

## TESIS DOCTORAL

Efecto del preacondicionamiento de la plastia gástrica sobre la oxigenación y dehiscencia anastomótica en el cáncer de esófago.

Estudio prospectivo randomizado.

Presentada por:

M. Carmen Fernández Moreno

Directores:

Fernando López Mozos

Roberto Martí Obiol

Joaquín Ortega Serrano



FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA

Departamento de Cirugía

Programa de Doctorado: 3139 Medicina

Valencia, diciembre 2022





FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA

Departamento de Cirugía

Programa de Doctorado: 3139 Medicina

## TESIS DOCTORAL

**Efecto del precondicionamiento de la plastia gástrica sobre la oxigenación y dehiscencia anastomótica en el cáncer de esófago. Estudio prospectivo randomizado.**

**Presentada por:** M. Carmen Fernández Moreno

Licenciada en Medicina y Cirugía

**Dirigida por:** Fernando López Mozos

Roberto Martí Obiol

Joaquín Ortega Serrano

Valencia, diciembre 2022



**Fernando López Mozos**, Doctor en Medicina y Cirugía. Facultativo especialista del servicio de Cirugía General y del Aparato digestivo del Hospital Clínico Universitario de Valencia en la Unidad de Cirugía Esofagogástrica.

**Roberto Martí Obiol**, Doctor en Medicina y Cirugía. Facultativo especialista del servicio de Cirugía General y del Aparato digestivo del Hospital Clínico Universitario de Valencia en la Unidad de Cirugía Esofagogástrica.

**Joaquín Ortega Serrano**, Catedrático de Cirugía de la Universidad de Valencia. Jefe de Servicio de Cirugía General y del Aparato digestivo del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Certifican:

Que el trabajo titulado *“Efecto del precondicionamiento de la plastia gástrica sobre la oxigenación y la dehiscencia anastomótica en el cáncer de esófago”* ha sido desarrollado por **M. Carmen Fernández Moreno** bajo nuestra dirección para optar al grado de doctor en Medicina.

Y para que conste, se firma el presente certificado en Valencia a 15 de diciembre de 2022.



Dr. López



Dr. Martí



Dr. Ortega

*Efecto del precondicionamiento de la plastia gástrica sobre la oxigenación y dehiscencia anastomótica en el cáncer de esófago. Estudio prospectivo randomizado.*

## AGRADECIMIENTOS

El punto de partida de este proyecto tiene nombre propio, Fernando López. A parte de por la idea, el diseño y la dedicación, siempre ha confiado en que se podía hacer pese a las dificultades. Junto a él, Roberto Martí. Agradecerle algo en concreto se quedaría corto. Ambos son culpables de mi dedicación actual a la cirugía esofagogástrica. Gracias por confiar siempre en mí.

Joaquín Ortega, gracias por el interés en que este estudio saliese adelante, por facilitarnos las cosas y por tu dedicación al servicio.

A Jorge Guijarro y al servicio de radiología intervencionista del hospital clínico por su implicación en este proyecto facilitándonos sincronizar cirugía y embolización.

A Mariu, compañera de alegrías y de no tanto, del día a día, del querer aprender y hacer las cosas mejor. Por los momentos profesionales pero sobre todo personales, gracias.

A todos los compañeros del servicio de cirugía, pero en especial a aquellos con los que al final se intercambian más que casos clínicos en *petit comité*. Gracias a todos los compañeros de residencia que me ayudaron con los registros de este estudio. A aquellos que son más que compañeros de residencia y en especial a Leti y a María porque he tenido mucha suerte de encontrarme con vosotras en este camino.

A mis padres, por las oportunidades que me han dado y por el apoyo que suponen a diario.

A Miguel, porque no imagino mejor compañero de vida. Por entenderme y motivarme, por hacer siempre mi vida más bonita y por ella. Nuestra pequeña gran revolución,

*A Lucía.*

*Efecto del precondicionamiento de la plastia gástrica sobre la oxigenación y dehiscencia anastomótica en el cáncer de esófago. Estudio prospectivo randomizado.*

Introducción.....	13
CAPÍTULO 1. Cáncer de esófago .....	15
1. Etiología y tipos histológicos.....	15
2. Diagnóstico y estadificación .....	16
3. Tratamiento .....	24
CAPÍTULO 2. Dehiscencia anastomótica cervical.....	35
1. Definición .....	35
2. Factores de riesgo.....	38
3. Diagnóstico.....	39
4. Tratamiento .....	40
5. Prevención.....	42
CAPÍTULO 3. Acondicionamiento isquémico .....	48
1. Anatomía del tronco celíaco y variantes anatómicas .....	48
2. Base fisiológica.....	50
3. Tipos de acondicionamiento isquémico .....	51
CAPÍTULO 4. Oxigenación tisular .....	57
1. Microcirculación gástrica .....	57
2. Fisiología.....	58
3. Alteraciones de la microcirculación .....	62
4. Evaluación de la microcirculación .....	63
5. Parámetros hemodinámicos de perfusión y oxigenación tisular.....	64
Justificación, hipótesis y objetivos .....	65
2.1. Justificación.....	67
2.2. Hipótesis.....	68
2.3. Objetivos .....	68

Metodología.....	71
3.1. Diseño del estudio.....	73
3.2. Población de estudio.....	74
3.3. Cálculo del tamaño muestral.....	75
3.4. Aleatorización.....	75
3.5. Protocolo preoperatorio.....	76
3.6. Técnica quirúrgica.....	79
3.7. Protocolo postoperatorio.....	82
3.8. Variables de resultado.....	83
3.9. Análisis estadístico.....	85
Resultados.....	87
4.1. Descripción de la muestra.....	89
4.2. Análisis comparativo.....	94
4.3. Medidas de asociación.....	101
Discusión.....	107
5.1. Características generales de la muestra.....	109
5.2. Eficacia de la embolización arterial preoperatoria.....	116
5.3. Efecto de la embolización arterial preoperatoria en la vascularización de la plastia.....	118
5.4. Relación entre la oxigenación tisular y la dehiscencia.....	122
5.5. Otros factores relacionados con la dehiscencia.....	125
5.6. Limitaciones del estudio.....	127
Conclusiones.....	129
Bibliografía.....	133
Anejos.....	163
ANEXO I:.....	165
ANEXO II:.....	166

## ÍNDICE DE TABLAS

Introducción .....	13
CAPÍTULO 1. Cáncer de esófago .....	15
Tabla 1. Rasgos diferenciales entre los tumores de esófago .....	15
Tabla 2. Clasificación TNM 8ª edición .....	19
Tabla 3. Comparación de la nomenclatura de las estaciones ganglionares de la AJCC y JES .....	21
Tabla 4. Principales esquemas de tratamiento oncológico en el cáncer de esófago .....	26
CAPÍTULO 2. Dehiscencia anastomótica cervical .....	35
Tabla 5. Diferencias entre las definiciones de DAE .....	37
CAPÍTULO 3. Acondicionamiento isquémico .....	48
Tabla 6. Clasificación propuesta por Panagouli et al. para las variantes anatómicas del TC .....	48
Tabla 7. Estudios publicados empleando el AIL .....	53
Tabla 8. Estudios publicados empleando la EAP como método de acondicionamiento .....	56
Metodología .....	71
Tabla 9. Clasificación de Clavien-Dindo para las complicaciones postoperatorias .....	84
Resultados .....	87
Tabla 10. Características demográficas de los pacientes .....	90
Tabla 11. Estadificación clínica y anatomopatológica en función del tipo histológico .....	91
Tabla 12. Complicaciones postoperatorias .....	94
Tabla 13. Análisis comparativo entre ambos grupos de tratamiento .....	95
Tabla 14. Comparación de los resultados postoperatorios entre ambos grupos de tratamiento .....	97

Tabla 15. Datos de PtiO <sub>2</sub> , parámetros sanguíneos y clínicos durante los tiempos del estudio .....	99
Tabla 16. Factores clínicos asociados a la dehiscencia anastomótica .....	101
Tabla 17. PtiO <sub>2</sub> y parámetros analíticos asociados a la dehiscencia anastomótica .....	103
Tabla 18. S, E, VPP y VPN de los puntos de corte de los biomarcadores: PCR-3er día postoperatorio, PtiO <sub>2</sub> (T <sub>2</sub> ) y ratio PtiO <sub>2</sub> /PaO <sub>2</sub> (T <sub>2</sub> ) para el diagnóstico de DAE .....	105
Tabla 19. Regresión logística binaria de los factores asociados a la dehiscencia anastomótica .....	105

# ÍNDICE DE FIGURAS

Introducción .....	13
CAPÍTULO 1. Cáncer de esófago .....	15
Figura 1. División anatómica y endoscópica del esófago cervical y torácico .....	16
Figura 2. Clasificación TNM de los tumores superficiales y riesgo de afectación ganglionar .....	17
Figura 3. Modelo de reconstrucción 3D en cáncer de esófago .....	18
Figura 4. Clasificación cTNM, pTNM y ypTNM 8ª edición .....	20
Figura 5. Ganglios regionales en el cáncer de esófago de tercio medio e inferior y estadificación ganglionar según la JES .....	22
Figura 6. Clasificación ganglionar propuesta por el estudio TIGER .....	25
Figura 7. Tipos de esofagectomías .....	28
Figura 8. Visión del mediastino posterior por toracoscopia en prono .....	29
Figura 9. Tipos de linfadenectomía mediastínica .....	30
Figura 10. Tipos de anastomosis arteriales entre las arterias gastroepiploicas .....	31
Figura 11. Tipos de plastias gástricas .....	33
CAPÍTULO 2. Dehiscencia anastomótica cervical .....	35
Figura 12. Escala MUST .....	43
CAPÍTULO 3. Acondicionamiento isquémico .....	47
Figura 13. Arterias hepáticas aberrantes .....	50
Figura 14. Arterias embolizadas para el acondicionamiento isquémico .....	55
CAPÍTULO 4. Oxigenación tisular .....	57
Figura 15. Esquema de la microcirculación a nivel gástrico .....	57
Figura 16. Ley de Laplace .....	58

Figura 17. Esquema del mecanismo metabólico de la autorregulación de la microcirculación .....	59
Figura 18. Tipos de alteraciones de la microcirculación .....	62
M e t o d o l o g í a .....	71
Figura 19. Esquema del diseño del estudio .....	73
Figura 20. Algoritmo terapéutico .....	76
Figura 21. Variante anatómica en angiograma previo a embolización: arteria hepática derecha que se origina del tronco celíaco directamente .....	78
Figura 22. Figura 22. Embolización: A) Angiograma previo a la embolización, B) Angiograma tras la embolización, C) Descripción de los métodos empleados para la embolización .....	79
Figura 23. Visión intraoperatoria por toracoscopia A) y laparoscopia B) .....	80
Figura 24. Confección extracorpórea de la plastia gástrica tipo Akiyama .....	81
Figura 25. Sonda Licox a nivel cervical: A) Foto intraoperatoria, B) Esquema .....	82
Figura 26. Sistema de registro de la PtiO <sub>2</sub> .....	82
R e s u l t a d o s .....	87
Figura 27. Diagrama de flujo del proceso de los sujetos a través de las fases del estudio .....	89
Figura 28. Comparación de los valores de CCI entre ambos grupos de tratamiento .....	96
Figura 29. Valores de los parámetros en los diferentes tiempos del estudio y en función del grupo de tratamiento .....	100
Figura 30. A) Valores de PtiO <sub>2</sub> y B) del ratio PtiO <sub>2</sub> /PaO <sub>2</sub> en los diferentes tiempos del estudio y en función de la presencia de dehiscencia .....	102
Figura 31. Curvas ROC para los biomarcadores: PCR-3er día postoperatorio, PtiO <sub>2</sub> (T <sub>2</sub> ) y ratio PtiO <sub>2</sub> /PaO <sub>2</sub> (T <sub>2</sub> ).....	104



## ABREVIATURAS Y SIGLAS

**ABC:** Área bajo la curva

**ADC:** Adenocarcinoma

**AE:** Arteria esplénica

**AGD:** Arteria gástrica derecha

**AGI:** Arteria gástrica izquierda

**AHC:** Arteria hepática común

**AIL:** Acondicionamiento isquémico laparoscópico

**AJCC:** American Joint Committee on Cancer

**ANOVA:** Análisis de la varianza

**ASA:** American Society of Anesthesiologists.

**CCE:** Carcinoma de células escamosas

**CCI:** Comprehensive Complication Index

**cm:** centímetros

**CPO:** complicaciones postoperatorias

**DAE:** Dehiscencia anastomótica esofagogástrica

**DL:** Dislipemia

**DM:** Diabetes Mellitus

**DSE:** Disección submucosa endoscópica

**E:** Especificidad

**EAP:** Embolización arterial percutánea

**EB:** Exceso de base

**ECCG:** Esophagectomy Complications Consensus Group

**EPOC:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

**FiO<sub>2</sub>:** Fracción inspiratoria de oxígeno

**FC:** Frecuencia cardíaca

**FRCV:** Factores de riesgo cardiovascular

**g/dL:** gramos por decilitro

**GC:** Gasto cardíaco

**GRT:** Grado de regresión tumoral

**Hb:** Hemoglobina

**HTA:** Hipertensión arterial

**IC:** Intervalo de confianza

**ILV:** Invasión linfovascular

**IMC:** Índice de masa corporal

**JES:** Japan Esophageal Society

**lpm:** latidos por minuto

**lc:** lactato

**mmHg:** milímetro de mercurio

**mmol/L:** milimol por litro

**MUST:** Malnutrition Universal Screening Tool

**OR:** Odds ratio

**PaO<sub>2</sub>:** Presión arterial de oxígeno

**PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>:** Ratio presión arterial de oxígeno/fracción inspiratoria de oxígeno.

**PaCO<sub>2</sub>:** Presión arterial de dióxido de carbono.

**PET:** Tomografía por emisión de positrones

**pH:** potencial de hidrógeno

**PtiO<sub>2</sub>:** Presión tisular de oxígeno

**PtiO<sub>2</sub>/PaO<sub>2</sub>:** Ratio presión tisular de oxígeno/presión arterial de oxígeno

**QT:** Quimioterapia

**QT-RT:** Quimiorradioterapia

**RGE:** Reflujo gastroesofágico

**RIQ:** Rango intercuartílico

**ROC:** Receiver Operating Characteristic

**RPC:** Respuesta patológica completa

**RR:** Riesgo relativo

**RT:** Radioterapia

**S:** Sensibilidad

**SatO<sub>2</sub>:** Saturación de oxígeno

**SLE:** Supervivencia libre de enfermedad

**SG:** Supervivencia global

**TAC:** Tomografía axial computarizada

**TAM:** Tensión arterial media

**TC:** Tronco celíaco

**UEG:** Unión esofagogástrica

**VATS:** Video-assisted thoracoscopic surgery

**VPN:** Valor predictivo negativo

**VPP:** Valor predictivo positivo

# **Introducción**



*Efecto del precondicionamiento de la plastia gástrica sobre la oxigenación y dehiscencia anastomótica en el cáncer de esófago. Estudio prospectivo randomizado.*

## CAPÍTULO 1. Cáncer de esófago

La incidencia estimada de cáncer de esófago en España para el 2022 es de unos 2.249 casos nuevos al año, afectando a varones en un 82,7%. Pese a no ser una de las enfermedades neoplásicas más frecuentes, es una de las neoplasias con peor pronóstico con una supervivencia entre el 11-13% a 5 años (1).

### 1. Etiología y tipos histológicos

Los tipos histológicos más frecuentes son el adenocarcinoma (ADC) y el carcinoma de células escamosas (CCE) o epidermoide. Existen diferencias epidemiológicas, etiológicas e histológicas entre ambos tipos de tumores (Tabla 1) (2,3). El riesgo del CCE aumenta con las lesiones de la mucosa esofágica que conllevan a una esofagitis crónica como ocurre con la ingesta de cáusticos y también con situaciones de retención alimentaria y fermentación de alimentos como ocurre en la acalasia o los divertículos epifrénicos. Sin embargo, el ADC está relacionado con el reflujo gastroesofágico (RGE) y la secuencia: metaplasia intestinal – displasia de bajo grado – displasia de alto grado – ADC.

**Tabla 1. Rasgos diferenciales entre los tumores de esófago**

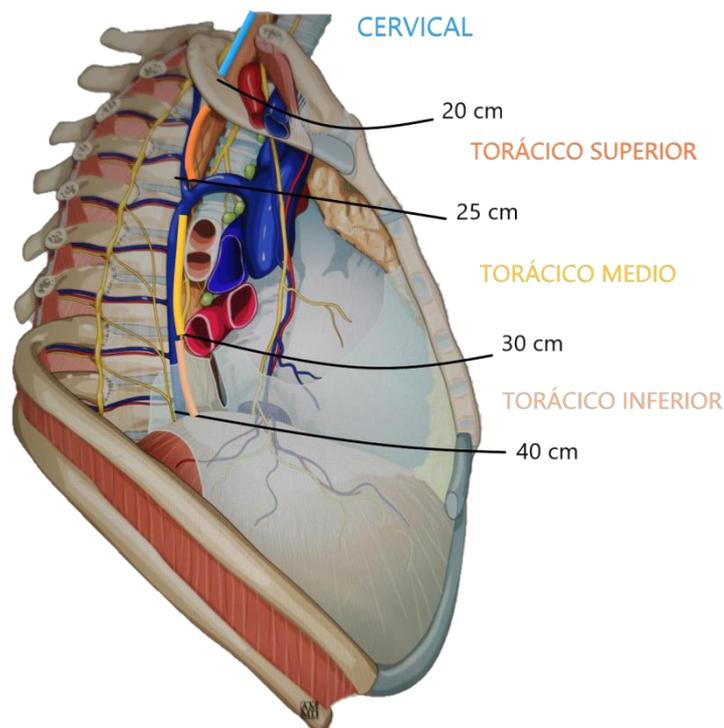
<b>Características más frecuentes</b>	<b>Epidermoide</b>	<b>Adenocarcinoma</b>
Paciente	Varón Raza afroamericana Asia y Sudáfrica	Varón Raza blanca Europa occidental y EEUU
Localización anatómica	Tercio superior y medio	Tercio inferior y unión esofagogástrica (UEG)
Factores de riesgo	Tabaco Alcohol	RGE Obesidad Tabaco
Enfermedades predisponentes	Tilosis (Sd Howell-Evans) Enf de Plummer-Vinson	Sd de Zollinger-Ellison
Factores dietéticos	Alimentos ricos en nitrosaminas, déficits de vitamina A, C y E déficits de zinc, folatos y selenio	Dieta rica en carne roja, hierro y grasas saturadas
Aspectos genéticos	Inactivación gen p53 (80%) Sobreexpresión ciclina D1 (20-40%)	Polimorfismos en los cromosomas 6p21 (MHC) y 16q24 (FOXF1)
Características histológicas	Células escamosas del epitelio normal del esófago	Células metaplásicas del epitelio intestinal del esófago de Barrett

## 2. Diagnóstico y estadificación

El cáncer de esófago suele presentarse de forma avanzada en el momento del diagnóstico ya que el esófago carece de serosa y consta de una importante red vascular y linfática que facilita su diseminación. Muchos pacientes por tanto, presentan síntomas al diagnóstico siendo el más frecuente la disfagia. Suelen asociar pérdida de peso y desnutrición. Algunos pacientes en seguimiento por esófago de Barrett pueden ser diagnosticados de ADC en fases más tempranas de la enfermedad y sin síntomas (4).

La endoscopia digestiva alta con biopsia es obligatoria para la confirmación del diagnóstico (5). Además, la endoscopia permite la localización anatómica de la lesión según la distancia desde el borde superior del tumor a los incisivos. El esófago se divide en base a referencias anatómicas en cervical (desde el músculo cricofaríngeo hasta la escotadura esternal), torácico superior (desde la escotadura esternal hasta la vena ácigos), medio (desde la vena ácigos hasta la vena pulmonar inferior) e inferior (desde la vena pulmonar inferior a la UEG) (6). En la figura 1 se puede ver su correspondencia con las medidas desde incisivos por endoscopia.

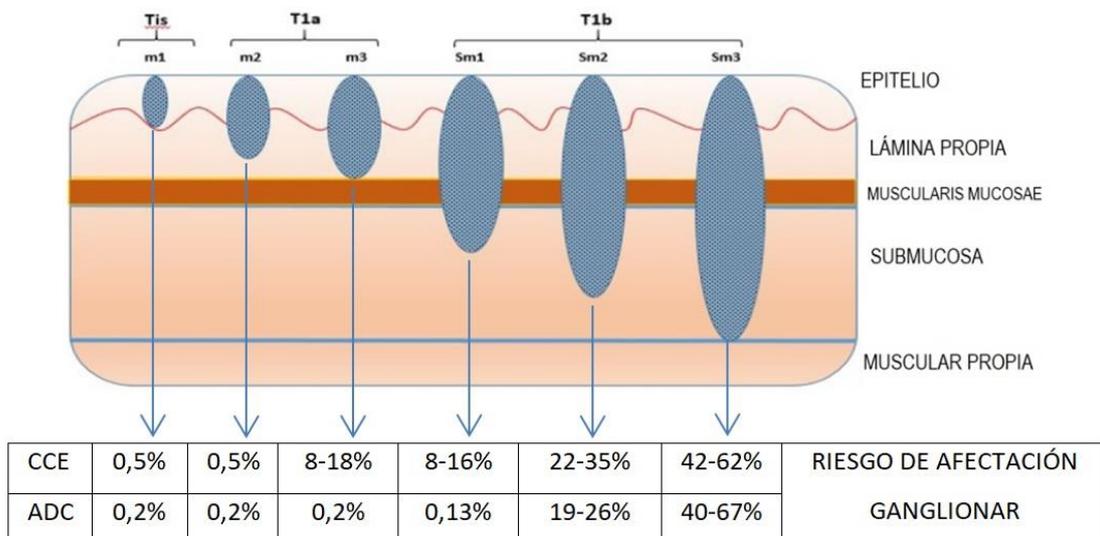
**Figura 1. División anatómica y endoscópica del esófago cervical y torácico**



Tanto la tomografía axial computarizada (TAC) como la ecoendoscopia son técnicas útiles para la correcta estadificación del cáncer de esófago. La TAC cervicotoracoabdominal permite valorar la posible infiltración de estructuras vecinas (T4), la afectación ganglionar (N) y la presencia de metástasis a distancia (M), considerándose la prueba de elección para el estudio de extensión. Entre sus limitaciones se encuentra la capacidad para determinar la profundidad exacta de la infiltración tumoral en la pared esofágica (7).

La ecoendoscopia permite visualizar todas las capas de la pared esofágica y determinar la profundidad de la invasión tumoral (T) así como valorar los ganglios linfáticos circundantes (N) e incluso asociar una punción con aguja fina para verificar su afectación. Presenta una precisión entre el 71-92% en comparación con la TAC (42-60%) para la valoración del estadio T y entre 64-88% para el estadio N en comparación con el 51-82% para la TAC (8). Además, permite en tumores superficiales valorar la afectación de la submucosa, cuanto mayor es la profundidad de invasión de la submucosa mayor es el riesgo de afectación ganglionar y peor es el pronóstico (Figura 2) (9).

**Figura 2. Clasificación TNM de los tumores superficiales y riesgo de afectación ganglionar**

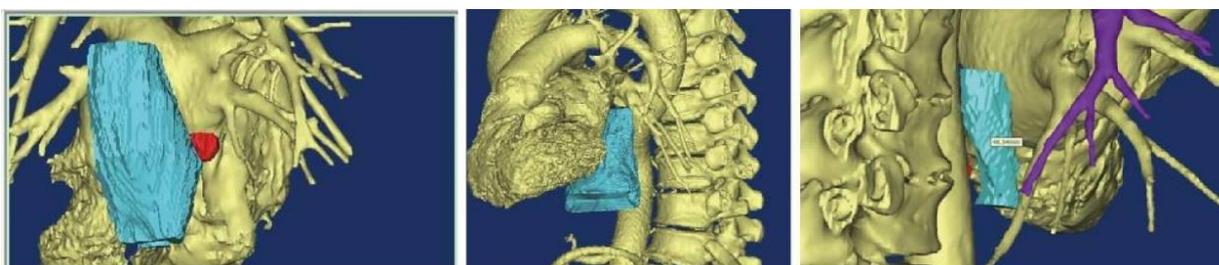


Sm1, 2, 3: El tumor afecta al tercio superior, medio o inferior de la submucosa respectivamente

La ecoendoscopia no sería necesaria si la TAC ha confirmado enfermedad diseminada o en casos de estenosis importante.

La longitud de la lesión es otro parámetro que se valora sobre todo por endoscopia/ecoendoscopia. Los modelos 3D empiezan a ser una opción para mejorar la localización de la lesión y de las adenopatías a la hora de plantear el tratamiento quirúrgico (10).

**Figura 3. Modelo de reconstrucción 3D en cáncer de esófago**



Tumor esofágico (azul), adenopatía peritumoral (rojo), bronquios (morado)

Figura adaptada de Cai et al. (10)

La tomografía por emisión de positrones (PET) está incluida en las guías clínicas como parte del estudio de extensión en todo paciente candidato a tratamiento quirúrgico por su capacidad para identificar metástasis ocultas o tumores sincrónicos (11). Su uso tras la quimiorradioterapia neoadyuvante es útil para valorar la respuesta al tratamiento y con el fin de planificar la cirugía posterior. También se ha empleado para monitorizar la respuesta al tratamiento quimioterápico incluso cambiando de terapia en función de la respuesta (12).

La broncoscopia se recomienda en aquellos tumores localizados en esófago medio y superior para descartar lesiones sincrónicas y sobre todo en tumores próximos a la bifurcación traqueal para excluir la invasión traqueal (11).

La 8ª edición de la clasificación TNM fue publicada en 2017 (13) por la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la asignación de cada T, N y M es igual a la clasificación de la 7ª edición, considerando únicamente la invasión peritoneal como T4a (Tabla 2). Sin embargo, esta nueva edición supone tres clasificaciones diferentes según el momento de la evaluación: una es la que se basa en el diagnóstico clínico (cTNM), otra en los hallazgos de la anatomía

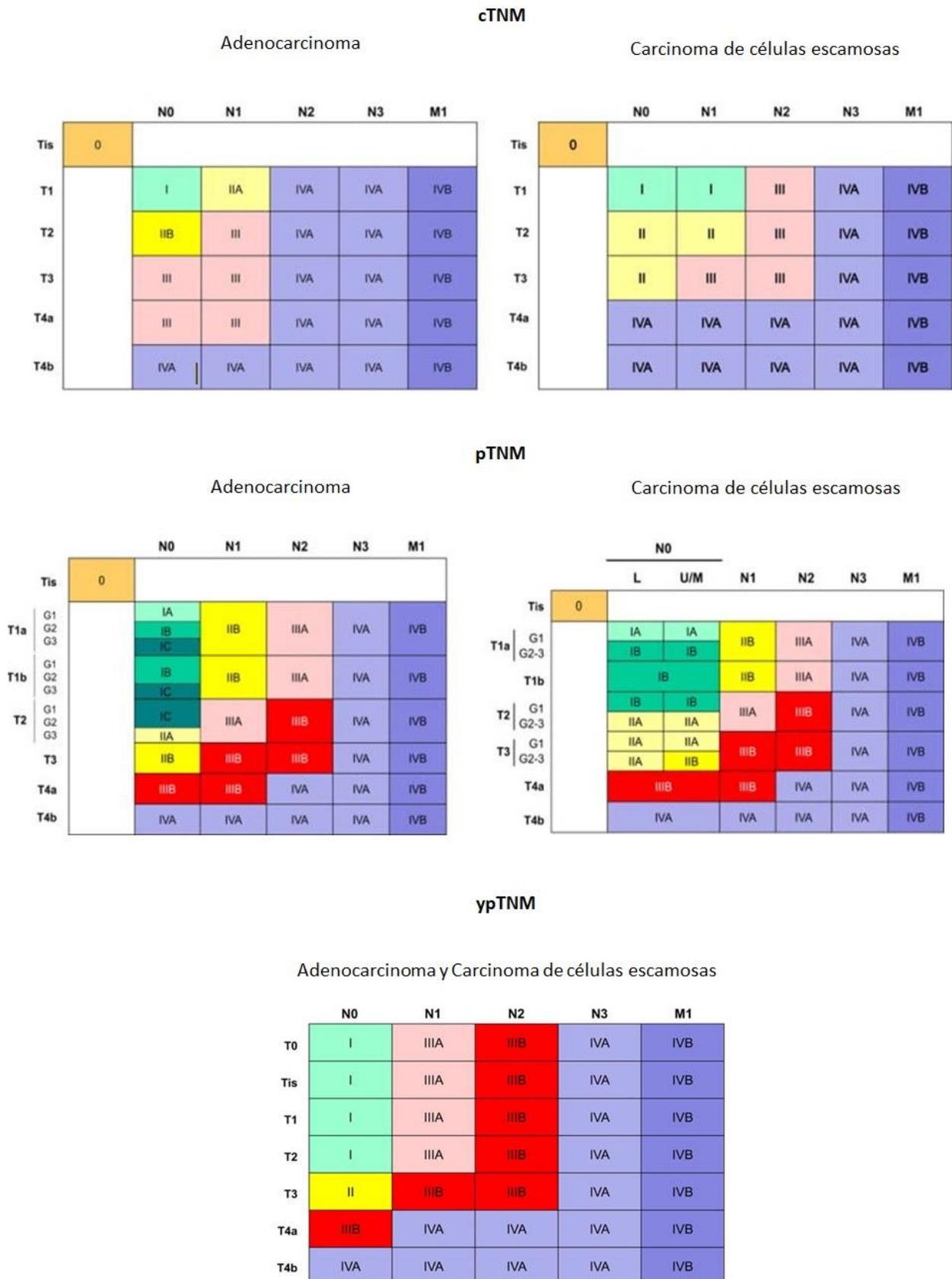
patológica tras esofagectomía (pTNM) y otra basada en el estudio anatomopatológico tras neoadyuvancia (ypTNM). Se introducen además criterios adicionales como el tipo histológico, el grado de diferenciación y la localización del tumor (Figura 4). Estos cambios se basan en el análisis de los datos recogidos por la World Esophageal Cancer Colaboration (WECC), 22.654 pacientes de 33 hospitales con alto volumen de cirugías de cáncer de esófago distribuidos a nivel mundial. En el análisis de supervivencia de estos pacientes se observaron diferencias en supervivencia global (SG) entre los estadios al clasificarlos como cTNM y como pTNM, evidenciando el reto diagnóstico y terapéutico que aún se mantiene en el cáncer de esófago pese a los avances en su manejo. También existían diferencias entre los estadios clasificados como ypTNM y como pTNM, teniendo un mejor pronóstico los estadios tempranos tras neoadyuvancia.

Además se comparó el pronóstico entre ambos tipos histológicos, y mientras que en las clasificaciones cTNM y pTNM era peor la evolución de los pacientes con CCE que con ADC, en la clasificación ypTNM no había diferencias entre tipo histológico, lo que hace pensar en una respuesta global similar a la neoadyuvancia en ambos tipos de tumores.

**Tabla 2. Clasificación TNM 8ª edición**

<b>T</b>	T0	No hay evidencia de tumor primario
	Tis	Displasia de alto grado definida como la presencia de células malignas confinadas en el epitelio por la membrana basal
	T1a	El tumor invade la lámina propia o la muscular de la mucosa
	T1b	El tumor invade la submucosa
	T2	El tumor invade la muscular propia
	T3	El tumor invade la adventicia
	T4a	El tumor invade la pleura, el pericardio, la vena ácigos, el diafragma o el peritoneo
	T4b	El tumor invade otras estructuras como la aorta, las vértebras o la vía aérea
<b>N</b>	N0	No metástasis en los ganglios linfáticos regionales
	N1	Metástasis en 1-2 ganglios linfáticos regionales
	N2	Metástasis en 3-6 ganglios linfáticos regionales
	N3	Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales
<b>M</b>	M0	No metástasis a distancia
	M1	Metástasis a distancia
<b>G</b>	G1	Bien diferenciado
	G2	Moderadamente diferenciado
	G3	Pobremente diferenciado o indiferenciado

Figura 4. Clasificación cTNM, pTNM y ypTNM 8ª edición (13)



En esta última edición también se definió que los tumores cuyo epicentro se encuentra dentro de los 2 cm proximales del cardias (tipos I/II de Siewert) deben clasificarse como esofágicos, mientras que aquellos con epicentro a más de 2 cm por debajo de la UEG (Siewert III) deben ser considerados ADC gástricos incluso si la UEG está afectada.

Otro aspecto a destacar de esta 8ª edición de la AJCC es que propone un nuevo mapa linfático ya que el de la edición previa incluía estaciones ganglionares pulmonares algunas de las cuales no se pueden considerar ganglios esofágicos regionales. Sin embargo, se mantienen las diferencias con la clasificación propuesta por la Japan Esophageal Society (JES) (14). Las principales diferencias entre los sistemas no son solo en la nomenclatura de las estaciones ganglionares (Tabla 3), sino en los límites anatómicos y la definición del estadio N, que mientras la AJCC sólo tiene en cuenta el número de ganglios, la JES tiene en cuenta su ubicación. También difieren en lo que se considera como estaciones de ganglios linfáticos locorregionales y extrarregionales. Para la AJCC los ganglios linfáticos cervicales no se consideran metástasis locorregionales sino extrarregionales y, por lo tanto, enfermedad metastásica (M), independientemente de la ubicación o la histología del tumor primario. En el sistema JES, la consideración de los ganglios linfáticos como regionales depende de la ubicación del tumor primario (Figura 5).

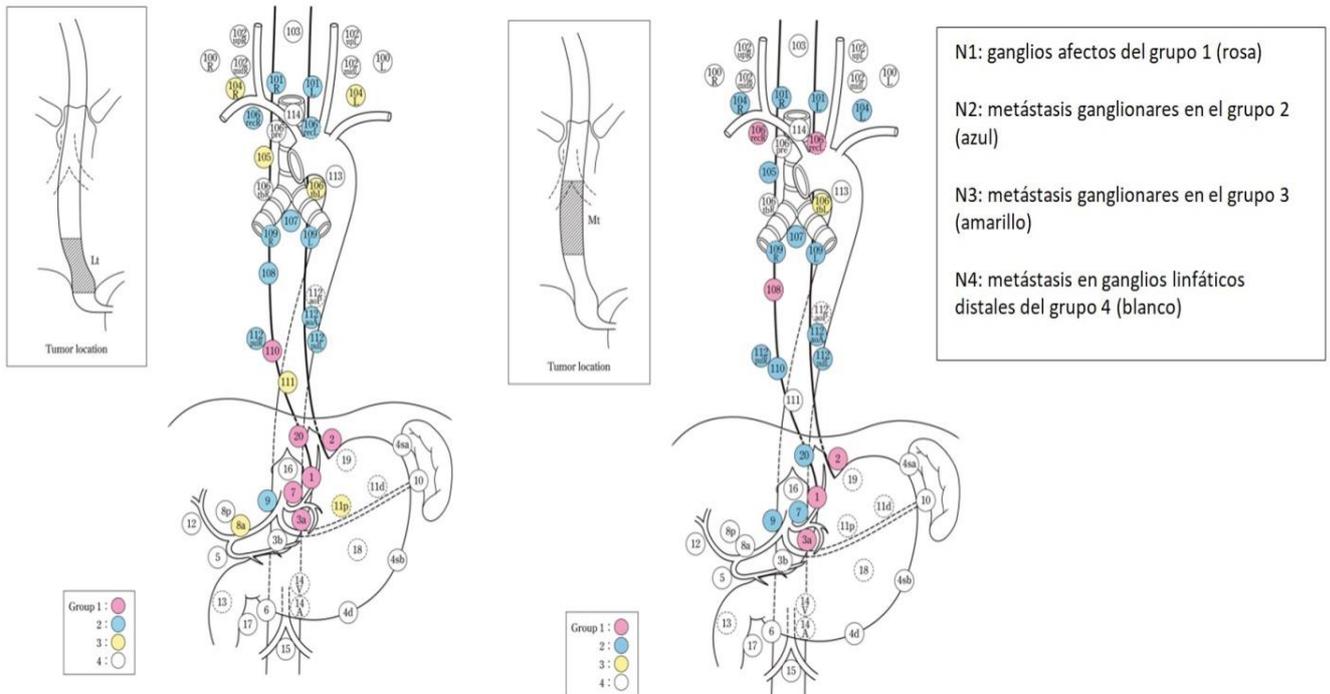
**Tabla 3. Comparación de la nomenclatura de las estaciones ganglionares de la AJCC y JES**

AJCC			JES
1L/1R	Ganglios linfáticos paratraqueales cervicales inferiores izquierdos y derechos		101
2L/2R	Ganglios linfáticos paratraqueales superiores izquierdos y derechos		106 recL y 106 recR
4L/4R	Ganglios linfáticos paratraqueales inferiores izquierdos y derechos		106 tbL y 106 tbR
5	Ganglios linfáticos aortopulmonares		113
7	Ganglios subcarinales		107
8u, 8m, 8lo	Ganglios linfáticos paraesofágicos torácicos superiores, medios e inferiores		105, 108, 110
9L/9R	Ganglios linfáticos del ligamento pulmonar		112
10	Ganglios linfáticos traqueobronquiales		109
15	Ganglios linfáticos diafragmáticos		111

*Efecto del precondicionamiento de la plastia gástrica sobre la oxigenación y dehiscencia anastomótica en el cáncer de esófago. Estudio prospectivo randomizado.*

16	Ganglios linfáticos paracardiales		19 y 20
17	Ganglios linfáticos arteria gástrica izquierda		7
18	Ganglios linfáticos arteria hepática común		8a y 8p
19	Ganglios linfáticos arteria esplénica		11p y 11d
20	Ganglios linfáticos tronco celíaco		9

**Figura 5. Ganglios regionales en el cáncer de esófago de tercio medio e inferior y estadificación ganglionar según la JES**



El estudio TIGER es un estudio multicéntrico a nivel mundial que pretende evaluar la distribución de las metástasis ganglionares en pacientes con cáncer de esófago o UGE en los que se realice una esofagectomía transtorácica con linfadenectomía de 2 o 3 campos. Para ello, han realizado una nueva clasificación de las estaciones ganglionares combinando las de la AJCC y la JES (Figura 6), la intención es lograr una estadificación uniforme y conocer el beneficio de los diferentes tipos de linfadenectomía en cada paciente (15).

**Figura 6. Clasificación ganglionar propuesta por el estudio TIGER**

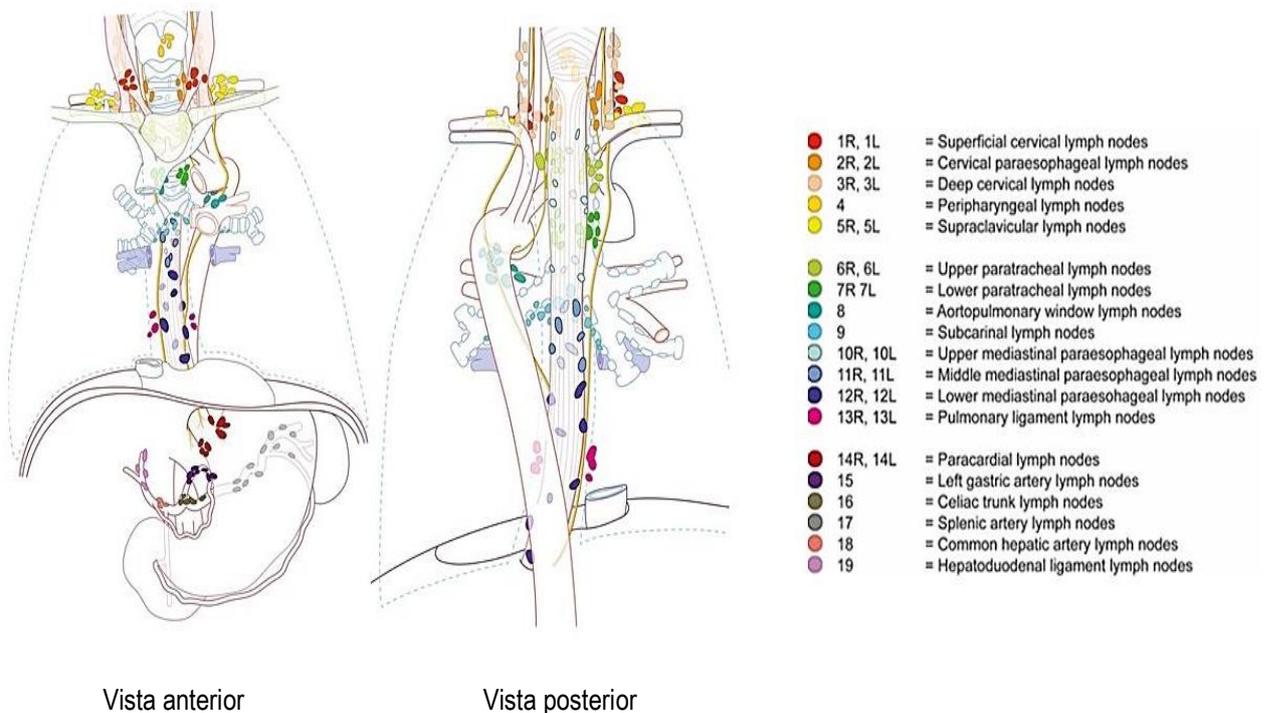


Figura adaptada de Hagens et al. (15)

### **3. Tratamiento**

El tratamiento del cáncer de esófago ha ido evolucionando en los últimos años no sólo desde el punto de vista quirúrgico con cirugías menos agresivas y con menor morbimortalidad sino con nuevos regímenes terapéuticos perioperatorios e incluso planteando la resección endoscópica en determinados tipos de estadios tumorales.

