



FACULTAD DE MEDICINA

Trabajo de graduación previo a la obtención del título de Médico

**Sigmoidectomía con anastomosis primaria versus procedimiento
de Hartmann para diverticulitis complicada. Revisión sistemática,
2021**

Autores:

**Daniela Salomé Neira Quezada
María Emilia Willches Encalada**

Director:

Dra. Doris Sarmiento Altamirano

Cuenca, Ecuador

2022

DEDICATORIA

Para todas las personas que forman parte de mi vida, en especial a mis padres y hermano cuya esencia me enseñaron que es la vida, el sacrificio y el amor por la medicina, por el apoyo durante estos años de formación, espero al día para poder recompensar todo lo que me han dado.

Daniela Salomé Neira Quezada

A mis padres Teodoro y Catalina que me han enseñado valores y quienes con su amor, paciencia y esfuerzo me han permitido llegar a concluir una meta más de vida. A mi abuela Clotilde por inculcar el ejemplo de esfuerzo, perseverancia y no temer a las adversidades porque Dios está conmigo.

A mis hermanos por su cariño y apoyo incondicional durante este proceso.

Emilia Willches Encalada

AGRADECIMIENTO

Gracias a la Universidad del Azuay, por haberme permitido formarme en ella, a todos los que fueron partícipes de este proceso, cuyos esfuerzos se ven hoy reflejado en este trabajo. Gracias a mis padres y hermano por ser mis pilares en este camino, mi apoyo y mi motivación.

A nuestra directora de tesis Dra. Doris Sarmiento, por la paciencia y guía en este proyecto; y sobre todo a mi compañera Emilia, gracias por 6 años de amistad.

Daniela Salomé Neira Quezada

Agradezco a Dios quien con su bendición me permitió completar la carrera, a mi familia por siempre estar presentes.

Mi gratitud a la Universidad, a mis profesores y tutores quienes me guiaron en este largo camino y compartieron sus conocimientos para mi formación como profesional. En especial a la Dra. Doris Sarmiento por la tolerancia y dirección en este trabajo.

A mis compañeros de internado: María Rosa Arroyo, Cinthya Boada, Paz Castro, Andrés Herrera, Lisbeth Martínez y Daniela Pérez, quienes me acompañaron en el año más difícil de mi vida. Gracias por los momentos inolvidables.

Finalmente, pero no menos importante, quiero agradecer a Daniela Neira, mi amiga, compañera y aquella persona que se convirtió en mi apoyo, mi mentora y mi familia.

Emilia Willches Encalada

ÍNDICE

DEDICATORIA	II
AGRADECIMIENTO	III
ÍNDICE	IV
RESUMEN	1
ABSTRACT.....	2
INTRODUCCIÓN	1
MARCO TEÓRICO	3
OBJETIVO GENERAL:.....	6
OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	6
MATERIALES Y MÉTODOS.....	7
ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA	7
EXTRACCIÓN DE DATOS	7
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	8
RESULTADOS.....	9
VALORACIÓN CRÍTICA DE LOS ESTUDIOS	10
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	11
CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS	11
CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS	13
RESULTADOS BINARIOS SECUNDARIOS	14
MORTALIDAD, TIEMPO QUIRÚRGICO Y ESTANCIA HOSPITALARIA.	15
- MORTALIDAD.....	15
- TIEMPO QUIRÚRGICO.....	16
- ESTANCIA HOSPITALARIA	16
COMPLICACIONES	16

DISCUSIÓN	18
LIMITACIONES.....	20
CONCLUSIÓN	21
IMPLICACIONES ÉTICAS.....	22
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23
ANEXOS	28
ANEXO 1: CRITERIOS DE BÚSQUEDA.....	28
ANEXO 2: CLASIFICACIÓN DE DIVERTICULITIS	29
ANEXO 3: SESGOS	30

RESUMEN

Introducción: Las estrategias quirúrgicas para la diverticulitis perforada complicada (Hinchey III/ IV) siguen siendo controvertidas. Este estudio tuvo como objetivo realizar determinar qué técnica posee mayor efectividad en su tratamiento.

Materiales y métodos: Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos electrónicas, los estudios sujetos a análisis fueron publicados entre 2011 y 2021 que compararon las técnicas en sujetos con diverticulitis Hinchey III o IV.

Resultados: La búsqueda recuperó 10 estudios con un total de 131.312 pacientes. Se encontró que 124.827 sometidos a procedimiento de Hartmann (PH) y 6.485 a anastomosis primaria (AP). Se encontró que la AP se encuentra asociada a menor mortalidad (OR 1,61 95% IC 1,481 - 1,768). El tiempo quirúrgico es menor en ella con 19 minutos de diferencia (p 0,035). En complicaciones, los datos indican un asociación protectora al realizar el PH con el fin de evitar una futura infección (OR 0,59 95% IC 0,54 - 0,65).

Conclusión: El análisis de los estudios sugiere que la sigmoidectomía con anastomosis primaria puede estar asociada con una menor mortalidad general en comparación con el procedimiento de Hartmann. Ambas técnicas quirúrgicas son aceptables, sin embargo, los datos no son concluyentes debido a la desproporción de casos.

Palabras clave: “Diverticulitis colónica”, “Anastomosis quirúrgica”, “Colostomía”, “Complicaciones postoperatorias”

ABSTRACT

Introduction: Surgical strategies for complicated perforated diverticulitis (Hinchey III/IV) remain controversial. The objective of this study was to determine which technique has the greatest effectiveness in its treatment.

Materials and methods: A systematic search was carried out in electronic databases. The studies that compared the techniques in patients with Hinchey III or IV diverticulitis had been published between 2011 and 2021.

Results: The search retrieved 10 studies with a total of 131,312 patients. It was found that 124,827 of them underwent Hartmann's procedure (PH) and 6,485 underwent primary anastomosis (PA). PA was found to be associated with lower mortality (OR 1.61 95% CI 1.481 - 1.768). The surgical time is shorter in it with a difference of 19 minutes (p 0.035). When complications happened, the data indicate a protective association when performing HP in order to avoid future infection (OR 0.59 95% CI 0.54 - 0.65).

Conclusion: Analysis of studies suggests that sigmoidectomy with primary anastomosis may be associated with lower overall mortality compared to the Hartmann procedure. Both surgical techniques are acceptable, however, the data are not conclusive due to the disproportion of cases.

Keywords: "Colonic Diverticulitis", "Anastomosis Surgical", "Colostomy", "Postoperative Complications"

Translated by



Firmado electrónicamente por:
**DANIELA SALOME
NEIRA QUEZADA**

Daniela Neira Quezada
82684



Firmado electrónicamente por:
**MARIA EMILIA
WILLCHES
ENCALADA**

Emilia Willches Encalada
83060

INTRODUCCIÓN

La diverticulosis colónica es una enfermedad común en el mundo occidental, afecta hasta el 50% de las personas mayores de 60 años. Tanto la incidencia como los ingresos hospitalarios han aumentado y se espera que, de este grupo, al menos el 25% desarrolle un cuadro agudo (1,2).

