

**PROTEÏNA C-REACTIVA COM A MARCADOR BIOLÒGIC DE**  
**DEHISCÈNCIA D'ANASTOMOSI EN CIRURGIA COLO-RECTAL ELECTIVA**

Departament de Cirurgia/Universitat Autònoma de Barcelona

Treball de Recerca per a Optar a la Suficiència Investigadora

Autor: Montserrat Juvany Gómez

Codirectors: Xavier Guirao Garriga, Josep Maria Badia Pérez

Director: Antonio Sitges Serra

Setembre 2011

# ÍNDEX

	<i>pàgs</i>
<b>1. Introducció</b> .....	4
<b>2. Revisió i actualització bibliogràfica</b>	
<b>2.1. Infecció del lloc quirúrgic en la cirurgia colo-rectal electiva</b> .....	5
a) Classificació .....	5
b) Factors de risc en funció del tipus d'infecció del lloc quirúrgic .....	6
c) Cirurgia laparoscòpica i infecció del lloc quirúrgic .....	8
<b>2.2. Dehiscència d'anastomosi</b> .....	8
a) Incidència .....	8
b) Factors relacionats .....	9
c) Moment del diagnòstic i tractament .....	10
d) Conseqüències i valor del diagnòstic i tractament precoços .....	11
<b>2.3. Marcadors biològics utilitzats en el diagnòstic precoç de la sèpsia</b> .....	12
<b>2.3.1. Procalcitonina</b> .....	12
<b>2.3.2. Proteïna C-reactiva (PCR)</b> .....	13
a) Patró biològic .....	13
b) Valor en la pràctica clínica .....	13
c) Valor en cirurgia colo-rectal .....	15
<b>2.4. Protocol de <i>fast-track</i> en cirurgia colo-rectal electiva</b> .....	18
<b>2.4.1. Què és el <i>fast-track</i>?</b> .....	18
<b>2.4.2. Paper de la PCR en el protocol de <i>fast-track</i></b> .....	18
<b>3. Hipòtesi</b> .....	19
<b>4. Objectius del treball</b> .....	20
<b>4.1. Objectiu principal</b> .....	20

4.2. Objectius secundaris .....	20
<b>5. Material i mètodes .....</b>	<b>21</b>
5.1. Disseny .....	21
5.2. Criteris d'inclusió i d'exclusió .....	21
5.3. Mètode de recollida .....	21
5.4. Variables .....	22
a) Independents .....	22
b) Depenent .....	22
5.5. Càlcul estadístic .....	22
<b>6. Resultats .....</b>	<b>23</b>
6.1. Descripció epidemiològica i de les complicacions postquirúrgiques .....	23
6.2. Classificació de la mostra per grups d'estudi .....	27
6.3. Comparativa dels valors postoperatoris de la PCR en funció de l'aparició de complicacions infeccioses majors de l'espai quirúrgic .....	29
6.4. Comparativa dels valors postoperatoris de PCR en pacients no complicats en funció de la via d'accés .....	31
6.5. Càlcul del millor punt de tall de la PCR en cirurgia oberta i laparoscòpica.....	33
6.6. Expressió de recompte leucocitari i de la resta de paràmetres de SIRS en pacients amb complicacions majors .....	34
<b>7. Discussió .....</b>	<b>35</b>
<b>8. Conclusions .....</b>	<b>38</b>
<b>9. Bibliografia .....</b>	<b>39</b>

## **1. Introducció**

La dehiscència d'anastomosi és una de les complicacions més greus en la cirurgia coloproctal. Malauradament, el seu diagnòstic és tardà degut a que els clàssics paràmetres de resposta inflamatòria sistèmica no estan presents en el postoperatori immediat.

La recerca d'un marcador biològic precoç en el postoperatori immediat cobra una especial importància.

## **2. Revisió i actualització bibliogràfica**

### **2.1. Importància de la infecció del lloc quirúrgic en la cirurgia colo-rectal electiva**

#### **a) Classificació de la infecció del lloc quirúrgic**

Les infeccions del lloc quirúrgic són aquelles que tenen lloc al llarg de la incisió quirúrgica després d'una intervenció. Al 1992, el *Surgical Wound Infection Task Force* va publicar la definició actualment més utilitzada de les infeccions del lloc quirúrgic<sup>1</sup>:

- Incisionals o infeccions de ferida, que a la vegada es divideixen en superficials (pell i teixit subcutani) i profundes (fàscia i múscul).
  
- Òrgan-espai.

La infecció del lloc quirúrgic és la infecció nosocomial més freqüent, representant un 38% de totes les infeccions en el pacient quirúrgic. Per definició, pot aparèixer en qualsevol moment entre 0 i 30 dies després de la intervenció i fins a un any després en presència d'implantació de material estrany.

Les infeccions incisionals són les més freqüents, suposen entre el 60 i el 80% de totes les infeccions de lloc quirúrgic i tenen millor pronòstic que les òrgan-espai, ja que aquestes darreres representen un 93% de la mortalitat relacionada amb la infecció de lloc quirúrgic i freqüentment estan relacionades amb dehiscència anastomòtica<sup>2</sup>.

L'índex NNIS (*National Nosocomial Infections Surveillance System*) és el barem més emprat per a calcular el risc d'infecció del lloc quirúrgic. Té en compte tres factors de risc: durada de la intervenció de més del percentil 75 recomanat, ferida contaminada o bruta i classificació del risc quirúrgic segons ASA (*American Society of*

*Anesthesiologists*) III, IV o V. Dóna un punt a cada factor, amb les següents taxes d'infecció associades: 0 punts (1.5%), 1 punt (2.9%), 2 punts (6.8%) i 3 punts (13%)<sup>3</sup>.

#### **b) Factors de risc en funció del tipus d'infecció del lloc quirúrgic**

Blumetti et al són autors d'un article que separa els factors de risc en funció del tipus d'infecció de lloc quirúrgic: incisional vs òrgan-espai. Es tracta d'un estudi retrospectiu que inclou 428 pacients intervinguts de cirurgia colo-rectal (incloent cirurgia d'urgències i creació d'ostomies) durant 4 anys. La taxa d'infecció del lloc quirúrgic global és del 25%: 17% incisionals i 8% òrgan-espai. Són factors de risc d'infecció de lloc quirúrgic de forma global: Índex de Massa Corporal ó IMC (*Odds Ratio*, OR=1.05), cirurgia d'urgències (OR=2.3), creació d'una ostomia (OR=1.9) i temps quirúrgic perllongat (OR=1.03).

En un anàlisi multivariant els factors independents de risc d'infecció incisional són: IMC (OR=1.07) i creació ostomia (OR=2.2). L'aparició d'infecció incisional perllonga l'estada hospitalària (de 7 a 8 dies) però no augmenta la mortalitat (5.1% vs 4.3%,  $p=0.68$ ).

En estudiar aïlladament la infecció òrgan-espai els factors de risc són: laparotomia prèvia (OR=2.5) i transfusió (OR=2.3). La infecció òrgan-espai perllonga l'estada hospitalària (de 7 a 17 dies) i augmenta la mortalitat (19% vs 4.3%,  $p=0.03$ ).

Els autors conclouen que les infeccions incisionals i les d'òrgan espai tenen diferents mecanismes fisiopatogènics i conseqüències molt diferents, pel què s'haurien d'estudiar de forma independent<sup>4</sup>.

De la mateixa manera, Serra et al també estudien per separat els factors de risc de les infeccions incisionals respecte les d'òrgan-espai. Es tracta d'un estudi prospectiu multi-

cèntric realitzat en 19 hospitals catalans en un període de 9 mesos, que inclou 611 pacients intervinguts de còlon i recte. Analitzen l'impacte de l'aplicació de les mesures preventives d'infecció d'espai-quirúrgic amb evidència científica (profilaxi antibiòtica la hora prèvia, recanvi de talles i guants, rentats ferida, manteniment normotèrmia i euglicèmia, entre d'altres) en la reducció de la taxa d'infecció així com els factors de risc associats. Els factors de risc estan separats en funció de si és cirurgia de còlon o de recte. És un estudi molt homogeni pel què fa al diagnòstic, ja que únicament inclou pacients intervinguts de càncer de còlon i recte.

L'aplicació sota protocol de les mesures preventives no va disminuir significativament el nombre d'infeccions d'espai quirúrgic. Es posa en evidència que 1 de cada 5 infeccions d'espai quirúrgic es diagnostica de forma ambulatoria, pel què en absència d'un protocol de detecció estan probablement infradiagnosticades. L'aparició d'infecció incisional o òrgan-espai augmenta l'estada hospitalària en el còlon i en el recte.