#### **3.1 Tratamiento endoscópico**

La disección submucosa endoscópica (DSE) es una alternativa de tratamiento en lesiones superficiales, que proporciona una resección en bloque y una estadificación patológica precisa.

En el caso del CCE, la terapia endoscópica se recomienda para lesiones m1 y m2, mientras que los tumores Sm2 y Sm3 no deben extirparse endoscópicamente. En los tumores bien diferenciados m3 y Sm1 (hasta 200 µm) sin invasión linfovascular (ILV) y no circunferenciales, se puede emplear la terapia endoscópica según la European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) (16).

Para el ADC el tamaño tumoral > 3 cm, la mala diferenciación y la presencia de ILV son factores de riesgo de metástasis ganglionares (17). ESGE recomienda la DSE para pacientes con lesiones T1a o Sm1 de bajo riesgo (< 3 cm, diferenciación buena o moderada y sin ILV). Para lesiones intramucosas (m1) pobremente diferenciadas, <2 cm, no ulceradas se podría plantear la DSE (16).

#### **3.2 Tratamiento oncológico**

La cirugía ha sido el principal tratamiento curativo del cáncer de esófago localmente avanzado resecable. Sin embargo, los resultados empleando únicamente la esofagectomía han sido pobres particularmente en el CCE. Por ello, las terapias con radioterapia (RT) y/o

quimioterapia (QT) antes de la cirugía, postoperatorias o en ambos tiempos han sido objeto de múltiples estudios analizando su capacidad para reducir el tamaño del tumor, mejorar las tasas de resección completa del tumor y aumentar el control tanto a nivel local como de la enfermedad metastásica no detectada.

### 3.2.1 Indicaciones

En los pacientes con tumores de esófago localmente avanzados (>T2 o N1, M0) está indicada la terapia neoadyuvante tanto para ADC como para CCE (18).

En el caso de los tumores T2N0 existe controversia sobre la administración de QT o QT-RT preoperatoria porque en ocasiones la estadificación no es exacta y se trata de tumores más avanzados. Las guías ASCO recomiendan administrar tratamiento neoadyuvante en pacientes con lesiones cT2N0 de bajo riesgo (bien diferenciadas y <2 cm) (19). Las guías NCCN realizan la misma recomendación, administrar tratamiento preoperatorio en las lesiones cT2N0 de bajo riesgo (bien diferenciadas y <3 cm)(20).

En tumores precoces T1b no hay evidencia de mejores resultados con terapia neoadyuvante y se puede realizar esofagectomía directa.

### 3.2.2 Opciones de tratamiento

- **CCE:** El papel de la neoadyuvancia con QT-RT se ha comparado con la esofagectomía directa en varios estudios como el CROSS o el NEOCRTEC5010 (21,22). En ambos estudios el grupo de QT-RT presenta una mayor SG y supervivencia libre de enfermedad (SLE) sin diferencias entre grupos en morbilidad postoperatoria.

En pacientes que tras la QT-RT hacen una respuesta clínica completa existe controversia sobre el beneficio de la cirugía (23,24). En estos pacientes una opción es la vigilancia y la cirugía de rescate en caso de progresión. De hecho, dos estudios comparan actualmente esa opción con la cirugía tras QT-RT y respuesta clínica completa: pre-SANO y Esostrate-Prodige (25,26).

En pacientes con contraindicación para la radioterapia se puede considerar la QT preoperatoria. En pacientes que no son candidatos a tratamiento quirúrgico porque el tumor es irresecable o el paciente no es operable por comorbilidades la QT-RT radical o definitiva es la opción de tratamiento (20). Lo mismo ocurre en los tumores de localización cervical en los que la cirugía supone una elevada morbimortalidad e impacto negativo en la calidad de vida (27) por lo que se emplea la QT-RT definitiva.

- **ADC:** En estos pacientes, los estudios de Ychou y Cunningham (MAGIC) han demostrado mejores resultados en términos de SG y SLE con la QT perioperatoria en comparación con la cirugía directa (28,29). En los trabajos que comparan la QT-RT neoadyuvante con la QT perioperatoria, la tasa de respuesta patológica completa (RPC) es mayor en el grupo de QT-RT. Sin embargo, no se traduce en diferencias significativas en SG o SLE (30,31). Por tanto, en el ADC tanto la QT-RT neoadyuvante como la QT perioperatoria son dos opciones válidas de tratamiento. El estudio más reciente es el ensayo clínico FLOT4 que ha demostrado una mayor SG con el esquema FLOT que con el esquema MAGIC (Tabla 4) por lo que se utiliza como estándar de tratamiento en los pacientes candidatos a QT perioperatoria (32).

La elección de QT perioperatoria o QT-RT neoadyuvante suele basarse en las características y la localización del tumor. En lesiones distales pero voluminosas con extensión esofágica proximal se suele considerar la QT-RT para lograr una mayor probabilidad de resección quirúrgica completa. En el caso de tumores más distales, en UEG, más pequeños y sin extensión proximal esofágica importante, la QT perioperatoria suele ser la opción preferida.

**Tabla 4. Principales esquemas de tratamiento oncológico en el cáncer de esófago**

Esquema	Fármacos	Pauta
QT-RT		
CROSS	Paclitaxel 50 mg/m <sup>2</sup> Carboplatino 2 AUC	1 ciclo cada semana durante 5 semanas

	Radioterapia 41,4-50,4 Gy/23-28 fracciones	
<b>QT-RT definitiva</b>		
	Paclitaxel 50 mg/m <sup>2</sup> Carboplatino 2 AUC Radioterapia 50-50,4 Gy/25-28 fracciones	1 ciclo cada semana durante 5 semanas
<b>QT Perioperatoria</b>		
<b>MAGIC (ECF)</b>	Epirrubicina 50 mg/m <sup>2</sup> Cisplatino 60 mg/m <sup>2</sup> 5-Fluorouracilo 200 mg/m <sup>2</sup> infusión continua, días 1-21	3 ciclos preoperatorios y 3 postoperatorios 1 ciclo cada 3 semanas
<b>FLOT</b>	Docetaxel 50 mg/m <sup>2</sup> Oxaliplatino 85 mg/m <sup>2</sup> Leuovorín 200 mg/m <sup>2</sup> 5-Fluorouracilo 2600 mg/m <sup>2</sup> /24h infusión continua	4 ciclos preoperatorios y 4 postoperatorios 1 ciclo cada 2 semanas

En la actualidad, las terapias dirigidas cobran cada vez mayor relevancia en el tratamiento del cáncer esofagogástrico. En mayo de 2021, se aprobó el uso de nivolumab como tratamiento adyuvante para pacientes con CCE o ADC que tras QT-RT neoadyuvante y cirugía presentan enfermedad patológica residual. El ensayo clínico Checkmate-577 ha demostrado una mayor SLE en los pacientes que recibieron nivolumab frente a placebo (33).

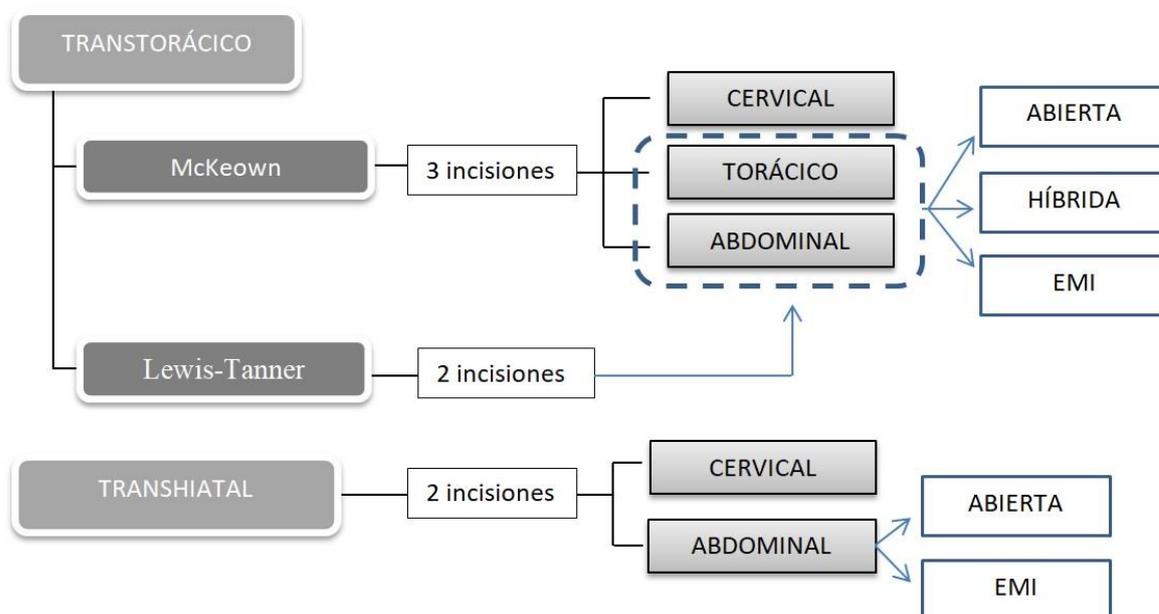
### 3.3 Tratamiento quirúrgico

La resección R0 es uno de los factores más importantes asociados con la supervivencia a largo plazo. La resección quirúrgica oncológica debe tener como objetivo proporcionar márgenes de resección longitudinal (proximal y distal) y circunferencial adecuados así como una óptima linfadenectomía.

El tratamiento quirúrgico del cáncer de esófago consiste en la resección total o subtotal del esófago con una linfadenectomía asociada y una reconstrucción posterior sustituyendo el esófago con otra parte del tubo digestivo como puede ser el estómago, el yeyuno o el colon. La gastroplastia es la técnica más empleada para la reconstrucción.

Existen diferentes técnicas de resección esofágica que sintetizamos en el esquema (Figura 7). La vía transtorácica ha ido imponiéndose sobre la transhiatal debido a sus mejores resultados oncológicos (34,35). La cirugía mínimamente invasiva frente a la cirugía abierta ha demostrado suponer una menor agresión quirúrgica, con menor morbilidad cardiorrespiratoria y equiparando los resultados oncológicos (36,37).

**Figura 7. Tipos de esofagectomías**



*EMI: Esofagectomía Mínimamente Invasiva*

### 3.3.1. Esofagectomía McKeown

En tumores localizados en proximidad a la carina se emplea esta técnica para conseguir un adecuado margen proximal. En el caso de lesiones localizadas próximas a la UGE se puede emplear esta técnica o una esofagectomía tipo Ivor-Lewis. Ambos procedimientos quirúrgicos son válidos, actualmente hay un ensayo clínico en fase de reclutamiento que pretende comparar ambas técnicas por abordaje mínimamente invasivo (NCT04217239).

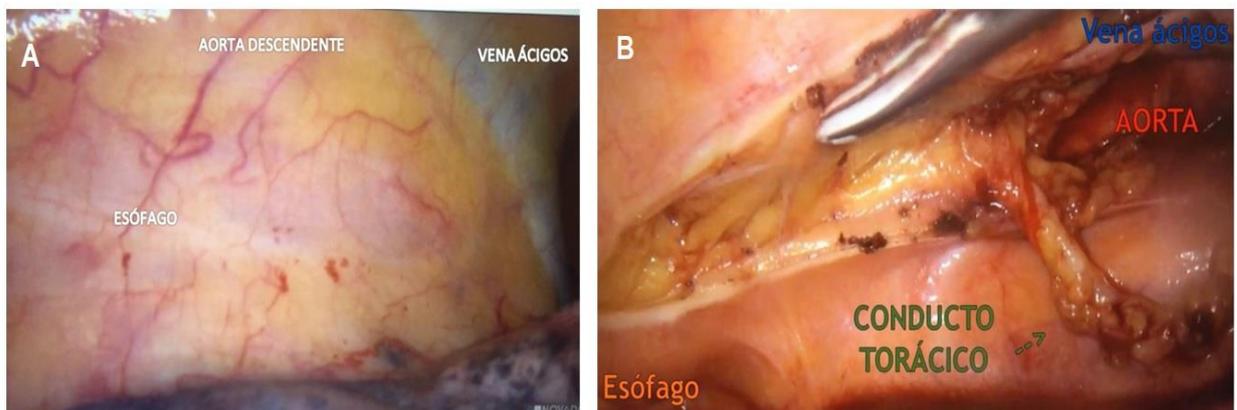
La esofagectomía McKeown consiste en un acceso combinado por vía abdominal y torácica con una anastomosis a nivel cervical (tres campos) descrita por McKeown en 1976 (38):

- Tiempo torácico

En primer lugar se realiza el tiempo torácico a través del hemitórax derecho. La posición del paciente puede ser en decúbito lateral izquierdo o en decúbito prono. Cuschieri en 1994 (39) describió el abordaje toracoscópico en prono y desde entonces se ha ido extendiendo su uso. Las principales ventajas de este abordaje son anatómicas y anestésicas. La mejor exposición del mediastino posterior permite una disección más fácil y cómoda para el cirujano permitiendo una linfadenectomía más meticulosa. A nivel anestésico, no requiere de intubación selectiva habitualmente. Por gravedad y con la presión ejercida por la creación de capnotórax se colapsa el pulmón lo suficiente como para tener una visualización óptima y no es necesaria la ventilación unipulmonar. Normalmente con 3-4 trócares se puede realizar la cirugía al tener una mejor exposición del campo quirúrgico. El abordaje en prono ha demostrado disminuir el tiempo quirúrgico, reducir las complicaciones respiratorias y las pérdidas sanguíneas y proveer resultados oncológicos a largo plazos similares al decúbito lateral (40–42).

Durante el tiempo torácico, se realiza la disección de la pleura visceral desde el diafragma hasta la vena ácigos, se procede a la sección del cayado de la vena ácigos y se continúa con la disección del tejido linfograsso periesofágico. A nivel del tejido preaórtico se localiza el conducto tórácico que muchos grupos disecan en bloque (Figura 8).

**Figura 8. Visión del mediastino posterior por toracoscopia en prono**



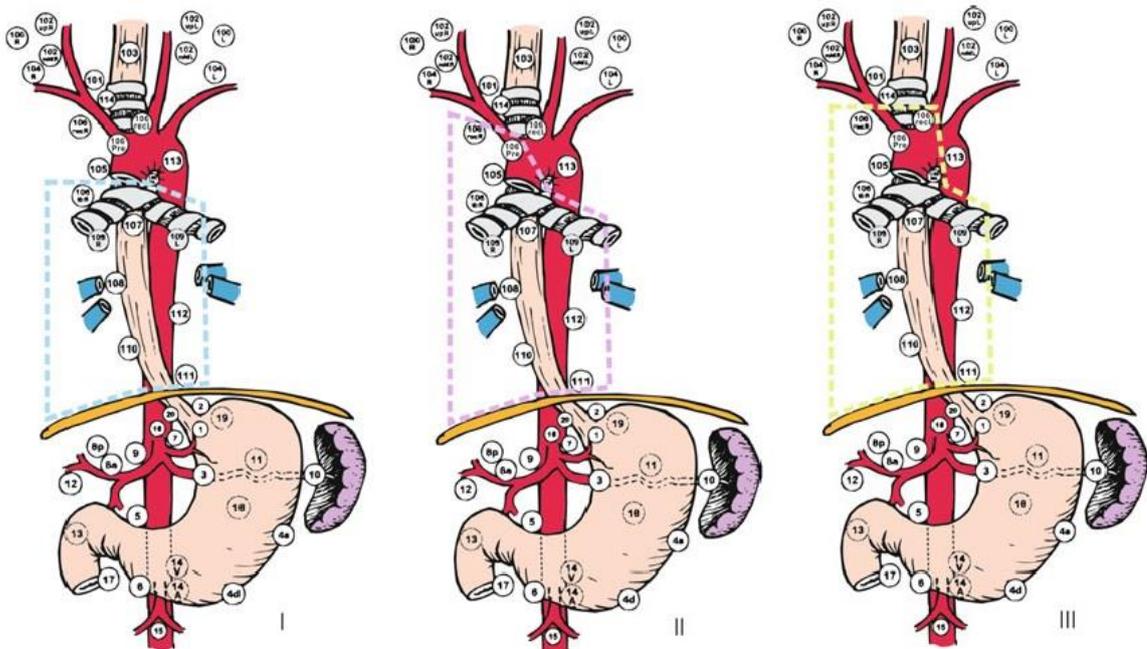
Estructuras del mediastino posterior previo a la disección (A); estructuras una vez iniciada la disección del tejido periesofágico (B)

Según la localización del tumor y las características del paciente se realiza una linfadenectomía mediastínica más o menos extensa (43):

### - Tipos de linfadenectomía mediastínica

1. Estándar: Linfadenectomía del mediastino posterior, desde el diafragma hasta la zona subcarinal por debajo de la bifurcación traqueal.
2. Ampliada: Linfadenectomía estándar y disección de la región paratraqueal derecha hasta los ganglios a lo largo del nervio laríngeo recurrente derecho y el tronco braquiocefálico.
3. Total: Agregando a la disección extendida, los ganglios linfáticos ubicados en la región paratraqueal izquierda, incluidos los ganglios linfáticos a lo largo del nervio laríngeo recurrente izquierdo (Figura 9).

**Figura 9. Tipos de linfadenectomía mediastínica**



I: linfadenectomía estándar; II: ampliada; III: total

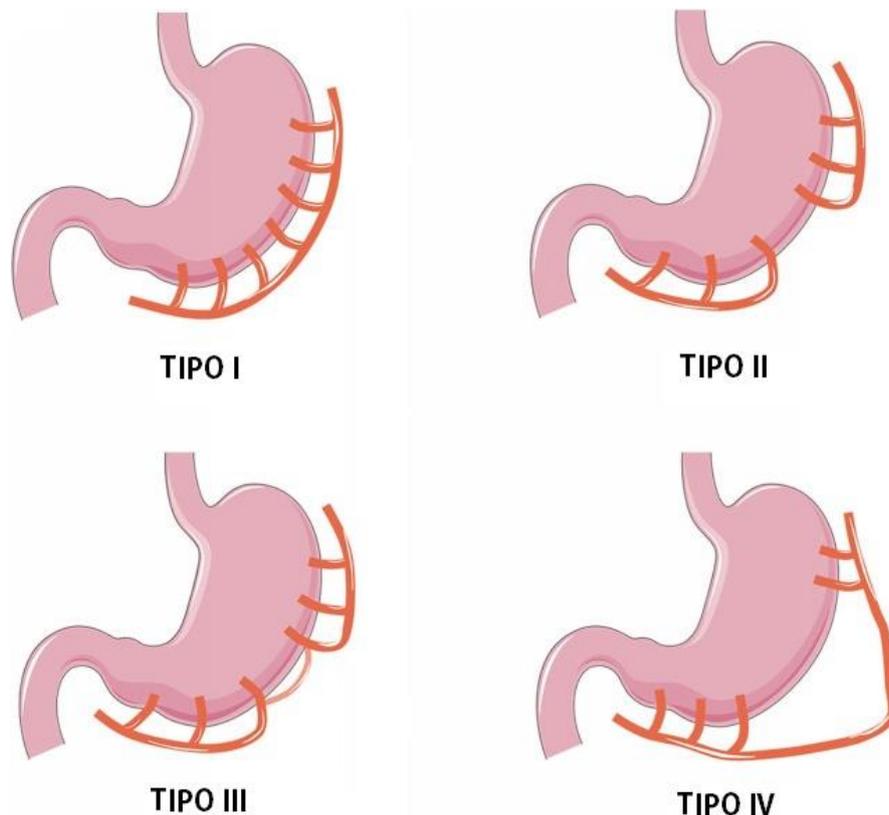
Figura adaptada de Fernández MC and Law S (43)

- Tiempo abdominal

Por abordaje abierto o laparoscópico, se realiza la disección del hiato esofágico comunicando con el plano de disección torácico. Se realiza la linfadenectomía del tronco celíaco, arteria hepática común y esplénica proximal y se procede a la preparación de la plastia gástrica. Se suele realizar una maniobra de Kocher para facilitar el ascenso de la plastia posteriormente y hay grupos que asocian una piloroplastia para facilitar el vaciado de la plastia.

La preparación de la plastia gástrica consiste en tubulizar el estómago de manera que pueda sustituir al esófago. Esa tubulización se realiza a expensas de la curvatura mayor por lo que la vascularización de la plastia va a depender principalmente de la arcada vascular de la curvatura mayor del estómago.

**Figura 10. Tipos de anastomosis arteriales entre las arterias gastroepiploicas**



TIPO I: Arcada continua entre las arterias gastroepiploicas derecha e izquierda

TIPO II: Las arterias gastroepiploicas terminan cerca una de la otra con anastomosis plexiformes delgadas entre ellas

TIPO III: Las dos arterias terminan a una distancia entre sí y no se pueden ver anastomosis extra o intramurales entre ellas macroscópicamente

TIPO IV: Anastomosis indirecta entre ambas gastroepiploicas que depende de una arteria epiploica

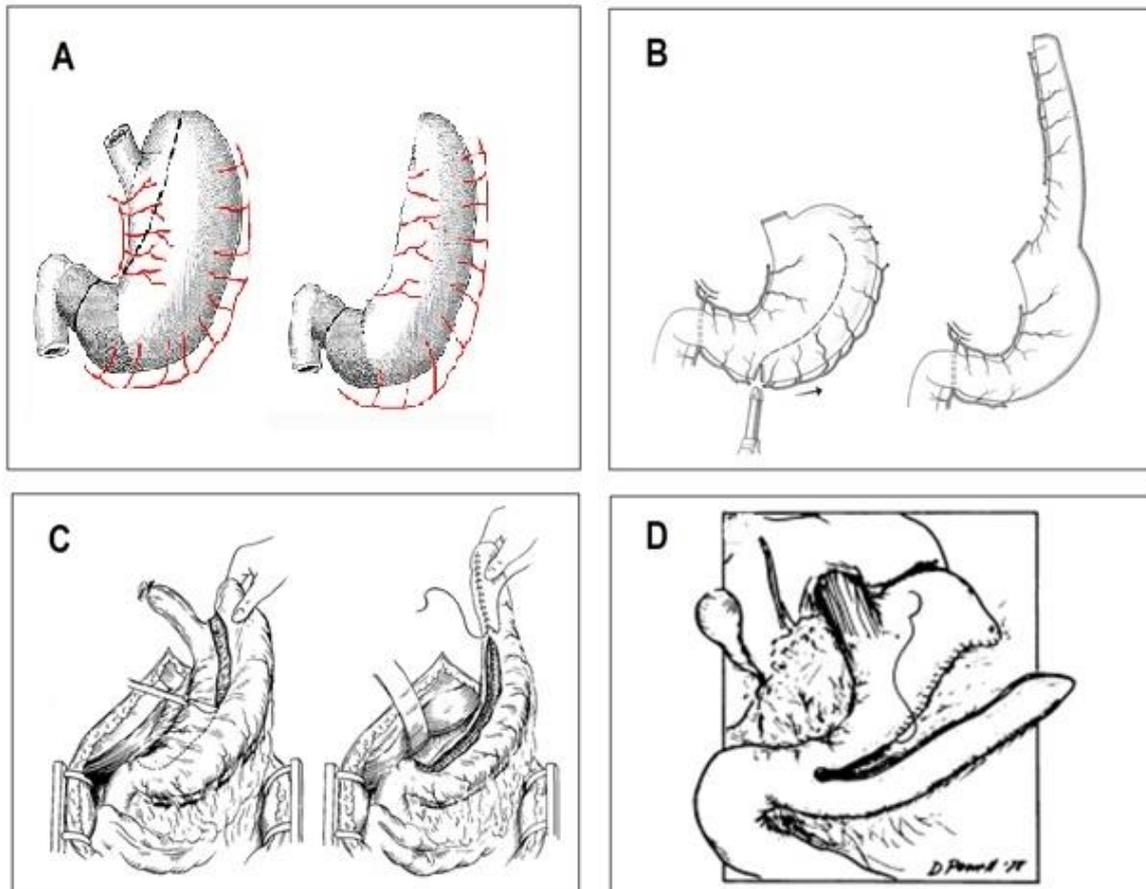
Como se puede ver en la figura 10, existe una conexión vascular entre ambas arterias gastroepiploicas. Un estudio angiográfico sobre la vascularización de la plastia gástrica reveló que siempre existe una anastomosis gástrica intraparietal, por pequeña que sea, entre las arterias gastroepiploicas derecha e izquierda (44).

#### - Tipos de plastias gástricas

El estómago es el órgano más utilizado para la sustitución esofágica, también se pueden utilizar el colon o el yeyuno. Se han descrito diferentes técnicas para confeccionar la gastroplastia (Figura 11):

- Técnica de Akiyama: Supone la creación de un tubo gástrico a expensas de la resección de la curvatura menor pero únicamente de los 2/3 superiores de la curvatura menor o hasta alcanzar la 4ª rama arterial de la gástrica izquierda. Se basa en la posible afectación ganglionar de estas ramas en las neoplasias de esófago. El aporte sanguíneo de la plastia depende de la arteria gastroepiploica derecha y la gástrica derecha que se conserva (45).
- Técnica de Sugimachi: consiste en un tubo isoperistáltico de aproximadamente 4-5 cm de diámetro que se consigue al realizar la resección de toda la curvatura menor. Por tanto, la gastroepiploica derecha es la única responsable del aporte sanguíneo (46).
- Técnica de Gavriliu-Heimlich: se trata de un tubo gástrico anisoperistáltico obtenido de la curvatura mayor y que depende del aporte de los vasos gastroepiploicos izquierdos y vasos cortos (47).
- Técnica de Postlethwait: es un tubo gástrico isoperistáltico a expensas de la curvatura mayor irrigado por la gastroepiploica derecha (48). Es una técnica paliativa en la que se conserva la curvatura menor ante un tumor irreseccable.

Figura 11. Tipos de plastias gástricas



Plastia de Akiyama (A), Gavrilii-Heimlich (B), Sugimachi (C) y Postlethwait (D)

Figura adaptada de los trabajos (42-45)

- Tiempo cervical:

Por último, se realiza una cervicotomía izquierda, se lateraliza el músculo esternocleidomastoideo y se seccionan los músculos omohioideo, esternocleidohioideo y esternotiroideo. Para exponer el campo es necesario retraer el lóbulo izquierdo de la tiroides hacia la línea media y disecar cuidadosamente para evitar lesiones de la vena yugular interna y la carótida primitiva en el lateral externo. Se debe disecar la fascia para acceder al esófago y separarlo de la cara posterior de la tráquea intentando no lesionar el

nervio recurrente a nivel del surco traqueoesofágico. Una vez disecado el esófago se completa su liberación de las estructuras del mediastino superior y se tracciona hacia la región cervical para su sección. Una vez seccionado, se sutura al extremo distal a un tutor, que en nuestro caso se trata de un drenaje torácico y una bolsa de plástico que facilita el ascenso al cuello, sirviendo de guía para el ascenso de la plastia a través del mediastino posterior.

- Translocación de la plastia gástrica:

El ascenso de la plastia gástrica desde el abdomen a la región cervical se puede realizar por diferentes vías: transmediastínica, retroesternal o subcutánea. La vía más empleada es la transmediastínica ya que es la ruta más corta para el ascenso de la plastia. La retroesternal se utiliza en casos de cirugías previas en mediastino posterior y la vía subcutánea se emplearía si las otras dos vías de ascenso no se pudieran utilizar (49).

Desde el abdomen se tracciona del esófago con el tumor para su extracción y en su extremo superior se separa del tubo de drenaje. La plastia gástrica ya preparada se suturará a nivel del fundus con el tubo de drenaje y se cubrirá con el plástico para su protección y mejor movilización tal como se ha descrito anteriormente. Con la tracción desde el cuello del tubo de drenaje torácico y acompañando desde el abdomen la plastia gástrica se realiza su ascenso por el mediastino posterior hasta la región cervical para realizar la anastomosis esofagogástrica. Es importante evitar desgarros y rotaciones de la plastia. La anastomosis se puede realizar de forma manual o mecánica.

## CAPÍTULO 2. Dehiscencia anastomótica cervical

La dehiscencia anastomótica esofagogástrica (DAE) sigue siendo una complicación común y grave después de la esofagectomía que aumenta la estancia hospitalaria y la mortalidad (50–52). La incidencia de DAE a nivel de la anastomosis cervical tras esofagectomía oscila entre el 6% y el 30% (50,51,53,54) y algunos estudios publican tasas de hasta el 41 % (55).

### 1. Definición

Menos del 50% de las series publicadas incluyen una definición clara de lo que constituye una DAE (56,57). El Surgical Infection Study Group (SISG) propuso como definición de dehiscencia anastomótica la fuga de contenido luminal de una sutura quirúrgica entre dos vísceras huecas (52).

En el caso de la DAE cervical, el contenido puede filtrar a través de la herida del cuello, a través del drenaje o acumularse cerca de la anastomosis. Dependiendo de la gravedad de la DAE puede causar fiebre, absceso, septicemia o fallo multiorgánico. La detección mediante estudios de imagen de esa filtración del contenido luminal a nivel de la anastomosis en ausencia de síntomas y signos clínicos se suele considerar como DAE subclínica (58).

Existen varias clasificaciones para graduar la gravedad de la DAE, algunas basadas en hallazgos clínicos y otras en características radiológicas o endoscópicas, pero pocas correlacionan estos diferentes medios de diagnóstico. Schuchert et al. (56) sugirieron una escala que divide las DAE según los hallazgos radiológicos y endoscópicos, así como las modalidades de tratamiento:

- Clase 1: solo fuga radiológica (pequeña área contenida de extravasación en el tránsito, en TAC pequeña acumulación de líquido y aire fuera de la anastomosis), la endoscopia puede evidenciar un defecto anastomótico puntiforme. Los pacientes no requieren intervención y suelen manejarse con éxito con medidas conservadoras, que incluyen reposo intestinal y antibióticos intravenosos.
- Clase 2: la endoscopia demuestra un defecto <10% de la circunferencia, el esofagograma revela extravasación de contraste en la región de la anastomosis no controlada adecuadamente por

drenajes previamente colocados y la TAC confirma la presencia de un absceso perianastomótico. El manejo incluye drenaje cervical y/o percutáneo y antibióticos intravenosos.

- Clase 3: rotura de anastomosis (10-50% de circunferencia) con absceso perianastomótico y colección pleural o mediastínica asociada. El tránsito demuestra extravasación libre de contraste dentro de una cavidad mediastínica. La TAC revela flujo libre del contraste dentro del espacio pleural. Por lo general, requiere intervención quirúrgica (VATS o toracotomía).

- Clase 4: necrosis del fundus gástrico con dehiscencia anastomótica de >50% de circunferencia, la TAC demuestra mediastinitis con colecciones complejas de aire y líquido loculadas. Se requiere intervención quirúrgica para lograr un drenaje amplio del mediastino y la resección de los tejidos desvitalizados.

En 2015, el Esophagectomy Complications Consensus Group (ECCG) (59) definió la DAE como un defecto gastrointestinal de espesor completo que afecta al esófago, la anastomosis, la línea de grapas o la plastia, independientemente de la presentación o el método de identificación. Describió además diferentes tipos de DAE en un esfuerzo por estandarizar los datos a nivel internacional:

- **Tipo I:** Defecto local que no requiere cambio en la terapia, sin tratamiento médico ni modificaciones dietéticas.

- **Tipo II:** Defecto localizado que requiere tratamiento intervencionista pero no quirúrgico, por ejemplo, drenaje radiológico intervencionista, colocación de stent o apertura de la herida ya pie de cama y curas con gasa mechada.

- **Tipo III:** Defecto localizado que requiere tratamiento quirúrgico.

De hecho, este grupo define por separado la isquemia de la plastia gástrica clasificándola también en tres grados:

- *Tipo I:* Necrosis focal. Identificada endoscópicamente y tratado con vigilancia o sin tratamiento quirúrgico.
- *Tipo II:* Necrosis focal. Identificada endoscópicamente sin asociar dehiscencia de la anastomosis o de la plastia, pero que requiere tratamiento quirúrgico (no resección de la plastia ni derivación esofágica).

- *Tipo III:* Necrosis extensa que requiere la resección de la plastia y derivación esofágica.

Por tanto, la diferencia principal entre ambas clasificaciones es considerar la isquemia de la plastia como dehiscencia o no. En cuanto al tratamiento, en la tipo I definida por el ECCG consideran que no debe haber ninguna modificación del tratamiento, ni cambios dietéticos. (Tabla 5).

**Tabla 5. Diferencias entre las definiciones de DAE**

Clínica	No/Signos locales		Local/Sepsis/Distress	
	Tránsito/TAC/ Endoscopia	Defecto puntiforme	Absceso perianastomótico	Defecto 10-50%. Afectación mediastínica o colección pleural
Tratamiento	DIETA Y ANTIBIÓTICO	DRENAJE Y ANTIBIÓTICO, STENT	CIRUGÍA	
<b>Schuchert et al clasificación</b>	<b>CLASE 1</b>	<b>CLASE 2</b>	<b>CLASE 3</b>	<b>CLASE 4</b>
<b>ECCG clasificación</b>	<b>TIPO I</b> (Ningún cambio en el tratamiento)	<b>TIPO II</b> (Incluye los cambios en la dieta)	<b>TIPO III</b>	<b>NECROSIS DE LA PLASTIA</b>
<i>ECCG: Esophagectomy Complications Consensus Group</i>				

## 2. Factores de riesgo

Los trabajos que han analizado los factores relacionados con la aparición de DAE tras esofagectomía tienen en común el identificar la localización cervical de la anastomosis como factor de riesgo. En el metanálisis llevado a cabo por Markar et al. en 2013 que analiza únicamente los factores técnicos relacionados con la presencia de DAE tras esofagectomía, se evidenció una mayor tasa de DAE en las anastomosis cervicales frente a las intratorácicas. Ni el tipo de anastomosis (manual/mecánica), el abordaje mínimamente invasivo ni la vía de ascenso de la plastia se relacionaron con la presencia de DAE (60).

Entre los factores técnicos que se han asociado al desarrollo de DAE cervical se encuentran el tipo de anastomosis, la anchura de la plastia gástrica o la vía de ascenso de la plastia. Varios estudios han comparado la anastomosis manual y mecánica en la reconstrucción tras esofagectomía y la incidencia de DAE. Aunque en general, los últimos metanálisis (61,62) parecen describir una disminución de la tasa de DAE con la anastomosis mecánica, cuando se realiza un análisis de subgrupo teniendo en cuenta la localización cervical, no hay diferencias entre ambos tipos de anastomosis (62). La plastia con una anchura > 5cm se ha relacionado con un aumento del riesgo de DAE cervical (62). En cuanto a la vía de ascenso de la plastia, generalmente se usa la vía posterior o mediastínica porque el recorrido de la plastia es menor que por vía anterior y, por tanto, menor tensión y menor riesgo de compromiso isquémico.

Entre los factores relacionados con el paciente se han identificado como factores de riesgo la insuficiencia cardíaca congestiva, la arteriopatía coronaria, la enfermedad vascular periférica, la diabetes, el tabaquismo y la hipertensión(63). También el sexo masculino, la edad avanzada, la albúmina preoperatoria baja aumentaron el riesgo de desarrollo de DAE cervical (64). En algunos estudios el IMC > 25kg/m<sup>2</sup> se ha asociado con un aumento del riesgo de DAE (65). Un reciente metanálisis describe el sexo masculino (OR 1,2), la diabetes (OR 1,4), ASA > III (OR 1,49), la enfermedad renal (OR 3,02), la enfermedad vascular (OR 1,53), la comorbilidad respiratoria (OR 1,32), la hipertensión (OR 1,26) y la patología cardiológica de base (OR 1,24) como factores de riesgo para la DAE (66).

Lindenmann et al. proponen un nomograma para calcular el riesgo de DAE cervical preoperatoriamente combinando factores técnicos y del paciente como son la edad del paciente, ASA, IMC, la vía de ascenso de la plastia, el tipo de anastomosis y la PCR postoperatoria (67).

### 3. Diagnóstico

La anastomosis cervical, pese a presentar altas tasas de DAE, supone un menor riesgo para el paciente debido a que la dehiscencia queda contenida en la región cervical sin afectación del mediastino en la mayoría de casos. A diferencia de la anastomosis intratorácica en la que la DAE suele ser más grave y con mayor mortalidad. Por tanto, el cuadro clínico es más leve y se caracteriza por enrojecimiento de la herida cervical, infección y/o salida de saliva por el drenaje cervical. Puede asociar fiebre y empeoramiento de los parámetros analíticos (55).

La realización de una prueba de rutina para valorar la integridad de la anastomosis ha sido objeto de estudio, el esofagograma con contraste en los primeros días postoperatorios se ha empleado para evaluar la DAE. No se recomienda el uso rutinario de esofagogramas con contraste en este contexto debido a su baja sensibilidad y riesgo de aspiraciones como para usarla como técnica de cribado. Sin embargo, la especificidad es elevada y en pacientes con sospecha clínica se puede realizar como prueba diagnóstica (68).

Ante la sospecha clínica de DAE cervical una prueba diagnóstica sencilla y a pie de cama es el test con azul de metileno. El paciente ingiere azul de metileno y si existe DAE se observará su salida por el drenaje cervical después de su ingesta. Permite el diagnóstico temprano de DAE pero no determina ni la localización ni el tamaño de la DAE (69).

La endoscopia sí que permite valorar tanto la localización como el tamaño del defecto y el estado de la plastia para descartar la presencia de isquemia. De hecho, algunos autores proponen la endoscopia para la valoración temprana de la anastomosis (70). La TAC con contraste oral también permite evaluar la DAE y su principal ventaja es que permite detectar colecciones y otras complicaciones asociadas como neumonías. También se ha comparado la TAC con el esofagograma en el 7º día postoperatorio aumentando la sensibilidad y el valor predictivo negativo (71,72). Por tanto, ante un paciente con sospecha clínica o test de azul de

metileno positivo se realizaría una endoscopia y/o TAC para completar el estudio (73). Además, tanto la endoscopia como la TAC pueden tener un papel terapéutico permitiendo la colocación de drenajes percutáneos o stents.

Otras pruebas que se han empleado son, por ejemplo, los niveles de amilasa en el drenaje recogidos el día 4 postoperatorio, demostrando mayor precisión para la detección de DAE que el esofagograma con bario (74).

## 4. Tratamiento

La tendencia actual en el tratamiento de la DAE tras esofagectomía es optar por manejos más conservadores. En el último trabajo publicado por el International Esodata Study Group (IESG) que compara dos periodos de tiempo entre 2015 y 2018, pese a que la tasa de DAE aumenta, el porcentaje que requiere cirugía disminuye (75).

Las opciones de tratamiento en la DAE cervical son:

### 1. TRATAMIENTO CONSERVADOR

Las terapias conservadoras se basan en 3 pilares: el tratamiento dietético, antibiótico y la revisión de la herida. Por un lado, la dieta absoluta y la nutrición enteral/parenteral para favorecer la cicatrización del defecto y, por otro lado, la terapia con antibióticos intravenosos de amplio espectro y drenaje del material infectado a través de la herida o a través de un drenaje perianastomótico para el control de la infección local (76).

### 2. TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO

Entre las opciones endoscópicas se encuentran los stents metálicos autoexpandibles para cubrir el defecto, el sistema Over-the-scope-clip (OTSC) y/o el pegamento de fibrina para cerrar el defecto. La eficacia de estas técnicas está limitada por el tamaño del defecto (77). La terapia de vacío endoluminal (e-VAC) es una opción que ha demostrado su eficacia y seguridad en el tratamiento de las DAE cervicales (78). Incluso en comparación con el uso de stent podría tener menos efectos adversos (79). Los stents tienen riesgos asociados de

aumentar el tamaño del defecto, la migración y la incomodidad si el margen superior está próximo a la unión faringoesofágica. En una revisión sistemática sobre el manejo de las DAE tras esofagectomía, la tasa de tratamiento quirúrgico de la DAE cervical fue del 48% y sobre todo tras intento de manejo endoscópico (44%) (50).

### 3. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Las opciones quirúrgicas dependen de si existe una necrosis de la plastia asociada o no. En caso de defectos con mucha contaminación local o alto débito se puede realizar la revisión en quirófano de la herida cervical, comprobar el estado de la plastia y realizar un cierre del defecto o nueva anastomosis en función de las características de la DAE. Cuando se asocia una isquemia de la plastia, si está localizada se podría realizar una resección del fundus gástrico y nueva anastomosis pero en los casos de isquemia extensa será necesaria la desconexión de la plastia, esofagostomía y gastrostomía.