El abordaje quirúrgico óptimo para la diverticulitis complicada con peritonitis purulenta o fecal (grado III/IV de Hinchey) permanece en controversia. En los últimos años, se incorporó la resección sigmoidea con anastomosis primaria (AP) después del lavado intraoperatorio de colon como una técnica para el tratamiento de las lesiones obstructivas del colon izquierdo, y se ha sugerido que puede ser adecuada en el tratamiento de enfermedades inflamatorias complicadas, por lo que, pone en contraste su efectividad en complicaciones y mortalidad con el procedimiento de Hartmann (PH) (4,5).

La investigación a lo largo de los años de múltiples estudios y bases de datos, ha facilitado la comprensión de la historia natural de la diverticulitis, los factores de riesgo clínicos y conductuales de la enfermedad, las indicaciones y los resultados de sus tratamientos. Lambrichts et al. (2019), realizó un estudio con 130 pacientes con diverticulitis en 34 hospitales de Bélgica, Holanda, e Italia; intervino a 66 con PH y a 64 con AP. En los últimos, la supervivencia en 12 meses fue superior con 95,3% versus el 79,8%. Las complicaciones presentadas fueron del 18% en PH y del 14% en AP. Finalmente, se observó que las hernias incisionales se presentaron más comúnmente al realizarse el procedimiento de Hartmann (3).

Una revisión sistemática realizada por Halim et al. (2019), analizó 25 estudios de diverticulitis incluyendo 3.546 pacientes; determinó que la tasa de mortalidad en el grupo de AP fue menor que en el de PH, con un 8,2% en estudios observacionales

y un 4,3% en RCT (randomized controlled trial). Sin embargo, no hubo diferencias en las tasas de infección de heridas, por lo que no se recomienda un abordaje por encima del otro (7).

Jae Moo Lee et al. (2019), usaron la base de datos del Colegio Americano de Cirujanos, en el que se revisó 2.729 procedimientos, donde el 92,4% fueron PH, con una mortalidad del 7,6% en comparación del 2,9% de AP, en los 30 primeros días. La mayoría de galenos justificó su proceder por las comorbilidades que presentaron los pacientes (5).

La importancia de este estudio radica en que la prevalencia de enfermedad diverticular a nivel de latinoamérica ha incrementado exponencialmente y de la misma manera la frecuencia de la resección quirúrgica por diverticulitis con un aumento relativo de intervenciones urgentes (3).

Los profesionales de la salud necesitan un guía para proceder y realizar lo mejor para el paciente. A pesar de la información y haberse realizado varios estudios sobre el tema, no se ha llegado a un consenso sobre cuál de las dos técnicas es superior. Esta investigación pretende analizar las nuevas recomendaciones del abordaje quirúrgico en la diverticulitis complicada. Se discutirán las características importantes de los estudios y sus consecuencias en los pacientes.

MARCO TEÓRICO

La diverticulosis colónica hace referencia a la afección de la capa mucosa y submucosa; la pared intestinal protruye a través de puntos débiles de la musculatura, donde los vasos sanguíneos atraviesan la pared del colon, formando sacos que sobresalen del intestino grueso (6,7).

La diverticulitis es la inflamación e infección de un divertículo que puede o no cursar con la formación de abscesos, peritonitis o fístulas (3). Los divertículos se desarrollan a partir de los 40 años, sin preferencia de género y su prevalencia es directamente proporcional a la edad y afecta hasta el 60% de la población mayor a 70 años. El 4% de los individuos afectados desarrolla diverticulitis aguda (6,8,9).

Esta patología se ve influenciada por diversos factores de riesgo como: la edad, el sobrepeso, la obesidad, el sedentarismo, el tabaquismo, las enfermedades del colágeno o vasculares y el uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Asimismo, una dieta baja en fibra y rica en carnes rojas e hidratos de carbono (15-18).

La fisiopatología es incierta; sin embargo, se plantean dos hipótesis: la primera involucra la alteración en la motilidad intestinal y el aumento de la presión intraluminal, la cual estrecha el cuello del divertículo, conduciendo a un crecimiento bacteriano e isquemia tisular. La otra teoría sugiere la acumulación de partículas de heces en los divertículos, los cuales pueden endurecerse y erosionar la pared diverticular, incluso llegar a perforar y liberar su contenido en la cavidad abdominal (15-19).

La peritonitis difusa podría ser contenida por el mesenterio que recubre a los divertículos; no obstante, debido a las reacciones inflamatorias puede causar un

flemón o absceso, que se acompaña de signos peritoneales, incluso formar fístulas en órganos cercanos, siendo la más frecuente la vejiga urinaria (15,20).

A pesar de que no se ha establecido una clasificación universalmente aceptada, se puede definir como diverticulosis a la presencia de divertículos y a la enfermedad diverticular como una diverticulosis clínicamente significativa y sintomática que puede manifestarse como diverticulitis (inflamación, infección o ambas de los sacos colónicos) o enfermedad diverticular sintomática no complicada (21).

La clasificación se divide en diverticulitis aguda y crónica o recurrente. La primera puede presentarse como simple (o no complicada) solo con inflamación o como complicada, abarcando la presencia de abscesos, fístulas, hemorragias, estenosis y perforación (14,15). La complicada se subdivide según la escala de Hinchey: estadio Ia (flemón pericolónico más inflamación asociada, sin una colección de líquido), estadio Ib (absceso pericólico de menos de 4 cm, adyacente al área de la diverticulitis), estadio II (absceso de mayor tamaño pero confinado a la pelvis), estadio III (evidencia de peritonitis purulenta) y estadio IV (peritonitis fecal) (10,16). Ver Tabla 6.

Aunque la mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos, las manifestaciones clínicas de un cuadro agudo engloban: dolor en el cuadrante inferior izquierdo de pocos días de inicio, fiebre, náusea, vómito, escalofríos, signos peritoneales y leucocitosis. Puede estar acompañado o precedido por hábitos intestinales alterados (diarrea o estreñimiento) y/o un conteo elevado de la proteína C reactiva (> 50 mg/L) (15,24–26).

El diagnóstico imagenológico es una gran herramienta. La ecografía demuestra un divertículo inflamado como una bolsa no comprimible de una pared intestinal con una pared engrosada e hipoeoica que a menudo contiene un fecalito obstructivo en el ostium. La tomografía multicorte con material de contraste muestra

engrosamiento de la pared colónica, inflamación de la grasa pericolónica, abscesos, burbujas de aire localizado y aire o líquido libre. La resonancia magnética es bastante útil, pero poco práctica (15,27,28).