En l'estudi multivariant, són factors de risc d'infecció incisional: en el còlon, via d'accés oberta (OR=2.76) i en el recte no es van trobar factors.

Pel què fa a la infecció òrgan-espai, són factors de risc: en el còlon, hiperglucèmia de > 200 mg/dL a les 48 hores del postoperatori (OR=4.48), creació ostomia (OR=10.01), índex NNIS (OR=7.65) i en el recte, hiperglucèmia de > 200 mg/dL a les 48 hores (OR= 9.43) i temperatura inferior a 36°C en el moment de la incisió quirúrgica (OR=18.88).

Els autors remarquen la importància de les mesures peroperatories de prevenció de la infecció del lloc quirúrgic<sup>5</sup>.

Les infeccions incisionals profundes i òrgan-espai s'associen amb un augment de l'estada hospitalària dels costos associats<sup>6</sup>.

### **c) Cirurgia laparoscòpica i infecció del llit quirúrgic**

La cirurgia laparoscòpica no augmenta el risc de dehiscència anastomòtica ni d'infecció incisional<sup>7</sup>. En un estudi multi-cèntric europeu incloent 4188 pacients intervinguts de cirurgia colo-rectal electiva, la taxa de dehiscència va ser del 3.1%. Són factors de risc: anastomosi sigma manual vs mecànica ( 5.8% vs 2.3%,  $p = 0.014$ ) i distància del marge anal de  $< 10$  cm vs  $>10$ cm (16.8% vs 8.2%,  $p=0.038$ )<sup>8</sup>.

Una revisió de la literatura del 2006 que inclou diferents tipus de cirurgia, conclou que en particular la cirurgia de còlon laparoscòpica s'associa a una reducció de les infeccions del lloc quirúrgic (5% vs 9,5%), que aquestes acostumen a ser més lleus i a més a més també s'associa a una disminució de la taxa d'infecció urinària i pneumònia. L'article conclou que aquest fet és degut a que la cirurgia laparoscòpica disminueix la resposta inflamatòria tissular pel què és possible una recuperació més precoç<sup>9</sup>.

## **2.2. Dehiscència d'anastomosi**

### **a) Incidència de la dehiscència d'anastomosi**

La incidència de dehiscència anastomòtica és molt variable en la literatura científica (del 4 al 20%)<sup>10i11</sup>. Aquest fet s'explica perquè s'han utilitzat diferents criteris per a definir-la: la dehiscència clínica i la dehiscència radiològica amb mitjans de contrast, essent aquesta darrera 2.7 vegades superior a la clínica<sup>12</sup>.

La mortalitat associada a dehiscència d'anastomosi en cirurgia colo-rectal electiva oscil·la des del 1-2% al 4.8-33% (en funció del nivell de l'anastomosi)<sup>13</sup>.



## **b) Factors relacionats amb la dehiscència d'anastomosi**

Podem classificar els factors relacionats amb la dehiscència anastomòtica en tècnics o cirurgià-depenents i els relacionats amb el pacient. Els que més influencien en la dehiscència són els cirurgià-depenents, fins al punt de considerar la perícia del cirurgià com un dels principals factors determinants<sup>14i15</sup>.

El factor tècnic que més es relaciona amb la dehiscència és la distància entre l'anastomosi i el marge anal. En l'estudi de Vignali et al, van analitzar-se 1014 pacients intervinguts de cirurgia colo-rectal, observant una incidència de dehiscència del 7.8% en anastomosis entre els 3 i els 7 cm del marge anal i del 1% per sobre dels 7 cm (únicament dehiscència d'anastomosi clínica). També van estudiar la relació entre problemes tècnics intraoperatoris (sagnat anastomosi, rodets colònics incomplets i test estanquitat defectuós) i la presència de dehiscència; no es van observar diferències significatives<sup>16</sup>.

En l'estudi de Mathiessen amb 6833 pacients, el nivell de l'anastomosi per sota dels 6 cm del marge anal té una OR de 7.4 de risc de dehiscència anastomòtica. També el sexe masculí comporta una OR de 2.4, degut a que la pelvis masculina és més profunda i estreta, fet que augmenta les dificultats tècniques. En aquest estudi sí que es van correlacionar els problemes tècnics intraoperatoris amb augment de risc (OR de 2.8)<sup>17</sup>.

És també conegut que la peritonitis local (molt més freqüent en la cirurgia d'urgències) augmenta el risc de dehiscència anastomòtica 8.4 vegades en la cirurgia colo-rectal<sup>17</sup> i no és tant clar que augmenti el risc en la cirurgia urgent amb anastomosi d'intestí prim<sup>18</sup>.

Pel què fa a la ileostomia de protecció en la cirurgia rectal baixa, en un meta-anàlisi, Tan WD et al, posen de manifest que en 11429 pacients la ileostomia disminueix el risc de dehiscència, la taxa de re-intervencions i la taxa de mortalitat (en estudis no randomitzats), pel què considera justificada la ileostomia rutinària en reseccions de recte baixes<sup>19</sup>.

En quant als factors relacionats amb el pacient, els que tenen més rellevància en relació a la dehiscència són: transfusió perioperatòria de més de 2 concentrats hematies (OR de 7.25) , presa prèvia de corticoides (OR de 6.46)<sup>14i17</sup>, radioteràpia neoadjuvant en el recte mig-baix (OR de 4.7)<sup>16</sup>. Altres factors per als què no hi ha prou evidència generalitzada són: malaltia pulmonar obstructiva, diabetis i hipoalbuminèmia (la nutrició parenteral preoperatòria del pacient desnodrit no disminueix el risc de dehiscència, però la hipoalbuminèmia en el pacient crític pot comportar-se com a factor de risc)<sup>20</sup>.

### **c) Moment del diagnòstic i tractament**

El tractament també varia en funció de la magnitud de la dehiscència: pot tractar-se conservadorament amb antibioticoteràpia, amb punció-catèter o re-intervenció. L'elecció del tipus de tractament està en relació amb l'estabilitat clínica del pacient i amb el nivell de l'anastomosi (per exemple, les dehiscències de recte baix són extra-peritoneals i es poden tractar sovint conservadorament amb drenatges).

En l'estudi de Pickleman que inclou 2842 pacients amb anastomosis a diferents nivells el dia del diagnòstic se situa entre el 7<sup>e</sup> i el 9<sup>e</sup> dia. L'article posa de manifest que molts d'aquests pacients han estat donats d'alta abans del diagnòstic<sup>13</sup>.

#### **d) Conseqüències de la dehiscència d'anastomosi i importància del seu diagnòstic i tractament precoços**

Tal i com s'ha mencionat anteriorment la dehiscència anastomòtica augmenta la mortalitat associada a la cirurgia. Mathiessen va estudiar els factors associats a mortalitat postoperatòria abans dels 30 dies posteriors a la resecció anterior de recte electiva: edat > 77 anys (OR=8), dehiscència anastomosi (OR=5), sexe masculí (OR=2.2) i estadi tumoral Dukes (OR=2.6). La dehiscència anastomòtica simptomàtica era la causa més important de mortalitat<sup>21</sup>.

Si bé en la pràctica clínica habitual, el diagnòstic de la infecció intraabdominal complicada es fa sobretot per les troballes clíniques (dolor abdominal, febre, hipotensió, taquicàrdia o oligúria) juntament amb l'increment del recompte; aquestes troballes no són tant aparents en la infecció abdominal post-quirúrgica. Aquest fet, és motiu de retard diagnòstic i terapèutic, que es correlaciona amb una major morbimortalitat<sup>22</sup>.

Com queda reflectit en l'article de Rivers, l'inici del tractament precoç de la sèpsia severa o xoc sèptic disminueix la mortalitat associada a aquestes dues entitats<sup>23</sup>. Alves et al varen observar una menor mortalitat en aquells pacients re-intervinguts per dehiscència anastomòtica abans del 5<sup>è</sup> dia po vs després del 5<sup>è</sup> dia po (0% vs 22%)<sup>24</sup>. És molt important el reconeixement precoç de la dehiscència i actuar sense demora.

El reconeixement de la dehiscència anastomòtica sovint és tardà en la pràctica clínica habitual: mitjana del 13<sup>è</sup> dia del postoperatori<sup>25</sup>. Això significarà que molts pacients ja hauran estat donats d'alta en el moment del diagnòstic. Calen doncs marcadors precoços per tal d'avançar el diagnòstic i iniciar el tractament precoç previ a l'alta del pacient.