Algunos autores han descrito un buen control de la infección tras realizar un legrado extenso y un esofagostoma (80) para, en un segundo tiempo, reconstruir el tránsito. En estos casos puede ser necesario emplear colgajos pediculados miocutáneos, siendo el músculo pectoral mayor izquierdo el injerto más utilizado. La inserción de un tubo en T o un catéter de Foley a través del defecto anastomótico para tutorizar la dehiscencia y favorecer su cicatrización son otros posibles recursos (81).

Entre los factores que deben condicionar la elección del tratamiento se encuentran (82):

- Tiempo hasta el inicio de los síntomas: la fuga temprana ( $\leq 72$  horas) generalmente se trata con cirugía porque es posible suturar el defecto o rehacer la anastomosis si la dehiscencia está localizada y los tejidos son viables.
- Grado o extensión de la fuga: la extensión es fundamental para determinar las posibilidades de reparación.
- Estado del paciente: Cuando se presenta una sepsis generalizada, suelen ser necesarios tratamientos más agresivos.

- Viabilidad de la plastia gástrica: el diagnóstico de DAE requiere la comprobación de necrosis subyacente ya que, en tal situación, se requiere cirugía inmediata.
- Experiencia del cirujano/centro: disponibilidad para procedimientos endoscópicos o intervencionistas.
- Tipo de presentación: la presentación inicial suele ser un enrojecimiento de la herida cervical con secreción de líquido tipo saliva, pus o aire a través de la herida o del drenaje yuxtanoastomótico. La infección local del cuello puede dar lugar a complicaciones infecciosas más graves, como la osteólisis del esternón, la clavícula o las costillas. Posteriormente, la infección puede extenderse al tórax y generar una mediastinitis y contaminación de la cavidad pleural si no se trata a tiempo.

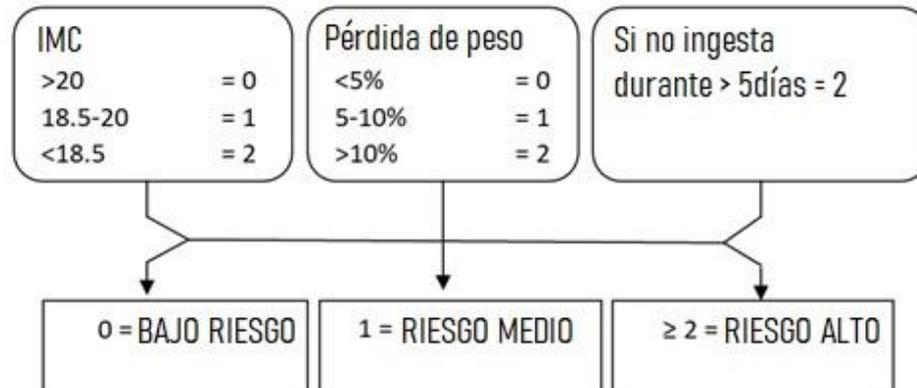
## 5. Prevención

Diversas estrategias se han estudiado con el fin de disminuir o evitar la DAE post-esofagectomía entre ellas la prehabilitación del paciente o técnicas para mejorar la vascularización de la plastia gástrica.

### 5.1 Nutrición preoperatoria

La pérdida de peso, el IMC bajo y/o la albúmina preoperatoria baja (<30 g/l) están asociados con la DAE tras esofagectomía (83,84). La European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) recomienda la valoración nutricional preoperatoria del paciente con escalas de cribado como "MUST" (Malnutrition Universal Screening Tool) (Figura 12) (85). Este cribado incluye el IMC, la pérdida de peso y la ingesta en los últimos cinco días condicionada por la enfermedad. En función de la puntuación el paciente se asigna a un grupo de bajo, moderado o alto riesgo de desnutrición y se actúa en consecuencia. Los pacientes de riesgo moderado deben recibir suplementos proteicos y energéticos, y los de alto riesgo deben ser considerados para soporte enteral. Se ha demostrado que estas medidas mejoran los resultados de los pacientes (86).

Figura 12. Escala MUST



La inmunonutrición consiste en la administración de nutrientes como la arginina, los ácidos grasos insaturados omega-3 que pueden aumentar la respuesta inmunológica y reducir la respuesta inflamatoria, particularmente el estrés oxidativo posterior a una cirugía mayor (87). La inmunonutrición preoperatoria está relacionada con la disminución de la morbilidad postoperatoria (88), de las tasas de infección de herida y de la duración de la estancia hospitalaria, pero no ha mostrado diferencias estadísticamente significativas con respecto a las tasas de fuga anastomótica (89). Además, un metanálisis llevado a cabo concretamente en pacientes sometidos a esofagectomía no ha demostrado un descenso de las tasas de DAE (90). El grupo ESPEN recomienda la inmunonutrición preoperatoria durante 5 a 7 días en todos los pacientes que se someten a cirugía digestiva alta electiva, sin embargo, es un tema aún en investigación en el cáncer esofágico y en los pacientes que se someten a esofagectomía.

## 5.2 Prehabilitación

La prehabilitación consiste en una terapia multimodal que tiene como objetivo que el paciente llegue en las mejores condiciones posibles a la cirugía y cuyos 3 pilares fundamentales son: la terapia nutricional, la terapia física y la terapia psicológica.

Centrándonos en la terapia física, parece que tanto los ejercicios respiratorios preoperatorios como el entrenamiento aeróbico mediante ejercicios adaptados a las capacidades de los pacientes, pueden tener efecto en la morbilidad postoperatoria (91,92).

### **5.3 Aspectos anestésicos**

El uso de anestesia epidural torácica, la ventilación mecánica protectora, la terapia restrictiva de fluidos y la extubación precoz son factores que han demostrado influir en la morbilidad tras esofagectomía con una menor tasa de morbilidad pulmonar, DAE, y una menor estancia hospitalaria (93,94). La analgesia epidural por la posibilidad de causar hipotensión perioperatoria se ha asociado directamente con el riesgo de DAE (95). Sin embargo, estudios centrados en el efecto de la anestesia epidural torácica sobre la aparición de DAE tras esofagectomía no han demostrado asociación (96,97).

### **5.4 Aspectos quirúrgicos**

A parte de los aspectos ya comentados que pueden influir en la tasa de DAE como la localización cervical de la anastomosis o el tipo de anastomosis, existen otras medidas adicionales que se pueden realizar intraoperatoriamente para intentar prevenir la DAE.

La omentoplastia es un refuerzo de la anastomosis mediante un colgajo de epiplón pediculado. Un ensayo prospectivo aleatorizado mostró una disminución significativa en la tasa de DAE en el grupo de pacientes con anastomosis reforzada (98). La aplicación tópica intraoperatoria de TachoSil® (Takeda Pharmaceutical Company, Tokio, Japón) en las anastomosis esofágicas ha demostrado su viabilidad pero sin significación estadística en la disminución de las DAE (99). El uso de Bioseal® (Coltene/ Whaledent AG, Altstätten, Suiza), que es un sellante de fibrina de origen porcino, sobre la anastomosis esofagogástrica tras esofagectomía tipo McKeown ha demostrado en un ensayo fase II su seguridad con una tasa de DAE cervical del 5,3% (100).

## 5.5 Valoración intraoperatoria de la perfusión

Tradicionalmente, la perfusión se ha evaluado mediante la inspección visual del color y el sangrado de los bordes tras la sección. Sin embargo, actualmente se cuenta con numerosas modalidades para la evaluación de la perfusión aunque ningún método se ha aceptado como estándar para valorar la perfusión sanguínea de la plastia gástrica de rutina:

- **Flujometría por láser doppler:** es un método de medición continua no invasiva de la microcirculación. A través de una sonda que se pasa sobre la mucosa gástrica, se emite luz láser que es dispersada por los eritrocitos en movimiento (efecto doppler) y por tanto es una medida proporcional al flujo sanguíneo. Se expresa en unidades de perfusión y emite un promedio de la perfusión tisular. Esta técnica se ha empleado en las esofagectomías para estudiar los cambios en la perfusión sanguínea durante la confección de la plastia gástrica. La disección del ligamento gastrocólico y la arteria gástrica izquierda reduce el flujo sanguíneo gástrico a lo largo de la curvatura mayor y cuando se confecciona la plastia gástrica se reduce aún más el flujo sanguíneo en el estómago, especialmente en el fundus gástrico (101).

- **Tonometría:** mediante una sonda de tonometría que se coloca antes de la cirugía con su extremo en la cavidad gástrica se mide la presión de dióxido de carbono intramucosa ( $pCO_2$ ). La membrana del balón que se encuentra en el extremo de la sonda es semipermeable y permite la difusión pasiva de  $CO_2$  entre la mucosa gástrica y el aire del balón. Luego, el aire en el globo se analiza con un sensor infrarrojo de  $CO_2$ . La  $pCO_2$  intramucosa se puede medir basándose en la suposición de que la presión parcial de dióxido de carbono en el globo, después del equilibrio, es igual a la de la mucosa gástrica. Mediante la ecuación de Henderson-Hasselbach se puede calcular el pH intramucoso ( $pHi$ ) que sería un reflejo de la perfusión tisular. De hecho, un  $pHi$  bajo en el primer día postoperatorio se ha asociado con un mayor riesgo de fugas anastomóticas en los pacientes sometidos a esofagectomía (102).

- Espectroscopia de luz en el espectro cercano al infrarrojo (Near-infrared spectroscopy o NIRS): este análisis emplea los espectros de absorción de la oxihemoglobina y la desoxihemoglobina. Usando una sonda de espectroscopía de fibra óptica de luz blanca, se puede medir la saturación de oxígeno de la mucosa de la plastia gástrica. Pham et al. han demostrado que la saturación de oxígeno en el extremo más proximal de la plastia gástrica disminuía en un promedio del 29,4% después de la creación del tubo gástrico. Además estos cambios intraoperatorios en la oxigenación se asociaban con el desarrollo de complicaciones anastomóticas (DAE y estenosis) (103).
  
- Fluorescencia con verde de indocianina: se trata de un tinte que se inyecta de manera segura por vía intravenosa y luego se detecta utilizando endoscopios o cámaras diseñados específicamente (104). La evaluación intraoperatoria con angiografía de fluorescencia usando verde de indocianina ofrece una evaluación dinámica de la perfusión del conducto gástrico y puede guiar la selección del sitio de la anastomosis durante una esofagectomía. La evaluación de las imágenes de angiografía es cualitativa y, por lo tanto, subjetiva. Sin embargo, se han desarrollado métodos cuantitativos para poder valorar objetivamente la perfusión de la plastia gástrica y estos parámetros parecen relacionarse con la incidencia de DAE (105).
  
- Electrodo de Clark: permite medir la presión tisular de oxígeno (PtiO<sub>2</sub>). El electrodo consta de una membrana semipermeable al oxígeno que recubre un cátodo y un ánodo bañados en una solución electrolítica, tras reacciones de óxido reducción el oxígeno disuelto genera una corriente eléctrica que es proporcional a la pO<sub>2</sub> en el medio y que se puede cuantificar (106). Estudios en colon indican que las anastomosis realizadas con una PtiO<sub>2</sub> perianastomótica por encima de 55 mmHg cicatrizaron bien, y por encima de 40 mmHg sólo presentaron fugas menores. Por debajo de 25 mmHg todas las anastomosis desarrollaron fugas importantes (107). Sin embargo, la PtiO<sub>2</sub> en la anastomosis cervical tras esofagectomía también se ha estudiado y parece que los

pacientes que desarrollan DAE presentan valores elevados de la  $PtiO_2$  en los días postoperatorios como consecuencia de la isquemia y de la congestión venosa (108).

### **5.6. Acondicionamiento gástrico**

La idea del acondicionamiento isquémico o preconditionamiento es optimizar el flujo sanguíneo gástrico como preparación para una esofagectomía posterior, para ello se realiza una oclusión selectiva preoperatoria arterial (Ver Capítulo 3).

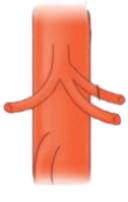
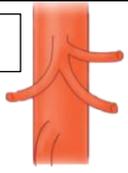
## CAPÍTULO 3. Acondicionamiento isquémico

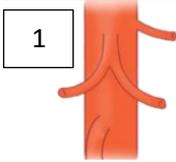
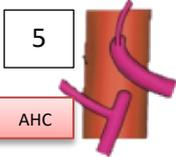
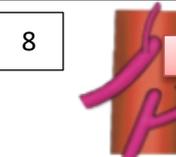
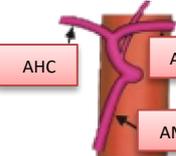
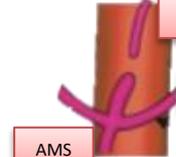
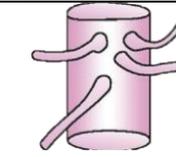
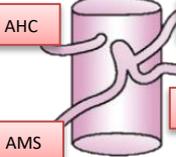
El acondicionamiento preoperatorio de la plastia gástrica o preacondicionamiento es un procedimiento en el que se realiza una oclusión arterial gástrica parcial (arteria gástrica izquierda +/- arteria gástrica derecha +/- arteria esplénica). El objetivo es hipertrofiar la arteria gastroepiploica derecha de la que dependerá vascularmente la plastia gástrica una vez confeccionada.

### 1. Anatomía del tronco celíaco y variantes anatómicas

El tronco celíaco (TC) termina dividiéndose en tres ramas: la arteria gástrica izquierda (AGI), la arteria hepática común (AHC) y la arteria esplénica (AE). Normalmente, la AGI tiene su origen en la cara superior del tronco celíaco que posteriormente se bifurca dando sus dos ramas más gruesas, la AHC hacia la derecha y la AE hacia la izquierda. También el tronco celíaco se puede trifurcar dando las tres ramas al mismo tiempo. Menos frecuentemente existe un tronco hepatomesentérico y otro gastroesplénico o un tronco común celiacomesentérico (Tabla 6) (109).

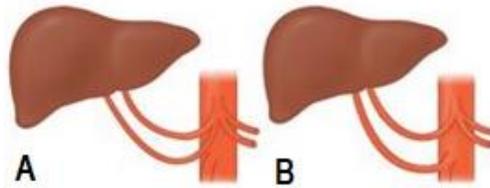
**Tabla 6. Clasificación propuesta por Panagouli et al. para las variantes anatómicas del TC**

Tipo I: Trifurcación (89,4%)	Forma 1	Origen común de AGI, AHC y AE	
	Forma 2	Una de las ramas tiene su origen previo a la bifurcación: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2a: si es la AGI</li> <li>• 2b: si es la AHC</li> <li>• 2c: si es la AE</li> </ul>	2a 

Tipo II: Bifurcación (7,4%)	Formas 1-3	Tronco hepatoesplénico y: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1: AGI origen en aorta</li> <li>• 2: no salida normal AGI</li> <li>• 3: tronco gastromesentérico</li> </ul>	
	Formas 4-6	Tronco esplenogástrico y: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4: AHC origen en aorta</li> <li>• 5: AHC origen en AMS</li> <li>• 6: tronco hepatomesentérico</li> </ul>	
	Formas 7-9	Tronco hepatogástrico y: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 7: AE origen en aorta</li> <li>• 8: AE origen en AMS</li> <li>• 9: tronco esplenomesentérico</li> </ul>	
Tipo III (1,6%)	Ramas adicionales		
Tipo IV: Tronco celíacomesentérico (0,76%)	Origen común del tronco celíaco y arteria mesentérica superior		
Tipo V (0,52%)	Variaciones en el origen de la AHC		
Tipo VI Tronco hepatoesplénomesentérico (0,52%)	Origen común de AHC, AE y AMS-AGI surgiendo independientemente o como rama de las anteriores		
Tipo VII Ausencia de TC (0,38%)	Origen independiente de AHC, AE y AGI		
Tipo VIII Tronco esplenogástromesentérico (0,05%)	Origen común de AGI, AE y AMS-AHC surgiendo independientemente o como rama de las anteriores		
Tipo IX (0,008%)	Tronco esplenogástrico que da lugar a un tronco frénico inferior común		
Tipo X TC- bimesentérico (<0,008%)	Origen común de TC, AMS y arteria mesentérica inferior		
<p>TC: Tronco Celíaco, AGI: Arteria Gástrica Izquierda, AHC: Arteria Hepática Común, AE: Arteria Esplénica, AMS: Arteria Mesentérica Superior</p>			

Es importante conocer estas posibles variaciones de la anatomía, así como las posibles variantes en relación con arterias hepáticas aberrantes accesorias o reemplazantes. Las variantes más frecuentes que se suelen encontrar son la arteria hepática derecha que se origine de la AMS, la arteria hepática derecha con origen en el TC directamente o la arteria hepática izquierda que se origine de la AGI (Figura 13).

**Figura 13. Arterias hepáticas aberrantes**



Arteria hepática derecha con origen en TC (A) y Arteria hepática derecha con origen en AMS (B)

## 2. Base fisiológica

Estudios en animales han permitido comprobar que el flujo sanguíneo del estómago se ve comprometido en primer lugar tras la disección del ligamento gastrocólico y la arteria gástrica izquierda. En segundo lugar, durante la formación del tubo gástrico reduciendo aún más el flujo de sangre en el estómago, especialmente en el fundus (101).

En 1997, Urschel realizó un estudio experimental en animales en el que aplicaba esta técnica de devascularización en un grupo de ratas al mismo tiempo que la esofagectomía y la reconstrucción, mientras que en otro grupo se completaba la cirugía tres semanas tras la devascularización parcial gástrica. Los resultados evidenciaron que la perfusión tisular gástrica disminuía inmediatamente tras la devascularización, pero tras tres semanas remontaba a valores próximos a los basales (fenómeno de retardo o delay phenomenon) (110). Sucesivos estudios en ratas mostraban efectos beneficiosos sobre la cicatrización a nivel de la anastomosis gastroesofágica tras esta técnica de acondicionamiento isquémico (111,112).

Reavis y colaboradores demostraron angiogénesis y aumento del aporte sanguíneo al fundus gástrico 28 días después tras la ligadura de la arteria gástrica izquierda en animales en comparación al grupo control (113).

Alfabet et al. describieron que el flujo tisular gástrico a los 14 días tras el acondicionamiento gástrico alcanza un 96% del basal, aunque a los 10 días ya se alcanza un 81% del basal (114). En otros estudios también se ha demostrado esta mejoría de la perfusión gástrica a partir de los 15 días de la devascularización parcial gástrica con neovascularización a nivel microscópico (115,116).

Los cambios fisiológicos que induce el acondicionamiento isquémico sobre la plastia gástrica no se conocen con certeza: si realmente se desarrolla nueva microcirculación con formación de colaterales o si se reclutan pequeños vasos preexistentes. Del mismo modo, el tiempo ideal entre la embolización y la esofagectomía no se puede concretar con exactitud. Sin embargo, los resultados de los estudios comentados anteriormente avalan un período de entre 2-3 semanas para que se produzca el fenómeno de retardo.

### 3. Tipos de acondicionamiento isquémico

Para realizar el acondicionamiento isquémico previo a la esofagectomía existen dos tipos de procedimientos: el abordaje laparoscópico y la embolización por radiología intervencionista. Ambas técnicas no han sido comparadas entre ellas. Describimos las técnicas y los resultados a nivel de perfusión y de tasa de DAE de cada uno de estos procedimientos.

#### 3.1 Laparoscópico

El acondicionamiento isquémico laparoscópico (AIL) consiste principalmente en la ligadura de la arteria gástrica izquierda por laparoscopia. Muchas veces se realiza en el contexto de una laparoscopia exploradora previa a la cirugía. Hay grupos que realizan la ligadura de los vasos gástricos izquierdos únicamente y otros asocian la disección de los vasos gástricos cortos

desde el polo inferior del bazo hasta la base del pilar izquierdo (117). Además, otros añaden la división del epiplon gastrocólico para ligar la arteria gastroepiploica izquierda (118).

Entre los estudios centrados en el efecto del AIL sobre la perfusión destacan el de Bludau et al. (119) que emplearon el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) como indicador de neoangiogénesis tras el AIL. A todos los pacientes (n=40) se les realizaba una endoscopia para toma de biopsias del fundus gástrico, lo que sería la zona anastomótica posteriormente y se cuantificaba la expresión de VEGF mediante PCR (Polymerase Chain Reaction). Se realizaba el AIL y a los 4-5 días la cirugía en la que los rodetes de la anastomosis mecánica intratorácica constituían la segunda muestra para comparar los niveles de VEGF. En este estudio no se pudo demostrar la inducción de neoangiogénesis tras AIL mediante la medición de VEGF. Sin embargo, Pham et al. (103), sí que pudieron demostrar un incremento en la angiogénesis en el margen gástrico distal de la pieza de esofagectomía en los pacientes sometidos a AIL mediante el recuento de microvasos sanguíneos por análisis inmunohistológico. En este estudio se realizaba AIL mínimo 8 días antes de la esofagectomía. En el estudio de Veramoto et al. (120), 7 pacientes fueron sometidos a AIL completando la cirugía a los 5 días del procedimiento, todos presentaron isquemia de la plastia por lo que inciden en la importancia del tiempo adecuado entre el AIL y la cirugía para un correcto acondicionamiento de la plastia. Este mismo grupo de trabajo realizó un ensayo clínico con 16 pacientes sometidos a esofagectomía McKeown para comprobar si el AIL podía mejorar la perfusión a nivel del fundus gástrico una vez confeccionada la plastia gástrica. Se realizaban mediciones por flujometría Doppler una vez ubicada la plastia a nivel cervical, los valores de perfusión no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes sometidos a AIL y los que no (121).

Todos los estudios publicados que recogen el efecto del AIL sobre la tasa de DAE se pueden ver resumidos en la tabla 7 con sus características. En general, el AIL no ha demostrado disminuir significativamente la tasa de DAE. En algunos estudios como el de Schroder et al. (122), pese a que no existen diferencias en las tasas de DAE, defienden que la tasa de DAE temprana (antes del 10º día postoperatorio) es menor en el grupo que recibe el AIL (44,4% vs 64,7%; p = 0,23). Además en el grupo que recibe el AIL existen menos complicaciones sépticas

derivadas de la DAE siendo la mayoría de las DAE candidatas a tratamiento endoscópico (77,8%). En cambio, en el grupo control es mayor el porcentaje que recibe tratamiento quirúrgico (58,8%) ( $p = 0,006$ ).

**Tabla 7. Estudios publicados empleando el AIL**

Autor, año Diseño	Patología	Tipo de anastomosis	Ligadura	n	Definición DAE	DAE grupo control	DAE grupo AIL	p
Nguyen, 2006 (123) Retrospectivo	Maligna	No especificado	GI	9	No definición	—	0%	—
Hölscher, 2007 (124) Retrospectivo	Maligna	Torácica	GI	83	DAE en tránsito Necrosis fundus	—	6% 2,4%	—
Berrisford, 2009 (125) Base prospectiva Comparativo	Maligna	Cervical	GI	77 55 vs 22	Tipo I DAE Tipo II Necrosis fundus Tipo III Necrosis plastia	I: 7% I-III: 20%	5% 10%	0,21 0,17
Schröder, 2010 (122) Retrospectivo	Maligna	Torácica	GI	419 181 vs 238	Si sospecha clínica, endoscopia/TAC/tránsito	9,4%	7,6%	0,11
Veeramootoo , 2010 (120) Base prospectiva Comparativo	Maligna	Cervical	GI	97 55 vs 35	Tipo I DAE Tipo II Necrosis fundus Tipo III Necrosis plastia	20%	5,7%	0,07
Nguyen, 2012 (117) Retrospectivo	Maligna Benigna	Torácica	GI+VC	152 81 vs 71	No definición	8,5%	11%	—
Wajed, 2012 (126) Retrospectivo	Maligna	Cervical	GI	131 64 vs 67	Tipo I DAE Tipo II Necrosis fundus Tipo III Necrosis plastia	I-III: 18,8% II-III: 12,5%	13,4% 3%	ns 0,02
Yetasook, 2013 (127) Retrospectivo	Maligna	Torácica	GI+VC	24	No definición	—	12,5%	—
Strosberg, 2017 (128)	Maligna	Torácica	GI+VC	30	DAE en tránsito 6º día	—	3%	—

Retrospectivo								
Siegal, 2018 (129) Retrospectivo	Maligna Benigna	Cervical Torácica	GI+VC	207 169 vs 38	Examen herida y/o DAE en tránsito Isquemia en endoscopia	5,3% 2,4%	7,9% 0%	0,22 0,44
Prochazka, 2018 (130) Retrospectivo	Maligna	Cervical	GI	33	No definición	—	30,3%	—
Kohler, 2019 (131) Retrospectivo	Maligna	Cervical Torácica	GI+GEI+ VC	22 8 vs 14	No definición	0	7,1%	—
Merritt, 2020 (132) Retrospectivo	Maligna	Torácica	GI+VC	130	DAE en tránsito 6º día y/o salida por el drenaje torácico	—	3,1%	—
Hanna, 2021 (118) Retrospectivo	Maligna	Cervical	GI+GEI	11	DAE en tránsito	—	18%	—
<i>DAE: Dehiscencia Anastomosis Esofagogastrica; All: Acondicionamiento Isquémico Laparoscópico; GI: Gástrica Izquierda; VC: Vasos Cortos; GEI: Gastroepiploica Izquierda; TAC: Tomografía Axial Computarizada; ns: no significativo</i>								

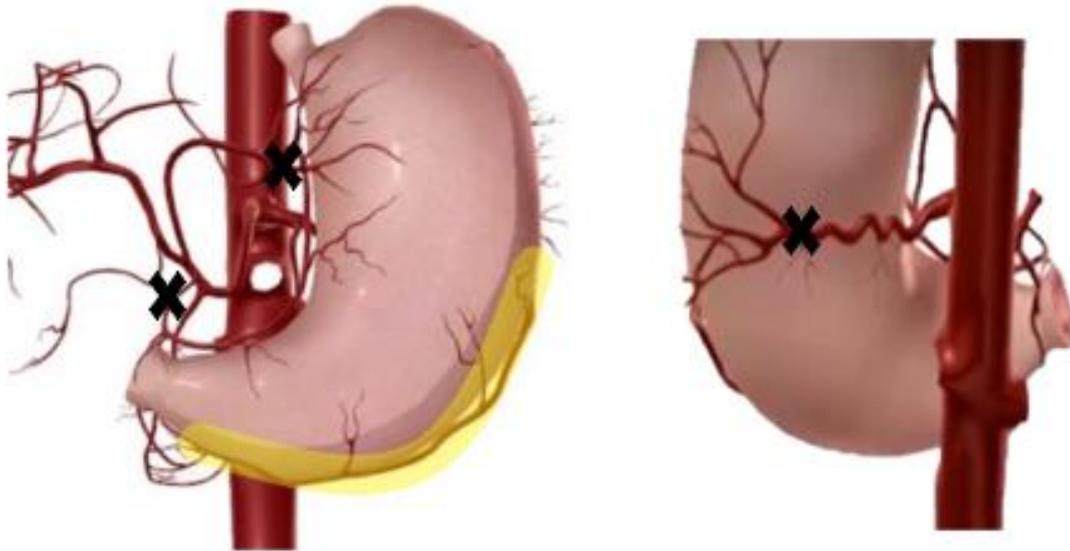
### 3.2 Embolización arterial

La embolización arterial percutánea (EAP) como método de acondicionamiento isquémico de la plastia gástrica previo a la esofagectomía fue descrita por Akiyama en 1996 (133). Consiste en la embolización selectiva de las arterias gástrica derecha, izquierda y arteria esplénica dependiendo la perfusión de la plastia gástrica únicamente de la arteria gastroepiploica derecha (Figura 14). De hecho, la imposibilidad para cateterizar y embolizar la AGD se considera como condicionamiento incompleto.

Akiyama en sus trabajos comparaba la vascularización gástrica, previa y posteriormente a la EAP, mediante angiografía y flujometría doppler. Tres semanas después del acondicionamiento isquémico la arteria gastroepiploica derecha estaba más dilatada en el angiograma y el flujo sanguíneo en la zona del fundus gástrico era mayor en los pacientes sometidos a EAP frente a los del grupo control. Además, tras la confección de la plastia, la reducción del flujo sanguíneo

era menor en el grupo sometido a la embolización (33% vs 67%) (133,134). En este último aspecto, coincidían los resultados descritos por Isomura (135).

**Figura 14. Arterias embolizadas para el acondicionamiento isquémico**



Zona de embolización de las arterias gástrica izquierda, derecha y esplénica (X)

Arteria gastroepiploica derecha permeable (Área amarilla)

Los estudios publicados sobre el efecto de la EAP en la DAE tras esofagectomía se resumen en la tabla 8. Existe una tendencia a un menor número de DAE en el grupo que recibe la embolización como método de acondicionamiento. Sin embargo, sólo un estudio ha demostrado diferencias estadísticamente significativas (136).

**Tabla 8. Estudios publicados empleando la EAP como método de acondicionamiento**

Autor, año Diseño	Patología	Tipo de anastomosis	Vasos embolizados	n	Definición DAE	DAE grupo control	DAE grupo EAP	p
Akiyama, 1996 (133) Retrospectivo	Maligna	Cervical Torácica	GD+GI+E	36 12 vs 24	No definición	0%	4%	—
Akiyama, 1998 (134) Retrospectivo	Maligna	Cervical Torácica	GD+GI+E	79 25 vs 54	No definición	8%	2%	—
Isomura, 1999 (135) Retrospectivo	Maligna	Cervical Torácica	GD+GI+E	37	No definición	—	2,9%	—
Farran, 2010 (137) Retrospectivo	Benigna Maligna	Cervical	GD+GI+E	39	Clínico+/-radiológico Necrosis plastia	—	3% 2,5%	—
Diana, 2011 (138) Retrospectivo	Maligna	Cervical Torácica	GI+E	57 38 vs 19	Clínico + radiológico	21%	11%	0,46
Ghelfi, 2016 (136) Retrospectivo	Maligna	Cervical Torácica	GD+GI+E	59 13 vs 46	No definición	46%	13%	0,02
Eizaguirre, 2016 (139) Retrospectivo	Benigna Maligna	Cervical Torácica	GI+E	59 32 vs 102	Clínico + radiológico +/- endoscópico Tipo IV: Necrosis plastia	32,3% 6,2%	43,7% 1,9%	0,28
Miró, 2018 (140) Retrospectivo	Maligna Benigna	Cervical	GD+GI+E	84	Clínico + radiológico +/- endoscópico Tipo IV: Necrosis plastia	—	7% 2%	—

*DAE: Dehiscencia Anastomosis Esofagogástrica; EP: Embolización Percutánea; GI: Gástrica Izquierda; GD: Gástrica Derecha; E: Esplénica*

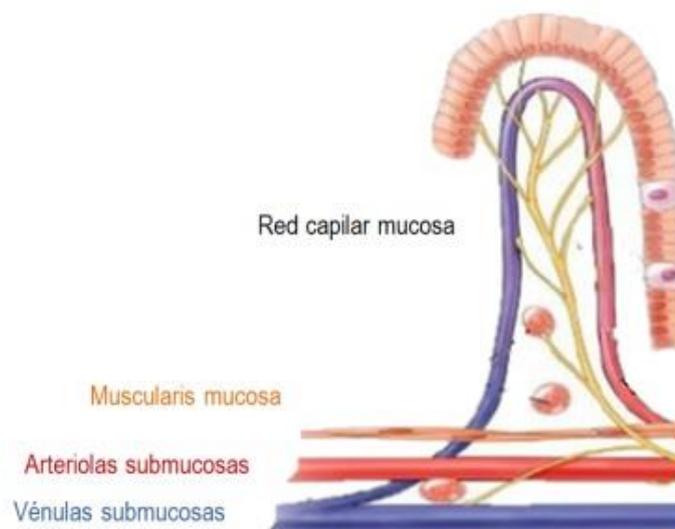
## CAPÍTULO 4. Oxigenación tisular

La oxigenación tisular se define como el aporte de oxígeno adecuado a la demanda. Aunque es la macrocirculación la que distribuye el flujo sanguíneo a través del cuerpo, es la microcirculación la encargada de asegurar el flujo sanguíneo regional.

### 1. Microcirculación gástrica

La irrigación arterial de la mucosa y muscular del tracto gastrointestinal surge del plexo arterial submucoso. Las arteriolas submucosas entran en la muscular y la mucosa en paralelo donde se ramifican en redes capilares desde la base de las glándulas a la superficie luminal de la mucosa (Figura 15). Esa red capilar que rodea las glándulas es drenada por vénulas cerca de la superficie luminal de la mucosa y pasa directamente al plexo venoso submucoso. Las vénulas submucosas ingresan a las capas musculares donde se unen los afluentes venosos que drenan la musculatura y luego ingresan a las venas principales que drenan hacia el sistema portal.

Figura 15. Esquema de la microcirculación a nivel gástrico



En general, se supone que el 25 % de los capilares del tracto gastrointestinal están abiertos a la perfusión en condiciones basales (141).

## 2. Fisiología

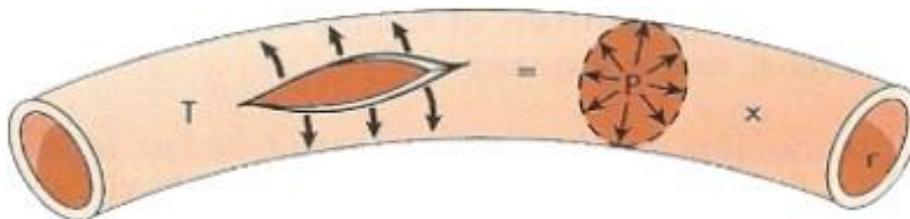
### 2.1. Regulación local de la microcirculación

El flujo sanguíneo gastrointestinal (y la oxigenación) se mantiene dentro de límites relativamente estrechos mediante mecanismos vasorreguladores locales. La microcirculación está regulada por un complejo entramado de sistemas endocrinos, paracrinos y mecánicos, que adaptan el aporte de oxígeno a las necesidades metabólicas de cada territorio.

Esta respuesta local o autorregulación radica principalmente en las arteriolas precapilares y se trata de una respuesta aguda ya que son cambios rápidos de la regulación del flujo sanguíneo local que tienen lugar en un plazo de segundos a minutos. Esta autorregulación se explica por dos mecanismos (142):

- Miogénico: basándose en la ley de Laplace, el tono vascular aumentaría (reduciendo el radio de las arteriolas) para normalizar la tensión de la pared del vaso (Figura 16). La vasoconstricción también daría como resultado una disminución del flujo sanguíneo. Por tanto, la respuesta miogénica consiste en que el músculo liso de un vaso gastrointestinal se contrae al aumentar la presión transmural o viceversa, así como hay contracción precapilar al aumentar la presión venosa.

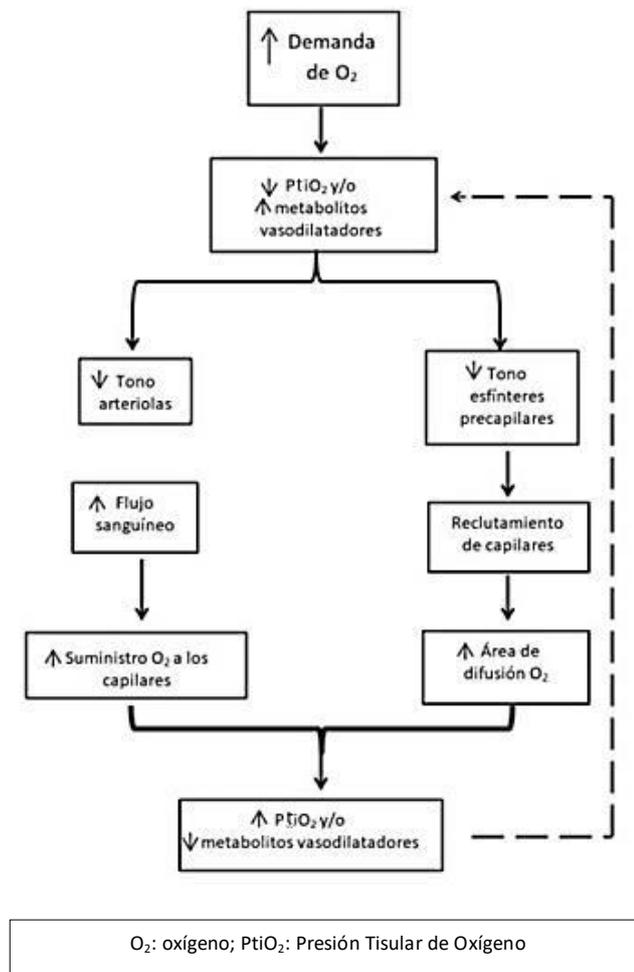
**Figura 16. Ley de Laplace**



$$T \text{ (Tono vascular)} = P \text{ (Presión transmural)} \times r \text{ (radio)}$$

- Metabólico: autorregula el flujo mediante la relajación del músculo liso secundaria a acumulación de metabolitos vasodilatadores para controlar o mantener la oxigenación tisular. Un aumento en la actividad metabólica (aumento de la demanda de  $O_2$ ) provocaría un descenso de la presión tisular de oxígeno ( $P_{tiO_2}$ ) y la generación de sustancias vasodilatadoras para disminuir el tono del esfínter arteriolar y precapilar. Ya que, tanto las arteriolas como los esfínteres precapilares participarían en la regulación de la oxigenación tisular (143). Las arteriolas modulan el flujo sanguíneo regulando el suministro de  $O_2$  a los capilares. Los esfínteres precapilares modulan el número de capilares perfundidos lo que determina el área efectiva disponible para la difusión de oxígeno. Por lo tanto, la disminución del tono arteriolar y precapilar aumentaría el suministro de  $O_2$  y el área capilar para el intercambio, respectivamente. Estos ajustes microvasculares facilitarían el retorno de la  $P_{tiO_2}$  a niveles normales (Figura 17).

Figura 17. Esquema del mecanismo metabólico de la autorregulación de la microcirculación



La  $PtiO_2$  es una de las principales señales metabólicas involucradas en la regulación local del flujo sanguíneo dirigido a la mucosa pero también influyen otros mediadores vasoactivos. Estos mediadores provienen del metabolismo celular, como la adenosina, o que son secretadas por células que circundan a los vasos (hormonas paracrinas), como la histamina o las prostaglandinas. Estas sustancias provocan relajación o contracción del músculo liso modificando la resistencia vascular y el flujo sanguíneo (144).

En resumen, tanto los mecanismos metabólicos como los miogénicos juegan un papel en la regulación intrínseca de la circulación gastrointestinal. El mecanismo metabólico sirve para mantener la oxigenación de los tejidos mediante la regulación del suministro de oxígeno para satisfacer los cambios en la demanda de oxígeno. El mecanismo miogénico parece jugar un papel en el tono vascular basal y la regulación de la presión transmural capilar. A diferencia de otros sistemas como en el renal, el mecanismo miogénico parece ser anulado fácilmente por factores metabólicos en el tracto gastrointestinal, particularmente cuando hay estrés metabólico (145).

Sin embargo, cuando el estímulo o los cambios en la presión arterial o en las demandas de oxígeno, se prolongan en el tiempo también existe una regulación del flujo sanguíneo a largo plazo. Esta autorregulación consiste en cambios del grado de vascularización de los tejidos y principalmente se debe a dos fenómenos (142):

- Angiogénesis: consiste en el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos. Ante la deficiencia de oxígeno tisular y/o de otros nutrientes se promueve la producción de factores angiogénicos como el factor de crecimiento de células endoteliales o la angiogenina. Estas sustancias inducen el desarrollo de nuevos vasos a partir de vénulas o capilares.
- Circulación colateral: es el desarrollo de un nuevo canal vascular que surge debido a un bloqueo arterial o venoso. En principio se trata de una dilatación de asas vasculares preexistentes en el tejido que se van comunicando con el vaso obstruido tanto en la zona pre como postestenótica. Este fenómeno, en cuestión de días, puede llegar a restaurar el flujo sanguíneo al tejido.

## 2.2. Regulación neurohumoral de la circulación

Junto a la regulación local del flujo sanguíneo a nivel tisular, el sistema nervioso y la regulación humoral son los mecanismos de control suplementario.

- Sistema nervioso: el estómago consta de un sistema nervioso intrínseco compuesto por los plexos mientérico de Auerbach y submucoso de Meissner. Entre las funciones del plexo submucoso se encuentra el control del flujo sanguíneo local. Este sistema intrínseco dispone de reflejos locales mediados por neuronas submucosas que provocan vasodilatación arteriolar submucosa mediada en gran parte por el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (PRGC). Este actúa directamente sobre el músculo liso vascular para inducir la relajación o sobre el endotelio para provocar una vasodilatación mediada por óxido nítrico (146).

Por otro lado, estos plexos mantienen un control extrínseco mediado predominantemente por fibras simpáticas, aunque también parasimpáticas. Las fibras simpáticas inervan las arteriolas submucosas y causan una vasoconstricción mediada por la liberación de norepinefrina y ATP. La disminución del flujo sanguíneo por la vasoconstricción simpática es transitoria con una recuperación gradual del flujo sanguíneo hacia los niveles previos a la estimulación debido a mecanismos intrínsecos que anulan la vasoconstricción (fenómeno de escape). Esto significa que, de alguna manera, los vasos sanguíneos gastrointestinales dejan de obedecer la vasoconstricción inducida por el simpático, como una respuesta autorreguladora para asegurar un adecuado flujo sanguíneo y la oxigenación tisular (147).