El tratamiento en la diverticulitis no complicada, se basa principalmente en dieta y en antibióticos que debe cubrir las bacterias gram negativas y anaerobias durante 7 a 10 días, más control del dolor (1). El manejo hospitalario está indicado cuando existe fiebre $>38,6^{\circ}\text{C}$, taquicardia, leucocitosis, enfermedad complicada demostrada por imagen, inmunosupresión, enfermedades coexistentes, necesidad de control del dolor, o la incapacidad de recibir dieta oral (10). Si existe deterioro o ausencia de mejoría, se debe proceder con la intervención quirúrgica (16,24).

La cirugía depende de la condición clínica del paciente y del grado de contaminación e infección. Puede desarrollarse de manera laparoscópica o abierta. El procedimiento de Hartmann, consistente en la resección segmentaria del colon sigmoideo, una colostomía del extremo proximal en fosa iliaca izquierda y cierre del muñón rectal, dejando el recto remanente cerrado, y sin tránsito digestivo (22,23). Al ser una situación temporal, se realiza una segunda intervención electiva de 45 a 110 días en la que se quita la ostomía y se restituye el tránsito fecal nuevamente (31).

También, existen enfoques alternativos como el lavado laparoscópico, que es la evacuación de la colección sin ostomía (30), y la resección con anastomosis primaria. La AP consiste en la resección del segmento intestinal perforado e inmediatamente restablece la continuidad intestinal mediante una anastomosis en el mismo tiempo quirúrgico (25).

El tratamiento ambulatorio con antibióticos debe cubrir las bacterias gram negativas y anaerobias. Los regímenes más habituales son: ciprofloxacina oral (500 mg dos veces al día) más metronidazol (500 mg tres veces al día) o amoxicilina-clavulanato

(875 mg dos veces al día) durante 7 a 10 días acompañado de dieta oral por 2 a 3 días (reposo intestinal) y control del dolor. Si existe deterioro o ausencia de mejoría, se debe proceder con la intervención quirúrgica. El uso de antibióticos en los casos de diverticulitis no complicada es controversial como demostró Van Dijk et al. en un estudio aleatorizado en 2016 en el cual no hubo diferencia significativa entre el uso de antibióticos y un manejo expectante (10,11).

Objetivo general:

- Determinar cuál de los dos tratamientos, como la sigmoidectomía con anastomosis primaria o el procedimiento de Hartmann posee mayor efectividad para la diverticulitis complicada.

Objetivos específicos:

- Caracterizar demográficamente a la población de estudio por sexo y edad.
- Obtener la frecuencia de diverticulitis Hinchey III y IV.
- Establecer la frecuencia del procedimiento de sigmoidectomía con anastomosis primaria y procedimiento de Hartmann en los diferentes estudios publicados.
- Contrastar la efectividad de las dos técnicas quirúrgicas para la disminución de mortalidad en diverticulitis complicada.
- Comparar el tiempo quirúrgico, la estancia hospitalaria y las complicaciones entre las dos técnicas quirúrgicas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estrategias de búsqueda

Esta revisión sistemática se llevó a cabo de acuerdo con las directrices Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Metaanálisis (PRISMA) y se ejecutó en el periodo Marzo-agosto 2021.

Las bases de datos fueron PubMed, MEDline, Embase, Cochrane library y Google Scholar, para artículos publicados entre el 1 de enero de 2011 al 6 de junio del 2021, los términos utilizados para la búsqueda están enlistados en el Anexo 1, nos limitamos a estudios en idioma inglés y español.

Los resultados de la búsqueda se filtraron por duplicado, título y resumen. Se excluyeron todos los estudios con información incompleta o ambigua y aquellos que no cumplieron con los criterios de elegibilidad. Se obtuvieron un total de 10 estudios para el análisis.

Extracción de datos

Los tres investigadores (DS, DN y EW) revisaron de forma independiente cada artículo incluido. Se extrajeron los datos sobre las características del estudio y todos los factores de riesgo relevantes como la disminución de las complicaciones postoperatorias y la mortalidad en ambas técnicas quirúrgicas; la reducción de estancia hospitalaria; y el tiempo quirúrgico.

Los datos recopilados de cada artículo fueron aprobados para cumplir con las necesidades de este estudio. Asimismo, se definió a la diverticulitis complicada como la presencia de abscesos, obstrucción, peritonitis difusa o fístulas entre el colon y las estructuras adyacentes, y se tomó en cuenta la clasificación de Hinchey III/IV.

Análisis estadístico

Para la Revisión sistemática se utilizó el software Review Manager (RevMan) versión 5.4, Excel 2019 (v19.0), y SPSS V27.0. Para cotejar los datos se usó OR, medias estadísticas y desviaciones estándar. Se utilizó intervalos de confianza del 95%. El protocolo para esta investigación se registró en PROSPERO con el siguiente código: CRD42021279237.

RESULTADOS

El diagrama de flujo PRISMA utilizado en esta revisión sistemática, se presenta en la figura 1. La búsqueda recuperó 614 estudios, de los cuales, 513 se obtuvieron mediante PUBMED mientras que 101 de otras fuentes. Después de eliminar 12 duplicados, se seleccionaron 602 artículos para el screening. Según el título y el resumen, se excluyeron 584 artículos y por texto incompleto,1. A continuación, se retiraron 7 publicaciones acorde con los criterios de elegibilidad. Para la revisión se incluyeron 10 estudios, de los cuales se identificó 3 ensayos controlados aleatorizados y 7 estudios de cohorte.

