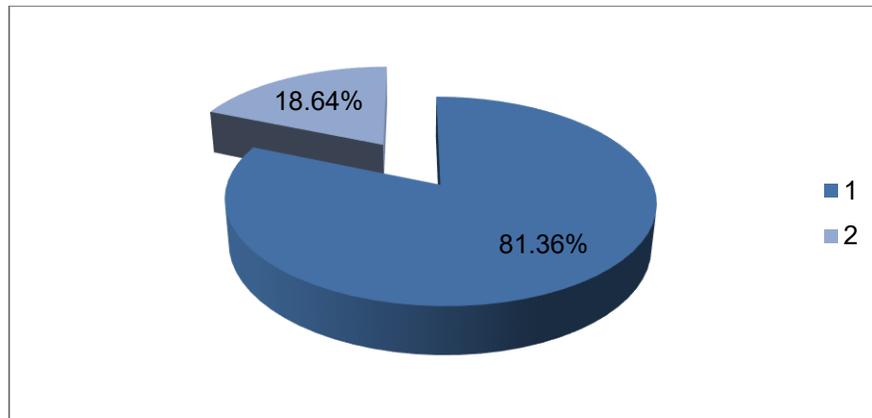
De las 59 anastomosis de la muestra, en 25 de ellas se realizó una anastomosis Colo-colo latero-terminal (42.37%), en 14 de ellas se utilizó la técnica colo-colo termino-terminal (23.73%), 11 más se realizaron ileo-transverso latero-lateral (18.64%), y las 9 anastomosis restantes fueron entero- entero termino-terminal (15.25%). (Tabla 2). En cuanto a la línea de sutura, 30 de ellas se realizaron de forma manual y 29 con engrapadora.

**Tabla 2. CC-TT: Colo-colo termino-terminal, EE-TT: entero-entero termino-terminal, IT-LL: ileo transverso-latero-lateral, CC-LT colo-colo latero-terminal.**

<i><b>ANASTOMOSIS</b></i>	<i><b>PACIENTES</b></i>	<i><b>PORCENTAJE</b></i>
CC-TT	19	<b>23.73%</b>
EE-TT	9	<b>15.25%</b>
IT-LL	11	<b>18.64%</b>
CC-LL	25	<b>42.37%</b>
TOTAL	59	100%

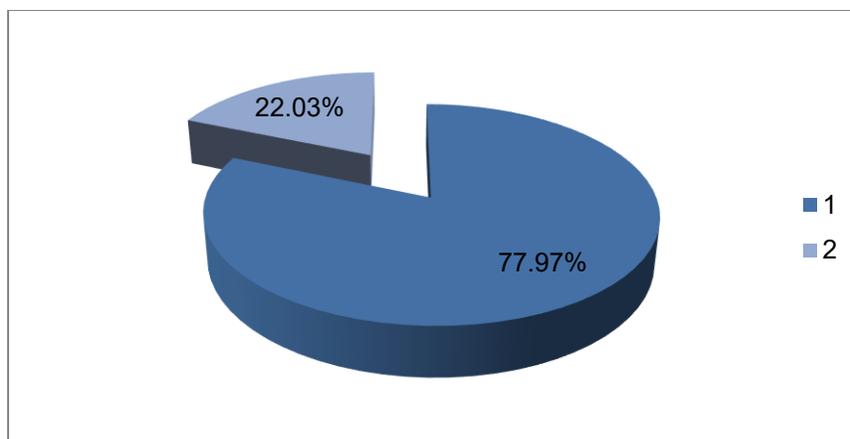
De las 59 anastomosis realizadas, en 48 de ellas, es decir en un 81.6% se expuso al paciente a AINEs, en particular al Ketorolaco, en el restante 18.64% se

utilizó analgesia de tipo análogo opioide principalmente tramadol acompañado de analgesia epidural. (Grafica 2)



**Gráfica 2. Distribución por analgésico 1.pacientes expuestos a AINES 2.pacientes que recibieron otro tipo de analgesia**

Del total de anastomosis de la muestra 46 de las anastomosis se mantuvieron integras, completando el proceso cicatrizal de forma eficiente, caso contrario se presentó en 13 pacientes del total de la muestra (22.03%) los que sí presentaron dehiscencia (grafica 3). Se presentaron complicaciones en 21 de las 59 anastomosis estudiadas, correspondiente al 35.59%, siendo la complicación más frecuente la infección de herida quirúrgica, relacionada o no con dehiscencia de anastomosis (tabla 3). El riesgo quirúrgico fue el siguiente: ASA I; 38 pacientes (64.41%), ASA II; 20 pacientes (33.90%), y solamente un paciente con ASA IV fue intervenido (1.69%).