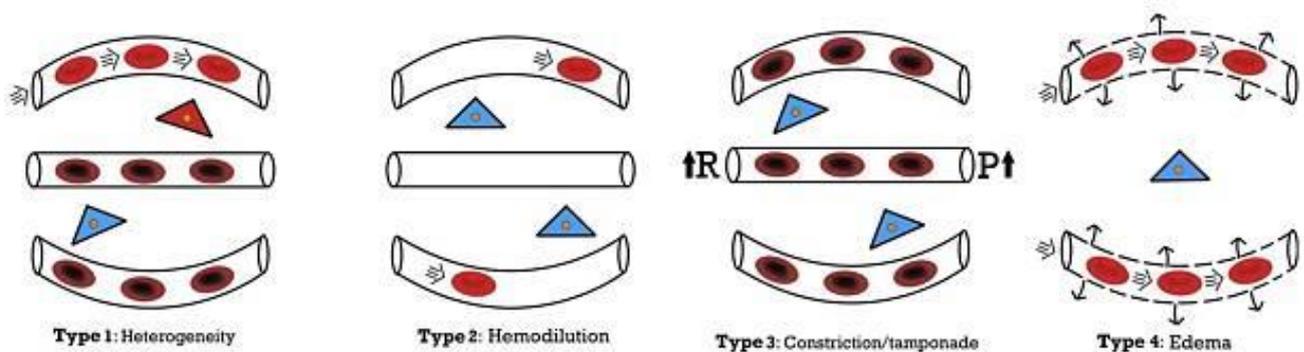
- Regulación humoral: son sustancias circulantes endógenas que afectan el tono vascular basal de las arteriolas gastrointestinales y pueden causar vasoconstricción, como la angiotensina o la vasoprenina, o vasodilatación, como la serotonina o las prostaglandinas. Las catecolaminas, bien liberadas por situaciones de estrés o administradas de forma exógena, inducen vasoconstricción o vasodilatación dependiendo de si el efecto predominante es sobre los receptores adrenérgicos  $\alpha$  o  $\beta$ .

### 3. Alteraciones de la microcirculación

Las alteraciones microcirculatorias ocurren en pacientes críticos y sometidos a cirugías mayores. Durante los estados de compromiso cardiovascular, la mejora inducida por la resucitación en los parámetros hemodinámicos sistémicos no necesariamente resulta en una mejora paralela en la microcirculación, es lo que se conoce como “pérdida de coherencia hemodinámica” entre la macrocirculación y la microcirculación.

Se ha encontrado que la pérdida de coherencia hemodinámica está asociada con 4 tipos principales de alteraciones microcirculatorias hemodinámicas (Figura 18), todas asociadas con una pérdida de la capacidad de extracción de oxígeno de los tejidos. La alteración de tipo 1 se caracteriza por el flujo heterogéneo con capilares obstruidos (por lesión endotelial o glóbulos rojos dañados por sepsis por ejemplo) junto a capilares perfundidos, lo que resulta en shunts microcirculatorios y una reducción de la capacidad de extracción de oxígeno del tejido. La alteración tipo 2 se asocia a un inadecuado transporte de oxígeno a la microcirculación por anemia dilucional. La alteración de tipo 3 se ve como una estasis del flujo sanguíneo microcirculatorio, por ejemplo, por el uso de demasiados vasopresores o por un aumento en la presión venosa. La alteración de tipo 4 es característica de estados de edema donde la difusión de O<sub>2</sub> es baja (148).

Figura 18. Tipos de alteraciones de la microcirculación



● Glóbulos rojos bien oxigenados; ● Glóbulos rojos con oxigenación reducida;  
▲ Células tisulares bien oxigenadas; ▲ Células tisulares con oxigenación reducida

Figura adaptada de Ince C. (146)

Las alteraciones de la microcirculación han demostrado tener una relación directa con la aparición de complicaciones tras cirugía mayor (149).

#### 4. Evaluación de la microcirculación

Tanto para la monitorización del paciente crítico como para su medición en el postoperatorio se han empleado diversas técnicas para la valoración de la de la perfusión microvascular u oxigenación tisular. Entre ellas, la flujometría por láser Doppler, la técnica NIRS o el uso de electrodos de  $pO_2$  tipo Clark, que ya han sido comentadas en el punto 5.5 del capítulo 2. Añadimos en este apartado la vídeomicroscopia de luz polarizada (150) al ser un procedimiento que evalúa concretamente la microcirculación y sus características. Se trata de un método no invasivo en el que se emplea un vídeomicroscopio portátil en la cabecera del paciente. Consiste en la emisión de luz que es absorbida por la hemoglobina contenida en los glóbulos rojos independientemente de su oxigenación. A través de un software permite evaluar la densidad capilar, el flujo y la heterogeneidad. Una de sus limitaciones es que requiere de la sedación del paciente. Además, se deben tomar al menos 3-5 videos de 20 segundos cada uno en ambos laterales de la lengua, aunque también se ha empleado para valorar la microcirculación en otras localizaciones como estomas. La  $pCO_2$  sublingual guarda correlación con la  $pCO_2$  gástrica por tonometría por lo que se considera una zona representativa de la perfusión enteral (151).

Esta técnica se ha empleado para estudiar la microcirculación en los pacientes sometidos a esofagectomía evidenciando un deterioro en la microcirculación sublingual desde el postoperatorio inmediato hasta las 48h tras la cirugía (152).

## 5. Parámetros hemodinámicos de perfusión y oxigenación tisular

La llegada de oxígeno a los tejidos depende fundamentalmente de dos factores: una presión de perfusión suficiente y un transporte de oxígeno adecuado. Así pues, los parámetros a nivel hemodinámico que permiten estimar el estado de perfusión y oxigenación tisular son la presión de perfusión del tejido y el flujo sanguíneo, principal determinante, junto con la hemoglobina, del transporte de oxígeno (153):

- Presión arterial media (PAM): permite estimar la presión de perfusión de los tejidos. Puesto que, a nivel fisiológico, la vasculatura pierde su capacidad de autorregulación a partir de valores de PAM inferiores a 60-65mmHg.
- Transporte global de oxígeno ( $DO_2$ ): se emplea como medida de flujo de oxígeno hacia los tejidos. El  $DO_2$  viene dado por el gasto cardíaco (GC) y el contenido arterial de oxígeno ( $CaO_2$ ), dependiendo este último principalmente de la hemoglobina (Hb) y de la saturación arterial de oxígeno ( $SaO_2$ ).
- Saturaciones venosas de oxígeno: la saturación venosa mixta de oxígeno ( $SvO_2$ ) obtenida en la arteria pulmonar, probablemente, representa el mejor indicador de la adecuación del  $DO_2$ . La saturación venosa central de oxígeno ( $SvcO_2$ ), obtenida en la aurícula derecha, ha demostrado una buena correlación con la  $SvO_2$ . La reducción del GC y/o el aumento de las necesidades metabólicas se traducirán en un incremento compensador en la extracción de oxígeno, con el consiguiente descenso de las saturaciones venosas.
- Lactato: la elevación en la concentración de lactato en sangre indica la presencia de hipoxia tisular y metabolismo anaerobio. En situaciones de hipoxia tisular, además de la formación de lactato, se producirá una elevación de aniones secundarios a la anaerobiosis, así como un defecto en el lavado de  $CO_2$  del organismo. Por tanto, la determinación del exceso de base estándar y de la diferencia arteriovenosa de  $CO_2$  puede ser de ayuda en la evaluación del estado global de oxigenación de los tejidos.

**Justificación**

**Hipótesis**

**Objetivos**

*Efecto del precondicionamiento de la plastia gástrica sobre la oxigenación y dehiscencia anastomótica en el cáncer de esófago. Estudio prospectivo randomizado*

## 2.1. Justificación

Diversos trabajos inciden en que la embolización arterial previa a la esofagectomía no supone un aumento en la morbilidad postoperatoria y en la necesidad de estudios aleatorizados para aclarar su papel en la disminución de dehiscencia anastomótica. Hasta la fecha, los resultados de los estudios realizados sobre este tema marcan una tendencia positiva hacia el uso de la embolización como técnica de acondicionamiento gástrico. Sin embargo, por la ausencia de ensayos aleatorizados y el bajo número de pacientes incluidos, los resultados no han sido estadísticamente significativos.

Nuestra investigación pretende conocer si realmente la embolización arterial previa a la esofagectomía es un método eficaz para disminuir las tasas de dehiscencia anastomótica en pacientes con cáncer esofágico. Se trata de un tema actual y de importante relevancia por las altas tasas de dehiscencia asociadas a este tipo de cirugía (5-20%).

Por ello, se plantea un estudio prospectivo randomizado con dos brazos de tratamiento. En uno de los grupos se realizará la embolización gástrica preoperatoria y posteriormente la cirugía, y en el otro directamente la cirugía sin la embolización gástrica preoperatoria. Al comparar ambos grupos se pretende observar si la embolización gástrica preoperatoria implica un descenso en la incidencia de dehiscencia anastomótica postoperatoria. En todos los pacientes, de ambos grupos, se realizarán mediciones de la presión tisular de oxígeno en la plastia gástrica con el fin de observar si la embolización gástrica implica un aumento del aporte de oxígeno a nivel de la mucosa gástrica. Esto permitirá comprender si la presión tisular de oxígeno es un buen indicador de oxigenación tisular y, por tanto, uno de los factores predictores de dehiscencia de la anastomosis gastroesofágica.

La aplicabilidad de este trabajo reside en discernir si realmente los pacientes sometidos a cirugía de cáncer de esófago se benefician de una embolización gástrica preoperatoria y si la presión tisular de oxígeno se puede utilizar en el postoperatorio como alerta de una posible dehiscencia de la anastomosis.

## **2.2. Hipótesis**

La técnica de embolización gástrica preoperatoria permite un acondicionamiento de la plastia gástrica con un consecuente descenso en la incidencia de dehiscencia anastomótica postoperatoria.

- La embolización gástrica supone un aumento del aporte sanguíneo a nivel de la mucosa gástrica al favorecer el desarrollo de circulación colateral.
- La presión tisular de oxígeno es un factor predictor de dehiscencia de la anastomosis gastroesofágica.

## **2.3. Objetivos**

### **2.3.1. Objetivo principal**

Evaluación de la eficacia de la embolización arterial preoperatoria como método de acondicionamiento de la plastia gástrica en los pacientes con cáncer esofágico sometidos a cirugía oncológica.

- Determinar la incidencia de dehiscencia en la anastomosis esofagogástrica cervical en cada uno de los grupos de tratamiento.

### **2.3.2. Objetivos secundarios**

1. Analizar el efecto de la embolización preoperatoria sobre la morbimortalidad postoperatoria.
  - Comparar los índices de gravedad de las complicaciones postoperatorias entre los pacientes con dehiscencia anastomótica en cada uno de los grupos de tratamiento.
2. Comprobar el efecto de la embolización arterial preoperatoria sobre la vascularización de la plastia gástrica.

- Comparar la presión tisular de oxígeno intraoperatoria y postoperatoria en cada uno de los grupos de tratamiento.

- Establecer la relación entre presión tisular de oxígeno y dehiscencia anastomótica: analizar las medidas de presión tisular de oxígeno intra y postoperatorias y su correlación con la incidencia de dehiscencia anastomótica.

3. Determinar otros factores relacionados con la dehiscencia anastomótica.

4. Analizar las complicaciones relacionadas con el procedimiento de acondicionamiento gástrico mediante embolización percutánea.

*Efecto del precondicionamiento de la plastia gástrica sobre la oxigenación y dehiscencia anastomótica en el cáncer de esófago. Estudio prospectivo randomizado*

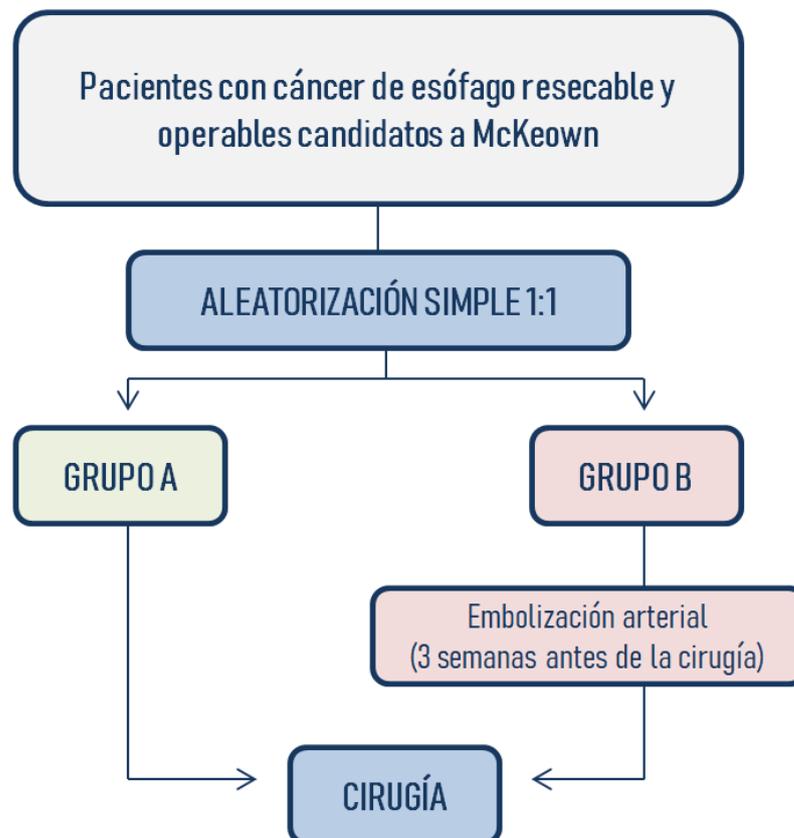
# **Metodología**

*Efecto del precondicionamiento de la plastia gástrica sobre la oxigenación y dehiscencia anastomótica en el cáncer de esófago. Estudio prospectivo randomizado*

### 3.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio experimental, aleatorizado, controlado, unicéntrico y abierto con dos brazos de tratamiento actuando sobre una población específica como son los pacientes diagnosticados de cáncer esofágico resecable y candidatos a esofagectomía McKeown. Se pretende comparar el efecto del acondicionamiento isquémico de la plastia gástrica mediante embolización arterial (rama experimental) con el manejo habitual sin acondicionamiento isquémico (rama control) en los pacientes sometidos a cirugía curativa por cáncer de esófago (Figura 19). La variable principal de resultado es la tasa de dehiscencia postoperatoria de la anastomosis esofagogástrica cervical hasta los 30 días del alta hospitalaria.

Figura 19. Esquema del diseño del estudio



El comité de ética y el comité científico del hospital aprobaron este ensayo clínico (Anexo I). El protocolo fue registrado prospectivamente en 2016 en clinical trials (clinicaltrials.gov identificador NCT04268654), siguiendo la declaración de CONSORT de 2010. Siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki sobre experimentación con humanos, a todos los pacientes susceptibles de ser incluidos se les explicó el procedimiento y se les informó de los riesgos de la intervención, así como de la necesidad de acudir a las revisiones posteriores. Se recogió la historia clínica completa de cada paciente y todos firmaron el documento de consentimiento informado (Anexo II). Aquellos pacientes con diagnóstico de neoplasia de esófago susceptible de tratamiento quirúrgico con intención curativa fueron seleccionados de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión.

### **3.2. Población de estudio**

Los criterios de inclusión del estudio fueron: la confirmación histológica de carcinoma escamoso o adenocarcinoma, estadio I-III, mayores de 18 años, con buen estado funcional (Karnofsky >50%) y deseo de participar en el estudio. Entre los criterios de exclusión se encuentran: los pacientes con enfermedad metastásica o con neoplasias avanzadas con fístula traqueoesofágica, arterioesclerosis del tronco celíaco, insuficiencia cardiorrespiratoria grave y pacientes que rechazaran la participación en el estudio o que fueran a ser sometidos a otro procedimiento quirúrgico diferente de la esofagectomía McKeown. Los pacientes con tumores de UEG tipo I-II de Siewert también fueron considerados para el estudio.

Entre las variables que se recogieron se encuentran: la edad, el sexo, comorbilidades, índice de masa corporal (IMC), índice de Charlson ajustado por edad, la clasificación de riesgo anestésico ASA (American Society of Anesthesiologists) y las comorbilidades. La obesidad se definió con un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> y se consideraron factores de riesgo cardiovascular (FRCV) la presencia de: diabetes, hipertensión, obesidad y/o dislipemia.

También se recogieron las características del tumor en cuanto a localización, histología, TNM clínico y anatomopatológico en base a la 8ª clasificación TNM (13), así como el empleo de

terapias neoadyuvantes, tipo y respuesta a las mismas utilizando la clasificación de Ryan (154):

- Grado 0: respuesta patológica completa (no células viables).
- Grado 1: respuesta patológica casi completa (células aisladas o pequeños grupos de células tumorales).
- Grado 2: respuesta parcial (regresión tumoral evidente pero más células tumorales que células aisladas o pequeños grupos de células).
- Grado 3: pobre o no respuesta (cáncer residual extenso, sin evidencia de regresión tumoral).

Además, se evaluó el estudio de los bordes de resección proximal, distal y radial (circunferencial): R0 (bordes libres), R1 (afectación microscópica de bordes) y R2 (enfermedad residual macroscópica).

### 3.3. Cálculo del tamaño muestral

No existen estudios previos aleatorizados. Los estudios que realizan un análisis comparativo entre pacientes con y sin acondicionamiento isquémico realizando la embolización de las arterias GI, GD y E en patología maligna e incluyendo esofagectomías con anastomosis a nivel cervical describen unas tasas de DAE entre el 8-46% en el grupo control y entre el 4-13% en el grupo de la EAP (134,136).

Teniendo en cuenta estas consideraciones, el tamaño de la muestra se calculó con el programa GRANMO (155) que determinó un mínimo de 16 pacientes por grupo para alcanzar una potencia del 80%, un nivel de significación del 5%, con una relación 1:1 y considerando un 4% de pérdidas en el seguimiento.

### 3.4. Aleatorización

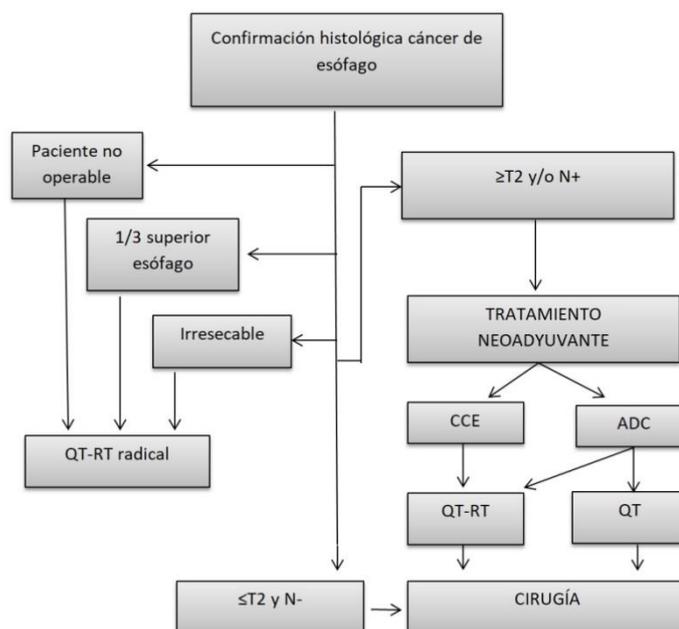
La aleatorización de los pacientes en los grupos de estudio se realizó de acuerdo a las tablas de asignación aleatoria generada por ordenador. Se utilizó un enfoque de aleatorización

estratificada de bloques permutados para preparar las tablas de asignación al azar y evitar un desequilibrio entre los dos grupos. La asignación se realizó mediante sobres cerrados, que se abrían durante la valoración del paciente en consultas externas. Tras la explicación del diagnóstico y la intervención quirúrgica, se procedía a explicar el estudio, si el paciente accedía a participar, firmaba el consentimiento informado y se realizaba la aleatorización. Debido al tipo de intervención, los participantes e investigadores no fueron cegados a la asignación.

### 3.5. Protocolo preoperatorio

Los pacientes eran derivados a consultas externa de Cirugía una vez habían sido diagnosticados de neoplasia de esófago. Los casos candidatos a tratamiento neoadyuvante se remitían de nuevo tras el tratamiento. Se programaba la cirugía entre 4 y 6 semanas después de la finalización del tratamiento neoadyuvante en caso de quimioterapia y entre 6 y 8 semanas en caso de quimiorradioterapia. La indicación para tratamiento preoperatorio fueron los pacientes con tumores de esófago localmente avanzados ( $\geq T2$  o N+, M0) tanto ADC como CCE candidatos a tratamiento quirúrgico (Figura 20).

Figura 20. Algoritmo terapéutico



A todos se les solicitaba valoración preoperatoria por la unidad de fisioterapia respiratoria, anestesia, y una analítica preoperatoria para optimizar los niveles de hemoglobina si era necesario. Las fórmulas enterales con inmunonutrientes (arginina, ácidos grasos omega 3 y nucleótidos) se pautaron de forma preoperatoria (5-7 días antes de la cirugía) en todos los pacientes. Se entregaba al paciente en la visita en consultas 2 sobres de CitraFleet Polvo solución oral® (Picosulfato sódico, óxido de magnesio ligero, ácido cítrico), para la preparación anterógrada del colon los 2 días previos a la cirugía por si intraoperatoriamente la reconstrucción mediante plastia gástrica no era posible y era necesaria una coloplastia. Estos pacientes por tanto no serían considerados para el estudio.

### 3.5.1. Embolización preoperatoria

La embolización gástrica fue realizada por el servicio de Radiología Intervencionista del centro y consistía en la embolización de las arterias gástricas izquierda (AGI) y derecha (AGD) y de la arteria esplénica (AE).

Los pacientes se sometieron a este procedimiento 3 semanas antes de la cirugía. Se realizó un angiograma del tronco celíaco vía acceso femoral antes y después del procedimiento. En esta prueba es importante identificar previo al procedimiento las posibles variantes anatómicas del tronco celíaco (Figura 21).

La embolización en la raíz de la AE se realizó preferentemente con dispositivos de oclusión vascular (Amplatzer Vascular Plug, Abbott Cardiovascular) y, en caso de no lograr acceso adecuado, mediante coils de diverso calibre en virtud del tamaño de la arteria (usualmente entre 8-10 mm).

Asimismo, la AGI se embolizó con coils de entre 4-8 mm preferentemente o mediante oclusores vasculares en anatomías favorables, colocados en el tronco principal previo a la ramificación de la arteria. Durante el procedimiento se valoró la arteria hepática izquierda para descartar la presencia de gástricas accesorias subsidiarias de embolización.

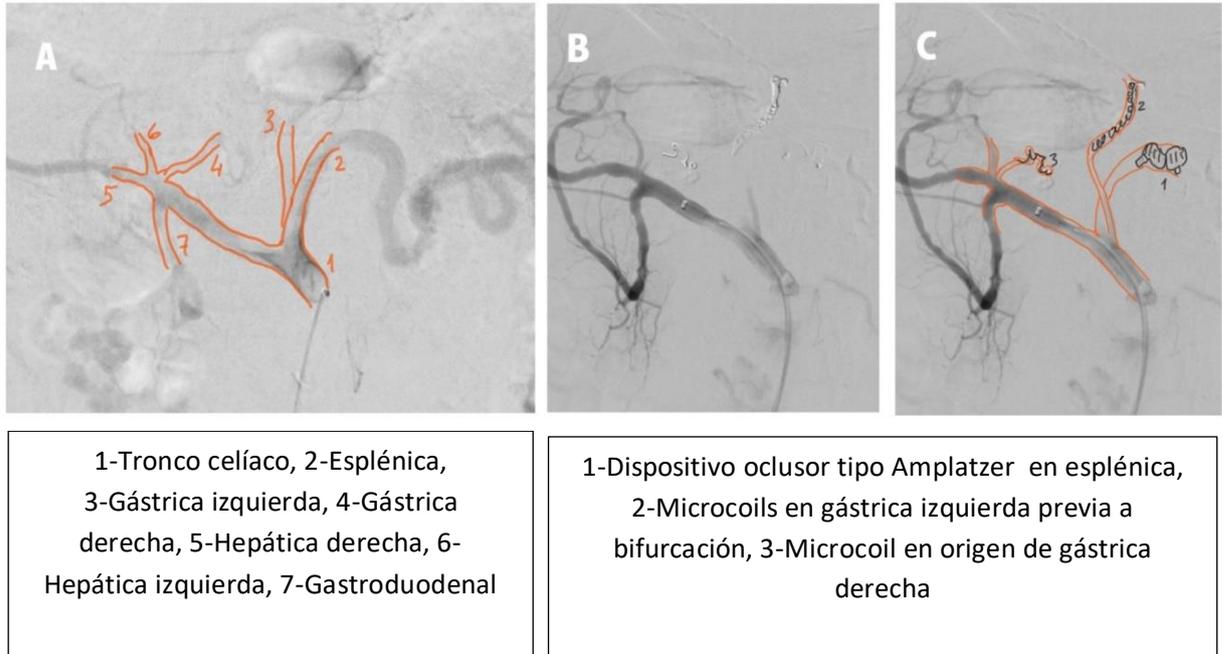
**Figura 21. Variante anatómica en angiograma previo a embolización: arteria hepática derecha que se origina del tronco celíaco directamente**



1- Esplénica 2- Gástrica izquierda 3- Hepática derecha 4- Hepática Izquierda 5- Gástrica derecha  
6- Gastroduodenal

Para la embolización selectiva de la AGD se insertó un microcatéter vía anterógrada. Si dicho abordaje no era factible, se intentaba la cateterización retrógrada a través de la arcada en la curvatura menor con un microcatéter en la AGI para utilizarlo como guía. También colocamos microcoils proximalmente en la arteria (desde el tronco principal hasta el primer punto de ramificación). La angiografía celíaca final confirmó tanto la embolización como la ausencia de riego sanguíneo gástrico a partir de arterias distintas de la arteria gastroepiploica derecha (Figura 22).

Figura 22. Embolización: A) Angiograma previo a la embolización, B) Angiograma tras la embolización, C) Descripción de los métodos empleados para la embolización



Definimos el resultado de acondicionamiento como: técnica completa para la correcta embolización de las 3 arterias (AGI, AGD, AE), técnica incompleta para una o 2 arterias y fracaso de la técnica en caso de ninguna arteria embolizada.

El paciente era ingresado a cargo de cirugía general y al día siguiente era dado de alta si no se presentaban complicaciones.

### 3.6. Técnica quirúrgica

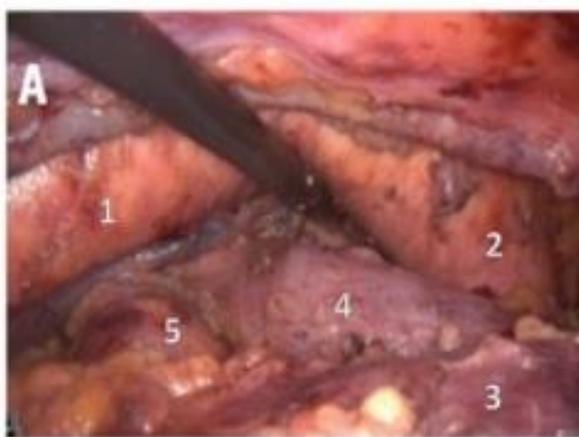
Todos los pacientes fueron sometidos a esofagectomía en 3 tiempos o tipo McKeown híbrida (toracoscopia y laparotomía) o mínimamente invasiva completa (toracoscopia y laparoscopia). En todos los pacientes se empleó anestesia epidural torácica. También se realizó profilaxis antibiótica 30 minutos antes de la cirugía (Amoxicilina-ácido clavulánico 2g. ó Cefazolina 2g. i.v. en dosis única y en pacientes alérgicos a penicilinas: Clindamicina 600 mg. i.v. y

Gentamicina 80 mg. i.v. en dosis única). La profilaxis tromboembólica fue con heparina de bajo peso molecular subcutánea (a las 20:00 h del día previo a la intervención).

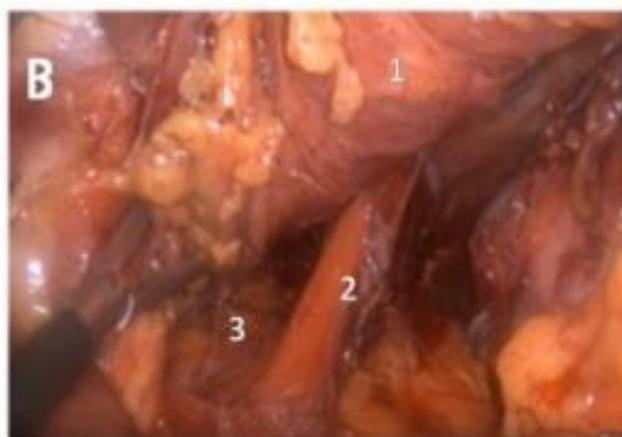
El tiempo torácico se realizaba mediante toracoscopia derecha en prono empleando generalmente 3 trócares. La linfadenectomía mediastínica fue: estándar, cuando la disección se limita al mediastino (especialmente a nivel infracarinal); extendida, cuando se extiende a nivel paratraqueal derecho y al nervio laríngeo recurrente ipsilateral; o total o completa, cuando se extiende a nivel paratraqueal bilateral, nervios laríngeos recurrentes y subaórtica. Generalmente, la linfadenectomía estándar se empleó en los tumores de 1/3 inferior y la extendida en los de 1/3 medio, siempre aumentando la extensión de la disección o realizando una linfadenectomía total dependiendo de la afectación ganglionar en las pruebas de imagen y del tipo histológico.

El tiempo abdominal se realizó mediante laparotomía subcostal bilateral o laparoscopia. En estos casos se empleaba acceso mediante trócar de Hasson y otros 4 trócares. Para la exteriorización y confección de la plastia se realizaba una minilaparotomía media subxifoidea. La laparoscopia se estandarizó en nuestro centro para este procedimiento desde 2.020 (Figura 23).

**Figura 23. Visión intraoperatoria por toracoscopia A) y laparoscopia B)**



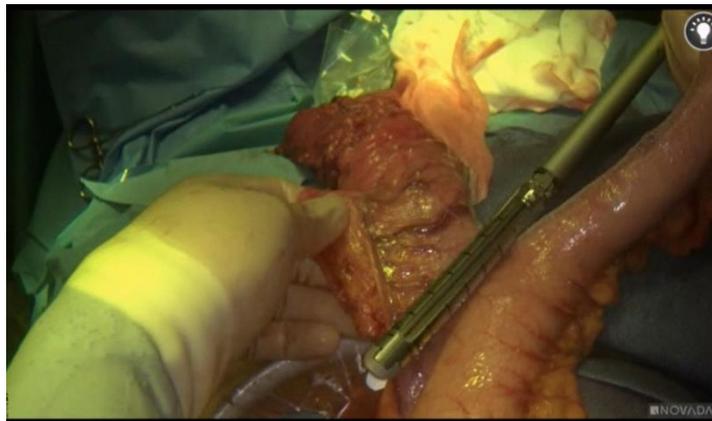
1-Aorta, 2-Cayado de la aorta, 3-Esófago,  
4- Bronquio izquierdo, 5-Vena pulmonar  
izquierda



1-Esófago, 2-Pilar diafragmático izquierdo,  
3- Hiato y comunicación entre el plano de  
disección torácico y el abdominal

La plastia gástrica era confeccionada según la técnica descrita por Akiyama de forma extracorpórea (figura 24). Se secciona con sutura mecánica desde el fundus gástrico hacia la 4ª rama arterial de la gástrica izquierda.

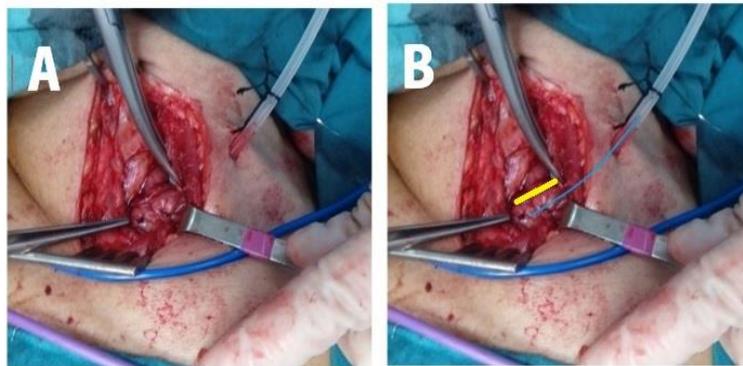
**Figura 24. Confección extracorpórea de la plastia gástrica tipo Akiyama**



En todos los pacientes la vía de ascenso de la plastia fue el mediastino posterior. El abordaje cervical se llevó a cabo mediante cervicotomía anterolateral izquierda. La anastomosis cervical se realizó término-lateral manual doble capa con suturas reabsorbibles. En todos los pacientes se dejó drenaje cervical y sonda nasogástrica para descompresión en las primeras 48 horas.

Durante el tiempo cervical, una vez realizada la anastomosis, se procedía a la colocación de la sonda Licox® (GMS, Kiel, Alemania) para el registro de PtiO<sub>2</sub> mediante invaginación tipo Witzel en la zona de la plastia gástrica próxima a la anastomosis gastroesofágica (Figura 25). La primera medición de la presión tisular de oxígeno se realizaba entonces.

**Figura 25. Sonda Licox a nivel cervical: A) Foto intraoperatoria, B) Esquema**



Línea amarilla: anastomosis esofagogástrica

Línea azul: trayecto sonda y zona de invaginación

### 3.7. Protocolo postoperatorio

Se realizaban mediciones de la  $P_{tiO_2}$  a nivel de la anastomosis esofagogástrica intraoperatoriamente, a las 24h y a las 48h postoperatorias (Figura 26) cuando se retiraba la sonda. En cada medición se llevaba a cabo una gasometría arterial para determinar:  $PaO_2$ ,  $PaCO_2$ ,  $PaO_2/FiO_2$ , pH sanguíneo, ácido láctico, exceso de bases y hemoglobina. Además se medían la tensión arterial media y la frecuencia cardíaca.

**Figura 26. Sistema de registro de la  $P_{tiO_2}$**



El paciente tras la cirugía ingresaba en la Unidad de Reanimación donde permanecía entre 24-48h si la evolución era favorable siendo dado de alta a la sala de cirugía.

La sonda nasogástrica se retiraba a las 48h tras la cirugía y se iniciaba tolerancia a agua. El 1er y 3er día postoperatorio se realizaba una analítica sanguínea con proteína C-reactiva (PCR). En el 4-5º día postoperatorio se llevaba a cabo un test con azul de metileno para el diagnóstico de la posible dehiscencia anastomótica. Si el test era positivo se completaba el estudio con endoscopia para comprobar el estado de la plastia y determinar el tamaño del defecto. También se solicitaba una TAC con contraste endovenoso y oral si se sospechaban otras complicaciones asociadas o en caso de sospecha de isquemia de la plastia. Si el test era negativo se iniciaba tolerancia a líquidos y se continuaba con dieta blanda. El drenaje cervical se mantenía hasta el inicio de la dieta blanda. En caso de presentar débito sucio, purulento o con saliva se realizaban el test de azul de metileno y endoscopia. En el postoperatorio el paciente recibía soporte nutricional parenteral.

### **3.8. Variables de resultado**

La variable principal es la dehiscencia de la anastomosis esofagogástrica que se consideró cuando se presentaron una o más de las siguientes condiciones: salida por el drenaje cervical de contenido esofagogástrico o azul de metileno, confirmación endoscópica, confirmación radiológica mediante un estudio con contraste hidrosoluble o TAC cervicotoracoabdominal con contraste oral, y/o confirmación por el cirujano durante una reintervención. La caracterización de las DAE se realizó en base a la clasificación elaborada por el Esophagectomy Complications Consensus Group (ECCG) (59).

Se consideró isquemia de la plastia cuando se presentaron uno o más de los siguientes criterios: evidencia endoscópica de isquemia de la mucosa gástrica o evidencia de baja captación de la plastia en una TAC toracoabdominal con contraste intravenoso lo que obligaba a una reintervención con exéresis de la misma. En este caso también se empleó la clasificación elaborada por el Esophagectomy Complications Consensus Group (ECCG) para definir el grado de necrosis de la plastia (59).

La clasificación propuesta por Schuchert et al. (56) para definir la DAE, descrita en el capítulo 2, que incluye como tipo IV la isquemia de la plastia, fue otra de las definiciones de DAE analizadas.

La morbilidad postoperatoria se analizó de acuerdo con la clasificación Clavien-Dindo (Tabla 9) considerando las complicaciones graves aquellas con un score  $\geq$  IIIb. También se empleó el Comprehensive Complication Index (CCI) que se calculó utilizando el programa disponible en el sitio web de AssessSurgery GmbH (<https://www.assessurgery.com>) (156). El CCI consiste en calcular la suma de todas las complicaciones ponderadas por su gravedad. Se evaluó la mortalidad postoperatoria intrahospitalaria y hasta los 30 días posteriores a la cirugía.

Se recogieron los valores de PtiO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, pH sanguíneo, ácido láctico, exceso de bases y hemoglobina intraoperatoriamente (T<sub>0</sub>), a las 24h (T<sub>1</sub>) y a las 48h (T<sub>2</sub>) postoperatorias. Con el valor de PtiO<sub>2</sub> y de PaO<sub>2</sub> se calculó el ratio PtiO<sub>2</sub>/PaO<sub>2</sub> para cada tiempo de medición. Además, se recogieron los valores de PCR del primer y tercer días postoperatorios.

**Tabla 9. Clasificación de Clavien-Dindo para las complicaciones postoperatorias**

<b>Grado</b>	<b>Definición</b>
<b>I</b>	Cualquier desviación del curso postoperatorio normal sin necesidad de tratamiento farmacológico, endoscópico, radiológico o quirúrgico. Los tratamientos permitidos son: antieméticos, antipiréticos, analgésico, electrolitos y fisioterapia.
<b>II</b>	Requiere tratamiento farmacológico diferente del permitido para el grado I. Se incluye las transfusiones de hemoderivados y la nutrición parenteral.
<b>III</b>	Requiere intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica. <b>IIIa:</b> Intervención sin anestesia general. <b>IIIb:</b> Intervención con anestesia general.
<b>IV</b>	Complicaciones que implican compromiso vital y que requieren manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos. <b>IVa:</b> Disfunción de un órgano (incluye diálisis) <b>IVb:</b> Disfunción multiorgánica
<b>V</b>	Muerte del paciente

### 3.9. Análisis estadístico

Los datos de los pacientes se analizaron por intención de tratar. Las variables categóricas se expresan como recuento (porcentaje) y las cuantitativas como media y desviación estándar o mediana (rango intercuartílico 25-75%). Las siguientes pruebas estadísticas se utilizaron para el análisis inferencial: la prueba  $\chi^2$  o exacta de Fisher para las variables cualitativas, la prueba t para variables continuas, la prueba U de Mann-Whitney para las variables continuas ordinales y de distribución no gaussiana.

Los métodos de correlación de Pearson y Spearman se emplearon para analizar la asociación entre variables cuantitativas.

Un análisis de varianza (ANOVA) de medidas repetidas con factor intersujeto se empleó para analizar los datos continuos medidos en más de dos ocasiones ( $T_0$ ,  $T_1$  y  $T_2$ ) en los distintos grupos de tratamiento. Para garantizar que se cumplieran los supuestos del ANOVA de medidas repetidas, la evaluó la distribución normal mediante el test de Shapiro-Wilk y la homogeneidad de la varianza mediante la prueba de esfericidad de Mauchly. Si no se cumplía la esfericidad y el valor de  $\epsilon$  era  $<0,75$ , se realizaron ajustes del factor intrasujetos con el método de corrección de Greenhouse-Geisser; si  $\epsilon$  era  $\geq 0,75$  se aplicó el método de Huynh-Feldt. Se realizaron pruebas de comparación por pares para revelar las diferencias entre grupos mediante el test de Bonferroni.

Las variables identificadas como potencialmente significativas en el análisis univariante ( $p < 0,1$ ) se ingresaron en un modelo logístico binario de variables asociadas independientemente con la DAE. Los resultados se muestran como odds ratios (OR) con intervalos de confianza del 95%.

Para determinar la capacidad diagnóstica de las variables cuantitativas relacionadas con la aparición de DAE se realizaron curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*), describiendo el área bajo la curva (ABC) con su correspondiente IC 95%. Se determinó el mejor punto de corte mediante el índice de Youden presentando sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN).

Se consideró estadísticamente significativo un valor de p bilateral  $< 0,05$ . El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa informático SPSS, versión 21.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp).

