

Universidad de Málaga
Departamento de Cirugía,
Obstetricia y Ginecología.



TESIS DOCTORAL

**EMPLEO DE BIOMARCADORES/REACTANTES DE
FASE AGUDA COMO PREDICTORES DE
COMPLICACIONES AGUDAS INFECCIOSAS EN
CIRUGÍA PROGRAMADA DE CÁNCER DE RECTO
EN UN PROGRAMA DE FAST-TRACK**

Alberto Titos García

Málaga, Noviembre 2015





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Alberto Titos García

 <http://orcid.org/0000-0002-7463-9398>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



D. SANTIAGO MERA VELASCO, Profesor asociado de la Facultad de Medicina de Málaga, Doctor en Medicina y Responsable de Sección de la unidad de coloproctología del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Regional Universitario perteneciente a la UGC Intercentros de Cirugía General, Digestiva y Trasplantes de los Hospitales Universitarios de Málaga y D. JULIO SANTOYO SANTOYO, Profesor asociado de la Facultad de Medicina de Málaga, Doctor en Medicina, Jefe de Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Regional Universitario y Director de la UGC Intercentros de Cirugía General, Digestiva y Trasplantes de los Hospitales Universitarios de Málaga.

CERTIFICAN que D. ALBERTO TITOS GARCÍA, Licenciado en Medicina y Cirugía por la facultad de Medicina de la Universidad de Málaga, ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo de investigación titulado "Empleo de biomarcadores/reactantes de fase aguda como predictores de complicaciones agudas infecciosas en cirugía programada de cáncer de recto en un programa de fast-track", y que reúne las condiciones necesarias para optar al grado de Doctor por la Universidad de Málaga.

Málaga a 9 de Noviembre de 2015



Curso académico: 2008/2010

Expediente académico: 900002969

Programa de doctorado: Farmacología y Terapéutica

Departamento: Cirugía, Obstetricia y Ginecología

Directores: Dr. Santiago Mera Velasco

Dr. Julio Santoyo Santoyo



AGRADECIMIENTOS



Al Dr. D. Santiago Mera Velasco por su confianza para dirigir esta tesis doctoral, por su estímulo permanente y sus sabias recomendaciones. Su orientación ha hecho posible este trabajo de investigación.

Al Dr. D. Julio Santoyo Santoyo por su entusiasmo en el proyecto desde el principio y su ayuda constante, enseñándome que la cirugía también es ciencia e investigación.

A todos los cirujanos de la Unidad de Coloproctología por su implicación y entrega con el trabajo, haciendo fácil lo difícil.

A todos los residentes del Servicio por su inestimable ayuda en el seguimiento de estos pacientes y el cumplimiento del protocolo del estudio.

A todo el equipo de cirugía general y digestiva de la sexta planta del Hospital Regional de Málaga, en especial a “la sexta izquierda”, incluyendo enfermería, auxiliares y celadores que de una forma u otra han colaborado enormemente para que este trabajo haya sido posible.

A Nicolás Sánchez Álvarez por su ayuda en la realización del estudio estadístico y la obtención de los resultados.

A todos los pacientes del estudio.



ÍNDICE



1. INTRODUCCIÓN	19
1.1. CÁNCER DE RECTO	27
1.1.1. EPIDEMIOLOGÍA	29
1.1.2. FACTORES DE RIESGO	32
1.1.4. CLÍNICA	65
1.1.5. ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE RECTO	66
1.1.6. TRATAMIENTO NEOADYUVANTE	77
1.1.7. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	82
1.1.8. TRATAMIENTO ADYUVANTE	113
1.1.9. PRONÓSTICO	114
1.2. SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA (SIRS). SEPSIS.	117
1.2.1. INTRODUCCIÓN	119
1.2.2. FISIOPATOLOGÍA	119
1.2.3. DEFINICIONES	121
1.3. REHABILITACIÓN MULTIMODAL (ERAS)	127
1.3.1. INTRODUCCIÓN	129
1.3.2. DEFINICIÓN	130
1.3.3. MEDIDAS PREOPERATORIAS	131
1.3.4. MEDIDAS INTRAOPERATORIAS	135
1.3.5. MEDIDAS POSTOPERATORIAS	140
1.3.6. PROTOCOLO DE REHABILITACIÓN MULTIMODAL TIPO	142
1.3.7. REHABILITACIÓN MULTIMODAL FRENTE A MANEJO CLÁSICO. RESULTADOS Y EVIDENCIA CIENTÍFICA	145
1.4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.	151
1.4.1. SITUACIÓN ACTUAL	153

1.4.2. BIOMARCADORES	163
2. HIPÓTESIS	173
3. OBJETIVOS	177
4. MATERIAL Y MÉTODO	181
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	183
4.2. SUJETOS DEL ESTUDIO	183
4.3. ÁMBITO Y PERÍODO DE ESTUDIO	185
4.4. RECOGIDA DE DATOS	185
4.5. DEFINICIÓN DE COMPLICACIONES	187
4.6. VARIABLES DEL ESTUDIO	188
4.7. BIOMARCADORES	190
4.8. TAMAÑO MUESTRAL	191
4.9. GESTIÓN Y ANÁLISIS DE LOS DATOS GLOBALES	191
5. RESULTADOS	193
5.1. ESTUDIO DE VARIABLES GENERALES	195
5.2. ESTUDIO DE VARIABLES PRINCIPALES	202
5.2.1. COMPLICACIONES INFECCIOSAS POSTOPERATORIAS	203
5.2.2. COMPLICACIONES INFECCIOSAS INTRA-ABDOMINALES	218
5.2.3. COMPLICACIONES INFECCIOSAS INTRA-ABDOMINALES MAYORES	233
6. DISCUSIÓN	249
7. CONCLUSIONES	280
8. BIBLIOGRAFÍA	285

ÍNDICE DE ABREVIATURAS



AAP	Amputación Abdominoperineal
ABC	Área bajo la curva
CCR	Cáncer colorrectal
CCNP	Cáncer colorrectal Hereditario No Asociado a Poliposis (Lynch)
CI	Complicación infecciosa
CIIA	Complicación infecciosa intra-abdominal
CIM	Complicación infecciosa intra-abdominal mayor
CR	Cáncer rectal
CU	Colitis Ulcerosa
DA	Dehiscencia de Anastomosis
EC	Enfermedad de Crohn
EER	Ecografía endorrectal
EII	Enfermedad inflamatoria intestinal
ERAS	Enhanced Recovery after surgery (Rehabilitación multimodal)
ETM	Exéresis total del mesorrecto
FMR	Fascia Mesorrectal
ISQ	Infección del sitio quirúrgico
MRC	Margen de resección circunferencial
PAF	Poliposis Adenomatosa Familiar
PCR	Proteína C Reactiva
PCT	Procalcitonina
PET	Tomografía por emisión de positrones
RA	Resección anterior de recto
RMN	Resonancia magnética nuclear

TAC Tomografía axial computerizada

5-FU 5-Fluoracilo

1. INTRODUCCIÓN



El cáncer es un conjunto de enfermedades caracterizadas por una proliferación anómala de células, que crecen sin control de manera autónoma y tienen capacidad para invadir órganos, tejidos y diseminarse a distancia, lo que le confiere la característica de malignidad ¹.

Este conjunto de enfermedades suponen un problema sanitario de primer nivel a escala mundial, siendo en el momento actual la principal causa de muerte en los países desarrollados y la segunda en los países en vías de desarrollo ². En Estados Unidos (EEUU), por ejemplo, el cáncer es la causa de una de cada cuatro muertes ³.

De acuerdo a los datos publicados en 2008 y 2012 por la Agencia Internacional de Investigación para el Cáncer (IARC) a través del proyecto GLOBOCAN, existe además una tendencia en las últimas dos décadas al aumento de la incidencia y mortalidad por cáncer en el mundo ^{2,4}. Si en 2008 los datos publicados estimaban una incidencia mundial anual por cáncer de 12.7 millones de nuevos casos, con 7.6 millones de muertes directamente relacionadas con dicha enfermedad²; en 2012, cuatro años más tarde, los datos empeoraban con cerca de 14.1 millones de nuevos casos al año y 8.2 millones de muertes ⁴. La razón para este incremento de los últimos años radica en los países desarrollados al envejecimiento de la población, el aumento de la incidencia de muchos tumores malignos y la mejor supervivencia de los enfermos debido a los avances diagnósticos y terapéuticos; mientras que en los países en vías de desarrollo el aumento se debe a la adopción de conductas de riesgo propias de los países desarrollados como son el hábito tabáquico, la falta de actividad física o la introducción de dietas occidentalizadas. Esta tendencia al alza, sin embargo, no está siendo homogénea en todo el mundo e incluso en países como EEUU la tendencia se ha invertido. Mientras en regiones como el este asiático (4.1 millón de casos nuevos, 29,4% del total; 2.75 millones de muertes, 33,6%) y Europa (3,44 millones de casos nuevos; 1.75 millones muertes) las tasas de cáncer siguen aumentando, en EEUU la tasa de nuevos casos en el año 2010 se situaba con una tendencia a la baja del 0,4% anual (sobre todo en hombres 0,6%) y del 1,8% en hombres y 1,4% en mujeres en la tasa de mortalidad ⁴⁻⁶. Esta inversión se ha conseguido gracias a una mejora en el control del cáncer, que es consecuencia de la suma del control de los factores de riesgo

mediante la prevención primaria, y los avances en el diagnóstico precoz y en el tratamiento⁷.

En España, en términos absolutos, el cáncer es la primera causa de muerte, con 98.046 fallecimientos según datos del año 2006 (61.184 en hombres y 36.862 en mujeres), lo que supuso el 25,6% de todas las defunciones. Según esos mismos datos la incidencia de cáncer en España está además en aumento diagnosticándose unos 162.000 nuevos casos al año (sin contar el cáncer de piel no-melanoma) de los que 26.500 corresponden a carcinomas colorrectales. Por el contrario la tasa de mortalidad en nuestro país estaría en descenso progresivo con una reducción del 1,6% en hombres y 1% en mujeres. Cuando se compara los datos con los de los países de nuestro entorno, España presenta unas tasas ajustadas inferiores a las del promedio de la UE (ocupando el 20º lugar) en hombres, mientras que en mujeres España muestra las tasas de incidencia más bajas junto con Grecia^{1,8,9}.

Dentro de todos los tipos de cánceres que se conocen hoy en día, el cáncer colorrectal constituye uno de los más importantes por su gran prevalencia mundial y sus importantes consecuencias, tanto sanitarias como económicas. Se estima que el gasto sanitario es alrededor de 6.500 millones de dólares anuales. Es el tercer cáncer más frecuente en el mundo en hombres (746.000 casos, 10% del total) y el segundo en mujeres (614.000 casos, 9,2%); y en términos de mortalidad ocupa el cuarto puesto en hombres y el tercero en mujeres (694.000 muertes, 8,5%) según datos publicados en 2014⁴. Esto explica el especial interés en las últimas décadas en investigaciones relacionadas con el control de factores de riesgo de desarrollo del cáncer, la detección precoz de lesiones precancerosas, tratamientos quirúrgicos, adyuvancias, neoadyuvancias, o la implementación de protocolos como el de la rehabilitación multimodal. Todo ello orientado al control de la enfermedad y reducir la tendencia al alza de la morbi-mortalidad y los costes.

El tratamiento quirúrgico, apoyado en los avances en tratamientos adyuvantes y neoadyuvantes, sigue siendo el pilar del tratamiento del cáncer colorrectal y más concretamente del cáncer de recto. Es esencial una cirugía resectiva completa, eficaz y con mínimas complicaciones que permitan al paciente reincorporarse lo antes posible a

su rutina habitual e iniciar en los casos indicados el tratamiento adyuvante de manera precoz para conseguir los mejores resultados desde el punto de vista oncológico. Sin embargo a pesar de los importantes avances tecnológicos y la aparición de nuevas técnicas quirúrgicas, la cirugía colorrectal sigue estando asociada con una importante tasa de complicaciones entre el 20 y el 35% (hasta al 40% en el cáncer de recto) según los estudios y una tasa de mortalidad a 30 días entre el 2 y el 9% ¹⁰⁻¹².

Las complicaciones postoperatorias más frecuentes suelen ser el sangrado, la estenosis de la anastomosis y las complicaciones infecciosas (dehiscencia anastomótica, absceso intra-abdominal, infección el sito quirúrgico, neumonía, etc.). Todas y cada una de estas complicaciones pueden provocar importantes consecuencias a corto y medio-largo plazo sobre el paciente, que van desde el aumento de la estancia hospitalaria hasta un mayor riesgo de mortalidad. Pero sin duda las más temidas son las complicaciones infecciosas, fundamentalmente la dehiscencia anastomótica y la sepsis pélvica. En el caso concreto de la dehiscencia de anastomosis su incidencia global en cirugía colorrectal se sitúa en torno al 2- 7%, siendo aún mayor en la cirugía rectal (10 al 20%) entre otras razones por su mayor complejidad técnica y los posibles problemas de irrigación a nivel de la anastomosis. En España la asociación española de cirugía a través de su guía clínica de cirugía colorrectal establece una tasa de dehiscencia anastomótica razonable en cirugía rectal entre el 10 y el 15%. Suele producirse entre el 4º y 7º día postoperatorio, y casi en la mitad de los casos ocurre con posterioridad a que el paciente haya sido dado de alta, estando ya en su domicilio. Puede presentarse desde una forma silente con fiebre baja, íleo postoperatorio y otros síntomas inespecíficos que suelen corresponder a pequeñas fugas anastomóticas; o presentarse como formas graves provocadas por fugas mayores con desarrollo de fístulas intestinales que pueden evolucionar a cuadros sépticos y muerte^{8,13-15}. La aparición de una dehiscencia anastomótica en el postoperatorio de una cirugía colorrectal implica un aumento de la mortalidad (18,5% frente a 2,5%), de la estancia hospitalaria (28 frente a 10), de los costes sanitarios y de la tasa de recurrencia local respecto a pacientes sin dehiscencia con el consiguiente empeoramiento del pronóstico oncológico^{12,16}.

Resulta por tanto fundamental obtener el diagnóstico precoz de dichas complicaciones infecciosas postoperatorias con el fin de minimizar sus consecuencias, más aún tras la implementación en los últimos años de los protocolos de rehabilitación multimodal donde entre otros beneficios se consigue una reducción de la estancia hospitalaria estando el paciente de alta en el domicilio en el momento teórico en el que suele desarrollarse la mayoría de complicaciones infecciosas, sobre todo la dehiscencia anastomótica. Sin embargo, la realidad de nuestro ámbito sanitario es otra y en numerosas ocasiones el diagnóstico es tardío y con consecuencias fatales para el paciente.

En los últimos años ha crecido el interés en la búsqueda de herramientas que nos ayuden a identificar, ya sea de forma preoperatoria o en el postoperatorio inmediato, a pacientes con riesgo de presentar complicaciones infecciosas como la dehiscencia anastomótica, de manera que podamos hacer un seguimiento más cercano a esos pacientes o realizar intervenciones terapéuticas precoces. Las líneas de investigación son numerosas. Se han identificado factores de riesgo para el desarrollo de una DA como son la isquemia de la anastomosis, la distancia al margen anal o la obesidad del paciente, pero con escasa aplicación real a la práctica clínica. Se han dado pasos en la utilización de la endoscopia secuencial en el postoperatorio inmediato. Se han usado avances tecnológicos como la angiofluorescencia o el láser para valorar la irrigación de la anastomosis. E incluso se han hecho estudios midiendo el Ph intramucoso a nivel de la anastomosis. Todos ellos con resultados aún por confirmar. El campo donde realmente se han obtenido, a priori, resultados más prometedores es con la detección en sangre de ciertos biomarcadores de la respuesta inflamatoria y la cascada de la coagulación responsables del desarrollo de la sepsis. Según esta línea de investigación determinados biomarcadores se alteran de forma precoz cuando aparece una complicación postoperatoria infecciosa, lo que nos permitiría un manejo también precoz. A lo largo de estos últimos años han sido estudiados numerosas moléculas como detectores precoces de complicación infecciosa, algunos en el postoperatorio de cirugía colorrectal, otros en el postoperatorio de otras cirugías no abdominales, y otros en situaciones graves como ingresos prolongados en UVI. Los que a día de hoy parecen tener los mejores resultados en cirugía colorrectal, de acuerdo a los resultados

publicados en la literatura, son el uso de la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT)¹⁷⁻²¹.

Nuestro estudio se ha basado en analizar marcadores sanguíneos que han demostrado previamente en medicina clínica u otras cirugías relación directa con la aparición de sepsis y que se encuentran por dicha razón incluidos en los criterios internacionales que definen el Síndrome de Respuesta inflamatoria Sistémica y la Sepsis, muchos de ellos no estudiados previamente en el campo de la cirugía abdominal, con el objetivo de identificar si alguno de ellos puede ser utilizado como predictor precoz para detectar o descartar complicaciones agudas postoperatorias infecciosas en cirugía programada de cáncer de recto, todo ello dentro de un programa de rehabilitación multimodal completamente implementado y sistematizado en nuestro servicio.



1.1. CÁNCER DE RECTO



1.1.1. EPIDEMIOLOGÍA

Los datos de los registros nacionales e internacionales no son muy precisos en todo lo referente al cáncer rectal. Esto es debido a la enorme confusión que generan los llamados cánceres de la unión rectosigmoidea, lo que hace que los datos suelen recogerse de forma conjunta con el cáncer de colon. Por esta razón en este y algún apartado más nos referiremos conjuntamente al término de cáncer colorrectal, especificando en los casos en los que sea posible.

A nivel mundial, el cáncer colorrectal es a día de hoy el tercer cáncer más frecuente en hombres (746.000 casos, 10% del total) y el segundo en mujeres (614.000 casos, 9,2%) según datos publicados en el año 2014. La incidencia varía enormemente a lo largo del mundo, encontrando las tasas más altas en Australia y Nueva Zelanda (44,8 y 33,2 por 100.000 en hombres y mujeres respectivamente) y las más bajas en el Oeste de África (4,5 y 3,8 por 100.000) (Figura 1). Por otro lado la mortalidad por CCR ocupa el cuarto puesto en hombres y el tercero en mujeres (694.000 muertes, 8,5%) y aunque existe menos variabilidad a lo largo del mundo que en el caso de la incidencia, se sabe que el número de muertes es mayor en países menos desarrollados debido al pobre diagnóstico en estos países. Así, las tasas más altas de mortalidad se hallan en Europa central y del Este (20,3 y 11,7 por 100.000) y las más bajas en el Oeste de África (3,5 y 3 por 100.000). Mientras la mortalidad ha ido decreciendo en los últimos años (sobre todo en los países occidentales), la incidencia por el contrario sigue creciendo, sobre todo en los países con recursos más limitados e inferiores en infraestructuras como son América central, Sudamérica y el Este de Europa^{2,4}. La excepción, como comentamos en un capítulo anterior, es Estados Unidos.

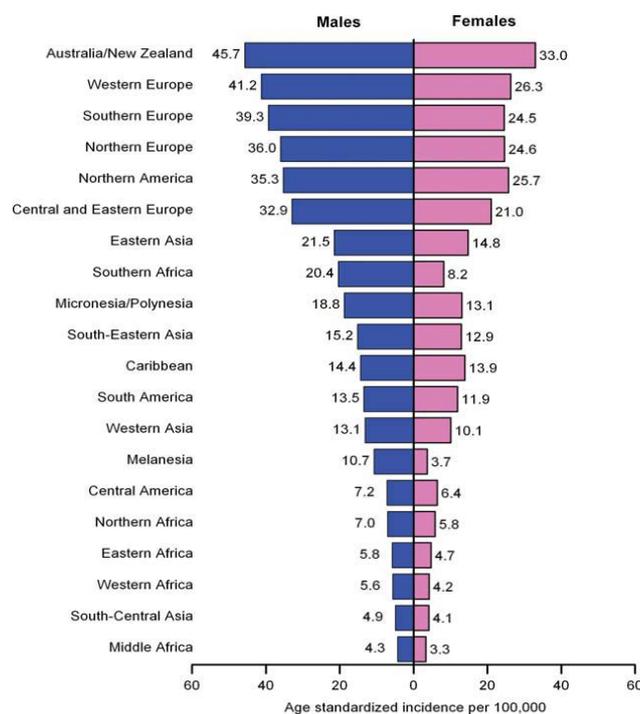


Figura 1. Incidencia de cáncer colorrectal estandarizada por sexo y área mundial. Extraído de Jemal et al², 2011.

En EEUU el cáncer colorrectal es el tercer cáncer más frecuentemente diagnosticado (el más frecuente por encima de 75 años) y la tercera causa de muerte por cáncer en ambos sexos. De acuerdo a datos publicados por la Sociedad Americana para el Cáncer en el año 2014 hubo 136.830 personas nuevas con diagnóstico de cáncer colorrectal, de las cuales 40,000 correspondieron a cáncer rectal. De esas personas, 50.310 morirán por la enfermedad. La distribución por sexo es ligeramente superior en el hombre con diferencia más marcada en el caso del cáncer rectal (23.380 hombres y 16.620). Para hacernos una idea, se estima que el 5% de la población americana, 1 de cada 20, será diagnosticado de cáncer de colon o recto a lo largo de su vida. A pesar de estos malos datos, Estados Unidos es actualmente el único país en el mundo que ha conseguido invertir la tendencia negativa mundial respecto a la incidencia de cáncer colorrectal. Desde los años 80 viene observándose una reducción significativa mantenida por encima del 1% en ambos sexos, que se ha elevado hasta el 4% desde el año 2008, basado fundamentalmente en la mejora en la detección y eliminación de

lesiones precancerosas a través de programas de screening de cáncer colorrectal.^{5,6} La mortalidad por cáncer colorrectal también se ha visto reducida paralelamente desde los años 80 (como en otros países occidentales), con mayor rapidez (3% anual) en los última década (Figura 2), lo que se atribuye a mejores tratamientos (12%), cambios en los patrones de los factores de riesgo (35%) y al screening ya mencionado (53%)²².

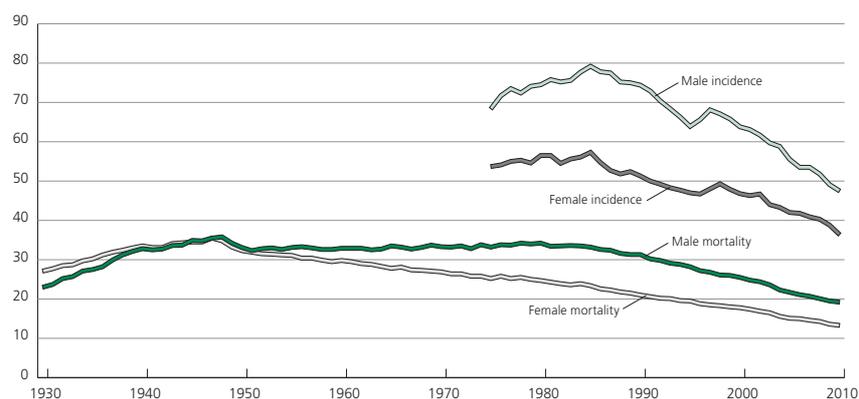


Figura 2. Tendencias de la incidencia y mortalidad del cáncer colorrectal estandarizada por sexo, EEUU, 1930-2010. Extraído de American Cancer Society²², 2014.

En Europa el cáncer colorrectal es el segundo cáncer en frecuencia (si se tienen en cuenta ambos sexos) y la segunda causa de muerte por cáncer. Se diagnostican cada año aproximadamente unos 412.000 nuevos casos de CCR (11,9% total de cánceres), con una mortalidad del 12,2%. Y al contrario que en EEUU ambas siguen aumentando de forma global. Las tasas más bajas de mortalidad para ambos sexos corresponden a Grecia y Finlandia y las más altas a Hungría y la República Checa^{4,23}.

En España, el CCR representa aproximadamente el 15% de la incidencia de todos los tumores (tercero en frecuencia para ambos sexos, segundo en mujeres), con una incidencia de 22.000 nuevos casos cada año y una prevalencia estimada de 65.000 casos. Es la segunda causa de mortalidad por cáncer, (12% hombres y 15% mujeres) con 13.075 defunciones, y presenta una baja variabilidad interprovincial similar en ambos sexos, aunque las tasas mas altas se observan en País Vasco y Girona. Mientras la incidencia tiene una tendencia levemente al alza (como en el resto del mundo a

excepción de EEUU), desde la última década se viene observando una tendencia estable de la mortalidad, incluso con un descenso medio del 0.5% anual en hombres y del 1.2% anual en mujeres ⁹. Las estadísticas en España reflejan tasas inferiores a las tasas promedio de Europa, pero con una mortalidad superior a países como Francia, Italia y Reino Unido ²³.

1.1.2. FACTORES DE RIESGO

Existen numerosos factores que aumentan o reducen el riesgo de padecer cáncer de colon y recto. Podemos clasificarlos en factores no modificables, como los síndromes hereditarios (Síndrome de Lynch y la Poliposis adenomatosa familiar) y la historia familiar de cáncer colorrectal; y factores sí modificables, como el tabaquismo, la actividad física, la dieta y el consumo de alcohol que dependen en menor o mayor grado del hábito de vida de cada persona.

Los programas de salud, prevención primaria y las recomendaciones científicas están orientados a la concienciación de la población para la mejora de sus hábitos de vida y la reducción de los factores de riesgo modificables; mientras que los screening se centran en la detección del cáncer en estadios iniciales sobre todo en el grupo de los pacientes con factores de riesgo no modificables sobre los que no podemos hacer prevención ^{22,24}.

Estos factores están implicados tanto en la epidemiología del cáncer de colon como en el de recto. Aunque algunos estudios han encontrado mayor relación entre algunos factores y un determinado cáncer, hoy en día los resultados son insuficientes para hacer recomendaciones separando ambas entidades ²⁵.

- **Edad**

La edad avanzada constituye un factor de riesgo mayor en el desarrollo del CCR. Aproximadamente el 90% de los casos se da en pacientes por encima de 50 años, grupo

que presenta una incidencia 14 veces superior a los pacientes con edades inferiores. La edad media de diagnóstico en el cáncer de colon es de 69 años en hombres y 73 en mujeres, siendo inferior en el caso del cáncer de recto con una edad media de diagnóstico de 63 años en hombres y 65 en mujeres.

En los últimos años, sin embargo, se viene observando sobre todo en los países más desarrollados un aumento de la incidencia de CCR en el grupo de pacientes con edades comprendidas entre 40 y 44, y una disminución en pacientes más mayores.

	Relative Risk*
Factors that increase risk:	
Heredity and Medical History	
Family history	
1 first-degree relative ⁴³	2.2
more than 1 relative ⁴³	4.0
relative with diagnosis before age 45 ⁴⁴	3.9
Inflammatory bowel disease ^{† 62}	
Crohn disease (colon)	2.6
Ulcerative colitis	
colon	2.8
rectum	1.9
Diabetes ⁴²	1.2
Behavioral factors⁴²	
Alcohol consumption (heavy vs. nondrinkers)	1.6
Obesity	1.2
Red meat consumption	1.2
Processed meat consumption	1.2
Smoking (current vs. never)	1.2
Factors that decrease risk:	
Physical activity (colon) ⁷³	0.7
Dairy consumption ⁸⁷	0.8
Fruit consumption ⁸⁵	0.9
Vegetable consumption ⁸⁵	0.9
Total dietary fiber (10 g/day) ⁸⁴	0.9

Tabla 1. Resumen de factores de riesgo y factores protectores más importantes implicados en el desarrollo del cáncer colorrectal. Extraído de American Cancer Society²², 2014.

• Sexo

El cáncer colorrectal es más frecuente en hombres que en mujeres (19,1 y 14,4 por 100,000 respectivamente)²⁶, con una incidencia y mortalidad hasta un 30-40% mayores según algunos estudios. La razón es desconocida, aunque se han postulado como causas

interacciones hormonales y la exposición a diferentes factores de riesgo no identificados hasta la fecha ²².

Esta mayor incidencia en los hombres se mantiene además en todas las subzonas anatómicas del colon y el recto, siendo el recto la zona donde la diferencia entre hombres y mujeres es mayor.

El sexo femenino además presenta una edad media de diagnóstico habitualmente hasta 3 años posterior al del hombre ²⁷.

• Raza

La influencia de la raza en el desarrollo del cáncer colorrectal se observa en el análisis de los registros de poblaciones multirraciales de países multiétnicos. En hombres, 8 de las 10 incidencias más altas en el mundo se dan en grupos poblacionales de EEUU, Canadá, Japón y Nueva Zelanda. Negros, blancos, asiáticos, indios americanos e hispanos, en ese orden, constituyen las razas con mayor incidencia de CCR. En mujeres, la tasa de incidencia más alta se concentra en Nueva Zelanda y Norte América. Por el contrario las tasas de incidencia más bajas para ambos sexos se dan en Argelia.

Un dato muy interesante es que estudios realizados en poblaciones con inmigrantes sugieren que además de la raza, los factores del entorno juegan también un papel muy importante. Así, en Israel se ha visto que los judíos nacidos en Europa o América tienen más riesgo de desarrollar cáncer colorrectal que aquellos nacidos en África o Asia. Lo mismo se ha observado en japoneses que emigraron a EEUU. Es decir, una misma población presenta un aumento en el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal al cambiar de país ²⁶.

• Hereditarios

Solamente un 5% de los CCR corresponden a formas hereditarias, aunque se piensa que en un 15-20% del total de casos puede existir un componente familiar aún no

identificado. Los avances en genética molecular han llevado a la identificación de varias enfermedades hereditarias, generalmente autosómicas dominantes, que se asocian a un alto riesgo de desarrollar CCR. Las dos más frecuentes son el síndrome de Lynch y la Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) y sus variantes.

- **El síndrome de Lynch o Cáncer colorrectal Hereditario No Asociado a Poliposis (CCHNP):** es el más común de los síndromes familiares asociados a CCR, aunque sólo supone el 3-5 % del total . Es una enfermedad con herencia autonómica dominante causada por una mutación en uno de los genes reparadores del ADN, siendo los más habituales el hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2, hMSH3 y hMSH6 ⁸.

Existen dos grupos dentro de esta enfermedad: el síndrome de Lynch tipo 1 que sólo presenta aumentado el riesgo de CCR y el síndrome de Lynch tipo 2 que asocia además aumento del riesgo de cáncer en otras localizaciones como son el carcinoma de endometrio (hasta en un 60% en algunas familias de mutaciones), ovario, útero, estómago (sobre todo en Japón y Korea), páncreas, intestino delgado, sistema hepatobiliar, urinario o cerebro ²⁸.

Los tumores colorrectales relacionados con en este síndrome suelen aparecer a edades tempranas (edad media de 48 años) y predominantemente a nivel del colon derecho. Hasta un 70% de los casos ocurren proximalmente al ángulo esplénico del colon y en un 10% son sincrónicos o incluso metacrónicos ²⁹. En un estudio publicado en 2009 se estimó que el riesgo de desarrollar CCR en pacientes con CCHNP era del 66% en hombres y del 42 % en mujeres ³⁰.

El diagnóstico de esta entidad se basa en la historia familiar de cáncer usando los criterios de Ámsterdam (Tabla 2), aunque gracias a los modernos estudios genéticos se sabe que no todos los pacientes cumplen los criterios de Amsterdam (Tabla 3). Es por ello que todos los pacientes

con cáncer y que cumplan alguna de las características del CCHNP deben ser un signo de aviso para que el cirujano lo tenga en cuenta como posibilidad de diagnóstico. Posteriormente se debe realizar un análisis genético que incluya la detección de inestabilidad de microsatélites y sus principales mutaciones, fundamentalmente MSH2 y MAHL1 mediante técnicas inmunohistoquímicas³¹⁻³³. A día de hoy existe controversia sobre el mejor manejo de estos pacientes, si la realización de una colectomía total o el seguimiento estricto colonoscópico.

- **La Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) y sus variantes** (síndrome de Turcot, Síndrome de Gardner, PAF atenuada, etc.): Supone aproximadamente el 1% del total de CCR. Se trata de una enfermedad autonómica dominante producida por una mutación a nivel del gen APC situado en el brazo largo del cromosoma 5. Curiosamente a pesar de tener una penetrancia del 100%, hasta en un 20% de los casos de PAF esta mutación es de novo^{8,29}.

La PAF típica se caracteriza por el desarrollo, durante la etapa preadolescente, de múltiples pólipos adenomatosos a lo largo del colon con predilección del sigma y recto, en número superior a 100, presentando degeneración maligna generalmente a la edad de 40 años. Asocia típicamente además adenomas en otras localizaciones: duodeno, estómago, tumores desmoides. Suele comenzar la sintomatología a los 16 años y se estima un riesgo de desarrollo de CCR de casi el 100% en individuos no tratados con 40 años. La PAF atenuada presenta un riesgo de CCR similar pero con un menor número de adenomas colónicos, entre 10 y 100³⁴. El diagnóstico se basa en la detección en la adolescencia de pólipos adenomatosos y con la confirmación mediante el test del gen APC. El tratamiento actual consiste en una colectomía profiláctica (con o sin proctectomía) en la que la edad a realizarla dependerá del grado de

severidad de la PAF, pudiendo ser entre los 12-15 años en PAF severas y entre los 24-25 años en los casos de PAF atenuada^{31,34}.

Mínimo de tres familiares con CCR, más todo lo siguiente:

- Un paciente afectado es familiar en primer grado de los otros dos
- Dos o más generaciones sucesivas afectadas
- Uno o más de los parientes afectados fueron diagnosticados con CCR antes de los 50 años
- Poliposis adenomatosa familiar excluida
- Tumores verificados por histopatología

Tabla 2. Criterios de Amsterdam I para el diagnóstico clínico de CCHNP

Mínimo de tres familiares con un **cáncer asociado a CCHSP (CCR, cáncer de endometrio, intestino delgado, uréter o pelvis renal)**, más todo lo siguiente:

- Un paciente afectado es familiar en primer grado de los otros dos
- Dos o más generaciones sucesivas afectadas
- Uno o más de los parientes afectados fueron diagnosticados con CCR antes de los 50 años
- **PFA excluida en cualquier caso de CCR**
- Tumores verificados por histopatología

Tabla 3. Criterios de Amsterdam II modificada. Diferencias entre ambas marcadas.

• **Historia familiar o personal de CCR esporádico o pólipos adenomatosos**

Son numerosos los estudios que en los últimos años han investigado la relación entre los antecedentes familiares y personales de CCR o adenomas y el riesgo de padecer cáncer colorrectal.

Se sabe que el riesgo de padecer CCR de un paciente con un familiar de primer grado afecto de CCR, ya sea padres, hermanos o descendientes, es de 2.2 veces mayor (2.42 en cáncer colon y 1.89 en recto) respecto a la población general sin antecedentes familiares de CCR. Esta cifra se eleva 3.9 si existe más de un pariente afecto y hasta 4 si la edad de diagnóstico del CCR caso fue antes de los 45 años^{35,36}. Es más, se estima que hasta un 20% de los pacientes con CCR tienen algún pariente con grado de parentesco cercano que ha padecido un CCR previamente^{29,37}.

Los pacientes con historia personal de CCR tienen mayor riesgo de desarrollar un cáncer metacrónico en el colon o el recto calculado entre el 1,5 y el 3% en los siguientes 5 años tras la cirugía^{22,36}. La edad por debajo de los 60 años también está asociada con mayor riesgo de un segundo CCR, al igual que la localización anatómica del tumor primario presenta variabilidad de riesgo de padecer un metacrónico³⁸.

Pacientes con historia personal de pólipos adenomatosos, especialmente cuando son múltiples, mayores de 1 cm. o histológicamente vellosos o tubulovellosos, presentan mayor riesgo de desarrollar CCR estimado entre 3.4 y 6.5. En pacientes con sólo 1 o 2 adenomas tubulares menores de 1 cm. no se ha demostrado aumento del riesgo de CCR³⁹.

La asociación entre historia familiar de adenomas y el desarrollo de CCR está menos clara. Aunque existe la creencia de que tener antecedentes familiares con adenomas puede predisponer al desarrollo de CCR, esto no ha podido ser demostrado hasta ahora. En una revisión sistemática de 2012³⁹ sólo hallaron 2 artículos que encontraran una relación entre historia familiar de adenomas y mayor riesgo de CCR (Riesgo relativo de 4.36 y Odds ratio de 2.27 respectivamente)^{40,41}. Estos resultados no resultaron ser estadísticamente significativos, lo que sumado a la ausencia de relación

hallada en el resto de estudios, hizo que los autores de la revisión concluyeran que eran necesarios más y mejores estudios para sacar conclusiones.

• **Radiación abdominal**

Las personas que han sobrevivido al cáncer en la infancia tienen hasta 4.6 veces mayor riesgo que la población general de presentar un cáncer maligno y a edades más tempranas. Lo que no se sabía hasta hace pocos años era que la causa principal es la terapia con radiación abdominal administrada durante la infancia.

La relación entre la radiación pélvica y el desarrollo de algunos tumores, sobre todo de vejiga, era conocida desde hacía años gracias a numerosos estudios. Sin embargo, la relación con el CCR era del todo desconocida hasta que hace una década comenzaron a surgir los primeros datos. En un estudio publicado en el 2005 con más de 85.000 personas se halló que los pacientes que habían recibido radiación pélvica tenían un riesgo 1.7 veces mayor de desarrollar cáncer rectal frente a los pacientes que habían sido sometidos sólo a cirugía, siendo estos resultados estadísticamente significativos. Estos resultados no se confirmaron en el caso del cáncer de colon ⁴². Posteriormente en otros dos estudios publicados en el año 2012 con 14.358 y 13.048 sujetos se observó que los pacientes que habían sobrevivido a un cáncer infantil presentaban un aumento del riesgo de desarrollar nuevas neoplasias (en el caso del CCR con un riesgo relativo de 4.2), siendo aún mayor si durante el tratamiento habían recibido radiación abdominal (15.4 frente a 7.7 en pacientes sin radiación) ^{43,44}. En uno de los artículos además se halló que el riesgo de desarrollar un CCR era proporcional a la dosis y volumen de radiación, estimándose incluso un aumento del riesgo de hasta el 70% por cada 10 Gy de aumento en la dosis de radiación ⁴⁴.

• **Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)**

Desde que fuera descrito en 1925 por Crohn y Rosenberg el primer caso de CCR en un paciente con colitis ulcerosa (CU), han sido numerosos los estudios que han

investigado la relación entre la EII y el desarrollo de CCR. Especialmente importantes han sido los estudios publicados por Benrstein et al ⁴⁵, entre otros, que encontraron un aumento del riesgo de desarrollar CCR en pacientes con EEI, sobre todo en varones mayores de 40 años, del 2.64 en el caso de enfermedad de Crohn (EC) y del 2.75 en pacientes con CU. En los últimos años sin embargo, estos resultados están siendo cuestionados por la publicación de algunos artículos que muestran cifras de riesgo de CCR similares a la población general. Estos resultados podrían guardar relación con el tratamiento con aminosalicilatos y las mejoras en el screening colonoscópico de estos pacientes, aunque se necesitan aún más estudios para sacar nuevas conclusiones.

- **Colitis ulcerosa (CU):** La relación entre la CU y el CCR ha sido la más estudiada dentro de las EII y es bien conocida desde hace años, habiéndose identificado como factores más determinantes en su desarrollo la extensión, la duración y la actividad de la enfermedad entre otros.

La edad media de diagnóstico del CCR es 64 años. Presenta una prevalencia aproximada del 3,7% que se incrementa hasta el 5,4% en casos de pancolitis (5-10 veces mayor riesgo que la población general). Los pacientes con afectación aislada del colon izquierdo presentan menos riesgo de neoplasia (3 veces), siendo prácticamente similar a la población general en los casos de proctitis y proctosigmoiditis ⁴⁶.

Los pacientes con CU presentan una probabilidad acumulada de desarrollar CCR del 2, 8 y 18% a los 10, 20 y 30 años desde el diagnóstico de la enfermedad, respectivamente. Hay autores incluso que hablan de un riesgo por encima del 30% en aquellos pacientes con más de 30 años desde el diagnóstico de la enfermedad ^{22,45}.

En cuanto al grado de actividad de la enfermedad, algunos estudios sugieren que la presencia de colangitis esclerosante primaria y de pseudopólipos postinflamación también podrían incrementar el riesgo de padecer CCR en estos pacientes ⁴⁷.

- **Enfermedad de Crohn (EC):** La relación entre la EC y el desarrollo de CCR no está muy aclarada a día de hoy y se necesitan más estudios sobre el tema para poder sacar conclusiones. Los estudios publicados hablan de 64.9 años como la edad media de diagnóstico del CCR, con una prevalencia del 1,9% que se incrementa hasta un 2,5% cuando la afectación colónica es completa. No han sido identificados otros factores^{45,46}.

Como hemos comentado antes, cada vez son más los estudios que cuestionan si los datos hasta la fecha responden a una sobrestimación del riesgo de padecer CCR en los pacientes con EII. Estudios publicados recientemente, como el de Jess et al⁴⁷ en 2012, hablan de que el riesgo total de CRC en pacientes con CU y EC es similar al riesgo de la población general al menos en la primera década tras el diagnóstico. En dicho artículo los autores sólo hallaron tasas aumentada de riesgo en subgrupos de pacientes como son aquellos con CU diagnosticada en la infancia o adultos jóvenes, pacientes con enfermedad de larga evolución y aquellos que asociaban también un diagnóstico de Colangitis esclerosante primaria. Se necesitan más y mejores estudios para poder dilucidar la realidad de la relación entre EII y CCR.

• Diabetes

Existen numerosos estudios, entre ellos varios meta-análisis, que demuestran la relación existente entre la diabetes mellitus (fundamentalmente diabetes tipo 2) y la incidencia y mortalidad por CCR⁴⁸⁻⁵². En 2005 Larsson et al⁴⁹ publican el primer metaanálisis que relaciona directamente la diabetes mellitus con el CCR. En 2011 Luo et al⁵¹ hallan una relación más fuerte entre el CCR y la diabetes en hombres que en mujeres, en cáncer de colon que recto, en tumores proximales que distales y en el grupo de edad entre 11 y 15 años. En 2013 De Bruijn et al⁵² concluyen que los pacientes con DM presentan un riesgo del 26% mayor de desarrollar CCR y un 30% más de

probabilidad de fallecimiento por cáncer que la población general. Ese mismo año Mills et al en 2013⁴⁸ demuestran que la diabetes además de aumentar el riesgo de CCR , también influye negativamente en el pronóstico de estos pacientes. Así, pacientes diabéticos con CCR presentan un 17% más de riesgo de muerte por cualquier causa, un 12% más de riesgo de muerte por CCR y peor supervivencia libre de enfermedad que aquellos pacientes no diabéticos con CCR.