## 2.3. Marcadors biològics utilitzats en el diagnòstic precoç de la sèpsia

### 2.3.1. Procalcitonina

La procalcitonina (PCT) és una proteïna formada de 116 aminoàcids que es produeix a les cèl·lules C de la glàndula tiroides. Es produeix com a part de la resposta sistèmica a endotoxines bacterianes (lipopolisacàrids) i citocines (IL-6 i TNF- $\alpha$ ). És un marcador de resposta inflamatòria d'origen infecciós. És detectable en sang a les 2-3hores de l'estímul i presenta un pic entre les 6-12hores. La seva vida mitja és de 20-24hs. En l'adult sa els nivells de PCT són inferiors a 0.1 ng/mL. Els seus nivells plasmàtics es correlacionen amb la severitat de la sepsi<sup>26</sup>.

En el pacient crític d'UCI, els nivells de PCT es correlacionen amb la gravetat de la infecció<sup>27</sup>. Els valors de la PCT i la proteïna C-reactiva en el pacient sèptic d'intensius es correlacionen amb la supervivència, essent la PCT un marcador més precoç<sup>28</sup>.

Pel que fa al pacient quirúrgic, la PCT no ha resultat ser tant útil com en el pacient crític. Els seus valors en el postoperatori immediat estan clarament relacionats amb el tipus de cirurgia en pacients no complicats<sup>29i30</sup>. En un altre estudi de cirurgia colo-rectal, els valors de PCT en pacients no complicats es relacionen significativament amb la presència de criteris de resposta inflamatòria sistèmica (SIRS), mentre que això no passa amb la proteïna C-reactiva (els seus valors són independents de la presència de criteris de SIRS)<sup>31</sup>.

En pacients intervinguts de cirurgia colo-rectal, la determinació de valors elevats de PCT els tres primers dies del postoperatori prediu l'aparició de complicacions infeccioses en un 98% dels pacients<sup>32</sup>.

### **2.3.2. Proteïna C-reactiva**

#### **a) Patró biològic de la proteïna C-reactiva**

La proteïna C- reactiva (PCR) és la primera proteïna de fase aguda que es va descriure (1920). Es va anomenar d'aquesta manera perquè és capaç de precipitar el polisacàrid C de *Str. pneumoniae*. És un marcador inflamatori i de dany tissular.

Presenta una síntesi hepàtica, depenent de la citocina interleucina-6. Els seus nivells són detectables en sang a partir de les 6 hores i presenten un pic a les 48 hores, amb una vida mitja de 19 hores. Els nivells en sang es correlacionen amb la magnitud de l'estímul inflamatori<sup>33</sup>.

La principal funció de la PCR és la de defensa envers els bacteris i la posterior “neteja” de les cèl.lules necròtiques o apoptòtiques. A més a més, té un paper en la gestió de la resposta immune innata.

#### **b) Utilitats de la proteïna C-reactiva en la pràctica clínica**

La PCR s'ha utilitzat en nombrosos camps de la pràctica clínica: marcador pronòstic en la malaltia cardiovascular, marcador de sèpsia i pronòstic en pacients d'intensius, predictor de mortalitat en pacient mèdic i pronòstic en la colecistitis aguda i en la pancreatitis aguda. També ha resultat ser un bon marcador pronòstic de malaltia tumoral en el càncer de còlon.

Un metanàlisi recent del 2000 que inclogué 1953 pacients amb algun accident coronari va mostrar que aquells pacients amb nivells més elevats de PCR tenien un risc relatiu augmentat dues vegades de tenir un altre esdeveniment coronari<sup>34</sup>.

En l'àmbit del pacient crític la PCR ha resultat ser:

- Bon marcador d'inadequació antibiòtica. En 50 pacients ingressats a Unitat de Cures Intensives, Schmit et al varen demostrar que aquells pacients sèptics (tot tipus d'infeccions: pneumònia, intraabdominal, orina..) amb bona resposta a l'antibioticoteràpia tenien nivells de PCR significativament més baixos. De fet, un augment de la PCR de més de 22 mg/L en les primeres 24 hs està associat amb fracàs terapèutic (Sensibilitat, S=0.77, Especificitat, E=0.67 i *Area Under Curve*, AUC = 0.72)<sup>35</sup>.
- Marcador precoç de sèpsia en pacients amb síndrome de resposta inflamatòria sistèmica (SIRS). La determinació d'una PCR de més de 80 mg/L en les primeres 24h. en pacients ingressats a intensius que presenten criteris de SIRS és marcador de sèpsia (S=0.94, E=0.87 i AUC 0.94)<sup>36</sup>.

En l'àmbit del pacient mèdic, una PCR en les primeres 12 hores de l'ingrés de més de 120 mg/L és un predictor independent de mortalitat (Risc Relatiu, RR = 2.98) que en els pacients ancians és encara més potent (RR = 5.41)<sup>37</sup>.

En pacients amb colecistitis aguda, s'ha vist que valors de PCR superiors a 120 mg/L es van relacionar amb colecistitis més greus i una freqüència de reconversió de la via laparoscòpica més alta<sup>38</sup>.

En pacients amb pancreatitis aguda la monitorització de la PCR s'ha definit com a patró d'or en la predicció de la severitat del procés<sup>39</sup>.

També, s'han relacionat els nivell preoperatoris de PCR > 10 mg/L en pacients que van a ser intervinguts de càncer de còlon amb intenció curativa, amb una pitjor

supervivència. Els autors pensen que aquest fet és degut a que hi ha un compromís de la resposta autoimmunitària secundària al tumor que condiciona el pitjor pronòstic<sup>40</sup>.

En un estudi retrospectiu recent amb 50 pacients diagnosticats de carcinomatosi peritoneal d'origen colo-rectal, s'ha vist que nivells basals de PCR >35 mg/L s'associen a una menor supervivència (22 mesos vs 8 mesos) i a menys taxa de ressecabilitat. La PCR podria ser un bon marcador per a seleccionar pacients candidats a cirurgia citoreductora i quimioteràpia intraoperatòria<sup>41</sup>.

### **c) Valor de la proteïna C-reactiva en el diagnòstic precoç de complicacions en la cirurgia colo-rectal**

Diferents estudis recents (veure TAULA 1) han correlacionat els nivells de la PCR en el postoperatori immediat amb l'aparició de complicacions infeccioses majors. La majoria d'aquests estudis són retrospectius, excepte dos: Mathiessen va presentar un estudi prospectiu de cirurgia rectal electiva amb 33 pacients i Ortega amb 133 pacients, de cirurgia colo-rectal electiva. Per qüestions metodològiques els dos estudis prospectius en comparació amb els retrospectius presenten una taxa de dehiscència anastomòtica superior i un moment de diagnòstic més precoç.

El percentatge de dehiscència d'anastomosi va des del 5.1% al 27.2%. El dia del diagnòstic del 6<sup>e</sup> dia del postoperatori al 9<sup>e</sup> dia, de mitjana. El percentatge de mortalitat als 30 dies va del 0% al 4.5%.

Dos estudis únicament inclouen cirurgia rectal i la resta de còlon i recte.

Pel què fa al diagnòstic, la majoria d'estudis inclouen únicament pacients amb càncer, excepte el de Korner (63% càncer, 7% malaltia inflamatòria intestinal i 30% malaltia diverticular) i Woeste (48% càncer, 20% diverticulosi, 7% inflamatòria intestinal).

La via d'accés més utilitzada en la cirurgia és oberta. Dels set estudis, quatre presenten cirurgia laparoscòpica de forma minoritària: Mackay (un 30% de laparoscòpia), Woeste (27%), Ortega (12%) i Korner (4.5%). Cap dels estudis, no para atenció al paper de la cirurgia mínimament invasiva en la resposta inflamatòria en l'organisme i que suposadament caldria esperar un menor augment de la proteïna C-reactiva.

Donat que la PCR presenta un pic en sang a les 48 hores de l'estímul inflamatori, la majoria d'autors consideren que el millor dia de la seva determinació és el 4<sup>rt</sup> dia del postoperatori: seguint una corba *Receiver Operating Characteristic* (ROC) que aconsegueixi el major valor predictiu negatiu (VPN) amb una bona *Area Under Curve* (AUC).

- Welsch: Una PCR de menys de 140 mg/L (AUC = 0.88, VPN= 0.91) al 4<sup>rt</sup> dia del postoperatori exclou l'aparició de complicacions infeccioses en el 91% dels pacients de la mostra. Valors superiors són predictors d'aparició de complicació postoperatòria infecciosa, especialment dehiscència anastomòtica, sempre i quan s'hagi exclòs pneumònia i infecció de ferida.
- Mackay: PCR de menys de 145 mg/L al 4<sup>rt</sup> dia (AUC= 0.87, VPN=0,96). Valors superiors presenten una bona sensibilitat i especificitat per a la detecció de complicacions infeccioses postoperatòries (S=0.85, E=0.86).
- Ortega: PCR de menys de 125 mg/L al 4<sup>rt</sup> dia (AUC= 0.80, VPN=0.96). Els pacients que presentin valors de PCR superiors no han de ser donats d'alta (S=0.82 per a predir dehiscència): un 82% dels pacients que presenten dehiscència tenen al 4<sup>rt</sup> dia una PCR superior a 125 mg/L. En un anàlisi multi-variant, una PCR de més de 125 mg/L representa un OR de dehiscència de 18.15 i OR de complicacions infeccioses de 14.27.