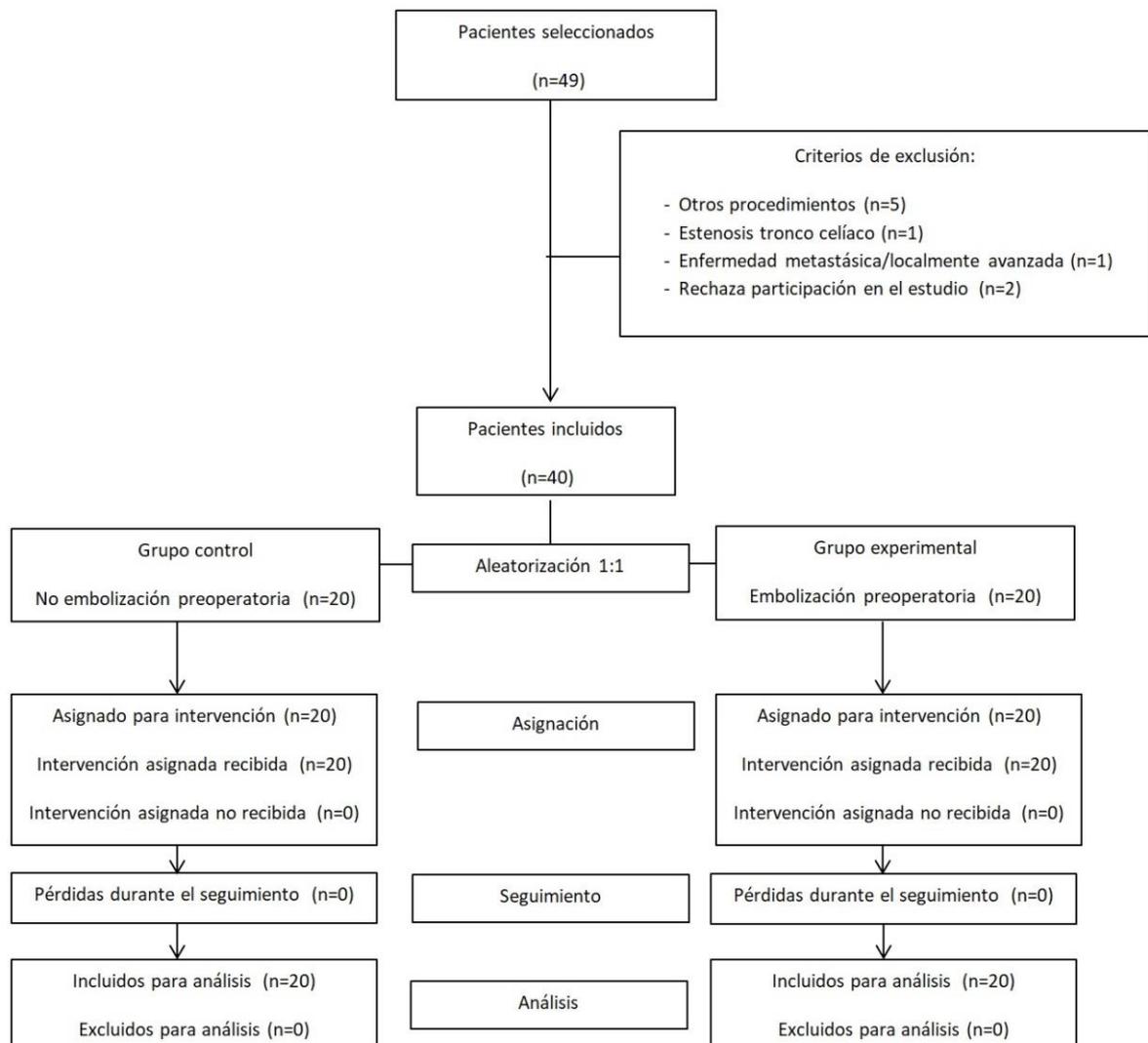
# Resultados

*Efecto del precondicionamiento de la plastia gástrica sobre la oxigenación y dehiscencia anastomótica en el cáncer de esófago. Estudio prospectivo randomizado.*

## 4.1. Descripción de la muestra

Desde abril de 2016 hasta octubre 2021 fueron valorados en el centro 49 pacientes con diagnóstico de cáncer de esófago candidatos a cirugía curativa. 40 pacientes cumplieron los criterios de inclusión para participar en el estudio (Figura 27). No se produjeron pérdidas durante el periodo de estudio.

**Figura 27. Diagrama de flujo del proceso de los sujetos a través de las fases del estudio**



#### 4.1.1. Características demográficas

Los pacientes tenían una edad media de 61 años ( $\pm 9,5$ ) y 35 (87,5%) eran varones. Entre los antecedentes destaca el hábito tabáquico (87,5%) y el enólico (20%). La mediana del índice de Charlson fue de 3 (RIQ 1-4) y los pacientes con un ASA>2 constituían el 62,5% de la muestra. En la tabla 10 se exponen las diferentes características de los pacientes. Los pacientes que presentaban FRCV eran 24 (60%): el 22,5% sufrían obesidad, hipertensión arterial (HTA) el 27,5%, un 37,5% dislipemia (DL) y diabetes mellitus (DM) el 22,5%.

**Tabla 10. Características demográficas de los pacientes**

IMC (cm/kg <sup>2</sup> )	26,2 ( $\pm 6$ )	ASA	
Comorbilidades		- 1-2	15 (37,5%)
- DM	9 (22,5%)	- 3	22 (55%)
- Enf CV	5 (12,5%)	- 4	3 (7,5%)
- Enf resp	7 (17,5%)	Hábitos	
- Enf renal	2 (5%)	- Tabaco	35 (87,5%)
- Hepatopatía	3 (7,5%)	- Enolismo	8 (20%)
- Hª trombosis	3 (7,5%)	- ExADVP	2 (5%)

IMC: Índice de masa corporal, ASA: American Society of Anesthesiologists; Enf CV: enfermedades cardiovasculares; Enf resp: enfermedades respiratorias; ADVP: Adicto a drogas por vía parenteral

#### 4.1.2. Características oncológicas

El tipo tumoral más frecuente fue el adenocarcinoma (75%). Los adenocarcinomas se localizaron predominantemente en tercio inferior esofágico (90%) y en unión esofagogástrica (10%). El 90% recibieron tratamiento previo a la cirugía. 13 pacientes recibieron terapia perioperatoria con FLOT (43,3%), 10 pacientes recibieron otros esquemas basados en oxaliplatino y 2 pacientes con expresión de HER-2 recibieron la combinación cisplatino, 5-fluorouracilo y trastuzumab. 2 pacientes recibieron tratamiento con QT-RT según esquema CROSS. El 33,3% de los pacientes recibieron tratamiento postoperatorio.

En cuanto al tipo tumoral epidermoide, constituyó el 25% de la muestra, localizándose en tercio medio en el 90% de los casos y en tercio inferior en el 10%. Todos los pacientes recibieron tratamiento neoadyuvante con quimiorradioterapia esquema CROSS excepto una paciente.

En la tabla 11 exponemos los diferentes estadios tumorales al diagnóstico y tras el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica. La tasa de resección R0 fue del 95%. 2 pacientes presentaron una resección R1, por afectación del margen circunferencial y otro por afectación del margen posterior. La media de ganglios obtenidos fue de 21,8 ( $\pm 9,8$ ) y la tasa de respuesta a la QT según la clasificación de Ryan fue pobre o grado 3 en 10 pacientes (27,8%), en 9 pacientes (25%) el grado de regresión tumoral (GRT) fue grado 2, y en 11 pacientes (30,6%) el GRT fue 1. En 6 casos (16,7%) hubo una regresión completa o GRT 0. Por tanto, el 47,3% de los pacientes fueron respondedores a la terapia preoperatoria.

**Tabla 11. Estadificación clínica y anatomopatológica en función del tipo histológico**

Epidermoide (n= 10)			Adenocarcinoma (n= 30)		
<b>cTNM</b>					
T2N-	Estadio II	2 (20%)	T1N+	Estadio IIA	3 (10%)
T2N+	Estadio II	2 (20%)	T2N-	Estadio IIB	2 (6,7%)
T3N-	Estadio II	1 (10%)	T2N+	Estadio III	5 (16,7%)
T3N+	Estadio III	5 (50%)	T3N-	Estadio III	3 (10%)
			T3N+	Estadio III	16 (53,3%)
			T4N+	Estadio III	1 (3,3%)
<b>pTNM</b>					
T4N1	Estadio IIIB	1 (10%)	T1bN0	Estadio IC	3 (10%)
<b>ypTNM</b>					
T0-2N0	Estadio I	6 (60%)	T0-2N0	Estadio I	9 (30%)
TON1	Estadio IIIA	2 (20%)	T1N1	Estadio IIIA	1 (3,3%)
T2N3	Estadio IVA	1 (10%)	T3N0	Estadio II	1 (3,3%)
			T3N1-2	Estadio IIIB	10 (33,3%)
			T4aN1	Estadio IVA	2 (6,6%)
			T3-4aN3	Estadio IVA	4 (13,3%)

Comparando el cTNM y el ypTNM en los ADC, el 29,6% (8/27) presentaron una estadificación más avanzada pese al tratamiento preoperatorio, 33,3% (9/27) mantuvieron un estadio similar y 37% (10/27) presentaron respuesta al tratamiento con un estadio ypTNM inferior al clínico. En el caso de los CCE, ningún paciente presentó un estadiaje más avanzado pese al tratamiento preoperatorio, 22,2% (2/9) mantuvieron un estadiaje similar y 77,7% (7/9) presentaron respuesta al tratamiento con un estadiaje ypTNM inferior al clínico.

#### **4.1.3. Embolización preoperatoria**

20 pacientes fueron aleatorizados a la rama de tratamiento experimental y en todos se pudo completar la embolización. En todos se pudo realizar embolización de 3 vasos excepto en 2 casos que no se pudo completar con la embolización de la arteria gástrica derecha. El tiempo medio entre la embolización y la cirugía fue de 20 ( $\pm 3$ ) días.

La tasa de complicaciones tras el procedimiento fue del 10% pero todas Clavien-Dindo I. Un paciente presentó un hematoma en la zona de punción a nivel inguinal y otro paciente fiebre inmediatamente después del procedimiento con desaparición a las 24 horas.

#### **4.1.4. Técnica quirúrgica**

Todos los pacientes fueron sometidos a esofagectomía McKeown con reconstrucción mediante gastroplastia tipo Akiyama y anastomosis cervical. La media de tiempo quirúrgico fue de 366 ( $\pm 57$ ) minutos. El abordaje torácico se completó en 39 casos (97,5%) por toracoscopia en prono. La linfadenectomía mediastínica fue estándar en 24 pacientes (60%), extendida en 15 casos (37,5%) y total en 1 caso (2,5%). El abordaje abdominal se inició en 17 casos (42,5%) por laparoscopia con necesidad de conversión en un caso por dificultad para la disección periaórtica. La anastomosis cervical se realizó de forma manual termino-lateral en los 40 casos.

#### 4.1.5. Complicaciones postoperatorias

La tasa de complicaciones postoperatorias fue del 55%, un 20% fueron complicaciones con Clavien-Dindo  $\geq$  IIIb. De los 14 pacientes considerados leves por la clasificación de Clavien-Dindo, con grado <IIIb, 3 pacientes fueron considerados como graves por el CCI ( $CCI \geq 33,7$  equivale a una complicación grado IIIb). Las complicaciones respiratorias supusieron el 37,5%. En la tabla 12 se exponen los diferentes tipos de complicaciones postoperatorias. La tasa de infección de herida torácica o abdominal fue del 7,5%. No se produjeron complicaciones postoperatorias hemorrágicas ni quilotórax. La mediana de estancia en reanimación fue de 2 (RIQ 1-7) días y la de hospitalización de 15 (RIQ 9-26) días. La mortalidad postoperatoria fue del 2,5%.

La tasa de dehiscencia global fue del 30%. En el grupo de anastomosis manual las dehiscencias fueron 7 (21,8%). El test con azul de metileno fue positivo en todos los casos de DAE realizándose endoscopia posteriormente. En el 75% (9/12) de los casos, o no se visualizaba el defecto en la endoscopia o este era puntiforme y se manejó con dieta absoluta, nutrición parenteral y antibioterapia, requiriendo además desbridamiento de la herida en 3 casos. En el 25% (3/12) restante, el defecto era mayor precisando en dos pacientes (16,6%) un stent, que fue efectivo en ambos casos, y en un caso (8,3%) se requirió tratamiento quirúrgico.

El grado de las DAE según la clasificación del ECCG se expone en la tabla 12. Las DAE según la clasificación empleada por Schuchert et al. fueron 6 de grado I (15%), 5 de grado II (12,5%), 1 de grado III (2,5%) y 2 de grado IV (5%). Las DAE grado IV o necrosis de la plastia requirieron cirugía con desconexión de la plastia, esofagostomía y gastrostomía.

El CCI se correlaciona directamente con la estancia hospitalaria ( $\rho=0,63$ ;  $p<0,001$ ) y con la estancia en reanimación ( $\rho=0,76$ ;  $p<0,001$ ).

**Tabla 12. Complicaciones postoperatorias**

Dehiscencia	12 (30%)	Necrosis plastia	2 (5%)
- Grado I	0 (0%)	- Grado I	0 (0%)
- Grado II	11 (27,5%)	- Grado II	0 (0%)
- Grado III	1 (2,5%)	- Grado III	2 (5%)
Tiempo hasta dehiscencia	7 ( $\pm$ 3)	CCI	33,6 (20,9-42,4)
CPO respiratorias	15 (37,5%)	- <33,7	11 (50%)
- SDRA	6 (15%)	- $\geq$ 33,7	11 (50%)
- Neumonía	3 (7,5%)	Clavien-Dindo	
- Derrame pleural	2 (5%)	- <IIIb	14 (35%)
- Neumotórax	2 (5%)	- $\geq$ IIIb	8 (20%)
- Reagudización EPOC	2 (5%)		

*CPO: Complicaciones postoperatorias; SDRA: Síndrome de distrés respiratorio del adulto, CCI: Comprehensive Complication Index*

## 4.2. Análisis comparativo

### 4.2.1. Características de los pacientes

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con respecto a las características de los pacientes. Los pacientes con obesidad se distribuyeron de forma homogénea entre el grupo con acondicionamiento gástrico y sin (25% vs 20%;  $p = 1$ ). Las comorbilidades y los factores de riesgo no presentaron diferencias entre grupos. Tampoco se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos ni en el estado nutricional, ni en las características de la enfermedad ni en la técnica quirúrgica (Tabla 13).

Tabla 13. Análisis comparativo entre ambos grupos de tratamiento

Variable	Embolización (n=20)	No embolización (n=20)	p
Sexo H:M	18:2	17:3	1
Edad	61 ( $\pm 9,9$ )	60 ( $\pm 9,3$ )	0,75
IMC	25,65 ( $\pm 5,2$ )	26,85 ( $\pm 6,8$ )	0,53
Hábitos			
- Tabaco	18 (90%)	17 (85%)	1
- Enolismo	2 (10%)	6 (30%)	0,23
- ExADVP	1 (5%)	1 (5%)	1
Comorbilidades			
- DM	5 (25%)	4 (20%)	1
- Enf CV	3 (15%)	2 (10%)	1
- Enf resp	4 (20%)	4 (20%)	1
- Enf cardiorrespiratoria	6 (30%)	5 (25%)	1
- Enf renal	2 (10%)	0 (0%)	0,4
- Hepatopatía	1 (5%)	3 (15%)	0,6
- Hª trombosis	2 (10%)	1 (5%)	1
FRCV	14 (70%)	10 (50%)	0,19
ASA			0,74
- 1-2	7 (35%)	8 (40%)	
- 3-4	13 (65%)	12 (60%)	
Charlson	3 (1-5)	2 (1-3)	0,16
Albúmina preoperatoria	3,8 ( $\pm 0,5$ )	3,9 ( $\pm 0,4$ )	0,80
Localización			0,27
- Tercio medio	7 (35%)	3 (15%)	
- Tercio inferior/UEG	13 (65%)	17 (85%)	
Histología			0,71
- Adenocarcinoma	14 (70%)	16 (80%)	
- Epidermoide	6 (30%)	4 (20%)	
Neoadyuvancia	19 (95%)	17 (85%)	0,60
Toracoscopia	19 (95%)	20 (100%)	1
Linfadenectomía mediastínica			0,19
- Estándar	10 (50%)	14 (70%)	
- Extendida/total	10 (50%)	6 (30%)	
Laparoscopia	9 (45%)	7 (35%)	0,52
Abordaje			0,43
- Híbrido	10 (50%)	13 (65%)	
- Mínimamente invasivo	9 (45%)	7 (35%)	
Ganglios resecaados	24,2 ( $\pm 11,7$ )	19,5 ( $\pm 7,1$ )	0,12
Ganglios afectos	1 (0-3,7)	0 (0-1)	0,11
pT3-4	10 (50%)	8 (40%)	0,52
pN +	13 (65%)	8 (40%)	0,11

*IMC: Índice de masa corporal, FRCV: Factores de Riesgo Cardiovascular; ASA: American Society of Anesthesiologists; Enf CV: enfermedades cardiovasculares; Enf resp: enfermedades respiratorias; ADVP: Adicto a drogas por vía parenteral*

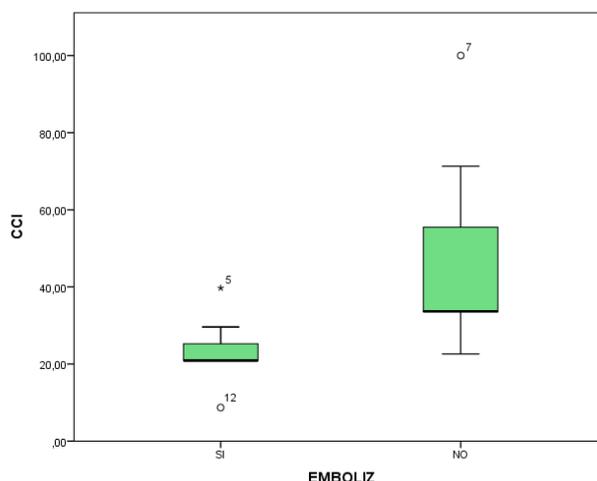
#### 4.2.2. Resultados postoperatorios

En la tabla 14 se exponen los resultados postoperatorios de ambos grupos.

En primer lugar se analizó la tasa de dehiscencia según la clasificación propuesta por el ECCG, con la que no hubieron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo acondicionado y el no acondicionado (35% versus 25%,  $p = 0,49$ ), ni tampoco en el grado ni en la gravedad de la dehiscencia.

Posteriormente, con la clasificación clásica descrita por Schuchert et al. tampoco se encontraron diferencias en la tasa de dehiscencia entre ambos grupos (35% versus 35%,  $p = 1$ ). Sin embargo, si se detectó como las dehiscencias de mayor gravedad se concentraban en el grupo que no había recibido el acondicionamiento de la plastia gástrica, tanto empleando la clasificación de Clavien-Dindo como el CCI (Tabla 14, Figura 28).

Figura 28. Comparación de los valores de CCI entre ambos grupos de tratamiento



Por último, analizando tanto la tasa de complicaciones postoperatorias global como las complicaciones respiratorias entre ambos grupos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Las complicaciones graves considerando la clasificación de Clavien-Dindo > IIIb no diferían entre ambos grupos, tampoco con el CCI se encontraron

diferencias en la gravedad de las complicaciones postoperatorias entre grupos (25,2 (20,9-40,3) versus 33,7 (28-42,4);  $p = 0,13$ ).

**Tabla 14. Comparación de los resultados postoperatorios entre ambos grupos de tratamiento**

Variable	Embolización (n=20)	No embolización (n=20)	p
DAE (definición ECCG)	7 (35%)	5 (25%)	0,49
Grado DAE			1
- I	0 (0%)	0 (0%)	
- II	6 (10%)	5 (25%)	
- III	1 (5%)	0 (0%)	
Tiempo hasta DAE	8,1 ( $\pm 2,5$ )	8,2 ( $\pm 2,3$ )	0,96
Gravedad de la DAE			0,072
- Clavien < IIIa	6 (30%)	1 (5%)	
- Clavien $\geq$ IIIa	1 (5%)	4 (20%)	
- CCI	23,1 ( $\pm 9,5$ )	32,6 ( $\pm 6,1$ )	0,080
Necrosis de la plastia	0 (0%)	2 (15%)	0,48
DAE (Clasificación Schuchert et al)	7 (35%)	7 (35%)	1
Grado DAE			0,27
- I	4 (20%)	2 (10%)	
- II	2 (10%)	3 (15%)	
- III	1 (5%)	0 (0%)	
- IV	0 (0%)	2 (10%)	
Tiempo hasta DAE	8,2 ( $\pm 2,4$ )	6,4 ( $\pm 3,5$ )	0,27
Gravedad de la DAE			0,029
- Clavien < IIIa	6 (30%)	1 (5%)	
- Clavien $\geq$ IIIa	1 (5%)	6 (30%)	
- CCI	20,9 (20,9-29,6)	33,7 (33,5-71,3)	0,011
Complicaciones postoperatorias	10 (50%)	13 (65%)	0,34
Complicaciones respiratorias	5 (25%)	10 (50%)	0,10
Necesidad de aminas	1 (5%)	3 (15%)	0,60
Clavien $\geq$ IIIb	3 (15%)	5 (25%)	0,67
CCI	25,2 (20,9-40,3)	33,7 (28-42,4)	0,13
Estancia REA (días)	1 (1-4)	3 (1-7,7)	0,30
Estancia hospitalaria (días)	15 (8,5-28,5)	14 (9-25,2)	1
Mortalidad postoperatoria	0 (0%)	1 (5%)	1

DAE: Dehiscencia de la anastomosis esofagogástrica; CCI: Comprehensive Complication Index

### 4.2.3. Oxigenación tisular y parámetros clínicos y analíticos

La PtiO<sub>2</sub> media a nivel de la submucosa del fundus de la plastia gástrica en T<sub>0</sub> fue de 65,3 mmHg (±15), en T<sub>1</sub> de 35,2 (±18), y de 21,9 (±14) en T<sub>2</sub>. Al analizar la correlación de la PtiO<sub>2</sub> con otros parámetros no se evidenció ninguna correlación significativa con las variables: PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, lactato, exceso de bases, pH y hemoglobina. Tampoco con la frecuencia cardíaca ni la tensión arterial media.

La tabla 15 muestra los valores de las mediciones realizadas en T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub> y T<sub>2</sub> en el grupo control y en el grupo de la embolización preoperatoria. Un ANOVA de medidas repetidas determinó que las puntuaciones medias de PtiO<sub>2</sub> diferían significativamente en los tres tiempos de medición (p <0,001). Una comparación post hoc por pares mostró diferencias significativas entre los 3 momentos de medición, evidenciando un descenso en los niveles de PtiO<sub>2</sub> desde el intraoperatorio hasta las 48h. Sin embargo, el descenso en los niveles de PtiO<sub>2</sub> se producía por igual en ambos grupos de tratamiento (p = 0,47) (Figura 29A).

De la misma manera, el ratio PtiO<sub>2</sub>/PaO<sub>2</sub> presentaba diferencias significativas en los tres tiempos de medición (p <0,001), en la comparación por pares también se encontraron diferencias entre los tres tiempos de medición. Sin embargo, el descenso en el ratio PtiO<sub>2</sub>/PaO<sub>2</sub> (p = 0,62) era similar en el grupo control y en el experimental. La FiO<sub>2</sub> mantenía la misma distribución (Figura 29B y 29E).

Los parámetros: PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, lactato, exceso de bases, pH y hemoglobina mostraron una distribución similar entre ellas. Existían diferencias significativas intragrupo en el análisis ANOVA, con diferencias significativas entre T<sub>0</sub> y T<sub>1</sub> pero no existían diferencias significativas entre los tiempos T<sub>1</sub> y T<sub>2</sub> (Figura 29C, 29D y 29F). Al comparar estas variables entre ambos grupos de tratamiento no se evidenciaron diferencias en ninguno de los tiempos de medición (Tabla 15).

Los valores de PCR obtenidos en el 1er día postoperatorio no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes del grupo control y del grupo acondicionado (73,9 (47,2-88,9) versus 94,1 (69,9-125); p = 0,18). Tampoco se detectaron

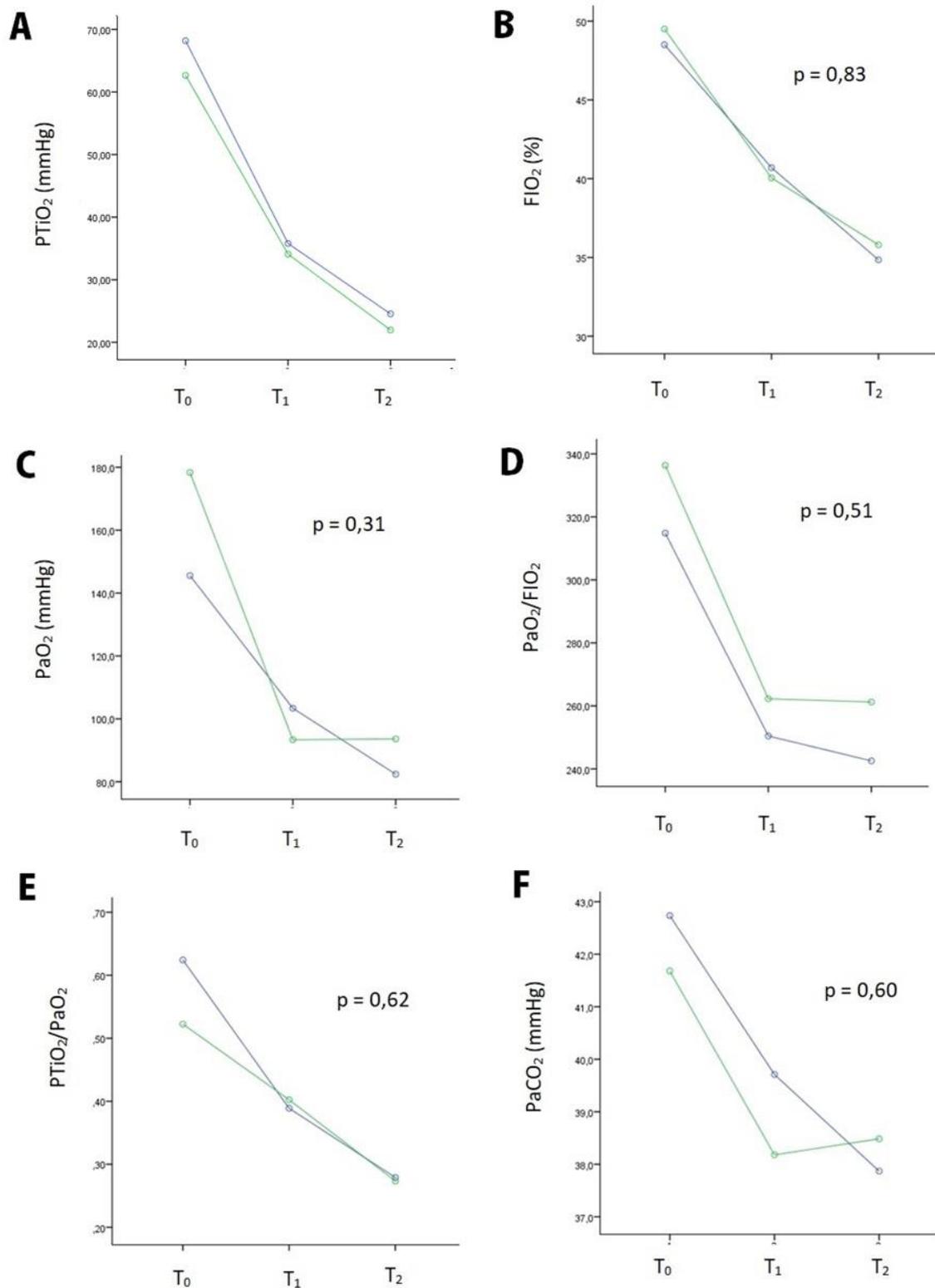
diferencias entre los valores de PCR en el 3er día postoperatorio entre grupos (199,6 (151-281,5) versus 204,4 (134,8-286,4)); $p = 0,77$ ).

**Tabla 15. Datos de PtiO<sub>2</sub>, parámetros sanguíneos y clínicos durante los tiempos del estudio**

Variable	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	Diferencias intragrupo P <sup>a</sup>	Diferencias entre grupos p <sup>b</sup>
<b>PtiO<sub>2</sub> (mmHg)</b>				<0,001	0,47
• Control	67,5 (53,6-79,5)	27 (18,5-52,3)	15,9 (7-28)		
• Embolización	72,9 (63,5-83,1)	35,5 (25,4-45)	23,1 (10,3-33,9)		
<b>PaO<sub>2</sub> (mmHg)</b>				<0,001	0,31
• Control	178,3 (±109,8)	84 (72-133,7)	83,8 (64,7-117)		
• Embolización	145,5 (±51,5)	90,6 (75,3-121,2)	76,6 (68,5-92,5)		
<b>Ratio PtiO<sub>2</sub>/PaO<sub>2</sub></b>				<0,001	0,62
• Control	0,52 (±0,33)	0,40 (±0,31)	0,27 (±0,28)		
• Embolización	0,62 (±0,37)	0,38 (±0,18)	0,27 (±0,14)		
<b>PaCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>				0,001	0,50
• Control	41,6 (±5)	37,9 (35,3-41,5)	36,7 (32,8-43,3)		
• Embolización	42,7 (±5,1)	40 (36,8-43,4)	37,3 (36,6-38,8)		
<b>FiO<sub>2</sub> (%)</b>				<0,001	0,83
• Control	50 (50-50)	40 (36-40)	32 (28-45)		
• Embolización	50 (50-50)	40 (32-50)	32 (28,5-40)		
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (mmHg)</b>				0,005	0,51
• Control	336,3 (±164,2)	250,5 (157,7-351)	261,2 (±107,2)		
• Embolización	314,8 (±102,6)	222,5 (186,5-288,2)	242,5 (±68,4)		
<b>Lc (mmol/L)</b>				<0,001	0,49
• Control	1,6 (1,1-2,3)	1 (0,7-1,1)	1 (0,8-1,1)		
• Embolización	1,8 (1,4-2,3)	1,3 (1-1,6)	1 (0,8-1,2)		
<b>pH</b>				<0,001	0,96
• Control	7,34 (±0,04)	7,24 (7,38-7,44)	7,42 (±0,03)		
• Embolización	7,36 (±0,05)	7,43 (7,40-7,45)	7,43 (±0,04)		
<b>EB (mmol/L)</b>				<0,001	0,58
• Control	-1,9 (±3,1)	1,1(-0,6-2,3)	1,2 (±2,8)		
• Embolización	-0,5 (±2,6)	1,95 (0,4-3,8)	1,9 (±1,6)		
<b>Hb (g/dL)</b>				0,003	0,79
• Control	11,7 (±1,2)	11,4 (±1,1)	10,9 (±0,9)		
• Embolización	11,9 (±1,4)	11,3 (±1,1)	11,1 (±1,4)		
<b>FC (lpm)</b>				0,60	0,83
• Control	83,2(±15,1)	81 (75,7-87,5)	82,7 (±13,1)		
• Embolización	83,6 (±14,8)	84 (76,5-89,5)	81 (±10,7)		
<b>TAM (mmHg)</b>				0,79	0,23
• Control	92,8 (±27)	82,9 (±10,9)	89,1 (±13,7)		
• Embolización	88,4 (±13,9)	91,9 (±12,7)	94,4 (±11,8)		

a Diferencias intragrupo tras el tratamiento usando ANOVA para medidas repetidas  
b Diferencias entre grupos tras el tratamiento derivado del test ANOVA (grupo x tiempo)

Figura 29. Valores de los parámetros en los diferentes tiempos del estudio y en función del grupo de tratamiento



### 4.3. Medidas de asociación

#### 4.3.1. Factores clínicos y dehiscencia

En el análisis univariable con la tasa de dehiscencia global (según la definición del ECCG) como variable dependiente, los antecedentes de enfermedad cardiovascular y/o respiratoria (RR: 3,44 IC 95% 1,46-8,09) fueron los factores asociados con la aparición de dehiscencia (Tabla 16).

**Tabla 16. Factores clínicos asociados a la dehiscencia anastomótica.**

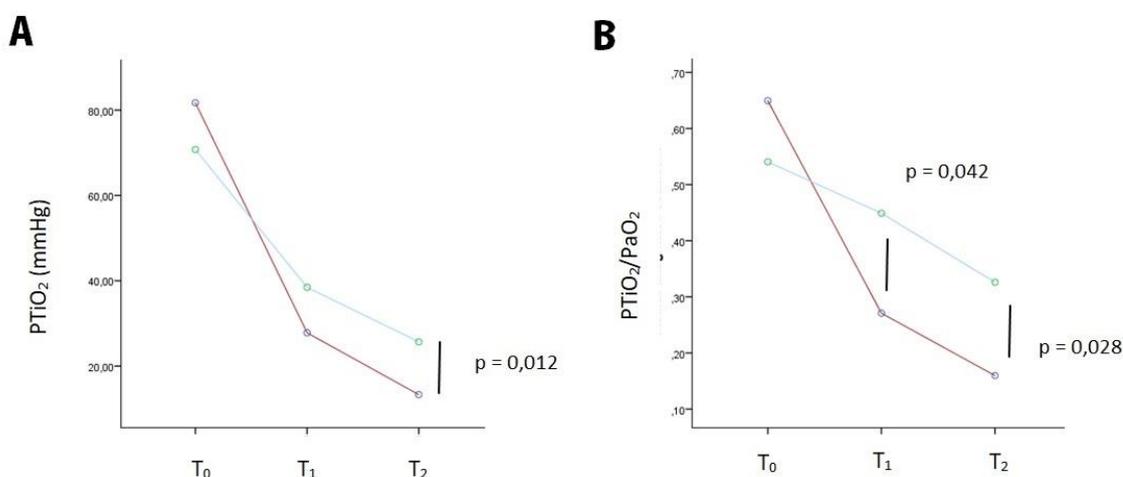
Variable	Análisis univariable		
	Dehiscencia (n=12)	No dehiscencia (n=28)	p
Sexo H:M	12:0	23:5	0,29
Edad	64 ( $\pm$ 8)	60 ( $\pm$ 9)	0,23
IMC	25,31 ( $\pm$ 5,1)	26,66 ( $\pm$ 6,4)	0,48
Hábitos			
- Tabaco	12 (100%)	23 (82,1%)	0,29
- Enolismo	2 (16,6%)	6 (21,4%)	1
- ExADVP	1 (8,4%)	1 (3,5%)	0,51
Comorbilidades			
- DM	2 (16,6%)	7 (25%)	0,69
- Enf cardiovascular	3 (25%)	2 (7,1%)	0,14
- Enf respiratoria	4 (41,6%)	2 (10,7%)	0,055
- Enf cardiorrespiratoria	7 (58,3%)	4 (14,2%)	0,008
- Hepatopatía	0 (0%)	4 (14,2%)	0,29
- H <sup>º</sup> trombosis	0 (0%)	3 (10,7%)	0,54
FRCV	7 (58,3%)	17 (60,7%)	0,88
ASA			0,47
- 1-2	3 (25%)	12 (42,8%)	
- 3-4	9 (75%)	16 (57,2%)	
Charlson	3 (1,25-4,75)	2,5 (1-4)	0,27
Albúmina preoperatoria	3,9 ( $\pm$ 0,5)	3,8 ( $\pm$ 0,4)	0,86
Localización			0,13
- Tercio medio	5 (41,6%)	5 (17,9%)	
- Tercio inf/UEG	7 (58,4%)	23 (82,1%)	
Histología			0,13
- Adenocarcinoma	7 (58,4%)	23 (82,1%)	
- Epidermoide	5 (41,6%)	5 (17,9%)	
Neoadyuvancia	12 (100%)	24 (85,7%)	0,29
Embolización	7 (58,4%)	13 (46,4%)	0,73
Embolización			1
- Completa	6 (85,7%)	12 (92,3%)	
- Incompleta	1 (14,3%)	1 (7,7%)	

Toroscopia	11 (91,6%)	28 (100%)	0,30
Linfadenectomía mediastínica			0,39
- Estándar	6 (50%)	18 (64,3%)	
- Extendida/total	6 (50%)	10 (35,7%)	
Laparoscopia	2 (16,6%)	14 (50%)	0,07
Abordaje			0,11
- Híbrido	9 (75%)	14 (50%)	
- Mínimamente invasivo	2 (16,6%)	14 (50%)	
Ganglios resecaados	19,1 ( $\pm 6,7$ )	22,8 ( $\pm 11,1$ )	0,29
Ganglios afectos	0,5 (0-5,5)	1 (0-2,7)	0,98
pT 3-4	4 (33,3%)	14 (50%)	0,49
pN +	6 (50%)	15 (53,4%)	1
CPO respiratorias	7 (58,4%)	8 (28,5 %)	0,075

#### 4.3.2. Presión tisular de oxígeno, factores analíticos y dehiscencia

En la tabla 17 se muestran los resultados del ANOVA de medidas repetidas para analizar la diferencia de medias entre los parámetros medidos en T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub> y T<sub>2</sub> y los pacientes que han presentado dehiscencia anastomótica. La PtiO<sub>2</sub> y el ratio PtiO<sub>2</sub>/PaO<sub>2</sub> presentaban diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Tras la comparación por pares se apreciaba una diferencia en la media de PtiO<sub>2</sub> a las 48h entre los pacientes que presentaban dehiscencia y los que no. El ratio PtiO<sub>2</sub>/PaO<sub>2</sub> a las 24 y a las 48h también era menor en los pacientes con dehiscencia (Figura 30).

Figura 30. A) Valores de PtiO<sub>2</sub> y B) del ratio PtiO<sub>2</sub>/PaO<sub>2</sub> en los diferentes tiempos del estudio y en función de la presencia de dehiscencia



Línea roja: pacientes con dehiscencia; Línea azul: pacientes sin dehiscencia

Tabla 17. PtiO<sub>2</sub> y parámetros analíticos asociados a la dehiscencia anastomótica

Variable	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	Diferencias intragrupo p <sup>a</sup>	Diferencias entre grupos p <sup>b</sup>
<b>PtiO<sub>2</sub></b> (mmHg)				<0,001	0,045
• Dehiscencia	81,7 (±38)	27,8 (±13)	13,3 (±12,9)		
• No dehiscencia	70,7 (±22,5)	38,4 (±20)	25,6 (±13,7)		
<b>PaO<sub>2</sub></b> (mmHg)				<0,001	0,54
• Dehiscencia	157,9 (±69)	112 (±43,4)	86,3 (±21,5)		
• No dehiscencia	163,6 (±93,8)	92,4 (±32,8)	88,7 (±32,1)		
<b>Ratio PtiO<sub>2</sub>/PaO<sub>2</sub></b>				<0,001	0,032
• Dehiscencia	0,64 (±0,47)	0,27 (±0,14)	0,15 (±0,14)		
• No dehiscencia	0,54 (±0,29)	0,44 (±0,27)	0,32 (±0,23)		
<b>PaCO<sub>2</sub></b> (mmHg)				0,001	0,19
• Dehiscencia	44,8 (±4,7)	41,8 (±4,3)	37,7 (±4,5)		
• No dehiscencia	41,1 (±4,7)	37,6 (±6,8)	38,3 (±5,5)		
<b>FiO<sub>2</sub></b> (%)				<0,001	0,28
• Dehiscencia	50 (±4,2)	44,5 (±5,8)	36,3 (±9,1)		
• No dehiscencia	48,5 (±4,4)	38,5 (±9,4)	34,8 (±11,5)		
<b>PaFi</b> (mmHg)				0,005	0,79
• Dehiscencia	339,4 (±135,2)	251 (±73,7)	243,2 (±83,1)		
• No dehiscencia	319,6 (±137,8)	258,6 (±120)	255,6 (±93)		
<b>Lc</b> (mmol/L)				<0,001	0,51
• Dehiscencia	1,8 (±0,8)	1,2 (±0,4)	1 (±0,4)		
• No dehiscencia	2,2 (±1,7)	1 (±0,2)	1,1 (±0,3)		
<b>pH</b>				<0,001	0,17
• Dehiscencia	7,32 (±0,05)	7,41 (±0,03)	7,42 (±0,03)		
• No dehiscencia	7,37 (±0,03)	7,42 (±0,04)	7,43 (±0,04)		
<b>EB</b> (mmol/L)				<0,001	0,81
• Dehiscencia	-2 (±3,1)	2,2 (±1,2)	1,4 (±3,1)		
• No dehiscencia	-0,9 (±2,7)	0,3 (±3,9)	1,6 (±1,9)		
<b>Hb</b> (g/dL)				0,001	0,39
• Dehiscencia	11,9 (±1,5)	11,8 (±0,8)	11,1 (±1,1)		
• No dehiscencia	11,7 (±1,2)	11,2 (±1,1)	10,9 (±1,2)		

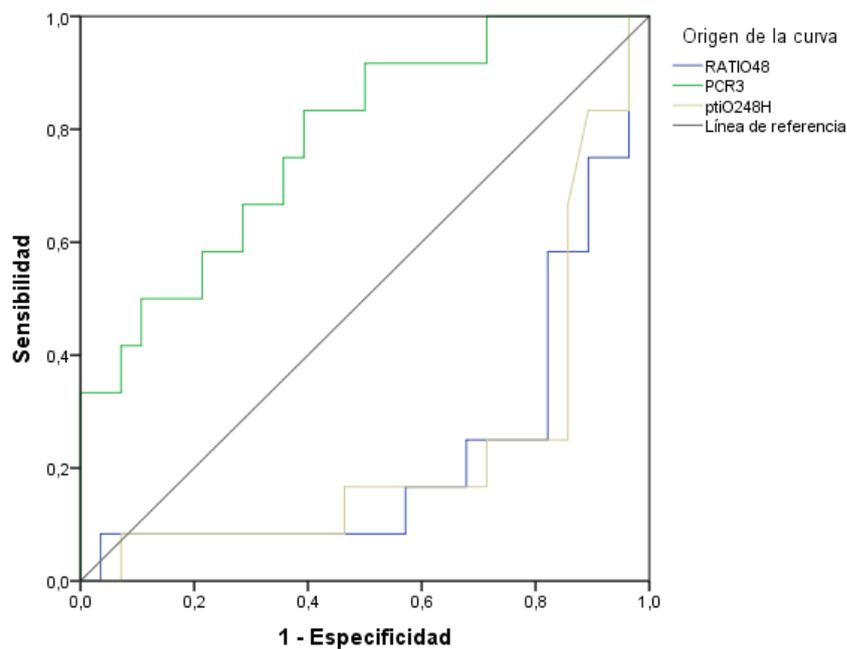
*a* Diferencias intragrupo tras el tratamiento usando ANOVA para medidas repetidas  
*b* Diferencias entre grupos tras el tratamiento derivado del test ANOVA (grupo x tiempo)

Los valores de PCR en el 1er día postoperatorio no tenían relación con la dehiscencia (87,1 (72,7-110,5) versus 78 (52,9-124,7); p = 0,59). Sin embargo, la PCR al tercer día fue un factor asociado con la aparición de dehiscencia (266,4 (203,9-363) versus 168,6 (100,3-244,5); p = 0,05).