Las teorías sobre el modo en que la diabetes predispone al CCR son numerosas. Una de las teorías más aceptadas es la denominada teoría de la hiperinsulinemia, según la cual los niveles altos de insulina y la resistencia a la insulina provocan un incremento de la biodisponibilidad del factor de crecimiento insulínico (IGF-1), el cual por un lado estimula la mitosis y promueve la proliferación del epitelio normal del colon y las células tumorales colónicas, y al mismo tiempo reduce la apoptosis celular, lo que lleva al desarrollo del CCR. Otra teoría implica al péptido C con una forma de desarrollo muy parecida y relacionada con el IGF-1^{49,51}. Otros estudios más recientes sugieren que algunos medicamentos antidiabéticos, como es el caso de la terapia crónica con insulina, también están relacionados con el mayor riesgo de padecer CCR en los pacientes diabéticos^{50,53}.

• **Acromegalia**

Los pacientes con acromegalia presentan mayor incidencia de pólipos colónicos que la población general, de ahí que algunos estudios hayan sugerido que la enfermedad provoque un aumento del riesgo de desarrollar CCR. Estos datos son aún controvertidos. A pesar de todo, se recomienda en estos pacientes al menos una colonoscopia en el momento del diagnóstico de la enfermedad y seguimiento si hay hallazgo de pólipos^{54,55}.

• **Trasplante renal**

Los pacientes trasplantados renales presentan de 3 a 4 veces mayor riesgo de desarrollar CCR que la población general, y parece deberse a la inmunosupresión

mantenida, el estado urémico crónico y la acción de agentes víricos que promueven una situación de carcinogénesis⁵⁶.

• **Colecistectomía**

Varios artículos, entre ellos algunos meta-análisis, han publicado datos a favor y en contra de la relación entre la colecistectomía y el desarrollo del CCR. En un meta-análisis publicado por Reid et al⁵⁷ en 1996 sobre 35 artículos concluyó que existía una relación leve (RR 1.6) entre el antecedente de colecistectomía y el incremento en el riesgo de padecer CCR, concretamente el riesgo era mayor en el colon derecho. Por el contrario, otros autores como Zhao et al⁵⁸ en otro metaanálisis de 2012 no encontró relación alguna entre ambas. Sí se encontró cierto grado de asociación entre la colecistectomía y el diagnóstico de CCR en estadio avanzado, pero tanto los resultados como las causas no quedan claras.

La hipótesis de los defensores de la existencia de dicha relación sostiene que la liberación continua de bilis expone al colon a sales biliares, las cuales se descomponen en ácidos biliares secundarios provocando un daño crónico en la mucosa colónica e induciendo a una proliferación celular con un potencial efecto carcinógeno.

• **Terapia de privación androgénica**

Aunque el CCR se considera un tumor sin relación hormonal, últimamente algunos artículos están sugiriendo esa posibilidad. Por ejemplo, los pacientes con cáncer de próstata sometidos a orquiectomía o en tratamiento con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), presentan mayor riesgo de desarrollar CCR que la población general y el riesgo además aumenta con la duración del tratamiento⁵⁹.

• **Obesidad**

La obesidad es un grave problema de salud cada vez más frecuente en los países industrializados. En EEUU, se calcula que en la población adulta el 71% de los hombres

y el 62% de las mujeres padece sobrepeso (Body mass index (BMI) > 25 kg/m²) u obesidad (BMI > 30 kg/m²). La tendencia futura además es al empeoramiento de la situación, observando un aumento de la prevalencia de esta enfermedad del 19% en 1997 al 29% en 2012⁶⁰.

Existe relación entre la obesidad y la aparición de numerosos tumores malignos, entre ellos el CCR, a pesar de la dificultad para interpretar los datos debido entre otras causas a la asociación con otros factores como la actividad física, alimentación e incluso la pérdida de peso achacable a la propia enfermedad^{22,60-63}.

Para muchos autores el factor más importante implicado en el desarrollo de CCR es el peso corporal o BMI. En un estudio sobre la población de EEUU se estimó que aquellos con un BMI > 29 presentaban 2 y 1.5 veces más riesgo de padecer cáncer CCR en hombres y mujeres respectivamente, comparado con aquellos con un BMI aproximado de 25. En un meta-análisis publicado en 2010 por Giovanucci et al⁶¹ se analizaron 56 estudios de pacientes con sobrepeso que tenían CCR y se compararon con pacientes con un BMI < 23. Se vio un aumento del riesgo de CCR del 14% en pacientes con BMI entre 23 y 24.9; del 19% para un BMI entre 25 y 27.4; del 24% para un BMI entre 27.5 y 29.9; y del 41% para un BMI por encima de 30. En otro meta-análisis publicado por Renehan et al⁶⁰ en 2008 se identificó que por cada incremento de 5 kg/m² en el BMI el riesgo de cáncer colorrectal aumentaba un 24% en hombres y un 9% en mujeres. No se observó un aumento del cáncer rectal en mujeres con obesidad. Un año antes Larsson et al⁶³ habían obtenido unos resultados parecidos, con un riesgo aumentado del 30% en hombres y 12% en mujeres.

Para otros autores, por el contrario, el factor más importante implicado en la relación obesidad y CCR es la obesidad abdominal medida por el tamaño de la cintura. En el meta-análisis de Larsson⁶³ mencionado previamente se halló que por cada 10 cm. de incremento del tamaño de la circunferencia de la cintura, el riesgo de CCR aumentaba un 33% en hombres y un 16% en mujeres. En un reciente meta-análisis publicado en 2013 por Aleksandrova et al⁶² se investigó, en más de 200.000 pacientes, la asociación entre los cambios en la ganancia de peso en pacientes adultos (desde los 20 a los 50 años) y el riesgo de CCR con un hallazgo muy interesante. Por cada kg. de

peso ganado anualmente en edades comprendidas entre 20 y 50 años el riesgo de cáncer de colon se incrementa hasta un 60%, no así el cáncer de recto. Para los autores, estos resultados sugieren que la distribución de la grasa y la ganancia de peso son factores más importante que el BMI en la relación entre obesidad y riesgo de CCR.

Por último la obesidad aumenta la mortalidad por CCR empeorando el pronóstico.

• **Dieta**

La mayoría de los datos de los que se dispone provienen de estudios observacionales que muestran diferentes incidencias de CCR en diferentes áreas geográficas y poblaciones de inmigrantes, lo que sugiere que la dieta, entre otros factores, tendría influencia en el desarrollo del CCR. Sin embargo, son necesarios estudios que aporten mayor evidencia a la que actualmente existe. Un dato que sí se conoce es que el consumo prolongado de carnes rojas o procesadas está asociado a un aumento del riesgo de cáncer colorrectal, sobre todo de colon izquierdo, de hasta un 20% . Parece deberse al hecho de cocinar a altas temperaturas provocando la liberación de sustancias con potencial carcinogénico, como son los hidrocarburos poliaromáticos derivados de la desnaturalización de las proteínas. El uso de nitritos como aditivos para la conservación de los alimentos también ha sido sugerido como potenciales carcinogénicos ^{26,61,64}.

• **Alcohol**

El alcohol está considerado uno de los factores de riesgo más importantes en el desarrollo de múltiples cánceres, incluido el CCR, y potencialmente uno de los mayores factores evitables.

Son numerosos los estudios publicados sobre la influencia del alcohol en el desarrollo de CCR. Se estima que la ingesta de mas de 2 bebidas alcohólicas al día aumenta el riesgo de CCR en 2 veces respecto a aquellos que ingieren menos de 0,25 al día ⁶¹. Para algunos autores, como Huxley et al⁶⁴, la ingesta alta de alcohol supone

hasta un 56% riesgo asociado de CCR. Otros como Ferrari et al⁶⁵ estiman que la ingesta de entre 2 y 4 bebidas alcohólicas al día supone un 23% de riesgo asociado respecto a aquellos que ingieren sólo 1. Algunos autores han investigado incluso la dosis de alcohol ingerida para calcular el riesgo estratificado de cada grupo. En una revisión de Cho et al⁶⁶ de 2004 halló un riesgo aumentado del 21% en pacientes con ingesta entre 30 y 45 gramos al día y del 51% con ingesta mayor a 45 gramos al día. La mayor limitación de este estudio es que uso un punto de corte en 30 gramos al día y no evaluó el riesgo en la población con una ingesta inferior. En un meta-análisis posterior publicado por Fedirko et al⁶⁷ en 2010 sí se evaluó a este grupo. Los autores concluyeron, comparando los grupos con no bebedores, que había un incremento del riesgo significativo de CCR para pacientes con ingesta moderada del 21% (2-3 bebidas, 12,6-49,9 gr./día) ; y del 52% con ingesta alta (>3 bebidas, >50 gr./día) respecto al grupo de no bebedores, y no encontraron aumento del riesgo en el grupo con ingesta leve de alcohol (< 1 bebida, >12,6 gr/día).

Se sugiere una interferencia en la absorción y la ingesta de folato como mecanismo de acción para el desarrollo de CCR.

• **Tabaco**

El tabaco contiene una gran cantidad de componentes con potencial carcinogénico como son los hidrocarburos aromáticos, aminas heterocíclicas, nitrosaminas y aminas aromáticas, entre otros.

Entre los años 50 y 70 numerosos estudios investigaron la relación entre el tabaco y el desarrollo del CCR, sin obtener resultados concluyentes. Ahora sabemos que el problema no fue que no existiese dicha relación, sino el largo periodo de latencia (al menos 3 ó 4 décadas) entre la exposición al tabaquismo y el desarrollo del cáncer. De tal forma, entre los años 70 y 90 se comenzaron a obtener los primeros resultados y en estudios posteriores se encontró una clara relación con el CCR, sobre todo con el cáncer de recto. En un meta-análisis publicado por Botteri et al⁶⁸ en 2008, se halló que los pacientes fumadores habituales tenían riesgo de padecer CCR un 18% mayor que

aqueellos que nunca habían fumado y un riesgo de morir por CCR del 25%, aunque los autores especifican que estos resultados sólo son estadísticamente significativos después de 30 años fumando. En otro meta-análisis publicado por Liang et al en 2009⁶⁹ se evaluó como afectaba la dosis de tabaco y el tiempo de exposición al riesgo de padecer CCR. Los resultados fueron: un incremento del riesgo del 38% por un consumo de 40 cigarrillos/día, un incremento del 20% por una duración de 40 años, un incremento del 51% por un consumo de 60 paquetes/año y una reducción del riesgo del 4% por un retraso del inicio al tabaquismo de 10 años. No fue hasta el año 2009 cuando la Agencia de Internacional de investigación para el Cáncer confirmó que existía suficiente evidencia que relacionaba el tabaquismo con el cáncer colorrectal, siendo más fuerte esta asociación en el caso del cáncer de recto^{61,64}.

El tabaco además aumenta el riesgo de desarrollar pólipos adenomatosos, generalmente en sus formas más agresivas (largos, displásicos, serratos).

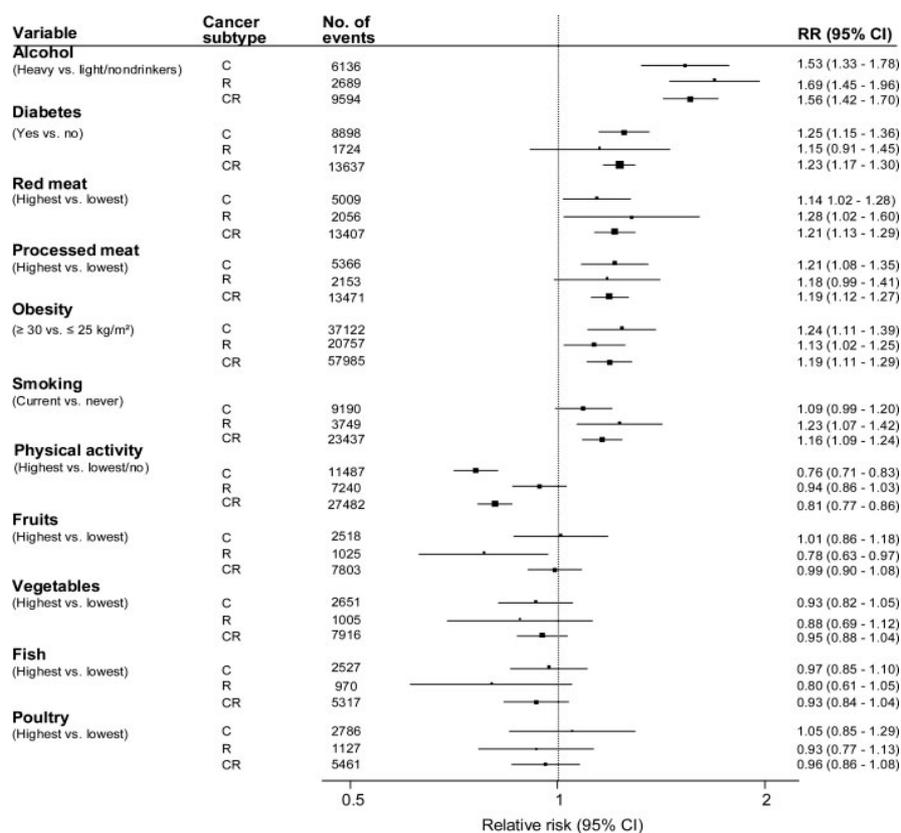


Tabla 4. Relación entre la dieta y el estilo de vida con el desarrollo de CCR. Extraído de Huxley et al⁶⁴, 2009.

• Otros

Existen multitud de factores de riesgo aún en estudio del que todavía se desconocen su verdadera relación con el CCR como son la enfermedad coronaria ⁷⁰, esófago de Barrett ⁷¹, agentes bacterianos (*Helicobacter pylori*, *Streptococo bovis*, cepas de *Eschericia Coli*) ⁷² y virus (virus del papiloma humano, Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)).

FACTORES PROTECTORES

• Actividad física

Existen multitud de estudios que demuestran los beneficios que el ejercicio físico regular aporta respecto al desarrollo del CCR. Como factor independiente una vida física activa reduce el riesgo de padecer CCR entre un 25% y un 40%. Esa misma reducción también se observa en pacientes sedentarios que inician una vida física activa. En el caso de pacientes diagnosticado de CCR la realización de escasa actividad física aumenta el riesgo de fallecer por el cáncer^{22,61,64,73-76}.

La Sociedad Americana para el Cáncer y el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de EEUU recomendaba en su última actualización de 2014 realizar “al menos 150 minutos de actividad moderada-intensa o 75 minutos de actividad vigorosa-intensa cada semana (o una combinación de ambos), preferiblemente repartido a lo largo de la semana.

• Dieta

- **Frutas y vegetales:** Existe cierta controversia sobre el supuesto beneficio protector de una dieta rica en fruta y vegetales frente al desarrollo del CCR. A favor existen artículos como el Aune et al en los que se demuestra que la ingesta moderada de frutas y vegetales se asocia a una reducción

leve del riesgo de padecer cáncer de colon, aunque sin efecto sobre el cáncer de recto^{77,78}.

- **Fibra:** Históricamente la dieta rica en fibra ha sido considerada protectora frente al desarrollo de CCR, basado fundamentalmente en estudios observacionales de los años 70 y 80 en la población africana que con una dieta rica en fibra presentaban una tasa extremadamente baja de CCR. A día de hoy, sin embargo, la relación entre la ingesta de fibra y el CCR no está tan clara. En una revisión Cochrane de 2002⁷⁹ que incluía 5 ensayos clínicos y más de 4300 pacientes no se encontró ninguna evidencia de que una dieta rica en fibra reduzca el riesgo de adenomas ni de CCR. Sin embargo, en otra revisión más reciente de 2011⁸⁰ se concluía que por cada 10 gramos de fibra diarios, especialmente fibra de los cereales y los granos enteros, se reduce el riesgo de desarrollar CCR en un 10%. Faltan estudios con mayor evidencia científica.
- **Consumo de Pescado:** El consumo habitual de pescado en la dieta reduce el riesgo de padecer CCR hasta en un 12%, mayor en el cáncer de recto (OR 0.79) que en el cáncer de colon (0.96)⁸¹. Parece deberse a su alto contenido en ácidos grasos omega 3 y 6.
- **Productos derivados de la leche (lácteos, calcio):** El consumo elevado de productos derivados de la leche y calcio tienen un efecto protector frente al riesgo de desarrollar CCR, con excepción parece ser del queso. Este efecto es similar en hombres y mujeres, y más acentuado en el cáncer de colon (sobre todo distal) que en el de recto⁸². Algunos artículos epidemiológicos estiman la reducción del riesgo hasta en un 22%. No existen a día de hoy datos que demuestren un efecto protector frente al

CCR de los suplementos de calcio, por lo que su uso no está recomendado en las guías.

- **Vitamina D:** En 1980, Garland y Garland propusieron por primera vez que niveles bajos de Vitamina D provocados por una reducción de la exposición a los rayos ultravioletas tipo B podían aumentar la mortalidad en pacientes con CCR, como explicación a lo observado en poblaciones que viven en grandes altitudes. Estudios posteriores lo han confirmado. En un reciente meta-análisis publicado por Touvier et al⁸³ observaron una relación directa de protección entre la ingesta diaria en la dieta de vitamina D, los suplementos de vitamina D y el riesgo de padecer CCR. El Instituto Americano de Medicina (IOM) recomienda la ingesta de 600 UI/día de vitamina D en la población general, y de 800 UI/día en personas mayores de 71 años.
- **Almidón:** Existen ciertas formas del almidón que llegan al colon sin sufrir la digestión previa y que allí son fermentadas en ácidos grasos de cadena corta como el ácido butirato que parece tener propiedades antineoplásicas relacionadas con el CCR. Los estudios aún son escasos.
- **Folatos:** El folato es una vitamina que se encuentra fundamentalmente en los vegetales y cereales, mientras que el ácido fólico es la forma sintética que se administra como suplemento dietético. Ambas formas (natural y sintética) y su relación con el desarrollo de CCR han sido estudiadas con resultados muy dispares. Mientras algunos estudios apuntan que ambas formas reducen el riesgo de CCR, otros artículos refieren que la forma sintética no interviene en el riesgo de CCR o incluso puede aumentar el riesgo de recidiva de adenomas y de CCR a largo plazo⁷⁷. En un meta-análisis publicado por Sanjoaquin et al⁸⁴ se obtuvo que la reducción del

riesgo de CCR era mayor con la ingesta de folato en la dieta (RR: 0.75; 25%) frente a la ingesta combinada de folato y fólico (RR: 0.95; 5%). La mayoría de los estudios recientes van por este camino.

- **Otras vitaminas:** La ingesta de vitamina B6 o piridoxina tiene un efecto protector sobre el desarrollo de CCR, con un riesgo relativo estadísticamente significativo del 0,8 según un reciente meta-análisis ⁸⁵. Por el contrario estudios en otras vitaminas (A, C, E y betacarotenos) no han demostrado relación con el CCR.
- **Ajo:** El consumo habitual de ajo está relacionado con una reducción significativa del riesgo de padecer CCR de hasta el 30% de acuerdo a un meta-análisis publicado por Ngo et al⁸⁶. Su consumo ha sido incluido en las recomendaciones de algunos organismos oficiales tan importantes como el Instituto Americano de Investigación del Cáncer.

• Fármacos

- **Aspirina y Antiinflamatorios no esteroideos (AINES):** Es conocido desde hace años el efecto protector que la toma regular de aspirina y algunos AINES como el Sulindac y el celecoxib tiene sobre la recurrencia de adenomas y el CCR en población de alto riesgo. Esta reducción se sitúa en torno al 20-40%, aunque en el caso de la aspirina tras un periodo de administración entre 5 y 10 años. En los pacientes con síndrome de Lynch la administración de 600 mg. diarios de aspirina produce una reducción del riesgo de CCR de hasta un 63%. El sulindac y el celecoxib por su parte también producen una regresión de los adenomas en la PAF^{22,61,87-91}. Los efectos secundarios como el sangrado gastrointestinal en el caso de la aspirina o los ataques cardiacos en el caso de los inhibidores de la COX-2 hacen que actualmente no se recomiende su uso sistemático.

- **Bifosfonatos:** Los bifosfonatos orales, usados habitualmente para la prevención y tratamiento de la osteoporosis, han demostrado algunos efectos beneficiosos en distintos tipos de cánceres, entre ellos el CCR. Son usados en casos de metástasis óseas de varios cánceres, entre ellos gastrointestinales, y en ocasiones como prevención de la enfermedad ósea en pacientes con cáncer. En un meta-análisis publicado en 2013 se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la administración de bifosfonatos orales (dosis superior a 10 durante 1 año o más) y la reducción del riesgo de CCR⁹².

- **Otros:** Existen numerosos fármacos que administrados para otras enfermedades han mostrado una reducción del riesgo de CCR. En la mayoría de los casos los resultados carecen de evidencia suficiente y necesitan de nuevos estudios. Entre ellos están estatinas, inhibidores de la angiotensina II y antioxidantes.

• Tratamiento hormonal en mujeres

Existe evidencia suficiente para afirmar que las mujeres con tratamiento hormonal (postmenopáusico o contraceptivo) presentan un riesgo menor de padecer CCR. Según Bosetti et al ⁹³ en su estudio de 2009 la anticoncepción hormonal es un factor protector frente al CCR (RR: 0,81, estadísticamente significativo) sobre todo con el uso reciente. Hildebrand et al ⁹⁴ encontraron que el uso de estrógenos estaba asociado con una reducción del riesgo de CCR del 24%, que ascendía hasta un 45% en usos prolongados superiores a 20 años y que el beneficio no existía si el uso era inferior a 5 años. Por su parte Chlebowski et al⁹⁵ encontraron que la administración combinada de estrógenos y progesterona reducía el riesgo de CCR, pero también que los tumores detectados en este grupo de pacientes se diagnosticaban en un estadio más avanzado.

1.1.3. ANATOMÍA DEL RECTO⁹⁶⁻⁹⁹

El recto es el segmento terminal del tubo digestivo, y se encuentra a continuación del colon sigmoide. A nivel embriológico comparte el mismo origen que el intestino primitivo, el cual se encuentra unido a las paredes abdominales por dos mesos, uno dorsal y otro ventral. Durante el desarrollo posterior todas las estructuras, con excepción del estómago, perderán el meso ventral. Pero van a conservar meso dorsal que contiene los vasos sanguíneos y linfáticos y que en el adulto van a corresponder al mesenterio del intestino delgado, al meso en el colon y al mesorrecto en el recto. El ano y el conducto anal por su parte poseen origen ectodérmico y por tanto carecen de meso.

La anatomía del recto presenta importantes diferencias con el resto del colon, lo cual le convierte en un elemento único con unas características especiales. El recto carece de tenias, apéndices epiploicos, haustras o un mesenterio definido (el mesorrecto no es un verdadero mesenterio); además de diferencias en el sistema de irrigación vascular, inervación o su drenaje linfático. El profundo conocimiento de la anatomía quirúrgica del recto y sus estructuras asociadas es fundamental para una correcta comprensión y manejo de su patología.

La localización exacta del recto y sus límites difieren notablemente entre anatomistas y cirujanos. Tradicionalmente los anatomistas localizan el inicio del recto en la tercera vertebra sacra y el final del mismo en la línea dentada en el canal anal. Desde un punto de vista quirúrgico los cirujanos han localizado el límite superior en el promontorio sacro y el límite inferior unos 3 cm. por debajo de la punta del cóccix, a nivel del anillo anorrectal donde se angula en sentido posterior atravesando la musculatura elevadora del ano y comenzando el canal anal quirúrgico. Los límites del recto en realidad están definidos por cambios anatómicos que el cirujano no es capaz de diferenciar, de ahí la diferencia. Así el límite superior viene definido por la desaparición de las bandas del colon, el comienzo de la irrigación por las ramas longitudinales provenientes de la arteria rectal superior, un aumento del calibre del intestino que corresponde con la ampolla rectal y la desaparición del meso colon que es sustituido por el mesorrecto a nivel de la bifurcación de la arteria rectal superior. El límite inferior

viene marcado por el cambio de la mucosa característica columnar del recto a la mucosa típica escamosa del canal anal. Entre medias existe una mucosa de transición que corresponde a línea dentada anal, que a su vez corresponde con el límite inferior anatómico del recto.

Mide entre 12 y 15 cm. dependiendo de si se mide desde el límite inferior del canal anal o desde el margen anal, aunque puede ser menor o mayor en algunos pacientes. Se divide clásicamente en 3 zonas y aunque los autores no se ponen de acuerdo en el tamaño de cada uno de ellos por la ausencia de referencias anatómicas, hablaremos de recto inferior hasta los 6-7 cm. del recto medidos desde el margen anal, recto medio hasta 10-11 cm. y recto superior hasta 12-15 cm.

El recto realiza en su descenso por la concavidad sacra 2 curvas en el plano sagital y 3 curvas laterales en el plano frontal. En el plano sagital (Figura 3) el recto se incurva primero hacia delante siguiendo la curvatura del sacro para posteriormente girar hacia atrás y hacia abajo haciéndose casi horizontal a nivel del anillo anorrectal donde se continúa con el canal anal. En el plano frontal (Figura 4) el recto posee 3 curvas que forman unos pliegues conocidos como válvulas de Houston. Las válvulas superior (4 cm. por debajo de la unión rectosigmoidea) e inferior (2-3 cm. por encima de la línea dentada) están situadas a la izquierda. La válvula media está situada a la derecha a 6-7 cm. de la línea dentada, ligeramente superior a la reflexión peritoneal. Cuando el recto es movilizado durante la cirugía las válvulas desaparecen y son las responsables del incremento en la longitud del mismo.

El canal anal es la continuación del recto distal. Está rodeado por el aparato esfinteriano formado por el esfínter externo y esfínter interno, y mide entre 3 y 4 cm de longitud, siendo mayor en el hombre. El esfínter interno es el responsable de la continencia involuntaria. Está formado por fibras musculares lisas y supone la continuación de la capa muscular circular del recto. Rodea el canal anal en sus tres cuartas partes superiores superando al esfínter externo en el extremo superior y siendo superado por éste en el extremo inferior. El esfínter externo por su parte es el responsable de la continencia voluntaria. Está formado por fibras musculares estriadas y para algunos autores supone la continuación del músculo elevador del ano. Está

formado por tres fascículos: profundo, que rodea la parte superior del canal anal entrelazándose sus fibras con fibras del elevador del ano; superficial, que envuelve la parte inferior del canal anal y subcutáneo, que se entrelaza con fibras de la capa longitudinal compleja. Esta última es la capa que se halla entre ambos músculos esfintéricos y está formado por una mezcla de fibras lisas, estriadas y tendinosas que se fijan el esfínter en su extremo inferior para formar el ligamento suspensorio de Parks.

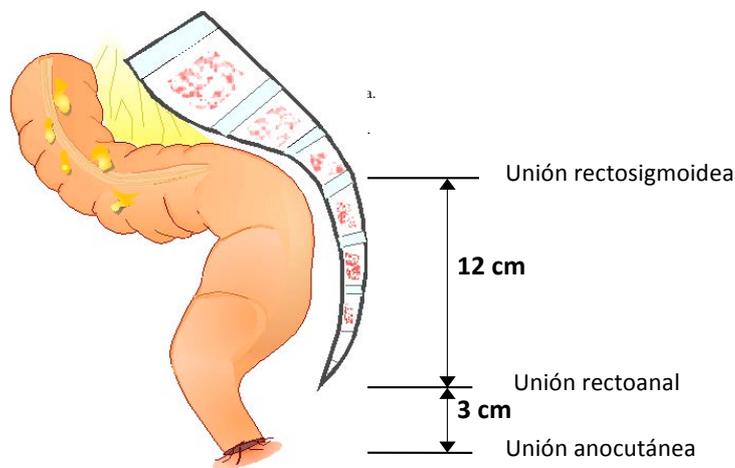


Figura 3. Situación del recto en plano sagital e incurvaciones del mismo en la concavidad sacra. Extraídas del Master de coloproctología y suelo pélvico. Universidad de Zaragoza.

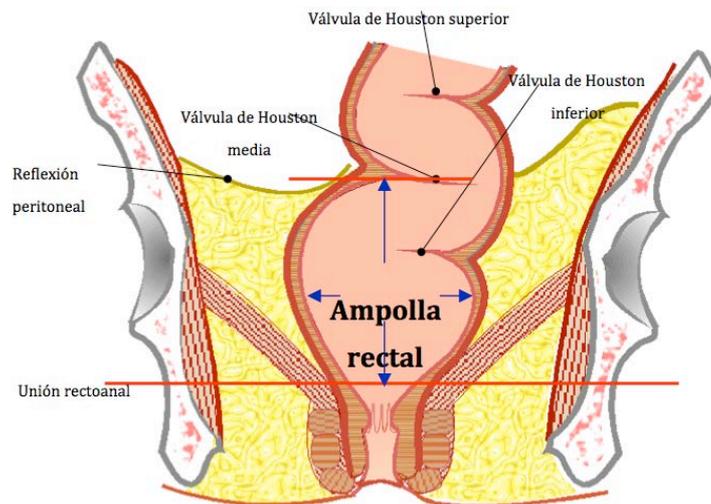


Figura 4. Situación del recto en el plano frontal con sus válvulas de Houston. Extraídas del Master de coloproctología y suelo pélvico. Universidad de Zaragoza.

• Relaciones anatómicas

El recto se relaciona a lo largo de su trayecto en su cara posterior con la concavidad sacra, donde están los vasos medios sacros y las raíces nerviosas sacras; lateralmente a las paredes de la pelvis, cercano a los vasos iliacos y anteriormente con el cérvix uterino y la pared posterior vaginal en la mujer, y con la vejiga, los conductos deferentes, vesículas seminales y próstata en el hombre (Figura 5).

El canal anal por su parte se relaciona en su cara posterior con el coxis, lateralmente con ambas fosas isquirrectales y en la cara anterior con el bulbo uretral y el diafragma urogenital en el varón y con la porción más baja de la cara posterior de la vagina en la mujer

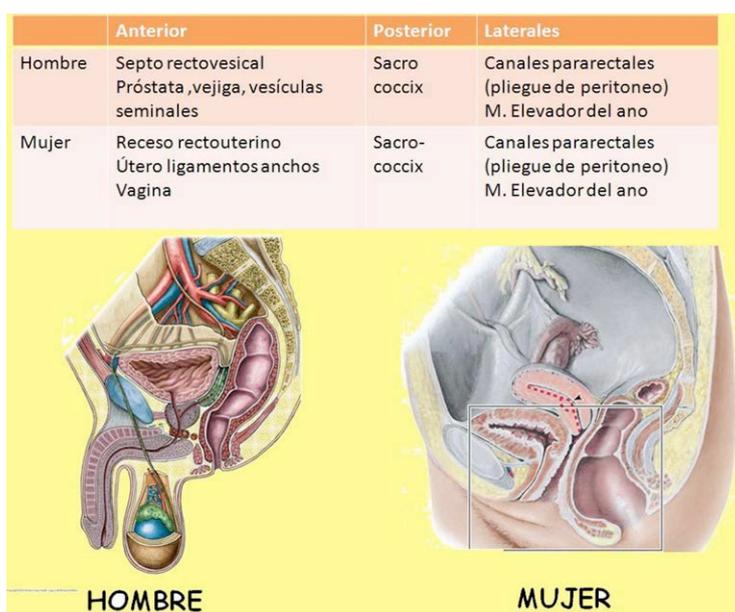


Figura 5. Relaciones anatómicas del recto en cortes sagitales de pelvis en hombre y mujer

• Peritoneo pélvico

El peritoneo pélvico divide el recto en dos partes: una parte superior intraperitoneal y otra parte inferior extraperitoneal de accesibilidad quirúrgica más compleja. El peritoneo tapiza prácticamente todo el tercio superior del recto, excepto

parte de la cara posterior, siendo por tanto casi en su totalidad intraperitoneal. El tercio medio presenta un mesorrecto cada vez más ancho por lo que la porción cubierta por peritoneo cada vez es menor quedando únicamente la cara anterior del recto medio tapizada e intraperitoneal. A este nivel el peritoneo se refleja hacia delante sobre los órganos pélvicos formando el fondo de saco de Douglas y lateralmente formando los repliegues peritoneales laterales, dejando sin tapizar el recto inferior que de este modo queda completamente extraperitoneal. La altura de la reflexión peritoneal anterior es variable. En el hombre se conoce como fondo de saco rectovesical y se sitúa a unos 7,5 cm. del margen anal. En la mujer la reflexión desciende más situándose a unos 5,5 cm., y se conoce como fondo de saco rectovaginal (Figura 6).

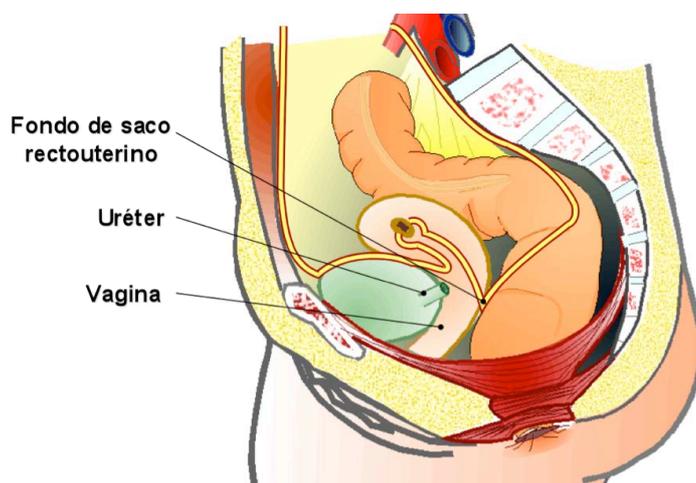


Figura 6. Relaciones peritoneales en corte sagital de pelvis femenina. Extraídas del Master de coloproctología y suelo pélvico. Universidad de Zaragoza.

- **Fascias rectales y espacios pélvicos perirrectales** (figuras 7 y 8)

El recto extraperitoneal se encuentra envuelto por una capa denominada fascia pélvica, que está formada por una hoja visceral o propia y otra hoja parietal. La fascia visceral envuelve al recto y al mesorrecto posterior y lo fija a la pelvis mediante los ligamentos laterales del recto; mientras la hoja parietal hace lo propio con las paredes y el suelo de la pelvis. Entre ambas hojas existe un espacio virtual formado por tejido

laxo areolar fácilmente disecable conocido como espacio retrorrectal, también conocido como "Holy plane".

Los ligamentos laterales del recto, antiguamente conocidos también como alerones del recto, son unas estructuras que fijan el recto a las paredes laterales de la pelvis y que están formadas por tejido conectivo laxo, pequeñas ramas nerviosas y ramas terminales de vasos hemorroidales medios, aunque no de forma constante.

La hoja parietal va estar formada por varias estructuras. A nivel posterior por la fascia presacra, que se fusiona con la fascia visceral a nivel habitualmente entre S2 y S4 formando la fascia rectosacra, que divide el suelo de la pelvis en un compartimento superior y otro inferior. El límite inferior del suelo del espacio rectosacro se conoce como la fascia de Waldeyer y se encuentra por encima del ligamento anococcigeo. La fascia presacra envuelve la concavidad anterior del sacro y del coxis, ramas nerviosas presacras, la arteria sacra media y los plexos venosos presacros. Es muy importante conocer bien esta anatomía porque durante la disección quirúrgica hay que evitar lesionar esta fascia presacra, por el alto riesgo de hemorragia venosa por rotura de los plexos, que en ocasiones puede llegar a ser grave debido a su difícil control. Los nervios pélvicos, el plexo hipogástrico y los uréteres se localizan por detrás y por fuera de la fascia. A nivel anterior la hoja parietal está formada por la fascia prostatoperitoneal de Denonvilliers en el varón y el septo rectovaginal en la mujer.

La fascia de Denonvilliers surge de la reflexión peritoneal anterior y desciende entre el recto y las vesículas seminales adhiriéndose a la porción anterior de la próstata, generando dos planos anatómicos. Uno interno por delante de la pared rectal con tejido laxo aerolar que permite su disección y otro plano más externo también con tejido laxo aerolar que separa la fascia de Denonvilliers de las vesículas seminales y donde se encuentran las confluencias neurovasculares que inervan estructuras urogenitales.

El septo rectovaginal tiene más controversia e incluso algunos autores niegan su existencia. Es una hoja de tejido conectivo que se encuentra entre el recto y la pared posterior de la vagina y que permite su disección.

Por último a nivel lateral la hoja parietal envuelve el plexo hipogástrico inferior y una de sus aferencias, el nervio erector.

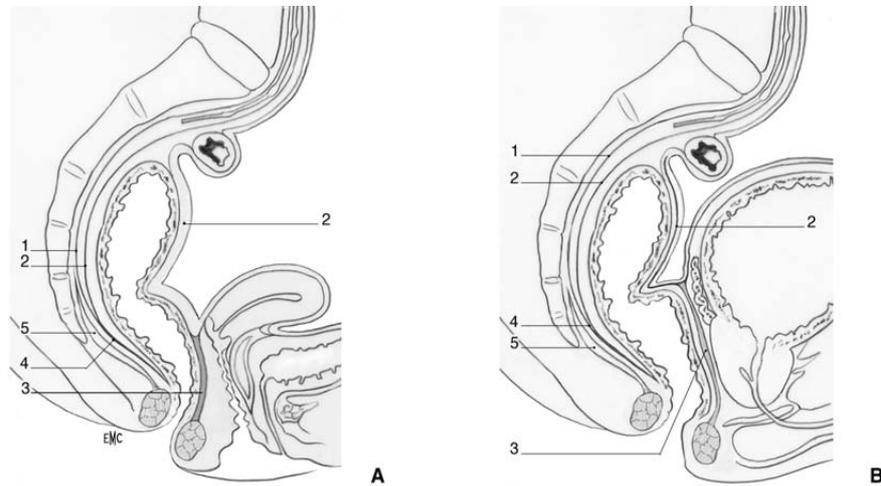


Figura 7. Sección sagital de pelvis de mujer (A) Sección sagital de pelvis de varón (B) 1. hoja parietal fascia pélvica; 2. hoja visceral fascia pélvica; 3A. tabique rectovaginal; 3B. Aponeurosis prostaticoperitoneal de Denonvilliers; 4. ligamento sacrorrectal; 5. elevador del ano. Extraído de la Enciclopedia médico quirúrgica EMC.

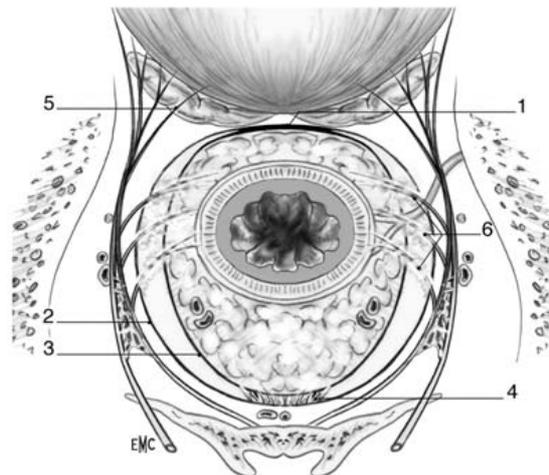


Figura 8. Sección horizontal del recto inferior al fondo de saco de Douglas en varón. 1. Aponeurosis prostaticoperitoneal de Denonvilliers; 2. hoja parietal de la fascia pélvica; 3. hoja visceral de la fascia pélvica; 4. Fascia presacra (de Waldeyer) fusionada con la hoja visceral formando el ligamento sacrorrectal; 6. Ligamentos laterales del recto. Extraído de la Enciclopedia médico quirúrgica EMC.

• Mesorrecto

El término mesorrecto aparece por primera vez en la literatura quirúrgica en 1982 de la mano de Heald, adquiriendo gran importancia en el control de la recurrencia local de los tumores, y desde entonces su uso se ha generalizado.

Se define mesorrecto al tejido graso aerolar que envuelve al recto extraperitoneal. Exceptuando la cara anterior del mismo y los dos últimos centímetros de recto pélvico, el mesorrecto rodea las tres cuartas partes de la circunferencia del recto, sobre todo posterior y lateralmente dando ese aspecto característico de lipoma bilobulado tras su disección completa. Está recubierto por la fascia pélvica y contiene las ramas terminales de la arteria mesentérica inferior, entre otras estructuras.

• Vascularización del recto

La irrigación vascular del recto depende de varias arterias: la arteria rectal o hemorroidal superior, las arterias rectales medias e inferiores, y la arteria sacra media (Figura 9).

La arteria rectal superior o hemorroidal superior es la rama terminal de la arteria mesentérica superior y supone la principal irrigación del recto. Cruza la arteria y vena iliaca común izquierda y se dirige a la cara posterior del recto donde se divide en dos ramas terminales, derecha e izquierda, a nivel de S3. Ambas van a dar pequeñas ramas secundarias que penetran en la capa muscular del recto hasta la submucosa formando una red vascular que desciende hasta la línea pectínea en forma de vasos rectos. De esta forma, la arteria rectal o hemorroidal superior irriga el recto superior y la mucosa del conducto anal.

La arteria rectal media o hemorroidal media tiene numerosas peculiaridades. Aparece de forma inconstante, según autores, entre un 47% y un 100% de los casos. Puede ser bilateral o unilateral hasta en un 22% de los casos. Su origen es variable. Se estima que en un 67% de los casos se origina en la arteria pudenda interna, en un 17% procede de la arteria glútea inferior y en un 16% de la arteria iliaca interna. Se dirige hacia el músculo elevador y llega al recto dividido en varias ramas de pequeño calibre a

través de los ligamentos laterales. La arteria rectal o hemorroidal media irriga el recto medio.

La arteria rectal inferior o hemorroidal inferior se origina a partir de la arteria pudenda interna, rama de la arteria iliaca interna, a nivel del canal de Alcock. De ahí atraviesa la fosa isquiorrectal para irrigar el canal anal, la musculatura esfinteriana y el recto inferior.

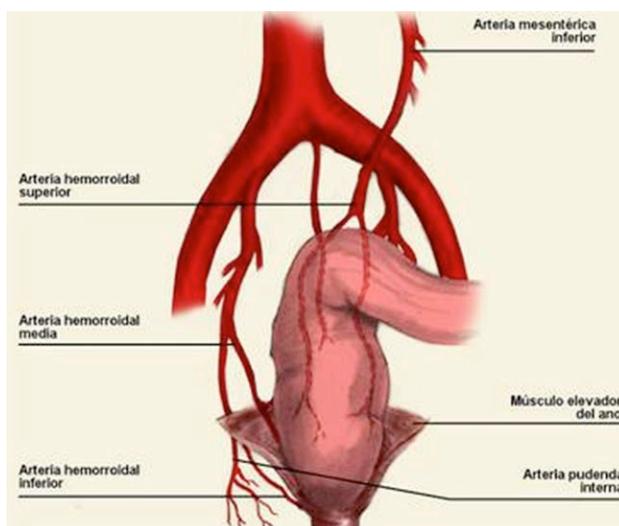


Figura 9. Vascularización arterial simplificada del recto y ano.