Korner escull el 3<sup>er</sup> dia del postoperatori, amb una PCR més alta: amb una PCR per sobre de 190 mg/L (AUC = 0.82, S=0.82) cal descartar infecció intraabdominal.

Els altres estudis no determinen un punt de tall en una corba ROC, tant sols expressen la correlació entre valors anormalment elevats de PCR i aparició de complicacions infeccioses majors.

Tots els estudis excepte el de Mackay correlacionen els valors de la PCR amb el recompte leucocitari en el postoperatori, arribant a la conclusió (tal i com està descrit prèviament) que el recompte leucocitari no és un bon marcador de complicació intraabdominal post-quirúrgica. No obstant, cap dels estudis fa menció a la utilitat dels altres tres restants paràmetres de resposta inflamatòria sistèmica o SIRS (taquicàrdia de més de 90x', taquipnea de més de 20x' i febre >38°C o hipotèrmia <36°C) en la detecció de complicacions en el postoperatori.

TAULA 1. Resum d'estudis que correlacionen els nivells de PCR amb aparició de complicacions en cirurgia colo-rectal.

Estudi (any)	Tipus	N	Col/recte	Urg/el ec	Obert/LPS	Dia IOE	% IOE	% mort
Welsch <sup>42</sup> (2007)	Retr	383	R	Elec	100/ 0	N.E.	6.4	0.5
Mathiessen <sup>43</sup> (2008)	Prosp	33	R	Elec	100/ 0	8	27.2	0
Korner <sup>44</sup> (2009)	Retr	231	C+R	Elec	96.5/ 4.5	8	7.8	3.4
Mackay <sup>45</sup> (2010)	Retr	156	C+R	Elec	70/30	N.E.	5.1	1.3
Woeste <sup>46</sup> (2010)	Retr	342	C+R	Elect+urg	73/27	8.7	7.6	3.5
Ortega <sup>47</sup> (2010)	Prosp	133	C+R	Elec	88/12	6	15.5	4.5
Warschkow <sup>48</sup> (2011)	Retr	1187	C+R	Elect+urg	100/0	9	8	2.2

N.E. : No especificat en l'estudi

## **2.4. Protocol de *fast-track* en la cirurgia colo-rectal electiva**

### **a) Què és el protocol de *fast-track*?**

La idea del protocol del *fast-track* en la cirurgia colo-rectal electiva va néixer l'any 1999, quan Henrik Kehlet va publicar un article en el què descrivia que mitjançant aquest protocol aconseguia altes precoces (al 2<sup>on</sup> dia del postoperatori) en pacients intervinguts per via oberta de cirurgia colo-rectal<sup>49</sup>. El principi del *fast-track* és que mitjançant una sèrie de mesures destinades a disminuir l'estrès de l'organisme podem aconseguir una disminució en el seu temps de recuperació i una minimització de la resposta inflamatòria.

El protocol de *fast-track* considera les següents mesures: informació preoperatoria molt detallada al pacient; no preparació del còlon; minimització del dejuni perioperatori; sobrecàrrega de carbohidrats i proteïnes preoperatoria; hiperoxigenació i normotèrmia del pacient; restricció líquids peroperatoria; no utilitzar sonda naso-gàstrica; bloqueig anestèsic regional postoperatori i mobilització precoç.

En cirurgia oberta, el *fast-track* és el gold-standard<sup>50i51</sup>.

Falta evidència científica per tal de saber quin és el paper de la cirurgia laparoscòpica en aquest protocol, sembla ser que podria disminuir l'aparició d'ili postoperatori però no té efectes ni en l'estada hospitalària ni en el dia d'iniciar ingesta oral<sup>52</sup>.

### **b) Paper de la proteïna C-reactiva en un protocol de *fast-track***

La PCR podria actuar com a marcador precoç amb elevat valor predictiu negatiu per a donar l'alta precoç de forma segura.

### **3. Hipòtesi**

La monitorització de la PCR en el postoperatori immediat de cirurgia colo-rectal electiva serveix com a marcador biològic precoç d'aparició de complicacions infeccioses postoperatòries.

## **4. Objectius**

### **4.1. Objectiu principal**

Avaluar els valors de la PCR postoperatòria que millor prediuen l'aparició de complicacions infeccioses majors (òrgan-espai i profunda de ferida) en la cirurgia coloproctal electiva.

### **4.2. Objectius secundaris**

- (1) Avaluar el valor predictiu negatiu de la caiguda dels nivells de PCR entre el segon i cinquè dia del postoperatori.
- (2) Avaluar el valor predictiu positiu del manteniment dels nivells.
- (3) Avaluar la utilitat de la PCR en comparació al recompte leucocitari.
- (4) Avaluar la fiabilitat de la PCR en correlació a la resta de paràmetres de resposta inflamatòria sistèmica ó SIRS\*

\*Són paràmetres de SIRS:

- ✓ taquicàrdia de més de 90 bpm
- ✓ taquipnea de més de 20 rpm
- ✓ febre de més de 38°C o hipotèrmia de menys de 36°C
- ✓ leucocitosi de més de 12000/cc o leucopènia de menys de 4000/cc.

- (5) Avaluar la utilitat que podria tenir la monitorització dels valors de PCR com a eina de detecció precoç d'infeccions en el postoperatori immediat.

## **5. Material i mètodes**

### **5.1. Disseny de l'estudi**

Estudi prospectiu observacional de cohorts, desenvolupat en un hospital comarcal de tipus assistencial nivell 2. Recollida de forma prospectiva els valors de PCR i paràmetres de SIRS en la fase basal i al 2<sup>on</sup> i 5<sup>e</sup> dia, en pacients operats electivament de cirurgia de còlon o recte.

Divisió de la mostra en dos grups, en funció de l'aparició de complicacions infeccioses majors o no.

### **5.2. Criteris d'inclusió i d'exclusió**

El criteri d'inclusió va ser tots aquells pacients operats electivament de cirurgia de còlon i recte, via laparoscòpica o oberta.

Van ser exclosos de l'estudi les pèrdues prematures del seguiment als 30 dies, el pacients amb una neoplàsia infectada o perforada i aquells que varen requerir colostomies (intervenció de Hartmann o Miles).

### **5.3. Mètode de recollida de dades**

Recollida dels paràmetres analítics al segon i cinquè dies del postoperatori, així com els paràmetres clínics diaris durant els vuit primers dies del postoperatori. Aquestes dades van ser introduïdes prospectivament en la base de dades de File-Maker Pro 8.

## **5.4. Variables de l'estudi**

### **a) Variables independents**

Com a variable principal es va escollir la concentració plasmàtica de la proteïna C-reactiva al segon i cinquè dies del postoperatori ( $VN < 5\text{mg/L}$ ).

Com a variables secundàries, es van recollir els paràmetres de classificació de SIRS (recompte leucocitari, freqüència cardíaca i respiratòria i temperatura sublingual), la tensió arterial, la classificació ASA, el tipus de cirurgia, la via d'abordatge i l'estadiatge de la neoplàsia segons la classificació del TNM (*Classification of Malignant Tumors*).

### **b) Variable depenent**

La variable depenent principal va ser l'aparició de complicacions postoperatòries majors, infecció òrgan-espai i infecció profunda de ferida.

## **5.5. Càlcul estadístic**

La significació de les diferències observades a la corba de valors de proteïna C-reactiva entre grups (contrast d'hipòtesi) es va avaluar amb el test de la t de Student per a dades independents. Les dades de les variables quantitatives es van expressar com a mitja  $\pm$ desviació típica.

El valor predictiu dels possibles punts de tall de valor diagnòstic de la proteïna C-reactiva es va analitzar per *Area Under Curve* (AUC) de la corba ROC (*Receiver Operating Characteristic*).

## 6. Resultats

### 6.1. Descripció epidemiològica i de les complicacions post-quirúrgiques

Des del Gener del 2007 al Setembre del 2009 (37 mesos), 208 pacients van ser inclosos prospectivament. Tots els pacients van rebre profilaxi preoperatòria prèvia a la cirurgia (80% Metronidazol i Gentamicina i 20% amb Amoxicilina-clavulànic). El diagnòstic principal va ser càncer colo-rectal (90%). Les intervencions més freqüents van ser hemicolectomia dreta (34%), sigmoidectomia (27%) i ressecció anterior de recte (23%). La via d'abordatge va ser 104 pacients (50%) a cada grup. (TAULA 2 i 3)

TAULA 2. Resum de dades demogràfiques.