#### 4.3.2.1. Análisis ROC

La PCR obtenida al tercer día postoperatorio presenta un área bajo la curva (ABC) de 0,78 (IC 95%: 0,63-0,93);  $p = 0,006$ . El punto de corte de PCR de 195 mg/L presentaba una sensibilidad del 83,3% y una especificidad del 60,7%, con un valor predictivo negativo (VPN) del 88,2%. El valor de  $PtiO_2$  a las 48h ( $T_2$ ) de la cirugía describía un ABC de 0,77 (IC 95%: 0,59-0,93);  $p = 0,008$  y el ratio  $PtiO_2/PaO_2$  a las 48h ( $T_2$ ) un ABC de 0,78 (IC 95%: 0,60-0,95);  $p = 0,007$  (Figura 31). La sensibilidad, especificidad, VPN y valor predictivo positivo (VPP) para el punto de corte de  $PtiO_2 \leq 20$  a las 48h postoperatorias y de ratio  $PtiO_2/PaO_2 \leq 0,22$  son descritos en la tabla 18. Sin embargo, el ratio  $PtiO_2/PaO_2$  a las 24h ( $T_1$ ) describía un ABC de 0,69 (IC 95%: 0,10-0,49);  $p = 0,06$ .

Figura 31. Curvas ROC para los biomarcadores: PCR-3er día postoperatorio,  $PtiO_2$  ( $T_2$ ) y ratio  $PtiO_2/PaO_2$  ( $T_2$ )



**Tabla 18. Sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo de los puntos de corte de los biomarcadores: PCR-3er día postoperatorio, PtiO<sub>2</sub> (T<sub>2</sub>) y ratio PtiO<sub>2</sub>/PaO<sub>2</sub> (T<sub>2</sub>) para el diagnóstico de DAE**

Variable	S	E	VPP	VPN
PCR ≥195 mg/L	83,3%	53,5%	43,5%	88,2%
PtiO <sub>2</sub> ≤ 20	83,3%	60,7%	47,6%	89,4%
PtiO <sub>2</sub> /PaO <sub>2</sub> ≤ 0,22	75%	67,8%	50%	86,3%

#### 4.3.3. Modelo multivariable

Los antecedentes de enfermedad cardiorrespiratoria, la PCR al tercer día postoperatorio y la presión tisular de oxígeno a las 48h fueron confirmados como predictores independientes de dehiscencia en el modelo multivariable (Tabla 19).

**Tabla 19. Regresión logística binaria de los factores asociados a la dehiscencia anastomótica**

Variable	OR	IC 95%	p
Enf cardiorrespiratoria	5,67	2,01-21,87	0,049
Laparoscopia	0,04	0,01-2,1	0,11
Complicaciones respiratorias	1,3	0,1-15,5	0,82
PtiO <sub>2</sub> ≤ 20 (T <sub>2</sub> )	1,07	1,02-1,15	0,045
Ratio PtiO <sub>2</sub> /paO <sub>2</sub> ≤ 0,22 (T <sub>2</sub> )	2,76	0,9-84,7	0,054
PCR 3er día PO ≥195 mg/L	1,96	1,94-1,98	0,033

*PO: postoperatorio*

*Efecto del precondicionamiento de la plastia gástrica sobre la oxigenación y dehiscencia anastomótica en el cáncer de esófago. Estudio prospectivo randomizado.*

# Discusión

*Efecto del precondicionamiento de la plastia gástrica sobre la oxigenación y dehiscencia anastomótica en el cáncer de esófago. Estudio prospectivo randomizado.*

## 5.1. Características generales de la muestra

### 5.1.1. Características demográficas y clínicas

Las características demográficas de los pacientes fueron similares a las descritas por otras series europeas (157–159). Los pacientes tenían una edad media de 61 años y la mayoría eran varones (87,5%) con antecedentes de tabaquismo (87,5%). En general, eran pacientes con comorbilidades, destacando la enfermedad respiratoria y cardiovascular. Los pacientes con un ASA>2 constituían el 62,5% de la muestra. La serie irlandesa describe antecedentes de enfermedad respiratoria en el 19% de los casos, de enfermedad cardiovascular en el 16% y un 22,9% de los pacientes sufrían obesidad (159), porcentajes similares a nuestros resultados, con tasas del 17,5%, 12,5% y 22,5%, respectivamente. Destaca en nuestro trabajo el porcentaje de pacientes diabéticos en comparación con otras series, con un 22,5% de pacientes diabéticos frente a un 8,9-17,6% en otras series (141-143).

En cuanto a las características de la enfermedad, la mayoría fueron adenocarcinomas localizados a nivel de esófago distal y UEG (75%) y el 90% de los pacientes recibieron tratamiento neoadyuvante. El registro nacional de Países Bajos (157) describe porcentajes similares, con una tasa de ADC a nivel de esófago distal y UEG del 76,2% y neoadyuvancia en el 92,5% de los casos. Mientras, en series asiáticas (160,161), el porcentaje de CCE es mayor que el de ADC y la localización en el tercio medio esofágico es más frecuente. Destaca también en estas series el porcentaje de pacientes que recibían neoadyuvancia, entorno al 30%, con un mayor porcentaje de estadios clínicos precoces debido a la implementación de programas de cribado.

En cuanto al tipo de neoadyuvancia, la QT-RT se empleó en un 30,6% de los pacientes y la QT en 69,4% siendo el esquema FLOT empleado en el 36,1% de los pacientes que recibieron QT. En el ADC tanto la QT-RT neoadyuvante como la QT perioperatoria son dos opciones válidas de tratamiento. Por ello, comparando series europeas, los resultados son variables. Con tasas de QT-RT del 46% o del 88% y de QT del 30% o del 5% (162).

La escala de Ryan se empezó a utilizar en 2005 para evaluar la regresión tumoral tras neoadyuvancia en el cáncer de recto (163). Se ha estudiado el valor de esta escala en el cáncer

de esófago demostrando su potencial para predecir el riesgo de recurrencia sistémica y linfática así como la supervivencia global y libre de enfermedad (154). En nuestros pacientes, el 47,3% de los pacientes fueron respondedores a la terapia preoperatoria con respuestas grado 0, 1 y 2 del 16,7%, 30,6% y 25%, respectivamente. Las respuestas patológicas completas (grado 0) asociadas a la QT-RT descritas son del 26-41%, en nuestro trabajo fue del 36,3% y se distribuyeron por igual entre ADC y CCE. Aunque el ensayo CROSS (21) sí relacionaba un mayor número de respuestas patológicas completas con el CCE, otros estudios, como en este trabajo, no han demostrado estas diferencias (164,165). La tasa de respuesta patológica completa con FLOT se ha descrito entre el 11 y el 16% (32,166); sin embargo, en nuestro trabajo fue del 7,7%. Para el cáncer de esófago se han descrito mayores tasas de RPC con QT-RT que con QT (167,168), tendencia similar a la descrita en el presente estudio.

En el caso de los ADC, los pacientes que presentaban buena respuesta a la neoadyuvancia (grados 0 y 1) el 66,6% presentaban también “*downstaging*” y entre los CCE, el 87,5%. Porcentajes similares a los descritos por Kamarajah et al. (169).

### **5.1.2. Embolización y técnica quirúrgica**

En la mayoría de los pacientes sometidos a embolización arterial preoperatoria se lograba la embolización de la arteria gástrica izquierda, esplénica y gástrica derecha (90%) como describe Akiyama (133). En 2 casos, por dificultades anatómicas no se pudo cateterizar la arteria gástrica derecha. Otros estudios describen la embolización completa en el 83% de los casos (136,140). No existe suficiente evidencia para poder definir el efecto de la embolización de las 3 arterias frente a no embolizar la arteria gástrica derecha. En nuestro trabajo, considerando los pacientes sin embolización completa como no embolizados, tampoco existían diferencias en la tasa de DAE.

Mediante el procedimiento laparoscópico, únicamente se liga la arteria gástrica izquierda o se asocia la sección de los vasos cortos. No hay estudios que comparen ambas técnicas de acondicionamiento gástrico. Sin embargo, en un reciente metanálisis la tasa de DAE era

menor de forma significativa en los pacientes sometidos a EAP y no existían diferencias al englobar ambas técnicas (170).

La tasa de complicaciones relacionada con la EAP se encuentra entre 13-20% (137,138,140). Isomura et al. (135) describen dolor abdominal leve en 29 pacientes de 37 en los que se realizó la EAP. Una de las complicaciones descrita más frecuente, hasta un 40%, es el infarto esplénico parcial afectando a un 20-30% del parénquima esplénico y sin requerir terapias adicionales. En algunas series se han descrito complicaciones como colecistitis o hepatitis por una obstrucción parcial de las arterias cística o hepática, bien por la migración de coils o de cianoacrilato empleados en la embolización; o pancreatitis en proximidad a la zona de embolización en la arteria esplénica (134,135). También pueden producirse complicaciones a nivel de la arteria femoral como hemorragia, hematomas o pseudoaneurismas. La tasa de complicaciones en el presente trabajo post-embolización fue del 10%, un paciente presentó un hematoma en la zona de punción a nivel inguinal y otro paciente fiebre inmediatamente después del procedimiento con desaparición a las 24 horas. No se ha podido evaluar la incidencia de infarto esplénico ya que, a diferencia de otros estudios (136), no se han realizado pruebas de imagen de rutina tras la EAP. Ningún paciente ha presentado dolor abdominal tras el procedimiento y en caso de infartos esplénicos parciales no han resultado clínicamente sintomáticos.

Los trabajos que estudian el fenómeno de retardo avalan un período de entre 2-3 semanas para que este se produzca, este es el motivo por el que se consideraron 3 semanas aproximadamente en el presente estudio entre la EAP y la cirugía. Este intervalo se ha cumplido siendo el tiempo medio entre la embolización y la cirugía de 20 ( $\pm 3$ ) días. Para ello, ha sido necesaria la coordinación de los equipos de radiología intervencionista y la programación quirúrgica así como las fechas de fin de tratamiento preoperatorio. En un reciente metaanálisis, la tasa de DAE se redujo en los estudios con intervalos de  $\geq 14$  días entre el acondicionamiento isquémico y la cirugía, pero no en aquellos con intervalos de  $< 14$  días (171).

Los pacientes incluidos en el estudio presentaban tumores de esófago o UEG tipo I y II de Siewert candidatos a esofagectomía McKeown. Es decir, se excluían los candidatos a otros

tratamientos ya fueran endoscópicos u otras técnicas quirúrgicas. Existe controversia sobre el tratamiento mediante esofagectomía o gastrectomía de los tumores de la UEG. Sin embargo, la última edición de la clasificación TNM considera estos tumores como tumores esofágicos (13). Cuando la mayor parte del tumor se localiza en el esófago distal, medio (distal a la carina) o a nivel de la UEG, se puede considerar realizar la técnica de Ivor-Lewis (172). En nuestro centro no se emplea en casos de tumores en 1/3 medio esofágico. Sólo en tumores de UEG con poca extensión a esófago y sin afectación ganglionar mediastínica para asegurar márgenes adecuados.

Se incluyeron únicamente pacientes que fueran a ser sometidos a esofagectomía McKeown ya que la tasa de DAE cervical es mayor que a nivel intratorácico (173,174) y el manejo también suele diferir entre ambas. Todo ello con el fin de homogeneizar la muestra y conocer el potencial beneficio de la EAP en la técnica con mayor riesgo de DAE tras esofagectomía. Se incluyeron pacientes con anastomosis manual ya que los últimos estudios no encuentran diferencias en las tasas de DAE entre la técnica manual y mecánica (60,175). Incluso el modelo de predicción de la mortalidad a 90 días tras esofagectomía del International Esodata Study Group (IESG) no tiene en cuenta entre las variables el tipo de anastomosis, si la localización cervical o torácica pero no la técnica manual o mecánica (176).

Entre los criterios de exclusión consideramos la arterioesclerosis del tronco celíaco ya que se ha relacionado con mayores tasas de DAE (177,178). Los pacientes no operables por enfermedad cardiopulmonar grave también fueron descartados para tratamiento quirúrgico. Los pacientes con antecedentes cardiovasculares o respiratorios eran valorados por su cardiólogo/neumólogo y por anestesia realizándose ecocardiografía, prueba de esfuerzo y/o espirometría como recomiendan las guías clínicas (179). Para valorar el estado funcional del paciente empleamos el test de Karnofsky > 50% ya que un Karnofsky de 50 o inferior está relacionado con una elevada mortalidad durante los 6 meses siguientes (180).

No existen unos estándares de calidad para la esofagectomía; sin embargo, la resección R0 y el número de ganglios resecaos  $\geq 15$  se ha relacionado con el pronóstico de los pacientes. Samson et al. consideran como criterios de calidad estas dos variables y al analizar una base de datos nacional describen una tasa de resección R0 para el cáncer de esófago localmente

avanzado de 91,8% y una obtención  $\geq 15$  ganglios en el 40,8% de los casos (181). Nuestros resultados describen una tasa de resección R0 del 95% y se obtienen 15 ganglios o más en el 85% de los pacientes.

### 5.1.3. Morbimortalidad postoperatoria

El Esophageal Complications Consensus Group (ECCG) se formó en 2011 e incluye a 21 cirujanos dedicados a la cirugía esofágica en centros de gran volumen que representan a 14 países. En 2015 este grupo publicó un consenso internacional para la estandarización de la recopilación de datos de las complicaciones asociadas con la esofagectomía (59). Antes de esta publicación para unificar las definiciones de las CPO tras esofagectomía, las tasas descritas de CPO eran muy variables, entre un 17 y un 74% (182,183).

En 2017 describen los resultados postoperatorios tras esofagectomía aplicando los criterios estandarizados previamente publicados. En un período de aproximadamente 2 años recogen los resultados de 2.704 esofagectomías y reportan una tasa de CPO del 59% siendo un 17,2% complicaciones graves con Clavien-Dindo  $\geq$  IIIb y una mortalidad postoperatoria del 2,4% a los 30 días (184). En nuestro trabajo, la tasa de CPO fue similar, del 55%, la tasa de CPO con Dindo-Clavien  $\geq$  IIIb del 20% y la mortalidad postoperatoria del 2,5%. Nuestra tasa de CPO graves es mayor pero hay que destacar que en su trabajo incluyen pacientes también con patología benigna y sólo un 38,5% de los pacientes presentaban un ASA  $> 2$  en comparación con el 62,5% descrito en nuestro grupo.

Una de las complicaciones más frecuentes que describieron fue la neumonía (14,6%); sin embargo, nuestra tasa de neumonía postoperatoria fue del 7,5%. En este aspecto es probable que haya influido el abordaje toracoscópico. En el trabajo del ECCG el abordaje toracoscópico se empleó sólo en el 59,8% de los casos. La toracoscopia en comparación con la toracotomía reduce la incidencia de neumonía postoperatoria (185). Además, hay trabajos en los que la toracoscopia en prono para la esofagectomía demuestra reducir las complicaciones respiratorias postoperatorias (186). De hecho, en el último trabajo publicado por el ECCG, la

tasa de neumonía descrita es menor (12,8%) con una mayor proporción de pacientes sometidos a esofaguectomía mínimamente invasiva (75).

Los pacientes sometidos a esofaguectomía suelen asociar varias complicaciones en el postoperatorio, hasta en un 56,7% de los casos (169). Por ello, decidimos emplear el CCI como escala para las CPO. A diferencia de la clasificación de Clavien-Dindo, permite tener en cuenta todas las complicaciones que ha tenido el paciente y la gravedad de las mismas. En el presente trabajo de los 13 pacientes considerados como leves por la clasificación de Clavien-Dindo, 4 presentaron una puntuación del CCI  $\geq 33,7$  y fueron considerados como graves. El CCI presentaba una correlación positiva y significativa con la estancia en reanimación y con la estancia total hospitalaria. Asociación que también describen Kim et al. (187), incluso recientemente se ha estudiado el CCI como factor predictor de supervivencia global en los pacientes sometidos a esofaguectomía por cáncer de esófago (188).

En cuanto a la tasa de DAE, el ECCG reporta un porcentaje de DAE del 11%. El grupo Dutch Upper GI Cancer Audit (DUCA) describe un 19% de DAE. Datos que contrastan con nuestra tasa, 30%. Sin embargo, en ambos estudios, las tasas de anastomosis intratorácica fueron del 61 y 54%, respectivamente (162). Gooszen et al. (55) comparan la tasa de DAE entre las anastomosis intratorácicas y cervicales en un estudio que incluye 3.348 pacientes y tras realizar un emparejamiento por índice de propensión obtiene dos grupos de 654 pacientes cada uno. Las tasas de DAE fueron del 17% para las anastomosis de localización intratorácica y del 21,9% para las cervicales ( $p = 0,025$ ). En 2021 se publicaron los resultados de un ensayo clínico llevado a cabo en Países Bajos por 9 centros de alto volumen, y que tenía como objetivo comparar las anastomosis intratorácicas y cervicales. Los resultados describen una tasa de DAE del 12,3% y del 34,1%, respectivamente ( $p < 0,001$ ) únicamente considerando las DAE grado II y grado III definidas por el ECCG (189). Otro estudio alemán comparando ambos tipos de anastomosis también evidenciaba diferencias estadísticamente significativas con tasas de DAE cervical del 31% (190). También en una serie retrospectiva asiática, las tasas de DAE cervical descritas son del 30%, mayores que las intratorácicas (30% vs 9,4%,  $p = 0,032$ ) (191).

En otro ensayo clínico comparando la anastomosis cervical termino-terminal y latero-lateral, las tasas de DAE fueron del 22 y del 41%, respectivamente considerando tanto las DAE clínicas como radiológicas (192). Este es un aspecto importante en los trabajos publicados, la definición de DAE, que en muchos trabajos no aparece o no ha sido uniforme hasta la publicación en 2015 del ECCG (193).

Las DAE grado I están definidas por la ausencia de cambios en el tratamiento, incluyendo modificaciones dietéticas. Este aspecto puede ser muy variable en los diferentes centros dependiendo de los protocolos postoperatorios. Por ejemplo, Reynolds et al. describen 12 dehiscencias siendo 5 grado I, pero en su protocolo los pacientes eran nutridos a través de una yeyunostomía desde el día 1 (159). Los pacientes que requirieron tratamiento quirúrgico de la dehiscencia (DAE grado III) fueron un 3% y un 5,1% en las series del ECCG y del grupo DUCA (147), respectivamente. Cifras similares a las nuestras con un 2,5% de pacientes reintervenidos por DAE.

La necrosis de la plastia se ha descrito en los diferentes estudios entre el 1,6-21% (157,189,193,194). En nuestro trabajo la tasa fue del 5%, los dos pacientes que sufrieron esta complicación presentaban múltiples comorbilidades con índices de Charlson de 9 y 11, uno de ellos con una trombofilia por factor V de Leiden. El factor de riesgo que más se ha asociado a esta complicación es la presencia de comorbilidades (OR: 2,2; IC 95%: 1,1–4,3) (195).

La mortalidad a 30 días descrita en las series del ECCG y del grupo DUCA fue del 2,4% y del 1,7%, respectivamente (147). Tasas similares a la descrita en el presente estudio, 2,5%.

Por tanto, tras el análisis de los datos demográficos y clínicos se describe una muestra comparable a otras series europeas. Los datos relacionados con la técnica quirúrgica y la morbimortalidad postoperatoria son comparables a los resultados descritos por auditorias nacionales a nivel europeo.

## 5.2. Eficacia de la embolización arterial preoperatoria

Los resultados de este ensayo clínico indican que el acondicionamiento isquémico mediante EAP no influye en la tasa de DAE presentando una incidencia similar en el grupo control y en el experimental (35% versus 25%,  $p = 0,49$ ). Además, en el análisis multivariable la EAP no demostró una asociación significativa con la DAE cervical.

La evidencia actual en este campo es limitada, sólo cuatro trabajos realizan un análisis comparativo entre pacientes sometidos a EAP y un grupo control sin acondicionamiento isquémico de la plastia gástrica. El estudio de Akiyama et al. en 1998 describe una tendencia hacia la reducción de las DAE con el acondicionamiento mediante EAP con un 2% de DAE en el grupo experimental y un 8% en el grupo control sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas (134). El trabajo de Diana et al. en 2011 tampoco demuestra diferencias estadísticamente significativas y mantiene un menor número de DAE en el grupo sometido a EAP (21% vs 11%;  $p = 0,46$ ) (138). Sin embargo, la técnica de EAP empleada no incluye la embolización sistemática de la arteria gástrica derecha, únicamente se realizó en 1 caso y por eso este artículo no se ha tenido en cuenta para el cálculo del tamaño muestral. Eizaguirre et al. tampoco realizan la embolización de la arteria gástrica derecha. Sus resultados contrastan con todas las series publicadas, pues la tasa de DAE y de necrosis fueron más elevadas en el grupo sometido a EAP (DAE: 32,3% vs 43,7;  $p = 0,28$  y necrosis: 6,2 VS 1,9%) (139). Por último, Ghelfi et al. presentan diferencias estadísticamente significativas en la tasa de DAE entre grupos (46% vs 13%;  $p = 0,002$ ). Destaca la alta tasa de DAE en el grupo control, del 46%, pese a que un 71,8% eran anastomosis intratorácicas, los autores lo atribuyen a una mayor concentración de estadios avanzados en este grupo y a no ser un centro de alto volumen sino un hospital terciario (136). Además exponen que ningún paciente del grupo sometido a EAP requirió tratamiento quirúrgico (23,1% vs 0%;  $p < 0,01$ ) y que, por tanto, la EAP reduce las DAE graves.

Este aspecto también ha sido comentado en varias revisiones sistemáticas y metanálisis (196). Son 5 los metanálisis publicados sobre el acondicionamiento isquémico de la plastia gástrica. Zhuo et al. en 2020 incluyendo 14 estudios describen un papel protector del

acondicionamiento isquémico mediante ambas técnicas, AIL y EAP, con menores tasas de DAE (OR 0,57; IC 95% 0,40-0,82;  $p = 0,002$ ) (197).

Heger et al. en 2016 establece que el acondicionamiento isquémico no logra reducir la tasa de DAE, pero parece que sí tendría un papel protector en las DAE grave (OR 0,20; IC 95% 0,08-0,53;  $p = 0,001$ ) (198). Del mismo modo, Michalinos et al. en 2020 incluyendo 15 estudios obtienen resultados a favor del acondicionamiento isquémico en la reducción de DAE (OR 0,73; IC 95% 0,53–1,0;  $p = 0,050$ ) y de la DAE grave que requería tratamiento quirúrgico (OR 0,27; IC 95% 0,14–0,50;  $p < 0,010$ ). En el subanálisis por tipo de acondicionamiento, no hay diferencias en las tasas de DAE en ninguno de los grupos, ni en el AIL ni en la EAP. En cuanto a la DAE grave únicamente existían diferencias en el grupo del AIL, no en el grupo de EAP (171). En referencia a la DAE grave, en el estudio de Heger et al. se incluían tanto las que eran tratadas endoscópicamente como quirúrgicamente (Clavien-Dindo  $\geq$ IIIa) y en el estudio de Michalinos et al. las tratadas quirúrgicamente (Clavien-Dindo  $\geq$ IIIb) incluyendo las isquemias de la plastia.

Jogiat et al. en 2022 en su metanálisis separan la DAE y la isquemia de la plastia. Incluyen 23 estudios y englobando las 2 técnicas de acondicionamiento, se identifica una reducción de la tasa de DAE (OR 0,67; IC 95% 0,46–0,97;  $p = 0,03$ ) pero no de isquemia de la plastia (OR 0,40; IC 95% 0,13–1,23;  $p = 0,11$ ). No realizan subanálisis por tipo de acondicionamiento (170).

Por tanto, en relación a estos 4 metanálisis parece que el acondicionamiento isquémico disminuye la tasa de DAE y las DAE grave pero no la isquemia de la plastia; sin embargo, concretamente en el subanálisis de la EAP no hay diferencias ni en tasa de DAE ni en su gravedad. Resultados en concordancia con los descritos en este trabajo. De hecho, nuestros resultados estiman diferencias estadísticamente significativas en la gravedad de la DAE cuando se emplea la clasificación de Schuchert et al, incluyendo las isquemias. Tanto empleando la clasificación de Clavien-Dindo ( $p = 0,029$ ) como el CCI ( $p = 0,011$ ). Esto se puede atribuir a que todas las isquemias, que suponen un Clavien-Dindo mayor, más complicaciones asociadas y por tanto mayor CCI, se produjeron en el grupo control.

De hecho, los resultados del metanálisis llevado a cabo por Kamarajah et al. en 2020 incluyendo 19 estudios, describen diferencias en el porcentaje de DAE y de isquemias de la

plastia con una menor proporción en el grupo sometido a EAP (199). Aunque en nuestro trabajo no se alcanzan diferencias estadísticamente significativas, no se produjeron isquemias en el grupo sometido a EAP.

De estos metanálisis, los que comparan tanto la morbilidad global como la mortalidad postoperatoria, no evidencian diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes sometidos a acondicionamiento isquémico y los que no. De forma similar a lo que ocurre en nuestra muestra.

### **5.3. Efecto de la embolización arterial preoperatoria en la vascularización de la plastia gástrica**

#### **5.3.1. Uso de la PtiO<sub>2</sub> como marcador de oxigenación tisular**

La medición de PtiO<sub>2</sub> mediante electrodo de Clark se ha empleado como parámetro de oxigenación tisular en diferentes trabajos. Sheridan et al. midieron la PtiO<sub>2</sub> intraoperatoria de diferentes órganos en pacientes que fueron sometidos a laparotomía. Establece las PtiO<sub>2</sub> del colon, intestino y estómago, siendo la media en el estómago de 46,3±15,4 mmHg. Destacan que pese a mantener una FiO<sub>2</sub> constante en todos los pacientes las mediciones de la PtiO<sub>2</sub> eran variables y que la PaO<sub>2</sub> se correlacionaba con la PtiO<sub>2</sub>. Por ello, describen el ratio PtiO<sub>2</sub>/PaO<sub>2</sub> como una medición más precisa de la perfusión tisular. Ratios bajos indicarían una hipoperfusión tisular y describen el ratio basal gástrico en 0,37 (106).

Schroder et al. en un estudio experimental en cerdos confirman los cambios en la microcirculación a nivel del fundus tras la confección de la plastia gástrica, con valores de PtiO<sub>2</sub> de 45,4 mmHg ± 8,9 previos a la gastroplastia y de 22,4 mmHg ± 12,5 (p = 0,0001) tras ella. Emplean microcatéteres tipo Licox® para la medición de la PtiO<sub>2</sub> y describen que es necesario esperar aproximadamente 45 minutos para la calibración de los electrodos. Realizan junto a la medición de la PtiO<sub>2</sub>, extracción de una gasometría arterial y registro de parámetros hemodinámicos como el gasto cardíaco. Los cambios microcirculatorios no se correlacionaron

con cambios en el gasto cardíaco, la resistencia vascular sistémica, niveles de hemoglobina ni lactato (200).

Los mismos autores en 2004 estudian los cambios en la microcirculación de la plastia gástrica durante las primeras 76 horas postoperatorias (201). En este trabajo incluyen 29 pacientes sometidos a esofaguectomía con anastomosis intratorácica y para la medición de la perfusión tisular emplearon una sonda nasogástrica de tonometría. Calculaban el gradiente intramucoso-arterial de  $p\text{CO}_2$  ( $\Delta p\text{CO}_2$ ) cuyo aumento está relacionado con la hipoperfusión. El  $\Delta p\text{CO}_2$  iba aumentando progresivamente desde después de la extubación hasta las 36h postoperatorias cuando se produjo una disminución continua. Concluyen que el deterioro más crítico de la microcirculación de la plastia gástrica en pacientes con un postoperatorio sin complicaciones se observó a las 24 h de su ingreso en la unidad de cuidados intensivos lo que relacionan con la extubación y el paso a ventilación espontánea. Cuatro días después de la desvascularización parcial, se mejora la microcirculación de la plastia gástrica y, por tanto, los requisitos para la cicatrización de la anastomosis. Paralelamente, en nuestro trabajo, se observó un descenso de los niveles de  $\text{PtiO}_2$  durante las primeras 48h postoperatorias que podría estar en relación con estos mismo cambios descritos por Schroder et al.

Cooper et al. en 8 pacientes sometidos a esofaguectomía con anastomosis cervical miden la  $\text{PtiO}_2$  en diferentes momentos durante la creación de la plastia gástrica, uno de ellos tras realizar la anastomosis esofagogástrica (202). La media de  $\text{PtiO}_2$  en ese momento de la intervención fue de 36 (24-48) mmHg que difiere de la obtenida en este ensayo clínico ( $65,3 \pm 15$  mmHg); sin embargo, la medición en ese trabajo se ha realizado en la serosa gástrica mientras que nosotros situábamos el catéter en mayor profundidad, próximo a la submucosa. De hecho, Jacobi et al. en su serie describen cifras más elevadas de  $\text{PtiO}_2$  que en otros trabajo por realizar las mediciones a nivel de la submucosa y son similares a las nuestras  $55,1 (\pm 10,4)$  mmHg (203).

Pues Jacobi et al. realizan una esofaguectomía con anastomosis cervical en 33 pacientes y mantienen el catéter para la medición de  $\text{PtiO}_2$  las primeras 48 horas postoperatorias. Realizan la medición a nivel del fundus de la plastia en la zona próxima a la anastomosis, del

mismo modo que describimos en nuestro trabajo. También describen un descenso de la PtiO<sub>2</sub> en las primeras 48 horas que es más agudo en las primeras 24 horas.

En un trabajo reciente aplicando la videomicroscopía para evaluar la microcirculación de la plastia gástrica intraoperatoriamente, observan una disminución de los vasos perfundidos que se acompaña de estasis sanguíneo con alta densidad de capilares y venas dilatadas en el área del fundus de la plastia (204). Este hallazgo podría explicar el aumento de los valores de la PtiO<sub>2</sub> intraoperatorios o en el postoperatorio inmediato, por congestión venosa de la plastia, que conforme mejora produce un descenso de los niveles de PtiO<sub>2</sub>.

Sin embargo, no hay estudios que hayan analizado el efecto del acondicionamiento isquémico mediante la medición de la PtiO<sub>2</sub>.

### **5.3.2. Resultados sobre el efecto del acondicionamiento en la perfusión tisular**

Tanto los estudios experimentales en animales como los estudios clínicos sugieren que el acondicionamiento isquémico del estómago previo a la esofagectomía puede mejorar la microcirculación a nivel proximal de la plastia gástrica (110,113,177,196,205). Es por ello que en este trabajo planteamos la medición en la plastia a nivel de la anastomosis cervical, en su extremo proximal.

Los estudios que han evaluado la perfusión tras acondicionamiento isquémico mediante EAP se han centrado en los hallazgos intraoperatorios. Los trabajos de Akiyama sugieren que en los pacientes sometidos a EAP, la disminución de la perfusión sanguínea de la plastia gástrica una vez confeccionada es menor que en los pacientes no sometidos a acondicionamiento (133,134). La media del flujo sanguíneo en el grupo sometido a EAP fue de 8ml/min/100gm y de 6,6ml/min/100gm en el grupo control y no detalla si las diferencias fueron significativas.

Isomura obtiene los mismos resultados. Sin embargo, cuando compara las medias del flujo tisular medido por flujometría láser Doppler una vez confeccionada la plastia gástrica, no hay

diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $8,7 \pm 4$  vs  $6,4 \pm 2,7$ ;  $p = 0,086$ ) (135).

Por tanto, que la EAP pueda contribuir a una mejor tolerancia a la redistribución del flujo sanguíneo tras la creación de la plastia gástrica posiblemente sea debido a un estómago que ya presenta un menor flujo sanguíneo debido al acondicionamiento, y no a que mejore o aumente la perfusión sanguínea. De hecho, en el estudio de Isomura, el flujo sanguíneo en el grupo embolizado antes de la creación de la plastia era de  $11,9 \pm 4,46$  ml/min/100g y en el grupo control de  $20,4 \pm 6,86$  ml/min/100g.

El único ensayo clínico que tiene como objetivo conocer las diferencias en la perfusión de la plastia gástrica entre pacientes sometidos a acondicionamiento isquémico y los que no es el LOGIC trial (121). Incluye 16 pacientes a los que se les realizaba una laparoscopia exploradora 2 semanas antes de la esofagectomía. En esa intervención se realizaba la primera medición de la perfusión gástrica mediante flujómetro de láser Doppler y aleatoriamente, a 8 pacientes se les realizó la ligadura de la arteria gástrica izquierda en ese momento y a 8 no se añadía ningún procedimiento más. A las 2 semanas se realizaba una esofagectomía tipo McKeown mínimamente invasiva y se realizaba la medición de la perfusión gástrica en 4 momentos más, uno de ellos cuando la plastia gástrica ya era ascendida a la región cervical. En esta última medición, los valores del coeficiente de perfusión en el grupo experimental y en el grupo control fueron similares ( $38,3 \pm 12$  vs  $37,7 \pm 16,8$ ;  $p = 0,79$ ). Los autores concluyen que el AIL mediante la ligadura de los vasos gástricos izquierdos no mejora la perfusión final de la plastia gástrica.

El mecanismo por el que el acondicionamiento isquémico puede mejorar la perfusión de la plastia gástrica es desconocido. Se han planteado entre las hipótesis que sea una respuesta a la isquemia e hipoxia tisular causando la vasodilatación de los vasos existentes como resultado de la producción de óxido nítrico o que surja una neovascularización en el tejido isquémico, con posible cierre de shunts arteriovenosos (206). Aunque hasta ahora los estudios se han centrado en evaluar la microcirculación a través de cuantificar el flujo sanguíneo de la plastia gástrica, planteamos la medición de la  $Pt_iO_2$  como una alternativa que ayudara a entender el mecanismo subyacente al acondicionamiento isquémico.

Nuestros resultados describen presiones tisulares de oxígeno superiores en el grupo sometido a EAP en T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub> y T<sub>2</sub> pero sin diferencias estadísticamente significativas con el grupo control. Por tanto, el acondicionamiento isquémico mediante EAP no logra una mejor oxigenación tisular utilizando como parámetro la PtiO<sub>2</sub>.

## **5.4. Relación entre la oxigenación tisular y la dehiscencia**

### **5.4.1. Uso de la PtiO<sub>2</sub> como predictor de dehiscencia**

El papel de la PtiO<sub>2</sub> como predictor de la dehiscencia se ha estudiado en el colon en estudios experimentales en animales. Shandall et al. indican que las anastomosis realizadas con una PtiO<sub>2</sub> perianastomótica por encima de 55 mmHg cicatrizaron bien, y que por encima de 40 mmHg sólo hubo dehiscencias menores. Sin embargo, por debajo de un "nivel crítico" de 25 mmHg, todas las anastomosis desarrollaron fugas importantes. Describen que esto puede deberse a que el metabolismo energético en las heridas se ve afectado por debajo de 20 mmHg y la proliferación de fibroblastos se detiene por debajo de 25 mmHg (107). Sheridan et al. en 50 pacientes sometidos a resección del colon y anastomosis miden la PtiO<sub>2</sub> intraoperatoria y relacionan los niveles perianastomóticos de PtiO<sub>2</sub> con la dehiscencia. Las dehiscencias tuvieron lugar en pacientes con mediciones de PtiO<sub>2</sub> ≤ 20 mmHg (207).

La sonda de medición de la PtiO<sub>2</sub> que nosotros empleamos en este trabajo ha sido ya utilizada en otros estudios que tratan de relacionar la oxigenación tisular con la dehiscencia tras esofagectomía. Jacobi et al. en una serie de 33 pacientes con anastomosis cervical comprueban que la viabilidad de la plastia se produce con PtiO<sub>2</sub> ≥ 25,8 mmHg. Además, en este trabajo los pacientes que sufrían dehiscencia presentaban valores de PtiO<sub>2</sub> más elevados que los pacientes que cicatrizaban correctamente y que los que sufrían estenosis de la anastomosis a las 36, 48 y 60 horas postoperatorias. El ratio PtiO<sub>2</sub>/PaO<sub>2</sub> también se elevaba de forma significativa en estos pacientes desde las 24 a las 60 horas postoperatorias. Por tanto, concluyen que la DAE debe estar mediada por otros mecanismos y no por una mala

oxigenación tisular y que esos valores elevados de PtiO<sub>2</sub> serían una consecuencia de la DAE y no una causa (108).

Anegg et al. estudian también el papel de la microcirculación en la cicatrización de la anastomosis esofagogástrica cervical tras esofaguectomía. Para ello utilizan nuestro mismo tipo de sonda en la región cervical fijada a la piel para registros posteriores en UCI. Incluyen 29 pacientes con patología maligna y benigna sometidos a esofaguectomía con reconstrucción mediante gastroplastia vía retroesternal o transtorácica. Destaca de este trabajo que la media de la PtiO<sub>2</sub> sigue una evolución similar a la de nuestros pacientes, con valores más altos en el intraoperatorio y que descienden progresivamente. Ellos no realizan un registro a las 24 y 48 horas, sino que el registro lo realizan al producirse un paso más en el destete respiratorio. Al comparar las vías de ascenso de la plastia describen una mayor PtiO<sub>2</sub> y un menor número de DAE al emplear la vía transtorácica en comparación con la vía retroesternal. Deducen pues que la oxigenación tisular influye en la DAE. Sin embargo, cuando comparan la PtiO<sub>2</sub> entre los pacientes que sufren DAE cervical y los que no, no encuentran diferencias estadísticamente significativas. Este análisis lo realizan en cada subgrupo según la vía de ascenso de la plastia, no en el conjunto de todos los pacientes con y sin DAE y no en intervalos de tiempo como en nuestro análisis (208).

#### 5.4.2. Oxigenación tisular y dehiscencia tras esofaguectomía

A continuación comentaremos los estudios que valoran la oxigenación tisular con métodos diferentes a la PtiO<sub>2</sub> y su relación con la dehiscencia tras esofaguectomía.

Ikeda et al. en una cohorte de 43 pacientes evaluaron el efecto del flujo sanguíneo tisular sobre la incidencia de DAE después de la esofaguectomía con reconstrucción con plastia gástrica y anastomosis cervical. Obtuvieron que el flujo sanguíneo medido intraoperatoriamente mediante flujometría láser Doppler en pacientes con DAE fue significativamente menor ( $9,1 \pm 2,0$  ml/min/100 g) en comparación con pacientes sin DAE ( $13,7 \pm 2,9$  ml/min/100 g) ( $P < 0,01$ ) (209).

Sin embargo, Adusumilli et al. realizaron un ensayo clínico con el objetivo de demostrar que una menor oxigenación tisular intraoperatoria estaría relacionada con la presencia de complicaciones de la anastomosis tras esofagectomía tipo Ivor-Lewis. Para ello utilizaron el dispositivo WiPOX (Wireless Pulse Oximetry), un oxímetro que permite conocer la SatO<sub>2</sub> de la mucosa de la plastia gástrica intraoperatoriamente. Incluyen 114 pacientes y no encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los valores de SatO<sub>2</sub> intraoperatorios y la DAE (210). Nuestros valores de PtiO<sub>2</sub> intraoperatorios tampoco se relacionaron con la DAE.