Por numerosos estudios angiográficos sabemos que, si bien no existen anastomosis extramurales entre las distintas arterias, sí que existen comunicaciones intramurales de las mismas que facilitan la irrigación de todo el recto y el canal anal.

Por último, la arteria sacra media se origina en la bifurcación aórtica a las dos arterias iliacas comunes, desciende por línea media por detrás de la fascia presacra hasta llegar al cóccix, y a veces puede dar ramas que irrigan el recto inferior y el canal anal.

El sistema venoso es muy similar al arterial (Figura 10). La vena rectal o hemorroidal superior es la más importante. Drena el recto y el canal anal alto hacia la vena mesentérica inferior y de ahí al sistema venoso portal. Por su parte las venas rectales medias e inferiores drenan la sangre del recto inferior y parte del canal anal a

través del plexo hemorroidal interno submucoso y el plexo hemorroidal externo, respectivamente, y de ahí hacia la vena pudenda y vena iliaca interna llegando a la circulación sistémica. También existe una vena sacra media que en ocasiones drena la parte superior del recto perineal hacia la vena iliaca común.

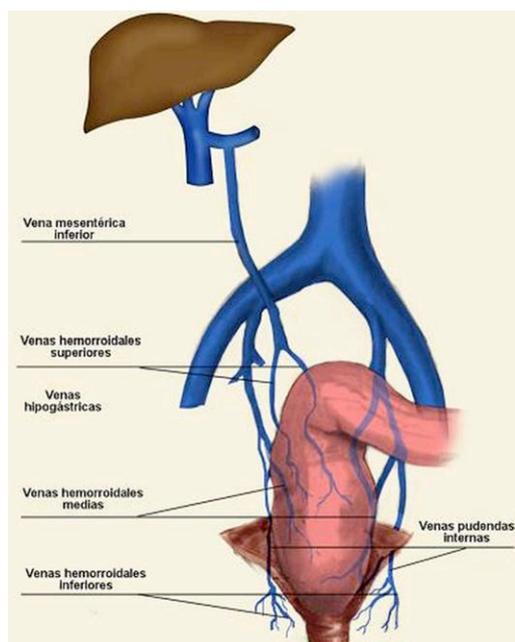


Figura 10. Vascularización venosa simplificada del recto y ano

• Drenaje linfático del recto

El drenaje linfático del recto comienza en los plexos linfáticos localizados en la pared rectal bajo la mucosa. De ahí, a través de los vasos linfáticos, alcanza los ganglios perirrectales de la grasa perirrectal y se continúa en uno u otro camino según la zona del recto que se está drenando.

El tercio medio y el tercio superior del recto drenan a través de los ganglios rectales superiores, siguiendo el camino de la vena rectal superior, a los ganglios mesentéricos inferiores y de ahí hacia los ganglios paraaórticos.

El tercio inferior del recto y el canal anal por encima de la línea dentada puede drenar en sentido ascendente por el mesorrecto hacia los ganglios rectales superiores,

mesentéricos inferiores y finalmente a la cadena ganglionar paraaórtica; o puede drenar lateralmente hacia los ganglios rectales medios y de ahí a los ganglios iliacos internos. No existe comunicación entre ambos sistemas de drenaje linfáticos.

El canal anal por debajo de la línea dentada drena hacia los ganglios rectales inferiores y de ahí a los ganglios inguinales superficiales.

• **Inervación del recto**

Lo primero que hay que saber es que todos los nervios de la región pélvica descansan en el plano entre el peritoneo y la fascia endopélvica, por lo que pueden ser fácilmente lesionados durante la disección rectal si ésta no se realiza con cuidado. A efectos prácticos, la inervación simpática y parasimpática del recto va a seguir una distribución similar a la del sistema arterial rectal (Figuras 11 y 12).

La inervación simpática se origina a partir de la raíces simpáticas de L1, L2 y L3 formando los nervios simpáticos lumbares que realizan la sinapsis en el plexo preaórtico. Las fibras postganglionares procedentes de este plexo aórtico descienden siguiendo el camino de la arteria mesentérica inferior y la arteria rectal superior para por un lado, inervar directamente el recto superior, y por otro lado formar, junto a los nervios espláncnicos lumbares, los nervios presacros que inervan el recto inferior. Estos nervios presacros a su vez forman, a nivel del promontorio, el plexo hipogástrico simpático. De él surgen los nervios hipogástricos que descienden lateralmente al recto hasta el plexo pélvico o hipogástrico inferior. Es a este nivel donde los nervios simpáticos confluyen con la inervación parasimpático proveniente de las raíces sacras S2, S3 y S4. A partir de esta confluencia surgen fibras postganglionares mixtas simpáticas y parasimpáticos que inervan el colon izquierdo y recto superior a través del plexo mesentérico inferior; el recto inferior y el canal anal superior directamente; y también inervará los órganos urinarios y genitales.

La inervación simpática es la responsable de la inhibición de la peristalsis rectal, la inhibición de la vasoconstricción favoreciendo la erección, la contracción de los

conductos eyaculatorios, vesículas seminales y próstata favoreciendo la eyaculación. Además es el responsable de la lubricación en la mujer.

La inervación parasimpática es la responsable por su parte de la estimulación de la peristalsis rectal y la vasodilatación arteriolar necesaria para la erección del pene por el aumento del flujo sanguíneo.

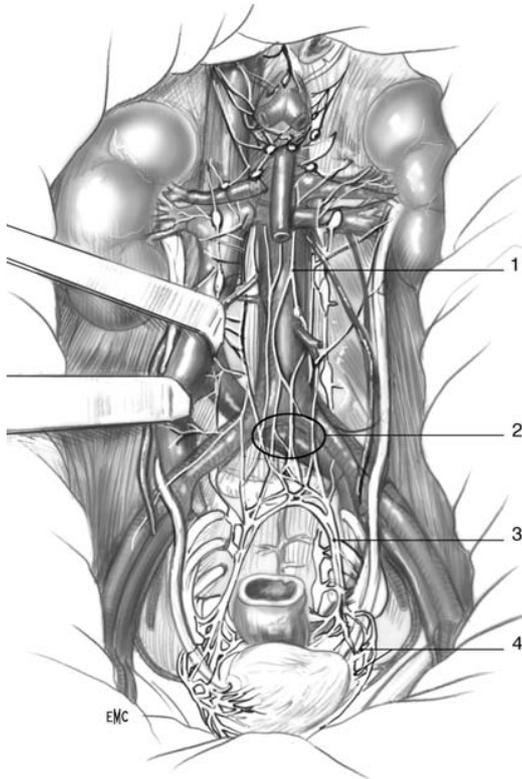


Figura 11. Vista anterior de la inervación rectal. 1. Plexo hipogástrico superior; 2. plexo sacro; 3. nervios hipogástricos; 4. plexo hipogástrico inferior. Extraído de la Enciclopedia médico quirúrgica EMC.

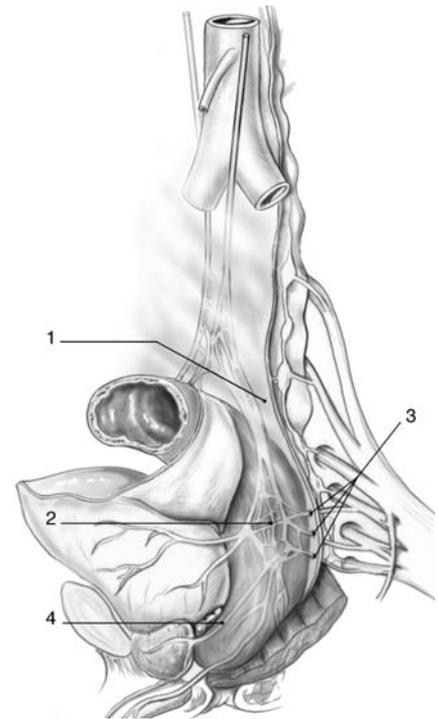


Figura 12. Vista anterolateral de la inervación rectal. 1. Nervio hipogástrico; 2. plexo hipogástrico inferior; 3. aferencias parasimpáticas; 4. nervios erectores. Extraído de la Enciclopedia médico quirúrgica EMC.

1.1.4. CLÍNICA

La sintomatología del paciente con cáncer de recto dependerá de numerosos factores, entre ellos el estadio tumoral, pero podríamos resumirla en 3 formas de presentación clínica:

- **Sintomáticos.** Los síntomas de presentación más frecuentes son hematoquecia, alteración del hábito intestinal y tenesmo rectal (en tumores voluminosos). Cuando se asocia dolor anal importante asociado o no con las heces suele ser indicativo de la existencia de infiltración del esfínter anal por el tumor. Otros síntomas más inespecíficos son astenia, anorexia, adelgazamiento, náusea y vómitos. Los tumores rectales no suelen producir anemia.
- **Tumor complicado.** Hasta un 15% de los pacientes con cáncer de recto son diagnosticados tras ingresar de urgencia por una complicación del mismo. La complicación más frecuente es la obstrucción de recto por estenosis tumoral, seguida menos frecuentemente por la perforación y hemorragia.
- **Asintomáticos.** Son los pacientes sometidos a programas de detección precoz y que se diagnostican en estadios iniciales del tumor que aún no producen clínica local.

1.1.5. ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE RECTO

Los resultados y el pronóstico de los pacientes con cáncer de recto han mejorado ostensiblemente en las últimas décadas, sobre todo en términos de reducción de la recurrencia local, el aumento de la supervivencia y la mejora de la calidad de la vida. Los avances en cirugía con la importante aportación del margen radial circunferencial y la implantación de la exéresis total del mesorrecto (ETM), y la aparición de nuevas terapias adyuvantes y neoadyuvantes, son las principales causa de esta mejoría. Sin embargo, no es menos importante también la realización de una correcta estadificación tumoral preoperatoria que nos permita seleccionar qué terapia o tratamiento es el adecuado para cada paciente en términos de resultados.

Existen una serie de factores pronósticos, obtenidos durante el estudio preoperatorio, que van a condicionar el tipo de tratamiento que se va a llevar a cabo sobre cada paciente y son la altura del tumor, la penetración del tumor en el espesor de la pared del recto, la afectación de la fascia propia del recto, las metástasis en ganglios regionales, las metástasis a distancia y la presencia de lesiones sincrónicas en el colon^{8,98}.

• Historia clínica y exploración física

Todo estudio a un paciente con sospecha de cáncer de recto debe empezar con un adecuada historia clínica que incluya entre otros datos los síntomas de presentación y la situación rectal, sexual y urinaria, ya que puede orientarnos en la localización y la extensión del mismo.

Los cánceres que crecen por encima del canal anal no suelen producir dolor con la defecación mientras que los cánceres de tercio inferior con afectación del aparato esfinteriano suelen ser muy dolorosos. Por otro lado los pacientes con tenesmo suelen tener cánceres en estadios avanzados por afectación de estructuras vecinas o fijación a la pelvis.

- **Tacto rectal**

El tacto rectal nos aporta información de tumores localizados a 8-9 centímetros del margen anal. Así obtendremos información sobre la altura del tumor, su morfología, el grado de ocupación de la circunferencia rectal, el grado de fijación a la pelvis y la afectación o no del canal anal. Se estima que el tacto rectal realizado por un cirujano experimentado es capaz de diferenciar tumores superficiales de tumores profundos hasta en un 80% de los casos, e incluso detectar adenopatías hasta en un 50%. Hay un sistema de estadificación clínica, apenas usado actualmente, propuesto por York-Mason en 1976 y modificado en 1982 por Nichols que está basado en la correlación entre la movilidad del tumor al tacto rectal y el nivel de invasión de las paredes del recto.

- **Rectoscopia rígida**

Debe realizarse para conocer la altura real del tumor respecto al margen anal ya que ni el tacto rectal ni la colonoscopia son fiables en este sentido.

- **Colonoscopia**

Se debe realizar una colonoscopia con toma de biopsias que confirme el diagnóstico de cáncer de recto. Además, la colonoscopia debe ser completa por el riesgo de pólipos asociados (60%) o de un tumor sincrónico de colon (3-5%)¹⁰⁰. Cuando la colonoscopia no es completa históricamente la prueba de elección para valorar el resto del colon ha sido siempre el enema opaco, aunque desde hace unos años se viene usando cada vez más y con mejores resultados la colonoscopia virtual por TAC.

- **Analítica**

Aunque el marcador tumoral CEA ha demostrado su utilidad fundamentalmente en la detección de recidivas en el seguimiento postoperatorio de los pacientes con

cáncer rectal, también tiene cierta utilidad su determinación basal antes de iniciar el tratamiento.

ESTADIFICACIÓN CLÍNICA LOCOREGIONAL

La estadificación locoregional consiste en la realización de determinadas pruebas de imagen que nos permiten clasificar el tumor en ciertos grados o estadios. Esta estadificación debe ser lo más precisa posible pues resulta fundamental en la toma de decisiones terapéuticas, en la valoración de la necesidad de tratamientos adyuvantes o neoadyuvantes auxiliares y finalmente en la determinación del pronóstico del paciente.

Históricamente los sistemas de estadificación del cáncer de recto más utilizados han sido, desde que fuera creada en 1930, la clasificación de Dukes y sus posteriores modificaciones, entre las que destaca la modificación de Astler-Coller en la década de los 50. Con el tiempo, salvo la clasificación de Dukes que sigue siendo utilizada hoy en día, el resto han ido siendo sustituidas en la actualidad por un sistema de clasificación más internacional, que es el sistema TNM (Tumor-Node-Metástasis) creado por el American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la International Union Against Cancer (UICC).

El sistema TNM es sencillo, uniforme, fácilmente comprensible, está en continua mejora y además es aplicable a todos los métodos de estadificación clínica y patológica. Valora la extensión del tumor (T) mediante la profundidad de invasión tumoral en la pared rectal o fuera de ella; la extensión a los ganglios linfáticos regionales (N) mediante el número de ganglios afectados y las regiones ganglionares afectas; y por último la presencia de metástasis (M) definida como la afectación tumoral de ganglios linfáticos no regionales, de otros órganos a distancia, u otros tejidos y estructuras peritoneales sin contigüidad con el tumor primario^{98,101} (Tabla 5 y 6).

Tumor primario (T)	
Tx	Tumor primario no evaluable
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor invade la submucosa
T2	Tumor invade la muscular propia
T3	Tumor invade la grasa perirrectal
T4a	Tumor penetra la superficie del peritoneo visceral
T4b	Tumor invade o se adhiere a órganos o estructuras adyacentes
Linfonodos regionales (N)	
Nx	No se puede determinar
N0	Sin linfonodos comprometidos
N1	Compromiso de 1-3 linfonodos
N1a	Compromiso de 1 linfonodo
N1b	Compromiso de 2-3 linfonodos
N1c	Depósitos tumorales en subserosa, mesenterio, tejidos pericólico o perirrectal no cubiertos por peritoneo
N2	Compromiso de 4 o más linfonodos
N2a	Compromiso de 4 - 6 linfonodos
N2b	Compromiso de 7 o más linfonodos
Metástasis a distancia (M)	
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Con metástasis a distancia
M1a	Metástasis confinada a un órgano o sitio
M1b	Metástasis en más de un órgano o sitio

Tabla 5. Clasificación TNM del cáncer colorectal de la American Joint Committee on Cancer (AJCC). 7ª Edición, 2010.

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1-2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-4a	N1/N1c	M0
	T2-3	N2a	M0
	T1-2	N2b	M0
IIIC	T4a	N1a	M0
	T3-T4a	N1b	M0
	T4b	N1-2	M0
IVa	Cualquier T	Cualquier N	M1a
Ivb	Cualquier T	Cualquier N	M1b

Tabla 6. Estadio tumoral de la American Joint Committee on Cancer (AJCC). 7ª Edición, 2010.

Abordaremos también dentro de este apartado un término anatómico introducido recientemente y cuyo estudio actualmente supone uno de los principales pilares en el tratamiento del cáncer de rectal, como es el margen de resección circunferencial (MRC)

La ecografía endorrectal (EER), la resonancia magnética (RMN) y la tomografía axial computerizada (TAC) son las pruebas de imagen más usadas para la correcta estadificación de los pacientes con cáncer colorectal, cada una con sus ventajas e inconvenientes.

Estadificación T (profundidad de la invasión tumoral)

El grado de invasión tumoral y la afectación de estructuras vecinas del tumor es uno de los factores predictores más importantes relacionados con el manejo inicial y la supervivencia de los pacientes con cáncer de recto. Los tumores van a ser clasificados en uno de los grupos T según su profundidad de invasión en la pared rectal, evaluada mediante las pruebas de imagen, siguiendo los criterios de la clasificación TNM de la AJCC. Para algunos autores esta clasificación TNM no sería suficientemente específica en cuanto a la T y argumentan que los pacientes con tumores estadio 3 presentan un pronóstico muy distinto en función del grado de invasión tumoral extramural que provoque. En varios artículos publicados recientemente se ha visto que aquellos pacientes con un tumor estadio T3 con invasión extramural > 5 mm. tendrían una tasa de supervivencia a los 5 años del 54% (alto riesgo tumoral), mientras que en aquellos pacientes con invasión extramural < 5 mm. la tasa de supervivencia sería de hasta el 85%. También se ha visto en estos estudios que los tumores con mayor grado de invasión extramural de la grasa perirrectal presentan mayor riesgo de afectación ganglionar y por tanto peor pronóstico. La correcta valoración de estos resultados resulta especialmente importante a la hora de decidir qué terapia sería la mejor para estos pacientes. Si hasta ahora en los actuales protocolos de tratamiento los pacientes con tumores en estadio 3 habitualmente reciben quimiorradioterapia preoperatoria, la subdivisión del estadio 3 en varios subgrupos permitiría identificar pacientes con menor riesgo de recidiva local y mejor pronóstico en los que no sería necesaria la

neoadyuvancia por no aportar beneficio alguno al paciente en su pronóstico oncológico¹⁰².

La ecografía endorrectal (EER) continúa siendo una de las pruebas gold standard en el estadiaje del cáncer de recto desde que fuese utilizada por primera vez para dicho fin en el año 1985. Es una técnica segura, rápida, barata y con una eficacia en la valoración de la afectación parietal del recto que ronda entre el 62 y el 92% según autores (Figura 13). Es la única prueba de imagen con capacidad para identificar las 5 capas del recto, siendo particularmente útil en la evaluación de tumores no invasivos iniciales como los tumores T1 y sus subestadios SM1, SM2 y SM3. Esta diferenciación resulta muy útil a la hora de planificar una exéresis local del tumor ya que se realiza atendiendo al riesgo de afectación ganglionar que posee cada subestadio del tumor (0% en SM1 y 25% en SM3). Es también muy eficaz en la diferenciación entre tumores T1 con afectación submucosa y tumores T2 con afectación de la capa muscular. Sin embargo, en tumores en estadio T3 tiene una alta sensibilidad (90%), pero una baja especificidad (75%)^{102,103}.

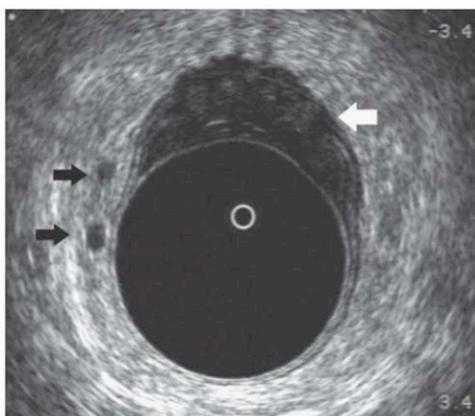


Figura 13. Ecografía endorrectal. Tumor de recto que sobrepasa la muscular propia e invade la grasa perirrectal (flecha blanca). Se observan dos adenopatías de aspecto tumoral (flecha negra).

La EER tiene como inconvenientes unos pobres resultados ante tumores en tercio superior, cara posterior, tumores estenosantes o muy superficiales, lo que provoca tasas de sobrestadificación de hasta el 19% e infraestadificación del 12%; además de cierta dificultad para diferenciar la presencia de tumor o inflamación peritumoral. Por otro

lado los resultados son muy variables entre profesionales ya que se trata de una prueba observador dependiente¹⁰⁴. Rafaelsen et al publicaron que la eficacia de la EER en la valoración de la invasión tumoral parietal en manos de radiólogos gastrointestinales expertos era estadísticamente superior a la de radiólogos generales, con una sensibilidad del 93% frente al 75%, y una especificidad del 83% frente a un 46% respectivamente¹⁰⁵. La aparición de la ecografía 3D ha venido acompañada con resultados iniciales prometedores mostrando incluso mayor eficacia que la ecografía tradicional 2D. Sin embargo, aún son poco numerosos los estudios existentes que soporten estos resultados.

La RMN se usó por primera vez en 1985 para la estadificación del cáncer rectal. Aunque en sus inicios, con el uso de los primitivos body coils, los resultados no eran superiores al del TAC¹⁰⁶, el uso de modernos coils de superficie corporal y la RMN de alta resolución han mejorado los resultados siendo actualmente una prueba fundamental en el estudio del cáncer rectal. Presenta una eficacia en la detección del estadiaje T que ronda entre el 65% y el 87%, con una sensibilidad para el estadio T3 de 80% y una especificidad entre el 71% y el 76%. También tiene muy buenos resultados en la detección de invasión local de órganos que ronda según algunos autores entre el 87% y el 98%.



Figura 14. RMN pélvica. Tumor de recto con afectación de la grasa perirrectal. Dos adenopatías de contorno irregular y aspecto tumoral en el espesor del mesorrecto (flechas blancas).

Por el lado contrario, la mayoría de los fallos en el estadiaje tumoral ocurren en la diferenciación entre los estadios T1 y T2 (la RMN no detecta la capa submucosa del

recto), y los estadios T2 y T3 (dificultad para diferenciar tejido tumoral de reacción desmoplásica)^{101,103,107-110}. El estudio MERCURY comparó el grado de invasión tumoral de la pared rectal medido por RMN con los hallazgos histopatológicos postoperatorios hallando una eficacia de la RMN del 94% y una diferencia media de sólo 0,046 mm. En base a este y otros estudios algunos grupos defienden la definición de grupos T3 “de buen pronóstico” que no se beneficiarían de quimioradioterapia neoadyuvante y por tanto se podrían evitar su administración y sus efectos secundarios¹¹¹⁻¹¹³.

La TAC, y más recientemente la TAC multicorte, no tienen gran valor en el estudio de la invasión tumoral T debido a su imposibilidad para diferenciar las capas del recto. Se le estima una eficacia entre el 52% y el 72% en estadios iniciales y algo mayor en tumores más avanzados con afectación de estructuras vecinas o pelvis, de entre el 79% y el 94%. Su uso se limita al estudio de extensión.

Existen numerosos estudios que comparan la eficacia de la EER, la RMN y la TAC en la detección del grado de invasión tumoral de la pared rectal, y en la mayoría los resultados parecen indicar que la EER es superior a las otras dos a pesar de una mayor tasa de infraestadificación y una alta variabilidad interprofesional¹¹⁴⁻¹¹⁶. En una revisión sistemática publicada en el año 2000 por Kwok et al¹¹⁷ evaluando 83 artículos determinaron una eficacia para el TAC, EER, RMN y RMN con endocoils del 73%, 87%, 82% y 84%; una sensibilidad del 78%, 93%, 86% y 89%; y una especificidad del 63%, 78%, 77% y 79% respectivamente. Estos resultados son similares a los obtenidos en un meta-análisis posterior de 2005 publicado por Bipat et al¹¹⁸ sobre 90 artículos (Tabla 7).

Para evaluar la invasión de la muscular propia, la EER y la RMN tienen una sensibilidad parecida del 86% pero la especificidad de la EER es significativamente mayor (69%). Para valorar la invasión del tejido perirrectal la EER es significativamente superior con una sensibilidad del 90% respecto a las RMN (82%) y la TAC (79%). Para identificar afectación de estructuras vecinas las 3 técnicas obtienen resultados comparables.

Stage	Imaging Modality	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Muscularis propria invasion	EUS	94 (90, 97)	86 (80, 90)
	CT	NA	NA
	MR imaging	94 (89, 97)	69 (52, 82)*
Perirectal tissue invasion	EUS	90 (88, 92)	75 (69, 81)
	CT	79 (74, 84)*	78 (73, 83)
	MR imaging	82 (74, 87)*	76 (65, 84)
Adjacent organ invasion	EUS	70 (62, 77)	97 (96, 98)
	CT	72 (64, 79)	96 (95, 97)
	MR imaging	74 (63, 83)	96 (95, 97)
Lymph node involvement	EUS	67 (60, 73)	78 (71, 84)
	CT	55 (43, 67)	74 (67, 80)
	MR imaging	66 (54, 76)	76 (59, 87)

Note.—Numbers in parentheses are 95% CIs. EUS = endoluminal US, NA = not applicable.
* Significantly lower than EUS.

Tabla 7. Resultados de la EER, RMN y TC para la valoración del estadio tumoral en el cáncer de recto.

Extraída de Bipat et al¹¹⁸, 2004.

Estadificación N (afectación ganglionar)

El número de ganglios regionales afectados determina el estadio N de la clasificación TNM, diferenciando el estadio N1 con menos de 3 ganglios afectados del estadio N2 con más de 3 ganglios. La importancia de la correcta identificación de la estadificación n preoperatoria radica en que la afectación ganglionar constituye por sí misma un factor pronóstico adverso independiente siendo su afectación una de las indicaciones de neoadyuvancia preoperatoria para conseguir el control de la recidiva local. Debido a esto ha habido un interés creciente en la detección exacta de la afectación ganglionar para determinar qué pacientes se benefician de estas terapias y minimizar el riesgo de infra- o sobretreatmento. Por otro lado, se sabe también que el riesgo de afectación ganglionar está relacionado directamente con el estadiaje T, siendo del 0-12% para el estadio T1, 12-28% estadio T2 y 36-79% para el estadio T3-T4. Una correcta evaluación previa permite identificar pacientes con tumores en estadios iniciales y bajo riesgo de afectación adenopática, que se beneficiarían de una cirugía local en lugar de una cirugía más agresiva^{103,107,119}.

El principal problema aquí radica en la dificultad para distinguir entre ganglios benignos y tumorales. El dato más usado históricamente ha sido el tamaño del ganglio, pero el problema está en que ni siquiera existe consenso sobre cual es el tamaño normal

del mismo. A efectos prácticos se considera que un ganglio es maligno a aquellos que midan por encima de 10 mm. Pero también sabemos por algunos estudios que los ganglios menores a 5 mm. pueden esconder un tumor microscópico hasta en un 15-42% de los casos, llegando al 86% para algunos autores. El tamaño tumoral por tanto es un dato suficiente para el diagnóstico certero de malignidad, y se debe complementar con la evaluación de la forma y arquitectura interna del ganglio¹⁰¹.

La EER considera como datos de malignidad el tamaño mayor de 5 mm., forma redondeada con margen irregular e hipocogenicidad (Figura 13). Con estos criterios la prueba consigue una eficacia en el diagnóstico entre el 64% y el 84%, aunque no es capaz de detectar si los ganglios detectados se encuentran en el interior o el exterior de la fascia mesorectal¹⁰⁴. La ecografía 3D parece mejorar estos resultados y limitaciones pero los datos a día de hoy no son concluyentes.

La RMN, y recientemente la RMN de alta resolución con capacidad para detectar ganglios de hasta 2 mm., presenta también problemas en la diferenciación entre ganglios benignos y malignos (Figura 14), especialmente aquellos de pequeño tamaño¹²⁰. En un meta-análisis reciente Al-Sukhni et al¹⁰⁹ se analizaron 21 artículos que utilizaban como criterios de malignidad en la RMN una combinación entre tamaño, forma y arquitectura. Publicaron una sensibilidad y una especificidad del 77% y el 71%, respectivamente.

La eficacia en determinar la afectación ganglionar del TAC está entre el 54% y el 70%, con una sensibilidad y especificidad del 55% y 74%, debido a que su grado de resolución no permite detectar ganglios por debajo de 1 cm¹¹⁸.

Para la mayoría de los estudios que comparan la eficacia de las 3 técnicas la EER tiene una eficacia ligeramente mayor en la detección ganglionar respecto al TAC y la RMN, sin ser resultados estadísticamente significativos. Kwok et al¹¹⁷ en una revisión sistemática en el año 2000 publicó una sensibilidad de la EER, TAC y RMN del 71%, 52% y 65%, con una especificidad del 76%, 78% y 80%. En el meta-análisis publicado por Bipat et al¹¹⁸ la sensibilidad y especificidad de la EER, TAC y RMN fue del 67%, 55% y 66%; y del 78%, 74% y 76%. Estos resultados fueron similares a los publicados también por Lahaye et al¹²¹ en otro meta-análisis el mismo año.

MRC (Margen de resección circunferencial)

La distancia del tumor al margen de resección circunferencial, que a efectos anatómicos correspondería con la fascia mesorrectal (FMR), no forma parte aún del sistema de estadificación TNM. Sin embargo, su estudio resulta fundamental pues la afectación tumoral de este margen (positiva cuando el tumor está a menos de 1 mm. de la FMR) constituye un importante factor pronóstico independiente de recurrencia local después de la cirugía, empeora el pronóstico de supervivencia del paciente y aumenta la mortalidad.

El concepto de margen de resección circunferencial surgió en la literatura por primera vez gracias al trabajo de Quinke et al en 1986. En dicho estudio se examinaron 52 piezas de resecciones rectales, encontrando afectación tumoral del borde de resección en un 27% de los casos, de los cuales casi un 86% desarrolló recidiva local. Estos hallazgos fueron confirmados posteriormente por otros estudios entre los que destaca un estudio noruego sobre 686 pacientes en el que encontraron una tasa de recurrencia pélvica de hasta el 22% en pacientes con MRC positivo frente a un 5% en pacientes con MRC negativo. La importancia de estos hallazgos radica en que estos pacientes con el MRC positivo se beneficiarían de un tratamiento neoadyuvante que consiguiera una infraestadificación y por tanto un menor riesgo de recidiva local tras la cirugía. Esto es lo que se concluyó en el estudio del Cáncer rectal Alemán en el que comparaban un grupo con quimiorradioterapia preoperatoria frente otro grupo con quimiorradioterapia postoperatoria.

La RMN es a día de hoy la mejor prueba de imagen para el estudio del MRC, frente a la EER y el TAC que no han demostrado utilidad. Existen numerosos estudios que confirman esto. Lahaye et al¹²¹ en un meta-análisis de 2005 comparando las 3 técnicas para la identificación del MRC, publicaba mejores resultados con la RMN con una sensibilidad del 60-88% y una especificidad entre el 73% y el 100%. Por su parte Al-Sukhni et al¹⁰⁹ en otro meta-análisis evaluando sólo la RMN obtuvo una sensibilidad del 77% y una especificidad del 94% en la identificación del MRC. En el estudio MERCURY¹¹¹, la correlación entre la RMN y la histopatología fue del 82% con una sensibilidad del 59%, una especificidad del 92% y un valor predictivo negativo del 94%

para la afectación del MRC. Este estudio, confirmado por estudios posteriores, también concluyó que la RMN era capaz de identificar pacientes con buen pronóstico oncológico en los que podría evitarse la administración de neoadyuvancia y realizarse sólo la cirugía. Este grupo presentó en el estudio una recurrencia local del 3% y una supervivencia a 5 años del 85%, similar a los pacientes con estadio tumoral inferior.

Estadificación M (metástasis a distancia)

La TAC multicorte es la prueba más frecuentemente usada en la investigación de la enfermedad a distancia. El hígado es el sitio más común de metástasis en el cáncer rectal, apareciendo sincrónicamente hasta en el 24% de los casos nuevos de cáncer rectal. La sensibilidad de la TAC en el diagnóstico de metástasis a este nivel oscila entre el 63,8% y el 74,4%¹⁰². Las lesiones localizadas en el recto inferior pueden metastatizar directamente en el pulmón sin paso portal por el hígado, por lo que es obligatorio el estudio preoperatorio de ambos órganos mediante TAC toracoabdominal.

La tomografía por emisión de positrones (PET) tiene utilidad fundamentalmente en el diagnóstico de la recidiva, donde ha demostrado superioridad respecto a la TAC y la RMN. Su uso combinado con el TAC (PET-TAC) parece mejorar los resultados en el estudio de las metástasis de cáncer rectal. Así lo señalan varios estudios prospectivos y al menos 2 meta-análisis en los que se han obtenido resultados comparables entre el TAC y el PET-TAC para la detección de metástasis hepáticas, pero aún se necesitan más estudios sobre el tema¹²². Algunos autores también defienden el uso del PET en la planificación de cirugías radicales por tumores grandes con invasión de estructuras vecinas.

1.1.6. TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

Hasta mediados de los años 80, los índices de recurrencia a nivel local y a distancia tras una cirugía de cáncer de recto eran extremadamente altas. La tasa de

recurrencia local se situaba en torno al 30-40% en estadios T2N0 y hasta el 50-70% en estadios mayores con afectación ganglionar. Estudios histopatológicos de aquella época demostraron que la principal causa de recurrencia consistía en la persistencia de focos de tumor en el meso del recto que no solía researse en aquellos tiempos, lo que llevó a autores como Heald a plantear mejoras en la técnica quirúrgica. Así fue como surgió la técnica de la escisión total del mesorrecto (ETM) para tumores de canal anal medio y bajo, lo que consiguió un descenso muy importante en las cifras de recurrencia local (5-10%).

Al mismo tiempo que se producía un gran avance de las técnicas quirúrgicas, los investigadores focalizaron sus esfuerzos en el desarrollo e investigación de terapias que combinadas con un correcto tratamiento quirúrgico mejoraran el control local y a distancia de la enfermedad tumoral. De esa investigación surgió el tratamiento adyuvante del cáncer rectal. Autores como Krook et al¹²³ y O'Connell et al¹²⁴ comprobaron que la administración postoperatoria de radioterapia externa y quimioterapia conseguían una reducción en la tasa de recidiva local y en la tasa de supervivencia. Basado en estos resultados en 1990 se estableció, en una conferencia de consenso de la National Institute Health¹²⁵, la recomendación de administrar por primera vez un tratamiento adyuvante postoperatorio con quimioterapia y radioterapia a los pacientes intervenidos de cáncer rectal en estadios II y III.

Casi simultáneamente a la incorporación de tratamiento adyuvante al tratamiento del cáncer rectal, comenzó a tomar interés el uso de una terapia de forma preoperatoria. Se buscaba con esto entre otras cosas mejorar la tasa de recurrencia y supervivencia, disminuir la toxicidad, eliminar las micrometástasis y reducir el tamaño tumoral para facilitar la reseabilidad y la preservación esfinteriana. De los estudios iniciales, el primero a destacar debe ser por importancia el estudio Sueco de 1997. Phalman et al¹²⁶ condujeron un ensayo clínico sobre 1168 pacientes con cáncer de recto comparando un grupo que eran sometidos a un ciclo corto de radioterapia preoperatoria (25Gy en 5 sesiones en 1 semana) y cirugía a la semana siguiente frente a otro grupo a los cuales sólo se les realizaba cirugía. Dicho estudio obtuvo a 5 años una reducción significativa de la recurrencia local (11% vs 27%, $p < 0,001$) y una mejoría de la supervivencia total

(58% vs 48%, $p=0,004$) en el grupo tratado con radioterapia preoperatoria más cirugía. Un meta-análisis¹²⁷ posterior confirmaba parcialmente los resultados del estudio sueco con una disminución significativa de la recurrencia local de un 22% a un 12,5% en pacientes tratados preoperatoriamente, mientras que no hallaba un aumento significativo de la supervivencia en este grupo. Unos años más tarde, siguiendo la misma línea de trabajo pero con la inclusión de la exéresis total mesorrectal como técnica quirúrgica estándar en todos los pacientes, se publicó el estudio del Grupo Holandés del Cáncer Colorectal conducido por Kapiteijn et al¹²⁸. En este estudio llevado a cabo sobre 1861 pacientes se obtuvieron con un seguimiento de 2 años tasas de recurrencia local inferiores en el grupo tratado con radioterapia preoperatoria de ciclo corto más cirugía (25 Gy en 5 sesiones 5 días) respecto al grupo tratado sólo con cirugía (2,4% vs 8,2%, $p<0,001$). Este mismo grupo publicó posteriormente sus resultados con un seguimiento de 6 años en el que seguía manteniéndose el control local de la enfermedad con un 5,6% frente a un 10,9%, $p<0,001$. La supervivencia por el contrario no se vio modificada por el uso de radioterapia. Este estudio además sirvió para identificar a los pacientes que más se beneficiaban de la radioterapia preoperatoria, aquellos con afectación ganglionar, tumores localizados entre 5 y 10 cms. del margen anal y pacientes sin afectación del margen circunferencial¹²⁹.

Años más tarde, en el año 2004, se publicaría el que a la postre sería uno de los artículos fundamentales del tratamiento actual del cáncer rectal. Se trata del ensayo clínico del Grupo Alemán de estudio del Cáncer Rectal conducido por Sauer et al¹³⁰, que comparó sobre 804 pacientes con cáncer rectal estadios T3 y T4 o con afectación ganglionar, los resultados de la administración de quimioradioterapia preoperatoria frente a quimioradioterapia postoperatoria. El grupo con terapia preoperatoria recibió una dosis de radioterapia de 50,4 Gy en ciclo largo, repartida en 28 sesiones en 5 días a la semana, y 5-Fluoracilo en dosis habitual durante la primera y quinta semana de la radioterapia. La cirugía fue realizada 6 semanas después de completar el tratamiento de radioterapia. Ambos grupos recibieron un mes después de la cirugía 4 ciclos de 5 días de 5-FU. La radioterapia postoperatoria fue la misma que en el grupo preoperatorio. La conclusión del estudio fue que la quimioradioterapia preoperatoria respecto a la postoperatoria reduce la tasa de recurrencia local (6% vs 13%, $p=0,006$), provoca menos

toxicidad, mayor posibilidad de preservación esfinteriana pero sin modificar la tasa de supervivencia. En el año 2012 este grupo publicó los resultados del mismo estudio con seguimiento a 11 años con una tasa de recurrencia local del 7,1% frente al 10,1% ($p=0,048$)¹³¹ e similares conclusiones. Este estudio supuso un antes y un después en el tratamiento del cáncer rectal, convirtiéndose la quimioradioterapia preoperatoria de ciclo largo más cirugía en el tratamiento más extendido sobre todo en Europa y EEUU por encima incluso del protocolo sueco de radioterapia preoperatoria de ciclo corto. En este sentido varios estudios posteriores (entre ellos 2 ensayos clínicos^{132,133}, un meta-análisis¹³⁴ y una revisión Cochrane¹³⁵), han confirmado que el tratamiento neoadyuvante consistente en quimioterapia mediante 5-FU asociado a radioterapia, sea en ciclo corto o largo, mejora la tasa de recurrencia local de la enfermedad y por tanto debe ser el tratamiento estándar hoy en día.

• Indicaciones de tratamiento neoadyuvante

A día de hoy, en base a los estudios actuales, la única indicación absoluta de neoadyuvancia en el cáncer rectal son los estadios T3 y T4. El resto de indicaciones son relativas, dependen de cada país, y deben analizarse en comités multidisciplinares con otros especialistas implicados en la enfermedad como el oncólogo o el oncoradioterapeuta. Estas indicaciones relativas son la afectación ganglionar (en nuestro país está muy extendida), la afectación distal cercana al aparato esfinteriano y la afectación o cercanía al MRC.

Dentro de las indicaciones absolutas de neoadyuvancia tenemos el caso especial del estadio T3. Algunos autores diferencian dentro del estadio T3 pacientes con alto riesgo de presentar recurrencia local, los cuáles se beneficiarían de neoadyuvancia, y pacientes con buen pronóstico por bajo riesgo de recurrencia local en los cuáles la neoadyuvancia no aporta beneficios y podría evitarse su administración con el fin de evitar sus efectos secundarios y toxicidad. La forma de detectar estos pacientes de buen pronóstico se realiza mediante unos criterios radiológicos obtenidos mediante una RMN de alta resolución y son: invasión extramural del tumor inferior a 5 mm., ausencia de

afectación del MCR o distancia superior a 1 mm a la fascia mesorrectal y no evidencia de afectación venosa extramural ni ganglionar. Esta es la base del estudio de investigación MERCURY cuyos resultados mostraron una correlación entre la RMN de alta resolución y la histopatología tras la resección del 82%, con una sensibilidad del 59%, una especificidad del 92% y un valor predictivo negativo del 94% para la afectación del MRC. Los resultados hallaron que el grupo de pacientes con buen pronóstico a los que no se había administrado neoadyuvancia ni adyuvancia presentó una tasa de recurrencia local de sólo el 3% y una supervivencia a 5 años del 85%. Las conclusiones de este estudio son que no es por tanto tan importante diferenciar los pacientes con estadios T2 y T3, sino aquellos pacientes con cáncer de recto en estadio T3 con buen pronóstico en los que se podría realizar sólo cirugía por la ausencia de beneficio de la adyuvancia y la neoadyuvancia^{111,112,119}.

No existe un consenso en estos momentos sobre qué terapia neoadyuvante es la más beneficiosa, a pesar de numerosos estudios comparativos existentes. El régimen más extendido es la quimioradioterapia preoperatoria de ciclo largo con 5-Fu (la capecitabina es una alternativa aceptada y se está investigando el oxaliplatino), aunque el régimen sueco de radioterapia de ciclo corto preoperatorio también está muy extendido. El tiempo entre el fin de la radioterapia y la cirugía habitualmente es de 6 semanas, que es el tiempo que se utilizó en el estudio alemán, aunque no está demostrado que deba ser así y cada vez hay más autores que recomiendan operar hasta 8 semanas tras el final del ciclo largo.

La neoadyuvancia consigue además unas tasas de remisión completa del tumor en un 20% de los casos. La re-evaluación y re-estadificación no está indicada en el momento actual, aunque hay autores que sí la realizan con el fin de planificar la intervención. Hay incluso algunos autores que abogan por la observación estrecha de los pacientes que han tenido una remisión clínica completa con la neoadyuvancia sin realizar la cirugía. Este último caso está en estudio actualmente.