**Gráfica 3. 1. pacientes con dehiscencia de anastomosis, 2.pacientes sin dehiscencia de anastomosis**

Los días de estancia intrahospitalaria posterior a operación de anastomosis intestinal se registraron desde cuatro días cuando se registró a una evolución sin complicación, hasta 44 días secundario a presentar sepsis abdominal

**Tabla 3. Porcentaje de complicaciones post quirúrgicas**

<b>Complicación</b>	<b>Total pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
Sepsis abdominal	8	13.56%
Infección de herida	10	16.95%
Defunción	3	5.08%
Sin complicación	38	64.41%
Total	59	100%

Cuarenta y ocho pacientes fueron expuestos a algún AINE en el periodo postquirúrgico, 13 de ellos presentaron dehiscencia de anastomosis.

**Tabla 4. Dehiscencia de anastomosis en relación a exposición a AINE.**

Dehiscencia	AINE		Total
	SI	NO	
SI	10	3	13
NO	38	8	46

En relación al tipo de anastomosis realizada, en 14 de ellas se realizaron colo-colo termino terminal, 13 de éstas se realizaron de forma manual y una de ellas con engrapadora. Por otro lado, 11 fueron expuestas a AINE y cuatro de ellas presentaron dehiscencia. Las anastomosis entero-entero termino terminal fueron creadas un total de nueve en el periodo de estudio, todas realizadas manualmente, siete de ellas estuvieron expuestas a AINES y ninguna de ellas presento dehiscencia. Se realizaron once anastomosis ileo-transverso latero-lateral, siete de ellas de forma manual y cuatro con engrapadora, todas ellas expuestas a AINE en el postquirúrgico, registrándose dehiscencia de la línea de sutura en tres de ellas. Fueron creadas también 25 anastomosis colo-colo latero terminal, 24 se hicieron con engrapadora circular y una de ellas de forma manual, 19 fueron expuestas a AINEs y en seis de ellas se documentó fuga de contenido intestinal a través de la línea de sutura (Tabla 5).

**Tabla 5 CC-TT: Colo-colo termino-terminal, EE-TT: entero-entero termino-terminal, IT-LL: ileo transverso-latero-lateral, CC-LT colo-colo latero-terminal.**

Anastomosis	Pacientes	AINE	Dehiscencia	Porcentaje
CC-TT	14	11	4	6.77%
EE-TT	9	7	0	0%
IT-LL	11	11	3	5.08%
CC-LT	25	19	6	10.10%
TOTAL	59	48	13	22.03%

En relación al tipo de anastomosis ya fuera mecánica o manual, se presentó dehiscencia de anastomosis en 13 casos, 5 de ellos cuando se realizó de forma manual y en ocho ocasiones cuando se realizó con engrapadora.

En cuanto a complicaciones se refiere, 22 pacientes (37.2%) presentaron alguna complicación siendo la más frecuentemente encontrada la infección del sitio quirúrgico que se presentó en 10 ocasiones (16.94%). Le sigue la sepsis abdominal con ocho casos reportados (13.55%) y tres defunciones. (5.08%). En relación al tipo de anastomosis realizada ya fuera manual o mecánica, se documentó complicación en 13 de los pacientes operados (22.03%) de forma mecánica con engrapadora y en seis casos cuando se realizó de forma manual (10.1%). De los ocho de los pacientes que presentaron sepsis abdominal secundario a la cirugía 6 fueron intervenidos con engrapadora y los 8 fueron expuestos a AINE en el periodo postquirúrgico.

La infección de herida quirúrgica se presentó en 13 ocasiones, en seis pacientes en los que se creó la anastomosis de forma mecánica y en siete de ellos en los que se les expuso a AINES. Se documentaron tres casos en los que el paciente falleció en el periodo postquirúrgico, en dos de ellos la anastomosis creada fue de forma manual. y expuesta a AINES el caso restante falleció secundario a sépsis también fue creada de forma manual y se maneja con tramadol como analgésico.

Para valorar la relación de independencia que existe entre uso de AINES en el periodo postquirúrgico y la dehiscencia de anastomosis se realizó un método

estadístico de Chi cuadrada cuya tabla de contingencia mostró diferencias entre las frecuencias observadas y esperadas. Se encontró que existe una relación estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) entre la presencia de dehiscencia de anastomosis y la exposición a AINEs en periodo postquirúrgico.