Miyazaki et al. utilizando la flujometría Doppler compararon el flujo sanguíneo de la plastia gástrica en 44 pacientes sometidos a esofagectomía. Realizaron mediciones intraoperatorias y hasta el tercer día postoperatorio. El flujo sanguíneo postoperatorio fue significativamente menor al tercer día postoperatorio en los pacientes con DAE (211). En nuestro trabajo ocurría de forma similar que los pacientes que desarrollaban una DAE cervical presentaban valores más bajos de PtiO<sub>2</sub> a las 48h postoperatorias.

Estudios empleando la fluorescencia con verde de indocianina han demostrado una influencia de la microcirculación de la plastia gástrica en la DAE. Tanto los estudios que emplean un parámetro subjetivo como es seleccionar el nivel para realizar la anastomosis empleando la fluorescencia (212,213), como los estudios que emplean un parámetro objetivo como la velocidad de perfusión, han demostrado la relación entre la perfusión tisular y la DAE. En un estudio prospectivo no aleatorizado que incluía 100 pacientes, en el análisis multivariante la velocidad de perfusión del verde de indocianina y la PAM intraoperatoria eran factores independientes relacionados con la DAE. En ese estudio, todos los pacientes sin DAE había tenido un PAM > 80 mmHg (82.85 ± 1.35 mmHg) intraoperatoria (214). En nuestro trabajo, los valores de PAM no mostraron diferencias entre los pacientes que sufrían DAE cervical y los que no.

La medición del pH gástrico intramucoso también se ha empleado para estudiar la microcirculación y su influencia sobre la DAE. Un pH intramucoso bajo describe un metabolismo anaerobio en el tejido por una perfusión tisular alterada. Se ha relacionado un pH intramucoso bajo en el primer día postoperatorio con la DAE tras esofagectomía (102). También realizando una gasometría venosa obtenida de las venas del fundus de la plastia

gástrica en el momento previo a la anastomosis gastroesofágica cervical, se ha evidenciado que niveles bajos de pH se relacionan con la DAE (215).

## 5.5. Otros factores relacionados con la dehiscencia

Nuestros resultados demuestran que los pacientes con comorbilidades cardiorrespiratorias tienen un riesgo aumentado de DAE cervical (RR: 3,44 IC 95% 1,46-8,09). Un estudio multicéntrico a nivel europeo que incluye 1.590 pacientes relaciona la presencia de estas comorbilidades con la aparición de complicaciones postoperatorias tras esofagectomía, entre ellas la dehiscencia (RR: 1,83 IC 95% 1,11-3,04) (216).

En pacientes con estas comorbilidades se ha planteado realizar una esofagectomía tipo Ivor-Lewis en 2 etapas separando el tiempo abdominal y el torácico en dos procedimientos quirúrgicos diferentes. La hipótesis es similar a la del acondicionamiento isquémico, mejorar la microcirculación de la plastia gástrica e intentar reducir las complicaciones postoperatorias. Bartella et al. describen en su serie retrospectiva 34 intervenciones en 2 tiempos. Las indicaciones fueron las comorbilidades cardiorrespiratorias, la aterosclerosis, el hallazgo intraoperatorio de hígado cirrótico y la indicación más frecuente fue la estenosis del tronco celíaco (217). Las tasas de DAE intratorácica en este trabajo no fueron menores en el grupo sometido a la esofagectomía en 2 etapas pero plantean un estudio prospectivo para evaluar el efecto de este tipo de esofagectomía sobre la dehiscencia.

La estenosis del tronco celíaco ha sido un factor ampliamente relacionado con el riesgo de DAE. Por ello, no se incluyeron pacientes con este hallazgo en el ensayo, para evitar sesgos de selección. De hecho, se encuentra en fase de reclutamiento un ensayo clínico que pretende evaluar el papel del acondicionamiento isquémico de la plastia gástrica solo en los pacientes con calcificaciones de la aorta torácica o con estenosis del tronco celíaco (218).

El tratamiento con QT-RT preoperatorio se ha asociado a una mayor tasa de DAE tras esofagectomía; sin embargo, no hubo una relación significativa entre los pacientes sometidos a este tipo de tratamiento y la DAE en los resultados obtenidos en este estudio. Del

mismo modo, Kamarajah et al. tampoco relacionan las terapias neoadyuvantes con el riesgo de DAE (219).

El valor de PCR al tercer día postoperatorio se ha estudiado ampliamente como factor predictor de dehiscencia anastomótica tras cirugía colorrectal (220). Un reciente metanálisis ha demostrado que el aumento de los niveles posoperatorios de PCR puede estar asociado con una dehiscencia anastomótica tras esofagectomía (221). En este trabajo, establecen el valor de PCR de 17,6 mg/dL el tercer día postoperatorio como punto de corte para sospechar DAE, cifra similar a la descrita en el presente estudio. Este aspecto tiene una trascendencia clínica relevante ya que en los pacientes con valores inferiores de PCR al tercer día postoperatorio podrían ser considerados para anticipar la alimentación oral, acelerar el alta hospitalaria y reducir costes.

## 5.6. Limitaciones del estudio

El cálculo del tamaño muestral se realizó en base a la evidencia actual sobre el papel de la embolización arterial sobre la dehiscencia anastomótica tras esofagectomía. Como se ha ido comentando en la discusión, los estudios publicados presentan una importante heterogeneidad. Por ello, sólo incluimos para el cálculo del tamaño muestral aquellos estudios que realizaran un mismo tipo de embolización arterial preoperatoria, estudios de tipo comparativo y que incluyeran pacientes oncológicos. Pese a que la población del estudio corresponde con el tamaño muestral calculado, entendemos que un mayor número de pacientes podría exponer mayor evidencia con el objetivo de detectar diferencias menores en la tasa de DAE. Por otro lado, se trata del primer ensayo clínico que evalúa el efecto del acondicionamiento gástrico mediante embolización percutánea en pacientes sometidos a esofagectomía McKeown por cáncer esofágico.

Además, cabe destacar que, es un estudio llevado a cabo en una patología poco frecuente y que supone un manejo complejo. Añadir un procedimiento más a este tratamiento muchas veces era el motivo de rechazo para la participación en el estudio.

Entre las limitaciones de este estudio es pertinente mencionar que, debido a la evidente naturaleza del estudio, no se realizó la ocultación de grupos al equipo investigador, lo que podría suponer un sesgo. Pero dadas las características del estudio, la necesidad de coordinar el procedimiento de la embolización con la terapia neoadyuvante y la fecha de la cirugía era difícil realizar un estudio simple ciego para el investigador.

También se trata de un estudio unicéntrico. La ventaja de esta característica es que el manejo de todos los pacientes ha sido homogéneo. La dificultad para realizar un proyecto multicéntrico reside en que no todos los centros realizan este tipo de cirugía ni la embolización arterial preoperatoria. Además, en multicéntricos de este tipo puede haber mayor heterogeneidad debido a las diferencias en el diagnóstico y manejo de los pacientes.

El procedimiento de la embolización arterial preoperatoria se ha realizado siguiendo la evidencia actual publicada. Tanto técnicamente como en el intervalo de tiempo que parece influir en la perfusión de la plastia gástrica. No ha supuesto una demora en el tratamiento

oncológico ni quirúrgico de los pacientes y no ha añadido mayor morbilidad. No se incluyó en el protocolo del estudio la comprobación mediante una prueba de imagen de la presencia o no de infarto esplénico tras la embolización preoperatoria. Sin embargo, dado que se trata la mayoría de veces de un hallazgo sin repercusión clínica y que supondría haber realizado otro TAC previo a la cirugía en los pacientes sometidos a embolización, no se consideró como variable a recoger en el estudio.

En general, se han recogido todas las variables que podían influir en la dehiscencia. Estudios recientes exponen el papel de la sarcopenia en la dehiscencia anastomótica tras esofagectomía (222,223); sin embargo, esta variable no se incluyó en el diseño inicial del estudio. Las enfermedades cardiovasculares y respiratorias fueron un factor relacionado con la dehiscencia, y por tanto se podría plantear un nuevo ensayo clínico únicamente en este grupo de pacientes.

Actualmente, la fluorescencia con verde de indocianina presenta mayor evidencia sobre su papel en la valoración de la perfusión sanguínea de la plastia gástrica (214). Debido a que al inicio del estudio no se encontraba disponible en nuestro centro no se añadió como método de evaluación de la plastia gástrica. Sería interesante un proyecto de estudio que permitiera la comparación de un grupo de pacientes sometidos a embolización arterial preoperatoria y un grupo control sin embolización preoperatoria, valorando la perfusión de la plastia con el verde de indocianina intraoperatoriamente. De cualquier modo, el verde de indocianina a diferencia de la presión tisular de oxígeno, no permite una valoración postoperatoria del estado de la plastia gástrica.

Cabe destacar de este estudio la definición de la dehiscencia anastomótica y el empleo de clasificaciones estandarizadas. Los trabajos publicados hasta la fecha sobre el acondicionamiento isquémico utilizaban definiciones variadas o no expresaban una definición de la misma. Nuestro ensayo aporta en este sentido un aspecto novedoso y permite la comparación de los resultados con otros trabajos.

# **Conclusiones**

*Efecto del precondicionamiento de la plastia gástrica sobre la oxigenación y dehiscencia anastomótica en el cáncer de esófago. Estudio prospectivo randomizado.*

Las principales conclusiones que se extraen del presente estudio son:

1.- No se han observado diferencias estadísticamente significativas en la tasa de dehiscencia anastomótica cervical, tras esofaguetomía McKeown por cáncer de esófago, entre los pacientes sometidos a acondicionamiento isquémico de la plastia gástrica mediante embolización arterial percutánea y los pacientes no acondicionados.

1.1.- No se han obtenido diferencias en el tipo de dehiscencia entre ambos grupos con ninguna de las clasificaciones empleadas (ECCG y Schoder et al.).

2.- Al utilizar la clasificación del ECCG, la gravedad de la dehiscencia anastomótica cervical definida por la clasificación de Clavien-Dindo y por el CCI ha sido similar en ambos grupos. Al emplear la clasificación de Schoder et al., las complicaciones graves fueron mayores de forma estadísticamente significativa en el grupo que no fue sometido a embolización arterial preoperatoria. Esto se debe a que la clasificación de Schoder et al. incluye las isquemias de la plastia gástrica. Los dos pacientes que sufrieron esta complicación se concentran en el grupo no sometido a acondicionamiento isquémico y esta complicación supone una mayor gravedad.

3.-El efecto de la embolización arterial preoperatoria sobre la vascularización de la plastia gástrica no se ha podido demostrar con la medición de la presión tisular de oxígeno intra y postoperatoria. Los valores de presión tisular de oxígeno en la plastia gástrica tras la realización de la anastomosis cervical fueron similares en los dos grupos del estudio.

4.- La presión tisular de oxígeno sí se relaciona con la dehiscencia anastomótica cervical en este trabajo. Los valores de la presión tisular de oxígeno a las 48 horas postoperatorias fueron

menores en el grupo que presentaba dehiscencia anastomótica de forma estadísticamente significativa.

4.1.- Aunque todos los pacientes presentaban un descenso de la presión tisular de oxígeno en las primeras 48 horas postoperatorias paralelo al descenso de la  $FiO_2$  y de la  $PaO_2/FiO_2$ ; en el grupo de pacientes que desarrollaban dehiscencia anastomótica el descenso de los niveles de presión tisular de oxígeno era mayor.

4.2.- Un valor de la presión tisular de oxígeno por debajo de 20 mmHg a las 48 horas postoperatorias se relaciona con la aparición de la dehiscencia anastomótica.

5.- Los pacientes con comorbilidades cardiorrespiratorias presentan un mayor riesgo de dehiscencia anastomótica cervical tras esofagectomía McKeown.

6.- Los valores de proteína C-reactiva en el tercer día postoperatorio permiten detectar a los pacientes con riesgo de dehiscencia anastomótica.

6.1.- Concretamente un valor de proteína C-reactiva  $> 195$  mg/dl al tercer día postoperatorio se relacionaba con el desarrollo de dehiscencia anastomótica.

7.- Las complicaciones relacionadas con el procedimiento de acondicionamiento gástrico mediante embolización arterial percutánea son poco frecuentes y leves.

# **Bibliografía**

*Efecto del precondicionamiento de la plastia gástrica sobre la oxigenación y dehiscencia anastomótica en el cáncer de esófago. Estudio prospectivo randomizado.*

1. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2022. ISBN:978-84-09-38029-9.
2. Domper MJ, Ferrández Á, Lanás Á. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World J Gastroenterol*. 2015;21(26):7933–7943. doi: 10.3748/wjg.v21.i26.7933.
3. Parrilla P, García-Granero E, Martín-Pérez E, Morales Conde S, Navarro Soto S, Targarona E. Cirugía AEC. Manual de la asociación española de cirujanos. 3ª edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2022.
4. Rustgi AK, El-Serag HB. Esophageal Carcinoma. *N Engl J Med*. 2014;371(26):2499–2509. doi: 10.1056/NEJMra1314530.
5. Ishihara R, Goda K, Oyama T. Endoscopic diagnosis and treatment of esophageal adenocarcinoma: introduction of Japan Esophageal Society classification of Barrett ' s esophagus. *J Gastroenterol*. 2019;54(1):1–9. doi: 10.1007/s00535-018-1491-x
6. Ferhatoglu MF, Kivılcım T. Anatomy of Esophagus. In: Chai J. Esophageal abnormalities. London: IntechOpen; 2017. doi:10.5772/65143.
7. Kim TJ, Kim HY, Lee KW, Kim MS. Multimodality assessment of esophageal cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy. *Radiographics*. 2009;29(2):403-421. doi: 10.1148/rg.292085106.
8. Krill T, Baliss M, Roark R, Sydor M, Samuel R, Zaibaq J, et al. Accuracy of endoscopic ultrasound in esophageal cancer staging. *J Thorac Dis*. 2019;11(12):1602–1609. doi: 10.21037/jtd.2019.06.50.
9. Japan Esophageal Society. Japanese classification of esophageal cancer, 11th Edition: part II and III. *Esophagus*. 2017;14(1):37–65. doi: 10.1007/s10388-016-0556-2.
10. Cai H, Wang R, Li Y, Yang X, Cui Y. Role of 3D reconstruction in the evaluation of patients with lower segment oesophageal cancer. *J Thorac Dis*. 2018;10(7):3940–3947. doi: 10.21037/jtd.2018.06.119.
11. Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, Leong T, Lordick F, Nilsson M et al. ESMO

- Guidelines Committee. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;29:S0923-7534(22)01850-6. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.003.
12. Goodman KA, Ou FS, Hall NC, Bekaii-Saab T, Fruth B, Twohy E, et al. Randomized Phase II Study of PET Response-Adapted Combined Modality Therapy for Esophageal Cancer: Mature Results of the CALGB 80803 (Alliance) Trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(25):2803–15. doi: 10.1200/JCO.20.03611.
  13. Rice TW, Kelsen DP, Blackstone EH. Esophagus and esophagogastric junction. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL et al., editors. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed. New York: Springer; 2017:185–202.
  14. Matsubara H, President F, Ando N, Committee EE, Matsubara H, Edition E, et al. *Japanese Classification of Esophageal Cancer*, 11th Edition: part I. Esophagus. 2017;14(1):1–36. doi: 10.1007/s10388-016-0551-7.
  15. Hagens ERC, van Berge Henegouwen MI, van Sandick JW, Cuesta MA, van der Peet D, Heisterkamp J, et al. Distribution of lymph node metastases in esophageal carcinoma [TIGER study]: study protocol of a multinational observational study. *BMC Cancer.* 2019;19(1):662. doi:10.1186/s12885-019-5761-7.
  16. Pimentel-Nunes P, Libanio D, Bastiaansen B, Bhandari P, Bisschops R, Bourke MJ et al. Endoscopic submucosal dissection for superficial gastrointestinal lesions: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline-Update 2022. *Endoscopy.* 2022;54(6):591-622. doi: 10.1055/a-1811-7025
  17. Kim TS, Min BH, Kim KM, Lee JH, Rhee PL, Kim JJ. Endoscopic submucosal dissection for papillary adenocarcinoma of the stomach: low curative resection rate but favorable long-term outcomes after curative resection. *Gastric Cancer.* 2019;22(2):363–368. doi: 10.1007/s10120-018-0857-3.
  18. GebSKI V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, ZalcbERG J, Simes J. Australian Gastrointestinal Trials Group. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol.*

- 2007;8(3):226–234. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70039-6.
19. Shah MA, Kennedy EB, Catenacci D V, Deighton DC, Goodman KA, Malhotra NK, et al. Treatment of locally advanced esophageal carcinoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2020;38(23):2677-2694. doi: 10.1200/JCO.20.00866.
  20. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Corvera C, Das P, et al. Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022.
  21. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): Long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:1090–1098. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00040-6.
  22. Yang H, Liu H, Chen Y, Zhu C, Fang W, Yu Z et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery versus surgery alone for locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus (NEOCRTEC5010): A phase III multicenter, randomized, open-label clinical trial. *J Clin Oncol.* 2018;36:2796–803. doi: 10.1200/JCO.2018.79.1483.
  23. Bedenne L, Michel P, Bouché O, Milan C, Mariette C, Conroy T et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol.* 2007;25:1160–1168. doi: 10.1200/JCO.2005.04.7118.
  24. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Walz MK, Seeber S, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol.* 2005;23:2310–2317. doi: 10.1200/JCO.2005.00.034.
  25. Noordman BJ, Spaander MCW, Valkema R, Wijnhoven BPL, van Berge Henegouwen MI, Shapiro J et al. Detection of residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy for oesophageal cancer (preSANO): A prospective multicentre, diagnostic cohort study. *Lancet Oncol.* 2018;19:965–974. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30201-8.
  26. Dijon HCU. Comparison of systematic surgery versus surveillance and rescue surgery in

- operable oesophageal cancer with a complete clinical response to radiochemotherapy (Esostrate). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02551458. En: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02551458>
27. Hoeben A, Polak J, Van De Voorde L, Hoebers F, Grabsch HI, de Vos-Geelen J. Cervical esophageal cancer: A gap in cancer knowledge. *Ann Oncol.* 2016;27:1664–1674.doi: 10.1093/annonc/mdw183.
  28. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol.* 2011;29:1715–1721. doi: 10.1200/JCO.2010.33.0597.
  29. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:11–20. doi: 10.1056/NEJMoa055531.
  30. Stahl M, Walz MK, Riera-Knorrenschild J, Stuschke M, Sandermann A, Bitzer M et al. Preoperative chemotherapy versus chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinomas of the oesophagogastric junction (POET): Long-term results of a controlled randomised trial. *Eur J Cancer.* 2017;81:183–190. doi: 10.1016/j.ejca.2017.04.027.
  31. Klevebro F, Alexandersson von Döbeln G, Wang N, Johnsen G, Jacobsen AB, Friesland S, et al. A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction. *Ann Oncol.* 2016;27:660–667. doi: 10.1093/annonc/mdw010.
  32. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S et al: Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019;393:1948–57. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32557-1.

33. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384: 1191–1203. doi: 10.1056/NEJMoa2032125
34. Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG, Wijnhoven BP, Tijssen JG, Fockens P et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: five-year survival of a randomized clinical trial. *Ann Surg*. 2007;246:992–1000. doi: 10.1056/NEJMoa022343.
35. Takahashi C, Shridhar R, Huston J, Blinn P, Maramara T, Meredith K. Comparative outcomes of transthoracic versus transhiatal esophagectomy. *Surgery*. 2021;170:263–70. doi: 10.1016/j.surg.2021.02.036.
36. Mariette MMB, Pezet D, Dalban C CD, Thomas PA, Brigand C PT, Carrere N et al. Hybrid minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicenter, open-label randomized phase III controlled trial, the MIRO trial. *N Engl J Med*. 2019;380:152–62. doi: 10.1056/NEJMoa1805101
37. Biere S, van Henegouwen MI MK, Bonavina L, Rosman C, Garcia J GS, Klinkenbijn JHG, Hollmann MW de LE et al. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379:1887–1892. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60516-9.
38. McKeown KC. Total Three-Stage Oesophagectomy for Cancer of the Oesophagus. *Br J Surg*. 1976;63(4):259–262.
39. Cuschieri A. Thoracoscopic subtotal oesophagectomy. *Endosc Surg Allied Technol*. 1994;2(1):21–25.
40. Markar SR, Wiggins T, Antonowicz S, Zacharakis E HG. Minimally invasive esophagectomy: Lateral decubitus vs. prone positioning. *Surg Oncol*. 2015;24(3):212–219. doi: 10.1016/j.suronc.2015.06.001.
41. Fabian T, Martin J, Katigbak M, McKelvey AA, Federico JA. Thoracoscopic esophageal mobilization during minimally invasive esophagectomy: a head-to-head comparison of prone versus decubitus positions. *Surg Endosc*. 2008;22:2485–2491. doi:

- 10.1007/s00464-008-9799-x.
42. Miura S, Nakamura T, Miura Y, Takiguchi G, Takase N, Hasegawa H, et al. Long-Term Outcomes of Thoracoscopic Esophagectomy in the Prone versus Lateral Position: A Propensity Score-Matched Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(11):3736–3744. doi: 10.1245/s10434-019-07619-x.
  43. Fernández-Moreno MC, Law S. Surgical Protocols for Squamous Cell Cancer of the Esophagus. 1 ed. 335-338. En: *Esophageal Squamous Cell Carcinoma Methods and protocols.* Editor Lam, AK. Springer. ISBN: 978-1-0716-0379-6
  44. Ndoye JM, Dia A, Ndiaye A, Fall B, Diop M, Ndiaye A et al. Arteriography of three models of gastric oesophagoplasty: the whole stomach, a wide gastric tube and a narrow gastric tube. *Surg Radiol Anat.* 2006;28:429–437. doi: 10.1007/s00276-006-0129-5.
  45. Akiyama H, Hiyama M. Resection and reconstruction for carcinoma of the thoracic oesophagus. 1976;63:206–209.
  46. Sugimachi K, Yalta A, Ueo H, Natsuda Y, Inokuchi K. A Safer and More Reliable Operative Technique for Esophageal Reconstruction Using a Gastric Tube. *Am J Surg.* 1990;140:471–474. doi:10.1016/0002-9610(80)90193-2.
  47. Schwartz B, Hall WW. Replacement of entire esophagus by reversed gastric tube procedure (Heimlich-Gavriliu operation). Case of lye stricture of the cervical and thoracic esophagus. *Am J Surg.* 1961;102:79-82. doi: 10.1016/0002-9610(61)90689-4.
  48. Postlethwait RW. Technique for Isoperistaltic Gastric Tube for Esophageal Bypass. *Ann Surg.* 1979;189:673–676. doi: 10.1097/00000658-197906000-00001.
  49. Kimura M, Shibata Y, Mizuno K, Tanaka H, Hato M, Taniwaki S, et al. Resection of the Gastric Tube Reconstructed through the Retrosternal Route without Sternotomy. *Case Reports in Surgery.* 2017;2017:1–4. doi: 10.1155/2017/5862871.
  50. Verstegen MHP, Bouwense SAW, van Workum F, Ten Broek R, Siersema PD, Rovers M et al. Management of intrathoracic and cervical anastomotic leakage after

- esophagectomy for esophageal cancer: a systematic review. *World J Emerg Surg.* 2019;14:17. doi: 10.1186/s13017-019-0235-4.
51. Gao C, Xu G, Wang C, Wang D. Evaluation of preoperative risk factors and postoperative indicators for anastomotic leak of minimally invasive McKeown esophagectomy: a single-center retrospective analysis. *J Cardiothorac surgery.* 2019;14(1):46. doi: 10.1186/s13019-019-0864-4.
  52. Peel AL, Taylor EW. Proposed definitions for the audit of postoperative infection: a discussion paper. Surgical Infection Study Group. *Ann R Coll Surg Engl.* 1991;73:385–388.
  53. Liu YJ, Fan J, He HH, Zhu SS, Chen QL, Cao RH. Anastomotic leakage after intrathoracic versus cervical oesophagogastric anastomosis for oesophageal carcinoma in Chinese population: a retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2018;8(9):e021025. doi: 10.1136/bmjopen-2017-021025.
  54. Takeuchi H, Miyata H, Gotoh M, Kitagawa Y, Baba H, Kimura W et al. A risk model for esophagectomy using data of 5354 patients included in a Japanese nationwide web-based database. *Ann Surg.* 2014;260(2):259–266. doi: 10.1097/SLA.0000000000000644.
  55. Gooszen JAH, Goense L, Gisbertz SS, Ruurda JP, van Hillegersberg, van Berge Henegouwen MI. Intrathoracic versus cervical anastomosis and predictors of anastomotic leakage after oesophagectomy for cancer. *Br J Surg.* 2018;105(5):552–560. doi: 10.1002/bjs.10728.
  56. Schuchert MJ, Abbas G, Nason KS, Pennathur A, Awais O, Santana M et al. Impact of anastomotic leak on outcomes after transhiatal esophagectomy. *Surgery.* 2010;148(4):831–840. doi: 10.1016/j.surg.2010.07.034.
  57. Bruce J, Krukowski ZH, Al-Khairy G, Russell EM, Park KG. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. *Br J Surg.* 2001;88(9):1157-1168. doi: 10.1046/j.0007-1323.2001.01829.x.
  58. Hogan BA, Winter DC, Broe D, Broe P, Lee MJ. Prospective trial comparing contrast swallow, computed tomography and endoscopy to identify anastomotic leak following

- oesophagogastric surgery. *Surg Endosc.* 2008;22(3):767-771. doi: 10.1007/s00464-007-9629-6.
59. Low DE, Alderson D, Ceconello I, Chang AC, Darling GE, D'Journo XB, et al. International Consensus on Standardization of Data Collection for Complications Associated With Esophagectomy: Esophagectomy Complications Consensus Group (ECCG). *Ann Surg.* 2015;62(2):286–294. doi: 10.1097/SLA.0000000000001098.
60. Markar SR, Arya S, Karthikesalingam A, Hanna GB. Technical Factors that Affect Anastomotic Integrity Following Esophagectomy: Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:4274–4281. doi: 10.1245/s10434-013-3189-x.
61. Deng XF, Liu QX, Zhou D, Min JX, Dai JG. Hand-sewn vs linearly stapled esophagogastric anastomosis for esophageal cancer: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(15):4757–4764. doi: 10.3748/wjg.v21.i15.4757.
62. Liu QX, Min JX, Deng XF, Dai JG. Is hand sewing comparable with stapling for anastomotic leakage after esophagectomy? A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(45):17218–17226. doi: 10.3748/wjg.v20.i45.17218.
63. Kassis ES, Kosinski AS, Ross P Jr, Koppes KE, Donahue JM DV. Predictors of anastomotic leak after esophagectomy: an analysis of the society of thoracic surgeons general thoracic database. *Ann Thorac Surg.* 2013;96(6):1919–1926. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.07.119.
64. Jiang H, Hua R, Sun Y, Guo X, Liu Z, Su Y et al. Risk Factors for Anastomotic Complications After Radical McKeown Esophagectomy. *Ann Thorac Surg.* 2021;112(3):944–951. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.09.019.
65. Hasegawa T, Kubo N, Ohira M, Sakurai K, Toyokawa T, Yamashita Y et al. Impact of body mass index on surgical outcomes after esophagectomy for patients with esophageal squamous cell carcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2015;19(2):226-233. doi: 10.1007/s11605-014-2686-y.
66. van Kooten RT, Voeten DM, Steyerberg EW, Hartgrink HH, van Berge Henegouwen MI, van Hillegersberg R et al. Patient-Related Prognostic Factors for Anastomotic Leakage,

- Major Complications, and Short-Term Mortality Following Esophagectomy for Cancer: A Systematic Review and Meta-Analyses. *Ann Surg Oncol.* 2022;29(2):1358–1373. doi: 10.1245/s10434-021-10734-3.
67. Lindenmann J, Fink-Neuboeck N, Porubsky C, Fediuk M, Anegg U, Kornprat P, et al. A nomogram illustrating the probability of anastomotic leakage following cervical esophagogastrostomy. *Surg Endosc.* 2021;35(11):6123-6131. doi: 10.1007/s00464-020-08107-0.
68. Jones CM, Heah R, Clarke B , Griffiths EA. Should routine radiological assessment of anastomotic integrity be performed after oesophagectomy with cervical anastomosis? Best evidence topic (BET). *Int J Surg.* 2015;15:90–94. doi: 10.1016/j.ijssu.2015.01.034.
69. Moon SW, Kim JJ, Cho DG, Park JK. Early detection of complications: anastomotic leakage. *Journal of thoracic disease. J Thorac Dis.* 2019;11(5):S805–S811. doi: 10.21037/jtd.2018.11.55.
70. Page RD, Asmat A, McShane J, Russell GN, Pennefather SH. Routine endoscopy to detect anastomotic leakage after esophagectomy. *Ann Thorac Surg.* 2013;95(1):292–298. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.09.048.
71. Upponi S, Ganeshan A, D’Costa H, Betts M, Maynard N, Bungay H SA. Radiological detection of post-oesophagectomy anastomotic leak - a comparison between multidetector CT and fluoroscopy. *Br J Radiol.* 2008;81(967):545–548. doi: 10.1259/bjr/30515892.
72. Lantos JE, Levine MS, Rubesin SE, Lau CT, Torigian DA. Comparison between esophagography and chest computed tomography for evaluation of leaks after esophagectomy and gastric pull-through. *J Thorac Imaging.* 2013;28(2):121–128. doi: 10.1097/RTI.0b013e31826ff062.
73. Kiong KL, Tan NC, Skanthakumar T, Teo CEH, Soo KC, Tan HK et al. Salivary fistula: Blue dye testing as part of an algorithm for early diagnosis. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2017;2(6):363–368. doi: 10.1002/lio2.112.
74. Perry Y, Towe CW, Kwong J, Ho VP, Linden PA. Serial Drain Amylase Can Accurately

- Detect Anastomotic Leak After Esophagectomy and May Facilitate Early Discharge. *Thorac Surg.* 2015;100(6):2041–2046. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.05.092.
75. Kuppusamy MK, LowDE, International Esodata Study Group (IESG). Evaluation of International Contemporary Operative Outcomes and Management Trends Associated With Esophagectomy: A 4-Year Study of >6000 Patients Using ECCG Definitions and the Online Esodata Database. *Ann Surg.* 2022;275(3):515–525. doi: 10.1097/SLA.0000000000004309.
76. Larburu Etxaniz S, Gonzales Reyna J, Elorza Orúe JL, Asensio Gallego JI, Diez del Val I, Eizaguirre Letamendia E et al. Cervical anastomotic leak after esophagectomy: diagnosis and management. *Cir Esp.* 2013;91(1):31–37. doi: 10.1016/j.ciresp.2012.09.005.
77. Lee S, Ahn JY, Jung HY, Lee JH, Choi KS, Kim DH et al. Clinical outcomes of endoscopic and surgical management for postoperative upper gastrointestinal leakage. *Surg Endosc.* 2013;27(11):4232–4240. doi: 10.1007/s00464-013-3028-y.
78. Lenzen H, Negm AA, Erichsen TJ, Manns MP, Wedemeyer J LT. Successful treatment of cervical esophageal leakage by endoscopic-vacuum assisted closure therapy. *World J Gastrointest Endosc.* 2013;5(7):340–5. doi: 10.4253/wjge.v5.i7.340.
79. Hwang JJ, Jeong YS, Park YS, Yoon H, Shin CM, Kim N LD. Comparison of Endoscopic Vacuum Therapy and Endoscopic Stent Implantation With Self-Expandable Metal Stent in Treating Postsurgical Gastroesophageal Leakage. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(16):e3416. doi: 10.1097/MD.0000000000003416.
80. Shimakawa T, Naritaka Y, Asaka S, Isohata N, Murayama M, Konno S et al. Surgical treatment of intractable cutaneous fistula with osteomyelitis in the neck developed after esophagectomy. *Anticancer Res.* 2007;27(6C):4359–4364.
81. Ichikura T, Kawarabayashi N, Ishikawa K, Ikuta SI, Mochizuki H. T-tube management of a major leakage of the cervical esophagogastrostomy after subtotal esophagectomy: report of three cases. *Surg Today.* 2003;33(12):928–931. doi: 10.1007/s00595-003-2605-4.
82. Messenger M, Warlaumont M, Renaud F, Marin H, Branche J, Piessen G et al. Recent

- improvements in the management of esophageal anastomotic leak after surgery for cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(2):258–269. doi: 10.1016/j.ejso.2016.06.394.
83. Sunpaweravong S, Ruangsri S, Laohawiriyakamol S, Mahattanobon S, Geater A. Prediction of major postoperative complications and survival for locally advanced esophageal carcinoma patients. *Asian J Surg.* 2012;35(3):104–109. doi: 10.1016/j.asjsur.2012.04.029.
84. Tabatabai A, Hashemi M, Mohajeri G, Ahmadinejad M, Khan IA, Haghdani S. Incidence and risk factors predisposing anastomotic leak after transhiatal esophagectomy. *Ann Thorac Med.* 2009;4(4):197–200. doi: 10.4103/1817-1737.56012.
85. Isenring E, Elia M. Which screening method is appropriate for older cancer patients at risk for malnutrition? *Nutrition.* 2015;31:594e7. doi: 10.1016/j.nut.2014.12.027.
86. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr.* 2017;36:11–48. doi: 10.1016/j.clnu.2016.07.015.
87. Xu J, Yunshi Z, Li R. Immunonutrition in surgical patients. *Curr Drug Targets.* 2009;10(8):771–777. doi: 10.2174/138945009788982432.
88. Zhang Y, Gu Y, Guo T, Li Y CH. Perioperative immunonutrition for gastrointestinal cancer: a systematic review of randomized controlled trials. *Surg Oncol.* 2012;21:21:e87-95. doi: 10.1016/j.suronc.2012.01.002
89. Wong CS, Aly EH. The effects of enteral immunonutrition in upper gastrointestinal surgery: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2016;29:137–150. doi: 10.1016/j.ijsu.2016.03.043.
90. Li XK, Zhou H, Xu Y, Cong ZZ, Wu WJ, Luo J, Jiang ZS SY. Enteral immunonutrition versus enteral nutrition for patients undergoing oesophagectomy: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2020;30(6):854–862. doi: 10.21037/apm-20-1399.
91. Christensen JF, Simonsen C, Banck-Petersen A, Thorsen-Streit S, Herrstedt A, Djurhuus SS, et al. Safety and feasibility of preoperative exercise training during neoadjuvant

- treatment before surgery for adenocarcinoma of the gastro-oesophageal junction. *BJs Open*. 2018;3(1):74–84. doi: 10.1002/bjs5.50110.
92. Janssen THJB, Fransen LFC, Heesakkers FFBM, Dolmans-Zwartjes ACP, Moorthy K, Nieuwenhuijzen GAP et al. Effect of a multimodal prehabilitation program on postoperative recovery and morbidity in patients undergoing a totally minimally invasive esophagectomy. *Dis Esophagus*. 2021;8:doab082. doi: 10.1093/dote/doab082.
  93. Vorwald P, Bruna Esteban M, Ortega Lucea S, Ramírez Rodríguez JM. Grupo de trabajo de cirugía esofagogástrica del Grupo Español de Rehabilitación Multimodal (GERM). Rehabilitación multimodal en la cirugía resectiva del esófago. *Cirugía Española*. 2018;96(7):401–409. doi: 10.1016/j.ciresp.2018.02.010.
  94. Durkin C, Schisler T, Lohser J. Current trends in anesthesia for esophagectomy. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017;30(1):30–35. doi: 10.1097/ACO.0000000000000409.
  95. Fumagalli U, Melis A, Balazova J, Lascari V, Morengi E, Rosati R. Intra-operative hypotensive episodes may be associated with post-operative esophageal anastomotic leak. *Updat Surg*. 2016;68(2):185–190. doi: 10.1007/s13304-016-0369-9.
  96. Wang W, Zhao G, Wu L, Dong Y, Zhang C, Sun L. Risk factors for anastomotic leakage following esophagectomy: Impact of thoracic epidural analgesia. *J Surg Oncol*. 2017;116(2):164–171. doi: 10.1002/jso.24621.
  97. Michelet P, D'Journo XB, Roch A, Papazian L, Ragni J, Thomas P, Auffray JP. Perioperative risk factors for anastomotic leakage after esophagectomy: influence of thoracic epidural analgesia. *Chest*. 2005;128(5):3461–3466. doi: 10.1378/chest.128.5.3461.
  98. Bhat MA, Dar MA, Lone GN, Dar AM. Use of Pedicled Omentum in Esophagogastric Anastomosis for Prevention of Anastomotic Leak. *Ann Thorac Surg*. 2006;82(5):1857–1862. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.05.101.
  99. Haverkamp L, Ruurda JP, van Hillegersberg R. Technical Feasibility of TachoSil Application on Esophageal Anastomoses. *Gastroenterol Res Pract*. 2015;534080. doi: 10.1155/2015/534080.

100. Lin YB, Fu JH, Huang Y, Hu YH, Luo KJ, Wang KX et al. AME Thoracic Surgery Collaborative Group. Fibrin sealant for esophageal anastomosis: A phase II study. *World J Gastrointest Oncol.* 2020;12(6):651–662. doi: 10.4251/wjgo.v12.i6.651.
101. Schilling MK, Radaelli C, Maurer C, Friess H, Büchler MW. Gastric microcirculatory changes during gastric tube formation: assessment with laser Doppler flowmetry. *J Surg Res.* 1996;62:125. doi: 10.1006/jsre.1996.0184.
102. Linder G, Hedberg J, Björck M, Sundbom M. Perfusion of the gastric conduit during esophagectomy. *Dis Esophagus.* 2017;30(1):143-149. doi: 10.1111/dote.12537.
103. Pham TH, Perry KA, Enestvedt CK, Gareau D, Dolan JP, Sheppard BC, Jacques SL HJ. Decreased conduit perfusion measured by spectroscopy is associated with anastomotic complications. *Ann Thorac Surg.* 2011;91(2):380–385. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.10.006.
104. Ladak F, Dang JT, Switzer N, Mocanu V, Tian C, Birch D, et al. Indocyanine green for the prevention of anastomotic leaks following esophagectomy: a meta-analysis. *Surg Endosc.* 2018;33(2):384–394. doi: 10.1007/s00464-018-6503-7.
105. Kroge P Von, Russ D, Wagner J, Grotelüschen R, Reeh M, Izbicki JR, et al. Quantification of gastric tube perfusion following esophagectomy using fluorescence imaging with indocyanine green. *Langenbeck's Arch Surg.* 2022;0123456789. doi: 10.1007/s00423-022-02546-0.
106. Sheridan WG, Lowndes RH, Young HL, Kingdom U. Intraoperative Tissue Oximetry in the Human Gastrointestinal Tract. 1990;159. doi: 10.1016/s0002-9610(05)81226-7.
107. Shandall A, Lowndes R, Young HL. Colonic anastomotic healing and oxygen tension. 1985;72:606–609. doi: 10.1002/bjs.1800720808.
108. Jacobi CA, Zieren HU, Zieren J, Müller JM. Is Tissue Oxygen Tension during Esophagectomy a Predictor of Esophagogastric Anastomotic Healing? 1998;164(74):161–164. doi: 10.1006/jsre.1997.5239.
109. Panagouli E, Venieratos D, Lolis E, Skandalakis P. Annals of Anatomy Variations in the anatomy of the celiac trunk : A systematic review and clinical implications. *Ann Anat.*

- 2013;195(6):501–511. doi: 10.1016/j.aanat.2013.06.003.
110. Urschel JD, Antkowiak JG, Delacure MD, Takita H. Ischemic conditioning (delay phenomenon) improves esophagogastric anastomotic wound healing in the rat. *J Surg Oncol.* 1997;66(4):254–256. doi: 10.1002/(sici)1096-9098(199712)66:4<254::aid-jso6>3.0.co;2-a.
  111. Urschel JD, Takita H, Antkowiak JG. The effect of ischemic conditioning on gastric wound healing in the rat: implications for esophageal replacement with stomach. *J Cardiovasc Surg.* 1997;38(5):535–538.
  112. Perry KA, Banarjee A, Liu J, Shah N, Wendling MR, Melvin WS. Gastric ischemic conditioning increases neovascularization and reduces inflammation and fibrosis during gastroesophageal anastomotic healing. *Surg Endosc.* 2013;27:753–760. doi: 10.1007/s00464-012-2535-6.
  113. Reavis KM, Chang EY, Hunter JG, Jobe BA. Utilization of the delay phenomenon improves blood flow and reduces collagen deposition in esophagogastric anastomoses. *Ann Surg.* 2005;241:736–747. doi: 10.1097/01.sla.0000160704.50657.32.
  114. Alfabet C, Montero EF, Paes Leme LF, Higashi VS, Sallum Fo CF, Fagundes DJ et al. Progressive gastric perfusion in rats: role of ischemic conditioning. *Microsurgery.* 2003;23(5):513-516. doi: 10.1002/micr.10164.
  115. Cuenca-abente F, Assalia A, Genio G, Rogula T, Nocca D, Ueda K et al. Laparoscopic partial gastric transection and devascularization in order to enhance its flow. 2008;4:1–4. doi: 10.1186/1750-1164-2-3.
  116. Lamas S, Azuara D, de Oca J, Sans M, Farran L, Alba E et al. Time course of necrosis / apoptosis and neovascularization during experimental gastric conditioning. 2008;370–376. doi: 10.1111/j.1442-2050.2007.00772.x.
  117. Nguyen NT, Nguyen XM, Reavis KM, Elliott C, Masoomi H, Stamos MJ. Minimally invasive esophagectomy with and without gastric ischemic conditioning. 2012;1637–1641. doi: 10.1007/s00464-011-2083-5.