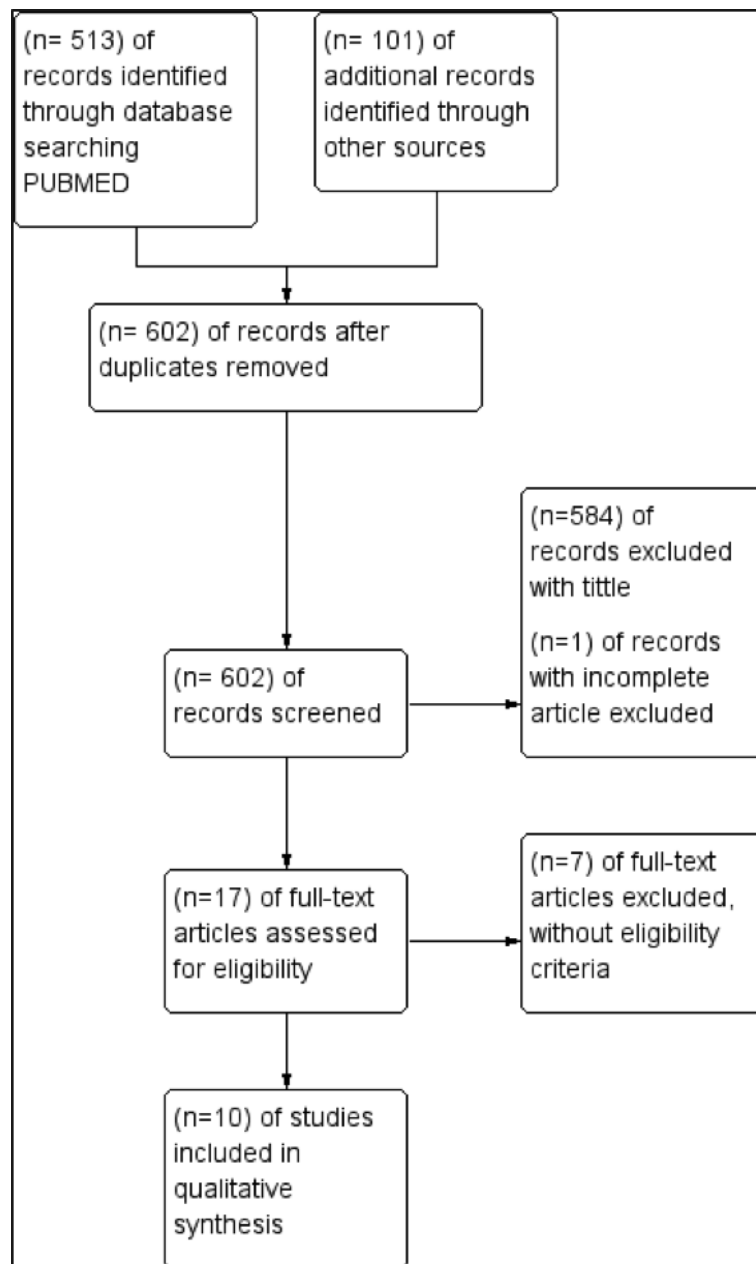


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA

Valoración crítica de los estudios

Se evaluó críticamente un total de diez artículos, la mayoría de ellos de una calidad razonable, los mismos degradan su valor al no presentar todas las características necesarias y debido a los sesgos que puedan presentar. Se evaluó el riesgo de

sesgo en los estudios incluidos como alto, bajo o poco claro, utilizando la herramienta de RevMan "Riesgo de sesgo". En la figura 2 y 3 se incluye un resumen del riesgo de sesgo para los estudios incluidos. Hubo un riesgo bajo/moderado de informe, deserción y otros sesgos.

Criterios de inclusión y criterios de exclusión

Para ser incluidos en el análisis, los estudios debían: tener un RCT o un diseño de estudio de cohorte observacional prospectivo o retrospectivo; informar los resultados quirúrgicos en o utilizar las palabras claves mencionadas en el Anexo 1; comparar las operaciones de AP y PH; tener al menos 5 pacientes en cada grupo de tratamiento; e informar sobre al menos una de las medidas objetivo mencionadas. Los estudios se excluyeron del análisis si: informaron sobre procedimientos a otros estadios de escala de Hinchey; presentaron resultados incompletos y estudios que sobrepasen el lapso de tiempo mayor a 10 años.

Características de los estudios

Los estudios incluidos se realizaron en varios países y ciudades de Europa, y Norteamérica, en un periodo de tiempo que comprende periodos desde 1995 hasta el 2016. El número de pacientes incluidos es de 131.312 de los cuales obtuvimos un total de 124.827 pacientes sometidos a procedimiento de Hartmann y 6485 a quienes se les efectuó la anastomosis primaria. Todos los estudios tenían un diseño de estudio de ensayo controlado aleatorizado, cohorte, retrospectivo o prospectivo. Las características y hallazgos de los estudios incluidos se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Características y datos demográficos de los ensayos controlados no aleatorios y los RCTs combinados

Estudio	Tipo de Estudio	Número de pacientes	Sexo masculino n (%)		Sexo femenino n (%)		Edad media		Hinchey III n (%)	Hinchey IV n (%)	Procedimiento de Hartmann n (%)	Anastomosis Primaria n (%)
			PH	AP	PH	AP	PH	AP				
Alizai, P.H (2013)	Estudio de cohorte retrospectivo	98	32 (44,44%)	16 (61,54%)	40 (55,56%)	10 (38,46%)	68,5	64,6	47 (47,96%)	11 (11,2%)	72 (73,5%)	26 (26,5%)
Bridoux (2017)	Prospectivo multicéntrico aleatorizado controlado	102	23 (44,23%)	28 (56%)	29 (55,77%)	22 (44%)	61,5	61	82 (80,39%)	20 (19,60%)	52 (50,98%)	50 (49,01%)
Cauley (2018)	Estudio de cohorte retrospectivo	67.721	32.447 (49,85%)	1.267 (48,05%)	32.637 (50,15%)	1.370 (51,95%)	-	-	-	67,721 (100%)	65.084 (96,1%)	2.637 (3,9%)
Golda, T (2014)	Estudio de cohorte retrospectivo	116	68 (58,62%)		48 (41,38%)		63,7		90 (77,60%)	13 (11,20%)	57 (49,1%)	59 (50,86%)
Herzog, T (2011)	Estudio de cohorte prospectivo	40	7 (36,84%)	13 (61,91%)	12 (63,16%)	8 (38,10%)	67		19 (47,5%)	5 (12,5%)	19 (47,50%)	21 (52,50%)
Lambrichts, D (2019)	Ensayo de superioridad multicéntrico, aleatorizado	130	41 (62,12%)	41 (64,06%)	25 (37,88%)	23 (34,84%)	61,7	62,4	93 (70%)	40 (30%)	66 (50,8%)	64 (49,2%)
Lee, J (2019)	Estudio de cohorte retrospectivo	2.729	1.220 (48,39%)	103 (49,52%)	1.301 (51,61%)	105 (50,48%)	64		-	-	2521 (92,4%)	208 (7,6%)
Masoomi, H (2012)	Estudio de cohorte retrospectivo	60.227	27.859 (48,99%)	1.555 (46,27%)	29.007 (51,01%)	1.806 (53,73%)	61,2	61,5	-	-	56.866 (57,33%)	3.361 (39,3%)
Oberkofler, C.E (2012)	Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico	62	9 (30%)	12 (37,5%)	21 (70%)	20 (62,5%)	74	72	47 (76%)	15 (24%)	30 (48,4%)	32 (51,6%)
Trenti, L (2011)	Estudio de cohorte prospectivo	87	34 (56,67%)	19 (70,37%)	26 (43,33%)	8 (29,63%)	69,7	58,1	72 (82,8%)	15 (17,2%)	60 (69%)	27 (31%)

RCTs, randomized controlled trials; PH, procedimiento de Hartmann; AP, anastomosis primaria; (-) no reportado.

Características de los pacientes incluidos

Para el análisis cualitativo y cuantitativo, se contó con la suma total de 131.312 pacientes (tabla 1). En el grupo de AP (n=6.485) la edad media fue $63,66 \pm 5,9$ DE, en comparación con el grupo de PH (n=124.827) que obtuvo $66,16 \pm 4,2$ DE. Del total de participantes, el 49.34% corresponde al sexo masculino, mientras el 50,66% al sexo femenino. El número global de personas clasificadas según la escala Hinchey fue de 68.290, de las cuales, el 99,34% corresponden al grado IV.