Característiques	Valors
Total pacients	208
Sexe H/D (%)	126/82 (61%/39%)
Edat (anys)	68.3
IMC (Kg/cm <sup>2</sup> )	27.4
ASA (%)	I: 9 (4%) II: 121 (59%) III: 68 (33%) IV: 8 (4%)
Diagnòstic (%)	Càncer colo-rectal : 187 (90%) Diverticulòsi : 10 (5%) Reconstrucció Hartmann: 10 (5%)
Índex Charlson	3.12±1.98

TAULA 3. Resum de dades del procés quirúrgic.

Paràmetres	Valors
Profilaxi antibiòtica (%)	Metronidazol + Gentamicina: 163 (80%) Amoxi-clav: 40 (20%)
Via abordatge (%)	Oberta: 104 (50%) Laparoscòpica: 104 (50%)
Temps operatori (min)	208
Tipus de cirurgia (%)	Hemicolectomia dreta : 71 (34%) Sigmoidectomia: 56 (27%) Ressecció anterior de recte: 46 (23%) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alta : 20 (10%)</li> <li>• Baixa: 26 (13%)</li> </ul> Hemicolectomia esquerra: 19 (9%) Reconstrucció de Hartmann: 10 (5%) Colectomia subtotal: 3 (1%) Altres : 3 (1%)
Tipus anastomosi (%)	Mecànica: 145 (70%) Manual: 63 (30%)
Ileostomia de protecció (%)	27 (13%)
QTRT neoadjuvant (%)	22 (11%)
Transfussió peroperatòria (%)	27 (13%)
TNM (%)	E0: 8 (4%) E1: 33 (18%) E2: 62 (33%) E3: 71 (38%) E4: 13 (7%)



Un 47 % dels pacients van presentar algun tipus de complicació postoperatoria. Les més freqüents van ser infecció del lloc quirúrgic (29%) i d'aquestes la més freqüent va ser la infecció òrgan-espai (18%). El dia mitjà de diagnòstic d'infecció òrgan-espai va ser el 6<sup>è</sup> dia del postoperatori. El número de re-intervencions va ser 21 pacients (55% de les infeccions òrgan-espai). La resta de complicacions estan descrites a la TAULA 4. La mortalitat als 30 dies va ser de 3 pacients (1.4%), degudes a aturada cardio-respiratòria abans del 5<sup>è</sup> dia del postoperatori (infart agut de miocardi massiu, pneumònia massiva secundària a broncoaspiració de contrast radiològic i insuficiència cardíaca congestiva). Un pacient va ser éxitus al dia 34 del postoperatori per complicacions derivades de dehiscència anastomòtica.

TAULA 4. Resum de les complicacions postoperatòries.

Complicacions	Nombre (%)	Dia diagnòstic
Complicacions infeccioses	81 (39%)	
Infecció lloc quirúrgic	60 (29%)	
Majors		
Infecció òrgan-espai	38 (18%)	6 (2-28)
Infecció incisional profunda	10 (5%)	7 (4-21)
Menors		
Infecció incisional superficial	12 (6%)	5 (2-20)
No relacionades amb l'espai quirúrgic	21 (10%)	
Majors		
Pneumònia	2	4
Sèpsia per catèter	1	4
Menors		
Infecció tracte urinari	13	6 (2-8)
Flebitis	3	5 (3-7)
Conjuntivitis	1	2
Discitis postpunció lumbar	1	7
Complicacions no infeccioses	16 (8%)	
Majors		
Insuficiència cardio-respiratòria	5	2 (1-3)
Menors		
Síndrome confusional	1	2
Ili postoperatori	10	3 (1-7)
<b>TOTAL COMPLICACIONS</b>	<b>97 (47%)</b>	
Éxitus als 30 dies	3 (1.4%)	
Éxitus durant l'ingrés	4 (1.9%)	

## 6.2. Classificació per grups d'estudi

En aquest estudi vam voler determinar l'expressió de la proteïna C-reactiva en funció de la presentació de complicacions infeccioses majors d'espai quirúrgic (òrgan-espai i profunda de ferida) o no. Per a l'anàlisi final vàrem excloure els pacients amb complicacions majors no relacionades amb l'espai quirúrgic (per tal que no interferissin en la variable dependent principal): pneumònia (2 pacients), sèpsia per catèter (1 pacient), insuficiència cardio-respiratòria (5 pacients) i discitis (1 pacient, en el què no es va demostrar etiologia infecciosa del quadre).

Un cop un pacient presentava una complicació infecciosa major de l'espai quirúrgic, no recollíem més dades. És per aquest motiu que aquells pacients que van presentar una complicació abans del 5<sup>è</sup> dia, no tenen dades al 5<sup>è</sup> dia de proteïna C-reactiva. Així, vam subclassificar els pacients amb complicacions majors en: precoces (abans del 5<sup>è</sup> dia) i tardanes (al 5<sup>è</sup> dia o després).

A la TAULA 5 es mostren les dades epidemiològiques i quirúrgiques dels pacients amb o sense complicacions postoperatòries majors. Observem que els pacients complicats presenten, major índex de Charlson, un percentatge de cirurgia oberta més elevat i major temps quirúrgic.

TAULA 5. Comparativa de dades epidemiològiques i quirúrgiques entre pacients complicats i no complicats.

Paràmetres	No complicacions majors (n=151)	Sí complicacions majors (n=48)	P
Edat (anys) §	67.1±11.7	70.3±9.8	0.089
Sexe (H/D) ¥	88/63	34/14	0.166
IMC (kg/cm2) §	27.3±4.3	27.5±4.0	0.834
ASA ¥	I: 9; II: 95; III: 43; IV:4	I: 1; II: 23; III: 20; IV:4	0.058
Índex Charlson §	2.84±1.89	3.65±1.95	0.011 *
PCR preoperatòria (mg/L) §	15.6±28.9	9.6±12.8	0.126
Albúmina (g/dL) §	4.1±0.5	4.1±0.4	0.736
Via abordatge: obert/LPS (%) ¥	83/68	17/31	0.012 *
Durada cirurgia (min) §	199±65	233±88	0.009 *

Tests estadístics emprats: § t- Student; ¥ Txi-quadrat.

\* Estadísticament significatiu.

### **6.3. Comparativa dels valors postoperatoris de la proteïna C-reactiva (PCR) en funció de l'aparició de complicacions infeccioses majors de l'espai quirúrgic**

Per tal de determinar el valor de la PCR en la predicció de complicacions infeccioses majors en el postoperatori vàrem comparar els nivells de PCR:

- En els pacients que presentaven complicacions precoces (n=10: 7 infeccions òrgan-espai i 3 profundes ferida): PCR al 2<sup>on</sup> dia entre complicats precoços i no complicats.
- En els pacients que presentaven complicacions tardanes (n= 38, 31 infeccions òrgan-espai i 7 profundes de ferida): PCR al 2<sup>on</sup> i 5<sup>è</sup> dia i la diferència percentual de PCR entre el 2<sup>on</sup> i el 5<sup>è</sup> dia entre complicats i no complicats.

Els pacients amb complicacions precoces presentaven una PCR al 2<sup>on</sup> dia significativament més alta que els no complicats. Els pacients amb complicacions tardanes presentaven una PCR al dia 2 i una PCR al dia 5 significativament més altes que els no complicats. La diferència en percentatge de la PCR entre els dies 2 i 5 en els pacients complicats era positiva mentre que en els no complicats era negativa (TAULA 6 i GRÀFICA 1).

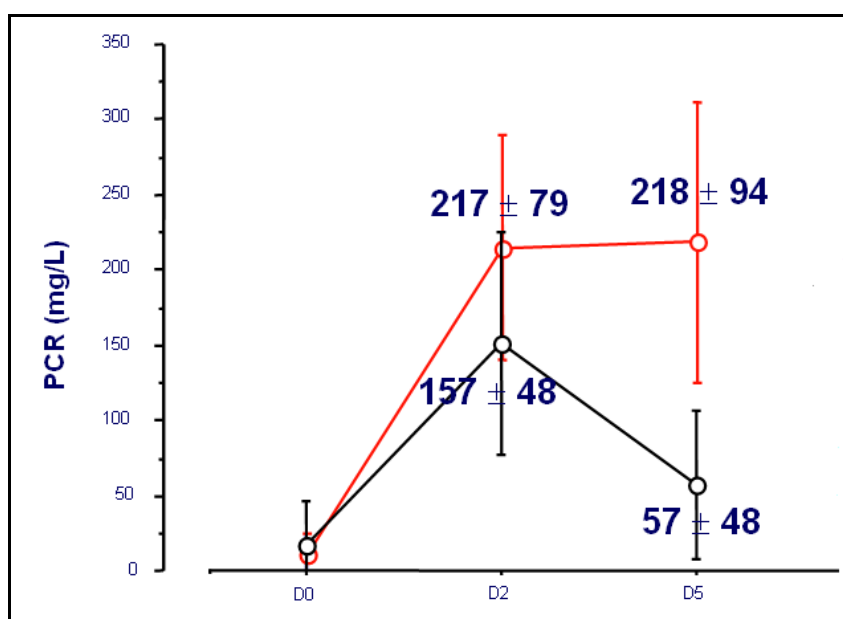
TAULA 6. Taula comparativa de les concentracions de PCR entre pacients complicats i no complicats.