118. Hanna N, Mir ZM, Williams E, Merchant SJ, Zevin B, Chung W. Laparoscopic ischaemic conditioning of the gastric conduit prior to a hybrid mckeown oesophagectomy may not decrease the risk of anastomotic leak. 2021;669–677. doi: 10.5114/wiitm.2021.105529.
119. Bludau M, Hölscher AH, Vallböhmer D, Metzger R, Bollschweiler E, Schröder W. Vascular endothelial growth factor expression following ischemic conditioning. *Dis Esophagus*. 2013;26(8):847-852. doi: 10.1111/j.1442-2050.2012.01391.x.
120. Veeramootoo D, Shore AC, Shields B, Krishnadas R, Cooper M, Berrisford RG, Wajed SA. Ischemic conditioning shows a time-dependant influence on the fate of the gastric conduit after minimally invasive esophagectomy. *Surg Endosc*. 2010;24(5):1126-1131. doi: 10.1007/s00464-009-0739-1.
121. Veeramootoo D, Shore AC, Wajed SA. Randomized controlled trial of laparoscopic gastric ischemic conditioning prior to minimally invasive esophagectomy, the LOGIC trial. *Surg Endosc*. 2012;26(7):1822-1829. doi: 10.1007/s00464-011-2123-1.
122. Schröder W, Hölscher AH, Bludau M, Vallböhmer D, Bollschweiler E, Gutschow C. Ivor-Lewis esophagectomy with and without laparoscopic conditioning of the gastric conduit. *World J Surg*. 2010;34(4):738-743. doi: 10.1007/s00268-010-0403-x.
123. Nguyen NT, Longoria M, Sabio A, Chalifoux S, Lee J, Chang K, Wilson SE. Preoperative laparoscopic ligation of the left gastric vessels in preparation for esophagectomy. *Ann Thorac Surg*. 2006;81(6):2318-2320. doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.05.033.
124. Hölscher AH, Schneider PM, Gutschow C, Schröder W. Laparoscopic ischemic conditioning of the stomach for esophageal replacement. *Ann Surg*. 2007;245(2):241-246. doi: 10.1097/01.sla.0000245847.40779.10.
125. Berrisford RG, Veeramootoo D, Parameswaran R, Krishnadas R, Wajed SA. Laparoscopic ischaemic conditioning of the stomach may reduce gastric-conduit morbidity following total minimally invasive oesophagectomy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;36(5):888-893. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.01.055.
126. Wajed SA, Veeramootoo D, Shore AC. Video. Surgical optimisation of the gastric conduit for minimally invasive oesophagectomy. *Surg Endosc*. 2012;26(1):271-276. doi:

- 10.1007/s00464-011-1855-2.
127. Yetasook AK, Leung D, Howington JA, Talamonti MS, Zhao J, Carbray JM, et al. Laparoscopic ischemic conditioning of the stomach prior to esophagectomy. *Dis Esophagus*. 2013 Jul;26(5):479-86. doi: 10.1111/j.1442-2050.2012.01374.x.
128. Strosberg DS, Merritt RE, Perry KA. Preventing anastomotic complications : early results of laparoscopic gastric devascularization two weeks prior to minimally invasive esophagectomy. *Surg Endosc*. 2017;31(3):1371–1375. doi: 10.1007/s00464-016-5122-4.
129. Siegal SR, Parmar AD, Haisley KR, Tieu BH, Schipper PH, Hunter JG et al. Gastric Ischemic Conditioning Prior to Esophagectomy Is Associated with Decreased Stricture Rate and Overall Anastomotic Complications. *J Gastrointest Surg*. 2018;22(9):1501–1507. doi: 10.1007/s11605-018-3817-7.
130. Prochazka V, Marek F, Kunovsky L, Svaton R, Grolich T, Moravcik P et al. Comparison of cervical anastomotic leak and stenosis after oesophagectomy for carcinoma according to the interval of the stomach ischaemic conditioning. 2018;509–514. doi: 10.1308/rcsann.2018.0066.
131. Köhler H, Jansen B, Marianne W, Manuel M, Takoh J, Holfert N et al. Evaluation of hyperspectral imaging (HSI) for the measurement of ischemic conditioning effects of the gastric conduit during esophagectomy. *Surg Endosc*. 2019;33(11):3775–doi: 10.1007/s00464-019-06675-4.
132. Merritt RE, Kneuert PJ, Souza DMD, Perry KA. A successful clinical pathway protocol for minimally invasive esophagectomy. *Surg Endosc*. 2020;34(4):1696–1703. doi: 10.1007/s00464-019-06946-0.
133. Akiyama S, Ito S, Sekiguchi H, Fujiwara M, Sakamoto J, Kondo K et al. Preoperative embolization of gastric arteries for esophageal cancer. *Surgery*. 1996;120(3):542–546. doi: 10.1016/s0039-6060(96)80075-4.
134. Akiyama S, Kodera Y, Sekiguchi H, Kasai Y, Kondo K, Ito K, Takagi H. Preoperative embolization therapy for esophageal operation. *J Surg Oncol*. 1998;69(4):219–223. doi: 10.1002/(sici)1096-9098(199812)69:4<219::aid-jso5>3.0.co;2-7.

135. Isomura T, Itoh S, Endo T, Akiyama S, Maruyama K, Ishiguchi T et al. Efficacy of Gastric Blood Supply Redistribution by Transarterial Embolization: Preoperative Procedure to Prevent Postoperative Anastomotic Leaks Following Esophagoplasty for Esophageal Carcinoma. 1999;22(2):119–123. doi: 10.1007/s002709900346.
136. Ghelfi J, Brichon PY, Frandon J, Boussat B, Bricault I, Ferretti G et al. Ischemic Gastric Conditioning by Preoperative Arterial Embolization Before Oncologic Esophagectomy: A Single-Center Experience. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017;40(5):712-720. doi: 10.1007/s00270-016-1556-2.
137. Farran L, Miro M, Alba E, Bettonica C, Aranda H, Galan M et al. Preoperative gastric conditioning in cervical gastropasty. *Dis Esophagus*. 2011;24(4):205–210. doi: 10.1111/j.1442-2050.2010.01115.x.
138. Diana M, Hübner M, Vuilleumier H, Bize P, Denys A, Demartines N et al. Redistribution of Gastric Blood Flow by Embolization of Gastric Arteries Before Esophagectomy. *Ann Thorac Surg*. 2011;91(5):1546-1551. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.01.081.
139. Eizaguirre Letamendia E, Asensio Gallego JI, Larburu Echaniz S, Murgoitio Lazaro J, Novo Sukia I, Loyola Echaniz F et al. Preoperative Embolization of the Splenic and Left Gastric Arteries does not Seem to Decrease the Rate of Anastomotic Leaks after Esophagogastrectomy. *Glob J Med Res*. 2016;16(2):1–6.
140. Miró M, Farran L, Estremiana F, Miquel J, Escalante E, Aranda H, Bettonica C, Galán M. Does gastric conditioning decrease the incidence of cervical oesophagogastric anastomotic leakage? *Cir Esp*. 2018;96(2):102–108. doi: 10.1016/j.cireng.2018.02.001
141. Granger HJ, Nyhof RA. Dynamics of intestinal oxygenation: interactions between oxygen supply and uptake. *Am J Physiol*. 1982;243(2):G91-96. doi: 10.1152/ajpgi.1982.243.2.G91.
142. Hall JE, Guyton AC. *Guyton & Hall Compendio De Fisiología Médica*. 11a ed. Ba. Elsevier, editor. 2008.
143. Granger DN, Granger HJ. Systems analysis of intestinal hemodynamics and oxygenation. *Am J Physiol*. 1983;245(6):786–796. doi: 10.1152/ajpgi.1983.245.6.G786.

144. Pizzorno JA, Itatí Rivero M, RPE. Autorregulación. Regulación local y sistémica del flujo. In: Peral de Bruno M, Gomez Llambi H, Arranz C BA, editor. Hipertension Arterial, Epidemiología, Fisiología, Fisiopatología, Diagnóstico y Tratamiento. Buenos Aires: SAHA; 2013.
145. Kvietys PR. Physiology of the Gastrointestinal Microcirculation. In: Lanzer P, editor. PanVascular Medicine. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 1–38. doi: 10.1007/978-3-642-37393-0\_141-1.
146. Ichikawa T, Kusakabe T, Gono Y, Shikama N, Hiruma H, Kawakami T IK. Nitric oxide synthase activity in rat gastric mucosa contributes to mucin synthesis elicited by calcitonin gene-related peptide. *Biomed Res.* 2006;27(3):117–124. doi: 10.2220/biomedres.27.117.
147. Kiel JW, Shepherd AP. Gastric oxygen uptake during autoregulatory escape from sympathetic stimulation. *Am J Physiol.* 1989;257(4):633–666. doi: 10.1152/ajpgi.1989.257.4.G633.
148. Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Crit Care.* 2015;19(3):S8. doi: 10.1186/cc14726.
149. Jhanji S, Lee C, Watson D, Hinds C, Pearse RM. Microvascular flow and tissue oxygenation after major abdominal surgery: Association with post-operative complication. *Intensive Care Med.* 2009;35(4):671–677. doi: 10.1007/s00134-008-1325-z.
150. Sherman H, Klausner S, Cook WA. Incident dark-field illumination: a new method for microcirculatory study. *Angiology.* 1971;22:295–303. doi: 10.1177/000331977102200507.
151. Creteur J, De Backer D, Sakr Y, Koch M, Vincent JL. Sublingual capnometry tracks microcirculatory in septic patients. *Intensive Care Med.* 2006;32:516–523. doi: 10.1007/s00134-006-0070-4.
152. Genderen M Van, Gommers D, Klijn E, Lima A, Bakker J, Bommel J Van. Postoperative sublingual microcirculatory derangement following esophagectomy is prevented with

- dobutamine. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2011;48:275–283. doi: 10.3233/CH-2011-1421.
153. Mesquida J, Borrat X, Lorente JA, Masip J, Baigorri F. Objetivos de la reanimación hemodinámica. *Med Intensiva.* 2011;35(8):499-508. doi: 10.1016/j.medin.2010.10.007
154. Takeda FR, Tustumi F, de Almeida Obregon C, Yogolare GG, Navarro YP, Segatelli V et al. Prognostic Value of Tumor Regression Grade Based on Ryan Score in Squamous Cell Carcinoma and Adenocarcinoma of Esophagus. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(4):1241–1247. doi: 10.1245/s10434-019-07967-8.
155. Program of Research in Inflammatory and Cardiovascular Disorders, Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Barcelona S. GRANMO Sample Size and Power Calculator. <https://www.imim.cat/ofertadeserveis/software-public/granmo/>
156. Slankamenac K, Graf R, Barkun J, Puhan MA, Clavien PA. The comprehensive complication index: a novel continuous scale to measure surgical morbidity. *Ann Surg.* 2013;258(1):1–7. doi: 10.1097/SLA.0b013e318296c732.
157. Seesing MFJ, Gisbertz SS, Goense L, van Hillegersberg R, Kroon HM, Lagarde SM et al. A Propensity Score Matched Analysis of Open Versus Minimally Invasive Transthoracic Esophagectomy in the Netherlands. *Ann Surg.* 2017;266(5):839-846. doi: 10.1097/SLA.0000000000002393.
158. Blom RL, Klinkenbijn JH, Hollmann MW, Bergman JJ, Cuesta MA, Bemelman WA et al. Results of the introduction of a minimally invasive esophagectomy program in a tertiary referral center. *J Thorac Dis.* 2012;4(5):467-473. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2012.09.05.
159. Reynolds JV, Donlon N, Elliott JA, Donohoe C, Ravi N, Kumar M, et al. Comparison of Esophagectomy outcomes between a National Center , a National Audit Collaborative , and an International database using the Esophageal Complications Consensus Group ( ECCG ) standardized definitions. *Dis Esophagus.* 2021;34(1):doaa060. doi: 10.1093/dote/doaa060.
160. Booka E, Takeuchi H, Nishi T, Matsuda S, Kaburagi T, Fukuda K et al. The Impact of Postoperative Complications on Survivals After Esophagectomy for Esophageal Cancer.

- Medicine (Baltimore). 2015;94(33):e1369. doi: 10.1097/MD.0000000000001369.
161. Shin A, Won Y, Jung H, Kong H, Jung K, Oh C et al. Trends in Incidence and Survival of Esophageal Cancer in Korea – Analysis of the Korea Central Cancer Registry Database. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33(12):1961-1968. doi: 10.1111/jgh.14289.
  162. van der Werf LR, Busweiler LAD, van Sandick JW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL; Dutch Upper GI Cancer Audit (DUCA) group. Reporting National Outcomes After Esophagectomy and Gastrectomy According to the Esophageal Complications Consensus Group (ECCG). *Ann Surg.* 2020;271(6):1095-1101. doi: 10.1097/SLA.0000000000003210.
  163. Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, Treanor D, White A, Mulcahy HE et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology.* 2005;47(2):141–146. doi: 10.1111/j.1365-2559.2005.02176.x.
  164. Meredith KL, Weber JM, Turaga KK, Siegel EM, McLoughlin J, Hoffe S et al. Pathologic response after neoadjuvant therapy is the major determinant of survival in patients with esophageal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:1159–1167. doi: 10.1245/s10434-009-0862-1.
  165. Soror T, Kho G, Zhao KL, Ismail M, Badakhshi H. Impact of pathological complete response following neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal cancer. *J Thorac Dis.* 2018;10(7):4069–4076. doi: 10.21037/jtd.2018.06.85.
  166. Oesophagogastric Anastomosis Audit Collaborative (Collaborative OAA). P-OGC52 FLOT or CROSS for Neoadjuvant therapy for Esophageal Cancers: An International Cohort Study. *Br J Surg.* 2021. 15;108(9):znab430.180. doi: 10.1093/bjs/znab430.180.
  167. Tiesi G, Park W, Gunder M, Rubio G, Berger M, Ardalán B, et al. Long-term survival based on pathologic response to neoadjuvant therapy in esophageal cancer. *J Surg Res.* 2017;216:65–72. doi: 10.1016/j.jss.2017.03.022.
  168. Kamarajah SK, Griffiths EA. Oesophago-Gastric Anastomotic Audit (OGAA) Collaborative. Postoperative and Pathological Outcomes of CROSS and FLOT as

- Neoadjuvant Therapy for Esophageal and Junctional Adenocarcinoma: An International Cohort Study from the Oesophagogastric Anastomosis Audit (OGAA). *Ann Surg*. 2022. doi: 10.1097/SLA.0000000000005394.
169. Kamarajah SK, Navidi M, Wahed S, Immanuel A, Hayes N, Griffin SM et al. Significance of Neoadjuvant Downstaging in Carcinoma of Esophagus and Gastroesophageal Junction. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(9):3182–3192. doi: 10.1245/s10434-020-08358-0.
170. Jogiat UM, Sun WYL, Dang JT, Mocanu V, Kung JY, Karmali S et al. Gastric ischemic conditioning prior to esophagectomy reduces anastomotic leaks and strictures: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2022;36(7):5398–5407. doi: 10.1007/s00464-021-08866-4.
171. Michalinos A, Antoniou SA, Ntourakis D, Schizas D, Ekmektzoglou K, Angouridis A et al. Gastric ischemic preconditioning may reduce the incidence and severity of anastomotic leakage after oesophagectomy: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus*. 2020;33(10):doaa010. doi: 10.1093/dote/doaa010.
172. Pather K, Mobley EM, Guerrier C, Esmā R, Kendall H, Awad ZT. Long - term survival outcomes of esophageal cancer after minimally invasive Ivor Lewis esophagectomy. *World J Surg Oncol*. 2022;1–14. doi: 10.1186/s12957-022-02518-0.
173. You J, Zhang H, Li W, Dai N, Lu B, Ji Z, Zhuang H ZZ. Intrathoracic versus cervical anastomosis in esophagectomy for esophageal cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Surgery*. 2022;172(2):575–583. doi: 10.1016/j.surg.2022.03.006.
174. Biere SS, Maas KW, Cuesta MA, van der Peet DL. Cervical or thoracic anastomosis after esophagectomy for cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dig Surg*. 2011;28(1):29-35. doi: 10.1159/000322014.
175. Saluja SS, Ray S, Pal S, Sanyal S, Agrawal N, Dash NR et al. Randomized trial comparing side-to-side stapled and hand-sewn esophagogastric anastomosis in neck. *J Gastrointest Surg*. 2012;16(7):1287-1295. doi: 10.1007/s11605-012-1885-7.
176. D'Journo XB, Boulate D, Fourdrain A, Loundou A, van Berge Henegouwen MI, Gisbertz SS et al. International Esodata Study Group. Risk Prediction Model of 90-Day Mortality

- After Esophagectomy for Cancer. *JAMA Surg.* 2021;156(9):836–845. doi: 10.1001/jamasurg.2021.2376.
177. Kechagias A, Van Rossum PSN, Ruurda JP, Van Hillegersberg R. Ischemic Conditioning of the Stomach in the Prevention of Esophagogastric Anastomotic Leakage after Esophagectomy. *Ann Thorac Surg.* 2016;101(4):1614–1623. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.10.034.
178. van Rossum PSN, Haverkamp L, Verkooijen HM, van Leeuwen MS, van Hillegersberg R, Ruurda JP. Calcification of arteries supplying the gastric tube: a new risk factor for anastomotic leakage after esophageal surgery. *Radiology.* 2015;274(1):124-132. doi: 10.1148/radiol.14140410.
179. Ortiz A, Martínez L PP. Cirugía Esofagogástrica (Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos N° 17). 2ª. Editorial Aran, editor. 2017. 504.
180. Karnofsky DA, Burchenal JH. The clinical evaluation of Chemotherapeutic Agents in cancer. In: CM M, editor. Evaluation of Chemotherapeutic Agents. 1949.
181. Samson P, Puri V, Broderick S, Patterson GA, Meyers B, Crabtree T. Adhering to Quality Measures in Esophagectomy Is Associated With Improved Survival in All Stages of Esophageal Cancer. *Ann Thorac Surg.* 2017;103(4):1101-1108. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.09.032.
182. Dunst CM, Swanström LL. Minimally invasive esophagectomy. *J Gastrointest Surg.* 2010;14(1):S108-114. doi: 10.1007/s11605-009-1029-x.
183. Courrech Staal EF, Aleman BM, Boot H, van Velthuisen ML, van Tinteren H, van Sandick JW. Systematic review of the benefits and risks of neoadjuvant chemoradiation for oesophageal cancer. *Br J Surg.* 2010;97(10):1482-1496. doi: 10.1002/bjs.7175.
184. Low DE, Kuppusamy MK, Alderson D, Cecconello I, Chang AC, Darling G et al. Benchmarking Complications Associated with Esophagectomy. *Ann Surg.* 2019;269(2):291-298. doi: 10.1097/SLA.0000000000002611.
185. Murakami K, Yoshida M, Uesato M, Toyozumi T, Isozaki T. Does thoracoscopic

- esophagectomy really reduce post-operative pneumonia in all cases? *Esophagus*. 2021;c(0123456789). doi: 10.1007/s10388-021-00855-9.
186. Teshima J, Miyata G, Kamei T, Nakano T, Abe S, Katsura K et al. Comparison of short-term outcomes between prone and lateral decubitus positions for thoracoscopic esophagectomy. *Surg Endosc*. 2015;29(9):2756–2762. doi: 10.1007/s00464-014-4003-y.
  187. Kim TH, Suh YS, Huh YJ, Son YG, Park JH, Yang JY et al. The comprehensive complication index (CCI) is a more sensitive complication index than the conventional Clavien–Dindo classification in radical gastric cancer surgery. *Gastric Cancer*. 2018;21:171–181. doi: 10.1007/s10120-017-0728-3.
  188. Kudo T, Oshikiri T, Goto H, Harada H, Urakawa N, Hasegawa H, et al. Comprehensive complication index as a prognostic factor in minimally invasive esophagectomy for esophageal squamous cell carcinoma. *Esophagus*. 2022;19(3):410-416. doi: 10.1007/s10388-022-00911-y.
  189. van Workum F, Verstegen MHP, Klarenbeek BR, Bouwense SAW, van Berge Henegouwen MI, Daams F et al. ICAN collaborative research group. Intrathoracic vs Cervical Anastomosis After Totally or Hybrid Minimally Invasive Esophagectomy for Esophageal Cancer: A Randomized Clinical . *JAMA Surg*. 2021;156(7):601–610. doi: 10.1001/jamasurg.2021.1555.
  190. Klink CD, Binnebösel M, Otto J, Boehm G, von Trotha KT, Hilgers RD, Conze J, Neumann et al. Intrathoracic versus cervical anastomosis after resection of esophageal cancer: a matched pair analysis of 72 patients in a single center study. *World J Surg Oncol*. 2012;10:159. doi: 10.1186/1477-7819-10-159.
  191. Zhai C, Liu Y, Li W, Xu T, Yang G L. A comparison of short-term outcomes between Ivor-Lewis and McKeown minimally invasive esophagectomy. *J Thorac Dis*. 2015;7(12)::2352-2358. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.12.15.
  192. Nederlof N, Tilanus HW, Tran TC, Hop WC, Wijnhoven BP, de Jonge J. End-to-end versus end-to-side esophagogastrostomy after esophageal cancer resection: a prospective randomized study. *Ann Surg*. 2011;254(2):226–233. doi: 10.1097/SLA.0b013e31822676a9.

193. Blencowe NS, Strong S, McNair AG, Brookes ST, Crosby T, Griffin SM BJ. Reporting of short-term clinical outcomes after esophagectomy: a systematic review. *Ann Surg.* 2012;255(4):658–666. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182480a6a.
194. Athanasiou A, Hennessy M, Spartalis E, Tan BHL, Griffiths EA. Conduit necrosis following esophagectomy: An up-to-date literature review. *World J Gastrointest Surg.* 2019;11(3):155–168. doi: 10.4240/wjgs.v11.i3.155.
195. Briel JW, Tamhankar AP, Hagen JA, DeMeester SR, Johansson J, Choustoulakis E et al. Prevalence and risk factors for ischemia, leak, and stricture of esophageal anastomosis: gastric pull-up versus colon interposition. *J Am Coll Surg.* 2004;198(4):536–541. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2003.11.026.
196. Mingol-navarro F, Ballester-Pla N, Jimenez-Rosellón R. Ischaemic conditioning of the stomach previous to esophageal surgery. *J Thorac Dis.* 2019;11(5):663–674. doi: 10.21037/jtd.2019.01.43.
197. Zhuo Z, Shen X, Song T, Xu Z, Alai G, Yao P et al. The efficacy of ischemic conditioning in the prevention of gastroesophageal anastomotic complications : a meta-analysis. 2020;9(6):1586–1595. doi: 10.21037/apm-19-569.
198. Heger P, Blank S, Diener MK, Ulrich A, Schmidt T, Büchler MW et al. Gastric Preconditioning in Advance of Esophageal Resection-Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gastrointest Surg.* 2017;21(9):1523-1532. doi: 10.1007/s11605-017-3416-z.
199. Kamarajah SK, Boyle C, Bundred JR, Tan BH. Critical appraisal of gastric conduit ischaemic conditioning (GIC) prior to oesophagectomy : A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2020;77:77–82. doi: 10.1016/j.ijssu.2020.03.020.
200. Schröder W, Beckurts KT, Stähler D, Stützer H, Fischer JH, Hölscher AH. Microcirculatory changes associated with gastric tube formation in the pig. *Eur Surg Res.* 2002;34(6):411-417. doi: 10.1159/000065709.
201. Schröder W, Stippel D, Gutschow C, Leers J, Hölscher AH. Postoperative recovery of microcirculation after gastric tube formation. *Langenbecks Arch Surg.* 2004;389(4):267-271. doi: 10.1007/s00423-004-0493-8.

202. Cooper GJ, Sherry KM, Thorpe JA. Changes in gastric tissue oxygenation during mobilisation for oesophageal replacement. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1995;9(3):158-160. doi: 10.1016/s1010-7940(05)80065-x.
203. Jacobi CA, Zieren HU, Zieren J, Müller JM. Is tissue oxygen tension during esophagectomy a predictor of esophagogastric anastomotic healing? *J Surg Res.* 1998;74(2):161–164. doi: 10.1006/jsre.1997.5239.
204. Jansen SM, de Bruin DM, van Berge Henegouwen MI, Bloemen PR, Strackee SD, Veelo DP, van Leeuwen TG GS. Quantitative change of perfusion in gastric tube reconstruction by sidestream dark field microscopy (SDF) after esophagectomy, a prospective in-vivo cohort study. *Eur J Surg Oncol.* 2021;47(5):1034–1041. doi: 10.1016/j.ejso.2020.09.006.
205. Mittermair C, Klaus A, Scheidl S, Maglione M, Hermann M, Margreiter R et al. Functional capillary density in ischemic conditioning: implications for esophageal resection with the gastric conduit. 2008;88–92. doi: 10.1016/j.amjsurg.2007.07.025.
206. Yuan Y, Duranceau A, Ferraro P, Martin J, Liberman M. Vascular conditioning of the stomach before esophageal reconstruction by gastric interposition. *Dis Esophagus.* 2012;25(8):740-749. doi: 10.1111/j.1442-2050.2011.01311.x.
207. Sheridan WG, Lowndes RH, Young HL. Tissue oxygen tension as a predictor of colonic anastomotic healing. *Dis Colon Rectum.* 1987;30(11):867–871. doi: 10.1007/BF02555426.
208. Anegg U, Lindenmann J, Maier A, Smolle J, Smolle-Jüttner FM. Influence of route of gastric transposition on oxygen supply at cervical oesophagogastric anastomoses. *Br J Surg.* 2008;95(3):344–349. doi: 10.1002/bjs.5997.
209. Ikeda Y, Niimi M, Kan S, Shatari T, Takami H, Kodaira S. Clinical significance of tissue blood flow during esophagectomy by laser Doppler flowmetry. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 200;122(6):1101-1106. doi: 10.1067/mtc.2001.117835.
210. Adusumilli PS, Bikson M, Rizk NP, Rusch VW, Hristov B, Grosser R et al. A prospective trial of intraoperative tissue oxygenation measurement and its association with anastomotic leak rate after Ivor Lewis esophagectomy. 2020;12(4):1449–1459. doi:

10.21037/jtd.2020.02.58.

211. Miyazaki T, Kuwano H, Kato H, Yoshikawa M, Ojima H, Tsukada K. Predictive Value of Blood Flow in the Gastric Tube in Anastomotic Insufficiency after Thoracic Esophagectomy. 2002;1319–1323. doi: 10.1007/s00268-002-6366-9.
212. Campbell C, Reames MK, Robinson M, Symanowski J, Salo JC. Conduit Vascular Evaluation is Associated with Reduction in Anastomotic Leak After Esophagectomy. J Gastrointest Surg. 2015;19(5):806-812. doi: 10.1007/s11605-015-2794-3.
213. Zehetner J, DeMeester SR, Alicuben ET, Oh DS, Lipham JC, Hagen JA et al. Intraoperative Assessment of Perfusion of the Gastric Graft and Correlation With Anastomotic Leaks After Esophagectomy. Ann Surg. 2015;262(1):74–78. doi: 10.1097/SLA.0000000000000811.
214. Talavera-Urquijo E, Parise P, Palucci M, Olivari G, Turi S, Cossu A et al. Perfusion speed of indocyanine green in the stomach before tubulization is an objective and useful parameter to evaluate gastric microcirculation during Ivor-Lewis esophagectomy. Surg Endosc. 2020;34(12):5649–5659. doi: 10.1007/s00464-020-07924-7.
215. Mohajeri G, Tabatabaei A, Hashemi M, Bistgani MM. Relationship of venous blood gas with cervical esophagogastric anastomotic leak. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2012;20(5):566–569. doi: 10.1177/0218492312450519.
216. Klevebro F, Elliott JA, Slaman A, Vermeulen BD, Kamiya S, Rosman C et al. Cardiorespiratory Comorbidity and Postoperative Complications following Esophagectomy: a European Multicenter Cohort Study. Ann Surg Oncol. 2019;26(9):2864–2873. doi: 10.1245/s10434-019-07478-6.
217. Bartella I, Brinkmann S, Fuchs H, Leers J, Schlößer HA, Bruns CJ, Schröder W. Two-stage hybrid Ivor-Lewis esophagectomy as surgical strategy to reduce postoperative morbidity for high-risk patients. Surg Endosc. 2021;35(3):1182-1189. doi: 10.1007/s00464-020-07485-9.
218. Veen AV, Schiffmann LM, de Groot EM, Bartella I, de Jong PA, Borggreve AS et al. The ISCON-trial protocol: laparoscopic ischemic conditioning prior to esophagectomy in

- patients with esophageal cancer and arterial calcifications. *BMC Cancer*. 2022;1–8. doi: 10.1186/s12885-022-09231-x.
219. Kamarajah SK, Lin A, Tharmaraja T, Bharwada Y, Bundred JR, Nepogodiev D et al. Risk factors and outcomes associated with anastomotic leaks following esophagectomy: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus*. 2020;33(3):doz089. doi: 10.1093/dote/doz089.
220. Waterland P, Ng J, Jones A, Broadley G, Nicol D, Patel H et al. Using CRP to predict anastomotic leakage after open and laparoscopic colorectal surgery: Is there a difference? *Int J Color Dis*. 2016;31(4):861–868. doi: 10.1007/s00384-016-2547-0.
221. Aiolfi A, Asti E, Rausa E, Bonavina G, Bonitta G, Bonavina L. Use of C-reactive protein for the early prediction of anastomotic leak after esophagectomy: Systematic review and Bayesian meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(12):e0209272. doi: 10.1371/journal.pone.0209272.
222. Nakashima Y, Saeki H, Nakanishi R, Sugiyama M, Kurashige J, Oki E, Maehara Y. Assessment of Sarcopenia as a Predictor of Poor Outcomes After Esophagectomy in Elderly Patients With Esophageal Cancer. *Ann Surg*. 2018;276(6):1100–1104. doi: 10.1097/SLA.0000000000002252.
223. Papaconstantinou D, Vretakakou K, Paspala A, Misiakos EP, Charalampopoulos A, Nastos C, Patapis P, Pikoulis E. The impact of preoperative sarcopenia on postoperative complications following esophagectomy for esophageal neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus*. 2020;doaa002. doi: 10.1093/dote/doaa002.



*Efecto del precondicionamiento de la plastia gástrica sobre la oxigenación y dehiscencia anastomótica en el cáncer de esófago. Estudio prospectivo randomizado.*

# **A n e x o s**

*Efecto del precondicionamiento de la plastia gástrica sobre la oxigenación y dehiscencia anastomótica en el cáncer de esófago. Estudio prospectivo randomizado.*

## ANEXO I:



Hospital Clínic Universitari



DEPARTAMENT CLÍNIC MALVA-ROSA

**INFORME DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA DEL HOSPITAL CLINIC UNIVERSITARI DE VALENCIA**

Dña. Cristina Gomis Gozalbo, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínic Universitari de Valencia

CERTIFICA

Que en este Comité, en su reunión de fecha 31 de marzo de 2016, y según consta en el acta de la misma, se han analizado los aspectos éticos y científicos relacionados al proyecto de investigación que lleva por título:

***Efecto del preacondicionamiento de la plastia gástrica sobre la oxigenación y dehiscencia anastomótica en el cáncer de esofago. Estudio randomizado.***

Mismo que será llevado a cabo en el Servicio de Cirugía General y cuyo investigador principal es el Dr. Fernando López Mozos, acordando que reúne las características adecuadas referentes a información a los pacientes y cumplimiento de los criterios éticos para la investigación médica y biomédica establecidos en la ***Declaración de Helsinki*** (Junio 1964, Helsinki, Finlandia) de la Asamblea Médica Mundial, y sus revisiones (Octubre 1975, Tokio, Japón), (Octubre 1983, Venecia, Italia), (Septiembre 1989, Hong Kong), (Octubre 1996, Somerset West, Sudáfrica), (Octubre 2000, Edimburgo), (Octubre 2008 Seúl, Corea) y (Octubre 2013 Fortaleza, Brasil) y en la ***Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos del Hombre de la UNESCO*** y los acuerdos del ***Protocolo Adicional del Consejo de Europa para la protección de los Derechos del Hombre y de la dignidad del ser humano frente a la aplicaciones de la biología y de la medicina*** (Paris 12-1-1998, ratificado el 23-7-1999).

Lo que certifico a efectos oportunos

Valencia, 31 de marzo de 2016.

Fdo. : Dra. Dña. Cristina Gomis Gozalbo  
Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica

## ANEXO II:



### HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Se le ofrece la posibilidad de participar en el proyecto de investigación titulado "Efecto del preacondicionamiento de la plastia gástrica sobre la oxigenación y dehiscencia anastomótica en el cáncer de esófago. Estudio randomizado." que está siendo realizado por el Dr. Fernando López Mozos del Servicio de Cirugía General y Digestiva y que ha sido ya evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

#### **Antecedentes**

En el cáncer de esófago la operación indicada es la esofagectomía, que consiste en la extirpación de gran parte del esófago. Para permitir el paso de los alimentos es necesario unir la parte sana restante del esófago con el estómago a nivel del cuello. Una de las complicaciones más importantes de esta cirugía es que falle la sutura que une el estómago con el esófago (fuga o dehiscencia anastomótica). En los últimos años, gracias a los avances de la cirugía, se emplean técnicas que han logrado disminuir la incidencia de fuga a nivel de la unión entre estómago y esófago. Sin embargo, este sigue siendo uno de los principales problemas de esta cirugía.

Al movilizar el estómago hacia el cuello el aporte de sangre al estómago se ve dificultado. Se cree que la zona de unión entre estómago y esófago, donde se realiza la sutura, no recibe sangre de manera adecuada y podría ser esa la causa de que se produjera el fallo de la sutura. De hecho, el uso de diversas modalidades para aumentar el flujo de sangre a nivel de la unión entre estómago y esófago ha demostrado disminuir las tasas de fallo de la sutura a ese nivel.

La embolización arterial consiste en la introducción dentro de los vasos sanguíneos de fragmentos sólidos que impiden el paso de la sangre. Al ocluir algunos de los vasos sanguíneos del estómago se desarrollan otros aumentando el aporte de sangre al estómago. Se ha visto que si se realiza la embolización antes que la cirugía ayuda a que se cree un mejor riego sanguíneo del estómago. Es decir, con la embolización previa a la cirugía se eliminan algunos de los vasos sanguíneos que riegan el estómago, los mismos que se eliminan durante la cirugía, pero antes, para que esto ayude a que se creen nuevos vasos sanguíneos para el estómago que se unirá al esófago durante la cirugía posteriormente.

Además se ha comprobado que si se realiza la embolización antes que la cirugía no aumentan las complicaciones postoperatorias. Actualmente es necesario realizar estudios para comprobar que con esta técnica se produce una mejora de la circulación en la zona de la sutura que conlleva a disminuir las tasas de fugas en la unión entre estómago y esófago.

#### **¿Cuál es el objetivo de este estudio?**

En este estudio se pretende investigar la utilidad de la embolización arterial preoperatoria en el acondicionamiento del estómago, su repercusión sobre la circulación arterial y la disponibilidad de oxígeno en la región de la sutura. También se pretende ver si esa mejora en la oxigenación del tejido repercute en la incidencia de fuga o dehiscencia anastomótica.

#### **¿Por qué se le ha pedido que participe?**

Se le pide su participación en este estudio ya que ha sido diagnosticado de carcinoma esofágico y es un paciente que va a ser operado.

### ¿En qué consiste su participación? ¿Qué tipo de pruebas o procedimientos se le realizarán?

Su participación consiste en ser asignado al azar a uno de los dos grupos de tratamiento. En uno de ellos se realizará una embolización vascular de dos arterias que riegan el estómago, para que se desarrolle nueva circulación a expensas de otra de las arterias que riega dicho órgano. En el otro grupo se realizará la cirugía sin embolización previamente. Con ello se pretende ver si realmente hay un mayor aporte de sangre en la zona donde se realiza la sutura. Para ello se le colocará una sonda durante la cirugía en el lugar de la sutura que medirá el oxígeno del que dispone dicha zona. En los dos grupos esta sonda se colocará durante la cirugía, se mantendrá 48 horas, y no producirá molestias añadidas a la actuación habitual tras esta cirugía. Por ello, se le solicita permiso para utilizar con fines científicos los resultados obtenidos tras el tratamiento quirúrgico.

Su participación en el presente proyecto no supone ninguna alteración del tratamiento que esté llevando (si lo tiene) y todo tratamiento que se le pueda poner a partir de los estudios clínico-bioquímicos que se le realicen será siempre bajo criterio médico.

### ¿Cuáles son los riesgos generales de participar en este estudio?

En general, la participación en este estudio no incrementa el riesgo quirúrgico, no supone un mayor riesgo de fallo de la sutura al ser asignado a uno de los dos grupos, ni supone una repercusión negativa en el pronóstico de la enfermedad.

Los riesgos son los asociados a los procedimientos a realizar:

- **Embolización vascular:** reacciones alérgicas al medio de contraste. Se puede producir un coágulo (trombo) en el vaso que se pincha, sangrado por el sitio de la punción (hematoma). Como consecuencia de la intervención (embolización), se puede presentar malestar, fiebre y dolor que persisten entre 3 y 5 días y suelen ceder con tratamiento médico. Obstrucción de vasos en órganos no deseados, que puede conducir a complicaciones graves.
- **Determinación de la oxigenación de la plastia** intraoperatoriamente utilizando la sonda Licox, no es previsible ningún riesgo relacionado con este procedimiento.
- El mínimo riesgo que conlleva la **extracción de una muestra de sangre**, que incluye molestias, dolor, enrojecimiento e hinchazón y/o pequeños hematomas en el lugar del brazo donde se ha producido la extracción, similar a las molestias que aparecen en el resto de determinaciones rutinarias.
- Los riesgos asociados a la **cirugía** del cáncer esofágico (se aporta consentimiento informado independiente)

### ¿Cuáles son los beneficios de la participación en este estudio?

Es muy posible que los resultados obtenidos en esta investigación tengan poco valor diagnóstico o predictivo terapéutico para usted, pero podrá ayudar a conocer mejor su enfermedad y mejorar el pronóstico y el tratamiento de futuros pacientes.

### ¿Qué pasará si decido no participar en este estudio?

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria. En caso de que decida no participar en el estudio, esto no modificará el trato y seguimiento que de su enfermedad realicen ni su médico ni el resto del personal sanitario que se ocupa de su enfermedad. Así mismo, podrá retirarse del estudio en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones.

#### **¿A quién puedo preguntar en caso de duda?**

Es importante que comente con cualquiera de los investigadores de este proyecto los pormenores o dudas que surjan antes de firmar el consentimiento para su participación. Así mismo, podrá solicitar cualquier explicación que desee sobre cualquier aspecto del estudio y sus implicaciones a lo largo del mismo contactando con el investigador principal del proyecto, el Dr. Fernando López Mozos en el teléfono \_\_\_\_\_.

#### **Confidencialidad:**

Todos sus datos, así como toda la información médica relacionada con su enfermedad será tratada con absoluta confidencialidad por parte del personal encargado de la investigación. Así mismo, si los resultados del estudio fueran susceptibles de publicación en revistas científicas, en ningún momento se proporcionarán datos personales de los pacientes que han colaborado en esta investigación.

Tal y como contempla la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal, podrá ejercer su derecho a acceder, rectificar o cancelar sus datos contactando con el investigador principal de este estudio.

#### **¿Qué pasará con las muestras biológicas obtenidas durante la investigación?**

Durante su participación en este estudio, se le extraerán muestras de sangre, como se realiza en la práctica clínica habitual, y que no serán conservadas.

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Proyecto titulado: Efecto del preacondicionamiento de la plastia gástrica sobre la oxigenación y dehiscencia anastomótica en el cáncer de esófago. Estudio randomizado.

Investigador principal: Dr. Fernando López Mozos

Servicio: Cirugía General y del Aparato Digestivo

Yo, \_\_\_\_\_ he sido informado por el Dr. \_\_\_\_\_, colaborador del proyecto de investigación arriba mencionado, y declaro que:

- He leído la Hoja de Información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas
- He recibido suficiente información sobre el estudio

Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo que todos mis datos serán tratados confidencialmente

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Con esto doy mi conformidad para participar en este estudio,

Firma del paciente:

Fecha:

Firma del Investigador:

Fecha