1.1.7. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

A pesar de los avances en las terapias adyuvantes la cirugía sigue siendo hoy en día el pilar fundamental en el tratamiento del cáncer rectal con intención curativa. Su evolución a lo largo de la última centuria ha sido crucial en la obtención de mejores resultados en el tratamiento del cáncer rectal, no sólo aumentando la supervivencia y el control local de la enfermedad, sino disminuyendo la morbilidad asociada y mejorando la calidad de vida de los pacientes.

A principios del siglo XX la tendencia clara era la encabezada por el Dr. Miles que promulgaba la realización de resecciones amplias radicales. Se trata de la conocida como técnica de Miles o amputación abdominoperineal (AAP), que con más de 1 siglo de historia aún tiene su indicación en el cáncer de recto inferior. El creciente interés en la preservación del complejo esfinteriano llevó a que a mediados de 1930 Dixon introdujera la técnica de la resección anterior de recto (RA) para los cánceres de recto superior, asociando anastomosis manuales, extendiéndose su uso también a los cánceres de recto medio a finales de 1950. A pesar del rechazo inicial a esta nueva técnica por detractores seguidores de la técnica de Miles, la publicación de varios estudios demostró que estos pacientes con resecciones menos agresivas tenían igual o incluso mejor resultado oncológico que la AAP clásica. Y no sólo eso, también disminuían la enorme morbilidad del procedimiento de Miles y mejoraban sustancialmente la calidad de vida de los pacientes. Estos resultados llevaron a abandonar definitivamente la idea de la necesidad de resecciones radicales en todos los tumores rectales y también al abandono del límite clásico de 5 cm. para el margen distal necesario para mantener los resultados oncológicos. Con la llegada de las grapadoras circulares en los años 70 la técnica quirúrgica se hizo más factible en tumores cada vez más cercanos al aparato esfinteriano permitiendo resecciones y anastomosis cada vez más bajas evitando la condena a los pacientes de una colostomía o una AAP.

Un hecho muy importante en la historia de la cirugía del cáncer de recto fue la introducción del concepto de la Exéresis total del Mesorrecto de Heald (ETM) para el control de la enfermedad. Posteriormente llegarían las técnicas de exéresis local y las

técnicas preservadoras de esfínteres como la amputación interesfintérica. Finalmente la aplicación de la tecnología en el campo de la medicina con la aparición de la laparoscopia, el robot Da-Vinci y el TEMs hicieron el resto¹³⁶.

El número de técnicas quirúrgicas de las que dispone el cirujano para el abordaje de estos tumores es amplio. Cada una tiene sus indicaciones, ventajas e inconvenientes; pero todas deben cumplir unos principios básicos de resección como son conseguir suficiente margen proximal, distal y radial libre de enfermedad, la realización de una buena ETM, una correcta disección linfática y la preservación nerviosa y de la función esfinteriana.

1.1.7.1. PRINCIPIOS GENERALES DE RESECCIÓN

MARGEN PROXIMAL

Los márgenes de resección deben ser histológicamente negativos para conseguir la reducción del riesgo de recurrencia local. La distancia mínima aceptada internacionalmente que debe haber entre el tumor y el margen proximal de resección es de 5 cm.

MARGEN DISTAL

Históricamente la distancia mínima óptima entre el margen de resección distal y el tumor para el control local de la enfermedad estaba establecida en 5 cm. Sin embargo todo esto cambió con la aparición de las nuevas técnicas preservadoras de esfínteres, comenzando una época de discusión sobre cual debía ser la distancia mínima de seguridad oncológica. Por un lado estaban los defensores del margen distal de 5 cm. que realizaban la técnica de Miles y por otro los defensores de las técnicas preservadoras y un menor margen distal. Los estudios iniciales de los que se disponía hablaban de resultados oncológicos similares con el uso de ambas técnicas. Sin embargo, la mayoría de ellos eran de muy baja calidad y consistían en análisis propios o estudios

retrospectivos con escasa evidencia científica como para permitir sacar conclusiones. Este conflicto se aclaró tras la publicación en 1986 del ensayo clínico americano “NSABP” dirigido por Wolmark y Fisher¹³⁷. En dicho estudio los autores analizaron sobre 413 pacientes diagnosticados de cáncer de recto estadios B y C de Dukes, la eficacia en términos de control local de la enfermedad y supervivencia de las técnicas preservadoras de esfínteres frente a la AAP. Los resultados fueron esclarecedores ya que no se obtuvieron diferencias significativas entre el uso de ambas técnicas. Pero además y quizás más importante, al analizar la distancia del margen distal en el grupo de técnicas preservadoras no encontraron mayor recurrencia ni peor supervivencia en los pacientes con un margen distal inferior a 2 cm. Este estudio fue clave, junto a otros estudios posteriores, para la adopción del actual margen distal de 2 cm. en la mayoría de tumores (Grado de Recomendación 1A) y el abandono del margen distal clásico de 5 cm.

En estudios histológicos posteriores se ha visto que sólo un 2,5% de los tumores rectales presentan progresión submucosa distal más allá de 2 cm, e incluso que sólo entre el 4 y el 10% de los tumores rectales bajos progresan más allá de 1 cm¹³⁸. Estos estudios, junto a las mejoras en las técnicas quirúrgicas (fundamentalmente la ETM) y la aparición de la neoadyuvancia-adyuvancia, está haciendo que cada vez haya mayor evidencia a favor incluso de la necesidad de un menor margen distal en cánceres de recto bajo^{139,140}. En un meta-análisis publicado en 2011 por Fitzgerald et al¹³⁶ en base a 13 artículos que incluían 3680 pacientes, los autores no encontraban diferencias significativas en el control local de la enfermedad y la supervivencia entre pacientes con un margen distal < 1 cm. y pacientes con un margen distal mayor, siempre y cuando los pacientes hubiesen sido intervenidos mediante ETM y/o radioterapia. En una revisión sistemática posterior realizada por Bujko et al¹⁴¹ sobre 17 artículos y más de 5500 pacientes tampoco se encontraron diferencias en el grupo tratado con ETM +/- radioterapia y un margen distal < 1cm. En esta revisión incluso encontraron cierto grado de evidencia de resultados similares en grupos seleccionados con un margen distal < 5 mm.

La realidad es que a día de hoy no existen ensayos clínicos que determinen cual es el margen distal necesario para pacientes con cáncer de recto bajo a los que se realiza la ETM +/- neoadyuvancia. A pesar de esto hoy en día se acepta un margen distal de 1 cm. Lo que sí se sabe con certeza es que la afectación o no del margen distal es fundamental en el pronóstico de estos pacientes, como demostró el artículo publicado por Kim et al¹⁴². En dicho estudio aquellos pacientes con el margen distal positivo a pesar de una óptima técnica quirúrgica (ETM) y radioterapia adyuvante, tenían asociado una tasa de recurrencia local del 40% (factor pronóstico independiente) y una menor supervivencia global a 5 años.

MARGEN RADIAL O MARGEN DE RESECCIÓN CIRCUNFERENCIAL (MRC)

Introducido en 1986 como factor pronóstico del cáncer rectal, hoy en día la afectación de MRC es considerado el factor pronóstico independiente más importante en la recurrencia local de la enfermedad, además de factor pronóstico en términos de supervivencia, periodo libre de enfermedad e incluso para la aparición de metástasis a distancia.

Existe controversia entre los autores sobre cual es la distancia mínima existente entre el tumor y el margen de resección circunferencial para ser considerado positivo. Si bien para algunos autores el MRC es positivo cuando el tumor queda a una distancia inferior a 1 mm., para otros autores sería por debajo de 2 mm¹⁴³. En un artículo publicado recientemente por Park et al¹⁴⁴ que evaluaba la distancia óptima del MRC en pacientes sometidos a neoadyuvancia o no, obtuvieron que un MRC inferior a 1 mm. era un factor pronóstico independiente de mal pronóstico en términos de recurrencia, supervivencia y periodo libre de enfermedad en ambos grupos, sin encontrar diferencias entre los pacientes con una MRC superior a 1 mm y aquellos con un MRC superior a 2 mm. En países como España por ejemplo, se considera positivo un MRC inferior a 1 mm en base a artículos como éste.

La determinación del grado de afectación del MRC también es importante durante el estudio locoregional de estadificación del tumor, ya que tumores rectales con invasión preoperatoria a menos de 2 mm. de la fascia mesorectal se consideran actualmente candidatos para la administración de neoadyuvancia dentro de la estrategia de mejorar el control local de la enfermedad.

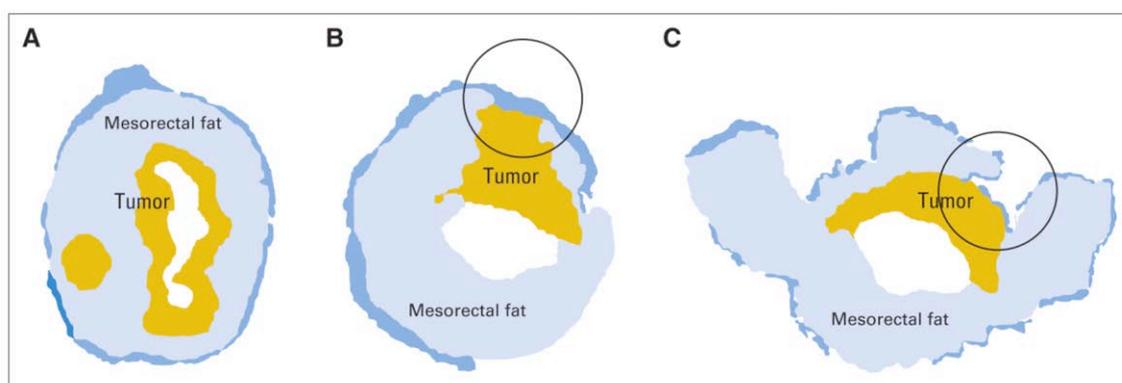


Figura 15. Representación del margen de resección circunferencial (MRC). A: MRC negativo. B: Tumor localmente avanzado con afectación del MRC. C: Tumor con afectación del MRC por una exéresis incompleta del mesorrecto.

EXÉRESIS TOTAL MESORRECTAL (ETM)

La técnica de la exéresis total mesorrectal fue descrita por primera vez por Heald en 1986. Consiste en la resección del recto y el tejido periareolar que lo rodea para mejorar el control de la recurrencia local en tumores rectales. Si bien inicialmente fue concebida para la realización en todos los tumores de recto, estudios posteriores han demostrado que la extensión tumoral en forma de depósitos en este mesorrecto suele encontrarse generalmente hasta 3-4 cm. por debajo del tumor y excepcionalmente a 5 cm. De esta forma en tumores de recto medio-bajo es necesaria la realización de una EMT completa, mientras que en tumores de recto alto por encima de 10 cm. es suficiente con realizar una exéresis mesorrectal parcial hasta 5 cm. por debajo del margen distal del tumor para obtener los resultados oncológicos deseados¹³⁹.

La técnica quirúrgica de la ETM consiste en una disección meticulosa instrumental que se lleva a cabo por el plano avascular existente entre la fascia visceral y la fascia parietal pélvica respetando el plano nervioso y vascular. Hay que evitar en todo momento la disección roma ya que puede provocar la afectación del margen de resección circunferencial dejando tumor in-situ (figura 15 C) y sangrados pélvicos graves. En el caso de tumores de recto medio-bajo la disección se debe prolongar hasta el plano de los músculos elevadores realizando así una ETM completa removiendo el tejido linfático y vascular presente en el mesorrecto.

La implantación de la técnica de la ETM no estuvo inicialmente avalada por ensayos clínicos aleatorios, sin embargo los resultados obtenidos en el control de la recurrencia local y la supervivencia de los pacientes han hecho que hoy en día sea la técnica quirúrgica estándar universal en el tratamiento quirúrgico de los tumores de recto. Anteriormente a la implantación de la ETM las cifras de recurrencia local rondaban el 14-45%; y a partir de su implantación la tasa de recurrencia local ha descendido drásticamente a un 4-7%.

DISECCIÓN LINFÁTICA

Una adecuada disección linfática es fundamental para una correcta estadificación del tumor, el control local de la enfermedad y el control de la diseminación a distancia. Se sabe que para predecir la ausencia de afectación ganglionar regional es suficiente con que la pieza quirúrgica contenga entre 12 y 15 ganglios negativos, pero más allá de esto no existe ningún estudio que hayan identificado el número exacto de ganglios necesarios. La cifra actual aceptada como suficiente se sitúa en 12 ganglios y es fruto de una conferencia de consenso realizada en EEUU en 1999 en la que participaron entre otros el Colegio Americano de Cirugía, el Colegio Americano de Patología y la Asociación Americana de Oncología Clínica. Hay que tener en cuenta que en pacientes sometidos a neoadyuvancia puede resultar más complejo identificar esa cifra de ganglios, por lo que serán necesarios realizar por parte del patólogo otro tipo de técnicas destinadas a su identificación^{145,146}.

La clave para conseguir una correcta disección ganglionar consiste en la mayoría de los tumores rectales en realizar una ligadura vascular proximal al origen de la arteria rectal superior en su salida de la arteria mesentérica inferior con resección de todo el tejido ganglionar asociado. La realización de la ligadura vascular en el origen de la arteria mesentérica inferior no es necesaria según los estudios hasta la fecha, aunque aporta mayor número de ganglios a la pieza quirúrgica. Sólo debe realizarse una disección ganglionar más amplia a este u otro nivel en caso de sospecha de afectación ganglionar. Sino es así, la extensión de la disección ganglionar no ha demostrado menor riesgo de enfermedad a distancia ni mejor supervivencia¹³⁹.

PRESERVACIÓN NERVIOSA

Preservar el sistema nervioso evitando lesiones en los nervios regionales durante la cirugía debe ser un objetivo fundamental en toda intervención con el fin de evitar graves secuelas como son la vejiga neurógena o la eyaculación retrógrada. Para ello es fundamental una correcta intervención quirúrgica que como describiremos a continuación se basa fundamentalmente en una disección “no roma” por el plano areolar avascular de la pelvis, en la movilización de la pieza mediante maniobras de tracción moderada en las 3 dimensiones y la visualización directa de los nervios regionales. Existen varios puntos críticos durante esta cirugía.

El primer punto crítico está en la movilización del colon sigmoide de lateral a medial disecando la fascia de Toldt. A ese nivel podemos visualizar por encima de la aorta lumbar las ramas del plexo simpático preaórtico cuya lesión provoca eyaculación retrógrada. Para evitar su lesión hay que evitar realizar una ligadura de la arteria mesentérica inferior en su origen (además de por el riesgo de lesión nerviosa, también por ser inútil), y evitar las ramas nerviosas en el momento de la ligadura de la arteria rectal superior. A este nivel hay que tener también cuidado con la lesión del plexo hipogástrico superior localizado por detrás de los vasos rectales superiores.

El segundo punto crítico aparece al continuar la disección por el plano areolar posterior, dejando indemne la fascia mesorrectal, en nuestro camino hacia el

promontorio. A este nivel se localizan los nervios hipogástricos, el derecho a nivel de la arteria iliaca y el izquierdo a nivel de la vena, delimitando el campo quirúrgico a seguir por delante y medial a ellos para evitar lesionarlos. Al entrar en la pelvis quirúrgica los nervios hipogástricos se encuentran unidos a la fascia mesorrectal por lo que deben ser separados mediante electrobisturí o tijera para evitar lesionarlos. La lesión de los nervios hipogástricos provoca disfunción de la vejiga y eyaculación retrógrada.

El tercer punto crítico surge al continuar la disección posterior por el espacio presacro, separando la fascia presacra de la fascia propia del recto, y lateral a nivel de los ligamentos laterales. A este nivel se encuentran los nervios simpáticos y parasimpáticos que se dirigen hacia delante para unirse al plexo hipogástrico inferior con los nervios exigentes. Este plexo se localiza de manera lateral, en la cara posterior de las vesículas seminales en el hombre, y los ligamentos cardinales en la mujer. Su lesión provoca impotencia y vejiga neurógena.

El cuarto y último punto crítico de la técnica quirúrgica consiste en la disección anterior en el hombre por delante de la fascia de Denonvillier, que es la parte más difícil cuando el tumor es de cara anterior de recto, pudiendo lesionarse a ese nivel el plexo periprostático. La lesión a ese nivel provoca impotencia y potencialmente vejiga neurógena.

A pesar de una correcta disección quirúrgica sin aparente lesión nerviosa, las cifras de impotencia tras cirugía rectal se encuentran entre el 10 y el 30%.

PRESERVACIÓN DE LA FUNCIONALIDAD ANO-RECTAL

Uno de los objetivos de la cirugía del cáncer rectal es conseguir una buena funcionalidad anorrectal postoperatoria en la medida que sea posible. En el caso de los pacientes con tumores de recto medio o bajo en los que pueda realizarse una resección anterior baja o ultrabaja de recto, habitualmente se asociará un estoma derivativo protector que reduce la gravedad de la dehiscencia anastomótica y la tasa de reintervención¹⁴⁷. Estos pacientes posteriormente serán intervenidos para reconstruirles

el tránsito digestivo con lo que se habrá conseguido el objetivo de mantener su función anorrectal intacta.

Como es obvio éste no es un objetivo en pacientes sometidos a una amputación abdominoperineal o en pacientes con mala funcionalidad anorrectal preoperatoria.

TÉCNICAS QUIRÚRGICAS

La elección de la técnica quirúrgica va a depender fundamentalmente del estadiaje, tamaño y localización del tumor; pudiendo elegir entre las técnicas de exéresis local, las técnicas preservadoras de esfínteres o la amputación.

Técnicas de exéresis local

La cirugía radical resectiva puede alcanzar tasas de curación en el cáncer de recto de hasta el 95%, pero no hay que olvidar que estas técnicas asocian una mortalidad aproximada del 4% junto una alta morbilidad cercana al 30%, entre las que destacan tasas de dehiscencia anastomótica del 16 %, secuelas urinarias 40% y la creación de un estoma definitivo del 30%, entre otras complicaciones.

Las técnicas de resección local tienen la ventaja respecto a técnicas más agresivas de asociar una menor morbilidad y mortalidad, además preservar el recto y el complejo esfinteriano. Pero tienen como gran inconveniente que no permiten una adecuada estadificación ganglionar, que es uno de los factores más importantes para la recurrencia local de la enfermedad. La tasa de afectación ganglionar en los tumores estadio T1 es del 18%, cifra que varía en función del grado de invasión de la submucosa rectal; siendo del 3% para las lesiones sm1, del 8% en sm2 y del 23% en sm3. Por su parte los tumores T2 tienen una tasa de afectación superior al 25-30%.

Los datos publicados sobre el uso clásico de la resección local en el tratamiento del cáncer rectal arrojan malos resultados comparándolos con los obtenidos con la cirugía radical. La tasa de recurrencia local se sitúa en torno al 9-20% frente al 2-9% de la cirugía radical, la tasa de recurrencia sistémica del 6-21% frente al 2-9% de la cirugía

radical; y una tasa de supervivencia a 5 años del 69-83% frente al 82-90% en la cirugía radical¹⁴⁸. La razón para estos resultados tan pobres se debe sin duda a la falta de una adecuada selección de los pacientes, con la inclusión de pacientes tanto en estadio T1 como pacientes en estadio T2 con alto riesgo de afectación ganglionar como habíamos comentado anteriormente. Por el contrario la correcta selección de los pacientes consigue tasas de recurrencia local inferiores al 10% comparables con los obtenidos en la cirugía radical.

Las distintas técnicas de exéresis local tienen en común realizar una resección de pared completa, con un adecuado margen de seguridad (1 cm.) y no fragmentar la pieza para el estudio anatomopatológico posterior.

Los pacientes con recurrencia local tras la realización de una exéresis local son rescatables hasta en un 50-88% de los casos, y habitualmente en estadios iniciales.

Indicaciones

Table 1 Appropriate tumor selection for local excision		
Characteristics	Favorable	Unfavorable
1	Well differentiated	Poorly differentiated
2	Moderately differentiated	
3	No lymphovascular invasion	Lymphovascular invasion
4	No perineural invasion	Perineural invasion
5	No mucinous components	Evidence of mucin production
6	Invasion to level sm1 and sm2 <3 cm in size <1/3 the circumference of the rectal wall <10 cm from the anal verge	Invasion to level sm3 >3 cm in size >1/3 the circumference of the rectal wall >10 cm from the anal verge
7	Mobile lesion	Fixed lesion

sm, submucosa; cm, centimeter.

Tabla 8. Indicaciones de las técnicas de resección local. Extraído de Heafner et al¹⁴⁹; 2014.

A día de hoy tienen indicación de resección local los tumores estadio T0 o T1 que presentan criterios patológicos favorables: tumores bien o moderadamente diferenciados, polipoideos o nodulares, menores de 3 cm. y que ocupen menos de un

tercio de la circunferencia. Se consideran a su vez criterios desfavorables los tumores con invasión submucosa T1sm3 o invasión muscular T2, tumores pobremente diferenciados, la presencia de afectación ganglionar preoperatorio, metástasis a distancia, tumores mucinosos y la invasión vascular, linfática o perineural^{149,150}.

Hasta hoy prácticamente la única indicación de la resección local para tumores de recto estadio T2 era en pacientes con elevada morbimortalidad o que rechazan una cirugía radical. En los últimos años sin embargo, se ha producido un creciente interés en aumentar sus indicaciones. Se sabe que los pacientes que reciben quimiorradioterapia neoadyuvante presentan un descenso en la estadificación y el tamaño tumoral del 51-64% y el 26-100% respectivamente. Basándose en estos resultados y sin evidencia científica a día de hoy que los respalde, algunos autores proponen que este tipo de pacientes con respuesta a la neoadyuvancia podrían tratarse posteriormente usando una técnica de resección local con o sin radioterapia postoperatoria. Otros autores proponen incluso no operar a los pacientes que hayan tenido respuesta completa a la neoadyuvancia, realizando un seguimiento estrecho de los mismos. En el estudio CALGB8894 del año 2008 en el que se comparaba a pacientes con cáncer de recto en estadio T2 intervenidos mediante resección local y radioterapia postoperatoria frente a pacientes con estadio T1 cuyo único tratamiento fue la resección local, se encontró una recurrencia local a 7 años del 18% en pacientes del primer grupo frente a sólo un 8% de en el segundo grupo¹⁵¹. Son necesarios estudios en este tema para sacar alguna conclusión.

• **Resección local transanal**

Es la cirugía local más utilizada en todo el mundo, sobre todo la denominada técnica de Parks. Como se ha mencionado anteriormente consiste en realizar una resección de pared completa con un adecuado margen de seguridad (1 cm.), sin existir evidencia sobre la necesidad de cerrar o dejar abierto el defecto producido. La distancia máxima a la que permite llegar es en tumores a 7-8 cm. del margen anal. Superior a esa altura la técnica es dificultosa y el riesgo de dejar tumor macroscópico muy alto. La

afectación del margen de resección en el estudio patológico posterior permite realizar una nueva resección local.

Tiene la ventaja de una mortalidad inferior al 1% y una morbilidad baja entre al 0 y el 20%, y como inconveniente que la tasa de recurrencia local varía entre el 6% y el 25% y la supervivencia a 5 años es menor que con las cirugías radicales¹⁵².

• **Microcirugía endoscópicas transanal (TEM)**

El TEM es una técnica de exéresis local que fue descrita por Buess et al en Alemania en 1983. Se trata de una técnica mínimamente invasiva que ofrece una mejor visualización del campo quirúrgico y la posibilidad de reseccionar adenomas y tumores hasta nivel de recto medio y superior.

Tiene 3 componentes fundamentales: un proctoscopio especial, una cámara de laparoscopia y material de laparoscopia modificado. El proctoscopio se introduce en el recto y se fija con un brazo de sujeción mecánico. A través del proctoscopio hay un puerto para el aire de la insuflación, otro puerto para la cámara y otros 3 para el material de trabajo. Cuando está todo colocado se realiza la insuflación como en la laparoscopia, lo que permite la visualización del campo quirúrgico mejor que con la técnica de resección clásica.

La ventaja principal respecto a la resección clásica es la distancia a la que permite la resección: 10 cm. en tumores de recto anterior, 12 cm en tumores laterales y hasta 15 cm. en tumores de cara posterior. Más allá de esta distancia existe riesgo de perforación a cavidad peritoneal. Las desventajas es que el material necesario es muy caro y la curva de aprendizaje compleja.

Los estudios retrospectivos que comparan el TEM con la resección clásica hablan de una menor tasa de recurrencia local no estadísticamente significativa y una mejor resección del tumor con menor tasa de márgenes positivos (19% frente a 37% en el estudio de Christoforidis et al¹⁵³) del TEM frente a la resección clásica. Los estudios que comparan los resultados del TEM frente a la cirugía radical en tumores T1, 3 retrospectivos y sólo 1 prospectivos, todos ellos muestran resultados comparables de

recurrencia y supervivencia¹⁵⁴. A día de hoy no existe ningún ensayo clínico que compare el TEM con la resección local clásica o con la cirugía radical.

Debido a su alto coste, el TEM no se ha estandarizado entre los cirujanos colorrectales como se podía prever en un principio. Como alternativa en 2009 un grupo de cirujanos creó la técnica de la cirugía transanal mínimamente invasiva o TAMIS, que consiste en un híbrido del TEM y la técnica de puerto único. Sin requerir el costoso aparataje del TEM, se introduce en el canal anal un sistema de puerto único con 3 canales de trabajo que permite incluso la utilización del material habitual de laparoscopia. Los resultados iniciales, sin estudios de calidad, son similares a los obtenidos con el TEM siendo el costo del procedimiento mucho menor.

• **Otras técnicas locales**

El abordaje transesfintérico de York-Mason y el trans-sacro de Kraske no se utilizan prácticamente en el momento actual para el tratamiento del cáncer de recto debido a los buenos resultados obtenidos con las otras técnicas locales.

Técnicas preservadoras de esfínteres

Los avances en el conocimiento de la biología tumoral y el tratamiento del cáncer rectal durante los últimos 25 años han hecho posible la aparición de nuevas técnicas quirúrgicas con similares e incluso mejores resultados oncológicos que las técnicas clásicas y que permiten además preservar la funcionalidad del aparato esfinteriano mejorando la calidad de vida del paciente.

Estas técnicas son la resección anterior, la más utilizada, y la resección interesfintérica, y están indicadas en tumores de recto con afectación más allá de la submucosa (T2-T4), sin afectación del canal anal y con previsible margen distal negativo.

• Resección anterior de recto (RA)

La resección anterior de recto es una técnica quirúrgica que consiste en una rectosigmoidectomía preservando el aparato esfinteriano y realizando una exéresis total o parcial mesorrectal en función de la altura a la que se encuentra el tumor (figura 16). Fue propuesta por primera vez en 1930 por Dixon para los tumores de recto superior, ampliando en 1950 su indicación a los tumores de recto medio, y posteriormente a los tumores de recto inferior conforme la distancia oncológica del margen distal iba disminuyendo hasta los límites actuales.

- La resección anterior de recto consiste en la sección a la altura del recto superior con un margen distal de al menos 2 cm. asociando una exéresis parcial mesorrectal de 5 cm. por debajo del nivel del tumor. Distintos estudios han demostrado que los tumores a este nivel tienen los mismos resultados oncológicos al realizar una exéresis parcial del mesorrecto o una exéresis total. No requiere de un estoma de protección.
- La resección anterior baja de recto secciona la pieza a la altura del recto medio con un margen distal de 2 cm. asociando una exéresis total mesorrectal. La resección anterior ultrabaja de recto realiza la sección a nivel del recto inferior por encima del plano de los elevadores sin afectar el aparato esfinteriano con un margen distal permitido de 1 cm, asociando también la exéresis total mesorrectal. Estas dos últimas técnicas sí requieren estoma de protección, generalmente una ileostomía, para disminuir el riesgo complicaciones postoperatorias fundamentalmente la dehiscencia anastomótica¹⁴⁷.

La resección de recto es hoy en día la mejor técnica quirúrgica en los tumores de recto alto y medio por sus buenos resultados oncológicos en términos de supervivencia, recurrencia local, mortalidad y calidad de vida. Sin embargo, en el caso de los tumores de recto bajo existe aún cierta controversia respecto a la técnica quirúrgica a utilizar.

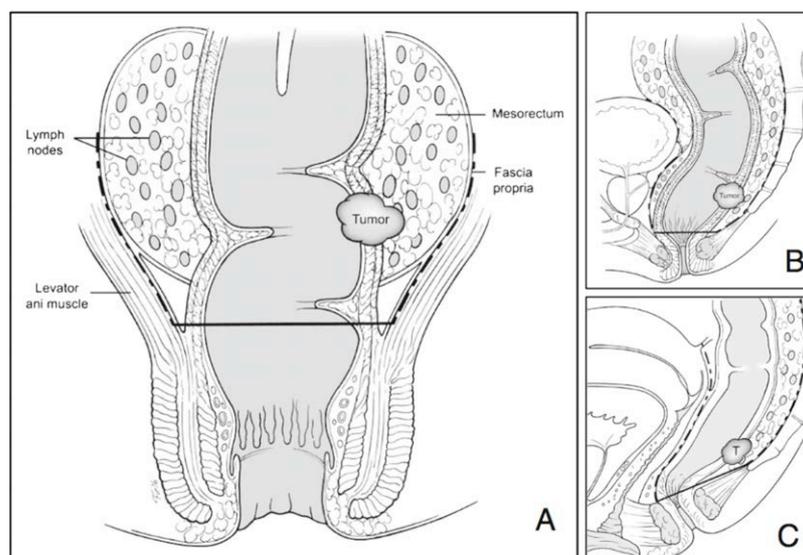


Figura 16. Plano de disección en la resección anterior de recto con Exéresis total mesorrectal. A: vista anterior con línea de separación entre la fascia visceral y la fascia parietal. B: vista lateral en el hombre. C: vista lateral en la mujer. Extraído de la Enciclopedia médico quirúrgica EMC.

• Resección interesfintérica (RI)

La RI fue descrita por Schiessel et al en 1994 para el tratamiento del cáncer rectal, siendo una técnica muy utilizada por numerosos grupos en el mundo interna. Se lleva a cabo por una doble vía abdominal y perineal en la que disecciona el plano esfinteriano para realizar una proctectomía, ETM y exéresis parcial o total del esfínter interno con anastomosis coloanal, intentando conseguir un equilibrio entre los resultados oncológicos y la continencia esfinteriana¹⁵⁵.

Los resultados con esta técnica van a depender en gran medida de una adecuada selección de los pacientes, debido a la posibilidad de hallar tumores con extensión por el espacio interesfinteriano hasta el esfínter externo, lo que llevaría a la obtención de un margen radial positivo y a la necesidad de completar la cirugía en un segundo tiempo con un AAP. Según los datos publicados hasta la fecha, la buena selección de los pacientes consigue una resección R0 en el 97% de los casos, con un margen de resección distal medio de 1,7 cm. y negatividad del margen radial del 97%. Lo que se traduce en una tasa de recurrencia local media del 6,7% (varía entre el 0% y el 23%),

una tasa de supervivencia media del 86,3% (62-97%) y un periodo libre de enfermedad del 78% (69-87%)¹⁵⁶.

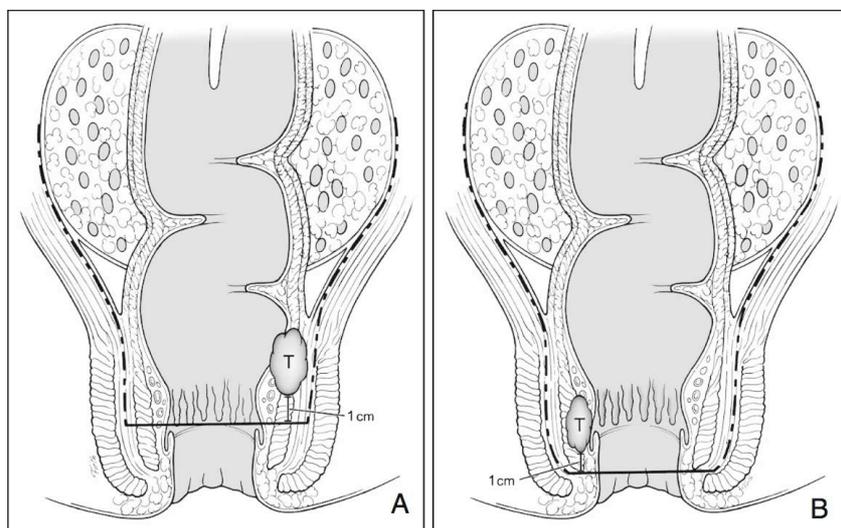


Figura 17. Plano de disección de la resección interesfintérica. A: resección parcial del esfínter interno. B: resección completa del esfínter interno. Extraído de la Enciclopedia médico quirúrgica EMC.

La RI estaría indicada sobre todo en pacientes jóvenes con buena continencia anal previa que quieren mantener una continuidad del tubo digestivo. Los puntos débiles de la técnica son la aparición de soling fecal hasta en el 11-63% de los casos y sólo entre el 30% y el 86% de los pacientes refieren una continencia perfecta. Algunos autores asocian coloplastia o pouch colónicos aunque no hay evidencia de que mejoren los resultados de continencia.

• Amputación abdominoperineal (AAP)

Descrita por Miles en 1908, la AAP incluye la resección del sigma, recto y ano asociado a una ETM y la creación de un estoma definitivo, generalmente en FII (figura 18). Fue la técnica de elección en todo tipo de cánceres rectales hasta la llegada de la resección anterior de recto, y hoy en día sigue teniendo indicación en el cáncer de recto inferior aunque no sin cierta controversia¹⁵⁷.

Los distintos estudios hasta la fecha sugieren que la RA tiene mejores resultados oncológicos que la AAP con mejor pronóstico de supervivencia a 5 años (70% frente a 59% respectivamente) y menor tasa de recurrencia local (11% frente a 20%). En un artículo publicado en 2007 por el grupo holandés encabezado por Nagtegaal et al¹⁵⁸ relacionaban los peores resultados de la AAP con el hecho de que había mayor número de márgenes positivos (30,4%) comparado con los pacientes sometidos a RA (10,7%) y mayor número de caso de perforación del tumor (13,7% en la AAP frente al 2,5% de la RA). Ambos resultados fueron estadísticamente significativos. Dos revisiones sistemáticas posteriores han confirmado que los pacientes sometidos a AAP presentan mayor riesgo de afectación del margen circunferencial y de perforación, lo que justifica los peores resultados oncológicos con mayor tasa de recurrencia local y peor supervivencia a 5 años^{159,160}. El estudio de How et al¹⁵⁹ halló sin embargo otra razón distinta que pueden explicar estos malos resultados y es que los pacientes sometidos a AAP tenían tumores rectales más bajos y localmente más avanzados.

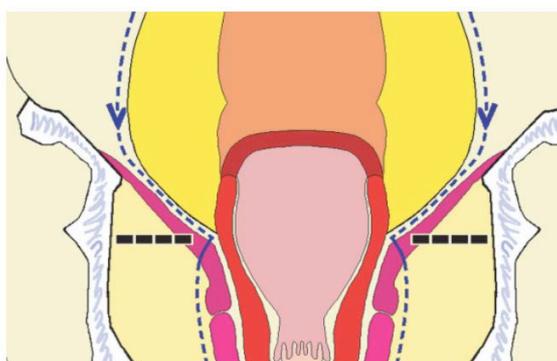


Figura 18. Técnica de la amputación abdominoperineal clásica de Miles. A: Plano de disección. B: Pieza quirúrgica mostrando el mesorrecto resecado. Extraído del Máster de coloproctología y suelo pélvico, Universidad de Zaragoza.

En 2007 Holm et al¹⁶¹ publican una modificación de la AAP clásica buscando mejorar los resultados oncológicos de la misma, a la que denomina Amputación abdominoperineal extendida o extraelevadora (figura 19). En dicha técnica la vía abdominal se realiza igual que la AAP clásica salvo por un detalle: no se disecciona el mesorrecto del plano de los elevadores. La movilización del colon se detiene a la altura del borde superior del cóccix, colocando al paciente en posición de Jack-Knife para realizar la vía perineal con mayor visión del campo. La resección perineal se inicia como en la técnica clásica hasta que son visualizados los músculos elevadores, momento en el que la disección progresa por ambos músculos hasta su inserción a ambos lados de la pared pélvica. Se realiza la desarticulación del cóccix a nivel posterior y así mejoramos la visión para la resección completa de los músculos elevadores.

Con esta técnica se consigue una pieza quirúrgica cilíndrica con un mesorrecto completo, lo que según sus autores conlleva menos riesgo de afectación del margen radial y de perforación de la pieza. En un meta-análisis publicado recientemente por De Nardi et al¹⁶² se compararon ambas técnicas. Fueron incluidos 58 artículos y los resultados fueron favorables para la modificación de Holm. Así, la AAP extendida obtuvo una menor afectación del margen circunferencial del 12,2% frente al 17% (OR: 2,9; $p < 0,01$), una menor tasa de perforación tumoral del 5,5% frente al 11,8% (OR: 4,3; $p < 0,001$) y una menor tasa de recurrencia local del 6,3% frente al 13,1% (OR: 2,52; $p = 0,02$). Sin embargo, el riesgo de complicaciones de la herida perineal fue mayor en la técnica modificada (29,3% frente al 26,9%. OR: 1,06; $p = 0,007$). Por el contrario autores como Ortiz et al no han hallado mejoría en las tasas de afectación del MRC, perforación tumoral, recurrencia local ni mortalidad con la AAP extendida frente a la AAP clásica¹⁶³.

No existe a día de hoy suficiente evidencia científica que compare los resultados oncológicos a largo plazo de la técnica extendida frente a la RA en el cáncer de recto inferior.

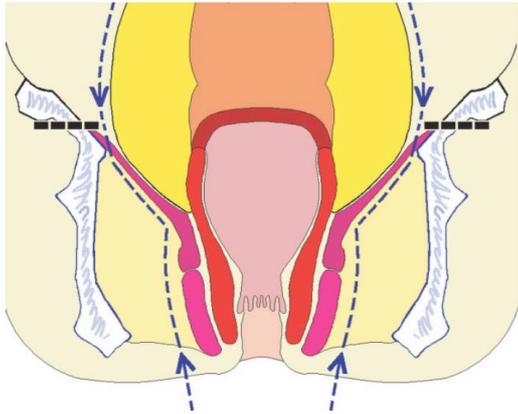


Figura 19. Técnica de amputación abdominoperineal extendida o extraelevadora de Holms. A: Plano de disección. B: Pieza quirúrgica. Extraído de Máster de coloproctología y suelo pélvico, Universidad de Zaragoza.

VÍAS DE ABORDAJE

El abordaje del cáncer rectal puede realizarse mediante laparotomía o vía abierta, laparoscopia o asistida por robot Da Vinci. Aunque en el caso del cáncer de colon existe suficiente evidencia basada en grandes ensayos clínicos de que la colectomía laparoscópica obtiene los mismos resultados oncológicos que la cirugía abierta, mejorando el dolor y la estancia postoperatoria; en el caso del cáncer rectal no ocurre lo mismo, existiendo aún hoy en día controversia con estudios a favor y otros en contra.

En un ensayo clínico llamado CLASICC publicado en 2010 sobre 253 pacientes, se observó una mayor tasa de afectación del margen radial en el grupo intervenido mediante laparoscopia (12%) frente al grupo intervenido por vía abierta (6%), aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos ni se tradujeron en una mayor tasa de recurrencia a 5 años en ambos grupos. Ese mismo año el ensayo clínico COREANO randomizó a 170 pacientes sin hallar diferencias en la tasa de afectación del margen circunferencial ni en la tasa de resección completa del mesorrecto. Resultados

similares encontraron los responsables del ensayo clínico COLORS publicado en 2011 sin haber hallado diferencias en la tasa de afectación del margen circunferencial ni en el número de ganglios recuperados¹³⁹. Los datos más recientes de los que disponemos son los publicados por la Cochrane y su revisión de 2014 dirigida por Vennix et al¹⁶⁴. En dicha revisión realizada sobre 45 artículos y mas de 3500 pacientes con cáncer de recto las conclusiones fueron que existía moderada calidad de evidencia de que la ETM realizada por laparoscopia tiene similares resultados a largo plazo que la vía abierta en términos de supervivencia a 5 años, recurrencia local y supervivencia global; y entre moderada y alta calidad de evidencia respecto al número de ganglios resecaos y el margen quirúrgico. A corto plazo se halló que la laparoscopia reducía frente a la vía abierta la estancia hospitalaria en dos días, con menor tasa de infección de herida y menor tasa de sangrado. No hallaron diferencias en la calidad de vida del paciente y sí un mayor coste en el grupo de laparoscopia de unas 2000 libras por paciente.

La laparoscopia asistida por robot Da Vinci es una técnica relativamente novedosa, y aunque existen ya algunos estudios sobre los beneficios de su uso, a día de hoy no tienen suficiente calidad científica. Combina las ventajas de la laparoscopia añadiendo una visión tridimensional de alta definición y la ausencia del “temblor humano”. En contra tiene el teórico mayor tiempo operatorio y sobre todo el mayor coste. Se necesitan de ensayos clínicos con resultados a largo plazo que determinen la aplicabilidad del robot.

Basándonos en lo mencionado anteriormente podemos aventurar que en manos de cirujanos expertos la ETM por vía laparoscopia se puede realizar de manera segura con similares resultados oncológicos que la ETM realizada por vía abierta. En el caso del robot Da Vinci los resultados iniciales arrojan resultados similares a las otras 2 técnicas, aunque se requieren más y mejores estudios para recomendar su uso de manera sistemática.

COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS PRECOCES

A pesar de las numerosas mejoras ocurridas en las últimas décadas en todo lo relacionado con el tratamiento quirúrgico del cáncer de recto (preparación perioperatoria, antibioterapia, técnica quirúrgica y protocolos de rehabilitación multimodal), la realidad es que la cirugía del recto sigue asociándose con una alta tasa de morbilidad y mortalidad, mayor aún que en el caso de la cirugía de colon¹⁴. La tasa de morbilidad mayor en la cirugía del cáncer de recto se estima ronda entre el 20% y el 45%, con una tasa de mortalidad a 30 días entre el 2% y el 9%. En un estudio reciente se evaluó la frecuencia de complicaciones en pacientes intervenidos de cáncer de recto (AAP y RA) en distintos hospitales de todo el mundo. Para ello se incluyeron 53 estudios prospectivos de cohortes y 45 estudios randomizados con más de 35.000 pacientes. La tasa de dehiscencia anastomótica fue del 11%, sepsis pélvica 12%, infección de herida 7% y mortalidad postoperatoria 2%¹⁶⁵. La tasa de incontinencia fecal no fue mencionada en la mayoría de los estudios. La variedad entre los resultados de distintos países, incluso de distintos hospitales de un mismo país, se encuentra relacionada directamente de forma proporcional a la experiencia del cirujano y del equipo quirúrgico, como se ha demostrado en algunas publicaciones.