Tabla 2. Medias, desviación estándar y valor p

VARIABLE	PROCEDIMIENTO	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	VALOR p
Edad	PH	66,16	4,24	0,24
	AP	63,66	5,91	
Mortalidad	PH	16,14	13,66	0,750
	AP	6,98	4,16	
Tiempo quirúrgico	PH	199,67	101,36	0,035*
	AP	180,42	47,77	
Estancia hospitalaria	AP	14,39	4,44	0,23
	PH	18,60	10,00	
Sepsis	AP	7,53	10,42	0,16
	PH	15,72	14,16	
Infección	AP	20,65	15,50	0,24
	PH	19,26	13,75	
Dehiscencia	AP	8,68	14,73	0,23
	PH	14,03	17,35	
Re intervención	AP	12,60	14,55	0,23
	PH	20,83	16,54	
Uro ginecológicas	AP	8,14	4,62	0,21
	PH	12,34	8,36	
Cardiológicas	AP	10,69	9,25	0,01*
	PH	29,90	14,83	

PH, procedimiento de Hartmann; AP, anastomosis primaria; (*) valor estadísticamente significativo

La media de edad tanto en PH como en AP se encuentra sobre los 63 años de edad. Según la media de mortalidad, el PH se considera como un factor de riesgo con una mayor mortalidad en comparación con la anastomosis primaria. El tiempo quirúrgico es menor en la AP con diferencia significativa sobre el PH. Además, se demuestra que las complicaciones cardiológicas y la infección priman en la anastomosis primaria.

Resultados binarios secundarios

Tabla 3. Frecuencia de estadificación de Hinchey

Estudio	Hinchey III				Hinchey IV			
	PH	%	AP	%	PH	%	AP	%
Alizai, P.H (2013)	38	80,85	9	19,15	10	90,91	1	9,09
Bridoux (2017)	40	48,78	42	51,22	12	60	8	40
Cauley (2018)	-	-	-	-	-	-	-	-
Golda, T (2014)	48	53,33	42	46,67	7	53,85	6	46,15
Herzog, T (2011)	10	52,63	9	47,37	5	100	0	0
Lambrichts, D (2019)	46	49,46	46	49,46	20	50	18	45
Lee, J (2019)	-	-	-	-	-	-	-	-
Masoomi, H (2012)	-	-	-	-	-	-	-	-
Oberkofler, C.E (2012)	23	48,94	24	51,06	7	46,67	8	53,33
Trenti, L (2011)	46	63,89	26	36,11	14	93,33	1	6,67

PH, procedimiento de Hartmann; AP, anastomosis primaria; (-) no reportado.

El 55,90% de los pacientes clasificados como Hinchey III se realizaron PH, mientras el 44,10% se realizó AP. Asimismo, el 64,10% de los pacientes Hinchey IV se sometieron a PH fueron Hinchey III en comparación con tan solo un 35,90% de AP.

Mortalidad, Tiempo quirúrgico y estancia hospitalaria.

Tabla 4. Datos de mortalidad, tiempo quirúrgico y estancia hospitalaria

Estudio	Mortalidad n (%)		Media de tiempo quirúrgico (min)		Estancia Hospitalaria (días)	
	AP	PH	AP	PH	AP	PH
Alizai, P.H (2013)	3 (11,5)	18 (25)	141	132	20	21
Bridoux (2017)	2 (4)	4 (7,7)	197,5	235	15,5	16
Cauley (2018)	422 (16)	4.164 (6,4)	-	-	11	9
Golda,T (2014)	2 (3,14)	16 (28,1)	-	-	-	-
Herzog, T (2011)	1 (5)	6 (32)	223	203	13	38
Lambrichts, D (2019)	4 (6)	2 (3)	-	-	9,5	9
Lee, J (2019)	6 (2,9)	192 (7,6)	-	-	9	10
Masoomi, H (2012)	134 (3,99)	2.741 (4,82)	-	-	14,4	12,5
Oberkofler,C.E (2012)	3 (9)	4 (13)	240	383	22	24
Trenti, L (2011)	2 (7,4)	27 (45)	-	-	15,1	27,9

PH, procedimiento de Hartmann; AP, anastomosis primaria; (-) no reportado.

Se evidenció que el tiempo de estancia hospitalaria es menor en la Anastomosis Primaria con una media de 13,68 días en comparación a los 17,5 días en HP, al igual que este último demostró ser más demorada con un total de 199,67 minutos, en contraste con los 180 de la otra técnica.

- Mortalidad

De acuerdo con los resultados, el grupo sometido a PH tiene 1,6 veces más riesgo de fallecer debido al procedimiento en comparación con el grupo sometido a anastomosis primaria. OR 1,61 95% IC 1,48 - 1,76 p 0,00.

- **Tiempo Quirúrgico**

En correlación con los resultados de los 6 estudios que se evaluaron, se evidenció que existe diferencia significativa de medias (t de student) en el tiempo quirúrgico entre las dos intervenciones, siendo mayor en el PH con una media de 199,67 minutos. MEDIA 199,67 - 180,42 DS 101,36 - 47,767 p 0,035.

- **Estancia Hospitalaria**

Con los datos extraídos, podemos evidenciar que, no hubo diferencia en el tiempo de permanencia en el hospital entre los dos procedimientos, con la anastomosis primaria con un total de 14,38 (DS 4,44) días (comparación de medias aritméticas) en comparación al procedimiento de Hartmann con 18,60 (DS 4,44) días y valor p 0,23.

Complicaciones

Se evidencia mayor prevalencia de complicaciones en AP en comparación con el PH. Además, se encontró una asociación protectora al realizar el procedimiento de Hartmann con el fin de una menor incidencia de infección como complicación (OR 0,59 95% IC 0,54 - 0,65 p 0,00).