	Complicacions (n=48)	No complicacions (n=151)	P
<b>Complicacions precoces (n=10)</b>			
PCR dia 2 (mg/L)	241±109	156±76	<0.05*
<b>Complicacions tardanes (n=38)</b>			
PCR dia 2 (mg/L)	217± 79	156±76	<0.05*
PCR dia 5 (mg/L)	218±94	57± 48	<0.0001*
Δ % PCR (dies 2-5)	8±52	- 63± 24	<0.0001*

Test estadístic: t-Student.

\* Estadísticament significatiu.

GRÀFICA 1. Valors de PCR en pacients complicats tardans (línia vermella) i no complicats (línia negra)



Posteriorment, varem calcular quin fora el millor punt de tall en la corba ROC de la PCR per predir l'aparició de complicacions (TAULA 7):

- Precoces: PCR dia 2.
- Tardanes: PCR dia 5 i  $\Delta$  % PCR (dies 2-5).

TAULA 7. Valors de PCR en la corba ROC.

Paràmetre	PCR dia 2(mg/L) Complis precoces	PCR dia 5 (mg/L) Complis tardanes	$\Delta$ % PCR (dies 2-5) (%) Complis tardanes
Punt de tall	> 238	> 123	> -39
AUC	0.72	0.95	0.94
Sensibilitat	0.51	0.86	0.89
Especificitat	0.86	0.92	0.88
VPP	0.45	0.71	0.63
VPN	0.89	0.97	0.97

#### **6.4. Comparativa dels valors postoperatoris de PCR en pacients no complicats en funció de la via d'accés**

L'abordatge laparoscòpic provoca en l'organisme una menor resposta inflamatòria i, per tant, caldria esperar una menor elevació dels marcadors biològics com la PCR.

Si dividim els pacients de la mostra en funció de la via d'accés, observem diferències pel què fa a l'edat, l'ASA, l'índex de Charlson, la durada de la cirurgia (aquest estudi es va començar en la corba d'aprenentatge de la cirurgia laparoscòpica), TNM i albúmina i

PCR preoperatòries. Pel què fa a la infecció del lloc quirúrgic, la cirurgia oberta presenta un índex superior a la laparoscòpica (TAULA 8).

TAULA 8 . Comparativa de dades epidemiològiques i quirúrgiques en cirurgia oberta i laparoscòpica.

Paràmetre	Oberta (n=104)	Laparoscòpica (n=104)	P
Edat (anys) §	71± 11	64± 36	0.002 *
Sexe (H/D) ¥	57/43	64/36	0.220
IMC (Kg/cm2) §	27.3±4.8	27.5 ±3.8	0.769
ASA ¥	I (2); II (51); III (44); IV (7)	I (7); II (67); III (27); IV (3)	0.004 *
Índex Charlson §	3.62±2.12	2.64 ±2.89	0.0004 *
TNM (%) ¥	E0 (3); E1 (11); E2 (31); E3 (43); E4 (12)	E0 (5); E1 (25); E2 (35); E3 (33); E4 (2)	0.009 *
PCR preop (mg/L) §	20.3±33.4	8.4±13	0.001 *
Alb preop (g/dL) §	4±0.4	4.2±0.5	0.002 *
Durada cirurgia (min) §	198±76	218±65	0.039 *
Infecció òrgan-espai (%) ¥	23.1	13.5	0.076
Infecció ferida (%) ¥	20.2	8.8	0.020 *

Tests estadístics emprats: § t- Student; ¥ Txi-quadrat.

\* Estadísticament significatiu.



Per tal d'evidenciar la resposta inflamatòria que provoca en l'organisme en funció de la via d'accés vàrem analitzar els valors de PCR al 2<sup>on</sup> i al 5<sup>e</sup> dia en pacients que no van presentar complicacions: la cirurgia laparoscòpica provoca un menor augment de la PCR i, per tant, una normalització més ràpida (encara que la disminució relativa és la mateixa que en cirurgia oberta). (TAULA 9).

TAULA 9. Comparativa dels valors de PCR en pacients no complicats en funció de la via d'accés quirúrgic.

	Pacients no complicats (n=151)		P
	Oberta (n=68)	Laparoscòpica (n=83)	
PCR dia 2 (mg/L)	189±77	130±64	<0.0001 *
PCR dia 5 (mg/L)	67±49	48±45	0.003 *
Δ % PCR (2 i 5) (%)	-63.7±17.5	-62.1±28.6	0.483

Test estadístic: t-Student.

\* Estadísticament significatiu.

### 6.5. Càlcul del punts de tall de la PCR en cirurgia oberta i laparoscòpica

Per acabar, vam calcular els millors punts de tall de PCR al dia 5 i de la disminució relativa de la PCR entre el 2<sup>on</sup> i 5<sup>e</sup> dia per a predir l'aparició de complicacions tardanes en una corba ROC, per cirurgia oberta i laparoscòpica. (TAULA 10). La caiguda de PCR per laparoscòpia és menys exigent que per cirurgia oberta; pensem que és degut a que la cirurgia laparoscòpica provoca una menor resposta a l'estrès quirúrgic i també una menor contra-regulació.

TAULA 10. Punts de tall en la corba ROC en funció de la via d'accés.

Paràmetre	PCR dia 5 (mg/L)		$\Delta$ % PCR (2 i 5) (%)	
	Oberta	LPS	Oberta	LPS
Punt de tall	> 120	> 66	> -36	> -48
AUC	0.94	0.95	0.94	0.94
S	0.91	0.93	0.86	1
E	0.91	0.86	0.94	0.79
VPP	0.77	0.53	0.82	0.44
VPN	0.96	0.99	0.95	1

#### 6.6. Recompte leucocitari i altres paràmetres de SIRS en pacients amb complicacions majors

El recompte leucocitari no va resultar ser un bon predictor de complicacions majors en el postoperatori immediat. No vam observar diferències estadísticament significatives entre pacients complicats i no complicats ni pel què fa als valors absoluts del recompte ni tampoc en el percentatge de pacients que puntuaven el recompte leucocitari com a paràmetre de SIRS (leucocitosi > 12000/cc ó leucopènia < 4000/cc).

Posteriorment, vam analitzar quins eren els paràmetres de SIRS que més es manifestaven en pacients que van presentar complicacions majors en el postoperatori immediat. Els pacients amb complicacions majors precoces en comparació amb els no complicats presentaren una FC ( $100 \pm 19$  vs.  $81 \pm 15$  bpm;  $p < 0.05$ ) i FR ( $22 \pm 8$  vs.  $21 \pm 2$  rpm;  $p < 0.05$ ) significativament superiors al 2<sup>on</sup> dia del postoperatori. Els pacients amb complicacions majors tardanes en comparació amb els no complicats van presentar major expressió de paràmetres de SIRS al 5<sup>e</sup> dia pel què fa a FC (46% vs. 24%), FR (44 vs. 25%) i T<sup>a</sup> (21 vs 6%, 5 dels 8 pacients que van complir T<sup>a</sup> van presentar hipotèrmia).

## 7. Discussió

Presentem un estudi prospectiu del valor de la PCR com a predictor de l'aparició de complicacions en cirurgia colo-rectal electiva. Només hem trobat dos estudis prospectius a la literatura amb aquest objectiu, amb menys nombre de pacients que el nostre treball. Pel què fa a les dades epidemiològiques, la nostra sèrie presenta un percentatge d'infecció d'òrgan-espai en el límit superior i un percentatge de mortalitat en el límit inferior en relació a les publicacions sobre el tema. Tal i com hem descrit prèviament, en els altres dos estudis prospectius els passava exactament el mateix (degut al disseny de l'estudi). Vàrem ser molt estrictes a l'hora de classificar les infeccions d'òrgan-espai: per exemple, si un pacient presentava dolor i distensió en el postoperatori amb bona resposta a l'antibioticoteràpia, era considerat com a infecció òrgan-espai. Per aquest motiu, pensem que únicament la meitat dels pacients que van presentar infecció òrgan-espai van requerir una reintervenció i la resta es van tractar de forma conservadora.