Existen factores de riesgo preoperatorios independientes que aumentan la tasa de morbilidad y mortalidad de los pacientes intervenidos de cáncer de recto:

- Factores que aumentan la morbilidad en la cirugía del cáncer de recto^{10,11,166}:
 - Edad superior a 70 años
 - ASA II-IV de la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología
 - Patología neurológica
 - Cardiopatía o enfermedades respiratorias
 - Hipoalbuminemia
 - Niveles bajos de hematocrito

- Cirugía urgente
 - Contaminación peritoneal
 - Duración prolongada de la cirugía (superior a 2 horas)
- Factores que aumentan la mortalidad a 30 días en la cirugía del cáncer de recto^{11,166,167}:
 - Edad superior a 70 años
 - ASA III-IV de la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología
 - Pérdida de peso mayor al 10% del peso corporal
 - Patología neurológica
 - Cirugía urgente
 - Estadio tumoral avanzado grado IV
 - Baja experiencia del cirujano

Las complicaciones postoperatorias precoces (primeros 30 días tras la intervención) más frecuentes en la cirugía del cáncer de recto son la hemorragia, la obstrucción intestinal, el íleo, la evisceración y las complicaciones infecciosas (infección del sitio quirúrgico, absceso intra-abdominal, dehiscencia anastomótica y otras como las infecciones urinarias y respiratorias). Las más graves, por sus importantes consecuencias a corto y medio-largo plazo, son la dehiscencia anastomótica y el absceso intra-abdominal.

Hemorragia

La hemorragia postoperatoria habitualmente suele ser autolimitada (primeras 24 horas) y de escasa cuantía, sin necesidad de transfusiones ni otras medidas. Sólo entre el

1 y el 2% de los pacientes puede presentarse de forma significativa, provocando una situación de inestabilidad hemodinámica en el paciente con taquicardia, hipotensión y oliguria en el contexto de un shock hipovolémico que determina una actitud vigilante y en ocasiones invasiva. La hemorragia postoperatoria tiene principalmente dos orígenes, intraabdominal (la más frecuente) exteriorizada por el drenaje si existe, ó digestivo procedente generalmente de la anastomosis.

La hemorragia intraabdominal en función de su cuantía y la estabilidad del paciente puede ser manejada mediante transfusiones y medidas conservadoras. En el caso de inestabilidad o descenso severo de los niveles de hemoglobina y hematocrito pudiera ser necesario una reintervención del paciente para localizar el punto sangrante que en la cirugía del cáncer de recto suele estar a nivel pélvico.

La frecuencia de la hemorragia anastomótica varía según los diferentes estudios entre el 0,5 y el 4,2% de las intervenciones. Suele ser autolimitada, requiriendo habitualmente sólo vigilancia o transfusiones y correcciones de la coagulación. En caso de sangrado significativo la primera medida terapéutica debe ser la rectoscopia o endoscopia en caso de anastomosis colorrectales altas, usando la electrocoagulación, inyecciones de epinefrina o clips hemostáticos. Sino se consigue el control endoscópico del sangrado, una posibilidad descrita en la literatura es realizar una arteriografía con inyección de vasopresina pero el riesgo de isquemia de la anastomosis es alto y si se realiza se debe asumir este riesgo. Habitualmente tras el fracaso del manejo endoscópico es necesaria una cirugía, que puede ser mediante rectoscopia y sutura directa en el caso de anastomosis coloanales, o desmontando la anastomosis para localizar el origen y repararlo bajo visión directa.

Obstrucción intestinal

La frecuencia de obstrucción intestinal temprana en la cirugía del cáncer de recto ronda el 0,5% de los pacientes, siendo aún mayor en los casos de amputación abdominoperineal con una frecuencia de hasta un 3% de los casos.

Suele deberse a adherencias inflamatorias postoperatorias a nivel de la pelvis. Otras causa menos frecuentes son la herniación interna o las hernias por trocar. La mayoría de los casos se resuelve de forma espontánea y sólo en algunos casos requiere de cirugía.

Íleo intestinal

Más frecuente que la obstrucción intestinal, se desconoce a ciencia cierta la frecuencia real del íleo postoperatorio en la cirugía del cáncer rectal. Esto se debe fundamentalmente a las distintas definiciones que existen sobre el íleo en la literatura, la confusión con la obstrucción intestinal temprana y la ausencia de recogida de datos. El manejo conservador con reposo digestivo, sonda nasogástrica, retirada de medicamentos relacionados con su aparición y la corrección hidroelectrolítica suele ser efectivo. En el caso de ausencia de resolución del cuadro se debería completar el estudio con alguna prueba de imagen que descarte una causa orgánica.

A pesar de su uso, ningún medicamento ha demostrado en los distintos estudios ser efectivo en el tratamiento del íleo postoperatorio.

Evisceración

La evisceración en la cirugía del cáncer de recto puede ser a través de alguna de las laparotomías realizadas (línea media o incisión auxiliar) o a través de la incisión perineal en el caso de la amputación abdominoperineal. En ambas situaciones el tratamiento habitual es la reintervención con colocación o no de malla de refuerzo, salvo pacientes con alto riesgo quirúrgico en los que puede plantearse mantener la evisceración contenida con la sutura de la piel convirtiéndola en una eventración. En numerosas ocasiones la evisceración es consecuencia de una infección de sitio quirúrgico previa que ha debilitado la sutura de la aponeurosis.

En los últimos años cada vez se habla cada vez más del uso de mallas profilácticas en pacientes de alto riesgo (obesos, desnutridos y broncópatas) para evitar una

evisceración en el postoperatorio, sin embargo los escasos estudios existentes hasta la fecha no han demostrado una reducción significativa de evisceraciones.

Infección del sitio quirúrgico^{168,169}

La definición más utilizada actualmente para hablar de infección de sitio quirúrgico (ISQ) procede de la propuesta originalmente por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de los EEUU, que posteriormente fue revisada por la Surgical Infection Task Force, la Society for Hospital Epidemiology of America, la Association of Practitioners in Infection Control y la Surgical Infection Society (SIS). Según dicha definición se define la ISQ como aquella infección relacionada con la intervención que ocurre en la incisión quirúrgica o cerca de ella en los primeros 30 días del postoperatorio o 1 año si se ha colocado un implante.

Se definen 3 tipos de ISQ: incisional superficial, que afecta a piel y tejido subcutáneo; incisional profunda, que afecta a tejidos blandos profundos; e infección órgano-espacio, que afecta a cualquier estructura anatómica manipulada en la cirugía que sea distinta a la incisión. Para poder identificar un tipo u otro la CDC ha establecido una serie de criterios de modo que la denominación de estas complicaciones fuera lo más homogénea posible en los distintos hospitales del mundo:

- Infección incisional superficial:
 - Descarga de pus por la incisión de piel
 - Aislamiento de organismos en un cultivo de fluido o tejido tomado de manera aséptica de la incisión superficial
 - Al menos uno de los siguientes signos o síntomas: dolor espontáneo o a la presión, edema localizado, eritema o calor; y apertura deliberada de la herida por un cirujano, excepto si el cultivo de la incisión es negativo
 - Diagnóstico de infección incisional superficial por un cirujano

- Infección incisional profunda:
 - Descarga de pus por la incisión profunda pero no proveniente de la infección de órgano-espacio
 - Dehiscencia espontánea de la incisión profunda o apertura deliberada de la herida por un cirujano, cuando el paciente tiene al menos uno de los siguientes signos o síntomas: fiebre $>38^{\circ}$ o dolor espontáneo o a la presión, excepto si el cultivo de la incisión es negativo.
 - Absceso o infección que afecta al plano profundo diagnosticado por exploración física, durante una reintervención o por estudio radiológico o histológico.
 - Diagnóstico de infección incisional profunda por un cirujano

- Infección órgano-espacio:
 - Descarga de pus a través de un drenaje colocado en el órgano o espacio a través de una incisión independiente
 - Aislamiento de organismos en un cultivo de fluido o tejido tomado de manera aséptica del órgano o espacio
 - Absceso u otra evidencia de infección afectando al plano órgano o espacio diagnosticado por exploración física, durante una reintervención o por estudio radiológico o histológico.
 - Diagnóstico de infección órgano-espacio por un cirujano

La tasa de infección incisional superficial y profunda en los pacientes intervenidos de cáncer de recto se sitúa en el 7%, llegando hasta el 15% en las AAP. La tasa de infección órgano-espacio o absceso intra-abdominal se sitúa entre el 5 y el 10%.

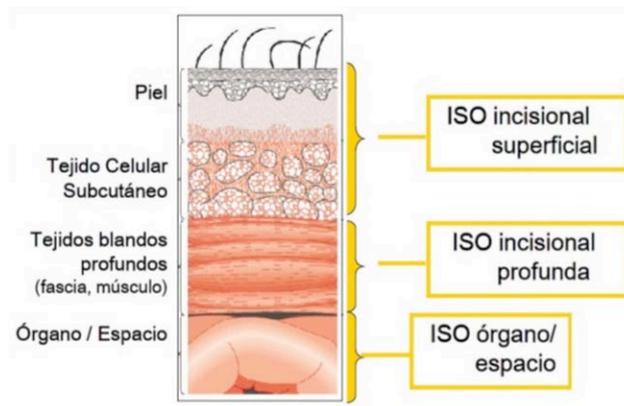


Figura 20. Clasificación de las infecciones del sitio quirúrgico de la CDC.

Existen multitud de factores de riesgo que aumentan el riesgo de infección postoperatoria de la herida quirúrgica, unos relacionados con el propio paciente y otros relacionados con la cirugía.

Los factores de riesgo de ISQ relacionados con el huésped son: edades extremas, desnutrición, severidad de la enfermedad de base, diabetes, fumar, obesidad (>20% del peso ideal), inmunosupresión, infecciones coincidentes en otros sitios, colonización con microorganismos, uso de esteroides sistémicos, transfusión periquirúrgica de ciertos productos sanguíneos y duración prolongada de la internación prequirúrgica.

Los factores de riesgo de ISQ relacionados con la cirugía son: duración del lavado quirúrgico, antisepsia de la piel, rasurado, preparación prequirúrgica de la piel, vestimenta quirúrgica, duración de la cirugía, profilaxis antimicrobiana, ventilación de los quirófanos, esterilización del instrumental quirúrgico, presencia de material extraño en el sitio quirúrgico, drenajes, técnica quirúrgica y asepsia, hemostasia deficiente, falla en la eliminación de espacios muertos, traumas en los tejidos e hipotermia.

El tratamiento de la infección incisional superficial y profunda habitualmente requiere la apertura de la piel y curas de la herida, necesitando antibióticos sólo en situaciones de mayor gravedad. En el caso de la infección de órgano-espacio dependerá de si la infección, secreción purulenta o el absceso está siendo drenado por el drenaje puesto en la intervención o no. En el caso de que sí esté siendo drenado por el drenaje requerirá de antibioterapia de amplio espectro y posteriormente dirigida según cultivo.

Si en las pruebas de imagen se objetiva un absceso intra-abdominal estaría indicado su drenaje percutáneo o quirúrgico cuando su tamaño supere los 4 cm. de diámetro. En caso contrario suele resolverse con antibioterapia.

Dehiscencia anastomótica

La incidencia de dehiscencia anastomótica en la cirugía rectal es del 2 al 19%, mayor que en el resto de cirugías de colon a otros niveles (2-7% colónica, 1-3% ileocólica). La gran variabilidad en las cifras se debe fundamentalmente a la ausencia de unos criterios comunes y una definición universal que sigan todos los grupos en sus registros; de tal forma que algunos autores consideran dehiscencia cuando aparece contenido fecal o purulento por drenajes, mientras que otros autores consideran dehiscencia solamente con el hecho de presentar fiebre en ausencia de otra causa justificada. En España la Asociación Española de Cirugía a través de la guía clínica elaborada por la sección de cirugía colorectal adoptó la definición del United Kingdom Surgical Infection Study Group mediante la cual una dehiscencia anastomótica es la “salida de contenido intraluminal desde la unión quirúrgica de dos vísceras huecas”, pudiendo ser demostrada por hallazgos clínicos, hallazgos radiológicos o mediante pruebas intraoperatorias. Usando esta definición, la Asociación Española de Cirugía establece como una buena praxis una tasa máxima recomendada de dehiscencia en cirugía rectal entre el 10 y el 15%.

La dehiscencia anastomótica se produce habitualmente entre el 5º y el 7º día postoperatorio, ocurriendo casi en la mitad de los casos con posterioridad a que el paciente haya sido dado de alta, estando ya en su domicilio. La presentación clínica puede ser muy variada. Desde una forma leve con fiebre baja, íleo postoperatorio y otros síntomas inespecíficos, que suelen corresponder a pequeñas fugas anastomóticas controlables con tratamiento médico y antibiótico; hasta formas graves producidas por fugas mayores con aparición de fístulas intestinales que a veces se controlan gracias a los drenajes colocados en la cirugía o mediante drenajes percutáneos colocados a posteriori. En otras ocasiones evolucionan a una situación de sepsis o shock séptico que requiere cirugía.

Las complicaciones a largo plazo de la dehiscencia de anastomosis son numerosas e implican graves consecuencias. La mortalidad está incrementada en estos pacientes respecto a pacientes sin dehiscencia postoperatoria (18,5% frente a 2,5%), aumenta la tasa de recurrencia local (OR: 1,6). En un estudio de 2004¹⁶ con cerca de 3000 paciente se vio que los pacientes con dehiscencia presentaban a 5 años una tasa de supervivencia del 44,3% (OR: 1.6) comparado con un 64% de aquellos sin dehiscencia. En ese mismo estudio se obtuvo una asociación negativa también en la supervivencia específica por cáncer en el caso de pacientes con dehiscencia (OR: 1.8). Provoca también una prolongación de la estancia hospitalaria (28 días frente a 10 días) y un importante incremento de los costes hospitalarios¹⁷⁰. En el Reino Unido la dehiscencia anastomótica y sus complicaciones asociadas suponen un gasto anual total aproximado entre 1.1 y 4.4 millones de libras, mientras que el gasto por paciente por ejemplo en EEUU supone unos 18.700 dólares.

Numerosos estudios han identificado varios factores de riesgo preoperatorios, intraoperatorios y postoperatorios relacionados con la aparición de una dehiscencia anastomótica; y aunque no son útiles para predecir con exactitud la posibilidad de un paciente de desarrollar una DA, sí que nos van a ayudar para identificar preoperatoriamente a pacientes con mayor riesgo de presentar esta complicación¹⁷¹.

- **Factores de riesgo preoperatorios**

Existen una serie de factores que pueden ayudar al cirujano a optimizar al paciente previamente a la cirugía e incluso ayudarlo a la hora de decidir realizar un estoma de protección o no realizar una anastomosis en un paciente con alto riesgo preoperatorio. Entre ellos se incluyen:

- **Factores de riesgo no modificables:**

- Sexo masculino. Parece estar relacionado con la mayor dificultad técnica de las pelvis estrechas masculinas y por diferencias en la microcirculación relacionadas con las hormonas

- Anastomosis distales. Es conocido que cuanto más cercana se realice la anastomosis al margen anal, sobre todo por debajo de 5 cm., mayor es el riesgo de dehiscencia. En un estudio prospectivo sobre una muestra con cerca de 1600 pacientes se vio que las anastomosis realizadas a nivel intraperitoneal tenían un 1,5% de riesgo de dehiscencia frente a un 6,6% de las realizadas a nivel extraperitoneal. Las anastomosis con mayor riesgo resultaron ser las ultrabajas con un 8%¹⁵.
- Tumor > 3 cm.
- Estadios avanzados de la enfermedad
- Enfermedad metastásica (OR: 4.3)
- Historia de radioterapia previa. La quimiorradioterapia neoadyuvante por el contrario no aumenta el riesgo de dehiscencia.
- ASA >II. El ASA tiene mayor capacidad de influencia en la aparición de dehiscencia que otros índices de riesgo como el índice de Charlson.
- Enfermedad pulmonar, vascular o renal
- Cirugía urgente. Sobre todo en caso de perforación u obstrucción intestinal (OR: 4.6)
- Exfumador (>40 paquetes/día)

○ **Factores de riesgo potencialmente modificables:**

- Tabaco
- Obesidad. Los pacientes obesos tienen mayor riesgo (OR: 13.4) de dehiscencia que la población general. El índice que mejor se relaciona con esta complicación es el índice de medición de la

grasa visceral, aunque también se relaciona con el IMC o la circunferencia de la cintura.

- Alcohol. El consumo del alcohol en altas dosis aumenta el riesgo de dehiscencia (OR: 7.18)
- Corticoesteroides. Su uso en monoterapia no parece aumentar el riesgo sobre la anastomosis, pero sí cuando son usados conjuntamente con fármacos inmunosupresores como el infliximab. Otros inmunosupresores sí parecen aumentar el riesgo por sí solos como el micofenolato mofetil, ciclosporina A, tacrolimus y everolimus.
- Bevacizumab. Los estudios hasta la fecha indican que existe riesgo de dehiscencia con su uso debido parece ser a su efecto antineoangiogénesis. De ahí que se recomiende suspender 28 días antes de la intervención y reiniciar también a los 28 días tras la misma.
- Malnutrición. Pacientes con pérdidas importantes de peso previa, alteraciones electrolíticas e hipoalbuminemia tienen mayor riesgo de dehiscencia.

• Factores de riesgo intraoperatorios

- Contaminación intraperitoneal
- Contacto de la herida con material infectado
- Duración de la cirugía por encima de 4 horas
- Uso de inotrópicos. Aumenta hasta 3 veces el riesgo de dehiscencia
- Pérdida sanguínea mayor a 100 ml.
- Transfusión múltiple

- Laparoscopia. La necesidad de varias cargas de endograpadora para la resección rectal aumenta el riesgo de dehiscencia
- Estoma. La creación de un estoma de protección en las resecciones de recto medio y bajo minimizan los efectos clínicos de una dehiscencia y reducen la necesidad de reintervención pero no disminuyen la tasa de dehiscencia per se, acorde a varios meta-análisis publicados hasta la fecha¹⁷². Por otra parte la asociación de ileostomías no prolonga la estancia hospitalaria ni el riesgo de complicaciones, incluso dentro de programas ERAS¹⁷³.
- Comprobación de estanqueidad hidroneumática

- **Factores de riesgo postoperatorios**

- Antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa. Se relacionan con un mayor riesgo de dehiscencia, por lo que su uso durante el postoperatorio debe moderarse en la medida de lo posible.

1.1.8. TRATAMIENTO ADYUVANTE

A pesar de los artículos existentes desde hace años respecto a los beneficios de la adyuvancia, no existe a día de hoy ningún artículo científico que haya estudiado el efecto de la adyuvancia en pacientes con cáncer de recto que han sido tratados con neoadyuvancia y ETM previa. Los únicos dos ensayos clínicos iniciados con este propósito tuvieron problemas de consecución, no obtuvieron resultados importantes y sólo consiguieron aportar algunos datos indirectos en los que basarse a la hora de indicar la quimioterapia adyuvante. El primero de ellos es el ensayo clínico EORTC 22921¹⁷⁴ realizado por el grupo europeo de radioterapia, el cual incluyó pacientes que habían recibido radioterapia preoperatoria (con o sin quimioterapia asociada), cirugía y

quimioterapia adyuvante con 5-FU y leucovorin frente a pacientes con el mismo esquema de tratamiento pero que no recibieron ningún tipo de adyuvancia postoperatoria. Sólo un 43% de los pacientes completaron el estudio y las conclusiones fueron menores a las buscadas. Quizás lo más importante que se observó fue que los pacientes con mejor respuesta preoperatoria a la quimioradioterapia presentaban mejor respuesta también a la adyuvancia. El segundo es el ensayo clínico NCT00427713¹⁷⁵ realizado por el grupo Inglés que comparó el tratamiento adyuvante postoperatorio con capecitabina/oxaliplatino con la no administración de ninguna adyuvancia en pacientes sometidos a quimioradioterapia y cirugía. El estudio tuvo que cerrarse prematuramente por la dificultad para incluir pacientes, pero los datos iniciales parecían indicar un aumento de la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes que recibían adyuvancia.

A pesar de la ausencia de datos consistentes los oncólogos habitualmente indican quimioterapia adyuvante a todos los pacientes en estadio II y III, en un intento de controlar la enfermedad extrapélvica sistémica. Aunque no existe un protocolo específico para el cáncer de recto, la pauta de quimioterapia administrada suele consistir en FOLFOX (5-Fluoracilo con oxaliplatino) o CAPEOX (Capecitabina con oxaliplatino).

El papel de la radioterapia en la adyuvancia del cáncer de recto es aún más controvertido que el de la quimioterapia y actualmente sólo se indica en pacientes seleccionados con afectaciones ganglionares o del margen radial.

1.1.9. PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes intervenidos de cáncer de recto va a depender de una serie de factores con capacidad pronóstica independiente:

- Estadio TNM (ya hemos hablado extensamente en otro capítulo)

- Perforación iatrogénica del tumor
- Estadio R o grado de reseccabilidad tumoral. Según el grado de resección tumoral la intervención se clasifica en:
 - Cirugía R0: cirugía completa en la que no existe tumor macro ni microscópico residual
 - Cirugía R1: Cirugía que deja tumor microscópico residual, generalmente detectado con el estudio patológico de la pieza
 - Cirugía R2: Cirugía con tumor macroscópico residual a la vista del cirujano
- Margen de resección circunferencial (MRC). El pronóstico empeora cuando más cerca se encuentra el tumor al MRC, sobre todo con una distancia menor a 1 mm.
- Calidad del mesorrecto. Se realiza una evaluación macroscópica del mesorrecto, llevada a cabo por el anatomopatólogo, y según los hallazgos se clasifica en uno de los tres grados de la clasificación de Quirke:
 - Plano del mesorrecto (Bueno/completo). Cuando el mesorrecto está íntegro o tiene defectos menores de 5 mm., sin existir el efecto “cono” en el margen distal
 - Plano intra-mesorrectal (Moderado). Mesorrecto en cantidad moderada con defectos e irregularidades en la superficie sin llegar a verse la muscular propia. Moderada forma de cono.
 - Plano de la muscular propia (Pobre/incompleto). Pequeña cantidad de mesorrecto con grandes irregularidades que afectan a la muscular propia y al MRC.

Los datos de conjunto que se tienen sobre la supervivencia y la recidiva local en el cáncer de recto provienen de series prospectivas internacionales. La supervivencia a 5

años en Dinamarca, Holanda, Suecia y Noruega es del 64%, 64%, 62% y 73% respectivamente; y las tasas de recidiva local se sitúan por debajo de un 5%.

Por estadiaje la supervivencia a 5 años en los pacientes sometidos a una resección local es del 70 al 86%, con recidivas locales que pueden llegar hasta el 10-50% según autores. Estos pacientes con recidiva son rescatables con cifras más bajas de supervivencia si se realiza una cirugía inmediata, aunque no similares. De ahí la importancia de una buena selección de los pacientes preoperatoriamente.

Los pacientes con estadios superiores dependerá de los factores pronósticos previamente comentados. Los pacientes con estadios sin afectación ganglionar tienen una supervivencia a 5 años del 75-90%, mientras que pacientes con estadios más avanzados o afectación ganglionar la supervivencia disminuye al 50-60%.

1.2. SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA (SIRS). SEPSIS.



1.2.1. INTRODUCCIÓN

Los pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor, como es el caso del cáncer de recto, frecuentemente desarrollan en el postoperatorio un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémico (SIRS) como respuesta al trauma, a la inflamación y a la isquemia de los tejidos sobre los que se está actuando. Lo que ocurre fundamentalmente en estos casos es una liberación y activación de diferentes citoquinas proinflamatorias y un aumento de inhibidores del plasminógeno activado que inhiben la fibrinólisis, lo que conlleva en el organismo a una situación procoagulante y proinflamatoria con manifestaciones clínicas sistémicas importantes. Cuando un paciente desarrolla SIRS en el postoperatorio asociado a un proceso infeccioso se denomina sepsis, pudiendo autolimitarse o progresar a una sepsis grave.

1.2.2. FISIOPATOLOGÍA

De acuerdo a los estudios de Bone¹⁷⁶ la respuesta inflamatoria se divide en 3 fases claramente diferenciadas.

La primera fase se caracteriza por la liberación local de una gran cantidad de mediadores inflamatorios como respuesta a la agresión, que actúan de forma paracrina iniciando la respuesta inflamatoria local. Activan el sistema Monocito-macrófago, el sistema retículo endotelial, la cascada de la coagulación y el sistema del complemento restableciendo la homeostasis. Se trata de una etapa de fenómenos inflamatorios locales y también de reparación tisular.

La segunda fase consiste en el paso de los mediadores inflamatorios al torrente sanguíneo, que actuando de forma endocrina potencia los efectos defensivos locales, estimula la síntesis de proteínas de fase aguda y factores de crecimiento, e induce la liberación de antagonistas de la inflamación. Es una fase de fenómenos sistémicos clínicos y de laboratorio.

En la tercera y última fase se produce el paso masivo de mediadores inflamatorios a la circulación lo que provoca una reacción generalizada de la cascada inflamatoria con afectación del endotelio y posibilidad de daño a los órganos.

La respuesta inflamatoria es un síndrome caracterizado por un estado procoagulante, proinflamatorio y antifibrinolítico producido por determinadas células con potencial inflamatorio y antiinflamatorio las cuales liberan una serie de citocinas y otros mediadores que dañan el endotelio vascular y la homeostasis, lo que puede conllevar el daño a los órganos provocando un fallo multiorgánico y la muerte del individuo.

La agresión quirúrgica provoca en un primer momento la activación de las células implicadas en la respuesta inflamatoria, como son los macrófagos, monocitos, polimorfonucleares, linfocitos T y B, linfocitos NK, células endoteliales y plaquetas. Estas células liberan una serie de citocinas y mediadores inflamatorios que son el inicio de la respuesta inflamatoria, siendo las más importantes el factor de necrosis tumoral (TNF- α) y las interleuquinas IL-1 β , IL-12, IFN- γ , IL-6. Su liberación va a provocar la activación de más neutrófilos, monocitos, macrófago, plaquetas y células endoteliales; la activación de las cascadas proteicas plasmáticas (coagulación, fibrinólisis, complemento y calicreína-quinina); la activación de mediadores lipídicos (eicosanoides y otros metabolitos del ácido araquidónico, y el factor activador de plaquetas); la activación de radicales de oxígeno y óxido nítrico; y por último la activación de moléculas de adhesión endotelial como las integrinas y las selectinas.

Tras este primer momento los mismos estímulos que desencadenaron la respuesta inflamatoria provocan la liberación de mediadores antiinflamatorios que actúan conjuntamente con los anteriores regulando la homeostasis sanguínea. Los principales mediadores antiinflamatorios son el factor transformador de crecimiento beta (TGF- β), los receptores específicos del TNF (sTNFR-I y sTNFR-II), los antagonistas del receptor de la IL-1 y las interleuquinas IL-4, IL-6, IL-10, IL-11 y IL-13.

Si el balance entre los mediadores inflamatorios y antiinflamatorios se controla y la agresión cesa o no aparece coinfección la homeostasis se restaurará. En el caso

contrario estas citocinas y mediadores serán liberados al torrente circulatorio dañando el endotelio, el cual expresará entre otras sustancias el factor tisular activando así la vía extrínseca de la coagulación y generando trombina. Esta situación procoagulante se va a ver beneficiada además por una disminución de las sustancias anticoagulantes (traducido como un aumento del TP, INR y el TPTA); y sobre todo por una disminución de la fibrinólisis (disminución de la antitrombina III, proteína C y S). El final de todo esta cascada es la formación de fibrina y otros productos de la degradación del fibrinógeno que se depositan en la circulación generando microtrombos que dan lugar a hipoperfusión, lesión de isquemia-reperfusión, necrosis tisular y disfunción multiorgánica (elevación de creatinina sérica entre otros). Se ha demostrado la formación de microtrombos en la microcirculación hepática en respuesta a la agresión y la infección (traducido por la elevación de GOT y GPT). Por otro lado, la coagulopatía microvascular de la sepsis se manifiesta en la frecuente presencia de trombocitopenia y niveles elevados de productos de degradación de la fibrina (Dímero D). Aunque menos del 20% de los pacientes con sepsis grave presentan coagulación intravascular diseminada manifiesta, casi todos tienen concentraciones elevadas de dímero-D. Igualmente aumenta las concentraciones de lactato en sangre.

Finalmente esta microtrombosis generalizada puede provocar una disfunción multiorgánica que conduce a la muerte en más del 40% de los pacientes con sepsis grave.

1.2.3. DEFINICIONES

Las definiciones usadas en la actualidad para el SIRS y la Sepsis tienen su origen en 1991 en una conferencia de consenso celebrada en Chicago. Dicha conferencia, organizada por la American College of Chest Physicians (ACCP) y la Society of Critical Care Medicine (SCCM) sirvió para definir por primera vez los términos de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS), sepsis, sepsis grave y shock séptico^{176,177}. Estas definiciones fueron revisadas posteriormente en los años 2001 y

2012, en sendas conferencias internacionales en las que también participaron otras asociaciones internacionales como la American Thoracic Society (ATS), la European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) y la Surgical Infection Society (SIS). En estas revisiones además de realizar modificaciones a los términos, se incluyeron criterios hemodinámicos concretos para definir e identificar la sepsis y la sepsis grave hoy en día^{178,179}.

• **Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS)**

Es el conjunto de fenómenos clínicos y fisiológicos que resultan de la activación general del sistema inmune con independencia de la causa que lo origine. El SIRS puede originarse como consecuencia de numerosas situaciones clínicas, ya sean infecciosas (locales o generales) o no infecciosas como pancreatitis, isquemia, hemorragia o la propia cirugía (figura 21). Se considera que el SIRS está presente cuando los pacientes tienen más de uno de los siguientes hallazgos clínicos:

- Temperatura corporal $>38^{\circ}$ o $>36^{\circ}$
- Frecuencia Cardíaca >90 lpm.
- Taquicardia evidenciada por una frecuencia respiratoria >20 lpm. o hiperventilación evidenciada por una $\text{PaCO}_2 >32$ mmHg.
- Recuento de células blancas >12.000 o $<4.000 \times 10^9/\text{l}$.; o la presencia de más de un 10% de neutrófilos inmaduros.

En las dos revisiones posteriores estos criterios perdieron importancia dado que el SIRS y la Sepsis resultan en numerosas ocasiones muy difíciles de distinguir, sobre todo cuando la instauración de la sepsis es desde el principio.

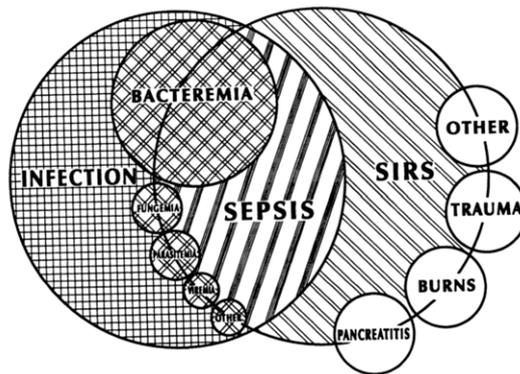


Figura 21. Interrelación entre el SIRS, Sepsis y la infección.

- **Sepsis**

La sepsis se define como la presencia de SIRS en el contexto de una infección. Para el diagnóstico de Sepsis se debe cumplir la existencia de infección documentada o sospechada más uno de los siguientes criterios:

- Variables generales:
 - Temperatura >38.3 o $<36^{\circ}\text{C}$
 - Frecuencia cardiaca >90 latidos/min o más de dos desviaciones estándar del valor normal para su edad.
 - Taquipnea >20 respiraciones/min
 - Alteración mental
 - Edema o balance hídrico positivo >20 mL/kg en 24 horas.
 - Hiperglucemia (glucosa plasmática >140 mg/dL o 7.7 mmol/L) en ausencia de diabetes.
- Variables inflamatorias:
 - Leucocitosis $>12,000$ microL^{-1} o leucopenia <4000 microL^{-1}

- Recuento normal de células blancas pero con presencia de más de un 10% de neutrófilos inmaduros.
 - Proteína C-reactiva plasmática elevada más de dos desviaciones estándar sobre el valor normal.
 - Procalcitonina plasmática elevada más de dos desviaciones estándar sobre el valor normal.
- Variables hemodinámicas:
 - Hipotensión Arterial (Presión arterial sistólica <90 mmHg, PAM <70 mmHg, o un descenso en la PAS >40 mmHg en adultos).
- Variables de disfunción orgánica:
 - Hipoxemia arterial (Pao₂ /FIO₂ < 300).
 - Oliguria aguda (diuresis <0,5 mL/kg/h. al menos dos horas tras una adecuada resucitación de fluidos).
 - Incremento de creatinina >0,5 mg/dL o 44.2 μmol/L.
 - Alteraciones de la coagulación (international normalized ratio [INR] >1.5 o tiempo parcial de tromboplastina activada [TPTa] >60 segundos).
 - Ileo (ausencia de sonidos intestinales).
 - Trombocitopenia <100,000 microL⁻¹
 - Hiperbilirubinemia >4 mg/dL or 70 μmol/L.
- Variables de perfusión tisular:
 - Lactato >1 mmol/L.
 - Disminución del relleno capilar.

- **Sepsis severa**

La sepsis severa se define como la sepsis que asocia disfunción orgánica o hipoperfusión tisular, y está evidenciada por las siguientes alteraciones:

- Hipotensión inducida por sepsis. Presión sistólica <90 mmHg o presión arterial media <70 mmHg; o una reducción de >40 mmHG o dos desviaciones estándar por debajo del valor normal para su edad en ausencia de otra causa de hipotensión.
- Lactato por encima de los valores normales de laboratorio.
- Diuresis $<0,5$ mL/kg/h. al menos dos horas tras una adecuada resucitación de fluidos.
- Lesión aguda pulmonar con $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 250$ en ausencia de neumonía como foco de infección.
- Lesión aguda pulmonar con $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 200$ en presencia de neumonía como foco de infección.
- Creatinina > 2.0 mg/dL (176.8 $\mu\text{mol/L}$).
- Bilirrubina > 2 mg/dL (34.2 $\mu\text{mol/L}$).
- Recuento plaquetario $< 100,000$ μL .
- Coagulopatía (international normalized ratio > 1.5)

- **Shock séptico**

El shock séptico viene definido como la hipotensión inducida por sepsis mantenida a pesar de una adecuada resucitación con fluidos en ausencia de otras causas de hipotensión.

- **Síndrome de Disfunción Multiorgánica (MODS)**

Es la fase final y la más severa que se da en ciertos pacientes en situación grave de SIRS o Sepsis. Se caracteriza por el deterioro progresivo de la función de los órganos del pacientes llegando a una situación de fallo multiorgánico con alteración severa de la hemostasia, incontrolable con medidas médicas, que en un altísimo porcentaje de casos desemboca en el fallecimiento de la persona.

1.3. REHABILITACIÓN MULTIMODAL (ERAS)



1.3.1. INTRODUCCIÓN

Las mejoras en las últimas décadas en el campo de la cirugía y la anestesia, acompañadas de las fundamentales aportaciones tecnológicas, consiguieron que la cirugía abdominal colorrectal se convirtiera en una cirugía mucho más segura y con menores complicaciones. Pero a pesar de esta importante mejoría la morbilidad asociada a la cirugía seguía siendo considerable, razón por la que se hacía necesario explorar nuevas líneas de investigación distintas a las abiertas hasta ahora.

En este sentido en la década de los 90 algunos autores comenzaron a focalizar su interés en el manejo peri y postoperatorio llevado a cabo sobre estos pacientes e investigando su potencial de mejora. Hasta ese momento, el manejo “clásico” del enfermo incluía una serie de rutinas adquiridas con los años entre las que se pueden enumerar el uso prolongado de sondajes nasogástricos y catéteres urinarios, la colocación de drenajes abdominales, el ayuno preoperatorio y postoperatorio prolongado, el uso abusivo de analgésicos o el reposo en cama mantenido, entre otras medidas. Esta rutinas, en su mayoría sin evidencia científica que la respalde, son medidas adquiridas por años de experiencia y transmisión de cirujano a cirujano¹⁸⁰, que no sólo no consiguen mejorar el postoperatorio de los pacientes (morbilidad del 20%) sino que además provocan un aumento de la estancia hospitalaria injustificado (hasta 10 días) que se traduce en mayores costes sanitarios.

Lo que estos autores se plantearon fue realizar un manejo novedoso distinto al realizado hasta la fecha, que consistía en combinar modernos conceptos de educación sanitaria a los pacientes, con nuevos métodos anestésicos y analgésicos, y la incorporación de técnicas mínimamente invasivas, orientado todo a conseguir una disminución del impacto fisiológico y psicológico producido por el stress de la cirugía.

Entre esos autores destaca por encima de todos el grupo danés de Kehlet y colaboradores por haber sido los pioneros en la elaboración detallada de un protocolo específico de manejo perioperatorio del paciente al que denominaron Fast-Track o rehabilitación multimodal¹⁸¹. Ellos fueron los primeros en demostrar que la utilización

de estos protocolos reducía las complicaciones postoperatorias, lo que se traducía en una menor estancia hospitalaria (hasta 4 días) y por tanto unos menores costes sanitarios. Tras unos años iniciales, no fue hasta el año 2001 cuando varias unidades de cirugía colorrectal de varios países (Suecia, Escocia, Noruega, Holanda y Dinamarca) se unieron para formar el grupo ERAS (Enhanced Recovery After Surgery), que liderado por Kehlet elaboraron un programa de rehabilitación multimodal que pudiera sistematizar el manejo perioperatorio de pacientes intervenidos de cirugía electiva colorrectal. El proyecto se denominó proyecto ERAS y definía una serie de medidas perioperatorias, intraoperatorias y postoperatorias basadas en la evidencia científica que juntas buscaban mejorar la recuperación de los pacientes tras la cirugía reduciendo al máximo el estrés quirúrgico de los pacientes.

Tras ellos, numerosos autores han continuado investigando esta vía aportando nuevas medidas de manejo que se han ido incorporando para desarrollar los modernos protocolos de Fast-track existentes hoy en día, los cuales están implantados en numerosos hospitales de todo el mundo.

Estos protocolos, extendibles a todo tipo de cirugía abdominal, ha visto su expansión e implementación sobre todo en la cirugía colorectal donde ha supuesto un antes y después a nivel de resultados como demuestran los numerosos estudios científicos existentes hasta la fecha. Aunque como todo en medicina, la rehabilitación multimodal también tiene sus detractores.

1.3.2. DEFINICIÓN

Podemos definir la rehabilitación multimodal como el conjunto de actuaciones perioperatorias encaminadas a acelerar la recuperación de los pacientes sometidos a cirugía (convencional o laparoscópica), disminuir la morbilidad de los cuidados tradicionales y reducir la estancia hospitalaria, lo que conlleva asociado un menor coste sanitario¹⁸².

Los pilares básicos que definen estos protocolos ERAS son el manejo efectivo y dinámico del dolor, una reducción de los mecanismos fisiopatológicos que se ponen en marcha frente a la agresión quirúrgica, una movilización precoz del paciente y una pronta instauración de la ingesta oral. Es fundamental igualmente realizar una correcta información preoperatoria al paciente para que comprenda las medidas y plazos que se van a seguir tras la cirugía para que se encuentre preparado para afrontarlas¹⁸³.

Para llevar a cabo este proceso con éxito es necesario una implicación total tanto del paciente como de todo el personal sanitario que va a tratarlo durante su ingreso hospitalario, desde auxiliares y enfermeros, hasta cirujanos y anestesiistas.

1.3.3. MEDIDAS PREOPERATORIAS

- **Información**

La información preoperatoria al paciente resulta fundamental en cualquier tipo de cirugía pero más aún en pacientes que van a ser incluidos dentro de un protocolo ERAS. El paciente debe saber en todo momento que pasos se van seguir con él, desde el momento que entra por la consulta hasta el momento que es dado de alta del hospital. Una correcta información disminuye el grado de estrés en el paciente, reduce las necesidades de analgesia y favorece una más pronta recuperación. El paciente debe saber que la idea de estos protocolos no es “irse de alta antes”, sino conseguir por medios de diferentes medidas perioperatorias una pronta recuperación que reduzca el riesgo de aparición de complicaciones, lo que finalmente sí se traduce en un alta precoz. Para ello las unidades de cirugía con protocolos ERAS suelen hacer entrega de folletos explicativos a los pacientes habitualmente en la consulta, los cuales han demostrado mejorar los resultados finales. En nuestro hospital se hace entrega de un folleto que explica en que consiste el protocolo ERAS y otro con la dieta sin residuos que deben seguir hasta el día de la intervención.

Resulta también muy importante informar al paciente de la posibilidad de requerir un estoma transitorio o definitivo, realizando un marcaje del mismo y una

educación en su manejo para que el paciente entienda esa posibilidad y la afronte “antes de verse con el estoma hecho”. Esta información debe ser remarcada con especial importancia en los pacientes que van a ser intervenidos de recto por la mayor probabilidad de requerir un estoma. Toda unidad de cirugía colorrectal con protocolo ERAS debe tener un personal de enfermería especializado encargado de esa información y educación en el manejo del estoma.

Así mismo todo paciente debe firmar un consentimiento específico cuando es introducido en un protocolo ERAS

- **Valoración preoperatoria e identificación de riesgos**

Esta valoración preoperatoria debe ser llevada a cabo tanto por el cirujano como por el anestesista intentando identificar comorbilidades que puedan ser optimizadas previas a la intervención, y la existencia de hábitos tóxicos como el alcohol o el tabaco que deban ser suspendidos por suponer un riesgo para la intervención.

En el caso concreto de pacientes con cáncer de recto la valoración preoperatoria debe ser idéntica a la del cáncer de colon aunque teniendo en cuenta la posibilidad de mayor sangrado, mayor tiempo operatorio y la probabilidad de haber recibido terapia neoadyuvante con radiación pélvica y quimioterapia¹⁸⁴.

Es en esta valoración preoperatoria en la que se debe identificar los pacientes que no cumplen con los criterios de inclusión para ser introducidos en un protocolo ERAS y que por tanto deben ser excluidos. Los criterios de inclusión y exclusión son los siguientes:

- Criterios de Inclusión:
 - Cirugía electiva.
 - ASA I-II-III.
 - Edad comprendida entre 18-80 años.