Tabla 5. Complicaciones post operatorias

Estudio	Sepsis n (%)		Infección sitio quirúrgico n (%)		Dehiscencia de herida n (%)		Re intervención n (%)		Uro Ginecológicas n (%)		Cardiopulmonares n (%)		Fuga n (%)
	AP	PH	AP	PH	AP	PH	AP	PH	AP	PH	AP	PH	AP
Alizai, P.H (2013)	1(3,8)	10 (13,9)	3 (11,5)	10 (13,9)	2 (7,7)	7 (9,7)	0	11 (15,4)	1 (3,85)	5 (6,94)	2 (7,69)	23 (31,94)	2 (7,69)
Bridoux (2017)	1(2)	0 (0)	2 (6,25)	4 (12,12)	-	-	7 (14)	7 (13,5)	-	-	-	-	2 (4)
Cauley (2018)	38 (1,4)	390 (0,6)	263 (10)	3.459 (5,3)	-	-	214 (8,1)	2.615 (4)	-	-	-	-	-
Golda, T (2014)	-	-	30 (47,6)	52 (44,8)	22 (41,5)	33 (47,6)	-	-	-	-	-	-	1 (1,69)
Herzog, T (2011)	-	6 (32)	4 (19)	3 (16)	0	5 (26)	1 (4,76)	9 (47)	2 (10)	3 (16)	1 (4,76)	7(36,8)	1 (4,76)
Lambrichts, D (2019)	-	-	7 (11)	8 (12)	3 (5)	0	4 (6)	4 (6)	5 (8)	3 (5)	3 (4,54)	14 (21,21)	1 (1,56)
Lee, J (2019)	61 (29,3)	846 (33,6)	40 (19,2)	416 (16,5)	7 (3,4)	81 (3,2)	-	-	5 (2,4)	141 (5,59)	17 (8,17)	369 (14,64)	-
Masoomi, H (2012)	-	-	144 (4,29)	2.053 (3,61)	-	-	-	-	512 (15,23)	7.882 (13,86)	305 (09,08)	7.415 (13,04)	-
Oberkofler, C. E (2012)	4 (12,5)	2 (6,67)	13 (40,63)	11 (36,67)	1 (3,13)	0	14 (44)	12 (40)	3 (9,38)	8 (26,67)	10 (31,25)	11(36,67)	-
Trenti, L (2011)	1 (3,7)	14 (23,3)	10 (37)	19 (31,7)	0	7 (11,7)	3 (11,11)	12 (20)	-	-	2 (9,09)	33 (55)	3 (11,11)

PH, procedimiento de Hartmann; AP, anastomosis primaria; (-) no reportado.

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio demuestran que la anastomosis primaria reduce significativamente el riesgo de muerte por diverticulitis complicada. A su vez, se evidencia menor tasa de complicaciones y menor estancia hospitalaria siendo la técnica que se desarrolla en una menor cantidad de tiempo.

El estudio contó con una población total de 131.312 personas; muestra significativamente mayor que Ryan et al (26) en su revisión sistemática del 2019, quienes contaron con 918 pacientes; una mayor cantidad de pacientes nos permitió analizar más a fondo las repercusiones y consecuencias de dichas técnicas. Sin embargo, se encontró ciertas similitudes en las edades de los individuos con una media de los grupos de $63,8 \pm 11,6$ DE en AP que se asemeja con $63,66 \pm 5,9$ DE de la presente, igualmente, se concluye que las personas a partir de los 63 años son más vulnerables a ser intervenidos.

En la literatura médica, se menciona que no existe predilección alguna por el sexo; no obstante, nosotros evidenciamos que el 50,66% de los pacientes corresponden al sexo femenino, igualmente Lee et al (27) publicaron que el 51,5% de su población eran mujeres, en contraste con Golda (28) cuya población fue predominantemente hombres con un 58,6%.

Los resultados demostraron que, de las personas intervenidas, el 99,34% se hallaba en la categoría Hinchey IV; al igual que Cauley (29) con una población del 100% en la misma etapa de la enfermedad; en contraste con Bridoux et al (30) con el 80,39% de sus individuos con en categoría III, lo mismo se repite con Trenti (31) con 82,8%.

El procedimiento de Hartmann ha sido la elección de la mayoría de los cirujanos en urgencias para el tratamiento de la diverticulitis perforada, a pesar de estar asociado con altas tasas de no reversión del estoma, que pueden llegar al 50%, y alta

morbilidad postoperatoria que en nuestro estudio demuestra que es hasta 1,6 veces más que en AP. La justificación de su uso es la prerrogativa de que la anastomosis primaria en el contexto de peritonitis purulenta o fecal sería más propensa a dehiscencias de anastomosis, aumentando así las tasas de morbimortalidad de la operación de urgencia, sin embargo, esta investigación reporta solo el 34,2% en fugas. Gawlick (33) en el 2012 reporta una mortalidad para PH de 6,2% en contraste con el 7,9% de la anastomosis primaria.

Este hecho confirma que la AP puede ser una opción en lugar de PH en la diverticulitis perforada sin aumentar la mortalidad y morbilidad general en urgencias.

En esta revisión, el 95,11% de los pacientes fueron sometidos a procedimiento de Hartmann (PH), siendo la técnica de elección por los cirujanos, similares hallazgos se encontraron con Alazai et al (32) con 73,5% y Cauley et al (29) con el 96,1%.

En vista de los datos obtenidos anteriores, la resección con AP con o sin realización de ostomía de protección, demostró ser una buena alternativa al PH en el tratamiento de la diverticulitis complicada, con tiempo quirúrgico más corto y menor estancia hospitalaria. Lambrichts,(1) no evidencia diferencia significativa en estas categorías; sin embargo, Masoomi (26) demostraba una estancia hospitalaria de 14,4 días con pacientes sometidos a anastomosis primaria.

En los estudios, en el postoperatorio se evidenció una disminución significativa en la infección del sitio quirúrgico en los pacientes sometidos a PH, asimismo menor complicaciones uro ginecológicas y cardiopulmonares en comparación a la otra técnica propuesta.

Para una aclaración aún mejor de los resultados presentados, se deben realizar más estudios aleatorios con una mejor distribución poblacional sobre el tema para que puedan incluirse en futuras revisiones sistemáticas como esta.

LIMITACIONES

Al igual que con cualquier revisión sistemática, nuestro estudio tiene numerosas limitaciones. La calidad de los estudios fue extremadamente variable, además de la dificultad de extrapolar la poca información o en su defecto la carencia de datos de los estudios.

Las poblaciones presentadas en los estudios y los tratamientos que recibieron procedían de distintos países y sistemas sanitarios variados, por lo tanto, los procedimientos quirúrgicos no estaban estandarizados, siendo poco probable que los estudios sean homogéneos.

No se cumplieron todos los objetivos propuestos del estudio debidos a la falta de estratificación de datos en los artículos analizados, entre ellos no se pudo comparar el dolor postoperatorio.

CONCLUSIÓN

Los datos de esta esta revisión indican que:

- La diverticulitis complicada es superior en personas mayores de 63 años con predominio en el sexo femenino.
- La mayoría de pacientes fueron sometidos a procedimiento de Hartmann con una diferencia considerable.
- El procedimiento de Hartmann, es la intervención quirúrgica de mayor elección por los cirujanos tanto en la diverticulitis Hinchey III como en la Hinchey IV.
- La sigmoidectomía con anastomosis primaria está asociada a una menor mortalidad general en comparación con el procedimiento de Hartmann.
- Dentro de las complicaciones mencionadas, se evidencia una mayor prevalencia general al realizar la anastomosis primaria. En especial la infección postoperatoria. Al contrario, tanto la estancia hospitalaria como el tiempo quirúrgico son menores en AP en una sola intervención en contraste con el PH.
- Ambas técnicas quirúrgicas son aceptables, sin embargo, los datos no son concluyentes debido a la desproporción de casos entre los grados de Hinchey.