Els estudis descrits prèviament determinen els valors de la PCR de forma més precoç que en el nostre estudi. Evidentment, com més precoç i més valor predictiu negatiu tingui la determinació dels valors de la PCR en la corba ROC (*Receiver Operating Characteristic*) més útil serà: diagnòstic i tractament més precoç. En el nostre cas, vam decidir la segona determinació de la PCR al 5<sup>è</sup> dia perquè vàrem pensar en l'aplicabilitat de la PCR en un protocol de *fast-track*: volíem una eina que ens permetés donar d'alta al pacient de forma segura (amb uns valors molt baixos de PCR). Donada l'evidència actual, potser seria recomanable la determinació un dia abans: el 4<sup>rt</sup> dia enlloc del 5<sup>è</sup> dia.

Els valors predictius positius de la PCR són baixos: és a dir, el fet de tenir uns valors elevats de PCR al 5<sup>è</sup> dia del postoperatori no és confirmatori de complicació major, però

sí que ens obliga a descartar tot tipus de complicacions: menors (infecció superficial ferida, ili postoperatori, infecció del tracte urinari) i majors (pneumònia, infecció profunda de ferida, infecció òrgan-espai).

En la resta d'estudis, únicament determinen el valor de la PCR en un moment puntual del postoperatori. En la nostra experiència, el què aporta més informació sobre l'aparició de complicacions (especialment les tardanes, que són les més habituals) és l'evolució de les concentracions de la PCR en els primers cinc dies del postoperatori. És a dir, no és el mateix una PCR al 5<sup>e</sup> dia de 100mg/L en un pacient que al 2<sup>on</sup> dia era de 220 mg/L que si era de 120mg/L. En el segon pacient, la PCR al 5<sup>e</sup> dia ens preocuparia i ens obligaria a descartar complicació infecciosa major.

Pel què fa a la via d'accés, els altres estudis no presenten sèrie de laparoscòpia. En la nostra sèrie, els pacients intervinguts per via oberta o laparoscòpica són diferents: els sotmesos a cirurgia oberta presenten un estadiatge més avançat, valors de PCR preoperatoris més elevats (aquest fet ja ha estat descrit anteriorment: els valors de PCR es relacionen amb estadi i mida tumoral i el pronòstic), són més ancians i tenen més comorbiditat. En canvi, cal destacar que tot i el major temps operatori de la cirurgia laparoscòpica els nivells de PCR són inferiors, fet què suggereix que l'estrés quirúrgic depèn més de la invasivitat del procés que de la durada. Els pacients intervinguts per via laparoscòpica presenten una incidència d'infecció òrgan-espai similar a l'oberta i menys infeccions incisionals. Un cop exclouent aquells pacients que van presentar complicacions majors (infecció profunda de ferida i infecció òrgan-espai), els pacients intervinguts per laparoscòpia presenten nivells de PCR al 2<sup>n</sup> i 5<sup>e</sup> dia del postoperatori significativament inferiors que els intervinguts via oberta.

Malgrat que els pacient intervinguts via oberta són més ancians, tenen patologia neoplàsica més avançada i més comorbiditat, semblaria que la cirurgia laparoscòpica provoca en l'organisme una menor elevació dels nivells de la PCR, probablement en relació a una menor agressió. Aquests resultats són molt preliminars i són conscients que caldria avaluar-los en una mostra randomitzada.

Pensem que en aquest punt també té especial importància la monitorització de la PCR i no la determinació d'un nivell puntual, ja que en la nostra sèrie els pacients intervinguts per via laparoscòpica presenten elevacions inferiors que els oberts.

Pel què fa als paràmetres de SIRS, tal i com s'ha comentat anteriorment, els altres estudis únicament avaluen el recompte leucocitari com a marcador precoç de complicació infecciosa major. En la nostra experiència, la taquicàrdia i taquipnea han sigut els paràmetres de SIRS que més s'han presentat, detectats en la meitat dels pacients complicats. El recompte leucocitari no ha estat útil ni tampoc la febre (són pacients que prenen antitèrmics i la seva resposta està inhibida per l'estrès quirúrgic). En canvi, caldria valorar en estudis posteriors el paper de la hipotèrmia com a predictor de complicació postoperatòria. Pensem que els clàssics paràmetres de SIRS que són francament útils en la infecció intraabdominal comunitària tenen un paper més limitat en la detecció d'infecció intraabdominal postoperatòria secundària a la cirurgia coloproctal.

## 8. Conclusions

- 1) El valor predictiu negatiu de la caiguda dels nivells de la PCR entre el segon i cinquè dia del postoperatori és molt elevat (97%): una disminució de les concentracions de la PCR entre el segon i el cinquè dia de més del 39% permet excloure l'aparició de complicacions de l'espai quirúrgic majors en un 97% pacients.
- 2) No obstant, el valor predictiu positiu de la falta de disminució és inferior (63%). Davant el manteniment dels nivells de la PCR cal excloure complicacions infeccioses tant majors com menors.
- 3) El decrement dels nivells de la PCR és un paràmetre més útil que la determinació puntual, ja que és possible eliminar la influència de la variabilitat interindividual, l'estadi tumoral i la via d'abordatge, entre d'altres factors que puguin interferir en els rangs de la PCR. Els altres autors mencionats prèviament avaluen valors puntuals, si més no en la nostra experiència resulta més útil la seva monitorització en el temps.
- 4) La PCR és més útil que el recompte leucocitari en la detecció de complicacions d'espai quirúrgic. Els pacients complicats no van tenir més elevació del recompte leucocitari.
- 5) La PCR és més fiable que la resta de paràmetres de SIRS. Només la meitat dels pacients complicats presenten taquicàrdia i taquipnea com a paràmetres de SIRS al cinquè dia. La hipotèrmia resultaria més útil que la febre.
- 6) La monitorització dels nivells de la PCR en el postoperatori immediat hauria de ser una mesura a tenir en compte en un protocol de *fast-track*.

## 9. Bibliografia

- (1) Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ et al: CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: A modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 13: 606-608,1992.
- (2) Culver DH, Horam TC, Gaynes RP et al: Surgical wound infections rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med* 91: 1520S-1527S, 1991.
- (3) Gaynes RP, Culver DH, Horan TC, et al. Surgical site infection rates in the United States, 1992-1998: The National Nosocomial Infections Surveillance System Basic IFQ risk index. *Clin Infect Dis* 33 (Suppl 2)S69-S77, 2001.
- (4) Blumetti MD, Myda Luu BS, George Sarosi et al. Surgical site infections after colorectal surgery: Do risk factors vary depending on the type of infection considered? *Surgery* 2007; 142: 704-11.
- (5) Serra-Aracil X, García-Domingo MI, Parés D, Espin-Basany E, Biondo S, Guirao X, Orrego C, Sitges-Serra A. Surgical Site Infection in Elective Operations for Colorectal Cancer after the Application of Preventive Measures. *MD Arch Surg.* 2011;146(5):606-612.
- (6) Kathryn J, David P. Nicolau. Deep and organ-space infections in patients undergoing elective colorectal surgery: incidence and impact on hospital length of stay and costs. *The American Journal of Surgery* 2009.
- (7) Lacy AM, García-Valdecasas JC, Delgado A, Grande L et al. Postoperative complications of laparoscopic-assisted colectomy. *Surg Endosc* (1997) 11: 119-122.
- (8) Rose J, Schneider C, Yildirim C, Geers P, Scheidbach H, Köckerling F. Complications in laparoscopic colorectal surgery: results of a multicentre trial. *Tech Coloproctol* (2004) 8: S25-S28.
- (9) Boni L, Benevento A, Rovera F, Dionigi G, et al. Infective complications in laparoscopic surgery. *Surgical Infections* 2006; 7 Suppl 2 : S109-11.
- (10) Antonsen HK, and Kronborg O. Early complications alter low anterior resection for anterior resection for rectal cancer using the EEA stapling device. A prospective trial. *Dis Colon Rectum* 1987; 30: 579-83.
- (11) Peeters KC, Tollenaar RA, Marijnen CA et al. Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer. *BJOS* 2005; 92: 211-16.
- (12) Platell C; Barwood N; Dorfmann G; Makin G. The incidence of anastomotic leaks in patients undergoing colorectal surgery. Publishing Ltd. *Colorectal Disease* 2006; 9: 71.