- Voluntad de participar en ERAS.
 - Buen estado nutricional.
- Criterios de Exclusión:
- Cirugía de urgencias, absceso o perforación.
 - ASA IV.
 - Edad menor de 18 o mayor de 80 años.
 - Negativa a participar en ERAS.
 - Enf. Crohn o desnutrición.
 - Síndrome adherencial conocido.

- **Ayuno**

La restricción de comida y fluidos orales antes de la intervención busca disminuir el contenido gástrico y la acidez en el estómago, con el objetivo de reducir el riesgo de broncoaspiración del contenido gástrico durante el acto anestésico y sus consiguientes complicaciones respiratorias.

La práctica clásica conocida como el “nada por boca” desde la medianoche (Nil by mouth) fue durante muchas décadas la norma. Era fácil de administrar y de indicar, y resultaba muy cómoda para el personal médico y de enfermería. Sin embargo, desde los años 90 numerosos estudios han ido demostrando que la ayuna prolongada resulta excesiva para la prevención de la broncoaspiración e incluso no beneficia al paciente por producir deshidratación e hipoglucemia.

Las recomendaciones actuales respecto al ayuno preoperatorio vienen reflejadas en las guías clínicas elaboradas por la Asociación de Anestesiología de América (ASA)¹⁸⁵ y son las siguientes:

- Alimentos Sólidos: Deben pasar al menos 8 horas en el caso de pacientes que hayan ingerido alimentos fritos, grasos o carnes; y 6 horas en el caso de haber ingerido comidas ligeras o leche.

- Líquidos o fármacos: Deben haber pasado al menos 2 horas desde la ingesta hasta al acto anestésico. Esto incluye líquidos claros no alcohólicos y zumos sin pulpa. En una revisión de la Cochrane de 2003 se concluía que no existe evidencia de que la administración de líquidos 2 horas antes de la cirugía aumente el riesgo de broncoaspiración, regurgitación o morbilidad asociada respecto a la estrategia estándar del “nada por boca” desde la medianoche. Este mismo estudio también arrojaba un resultado inesperado que desmontaba antiguas creencias, como es que los pacientes a los que se les permitía la ingesta de líquidos hasta momentos antes de la intervención tenían un menor volumen gástrico durante el acto anestésico¹⁸⁶.

- Bebidas ricas en Carbohidratos: Son varios los estudios y protocolos que recomiendan su administración hasta dos horas antes a la intervención. En una revisión de la Cochrane publicada en el año 2014, se halló que la ingesta de bebidas ricas en carbohidratos provocaba una reducción leve de la estancia hospitalaria sin empeorar el riesgo de complicaciones respecto a la ayuna estándar clásica o un placebo. La razón parece ser que estas bebidas consiguen minimizar el síndrome catabólico que se produce durante el estrés quirúrgico, entre ellas un aumento de la resistencia a la insulina, consiguiendo una más pronta recuperación¹⁸⁷.

- **Preparación intestinal**

Tradicionalmente los pacientes que iban a ser intervenidos de patología colorrectal recibían una preparación colónica con el objeto de disminuir la cantidad de heces en el intestino y facilitar así las anastomosis intestinales minimizando el riesgo de

complicaciones postoperatorias, sobre todo la dehiscencia anastomótica. Sin embargo numerosos estudios en contra como las revisiones sistemáticas realizadas por Slim et al¹⁸⁸ en 2009 y Guenaga et al¹⁸⁹ para la Cochrane en el mismo año demostraron que no existen diferencias significativas en la aparición de complicaciones entre grupos tratados con o sin preparación colónica. Incluso otros estudios van más allá y hablan de una sobrecarga hídrica y alteraciones de la flora bacteriana saprófita de estos pacientes lo que llevaría a un aumento del riesgo de complicaciones.

Con estos resultados, cada vez son más los cirujanos que abogan por no realizar preparaciones intestinales, situación que se ha incorporado a los protocolos ERAS como uno de los puntos importantes en las medidas preoperatorias¹⁹⁰.

En el caso de la cirugía rectal existen menos datos concluyentes aunque las guías de práctica clínica y los principales artículos de revisión abogan por no realizar preparación sistemática, solo en casos seleccionados en los que por ejemplo se va a realizar un estoma^{191,192}.

1.3.4. MEDIDAS INTRAOPERATORIAS

- **Uso de fármacos anestésicos (Prevención del dolor postoperatorio)**

Es uno de los pilares básicos de los protocolos ERAS de cualquier hospital, debido a que los avances y las nuevas tendencias aparecidas en el campo de la anestesia han demostrado mejoras sustanciales en el postoperatorio de los pacientes.

Ha resultado fundamental la introducción de sedantes volátiles de acción corta como el sevoflurano en la inducción anestésica, reservando los de acción larga usados hasta ahora para casos especiales. Importantes también han sido la introducción de relajantes musculares como el rocuronio y la monitorización de drogas sedantes como el propofol. Los beneficios con estas medidas son entre otras, una mas pronta recuperación del paciente, la necesidad de un menor tiempo de monitorización postoperatoria y la

reducción de las náuseas y vómitos postoperatorios. El uso de gases inhalatorios de acción corta, la decisión de no usar el óxido nítrico y la administración de oxígeno a altas concentraciones durante la cirugía también ayudan a la prevención de las náuseas y vómitos. En un estudio publicado por García-Botello et al¹⁹³ en 2006 la administración de oxígeno a altas concentraciones parece además mejorar la hipoperfusión que presentan las anastomosis intestinales en el postoperatorio lo que reduciría el riesgo de dehiscencia.

El adecuado control del dolor desde el mismo quirófano también ha supuesto un importante cambio en el manejo de estos pacientes, sobre todo para conseguir una movilización precoz que es uno de los pilares básicos de estos protocolos. En este sentido han sido numerosas las publicaciones que han demostrado que la utilización de catéteres epidurales altos (D6-D8) con infusión de anestésicos locales durante 48 horas con o sin opiáceos asociados es mejor que la administración aislada de opiáceos porque consiguen un mejor control del dolor y una reducción del íleo postoperatorio^{194,195}. Según algunos autores incluso se consigue una disminución de la morbilidad postoperatoria aunque esto último requiere de más y mejores estudios¹⁹⁶.

- **Fluidoterapia (Prevención del íleo postoperatorio)**

El manejo de los fluidos durante la cirugía es actualmente uno de los grandes puntos de debate y en los que más se está investigando. De una filosofía clásica consistente en la administración libre de fluidos intravenosos como medida para contrarrestar las múltiples pérdidas producidas durante el acto quirúrgico, por tanto poniendo al paciente en una situación de sobrecarga hídrica, hemos pasado a una filosofía que es todo lo contrario basada en el mejor manejo anestésico y menores complicaciones mediante la restricción de fluidos.

El éxito del manejo de fluidos se basa en conseguir un equilibrio entre el exceso de líquidos y la disminución de la volemia^{197,198}. Artículos recientes han demostrado la importancia de monitorizar intraoperatoriamente y a tiempo real la volemia y el gasto cardíaco del paciente mediante una sonda doppler intraesofágica. Esta monitorización

permite al anestesiista conocer de primera mano qué cantidad de fluido necesita el paciente durante el acto quirúrgico lo que conlleva según las publicaciones a una disminución de las náuseas, a un inicio precoz de la alimentación oral, y a una reducción de la morbilidad y la estancia hospitalaria^{199,200}.

- **Regulación de la temperatura corporal**

Es conocido que la pérdida de calor corporal provocada por la exposición del paciente durante el quirúrgico puede ser causa de alteraciones cardíacas, empeorar el riesgo de infecciones de herida y provocar coagulopatía. De ahí la importancia de mantener una temperatura corporal adecuada que evite la aparición de estos efectos adversos.

La pérdida de calor es más frecuente en ancianos, cirugías con una duración mayor a 2 horas y pacientes con comorbilidades. Para reducir o minimizar la pérdida de calor se pueden utilizar mantas térmicas, aislantes y calentadores térmicos, además de otras medidas como el uso de calentadores en la infusión de fluidos intravenosos.

- **Laparoscopia**

Hoy en día no se discuten los beneficios que la laparoscopia ha demostrado respecto a la cirugía convencional sobre todo en términos de recuperación precoz, menor dolor postoperatorio y reducción de la estancia hospitalaria. Sin embargo, en el caso concreto de los protocolos ERAS esto no está tan claro y la evidencia a día de hoy es insuficiente, a pesar de que teóricamente sus beneficios aquí deberían ser aún mayores²⁰¹.

En una revisión sistemática publicada en 2008 por Kahn et al²⁰² solamente hallaron 3 ensayos clínicos y 7 series de casos que compararan la vía laparoscópica y la vía abierta dentro de un programa ERAS sin que encontraran diferencias entre ambos grupos. Ese mismo año Vlug et al²⁰³ en otra revisión sistemática que incluía dos ensayos

clínicos randomizados y tres ensayos clínicos sin randomizar concluyó que debido a la heterogeneidad y ausencia de datos no se podía saber que vía era más beneficiosa.

Con los años surgieron nuevos estudios que comenzaron a mostrar una leve inclinación a favor de la laparoscopia, como es el caso del ensayo clínico multicéntrico EnROL²⁰⁴ llevado a cabo en 12 hospitales ingleses con 204 pacientes. En dicho estudio publicado en 2014 se evaluaba como objetivo principal la fatiga física al mes de la intervención y como objetivos secundarios la estancia hospitalaria, la aparición de complicaciones y la función física. Los resultados mostraron sólo diferencias estadísticamente significativas a favor de la laparoscopia en la reducción de la estancia hospitalaria de 7 a 5 días. Ese mismo año se publicaban otros dos meta-análisis^{205,206} que encontraban también diferencias significativas en el grupo de la laparoscopia en la reducción de la estancia hospitalaria y también en la reducción de la morbilidad postoperatoria. Un dato interesante es que en uno de ellos, el realizado por Zhuang et al, los propios autores comentan que el protocolo ERAS utilizado en los 5 ensayos clínicos en los que se basa el meta-análisis no era adecuado o subóptimo por lo que los resultados positivos obtenidos parecen más los propios de la laparoscópica que los de un protocolo ERAS. Este mismo año se ha publicado otro meta-análisis²⁰⁷ que compara la laparoscopia y la vía abierta dentro y fuera de un programa ERAS. Los resultados han sido que en el caso de pacientes intervenidos por laparoscópica dentro y fuera de un programa ERAS no existían diferencias en la aparición de morbilidades pero sí en la reducción de la estancia hospitalaria a favor del grupo incluido en el programa. Cuando se comparaban la vía laparoscopia con la vía abierta dentro de un programa de ERAS se obtenía una reducción significativa de la morbilidad en el grupo de la laparoscopia. Con estos resultados los autores concluyeron que los buenos resultados obtenidos en el grupo combinado de laparoscopia y ERAS seguramente se debían más al efecto beneficioso de la laparoscópica que al efecto del programa, dejando abierta la necesidad de más estudios. Finalmente este mismo año se ha publicado otro meta-análisis²⁰⁸, hasta la fecha el que más pacientes ha reunido (714 pacientes de 7 ensayos clínicos aleatorizados), comparando ambas vías dentro de un protocolo de Fast-Track. El grupo intervenido por vía laparoscopia obtuvo una reducción significativa de la estancia hospitalaria y la aparición de complicaciones globales, mientras que no se encontraron

diferencias significativas en la mortalidad, en la aparición de complicaciones relacionadas directamente con la cirugía ni en la tasa de readmisión.

- **Incisión**

El uso de incisiones transversales disminuye el dolor postoperatorio y mejora la función respiratoria favoreciendo en definitiva una disminución de la estancia hospitalaria. Esto es especialmente útil en la laparoscopia a la hora de decidir qué tipo de incisión realizar para la extracción de la pieza quirúrgica.

- **Uso de sonda nasogástrica (SNG)**

Gracias a numerosos estudios publicados sabemos que el uso sistemático de una SNG tras cirugía abdominal no tiene ninguna influencia en la mejora de la función intestinal, la reducción de la estancia hospitalaria y en la prevención de dehiscencias anastomóticas, infecciones de herida, complicaciones respiratorias (atelectasias, neumonías, faringolaringitis) y discomfort abdominal (distensión, náusea y vómitos)²⁰⁹.

En una revisión de la Cochrane de 2010 respecto al uso de SNG en los pacientes intervenidos de cirugía abdominal se obtuvo como resultado que el “no uso” de SNG produce más pronta recuperación de la función intestinal, reintroducción precoz de la alimentación oral en las primeras 24 horas, reducción de la estancia hospitalaria, disminución de las complicaciones infecciosas y mejor control de la hiperglicemia²¹⁰.

En los protocolos ERAS actuales el uso de SNG queda restringido sólo para evacuar el aire que haya podido entrar en el estómago durante el acto ventilatorio previo a la intubación.

- **Uso de drenajes abdominales**

Aunque no existe suficiente evidencia científica para justificar su uso o no, la realidad es que el uso de drenajes intraabdominales no parece reducir el riesgo de

complicaciones, la mortalidad ni los efectos provocados por una dehiscencia anastomótica^{211,212}. En los protocolos ERAS se aconseja su uso de forma no sistemática sólo en pacientes seleccionados. Este no es el caso de la cirugía rectal pélvica en la que todavía se recomienda la colocación de drenajes perianastomóticos¹⁹¹.

1.3.5. MEDIDAS POSTOPERATORIAS

- **Prevención de náuseas y vómitos**

Además de las medidas reseñadas anteriormente que se deben tomar durante el acto anestésico para prevenir la aparición de náuseas y vómitos, en el postoperatorio inmediato se pueden utilizar fármacos antieméticos. Los más utilizados y con mejor respuesta son los antagonistas de la 5HT, el droperidol o la dexametasona.

- **Prevención del Íleo postoperatorio**

El íleo es la principal causa de aumento de la estancia hospitalaria y por tanto su prevención se considera uno de los objetivos más importantes en cualquier protocolo ERAS. Aunque su fisiopatología no es del todo conocida, sí que parecen estar implicados varios factores en su aparición como el desarrollo de mecanismos inhibitorios de la motilidad e inflamación local intestinal por la propia cirugía, el tipo de anestesia y opiáceos utilizados o la sobrecarga hídrica durante el manejo de los fluidos en la resucitación del paciente.

Del mismo modo que se desconoce el mecanismo de producción también ocurre lo mismo con las medidas para prevenirlo y tratarlo, aunque se sabe que medidas como la nutrición oral precoz, la movilización temprana, el uso de la laparoscopia y sobre todo el manejo de la fluidoterapia son útiles en la prevención del íleo postoperatorio²¹³.

- **Retirada de catéteres urinarios y resto de drenajes**

La retirada del catéter urinario debe realizarse tan pronto como sea posible para evitar el riesgo de infecciones del tracto urinario. En los protocolos ERAS habitualmente el catéter se retira el mismo día de la intervención salvo casos especiales como la cirugía rectal en los que pueden mantenerse algunos días más y si se retiran precozmente tener claro la reinserción prematura ante sospecha de posible lesión neurológica vesical¹⁹¹.

La retirada de drenajes abdominales se realiza entre los 3 y 5 días tras la intervención.

- **Movilización precoz**

Otro de los puntos fuertes en los protocolos ERAS es la movilización precoz del paciente porque reduce el riesgo de complicaciones respiratorias como la neumonía y el riesgo de trombosis venosa. En los pacientes con amputaciones perineales en los que se hayan realizado colgajos musculocutáneos puede ser necesario postponer la movilización unos días.

- **Control del dolor**

Un correcto y adecuado control del dolor postoperatorio es fundamental en cualquier paciente incluido en un protocolo ERAS. En este sentido el uso de la laparoscopia con incisiones mínimas, el uso de catéteres epidurales, las bombas de infusión de analgesia controladas por el paciente y la analgesia oral evitando opiáceos parece mejorar el control del dolor.

- **Alimentación**

Una de las más importantes y novedosas aportaciones de los protocolos de ERAS ha sido la introducción precoz de la alimentación oral, comenzando la

administración de líquidos tan solo unas horas después de la finalización de la cirugía. Esta precocidad en el inicio de la alimentación resulta beneficiosa dado que reduce el riesgo de complicaciones (infecciones, íleo) y la estancia hospitalaria.

1.3.6. PROTOCOLO DE REHABILITACIÓN MULTIMODAL TIPO

A continuación se expone el protocolo de rehabilitación multimodal que utilizamos en nuestro servicio en los pacientes intervenidos de forma programada de cáncer colorrectal.

Consultas externas

- 1.- Se informa al paciente de su patología y la operación que requiere.
- 2.- Se le da Consentimiento Informado para su lectura y firma. Se ingresa en Lista de Espera Quirúrgica.
- 3.- Se le facilita protocolo de Fast Track para su lectura y comprensión previo a la cirugía, incluyendo dieta sin residuos y Probióticos/Simbióticos que debe seguir 3 semanas antes de la intervención (desde ese mismo día en caso de patología neoplásica).
- 4.- Caso de precisar estoma (temporal o definitivo) se remitirá a Consulta de Estomaterapia para recibir educación estomal preoperatoria

Fecha de intervención (secretaría)

- 1.- El paciente es avisado telefónicamente del día de la intervención, momento en el que se comprobará si ha seguido las recomendaciones o no, en cuyo caso se le comunicará al Facultativo responsable quien determinará actitud a seguir

Día previo a la intervención (planta de cirugía)

- 1.- Caso de no haber sido valorado previamente por Anestesia, el paciente acudirá el día antes de la intervención para obtener el visto bueno anestésico correspondiente.
- 2.- En el supuesto de precisar estoma, el paciente será visto en la Consulta de Estomaterapia para el marcaje del lugar idóneo para la realización del mismo.
- 3.- No se realizará de manera sistemática preparación mecánica del colon, salvo criterio facultativo.
- 4.- Se administrará enema de limpieza de 200 ml. esa noche y a la mañana siguiente.
- 5.- Se extraerá muestra para sangre en previsión (3 unidades).
- 6.- Se comprobará la Hoja de Pre-Anestesia por si existen indicaciones de última hora, tales como actualización de pruebas del preoperatorio u otras.
- 7.- Se administrará Heparina de bajo peso molecular para profilaxis antitrombótica a las 21:00, habitualmente Bemiparina (Hibor[®]) 3.500 unids. ó Enoxaparina (Clexane[®]) 40 mgr. sc. siguiendo los protocolos de tromboprofilaxis del hospital. Se mantendrá 21 días.
- 8.- Se administrará la medicación habitual del paciente, a excepción de antiagregantes y anticoagulantes, que deben ser suspendidos con anterioridad, y la pre-medicación anestésica.
- 9.- El paciente debe mantener una movilización activa en todo momento.
- 10.- Se facilitará dieta sin residuos, bebidas ricas en hidratos de carbono y probióticos hasta las 24 horas.
- 11.- Rasurado abdominal completo. Rasurado perineal a criterio facultativo.

Día de la intervención (quirófano)

- 1.- Colocación preoperatoria de medias de compresión neumáticas en ambos mm.ii.

2.- Preparación del campo quirúrgico con Clorhexidina (salvo alergia) y profilaxis antibiótica con Amoxicilina-Clavulánico 2 gr. En caso de alergia, se administrará Metronidazol 500 mgr. + Gentamicina 80 mgr.

3.- Se retirará la SNG al finalizar la intervención y se infiltrarán las heridas con Bupivacaína (Svedocain®).

Día de la intervención (planta de cirugía)

1.- Iniciar la ingesta en la cena con agua gelificada, bebidas ricas en hidratos de carbono y nutricionales.

2.- Incorporar cabecero de la cama y estimular la movilización. Facilitar inspirómetro.

Cuidados postoperatorios (planta de cirugía)

1.- Se reducirá a la mitad la fluidoterapia en el primer d.p.o., para retirar al día siguiente.

2.- Se retirará la sonda vesical al primer d.p.o. (la SNG si subiera con ella de quirófano) y el drenaje al 2º d.p.o.

3.- Se facilitará la medicación según prescripción médica y se levantará al menos 6 horas al sillón.

4.- Se facilitarán bebidas nutricionales y ricas en hidratos de carbono, así como dieta progresiva.

1.3.7. REHABILITACIÓN MULTIMODAL FRENTE A MANEJO CLÁSICO. RESULTADOS Y EVIDENCIA CIENTÍFICA

La introducción de los programas ERAS han supuesto un tremendo cambio en la mentalidad tradicional del cirujano, habituado a seguir una serie de rutinas más o menos fundamentadas en el manejo postoperatorio del enfermo²¹⁴. Tan importantes han sido algunos cambios que incluso aún con el apoyo de toda la evidencia científica algunos autores siguen cuestionando los beneficios de los protocolos ERAS.

La evidencia es muy clara en este sentido. A día de hoy existen numerosos estudios, ensayos clínicos y meta-análisis que demuestran que estos programas de rehabilitación multimodal mejoran los resultados postoperatorios respecto a los cuidados tradicionales. Y no lo hacen sólo en términos de reducción de la estancia hospitalaria y más pronta recuperación del paciente como podía suponerse al inicio de su implantación^{181-183,215,216}, sino mejorando la morbilidad postoperatoria²¹⁷⁻²²⁷ y consiguiendo una reducción global de los costes hospitalarios²²⁸⁻²³¹.

En 2006 Wind et al²¹⁶ publica quizás la primera revisión sistemática en cirugía colorrectal comparando el manejo clásico y un programa ERAS. Identificaron 6 artículos (3 ensayos clínicos randomizados y otros 3 controlados no randomizados) con 512 pacientes incluidos, y los resultados que obtuvieron fueron que en el grupo sometido a al programa ERAS se reducía la estancia hospitalaria 1,5 días de media y la morbilidad (Riesgo relativo: 0,54), sin verse aumentada la tasa de reingresos ni la tasa de mortalidad frente al grupo de manejo clásico. Este artículo supuso un apoyo muy importante para estos programas, no sólo por los beneficios obtenidos sino también por la ausencia efectos negativos como la tasa de reingreso y la mortalidad que suponían la principal crítica para los cirujanos que defendían el manejo clásico.

Tras el artículo de Wind surgieron numerosas publicaciones refrendando estos resultados e incluso añadiendo nuevos beneficios a favor de los programas ERAS. En 2009 Eskiziouglu et al²¹⁷ publican un meta-análisis sobre sólo 4 ensayos clínicos pero que arrojaba similares resultados al publicado por Wind. Ese mismo año se publican

otros 2 meta-análisis, el realizado por Gouvas et al²¹⁸ que incluía 11 estudios (entre ensayos clínicos randomizados y ensayos clínicos controlados), y el realizado por Walter et al²²⁶ con 4 artículos, ambos con resultados también favorables. Posteriormente en el año 2010 Varadhan et al²²⁵ y en el 2011 Rawlison et al²²³ publican otro meta-análisis y otra revisión sistemática respectivamente pero esta vez teniendo en cuenta los resultados de 2 nuevos ensayos clínicos finalizados recientemente. De estos artículos se desprende la misma conclusión que de los artículos previos, el beneficio del ERAS sobre el manejo clásico. Ese año 2011 es especialmente importante porque se publica una revisión Cochrane²²⁴ tratando el tema. En dicha revisión se concluye que los programas ERAS reducen el riesgo de complicaciones (RR: 0,5) y la estancia hospitalaria hasta en 2,94 días de media sin modificar la tasa de reingreso ni la mortalidad (tablas 9 y 10). Un dato importante que aporta este estudio y que no había sido estudiado previamente es que la reducción de la morbilidad no se debía a una reducción en las complicaciones mayores, sino a una reducción de las complicaciones menores (neumonía, infección de herida u orina, y trombosis). En la misma línea fueron los resultados obtenidos en los meta-análisis publicados en 2012 y 2013 por Liang et al²²⁰ y Zhuang et al²²⁷.

Los dos estudios con mayor evidencia científica hasta la fecha por el número y la calidad de los estudios que incluye son los publicados por Nicholson et al en el 2013 y Greco et al en el 2015. El estudio de Nicholson²²² incluye 38 ensayos clínicos con 5099 participantes y los resultados hablan de una reducción de la estancia hospitalaria de 1,14 días de media y una reducción global de las complicaciones (RR 0,71 IC 0,6 - 0,86) sin encontrar diferencias significativas en la reducción de la mortalidad (RR 0,69 IC 0,34 - 1,39), complicaciones mayores (RR 0,95 IC 0,69 - 1,31) o reingreso (RR 0,96 IC 0,59 - 1,58). Finalmente, el estudio publicado por Greco²¹⁹, el más reciente hasta la fecha, incluye 16 artículos con un total de 2376 pacientes y muestra resultados también similares: reducción de la morbilidad global (RR 0,60 IC 0,46 - 0,76), sobre todo con respecto a complicaciones no operatorias (RR 0,40 IC 0,27 - 0,61); y una reducción de la estancia hospitalaria de 2,28 días de media sin aumentar la tasa de reingreso ni la mortalidad.

Primary analyses ERAS versus conventional for colorectal surgery						
Patient or population: patients with colorectal surgery						
Settings: Primary analyses ERAS versus conventional						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Control	Primary analyses ERAS versus conventional				
Mortality outpatient follow up Follow-up: 30 days	Study population		RR 0.53 (0.12 to 2.38)	237 (4 studies)	⊕⊕⊕⊕ high	
	25 per 1000	13 per 1000 (3 to 60)				
	Medium risk population					
Complications clinical scoring Follow-up: 30 days	Study population		RR 0.5 (0.35 to 0.72)	577 (4 studies)	⊕○○○ very low ^{1,2,3}	
	233 per 1000	116 per 1000 (82 to 168)				
	Medium risk population					
	Study population					
	257 per 1000	129 per 1000 (90 to 185)				
	Medium risk population					

Primary analyses ERAS versus conventional for colorectal surgery						
Patient or population: patients with colorectal surgery						
Settings: Primary analyses ERAS versus conventional						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Control	Primary analyses ERAS versus conventional				
Mortality outpatient follow up Follow-up: 30 days	Study population		RR 0.53 (0.12 to 2.38)	237 (4 studies)	⊕⊕⊕⊕ high	
	25 per 1000	13 per 1000 (3 to 60)				
	Medium risk population					
Complications clinical scoring Follow-up: 30 days	Study population		RR 0.5 (0.35 to 0.72)	577 (4 studies)	⊕○○○ very low ^{1,2,3}	
	233 per 1000	116 per 1000 (82 to 168)				
	Medium risk population					
	Study population					
	257 per 1000	129 per 1000 (90 to 185)				
	Medium risk population					

Tablas 9 y 10. Resultados principales de la Revisión Cochrane²²⁴ comparando ERAS frente a manejo clásico en cirugía colorrectal; 2011.

Los dos estudios con mayor evidencia científica hasta la fecha por el número y la calidad de los estudios que incluye son los publicados por Nicholson et al en el 2013 y Greco et al en el 2015. El estudio de Nicholson²²² incluye 38 ensayos clínicos con 5099 participantes y los resultados hablan de una reducción de la estancia hospitalaria de 1,14 días de media y una reducción global de las complicaciones (RR 0,71 IC 0,6 - 0,86) sin encontrar diferencias significativas en la reducción de la mortalidad (RR 0,69 IC 0,34 - 1,39), complicaciones mayores (RR 0,95 IC 0,69 - 1,31) o reingreso (RR 0,96 0,59 - 1,58). Finalmente, el estudio publicado por Greco²¹⁹, el más reciente hasta la fecha, incluye 16 artículos con un total de 2376 pacientes y muestra resultados también similares: reducción de la morbilidad global (RR 0,60 IC 0,46 - 0,76), sobre todo con respecto a complicaciones no operatorias (RR 0,40 IC 0,27 - 0,61); y una reducción de la estancia hospitalaria de 2,28 días de media sin aumentar la tasa de reingreso ni la mortalidad.

Otro de los puntos fuertes de los programas ERAS y de gran importancia sobre todo con la situación económica actual son los costes hospitalarios. La teoría dice que la reducción de la morbilidad y la estancia hospitalaria obtenida estos programas debería conllevar un menor coste hospitalario. En la práctica los resultados de los estudios existentes hasta la fecha parecen confirmar esta teoría, pero los estudios son escasos y de baja calidad metodológica, por lo que este punto está aún por confirmarse^{229,230}. Quizás el estudio con mayor valor hasta la fecha sea el publicado por Lemanu et al²²⁸ en 2013 en el que a pesar de no obtener resultados estadísticamente significativos obtuvieron una reducción del coste hospitalario de entre 153 y 6537 dólares por paciente.

La utilización de programas de rehabilitación multimodal ERAS está cada vez más extendida a nivel mundial. En numerosos centros de cirugía colorrectal e incluso en algunos países como el británico se considera a día de hoy el Gold Standard de tratamiento en cirugía electiva colorrectal.

Sin embargo también existen críticos y detractores. Los estudios han demostrado que el éxito de estos programas se relaciona directamente con la adherencia de todos los componentes del protocolo, y eso incluye de una manera fundamental al propio

paciente. Los pacientes ancianos en general suelen ser pacientes con comorbilidades, mayor fragilidad y necesidades de cuidados sociales especiales. Por estas razones algunos autores discuten si los programas de rehabilitación multimodal son aplicables y beneficiosos a este grupo. Al tratarse de un grupo de la población limitado resulta imposible realizar un análisis de subgrupos sobre los estudios ya concluidos, lo que hace necesarios nuevos estudios cuyos pacientes incluidos sean sólo pacientes ancianos. En este sentido hay publicados hasta la fecha sólo 3 estudios, 2 ensayos clínicos^{232,233} y una revisión sistemática²³⁴, que tengan suficiente evidencia científica para extraer conclusiones. El ensayo clínico de Wang et al²³² publicado en 2012 incluyó a 78 pacientes con una edad superior a 65 años. Los autores concluyeron que los pacientes ancianos sometidos a un programa ERAS se beneficiaban de un menor tiempo de recuperación de la función intestinal (31 frente a 38 horas, $P = 0.001$), del primer movimiento intestinal (55 frente a 64 horas, $P = 0.009$) y del inicio de una dieta líquida (12 frente a 47 horas, $P = 0.000$). También obtuvieron una reducción de la estancia hospitalaria de 2,5 días de media (5,5 frente a 7, $P = 0.0001$) y una disminución de complicaciones postoperatorias (5.0% vs 21.1%, $P = 0.045$). El ensayo clínico de Jia et al²³³ publicado dos años más tarde incluía pacientes mayores de 70 años. Consiguieron recoger 240 pacientes obteniendo similares resultados en la recuperación de la movilidad intestinal, la reducción de la estancia hospitalaria y la aparición de morbilidades; a lo que hay que añadir una reducción en la aparición de delirium también estadísticamente significativa (3.4 % frente a 12.9 %; $p = 0.008$). La revisión sistemática publicada ese mismo año por Bagnall et al²³⁴ analizó hasta 16 artículos, de los cuales sólo 5 fueron considerados de buena calidad (incluyendo los dos ensayos clínicos anteriores) y el resto consistían en estudios de cohortes y series de casos de moderada o baja calidad. En dicha revisión los autores concluyen que los programas de rehabilitación multimodal pueden ser aplicados con seguridad en pacientes ancianos, aunque la falta de estudios comparativos entre pacientes ancianos y pacientes jóvenes impide saber si existen diferencias entre ambos.



1.4. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.



1.4.1. SITUACIÓN ACTUAL

La cirugía del cáncer de recto es una intervención en general más compleja que la que se realiza sobre el colon, debido fundamentalmente a sus especiales características anatómicas y a la necesidad de trabajar en un espacio más reducido, lo que le confiere un mayor riesgo de desarrollar complicaciones postoperatorias. A pesar de los avances de la última década en técnicas quirúrgicas y mejoras tecnológicas la incidencia de complicaciones sigue siendo significativa. Las cifras en cirugía rectal siguen reflejando una tasa de morbilidad mayor entre el 20% y el 45%, una mortalidad a 30 días entre el 2% y el 9%, una tasa de infección incisional superficial y profunda del 7% (hasta el 15% en las AAP) y una tasa de infección órgano-espacio y absceso intra-abdominal entre el 5 y el 10% de los casos. De entre todas estas complicaciones postoperatorias, la más temidas para los cirujanos es sin lugar a dudas la complicación infecciosa pélvica, sobre todo la producida por una dehiscencia de anastomosis (DA).

La incidencia real de DA tras cirugía rectal es muy difícil de calcular dada la gran variedad de definiciones que se utilizan, aunque se estima en torno al 2 y el 19%, una cifra bastante más alta que en el resto de cirugías colorrectales a otros niveles (2-7% colocolónica, 1-3% ileocolónica). Su presentación clínica es muy variada. Puede ir desde una forma leve con fiebre baja, íleo postoperatorio y otros síntomas inespecíficos correspondientes a pequeñas fugas anastomóticas; hasta formas graves producidas por fugas mayores con aparición de fístulas intestinales y cuadros de sepsis. Rara vez produce síntomas antes del 5º día postoperatorio, lo que provoca que hasta casi en la mitad de los casos la dehiscencia se produzca con posterioridad a que el paciente haya sido dado de alta, estando ya en su domicilio. La DA tiene una serie de consecuencias muy importantes a corto y medio-largo plazo. A corto plazo supone un incremento directo de la mortalidad postoperatoria (18,5% frente a 2,5% en pacientes sin dehiscencia), una prolongación de la estancia hospitalaria (28 días frente a 10 días) y un importante incremento de los costes hospitalarios¹⁷⁰; mientras que a largo plazo su aparición aumenta de la tasa de recurrencia local (OR: 1,6), empeora la supervivencia global y la supervivencia específica por cáncer, y afecta de forma importante a la

calidad de vida de los pacientes, en ocasiones por la necesidad de realización de estomas. Pero además, tanto la dehiscencia como la infección de órgano-espacio (sobre todo a nivel pélvico en el caso de las AAP), pueden evolucionar a un cuadro séptico cuya gravedad y repercusión dependerá de la precocidad en su manejo. El tiempo en estos casos resulta fundamental. Se sabe que la severidad del cuadro séptico y sus consecuencias está directamente relacionada con el tiempo de retraso entre la aparición de la complicación y el inicio del tratamiento^{235,236}. Así, por cada hora de retraso en el inicio en la administración del antibiótico se reduce la supervivencia en un 7,6%²³⁷. Igualmente el retraso en la reintervención, se calcula que aproximadamente suele ser de 2,5 días de media (4 días en fines de semana) desde el inicio de los primeros síntomas, se asocia con un aumento de la mortalidad de entre el 24 y el 39%²³⁸.

La morbilidad a corto plazo, la mortalidad y también las posibles consecuencias a largo plazo podrían minimizarse si la causa que provoca el cuadro séptico se diagnosticara y tratara en una fase precoz. Pero por desgracia esta no es la realidad y el retraso en el diagnóstico sigue siendo lo habitual, debido principalmente a dos razones: la ausencia de consenso sobre las pruebas diagnósticas a realizar con variedad de protocolos entre instituciones, y sobre todo la ausencia de una prueba diagnóstica que pueda ser considerada el Gold Standard en la “detección precoz” de estas complicaciones. En este sentido son numerosos los métodos diagnósticos que han aparecido a lo largo de las últimas décadas en la búsqueda de la prueba de detección precoz ideal. Dichos métodos o medios diagnósticos podemos clasificarlos en: medios clínicos, como la identificación de factores de riesgo perioperatorios, la elaboración de Scores, la capacidad de sospecha del cirujano o el tacto rectal; los medios intraoperatorios, que engloban el test aéreo, la endoscopia, el doppler y la angiografía fluorescente; los medios radiológicos, como el TAC o el enema opaco; y por último y más reciente la detección de biomarcadores en el líquido de drenaje y en sangre, con resultados prometedores²³⁹.

La identificación de factores de riesgo perioperatorios busca identificar a aquellos pacientes con mayor probabilidad de presentar una complicación infecciosa tras la cirugía y lleva siendo estudiada desde hace décadas. La edad avanzada, el sexo

masculino, la obesidad, el tabaco, la desnutrición, historia de radiación previa, la distancia de la anastomosis al margen anal menor a 5 cm., la isquemia de la anastomosis y la ausencia de tensión de la misma son algunos de esos factores que ya fueron comentados ampliamente en un capítulo anterior^{171,240,241}. La identificación de dichos factores de riesgo ha permitido la creación de Scores clínicos que tratan de predecir con mayor o menor éxito la morbilidad y mortalidad esperable en los pacientes intervenidos de colon y recto²⁴¹⁻²⁵². La diversidad de Scores existentes y la variedad de objetivos que buscan es bastante amplia. Hay algunos que analizan variables preoperatorias e intraoperatorias^{243,246,247,250-252}, mientras otros sólo preoperatorias^{242,245,249} o postoperatorias²⁴⁴. Los hay que analizan “sólo” 11 variables²⁴³ mientras otros incluyen hasta 37²⁴². Algunos se usan para predecir el riesgo de mortalidad^{242,245,252} mientras otros tratan de predecir el riesgo de dehiscencia^{243,244,246,248} o el riesgo de sepsis²⁵⁰. Los hay útiles para todo tipo de cirugías mientras otros son muy específicos y sólo sirven para determinadas cirugías como es el caso de la cirugía rectal por vía laparoscópica²⁴⁶. Hay uno que ha sido usado previamente con éxito en otras situaciones distintas como es el pronóstico de supervivencia en otros tipos de cánceres²⁴⁷; e incluso algunos que no han conseguido demostrar utilidad alguna como Score²⁴⁹.

De todos los Scores existentes el de la Clínica Cleveland²⁴⁵ y el C-POSSUM²⁵² son los más aceptados internacionalmente para el cálculo de la mortalidad tras cirugía colorrectal. Ambos se basan en el uso de variables a los que se asigna una puntuación en función de una escala predeterminada. La suma de esos puntos da una cifra que determina el riesgo de fallecimiento tras la intervención. La diferencia más importante entre ambos Scores quizás radica en que el Score de la Clínica Cleveland usa sólo variables preoperatorias lo que permite conocer el riesgo de mortalidad de un paciente previo a la intervención (tabla 10), mientras que el C-POSSUM sólo permite calcular la mortalidad una vez conocidas algunas variables intraoperatorias (tabla 11). Sus resultados en las respectivas curvas ROC las acredita como otra herramienta más en manos del cirujano, pero no como una prueba diagnóstica per se.

The Cleveland Clinic Colorectal Cancer Model				
The Cleveland Clinic Foundation CRC Score		Conversion Table		
Risk Factor	Points	CCF-CRC Score	Predicted Mortality (%)	
Age group (yr)		0	0.2	
<65	0	0.1-0.4	0.2-0.3	
65-74	1.1	0.5-0.8	0.3-0.4	
75-84	1.4	0.9-1.2	0.4-0.6	
85+	2	1.3-1.6	0.6-0.8	
ASA grade		1.7-2	0.9-1.2	
I	0	2.1-2.4	1.4-1.8	
II	0.9	2.5-2.8	2-2.7	
III	1.5	2.9-3.2	3-4	
IV-V	1.9	3.3-3.6	4.4-5.8	
TNM stage		3.7-4	6.4-8.4	
I, II, or III	0	4.1-4.4	9.2-12.1	
IV	1	4.5-4.8	13.2-17	
Mode of presentation		4.9-5.2	18.5-23.4	
Nonurgent	0	5.3-5.6	25.2-31.3	
Urgent	0.7	5.7-6	33.5-40.5	
Cancer resection		6.1-6.4	42.9-50.3	
Resection	0	6.5-6.8	52.8-60.2	
No resection	1.5	6.9-7.2	62.6-69.3	
Hematocrit level		7.3-7.6	71.4-77.1	
<31	0.6	7.7-8	78.8-83.4	
31-36	0.5			
36+	0			
Total CCF-CRC score				

Tabla 10. Variables del SCORE de la Cleveland para el cálculo de la mortalidad postoperatoria tras cirugía colorrectal. Extraído de Fazio et al²⁴⁵, 2004.

	Score				
	1	2	3	4	8
Physiological Score					
Age group (years)	≤ 60		61-70	71-80	≥ 81
Cardiac failure	None or mild	Moderate	Severe		
Systolic blood pressure (mmHg)	100-170	> 170 or 90-99	< 90		
Pulse (beats/min)	40-100	101-120	> 120 or < 40		
Urea (mmol/l)	≤ 10	10.1-15.0	> 15.0		
Haemoglobin (g/dl)	13-16	10-12.9 or 16.1-18	< 10 or > 18		
Operative Severity Score					
Operative severity	Minor		Intermediate	Major	Complex major
Peritoneal soiling	None or serous fluid	Local pus	Free pus or faeces		
Operative urgency	Elective		Urgent		Emergency
Cancer staging	No cancer or Dukes' A-B	Dukes' C	Dukes' 'D'		

Tabla 11. Variables del Score C-POSSUM para el cálculo de la mortalidad postoperatoria tras cirugía colorrectal. Extraído de Tekkis et al²⁵², 2004.

Otros SCOREs menos utilizados son el Colon Leakage Score (CLS) y el SCORE del Colegio Americano de Cirujanos. El CLS²⁴³, tal y como su nombre indica, sirve para calcular el riesgo de dehiscencia anastomótica tras cirugía colorrectal. Usa “solamente” 11 variables, entre preoperatorias e intraoperatorias, y con un máximo posible de 43 puntos puede servir de ayuda al cirujano entre otras cosas para decidir si el riesgo de dehiscencia en un paciente es inadmisibles y debe plantearse realizar un estoma. Para los autores ese momento ocurre con una puntuación de 11 lo que se traduce en un riesgo de

dehiscencia del 3%. El SCORE del Colegio Americano de cirujanos²⁴² es una mezcla de varios Scores como son el de la Clínica Cleveland y el C-POSSUM comentados anteriormente, y el de la Asociación Francesa de Cirugía, entre otros. Usa hasta 37 variables, entre preoperatorias e intraoperatorias, para calcular la morbilidad y mortalidad postoperatoria, lo que la hace especialmente compleja. El problema general de todos estos SCOREs como herramienta de diagnóstico es el mismo. Son complejos, usan numerosas variables, son difíciles de interpretar y sólo sirven para el cálculo del riesgo, no para la detección precoz de una complicación infecciosa.