Implicaciones éticas

Conflicto de intereses: Los autores no tienen financiamiento externo ni conflicto de intereses que declarar.

Aprobación del comité de ética: El artículo no requiere la aprobación de junta de revisión institucional debido a la naturaleza metaanalítica. El protocolo para esta investigación se registró en PROSPERO con el siguiente código: CRD42021279237.

Consentimiento informado: Para este tipo de estudio no es necesario un consentimiento informado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lambrichts D, Edomskis P, van der Bogt R, Kleinrensink G, Bemelman W, Lange J. Sigmoid resection with primary anastomosis versus the Hartmann's procedure for perforated diverticulitis with purulent or fecal peritonitis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* agosto de 2020;35(8):1371-86.
2. Lambrichts D, Dieren S van, Bemelman W, Lange J. Cost-effectiveness of sigmoid resection with primary anastomosis or end colostomy for perforated diverticulitis: an analysis of the randomized Ladies trial. *BJS Br J Surg.* 2020;107(12):1686-94.
3. Lambrichts D, Vennix S, Musters G, Mulder I, Swank H, Hoofwijk A, et al. Hartmann's procedure versus sigmoidectomy with primary anastomosis for perforated diverticulitis with purulent or faecal peritonitis (LADIES): a multicentre, parallel-group, randomised, open-label, superiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* agosto de 2019;4(8):599-610.
4. Halim H, Askari A, Nunn R, Hollingshead J. Primary resection anastomosis versus Hartmann's procedure in Hinchey III and IV diverticulitis. *World J Emerg Surg.* diciembre de 2019;14(1):32.
5. Lee J, Chang J, Hechi M, Kongkaewpaisan N, Bonde A, Mendoza A, et al. Hartmann's Procedure vs Primary Anastomosis with Diverting Loop Ileostomy for Acute Diverticulitis: Nationwide Analysis of 2,729 Emergency Surgery Patients. *J Am Coll Surg.* julio de 2019;229(1):48-55.
6. Abraha I, Binda G, Montedori A, Arezzo A, Cirocchi R. Laparoscopic versus open resection for sigmoid diverticulitis. *Cochrane Database Syst*

- Rev [Internet]. 2017;11(11):4-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009277.pub2>
7. Feuerstein J, Falchuk K. Diverticulosis and diverticulitis. *Mayo Clin Proc*[Internet].2016;91(8):1094–104. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27156370/>
 8. Desai M, Fathallah J, Nutalapati V, Saligram S. Antibiotics Versus No Antibiotics for Acute Uncomplicated Diverticulitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. agosto de 2019;62(8):1005-12.
 9. Reyes-Espejel L, Ruiz-Campos M, Correa-Rovelo J, García-Osogobio S. Sigmoidectomy with primary anastomosis for complicated diverticulitis. *Rev Gastroenterol México Engl* .Ed. octubre de 2015;80(4):255-9.
 10. Tonia M. Young-Fadok. Diverticulitis | *NEJM* [Internet]. *The New England Journal Of Medicine*. [citado 9 de enero de 2021]. 2018; 379 (10) p:1635-1642 Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMcp1800468>
 11. Van Dijk S, Daniels L, de Korte N, Stockmann H, Vrouwenraets B, J. Consten E, et al. Quality of Life and Persistent Symptoms After Uncomplicated Acute Diverticulitis. *Dis Colon Rectum*. mayo de 2019;62(5):608-14.
 12. Aune D, Sen A, Norat T, Riboli E. Dietary fibre intake and the risk of diverticular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Nutr*. marzo de 2020;59(2):421-432.
 13. Von Strauss und Torney M, Moffa G, Kaech M, Haak F, Riss S, Deutschmann E, et al. Risk of Emergency Surgery or Death After Initial

Nonoperative Management of Complicated Diverticulitis in Scotland and Switzerland. *JAMA Surg.* 2020;155(7):600.

14. Carter F, Alsayb M, Marshall J, Yuan Y. Mesalamine (5-ASA) for the prevention of recurrent diverticulitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10(10):23-26. Disponible en: <https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.CD009839.pub2>
15. You H, Sweeny A, Cooper M, Von Papen M, Innes J. The management of diverticulitis: a review of the guidelines. *Med J Aust.* 2019;211(9):421-427.
16. Bates D, Fernandez M, Ponchiardi C, von Plato M, Teich JP, Narsule C, et al. Surgical management in acute diverticulitis and its association with multi-detector CT, modified Hinchey classification, and clinical parameters. *Abdom Radiol N Y.* 2018;43(8):2060-2065.
17. Carter F, Alsayb M, Marshall J, Yuan Y. Mesalamine (5-ASA) for the prevention of recurrent diverticulitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10(10): 23-26. Disponible en: <https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.CD009839.pub2>
18. Francis N, Sylla P, Abou-Khalil M, Arolfo S, Berler D, Curtis N, et al. EAES and SAGES 2018 consensus conference on acute diverticulitis management: evidence-based recommendations for clinical practice. *Surg Endosc.* 2019;33(9):2726-41.
19. Bolkenstein H, van de Wall B, Consten E, Broeders I, Draaisma W. Risk factors for complicated diverticulitis: systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2017;32(10):1375-1383.

20. Harbi H, Kardoun N, Fendri S, Dammak N, Toumi N, Guirat A, et al. Jejunal diverticulitis. Review and treatment algorithm. *Presse Médicale*. 2017;46(12):1139-1143.
21. Onur M, Akpınar E, Karaosmanoglu A, Isayev C, Karcaaltincaba M. Diverticulitis: a comprehensive review with usual and unusual complications. *Insights Imaging*. 2016;8(1):19-27.
22. Sabiston. Tratado de cirugía 20th.ed. Barcelona, España. ELSEVIER; 2017 Disponible en: <https://tienda.elsevier.es/sabiston-tratado-de-cirurgia-9788491131328.html>
23. Acuna S, Dossa F, Baxter N. The end of the Hartmann's era for perforated diverticulitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(8):573-575.
24. Resio B, Jean R, Chiu A, Pei K. Association of Timing of Colostomy Reversal With Outcomes Following Hartmann Procedure for Diverticulitis. *JAMA Surg*. 2019;154(3):218.
25. Catry J, Brouquet A, Peschaud F, Vychnevskaja K, Abdalla S, Malafosse R, et al. Sigmoid resection with primary anastomosis and ileostomy versus laparoscopic lavage in purulent peritonitis from perforated diverticulitis: outcome analysis in a prospective cohort of 40 consecutive patients. *Int J Colorectal Dis*. 2016;31(10):1693-1699.
26. Ryan O, Ryan É, Creavin B, Boland M, Kelly M, Winter D. Systematic review and meta-analysis comparing primary resection and anastomosis versus Hartmann's procedure for the management of acute perforated diverticulitis with generalised peritonitis. *Tech Coloproctology*. 2020;24(6):527-543.