- (13) Jack Pickleman, MD. The Failed Gastrointestinal Anastomosis: An Inevitable Catastrophe? JACS 1999; 188: 473.
- (14) Tsuyoshi Konishi, MD; Toshiaki Watanabe, MD; Junji Kishimoto, MA; Hirokazu Nagawa, MD. Risk Factors for Anastomotic Leakage after Surgery for Colorectal Cancer: Results of Prospective Surveillance. JACS 2006; 202:
- (15) Vignali A, Fazio V, Lavery I et al. Factors Associated with the occurrence of Leaks in Stapled Rectal Anastomoses: A Review of 1014 patients. JACS 1997; 185: 105
- (16) Mathiessen P, Hallböök O, Andersson M, Rutegard J; Sjødahl R. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. Colorectal Disease 2004; 6 : 462-69.
- (17) Golub R, Cantu R, Stein D. A multivariate analysis of factors contributing to leakage of intestinal anastomoses. JACS 1997; 184: 364-372.
- (18) Nair A, Dinker R, Jagdish S. Predicting Anastomotic Disruption after Emergent Small Bowel Surgery. Digestive Surgery 2006; 23: 38-43.
- (19) Tan WS. Meta-analysis of defunctioning stomas in low anterior resection for rectal cancer. BJS 2009; 96: 462-472.
- (20) Suding P, Jensen E. Definitive Risk Factors for Anastomotic Leaks in Elective Open Colorectal Resection. Arch Surg 2008; 143 (9): 907-912.
- (21) Mathiessen P, Hallböök O, Rutegard J; Sjødahl R. Population-based study of risk factors for postoperative death after resection of the rectum. British Journal of Surgery 2006; 93: 498-503.
- (22) Mulier S, Penninckx F, Verwaest C, Filez L, Aerts R, Fiews S, et al. Factors Affecting Mortality in Generalized postoperative Peritonitis: Multivariate Analysis in 96 patients. World Journal of Surgery 2003;27:379-384.
- (23) Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001;345:1368-1377.
- (24) Alves A, Panis Y, Pocard M, Regimbeau JM, Valleur P. Management of anastomotic leakage after nondiverted large bowel resection. J Am Coll Surg. 1999 Dec;189(6):554-9.
- (25) Hyman N, Manchester TL, Osler T, Burns B, Cataldo PA (2007) Anastomotic leaks after intestinal anastomosis: it's later than you think. Ann Surg 245 (2): 254-258.
- (26) Meisner M. Procalcitonin: a new, innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects. 2000 Georg Thieme Verlag.



- (27) Castelli GP, Pognani C, Cita M, Stuani A, Sgarbi L, Paladini R Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis. *Minerva Anesthesiol.* 2006 Jan-Feb;72(1-2):69-80.
- (28) Claeys R, Vinken S, Spapen H, ver Elst K, Decochez K, Huyghens L, Gorus FK. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates. *Crit Care Med.* 2002 Apr;30(4):757-62.
- (29) Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schüttler J Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med.* 1998 Jul;24(7):680-4.
- (30) Molter GP, Soltész S, Kottke R, Wilhelm W, Biedler A, Silomon M. Procalcitonin plasma concentrations and systemic inflammatory response following different types of surgery. *Anaesthesist.* 2003 Mar;52(3):210-7.
- (31) Sarbinowski R, Arvidsson S, Tylman M, Oresland T, Bengtsson A. Plasma concentration of procalcitonin and systemic inflammatory response syndrome after colorectal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005 Feb;49(2):191-6.
- (32) Chromik AM, Endter F, Uhl W, Thiede A, Reith HB, Mittelkötter U. Pre-emptive antibiotic treatment vs 'standard' treatment in patients with elevated serum procalcitonin levels after elective colorectal surgery: a prospective randomised pilot study. *Langenbecks Arch Surg.* 2006 Jun;391(3):187-94. Epub 2005 Dec 21
- (33) Mark B. Pepys and Gideon M. Hirschfield. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 111: 1805-12 (2003).
- (34) Danesh J et al. 2000. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ.* 321: 199-204.
- (35) Schmit X, Vincent JL. The Time Course of blood C-reactive Protein Concentrations in Relation to the Response to Initial Antimicrobial Therapy in Patients with Sepsis. *Infection* 36. 2008. No 3.
- (36) Sierra R, Rello J, Bailén MA, Benítez E, Gordillo A, León C, Pedraza S. C-reactive protein used as an early indicator of infection in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Medicine* 2004; 30: 2038-2045.
- (37) Kompoti M, Drimis S, Papadaki A, Kotsomytis K, Pouloupoulou C, Gianneli D, Voutsinas D. Serum C-reactive protein at admission predicts in-hospital mortality in medical patients. *Eur J Intern Med.* 2008 Jun;19(4):261-5. Epub 2008 Jan 29.
- (38) Schäfer M, Krähenbull L, Büchler M. Predictive factors for the type of surgery in acute cholecystitis. *Am J Surg* 2001;182:291-297.

- (39) Werner J, Hartwig W, Uhl W, Müller C, Büchler MW Useful markers for predicting severity and monitoring progression of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2003;3(2):115-27.
- (40) Crozier JE, McKee RF, McArdle CS, Angerson WJ, Anderson JH, Horgan PG, McMillan Preoperative but not postoperative systemic inflammatory response correlates with survival in colorectal cancer. *Br J Surg*. 2007 Aug;94(8):1028-32.
- (41) Marcel C.G. van de Poll, Yvonne L.B. Klaver et al. C-reactive protein concentration is associated with prognosis in patients suffering from peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Int J Colorectal Dis* 2011.
- (42) Welsch T, Müller SA, Ulrich A, Kischlat A, Hinz U, Kienle P, Büchler MW, Schmidt J, Schmied BM. C-reactive protein as early predictor for infectious postoperative complications in rectal surgery. *Int J Colorectal Dis*. 2007 Dec;22(12):1499-507. Epub 2007 Jul 17.
- (43) Matthiessen P, Henriksson M, Hallböök O, Grunditz E, Norén B, Arbman G. Increase of serum C-reactive protein is an early indicator of subsequent symptomatic anastomotic leakage after anterior resection. *Colorectal Dis*. 2008 Jan;10(1):75-80. Epub 2007 Jul 30.
- (44) Kørner H, Nielsen HJ, Søreide JA, Nedrebø BS, Søreide K, Knapp JC. Diagnostic accuracy of C-reactive protein for intraabdominal infections after colorectal resections. *J Gastrointest Surg*. 2009 Sep;13(9):1599-606. Epub 2009 May 29.
- (45) MacKay GJ, Molloy RG, O'Dwyer PJ. C-reactive protein as a predictor of postoperative infective complications following elective colorectal resection. *Colorectal Dis*. 2011 May;13(5):583-7. doi: 10.1111/j.1463-1318.2010.02236.x.
- (46) Woeste G, Müller C, Bechstein WO, Wullstein C. Increased serum levels of C-reactive protein precede anastomotic leakage in colorectal surgery. *World J Surg*. 2010 Jan;34(1):140-6.
- (47) Ortega-Deballon P, Radais F, Facy O, d'Athis P, Masson D, Charles PE, Cheynel N, Favre JP, Rat P. C-reactive protein is an early predictor of septic complications after elective colorectal surgery. *World J Surg*. 2010 Apr;34(4):808-14.
- (48) Warschkow R, Tarantino I, Torzewski M, Näf F, Lange J, Steffen T. Diagnostic accuracy of C-reactive protein and white blood cell counts in the early detection of inflammatory complications after open resection of colorectal cancer: a retrospective study of 1,187 patients. *Int J Colorectal Dis*. 2011 Jun 24. [Epub ahead of print]
- (49) Kehlet H, Mogensen T. Hospital stay of 2 days after open sigmoidectomy with a multimodal rehabilitation programme. *Br J Surg*. 1999 Feb;86(2):227-30.

- (50) Serclová Z, Dytrych P, Marvan J, Nová K, Hankeová Z, Ryska O, Slégrová Z, Buresová L, Trávníková L, Antos F. Fast-track in open intestinal surgery: prospective randomized study (Clinical Trials Gov Identifier no. NCT00123456). *Clin Nutr.* 2009 Dec;28(6):618-24. Epub 2009 Jun 17.
- (51) Muller S, Zalunardo MP, Hubner M, Clavien PA, Demartines N; Zurich Fast Track Study Group. A fast-track program reduces complications and length of hospital stay after open colonic surgery. *Gastroenterology.* 2009 Mar;136(3):842-7. Epub 2008 Nov 1.
- (52) Poon JT, Fan JK, Lo OS, Law WL. Enhanced recovery program in laparoscopic colectomy for cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2011 Jan;26(1):71-7. Epub 2010 Oct 12.