## DISCUSIÓN

La literatura mundial reporta cifras de dehiscencia de anastomosis de entre 3-4% (8), en nuestro Hospital esa cifra fue rebasada llegado a presentarse esta terrible complicación en el 22.03% de los pacientes intervenidos para restitución de tránsito intestinal.

En 21 pacientes de la muestra se presentó alguna complicación, la que se registró con mayor frecuencia fue la infección del sitio quirúrgico, situación que se documentó en 16.95% de los pacientes, seguida de la sepsis abdominal que se registró en 13,5% de los pacientes. De acuerdo a reportes a nivel mundial la comorbilidad asociada a dehiscencia de anastomosis es del 40% (8), estadística que es similar a la encontrada en nuestro hospital.

Durante los últimos años se han desarrollado instrumentos que facilitan y mejoran el desempeño del cirujano en la sala de operaciones: Precisamente las engrapadoras intestinales son instrumentos que facilitan la creación de una anastomosis y disminuyen el tiempo de la cirugía, además de crear una anastomosis prácticamente impermeable, disminuyendo así la probabilidad de dehiscencia de anastomosis. En nuestro estudio en el Hospital General del Estado de Sonora, de las anastomosis se realizaron 30 de forma manual y 29 con engrapadora. La técnica más frecuentemente utilizada fue la anastomosis colo-colo, latero terminal, realizándose en 25 pacientes, siendo ésta también en la que se presentó dehiscencia de la línea de sutura con mayor frecuencia 10.10% de los casos.

Estudios como el de Salhe et al (2013) encontraron que la dehiscencia de las anastomosis en pacientes expuestos a AINEs se relaciona con el tiempo de exposición y dosis recibida de estos fármacos, en especial en pacientes en los que se realizó una anastomosis de colon (20). Estos resultados concuerdan con nuestro estudio en el cual las anastomosis realizadas en intestino delgado se realizaron de forma manual, fueron expuestas a AINE y ninguna presentó dehiscencia.

Se clasificó a los pacientes incluidos en el estudio con la escala de riesgo quirúrgico de la asociación americana de anestesiología (ASA), clasificándose a 38 pacientes ASA I, 20 pacientes ASA II y uno más portador de insuficiencia renal crónica en tratamiento sustitutivo como ASA IV. De acuerdo a reportes a nivel mundial un riesgo quirúrgico alto es decir ASA III o IV se asocia a aumento en el riesgo de dehiscencia. En nuestro estudio no se encontró asociación entre el riesgo quirúrgico y dehiscencia debido a que 98.3% de la muestra se clasificó como de riesgo bajo.

Hasta el 25% de los pacientes que presentan dehiscencia de anastomosis fallece secundario a alguna complicación (8), en nuestro estudio la mortalidad global fue de 5,08% y de 6.25% en pacientes que presentaron dehiscencia y que fueron expuestos a AINE.

## **CONCLUSIONES**

Se observó que el 22% de los pacientes expuestos a esta familia de analgésicos presentaron dehiscencia de anastomosis, cifras que superan por mucho las encontradas en la literatura mundial. El analgésico utilizado con mayor frecuencia fue el Ketorolaco, seguido de analgésicos análogos opioides en especial de tramadol.

En nuestro hospital se realizan con mucha más frecuencia anastomosis de colon que de cualquier otra parte del tubo digestivo, en su mayoría se realizan de forma mecánica con engrapadora. En lo respectivo a las anastomosis del intestino delgado, éstas fueron expuestas a AINE y ninguna de ellas presentó dehiscencias, lo que nos deja ver que el efecto de los AINEs retrasa el proceso de cicatrización en especial de las anastomosis de intestino distal, sin importar la técnica manual o mecánica.

No encontramos evidencia de relación entre dehiscencia y enfermedades crónicas ni tampoco con riesgo quirúrgico ya que la gran mayoría de los pacientes de la muestra presentaban un riesgo quirúrgico bajo.

Si bien se trata de una muestra relativamente pequeña, son datos que no se pueden dejar pasar por alto por lo que se sugiere realizar más estudios de carácter experimental en donde se puedan comparar grupos en busca de evidencias más significativas y así mejorar el pronóstico de los pacientes en este tipo de procedimientos quirúrgicos.