27. Lee J, Bai P, Chang J, El Hechi M, Kongkaewpaisan N, Bonde A, Mendoza A, et al. Hartmann's Procedure vs Primary Anastomosis with Diverting Loop Ileostomy for Acute Diverticulitis: Nationwide Analysis of 2,729 Emergency Surgery Patients. *J Am Coll Surg*. 2019;229(1):48-55.
28. Golda T, Kreisler E, Mercader C, Frago R, Trenti L, Biondo S. Emergency surgery for perforated diverticulitis in the immunosuppressed patient. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel*. 2014;16(9):723-731.
29. Cauley C, Patel R, Bordeianou L. Use of Primary Anastomosis With Diverting Ileostomy in Patients With Acute Diverticulitis Requiring Urgent Operative Intervention. *Dis Colon Rectum*. 2018;61(5):586-592.
30. Bridoux V, Regimbeau JM, Ouaisi M, Mathonnet M, Mauvais F, Houivet E, et al. Hartmann's Procedure or Primary Anastomosis for Generalized Peritonitis due to Perforated Diverticulitis: A Prospective Multicenter Randomized Trial (DIVERTI). *J Am Coll Surg*. 2017;225(6):798-805.
31. Trenti L, Biondo S, Golda T, Monica M, Kreisler E, Fracalvieri D, et al. Generalized peritonitis due to perforated diverticulitis: Hartmann's procedure or primary anastomosis? *Int J Colorectal Dis*. 2011;26(3):377-384.
32. Alizai P, Schulze-Hagen M, Klink CD, Ulmer F, Roeth A, Neumann UP, et al. Primary anastomosis with a defunctioning stoma versus Hartmann's procedure for perforated diverticulitis--a comparison of stoma reversal rates. *Int J Colorectal Dis*. 2013;28(12):1681-1688.
33. Gawlick U, Nirula R. Resection and primary anastomosis with proximal diversion instead of Hartmann's: evolving the management of diverticulitis using NSQIP data. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;72(4):807-814

ANEXOS

ANEXO 1: CRITERIOS DE BÚSQUEDA

S1 Appendix. Search strategy for Medline									
#1				Diverticulitis del Colon					
(Diverticulitis, Colonic	OR	Colonic Diverticulitis	OR	0	OR	0	OR	0
		0	OR	0	OR	0	OR	0	OR
		0	OR	0)				
#1 AND				Sigmoidectomía con Anastomosis Primaria					
(Anastomosis, Surgical	OR	ANASTOMOSIS SURG	OR	0	OR	0	OR	0
		0	OR	0	OR	0	OR	0	OR
		0	OR	0)				
#1 AND				Procedimiento de Hartmann					
(Colostomy	OR	Surgical Stomas	OR	0	OR	0	OR	0
		0	OR	0	OR	0	OR	0	OR
		0	OR	0)				
#1 AND				Disminución de complicaciones					
(Postoperative Complications	OR	POSTOP COMPL	OR	0	OR	0	OR	0
		0	OR	0	OR	0	OR	0	OR
		0	OR	0)				

Realizado por autores.

ANEXO 2: CLASIFICACIÓN DE DIVERTICULITIS

Tabla 6. Escala de Hinchey

Estadio	Descripción
Ia	Inflamación pericólica de engrosamiento y / o confinado de la pared colónica.
Ib	Absceso pericólico/mesocólico confinado menos de 5 cm
II	Absceso pélvico, intraabdominal distante o retroperitoneal
III	Peritonitis purulenta
IV	Peritonitis fecal generalizada, fistulas u obstrucción

Realizado en base a Schwartz's Principles Of Surgery volume 11th. por autores

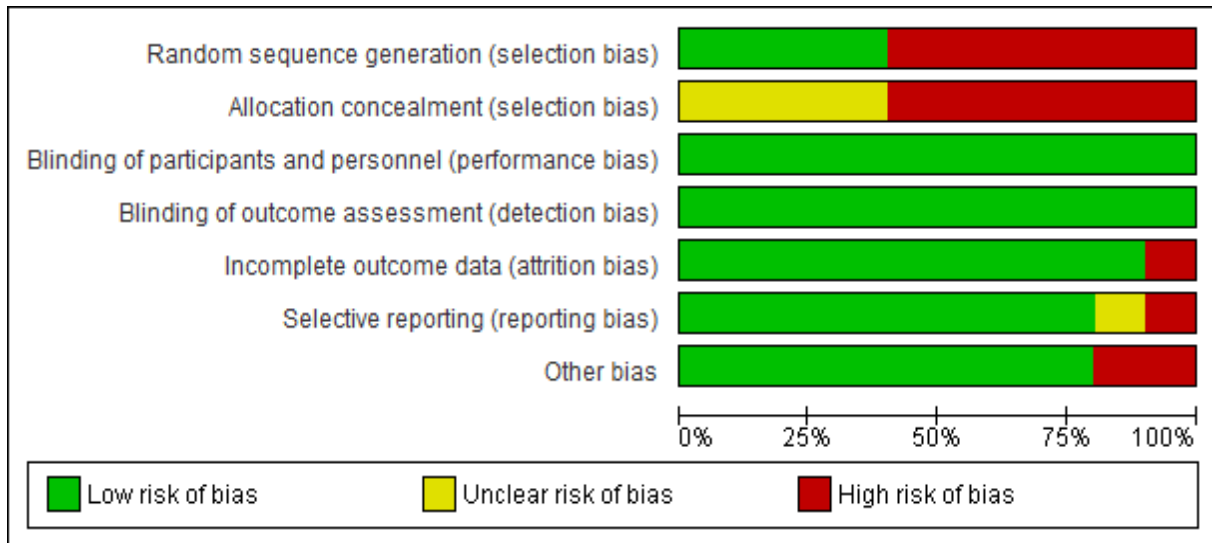
ANEXO 3: SESGOS

Figura 2. Clasificación de sesgos

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bridoux 2017	+	-	+	+	+	+	+
Cauley 2018	-	-	+	+	+	+	+
Golda, T 2014	-	-	+	+	+	-	-
Herzog, T 2011	-	-	+	+	+	?	+
Lambrichts 2019	+	-	+	+	+	+	+
Lee, J 2019	-	?	+	+	+	+	+
Masoomi, H 2012	-	?	+	+	+	+	+
Oberkofler CE 2012	+	?	+	+	-	+	-
P. H. Alizai 2013	+	?	+	+	+	+	+
Trenti, L 2011	-	-	+	+	+	+	+

Figura 3. Riesgo de sesgos