Durante años la experiencia del cirujano ha sido considerada determinante en la detección de complicaciones anastomóticas. Hoy en día sin embargo esa capacidad de del cirujano para sospechar una DA resulta insuficiente y requiere de la ayuda de métodos diagnósticos, como han demostrado diferentes artículos. En el año 2009 Karliczek et al²⁵³ publicó un estudio prospectivo en el que evaluaba la capacidad de los cirujanos para detectar una DA en base al riesgo de DA que los propios cirujanos calculaban inmediatamente al finalizar la intervención. Los valores obtenidos no fueron muy buenos, con una sensibilidad y una especificidad del 62% y el 52% respectivamente. Nersbaken et al²⁵⁴ unos años antes había evaluado la capacidad del cirujano para detectar una DA confirmada posteriormente por pruebas de imagen. Obtuvo una sensibilidad y especificidad del 50% y el 91% respectivamente. En otro artículo del mismo año Tang et al²⁵⁵ había estudiado el valor del tacto rectal para la detección de DA en pacientes con estomas, previo a la reconstrucción del tránsito. Obtuvo una sensibilidad del 98%.

El uso de técnicas intraoperatorias para el diagnóstico de la complicación infecciosa postoperatoria no es algo novedoso y algunas de ellas, como es el caso del Test de insuflación aérea o comprobación hidrostática de la anastomosis llevan décadas usándose en la detección intraoperatoria de la dehiscencia anastomótica. Tienen en común teóricamente la capacidad de detectar inmediatamente deficiencias a nivel de la anastomosis lo que permite la reparación de la misma o la realización de un estoma de protección. Sin embargo, a pesar de esta ventaja estas técnicas no han conseguido reducir la tasa de dehiscencia a 0.

El Test aéreo es una técnica rápida, fácil, barata y sin riesgo para el paciente. Beard et al²⁵⁶ consiguieron reducir en 1990 la tasa de dehiscencia anastomótica sintomática del 14 al 4% y la tasa de dehiscencia radiológica del 29 al 11% mediante la reparación inmediata de las anastomosis en los pacientes en los que se evidenció fuga en la prueba. Estos resultados serían confirmados posteriormente por numerosos estudios entre los cuales cabe destacar el realizado por Ivanov et al²⁵⁷ que publicaron una reducción del 50% en la tasa de dehiscencia, o el realizado por Ricciardi et al²⁵⁸ en 2009 en el cual observaron que los pacientes con test aéreo positivo presentaban mayor tasa de dehiscencia cuando se realizaba una reparación aislada con sutura del defecto (12,2%) respecto a los pacientes en los que se realizaba una nueva anastomosis o un estoma derivativo, ambos con una tasa del 0%. El uso sistemático del test aéreo tras cirugía colorrectal se considera el estándar en muchos centros del mundo,.

La endoscopia intraoperatoria tiene los beneficios de revisar in situ la integridad de la anastomosis, la existencia de sangrado, signos de insuficiencia vascular, márgenes tumorales o detectar la existencia de pólipos no resecaados, además de reparar la anastomosis como ocurre con el test aéreo (figura 22).

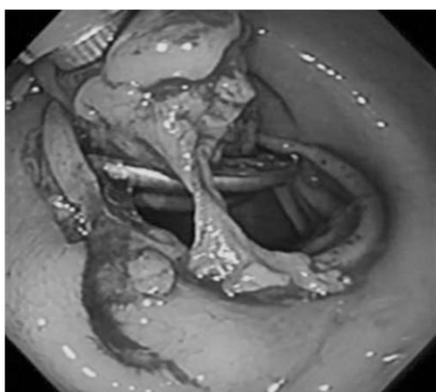


Figura 22. Mucosa rectal seccionada de manera incompleta detectada mediante endoscopia intraoperatoria

Todos los estudios publicados hasta la fecha muestran una reducción no significativa de la tasa de DA, aunque en la mayoría de casos comparan la realización de colonoscopia intraoperatoria reglada con la realización de colonoscopia intraoperatoria selectiva en pacientes con riesgo de DA de acuerdo a factores preoperatorios e intraoperatorios²⁵⁹⁻²⁶². Lanthaler et al²⁶³ sí compararon en 2008 la realización de colonoscopia intraoperatoria reglada con la no realización de la misma obteniendo una reducción leve de la tasa de dehiscencia que no fue estadísticamente

significativa. Faltan estudios que comparen la realización de colonoscopia reglada con la no realización de la misma para conocer el verdadero valor de esta prueba.

El doppler es otra técnica intraoperatoria que ha sido descrita para la valoración de la anastomosis y el muñón rectal. En 1994 Ambrosetti et al²⁶⁴ publicaron la utilización de la ecografía doppler en la medición intraoperatoria del flujo sanguíneo a nivel de la anastomosis, lo que según sus autores permite detectar alteraciones de la misma y realizar una reparación. Los resultados de este estudio no fueron estadísticamente significativos. En el año 2000 Vignali et al usó una sonda laser doppler con el mismo objetivo y encontró una relación directa estadísticamente significativa entre la reducción de la microperfusión a nivel del muñón rectal y la tasa de DA.

Otros métodos intraoperatorios que han aparecido en los últimos años miden la oxigenación local tisular de la anastomosis, como son la angiografía fluorescente²⁶⁵⁻²⁶⁸, el espectroscopio de luz visible²⁶⁹⁻²⁷¹, el espectroscopio NEAR-infrared (NIRS)²⁷², la asociación del NIRS con la angiografía fluorescente^{273,274} y la medición del Ph intramucoso²⁷⁵.

La angiografía láser fluorescente consiste en la administración de indocianina verde por una vía periférica y su medición mediante un aparato especial denominado SPY imaging system previo a la realización de la anastomosis, de tal modo que el grado de fluorescencia del extremo a anastomosar se correlaciona con el grado de oxigenación del mismo pudiendo decidir si hacer la anastomosis o una nueva resección. Los estudios publicados hasta la fecha son poco numerosos y con un tamaño muestral reducido, por lo que las conclusiones que se pueden obtener son aún escasas. Kudzusz et al²⁶⁷ publicaron una menor tasa de DA en el grupo con angiografía intraoperatoria del 3,1% frente al 7,7% del grupo control, siendo estadísticamente significativa. En contra de estos resultados, este mismo año Kin et al²⁶⁶ han publicado cifras similares con y sin realización de la angiografía concluyendo que el defecto de perfusión no es más que uno entre múltiples factores relacionados con la DA.

El espectroscopio de luz visible consiste en medir los niveles de oxigenación de la hemoglobina a nivel de los capilares de la zona de la anastomosis antes y después de realizada la anastomosis. Karliczek et al²⁶⁹⁻²⁷¹ han publicado varios trabajos con esta

técnica obteniendo una relación directa entre la reducción de la oxigenación inmediatamente después de la resección y la tasa de DA. Dicho estudio también halló que los pacientes que no desarrollaban DA presentaban un aumento de la oxigenación tisular del 72,1% al 76,7% en la parte proximal de la anastomosis, mientras que por el contrario los pacientes que presentaron una DA en el estudio no presentaron ninguna variación en la oxigenación.

Otro método de medición de la oxigenación de los tejidos es el espectroscopio NEAR-infrared (NIRS). Con esta técnica Hirano et al²⁷² publicaron en 2006 en una serie poco numerosa de tan sólo 20 pacientes con unos resultados interesantes que posteriormente no han sido refrendados por nuevos artículos. Esta técnica está siendo utilizada últimamente asociada a la angiografía fluorescente con en principio mejores expectativas de futuro (figura 23 y 24). Jafari et al²⁷⁴ publicaron en 2014 los resultados del estudio PILLAR II usando esta técnica sobre 147 pacientes. En 11 de esos pacientes la zona de resección proximal fue modificada respecto a la idea inicial debido a los resultados obtenidos en la angiografía consiguiendo que en ninguno de esos casos apareciera una DA. Sin embargo, en 2 pacientes en los que la prueba fue positiva para una correcta oxigenación sí que se produjo una DA.



Figuras 23 y 24. Imágenes del método diagnóstico combinado de la angiografía fluorescente y endoscopia con luz visible. En la imagen izquierda se diferencian perfectamente las áreas de colon bien perfundidas y mal perfundidas lo que permite elegir una zona de corte vascularizada. En la imagen derecha se observa la correcta vascularización de la anastomosis y sus elementos. Extraído de Jafari et al²⁷⁴, 2015.

La medición del Ph intramucoso mediante tonometría no invasiva fue propuesta inicialmente por Bergofsky en otras vísceras huecas, siendo aplicada posteriormente a la

cirugía colorrectal por Millan et al²⁷⁵. La técnica consiste en la colocación durante la cirugía de dos catéteres tonométricos, uno en estómago y otro a través de la anastomosis, que miden el Ph a las 24 y 48 horas tras la intervención. Los resultados obtenidos fueron que el riesgo de DA era 22 veces mayor en los pacientes que presentaban un Ph intramucoso anastomótico inferior a 7,28 en las primeras 24 horas tras la cirugía. Faltan artículos que refrenden estos resultados.

A pesar de la aparición de numerosos adelantos tecnológicos, hoy en día los métodos diagnósticos más utilizados ante la sospecha de una complicación anastomótica siguen siendo los radiológicos, fundamentalmente el TAC y el enema con contraste hidrosoluble. La mayoría de los estudios coinciden en que la capacidad de las técnicas radiológicas para detectar la complicación anastomótica depende de una serie de factores como son la altura de la anastomosis, el momento en el que se realiza el estudio o la experiencia del radiólogo. También coinciden en que la realización sistemática de pruebas de imagen en pacientes intervenidos de recto no debe realizarse porque puede dar lugar a la detección de dehiscencias radiológicas en pacientes asintomáticos en los que sino llega a realizarse la prueba hubiera pasado seguramente desapercibida. Aunque el más solicitado actualmente es el TAC, la literatura no es concluyente respecto a cual es la mejor prueba de imagen en el diagnóstico de las complicaciones pélvicas tras cirugía rectal.

En la mayoría de las ocasiones la DA no se diagnostica por la salida de contraste intraluminal en la prueba, sino por la visualización de signos indirectos como son el aire extraluminal o el liquido libre perianastomótico. Se estima que la salida de contraste intraluminal en el TAC sólo se observa en un 10% de las DA (figura 26). El enema con contraste hidrosoluble es una prueba que lleva utilizándose para el diagnóstico de la complicación anastomótica desde hace unos 30 ó 40 años. Es rápida, barata y segura a pesar del miedo teórico que supone introducir líquido a nivel de la anastomosis. En contra tiene que no sirve para diagnosticar abscesos y los resultados en la detección de la DA son para la mayoría de los autores pobres, en torno al 40-83%, y con una alta variabilidad interobservador cercana al 14%^{276,277}. En otros estudios sin embargo, como el publicado por Nersbakken et al²⁵⁴, el enema presentó resultados ligeramente

superiores al TAC en la detección de la DA con una capacidad de diagnóstico, sensibilidad y especificidad del 93, 60 y 100% respectivamente. Otro estudio a favor del enema frente al TAC es el publicado en 2006 por Nicksa et al²⁷⁸ por el cual en una serie de 36 pacientes con DA el TAC sólo detectó salida de contraste intraluminal en el 14,8% de los casos y signos indirectos en el 33,4%, mientras que el enema detectó la DA hasta en un 88% de los pacientes (figura 25).

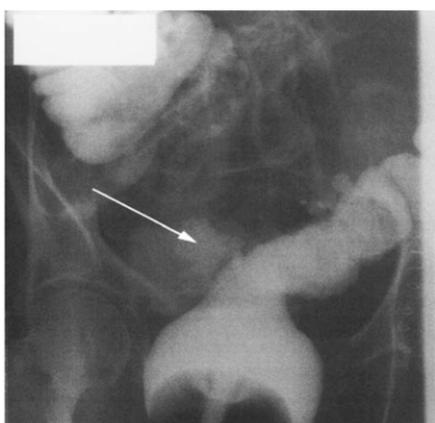


Figura 25. Extravasación de contraste a nivel de la anastomosis colorrectal detectada mediante un enema rectal con contraste hidrosoluble.

El TAC es la prueba preferida en la mayoría de los centros a pesar de la falta de consistencia de los datos publicados. Se estima que posee una capacidad de diagnóstico de DA entre el 48 y el 100% con una tasa de variabilidad interobservador del 10%²⁷⁶. El estudio de Nesbakken et al comparando el enema con contraste y el TAC arrojó unos resultados similares entre ambas pruebas, con una capacidad de diagnóstico, sensibilidad y especificidad del TAC del 94, 57 y 100% respectivamente. La baja sensibilidad del TAC ha sido confirmada recientemente por Kornman et al²⁷⁹ en un estudio publicado en 2014, siendo éste un grave problema por el aumento de la mortalidad en los pacientes con falsos negativos en TAC y diagnósticos de DA tardíos. Por último, en una revisión sistemática reciente se concluyó que los datos registrados en los distintos estudios eran pobres y de escasa calidad para poder sacar conclusiones a favor de una u otra prueba²⁸⁰.



Figura 26. Cortes axiales de TAC con contraste rectal en el que se observa salida de contraste intraluminal (imagen derecha) y aire extraluminal (imagen izquierda) correspondientes a dehiscencia de anastomosis colorrectal.

El análisis macroscópico del líquido de los drenajes intraabdominales es otro medio diagnóstico utilizado aunque con dudosos beneficios. Tsuniyaka et al²⁸¹ publicaron en 2008 un estudio exponiendo la importancia de los cambios macroscópico en el drenaje como detector precoz de una complicación pélvica. En una serie con 196 resecciones de recto en los que 21 pacientes desarrollaron una DA, en 15 de ellos (71%) el cambio de aspecto del drenaje llevó a la sospecha clínica y a la confirmación del diagnóstico de la complicación antes de la aparición de los síntomas. Resulta interesante que en dicho estudio hasta en 11 de esos casos la DA fue completamente asintomática y hubiera pasado desapercibida seguramente sino se hubiese colocado el drenaje.

1.4.2. BIOMARCADORES

La línea de investigación que mayor interés ha despertado en la última década ha sido el empleo de biomarcadores. El término biomarcador se aplica a ciertas moléculas o sustancias que pueden ser medidas y monitorizadas, generalmente en sangre, y cuya alteración se relaciona con la aparición de un proceso infeccioso en el paciente. El uso de estos biomarcadores para la detección de infecciones ha sido estudiada previamente con éxito en otros campos de la medicina clínica como son la sepsis en UCI, los

pacientes politraumatizados o la valoración de la infección cardíaca o renal. Sin embargo su utilidad en el campo de la cirugía no había sido estudiada hasta que hace aproximadamente una década comenzaron a surgir los primeros estudios con resultados iniciales prometedores.

Existen dos formas de medir estos biomarcadores de complicación infecciosa postoperatoria, a nivel local a través del líquido peritoneal recogido por los drenajes y a nivel sistémico en la sangre. La cantidad de biomarcadores investigados a día de hoy es muy numerosa y los resultados dispares.

DETERMINACIÓN EN LÍQUIDO PERITONEAL

Cuando un paciente presenta una complicación infecciosa intra-abdominal tras una cirugía, como puede ser por una DA, se produce una liberación local de diferentes moléculas que pueden ser analizadas y monitorizadas en el líquido del drenaje. En primer lugar se liberan sustancias relacionadas con eventos isquémicos a nivel de la anastomosis (biomarcadores de isquemia), seguidas posteriormente por la liberación de sustancias producidas por la activación de la cascada de la inflamación (biomarcadores inflamatorios) y finalmente aparece una contaminación bacteriana (figura 27)²⁸².

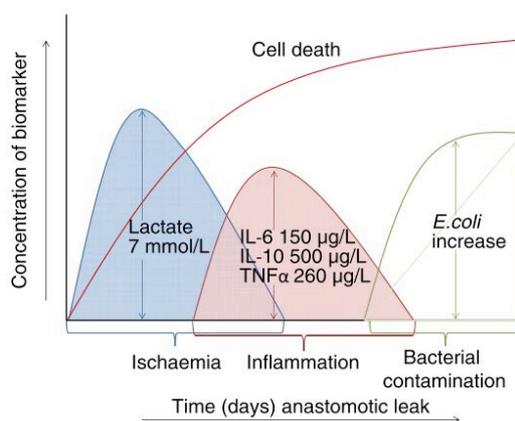


Figura 27. Secuencia temporal de las concentraciones intraperitoneales de los distintos biomarcadores ante la aparición de una complicación infecciosa postoperatoria (DA). Extraído de Hirst et al²⁸², 2014.

- **Biomarcadores de isquemia.**

En el año 2007 Mathiessen et al²⁸³ utilizó, sobre 23 pacientes intervenidos con resección anterior de recto, un catéter de microdiálisis colocado cerca de la anastomosis y otro en la zona central de la cavidad abdominal (intraperitoneales) para medir la concentración de ciertas sustancias relacionadas con la isquemia y su relación con la aparición de complicaciones. Encontró que la relación lactato/piruvato era significativamente mayor cerca de la anastomosis en los días postoperatorios 5 y 6 en los pacientes que presentaron una DA respecto a los que no desarrollaron ninguna complicación. En el año 2008 Deeba et al²⁸⁴ colocó un catéter de microdiálisis en proximidad a la zona de anastomosis para hacer mediciones antes y después de la resección colónica. Halló que la concentración de glucosa descendía progresivamente conforme se iban realizando las ligaduras vasculares y se completaba la sección intestinal, al mismo tiempo que aumentaban progresivamente los niveles de lactato. El autor concluía que la glucosa y el lactato podían ser utilizadas en un futuro como marcadores de isquemia intestinal. Al año siguiente Pedersen et al²⁸⁵ usaron también un catéter de microdiálisis sobre 45 pacientes intervenidos con resecciones anteriores bajas en los que se realizaban mediciones cada 4 horas, encontrando un incremento significativo en el lactato y en la relación lactato/piruvato en los 4 pacientes que desarrollaron dehiscencia anastomotica. En tres de esos pacientes la DA apareció de forma tardía, pero el incremento de las concentraciones de estas sustancias en el líquido peritoneal se produjo varios días antes de que la DA fuese clínicamente apreciable.

- **Biomarcadores inflamatorios**

La cirugía abdominal induce una activación de la cascada inflamatoria con la liberación de ciertas sustancias, fundamentalmente citoquinas y factores de crecimiento, a la cavidad peritoneal en concentraciones superiores a la liberada a nivel sanguíneo. Varios estudios han demostrado un incremento local en el líquido peritoneal de sustancias como la interleuquina IL-1, IL-6, el factor de crecimiento plaquetario o el

factor de crecimiento epidérmico en pacientes que habían desarrollado DA o sepsis abdominal frente a pacientes que no lo habían desarrollado. Otros estudios han demostrado además una relación entre la concentración de estas sustancias y la severidad de la sepsis. Estos resultados, a priori, les debería convertir en sustancias idóneas para la detección de complicaciones postoperatorias²⁸⁶. Chuang et al²⁸⁷ halló que las concentraciones de IL-8 en el líquido peritoneal cerca de la anastomosis eran mucho mayores en los pacientes intervenidos de cirugía rectal que en los pacientes intervenidos de cirugía de colon. Matthiessen et al²⁸³ halló que las IL-6, IL-10 y el factor de necrosis tumoral se encontraban en mayores concentraciones en los pacientes con DA y que este aumento se producía antes de que la complicación fuese clínicamente evidente. Estos resultados han sido posteriormente confirmados por otros estudios más recientes como los de Ugras²⁸⁸, Yamamoto²⁸⁹ y Fouda²⁹⁰. La determinación de biomarcadores inflamatorios en el líquido peritoneal es una de las vías de investigación existentes que más estudios ha conllevado, aunque en los últimos años ha decaído su interés por el auge de la determinación sanguínea, como veremos más adelante.

- **Contaminación bacteriana**

El fallo de cualquier tipo en la anastomosis colorrectal lleva a una ruptura de la integridad de la misma y por consiguiente a la posibilidad de paso de contenido intestinal y organismos a la cavidad. Fouda et al²⁹⁰ realizó cultivos del líquido del drenaje en 56 pacientes intervenidos de resección anterior de recto los días 1, 3 y 5 postoperatorios, obteniendo un crecimiento bacteriano positivo en los pacientes que habían desarrollado una DA. Como dato negativo, la realización de cultivos bacterianos no es una técnica rápida y requiere de entre 24 y 48 horas para obtener los primeros resultados, por lo que no es una herramienta en la detección precoz de la infección. Para solucionar este problema se han utilizado técnicas rápidas de detección específica de determinada bacterias o de algunos de sus componentes. Junger et al²⁹¹ encontró en 22 pacientes con resecciones de colon un incremento de endotoxinas bacterianas en el grupo con DA respecto al grupo sin DA, sobre todo en el tercer día postoperatorio. Komen et al²⁹² por su parte usó la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para

identificar E. Coli y enterococcus faecalis en pacientes intervenidos de cirugía colorrectal. Los resultados fueron corroborados por cultivos bacterianos excepto en un paciente sin DA en los que se obtuvieron 4 falsos positivos producidos por una ISQ. El uso de la contaminación bacteriana en el diagnóstico de complicaciones infecciosas intra-abdominales no es posible hoy en día por la falta de estudios y la existencia de técnicas más rápidas y sencillas.

A pesar de los relativos buenos resultados iniciales, la determinación de biomarcadores en el líquido de los drenajes tiene una importante limitación. La tendencia actual es a no colocar drenajes o retirarlos muy precozmente sobre todo desde la incorporación de los modernos protocolos de rehabilitación multimodal ERAS. El uso de dichas técnicas obligaría a colocar drenajes abdominales en todas las cirugías y mantenerlos prolongadamente en el tiempo, incluso obligando a posponer el alta del pacientes aunque estuviese en condiciones para ello. Esto a día de hoy no resulta factible, por lo que dicha línea de investigación está siendo poco a poco abandonada y siendo sustituida por la otra vía de investigación actualmente en auge, la determinación de biomarcadores biológicos en sangre.

DETERMINACIÓN EN SANGRE

Sin lugar a dudas, la determinación de biomarcadores sanguíneos para la detección de la complicación infecciosa tras cirugía colorrectal es a día de hoy una línea de investigación con un futuro muy prometedor. Principalmente por su relativa facilidad, habitualmente sólo se requieren análisis de sangre seriados durante 3-7 días, y por los buenos resultados iniciales publicados. Su confirmación como herramienta diagnóstica precoz sería clave para un correcto manejo postoperatorio de los pacientes, ya que nos permitiría reducir o al menos manejar de forma precoz la grave morbimortalidad relacionada con la complicación infecciosa postoperatoria.

En el año 2009 Komen et al²⁹³ describieron una serie de criterios que a su juicio debía cumplir un biomarcador para ser considerado útil en el diagnóstico precoz de la DA. Dichos criterios, que inicialmente describían a biomarcadores medidos en el líquido peritoneal, son perfectamente extrapolables para los biomarcadores sanguíneos con alguna modificación:

1. Presentar cambios significativos en la concentración del biomarcador ante una complicación infecciosa intraabdominal
2. Estabilidad del biomarcador en sangre
3. Niveles no influenciados por enfermedades basales
4. Suficiente sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la complicación infecciosa intraabdominal
5. Los test para su medición deben ser fáciles, rápidos y baratos

La mejor comprensión del proceso fisiopatológico del SIRS y la sepsis en la última década y la identificación de variables hematológicas relacionadas con su aparición han provocado un creciente interés en los últimos años en encontrar marcadores biológicos sanguíneos útiles en la detección complicaciones infecciosas intra-abdominales tras cirugía colorrectal. Más aún, tras la implementación de los protocolos de rehabilitación multimodal en los que la reducción de la estancia hospitalaria ha provocado que un elevado número de complicaciones, más de la mitad según algunos autores, aparezcan con el paciente de alta ya en su domicilio con el potencial riesgo que eso conlleva.

Desde hace años es conocida la relación entre el desarrollo de sepsis de origen no postoperatorio y determinadas moléculas sanguíneas. Este es el caso de la creatinina en pacientes con lesión aguda renal producida por sepsis^{294,295}, La Il-6 y el aclaramiento del lactato en la severidad de los pacientes politraumatizados²⁹⁶, el lactato y la trombocitopenia en la gravedad de los pacientes sépticos en UCI y su pronóstico

evolutivo²⁹⁷⁻³⁰², la bilirrubina y transaminasas (GOT y GGT) en la colestasis inducida por sepsis grave³⁰³⁻³⁰⁷, las alteraciones en las moléculas de la coagulación (TP, TPTA o INR) relacionadas con la severidad del shock séptico grave³⁰⁸⁻³¹⁸, las alteraciones del dímero D relacionada con el pronóstico evolutivo de la sepsis y en ausencia de trombosis venosa³¹⁹ o los valores alterados de leucocitos en pacientes con sepsis grave³²⁰.

La pregunta que surge entonces es, si estas sustancias han demostrado su utilidad en el diagnóstico de complicaciones infecciosas en pacientes no operados, ¿por qué no iban a ser también de utilidad en el diagnóstico de las complicaciones infecciosas en los pacientes operados?

Numerosos estudios han tenido éxito relacionando algunas de estas moléculas con la aparición de complicaciones infecciosas postoperatorias. La concentración de bilirrubina en sangre ha demostrado ser útil como herramienta tanto para valorar el grado de severidad como en el diagnóstico de la apendicitis aguda³²¹⁻³²⁴. Los niveles de creatinina en sangre se utilizan como biomarcador para la detección de lesión aguda renal tras cirugía cardíaca y cirugía bariátrica³²⁵⁻³²⁹. El descenso en los niveles de plaquetas parece relacionarse bien con la aparición de infecciones tras hepatectomías³³⁰. En el caso de la cirugía esofágica la IL-6, AST, ALT y el Dímero D han demostrado su utilidad como biomarcadores de complicaciones infecciosas³³¹. El Dímero D además habría demostrado su utilidad en pacientes con cistectomías³³². De todas las sustancias que han sido estudiadas, a día de hoy las que más interés han provocado por sus buenos resultados son la PCR y más recientemente la PCT.

La PCR es un biomarcador biológico con un gran valor en la detección de complicaciones infecciosas. Su determinación es rápida, barata y de fácil obtención. Su concentración en sangre aumenta tras la intervención por el daño sufrido por los tejidos y tiene a normalizarse rápidamente en pacientes que no presentan complicaciones debido a su corta vida media en el plasma (19 horas). La PCR ha demostrado ampliamente su utilidad como biomarcador en el diagnóstico precoz de la infección intra-abdominal en cirugía bariátrica, gastroesofágica, pancreática y más recientemente la cirugía colorrectal, con numerosos estudios que lo avalan^{18-21,302,333-358}. Sin embargo,

para algunos autores la PCR tiene una sensibilidad y especificidad demasiado baja para ser considerada un buen biomarcador de complicaciones infecciosas postoperatorias, por lo que las investigaciones se han orientado también hacia otras sustancias como la PCT.

La PCT es un marcador de sepsis bacteriana que ya había demostrado su utilidad en la detección de infección en casos de pancreatitis aguda y peritonitis secundaria, y también en cirugía torácica, esofágica y cardíaca^{345,348,359-366}. Muchos autores la consideran más sensible y específica en la detección de complicaciones infecciosas que la PCR por lo que en los últimos años han sido numerosos los estudios que han focalizado sus investigaciones en ella. Quizás uno de los artículos más importantes en este sentido haya sido el publicado por García Granero et al¹⁷ en el año 2013 en el que demostraron que tanto la PCR como la PCT son biomarcadores útiles como predictores de DA en pacientes sometidos a cirugía colorrectal, aunque siendo superior la PCT. Otros autores han coincidido posteriormente con estos resultados³⁶⁶⁻³⁷¹, aunque también existen importantes artículos en contra de estos resultados^{335,343,351}.

Hoy en día en base a la evidencia científica disponible no queda del todo claro el papel que pueden jugar estos biomarcadores en el diagnóstico precoz de la complicación infecciosa postoperatoria ni cuál sería el mejor biomarcador para dicha finalidad. La razón no es sólo la necesidad de más y mejores artículos, o la falta de estudios comparativos frente a otras pruebas de detección precoz, sino también al amplio abanico de moléculas que sí han demostrado su utilidad en otros tipos de cirugía y que apenas han sido estudiadas en el campo de la cirugía colorrectal como es el caso de las plaquetas, los factores de la coagulación, el dímero D, la creatinina, la bilirrubina y transaminasas, o el lactato. El hallazgo de un biomarcador que a la vez que sensible y específico, fuese precoz, sería muy beneficioso para la reducción de las complicaciones infecciosas postoperatorias y sus consecuencias a largo plazo. Si ese biomarcador no tuviese capacidad de detección pero por el contrario sí tuviese capacidad para descartar la aparición de una complicación infecciosa postoperatoria, eso sería igual de importante porque permitiría dar de alta a los pacientes en condiciones de seguridad de forma precoz, situación muy importante en la época actual con los programas de

rehabilitación multimodal implantados en prácticamente todo el mundo. Es por eso que se necesitan aún más estudios que sigan esta línea de investigación.

En este sentido nosotros nos planteamos, basándonos en los estudios publicados con anterioridad, evaluar el empleo de marcadores biológicos sanguíneos como predictores precoces de complicaciones agudas infecciosas en cirugía programada de cáncer de recto dentro de un programa de rehabilitación multimodal, tanto su uso en la detección como en el descarte de dichas complicaciones. Pretendemos identificar biomarcadores y valores de corte inferior y superior de los mismos que nos sean útiles para poder aplicarlo en un futuro a nuestra práctica clínica. Los biomarcadores sanguíneos incluidos se han seleccionado a partir de los criterios que definen los términos de SIRS y la sepsis, teniendo en cuenta la fisiopatología molecular de los mismos, de acuerdo a la última actualización realizada en 2012 en la conferencia internacional en la que participaron la American College of Chest Physicians (ACCP), la Society of Critical Care Medicine (SCCM)^{176,177}, la American Thoracic Society (ATS), la European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) y la Surgical Infection Society (SIS)^{178,179}. Se han incluido así los principales biomarcadores estudiados hasta ahora como la PCR, la PCT y los leucocitos; pero también se han incluido otros biomarcadores que habiendo demostrado su utilidad en otros campos no quirúrgicos u otras cirugías, no habían sido estudiados o al menos en escasas ocasiones en la cirugía colorrectal como son la plaquetas, neutrófilos, los factores de la coagulación (TP, TPTA, INR), el dímero D, la creatinina, la bilirrubina y transaminasas, o el lactato. No se incluyó la glucemia en esta lista de acuerdo al criterio 1 de Komen sobre la necesidad de no verse alterada la concentración del mismo de forma basal debido a la alta prevalencia de la enfermedad diabética y de pacientes con glucemias basales alteradas sin diagnóstico conocido de diabetes.

La elección de evaluar las complicaciones infecciosas en lugar de sólo la DA también se ha hecho en base a los criterios del SIRS y la sepsis, con el objetivo de detectar cualquier infección que pueda evolucionar a sepsis tras la cirugía en lugar de sólo evaluar la DA, a pesar de que un alto porcentaje de procesos sépticos son consecuencia de una DA. Pensamos que el uso de los biomarcadores no debe ser

específico en la investigación de la DA, sino de cualquier complicación postoperatoria que provoque sepsis, y ahí hemos querido diferenciar entre infecciones postoperatorias e infecciones intra-abdominales o no. Esta es la razón por la cual en estudios previos se han incluido sólo pacientes con anastomosis intestinales y nosotros en nuestro estudio hayamos incluidos también pacientes sin anastomosis. La ausencia de anastomosis intestinales no evita que el paciente pueda desarrollar una infección pélvica grave y sepsis. Hemos utilizado a su vez la clasificación Clavien-Dindo para diferenciar dentro de la infección intra-abdominal dos grupos según su gravedad (menor o mayor).

Por último hemos elegido como muestra a pacientes intervenidos por cáncer de recto en régimen de cirugía programada dentro de un programa de rehabilitación multimodal plenamente establecido y sistematizado desde hace años en nuestro servicio. La razón ha sido intentar delimitar la población para obtener una muestra lo más homogénea posible en la que todos los pacientes reciban un tratamiento y manejo operatorio similar que no altere los resultados obtenidos.

2. HIPÓTESIS



Nuestra hipótesis de trabajo se basa en la evaluación de una serie de biomarcadores/reactantes de fase aguda en sangre durante el postoperatorio inmediato de la cirugía rectal como herramienta diagnóstica ante la aparición de una complicación infecciosa.

En primer lugar, pretendemos identificar biomarcadores que estén relacionados con la aparición de una complicación infecciosa postoperatoria, una complicación intra-abdominal o una complicación mayor en función de sus variaciones en las concentraciones séricas frente al grupo de pacientes que no desarrollan esas complicaciones.

En segundo lugar, pretendemos evaluar dichos biomarcadores para hallar valores de corte que en función de sus características de sensibilidad, especificidad y valores predictivos sirvan por un lado para la detección precoz de la complicación (límite superior) que nos permita iniciar un tratamiento inmediato y por otro lado para descartar la aparición de dicha complicación (límite inferior) lo que nos permita un alta segura.

Pensamos que de confirmarse esta hipótesis podría ser de gran utilidad en el campo de la cirugía colorrectal y concretamente dentro de los programas de rehabilitación multimodal en el que precisamente está ambientado este estudio.



3. OBJETIVOS



- 1.** Identificar biomarcadores/reactantes de fase aguda que sean buenos predictores de complicaciones infecciosas postoperatoria tras cirugía rectal dentro de un programa de rehabilitación multimodal.

- 2.** Identificar biomarcadores/reactantes de fase aguda que sean buenos predictores de complicación infecciosa intra-abdominal postoperatoria tras cirugía rectal dentro de un programa de rehabilitación multimodal.

- 3.** Identificar biomarcadores/reactantes de fase aguda que sean buenos predictores de complicación infecciosa intra-abdominal mayor tras cirugía rectal dentro de un programa de rehabilitación multimodal.

- 4.** Obtener dos tipos de valores de corte de esos biomarcadores. Un valor o límite superior que sirva para el diagnóstico precoz de la complicación estudiada y otro valor o límite inferior que sirva para descartar la aparición de complicaciones y permitir un alta domiciliaria segura.



4. MATERIAL Y MÉTODO



4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio longitudinal prospectivo en pacientes atendidos en el Complejo Hospitalario Regional Universitario de Málaga (Hospital Regional y Hospital Civil) con diagnóstico reciente de Cáncer rectal.

4.2. SUJETOS DEL ESTUDIO

Todos aquellos pacientes con diagnóstico reciente de cáncer rectal atendidos en el Servicio de cirugía general y digestiva, unidad de coloproctología, del Hospital Regional Universitario de Málaga que cumplan los criterios de inclusión/exclusión.

- **Criterios de inclusión**

- Sujetos adultos >18 años
- Diagnosticados recientemente de cáncer rectal
- Intervenido de forma electiva y dentro del programa de rehabilitación multimodal del servicio
- Pacientes atendidos por la unidad de Coloproctología del Hospital Regional Universitario de Málaga.

- **Criterios de exclusión**

- Edad <18 años
- Infección concomitante previa a la cirugía
- Pacientes intervenidos de urgencia

- Pacientes sometidos a quimioterapia hipertérmica intraperitoneal
- Resección tumoral R2
- Pacientes con disfunción hepática
- Pacientes con alteraciones de la coagulación en el momento de la operación
- Negativa del paciente a participar en el estudio.

- **Selección de la muestra**

Se realizó de manera consecutiva con pacientes diagnosticados de cáncer rectal recientemente que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, recogiendo los datos diariamente en una tabla del software SPSS versión 22 Mac. Todos los pacientes recibieron una pauta antibiótica y antitrombótica estandarizada, además de un protocolo anestésico común. Tanto la técnica quirúrgica como la vía de abordaje (laparotomía, laparoscópica o laparoscopia asistida por robot Da Vinci) fueron elegidas según criterios habituales quirúrgicos. En todos los casos se colocó un drenaje aspirativo perianastomótico durante el acto quirúrgico que fue retirado en el quinto día postoperatorio sino surgieron complicaciones infecciosas evidentes. Sólo se sometieron a test diagnósticos o tratamiento a los pacientes que desarrollen signos o síntomas clínicos evidentes de complicación. El periodo de seguimiento se realizó hasta el día 30 postoperatorio, evaluando la aparición de complicaciones durante el ingreso y los posibles reingresos posteriores al alta. Se realizó la revisión en consulta a partir del día 30 postoperatorio para corroborar ausencia de complicaciones o identificar posibles complicaciones no conocidas tras el alta.

4.3. ÁMBITO Y PERÍODO DE ESTUDIO

- **Ámbito del estudio**

El ámbito de estudio está definido por el área hospitalaria del Hospital Regional Universitario de Málaga que tiene una población de referencia de 623.301 habitantes distribuida en los siguientes centros: Hospital General, Hospital Civil, Hospital Materno-Infantil y centro de alta resolución de especialidades.

- **Población del estudio**

Fueron candidatos a participar en el estudio todos aquellos individuos pertenecientes al distrito sanitario del Hospital Regional Universitario de Málaga que presentaron una neoplasia de recto diagnosticada por vía endoscópica con biopsia positiva para adenocarcinoma de recto y además se ajustasen a los criterios de inclusión anteriormente mencionados.

El periodo de reclutamiento se realizó entre Junio de 2013 y Junio de 2015. El resto del tiempo consistió en la evaluación y análisis de los resultados, además de la preparación del manuscrito para su presentación como tesis doctoral.

4.4. RECOGIDA DE DATOS

Los pacientes fueron captados para el estudio en la consulta externa nº6 de cirugía digestiva del HRU Carlos Haya que se realiza los lunes (unidad de coloproctología). Todos los pacientes fueron informados del estudio y firmaron un consentimiento informado previamente a su inclusión en lista de espera. Todos los pacientes fueron comentados en sesión clínica interna de la unidad de coloproctología para decidir la mejor técnica quirúrgica y la vía de abordaje según los criterios

oncológicos estandarizados. Se realizó, dependiendo de la altura de la neoplasia, una técnica u otra:

- Resección anterior de recto con exéresis parcial del mesorrecto en tumores de tercio superior de recto (entre los 10-15 cms)
- Resección anterior baja de recto con exéresis total del mesorrecto en tumores de tercio medio de recto (entre los 5-10 cms)
- Resección anterior ultrabaja de recto con exéresis total del mesorrecto en tumores a unos 3-5 cms de ano
- Amputación abdominoperineal con exéresis del mesorrecto en tumores de recto por debajo de los 3 cms.

Tras la cirugía el paciente pasa al área de ingreso que sería la sexta planta del pabellón B del HRU Carlos Haya. Tras el alta el seguimiento se realizó en la consulta externa nº6 del HRU Carlos Haya. En todos los casos los paciente fueron citados en consulta siguiendo el protocolo de seguimiento del cáncer de recto del Hospital Regional Universitario de Málaga.

Para el propósito de este estudio, durante los primeros cinco días postoperatorios los pacientes fueron sometidos a análisis de sangre seriados extraídos a las 8:00 A.M. incluyendo hemograma, bioquímica y coagulación con la presencia de los distintos biomarcadores a estudio. Dichas muestras fueron analizadas por el servicio de Laboratorio y Análisis Clínico del Hospital Regional Universitario de Málaga; y recogidos diariamente. La solicitud de dichos análisis y la recogida de datos sólo fue permitida a cirujanos de la unidad de coloproctología de la U.G.C. del servicio de Cirugía General, Digestiva y Trasplantes del Complejo Hospitalario Universitario de Málaga. Todos los datos descritos se recogieron en una base de datos generada para este objeto en Spss v.20.

4.5. DEFINICIÓN DE COMPLICACIONES

Las complicaciones infecciosas postoperatorias fueron recogidas de acuerdo a criterios definidos por el grupo de trabajo previos al inicio del estudio y ya explicados previamente en el apartado de justificación del estudio. De esta manera diferenciamos dos grupos de complicaciones infecciosas postoperatorias:

- **Complicación infecciosa intra-abdominal (Dehiscencia anastomótica o sepsis pélvica).** Fueron clasificadas a su vez en dos grupos en función de la gravedad de la misma y el tratamiento necesario para su control y manejo de acuerdo a la clasificación de las complicaciones postoperatorias de Clavien-Dindo (tabla 12):
 - **Menor.** Aquellas complicaciones infecciosas intra-abdominales que puedan ser tratadas de forma conservadora solamente mediante medicación. (Clavien-Dindo I y II)
 - **Mayor.** Aquellas complicaciones infecciosas intra-abdominales que requieran una reintervención, la colocación de un drenaje percutáneo o que se evidencie una fístula fecal por el drenaje colocado durante la primera cirugía (Clavien-Dindo III-V). Se incluyen en este grupo la infección pélvica tras amputación abdominoperineal con necesidad de apertura de la herida para drenaje del absceso o colección.
- **Complicación infecciosa de otro origen.** En este grupo se incluyen la infección de herida quirúrgica (ISQ), la infección respiratorias o la infección urinaria

Grado	Definición
I	Desviación del postoperatorio normal, que no requiere de tratamiento farmacológico, quirúrgico, endoscópico o intervenciones radiológicas Fármacos permitidos: antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia
II	Requerimiento de tratamiento farmacológico con drogas diferentes a las permitidas en las complicaciones grado I Incluye transfusiones y nutrición parenteral
III	Complicación que requiere una intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica
IIIa	No requiere anestesia general
IIIb	Requiere anestesia general
IV	Complicación que amenaza la vida del paciente y que requiere de cuidados intensivos
IVa	Disfunción de un órgano (incluye diálisis)
IVb	Falla multiorgánica
V	Muerte del paciente

Tabla 12. Clasificación de Clavien-Dindo modificada para la evaluación de las complicaciones postoperatorias.

Todas las complicaciones desarrolladas por los pacientes fueron confirmadas por estudios analíticos, técnicas de imagen (Radiografía y tomografía axial computerizada), endoscopia o visualizadas intraoperatoriamente en el caso de reintervención.