## LITERATURA CITADA

1. Asociación Mexicana de Cirugía General, Consejo Mexicano de Cirugía general. Tratado de Cirugía General 2ª Ed. Editorial El Manual Moderno (2008) 109-121.
2. Sanabria A, Jaime M, Aristizabal H. Experiencia quirúrgica de la sección de cirugía general de la Universidad de Antioquia-Hospital Universitario San Vicente de Paúl. Rev colomb Cir. 2002;17:199- 206.
3. Thomas M., Margolin D. Management of colorectal anastomotic leak. Clinics in colon and rectal surgery (2016); 29 (02): 138-144.
4. Bunton L., Parker K., Blumenthal D., Buxton I. Manual of pharmacology and therapeutics. McGraw Hill (2008) 1178-1184.
5. Zavaleta M, Rosete A., Jimenez N, Zavala-García C.:Ketorolaco. Medica Sur: 2007;1 14-20l.
6. BannuraG.,Cussmille L., Barrera A.,Contreras J., Melo C., Soto D., Mansilla J. Factores asociados a laa dehiscencia clínica de una anastomosis intestinal grapada: Analisis multivariado de 610 pacientes consecutivos.Rev Chilena de Cirugia. (2006) 58: 341-347.
7. Zakrison T., Nascimento Jr. B. Tremblay L., Kiss A., Rizzoli S. Perioperative vasopressors are associated with an increased risk of gastrointestinal anastomotic leakage. W J. Surg (2007) 31:1627-1634.

8. Friederick C, SveinBjornsson B, Soreide K, Vonen B.: Risk of anastomotic leakage with use of NSAIDs after gastrointestinal surgery. *Int J Colorectal Dis* (2011) 26:1501-1509.
9. Bannura C., Cumsille G., Barrera A., Contreras J., Melo C., Soto D., Mansilla J. Factores asociados a la dehiscencia clínica de una anastomosis intestinal engrapada: Analisis multivariado de 610 pacientes consecutivos. *Rev. Chilena de Cirugía*. (2006) 58:341-346.
10. Byrn J, Schlager A., Divino C., Weeber K., Baril D., Aufses Jr A. the management of 38 anastomotic leaks after 1684 intestinal resections. *Dis Colon Rectum* (2006) 49; 1346-1353.
11. Shakeeb K., Gatt M., Anderson I., McCaffe J. Guidelines for implementation of enhanced recovery protocols. *Association of surgeons of Great Britain and Ireland*. (2009) 4-6. [www. Asgbi.org.uk](http://www.Asgbi.org.uk).
12. Hakkarainen T. et al. Non steroidal anti-inflammatory drugs and the risk for anastomotic failure. A report from Washington state's surgical care and outcomes assessment program (SCOAP). *JAMA surg* 2015; 115(3): 223-228.
13. Subendran J., Siddiqui N., Victor C., McLeod R., Govindarajan A. NSAID Use and anastomotic leaks following elective colorectal surgery: A matched case-control study. *J Gastrointest Surg* (2014) 18: 1391-1397.
14. Neus E., Raue W., Müller V., Weichert W., Schwenk W., Mall J. Effects of cyclooxygenase inhibition on anastomotic healing, following large bowel resection in a rabbit model- a randomized, blinded, placebo controlled trial. *Int J Colorectal Dis* (2009) 24: 551-557.

15. Chendong J. et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the increasing the incidence of colonic anastomosis in rats. *Int. J Clin Exp Pathol* 2015 8(6): 6126-6134.
16. De Hingh I., Van Goor H., De Man B., Lomme R., Bleichrodt R., Hendriks T. Selective cyclo-oxygenase 2 inhibition affects ileal but not colonic anastomotic healing in the early postoperative period. *British Journal of Surgery*. 2006;93(4):489–497.
17. Bjarnason I., Hayllar J., Macpherson A., Russell A. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology*. 1993;104(6):1832–1847.
18. Gorissen K., Benning D., Berghmans T., et al. Risk of anastomotic leakage with non-steroidal anti-inflammatory drugs in colorectal surgery. *British Journal of Surgery*. 2012;99(5):721–727.
19. Drakopoulou S. et al. Effects of Lornoxicam on anastomotic healing: A randomized, Placebo-control experimental study. *Surg Res Pract* 2016; 2016:4328089.
20. Saleh F., Jackson T., Ambrosini L., Gnanasegaram J., Kwong J., Quereshy F., Okrainec A. Perioperative Nonselective Non-steroidal anti-inflammatory drugs are not associated with anastomotic leakage after colorectal surgery. *J Gastrointestinal Surg* (2014) 18:1398-1408.
21. Banghu A., Singh P., Fitzgerald J., Slessor A., Tekkis P. Postoperative non-inflammatory drugs and risk of anastomotic leak. Metaanalysis of clinical and experimental studies. *World J Surg* (2014) 38:2247-2257.