4.6. VARIABLES DEL ESTUDIO

- **VARIABLES GENERALES**

A continuación se enumeran las variables generales de los pacientes y la intervención estudiadas en el estudio:

- Demográficas:
 - Edad (años)
 - Sexo
 - Índice de masa corporal (BMI)

- Antecedentes médicos
 - ASA score (I-V)
 - Índice NNIS (0-3)
 - POSSUM score morbilidad y mortalidad (%)
 - Localización del tumor (recto superior, recto medio, recto inferior)
 - Estadio tumoral (I-IV)
 - Neoadyuvancia preoperatoria (no procede, contraindicación médica, No (otros), QMT/RDT, otros).
 - Tipo de operación (Resección anterior, resección anterior baja, resección anterior ultrabaja, intervención de Hartman, amputación abdominoperineal)
 - Vía de abordaje (laparotomía, laparoscopia, laparoscopia asistida por robot Da Vinci)
 - Estoma
 - Tiempo quirúrgico (min.)
 - Ganglios totales resecaos (n)
 - Ganglios afectos (n)
 - Reintervención

- **VARIABLES PRINCIPALES**

- Biomarcadores (desarrolladas en el punto 4.7.)
 - Complicación infecciosa postoperatoria
 - Complicación infecciosa intra-abdominal (Dehiscencia o sepsis pélvica)
 - Complicación infecciosa intra-abdominal mayor

- Complicación infecciosa intra-abdominal menor
- Complicación infecciosa de otro origen

4.7. BIOMARCADORES

La elección de los biomarcadores utilizados en el estudio ha sido analizada y evaluada por todos los componentes del proyecto en base a una revisión bibliográfica extensa y actualizada sobre el tema, el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos del SIRS y a los criterios definidos dados por el grupo de consenso del American College of Chest Physicians (ACCP) y la Society of Critical Care Medicine (SCCM) en 1991 y revisados por última vez en 2012 por la SCCM y la European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) para los términos de Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y sepsis¹⁷⁸:

- Plaquetas ($\times 10^6/l$)
- Leucocitos ($\times 10^9/l$)
- Neutrófilos (%)
- Tiempo de protrombina (TP %)
- Tiempo de tromboplastina parcial activada (TPTA seg)
- International Normalized Ratio (INR)
- Dímero D (mg/ml)
- Creatinina (mg/dl)
- Bilirrubina (mg/dl)
- Transaminasas (GOT-ALT o aspartato aminotransferasa/GPT-AST o alanina transferasa UI/l)

- Lactato (mmol/L)
- Proteína C reactiva (PCR mg/L)
- Procalcitonina, (ng/mL)

4.8. TAMAÑO MUESTRAL

Para conseguir una potencia del 80,0% para detectar diferencias en el contraste de la hipótesis nula $H_0: \mu_1 = \mu_2$ mediante una prueba T-Student bilateral para dos muestras independientes, teniendo en cuenta que el nivel de significación es del 5%, y asumiendo por estudios previos que la media del grupo de Referencia el primer día postoperatorio es de 1,20 unidades, la media del grupo Experimental es de 4,10 unidades, la desviación típica de ambos grupos es de 2,74 unidades y la proporción de la muestra en el grupo referencia es 0,10 , será necesario incluir 80 pacientes en el estudio. Estimando un riesgo de pérdidas en el protocolo de extracción analítica y seguimiento de un 10% (8 pacientes) se decidió aumentar el tamaño muestral finalmente hasta 100 pacientes.

4.9. GESTIÓN Y ANÁLISIS DE LOS DATOS GLOBALES

Inicialmente se realizó un análisis descriptivo de las variables del estudio. Los valores de las variables continuas se resumen en una tabla donde se muestran sus correspondientes medias, desviación estándar o medianas según la distribución de la variable sea o no simétrica. Las variables categóricas se presentan en frecuencias absolutas y frecuencias relativas. Para analizar las diferencias entre variables cuantitativas continuas en dos grupos independientes se aplicó la prueba T de Student para dos muestras independientes en el caso de que se pueda aceptar la condición de

normalidad de las variables en cada uno de los grupos, lo cual se comprobará mediante el test de Shapiro-Wilk. En caso de que no se pueda aceptar la normalidad se aplicará la correspondiente prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Se consideró estadísticamente significativo una $p < 0,05$. Se calculó el área bajo la curva ROC (ABC) de cada uno de los biomarcadores analizados que hayan obtenido significación en el análisis univariante en cada uno de los grupos de complicaciones. Aquellos con un ABC superior a 0.80 fueron posteriormente analizados de forma individualizada para evitar el efecto entre variables. Si en la nueva curva ROC continuaron teniendo un $ABC > 0.80$, se obtuvieron las coordenadas de la curva y se seleccionaron varios puntos de corte en función de su sensibilidad y especificidad. Posteriormente se calculó el valor predictivo positivo y negativo de cada uno de esos valores, eligiéndose finalmente dos puntos. Para la detección precoz de la complicación infecciosa se eligió un punto de corte (límite superior) priorizando una alta especificidad y un alto valor predictivo positivo, mientras que para descartar su aparición se eligió un punto de corte (límite inferior) priorizando una alta sensibilidad y un alto valor predictivo negativo.

Limitaciones

Puede aparecer sesgo de no participación por las negativas a participar en el estudio. Si los no participantes son sistemáticamente distintos en algo a los que participan el grupo estudiado podría no representar adecuadamente a la población de la que procede. Es por ello que se recogerán variables socio-demográficas básicas de estos sujetos con el objetivo de realizar un análisis estadístico que permita determinar si los individuos que participan difieren en algo de los que no participan.

5. RESULTADOS



Un total de 100 pacientes fueron reclutados inicialmente para este estudio de acuerdo al cálculo del tamaño muestral realizado previamente al inicio del mismo. Durante el periodo de recogida de datos se produjeron 11 pérdidas causadas por problemas con el protocolo de extracción de analíticas postoperatorias, lo que condujo a la decisión de excluir a estos pacientes del estudio de acuerdo al porcentaje de pérdidas estimadas que habíamos calculado previamente en el diseño del estudio. Un total de 89 pacientes fueron incluidos finalmente.

5.1. ESTUDIO DE VARIABLES GENERALES

El análisis descriptivo de las características preoperatorias de los pacientes y los datos quirúrgicos se muestran en las tablas 13 y 14 respectivamente.

- La **edad** media de los pacientes fue de 64,75 años con una desviación típica de 16.66.
- En cuanto al **sexo** existió una predominancia del sexo masculino respecto al femenino del 59.6 frente al 40.4 respectivamente.
- El **índice de masa corporal (BMI)** medio fue de 27.32 con una desviación típica de 4.63.
- El 65.2% de los pacientes del estudio presentaban algún tipo de **antecedente médico** de interés en el momento de la intervención, siendo la más frecuente la Hipertensión arterial en el 21.3% de los pacientes. Además un 16.9% de los pacientes presentaban 2 comorbilidades y hasta un 11.1% 3 o más.

- Referente al **ASA score** de riesgo anestésico, el 55.1% de los pacientes fue catalogado de alto riesgo ASA III y un 41.6% de ASA II (figura 28).

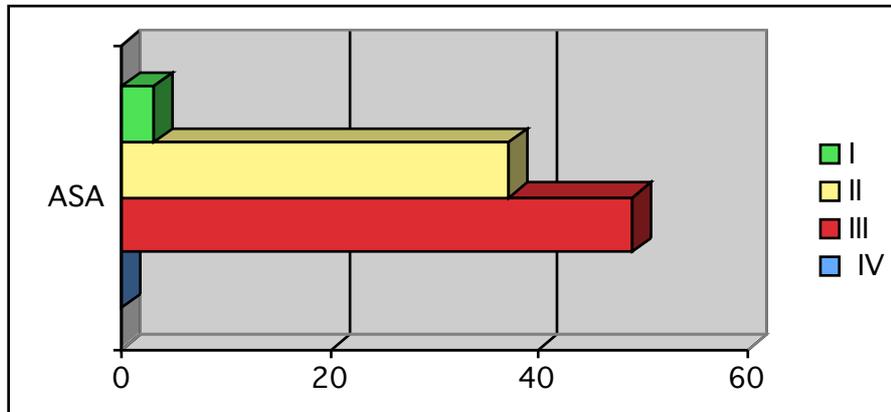


Figura 28. Distribución de los pacientes según el ASA Score

- Solamente un 13.5% de los pacientes fueron catalogados con un **índice NNIS** de riesgo de infección del sitio quirúrgico de 2, sin ningún caso de índice 3 (figura 29).

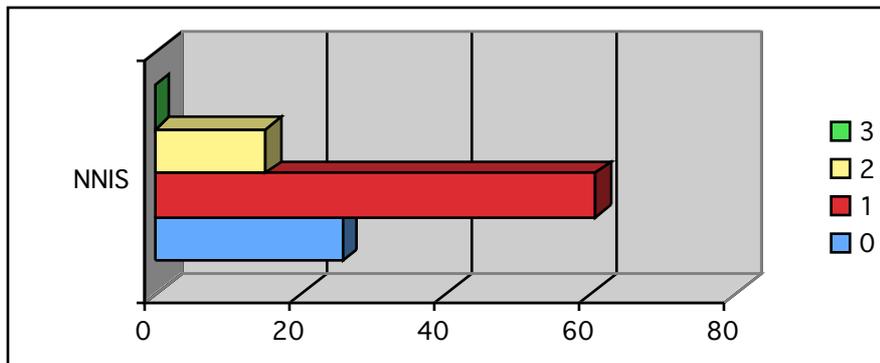


Figura 29. Distribución de los pacientes según el índice NNIS

- El **P-Possum de morbilidad y mortalidad** medio de los pacientes del estudio fue de 31.58% (DS 20.07) y 3,29% (8.61) respectivamente.

- En cuanto a la **localización del tumor**. La más frecuente fue en recto medio (48.3%), seguido de recto inferior (28.1%) y en último lugar recto superior (23.5%) (figura 30).

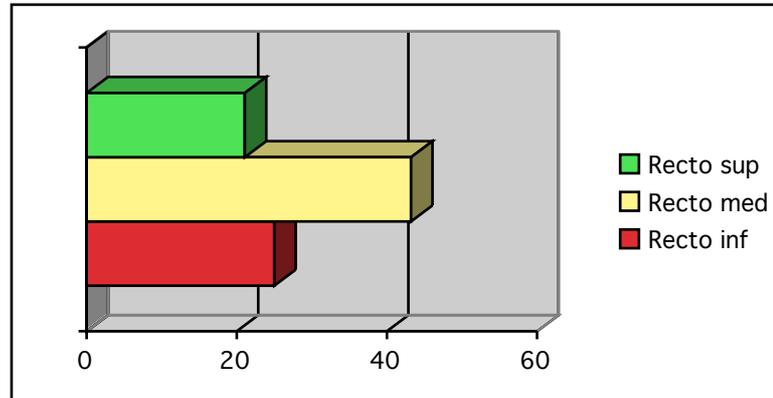


Figura 30. Distribución de los pacientes según la localización del tumor

- El 64% de los pacientes recibieron algún tipo de **neoadyuvancia**, siendo la más frecuente la quimiorradioterapia en un 53.9% de los casos.
- El **abordaje quirúrgico** más utilizado fue la cirugía laparoscópica asistida por robot Da Vinci en un 51.7% de los pacientes, seguido la laparoscopia en un 32.6% y la cirugía convencional en un 10,1%. La tasa de reconversión fue del 5.6%.

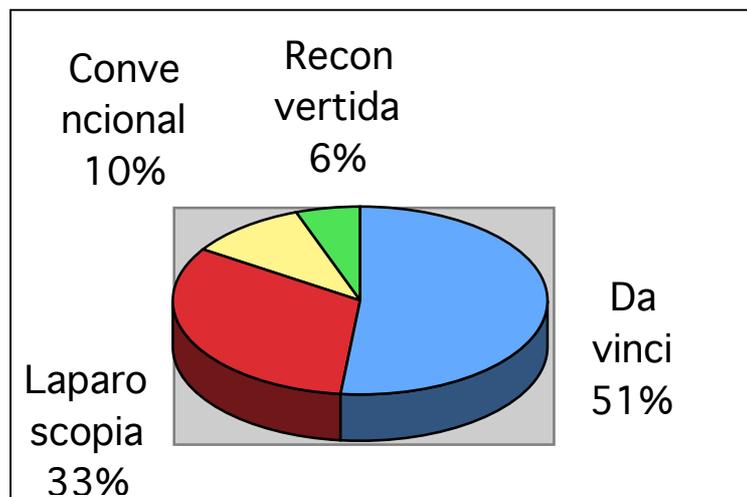


Figura 31. Vías de abordaje quirúrgico.

Tabla 12. Características preoperatorias de los pacientes

	Pacientes (N=89)
Edad, media (DS)	64.75 (16.66)
Sexo, n (%)	
Varón	53 (59.6)
Mujer	36 (40.4)
ASA, n (%)	
I	3 (3.4)
II	37 (41.6)
III	49 (55.1)
NNIS, n (%)	
0	23 (25.8)
1	54 (60.7)
2	12 (13.5)
BMI, media (DS)	27.32 (4.63)
Antecedentes	
No	31 (34.8)
Cardiopatía	2 (2.2)
HTA	19 (21.3)
Diabetes	6 (6.7)
EPOC	6 (6.7)
2 comorbilidades	15 (16.9)
3 comorbilidades	8 (9)
> 3 comorbilidades	2 (2.2)
P-Possum morbilidad, % (DS)	31.58 (20.07)
P-Possum mortalidad, % (DS)	3.29 (8.61)
Localización	
Recto superior	21 (23.5)
Recto medio	43 (48.3)
Recto inferior	25 (28.1)
Neoadyuvancia	
No procede	27 (30.3)
No por otras causas	5 (5.6)
Qmt/Rdt	48 (53.9)
Otras terapias	9 (10.1)

- El **procedimiento quirúrgico** más realizado fue la amputación abdominoperineal en un 28.1% de los pacientes, seguido de la resección anterior baja en un 27%, la resección anterior un 21.3%, el Hartman en un 13.5%, la resección anterior ultrabaja en un 9% y la resección interesfinteriana en un 1.1% de los pacientes (figura 32).

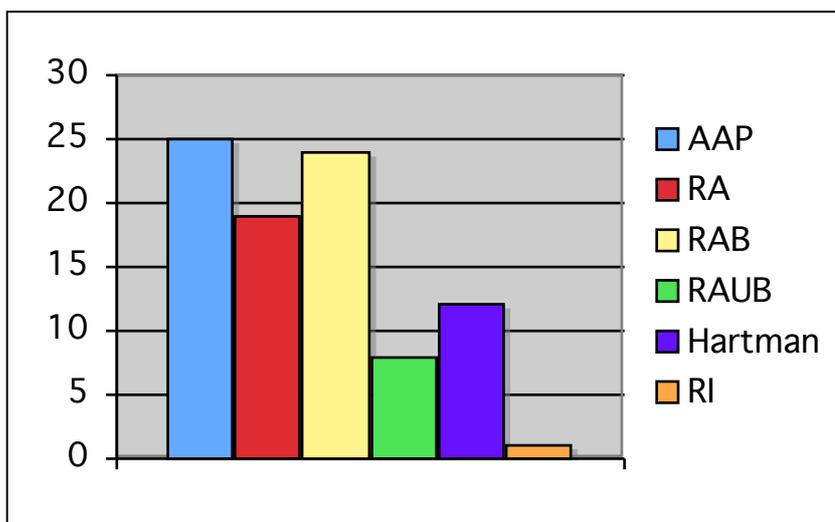


Figura 32. Procedimientos quirúrgicos realizados

- Fue necesaria la realización de una **colostomía** a 37 pacientes (41.6%) y de una ileostomía de protección a 21 pacientes (23.6%).
- La **duración media de la cirugía** fue de 176.4 +/- 43.31 minutos con un rango de 85 a 300 minutos.
- La mediana de **días postoperatorios** que los pacientes estuvieron ingresados en el hospital fue de 8 días. La media fue de 13.3 +/- 14.31 días con un rango de 4 a 111.

- El **estadio tumoral** más prevalente entre los pacientes del estudio fue el estadio T1 en 28 pacientes (31.5%), seguido del estadio T3 en 19 pacientes (21.3%) y el estadio T2 y T4 con 16 pacientes (18%) cada uno respectivamente (figura 33).

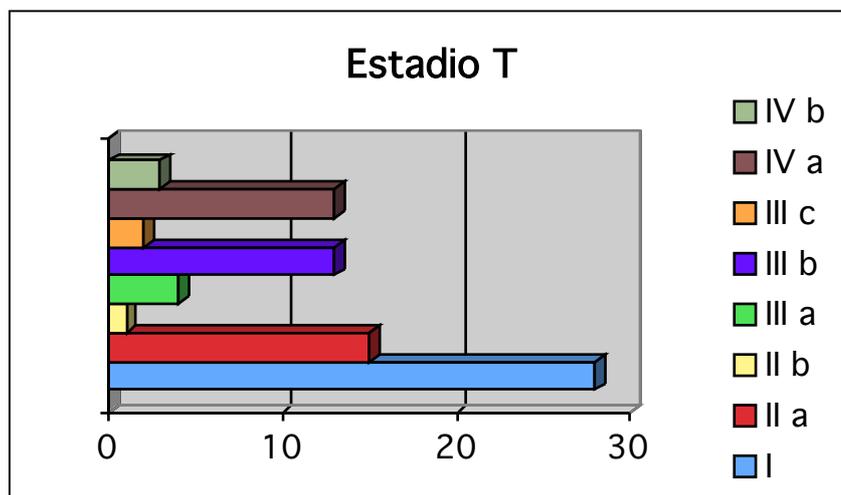


Figura 33. Distribución de los pacientes en función del estadio T tumoral

- La media de **ganglios resecaados** en la cirugía fue de 13.63 +/- 6.08 ganglios, siendo la media de **ganglios afectados** por tumor de 1.43 +/- 3.41 ganglios.
- Se **reintervinieron** a 6 pacientes (6.7%) del estudio por haber presentado una complicación postoperatoria.

Tabla 13. Datos quirúrgicos de los pacientes

Abordaje, n (%)	
Convencional	9 (10.1)
Laparoscopia	29 (32.6)
Da Vinci	46 (51.7)
Laparoscopia reconvertida	3 (3.4)
Da vinci reconvertida	2 (2.2)
Procedimiento, n (%)	
Resección anterior	19 (21.3)
Resección anterior baja	24 (27)
Resección anterior ultrabaja	8 (9)
Amputación abdominoperineal	25 (28.1)
Hartman	12 (13.5)
Resección interesfinteriana	1 (1.1)
Estoma, n (%)	
No	31 (34.8)
Ileostomía de protección	21 (23.6)
Colostomía	37 (41.6)
Tiempo cirugía, media (DS)	176.4 (43.31)
Días postoperatorio, mediana	8
Estadio, n (%)	
I	28 (31.5)
IIa	15 (16.9)
IIb	1 (1.1)
IIIa	4 (4.5)
IIIb	13 (14.6)
IIIc	2 (2.2)
IVa	13 (14.6)
IVb	3 (3.4)
Ganglios resecaos, media (DS)	13.63 (6.08)
Ganglios neoplásicos, media (DS)	1.43 (3.41)
Reintervención	
No	83 (93.3)
Si	6 (6.7)

5.2. ESTUDIO DE VARIABLES PRINCIPALES

- De los 89 pacientes del estudio, 32 (36%) desarrollaron **complicación infecciosa postoperatoria**.
- 22 pacientes (24.71%) presentaron una **complicación infecciosa intra-abdominal** postoperatoria. De ellos:
 - 14 pacientes (15.7%) presentaron una **complicación intra-abdominal mayor** clasificada como Clavien-Dindo III-IV. En 11 pacientes (12.35%) correspondió a dehiscencias de la anastomosis y en 3 pacientes (3.37%) a abscesos pélvicos tras AAP.
 - 8 pacientes (8,98%) desarrollaron una **complicación menor** clasificada como Clavien-Dindo I-II resuelta mediante tratamiento conservador.
- 14 pacientes (15.73%) tuvieron una **complicación infecciosa de otro origen**, fundamentalmente ISQ, neumonía o infección urinaria. 4 pacientes (4.49%) presentaron una complicación intra-abdominal y una complicación de otro origen al mismo tiempo.

5.2.1. COMPLICACIONES INFECCIOSAS POSTOPERATORIAS

En la tabla 14 se pueden ver los resultados obtenidos del estudio estadístico sobre el uso de los biomarcadores sanguíneos en la detección de complicaciones infecciosas postoperatorias. Se han analizado las medias y desviaciones estándar en los 5 primeros días postoperatorios de cada uno de ellos y calculado los niveles de significación para detectar la existencia de diferencias estadísticas ($p < 0.05$) entre el grupo sin infección y el grupo con infección postoperatoria (CI). Se calculó la curva ROC en aquellos biomarcadores que hubiesen presentado diferencias significativas entre ambos grupos, evaluando el área bajo la curva (ABC) y el nivel de la significación de la misma. Se consideró que un biomarcador era buen predictor de complicaciones a aquellos con una ABC > 0.80 estadísticamente significativa. Los biomarcadores que cumplieron con estos requisitos fueron analizados de forma individualizada para evitar el efecto entre variables. Si en la nueva curva COR continuaron teniendo un ABC > 0.80 se calcularon las coordenadas de la curva y se eligieron dos puntos de corte, uno superior para la detección precoz de la complicación priorizando una alta especificidad y un alto valor predictivo positivo, y uno inferior para descartar la complicación priorizando una alta sensibilidad y un alto valor predictivo negativo.

- El valor medio de las **plaquetas** en sangre se elevó a partir del tercer día postoperatorio tanto en el grupo sin infección (NO CI) como en el grupo con infección (CI), siempre dentro de parámetros normales ($140,000-350,000 \times 10^6/l$), sin llegar a observarse un descenso en los 5 días analizados. Esta elevación fue mayor en el grupo con CI ($278.090 \pm 125,689$ frente a $251.770 \pm 251,770$ en el 5º día) siendo estos resultados estadísticamente significativos los días 1, 2, 3 y 5 (figura 34). El cálculo de la curva ROC de cada uno de esos días mostró en todos los casos valores inferiores a 0.80 (máximo 0.564 en el 5º día) que además no fueron estadísticamente significativos.

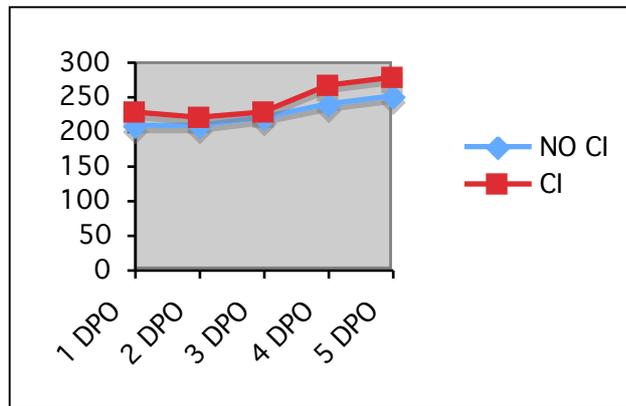


Figura 34. Valores medios de plaquetas en ambos grupos

- El valor medio de los **leucocitos** en sangre se elevó inmediatamente después de la cirugía en ambos grupos, dentro de parámetros normales excepto el primer día ($4,500-11,000 \times 10^9/l$), descendiendo progresivamente a partir del segundo día postoperatorio incluso en el grupo con CI. Al igual que en el caso de los niveles de plaquetas los valores de leucocitos fueron mayores en el grupo con CI (máxima diferencia el día 1 con $15,691 \pm 3,591$ frente a $8,494 \pm 2,580$), siendo estos resultados estadísticamente significativos en los 5 días del estudio lo que permitió el cálculo de la curva ROC en todos ellos (figura 35). El ABC obtenido de mayor valor fue de 0.636 el 4º día ($8,339 \pm 5,232$ en el grupo CI frente a $6,286 \pm 2,232$ del grupo NO CI) que resultó ser estadísticamente significativo.

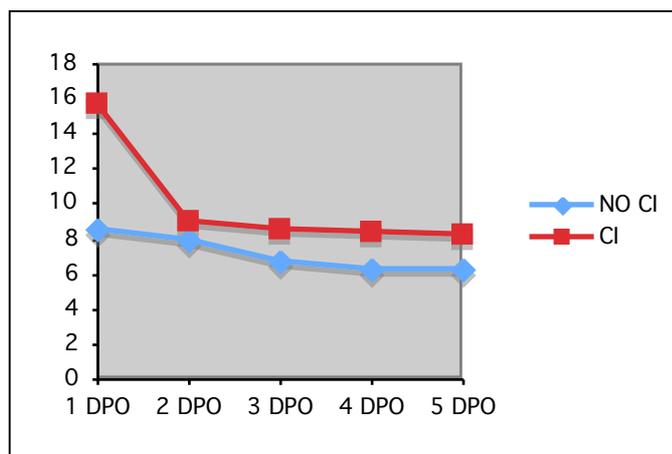


Figura 35. Valores medios de leucocitos en ambos grupos

- El porcentaje medio de **neutrófilos** en sangre se elevó inmediatamente tras la cirugía por encima de parámetros normales (40-74%) y descendió progresivamente en ambos grupos llegando a la normalidad en el 4º y 5º día en el grupo NO CI mientras que se mantuvo elevado en el grupo con CI (77.29+/-15.84% el 4º día y 78.35+/-10.40% el 5º día). A pesar de estos hallazgos no se hallaron diferencias significativas en ninguno de los días estudiados, por lo que no fue necesario el cálculo de la curva ROC (figura 36).

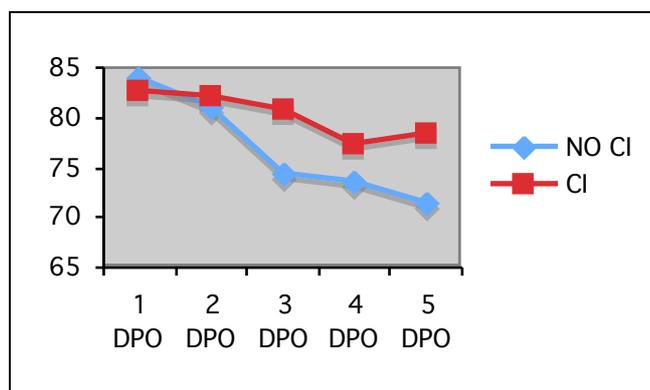


Figura 36. Valores medios de neutrófilos en ambos grupos

- El **tiempo de protrombina** aumentó, dentro de parámetros normales (70-130%) en ambos grupos tras la cirugía, siendo inferiores en el grupo CI (figura 37). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa, motivo por el cual no se calculó la curva ROC.

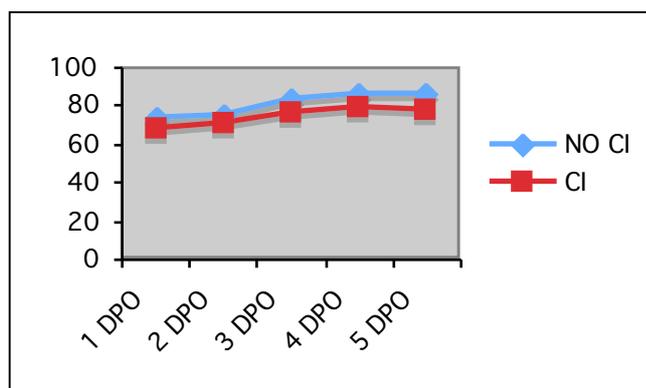


Figura 37. Valores medios del tiempo de protrombina en ambos grupos

- Los valores medios del **INR** se elevaron levemente el primer días tras la intervención (1.2 grupo sin infección frente a 1.25 grupo con infección) para normalizarse a partir del segundo día (figura 38), siendo las cifras superiores en el grupo con complicación infecciosa. No se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos. No se calculó la curva ROC.

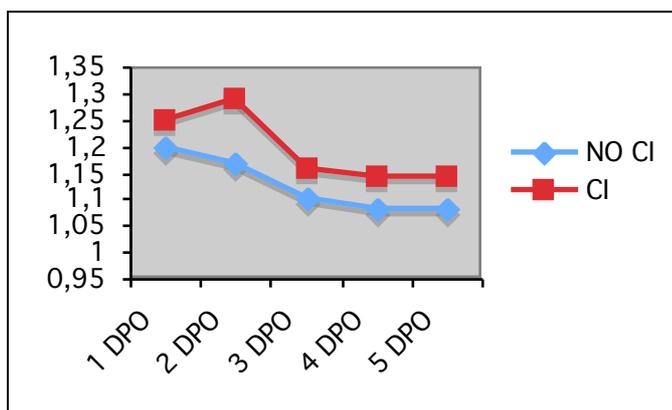


Figura 38. Valores medios de INR en ambos grupos

- El valor medio del **tiempo de tromboplastina parcial activada** sólo se elevó a partir del 5º día postoperatorio aunque dentro de los parámetros normales (22-35). Se observaron diferencias significativas entre ambos grupos el 2º día pero el cálculo de la curva ROC mostró un ABC de 0.523 con una $p=0.069$ (figura 39).

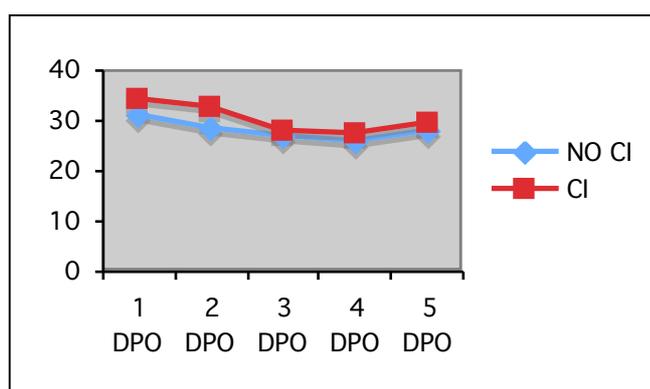


Figura 39. Valores medio de TPTA en ambos grupos

- Los valores medios del **Dímero D** se elevaron tras la cirugía en mayor medida en el grupo con CI, manteniéndose elevados por encima de los parámetros normales (220-500 ng/ml) durante los 5 días del estudio en ambos grupos (figura 40). No hubo diferencias significativas entre los grupos ni se calculó por dicha razón la curva ROC.

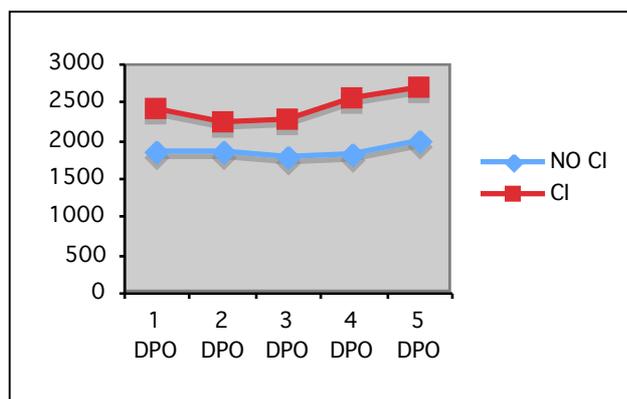


Figura 40. Valores medios de Dímero D en ambos grupos

- Los niveles medios de **creatinina** se elevaron levemente tras la cirugía en ambos grupos, siempre dentro de los parámetros normales (0.7-1.2 mg/dl), observando una reducción a partir del día 3 postoperatorio en el grupo NO CI y más tardía a partir del día 4 en el grupo con CI (figura 41). Aunque las cifras de creatinina fueron superiores en el grupo con infección, los resultados no fueron estadísticamente significativos.

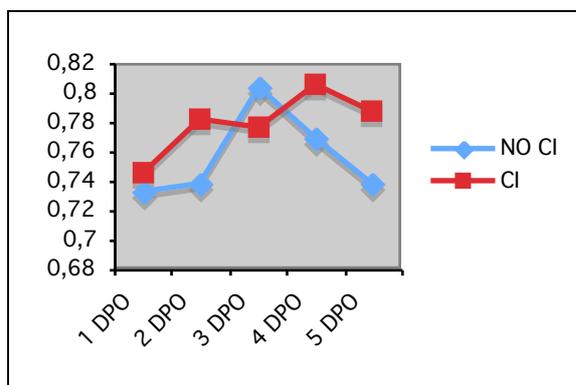


Figura 41. Valores medios de creatinina en ambos grupos

- Los niveles de **bilirrubina** se mantuvieron en todo momento dentro de los parámetros normales (0.25-1.50 mg/dl) siendo levemente superiores en el grupo con infección (figura 42).

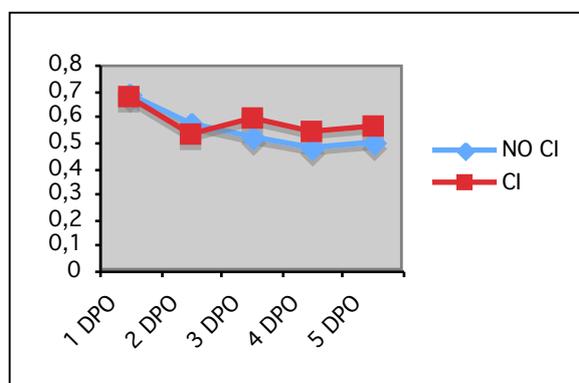


Figura 42. Valores medios de bilirrubina en ambos grupos

- Los valores medios de **GOT** se elevaron a partir del 4º día sobre todo en el grupo sin complicación infecciosa (19.33+/-12.77 frente a 16.66+/-8.71) sin que se hallasen diferencias significativas (figura 43). Los valores no superaron los parámetros normales en sangre (10-37 UI/l).

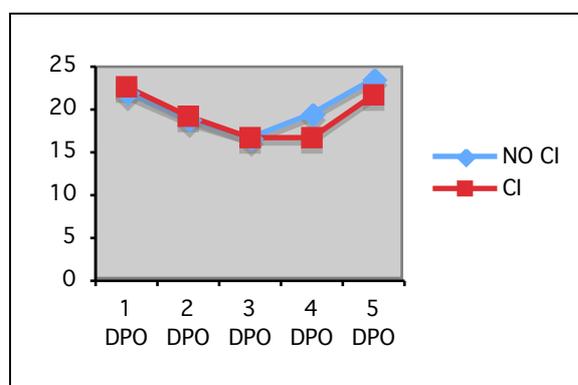


Figura 43. Valores medios de la GOT en ambos grupos

- Similares observaciones y resultados, también dentro de los parámetros normales (10-65 UI/l), se obtuvieron del estudio de las valores medios de la **GPT**. Incluso fue superior el día 4 y 5 en el grupo sin complicación. Se halló diferencia significativa estadística sólo en los valores del tercer día entre ambos

grupos, con una GPT mayor en el grupo con complicación infecciosa de 18.44+/-9.38 frente al grupo sin complicación de 17.23+/-5.29 (figura 44). El cálculo de la curva ROC arrojó una ABC de 0.485 sin significación estadística.

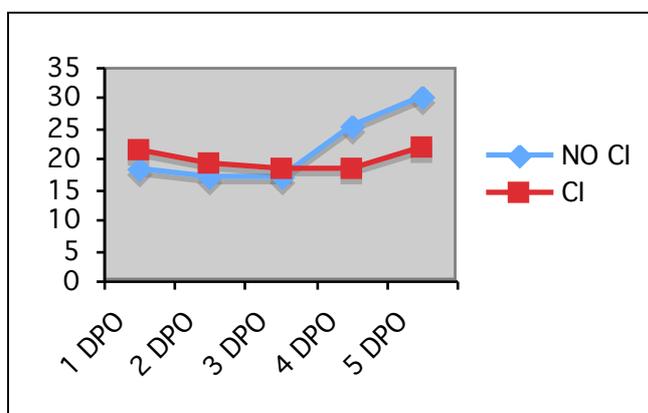


Figura 44. Valores medios de GPT en ambos grupos

- Los valores medio de **lactato** se mantuvieron en todo momento dentro de parámetros normales en ambos grupos (0.5-2.2 mmol/l), siendo superiores en el grupo sin complicación infecciosa (figura 45).

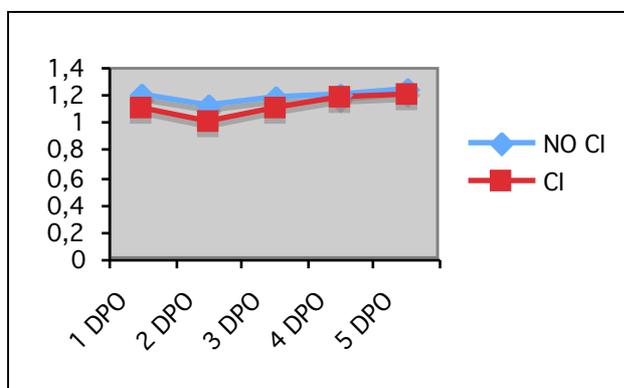


Figura 45. Valores medios del lactato en ambos grupos

- El valor medio de **proteína C reactiva** se elevó inmediatamente tras la cirugía en ambos grupos, sobre todo en el grupo con CI. En el grupo NO CI la PCR comenzó a descender a partir de un pico máximo el segundo día (90.52+/-53.30) sin llegar a recuperar su valor normal (<5 mg/l) . En el grupo con CI la PCR se mantuvo elevada los 5 días del estudio (153.85+/-56.22 el 2º día) aunque

(figura 46). Se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos en los valores de PCR los días 1, 4 y 5 (84.32 ± 39.28 frente a 168.63 ± 52.33 en el grupo con infección, 65.29 ± 59.97 frente a 168.73 ± 94.27 y 52.74 ± 53.02 frente a 157.85 ± 95.37 respectivamente). El cálculo de las curvas ROC mostró que sólo los valores de la PCR en los días 4 y 5 obtenían una $ABC > 0.80$ estadísticamente significativa, por lo que estos fueron los valores utilizados para calcular los puntos de corte descartando el valor de la PCR en el primer día que no había conseguido un ABC suficiente.

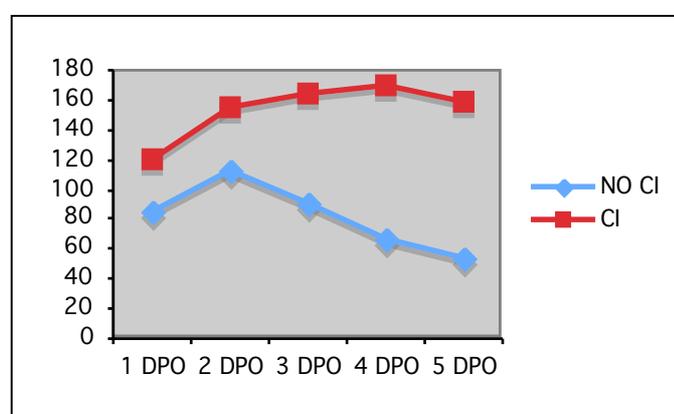


Figura 46. Valores medios de PCR en ambos grupos

- Los valores medios de **procalcitonina** se elevaron inmediatamente tras la cirugía por encima de los parámetros normales en ambos grupos. En el grupo NO CI estos valores se normalizaron a partir del tercer día postoperatorio (< 0.5 ng/l), mientras que en el grupo con CI se mantuvieron elevados los 5 días del estudio (figura 47). Se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos en los valores de PCT los días 3, 4 y 5 (0.48 ± 0.79 frente a 1.15 ± 1.84 en el grupo con infección, 0.26 ± 0.43 frente a 0.96 ± 1.44 y 0.25 ± 0.52 frente a 1.00 ± 1.44 respectivamente). Sin embargo el cálculo de las curvas ROC mostró en todos los casos una $ABC < 0.80$ ($ABC = 0.708$, $ABC = 0.758$, $ABC = 0.783$ los días 3, 4 y 5 respectivamente) que aunque fue estadísticamente significativa no cumplía con los requisitos para ser considerada de utilidad en el diagnóstico.

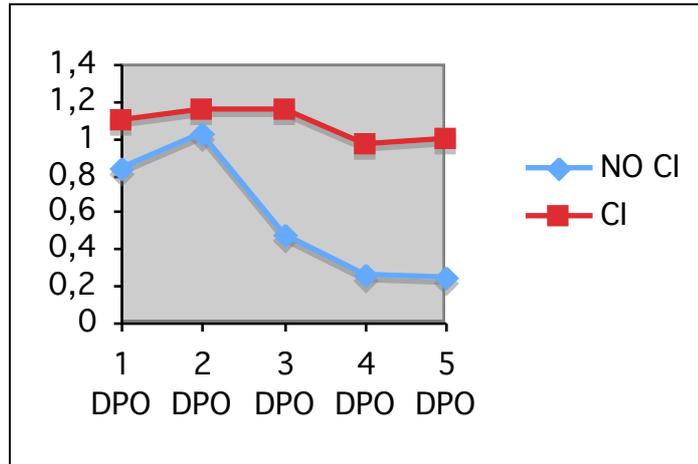


Figura 47. Valores medios de PCT en ambos grupos

Tabla 14. Pacientes con o sin complicación infecciosa. Medias (Desviaciones estándar) y áreas bajo la curva de los biomarcadores en los días postoperatorios 1 al 5

	<i>Día PO</i>	<i>No CI</i> (n=57)	<i>CI</i> (n=32)	<i>p</i>	<i>ABC</i>	<i>pABC</i>
Plaquetas, x10 ⁶ /l	1	208,670 (69,594)	226,500 (126,130)	0.017	0.524	0.719
	2	207,930 (71,511)	219,500 (125,612)	0.028	0.498	0.981
	3	220,630 (77,968)	228,380 (127,685)	0.016	0.517	0.794
	4	237,400 (84,085)	263,560 (123,438)	0.078	--	--
	5	251,770 (82,652)	278,090 (125,689)	0.033	0.564	0.336
Leucocitos, x10 ⁹ /l	1	8,494 (2,580)	15,691 (3,521)	0.009	0.596	0.148
	2	7,971 (2,298)	8,989 (4,447)	0.005	0.559	0.375
	3	6,672 (2,219)	8,574 (4,970)	0.000	0.599	0.134
	4	6,286 (2,232)	8,339 (5,232)	0.002	0.636	0.040
	5	6,316 (2,022)	8,300 (5,136)	0.001	0.615	0.081
Neutrófilos, %	1	83.88 (5.52)	82.69 (6.94)	0.273	--	--
	2	81.11 (6.9)	81.99 (7.71)	0.464	--	--
	3	74.44 (8,2)	80.69 (8.35)	0.813	--	--
	4	73.46 (8.69)	77.29 (15.84)	0.125	--	--
	5	71.50 (8.53)	78.35 (10.40)	0.352	--	--
Tiempo protrombina, %	1	73.17 (12.40)	68.75 (13.20)	0.618	--	--
	2	74.92 (11.94)	71.32 (9.57)	0.326	--	--
	3	83.32 (11.61)	75.97 (10.90)	0.820	--	--
	4	86.25 (11.24)	78.74 (10.56)	0.858	--	--
	5	86.41 (10.04)	78.15 (11.44)	0.450	--	--
INR	1	1.20 (0.11)	1.25 (0.16)	0.054	--	--
	2	1.17 (0.11)	1.19 (0,09)	0.672	--	--
	3	1.10 (0.08)	1.16 (0.08)	0.450	--	--
	4	1.08 (0,07)	1.14 (0.08)	0.251	--	--
	5	1.08 (0.06)	1.14 (0.10)	0.108	--	--
Tiempo tromboplastina parcial activada, seg.	1	30.80 (4.61)	34.38 (19.30)	0.054	--	--
	2	28.28 (5.51)	32.48 (17.51)	0.003	0.523	0.069
	3	26.71 (3.60)	27.83 (2.73)	0.138	--	--
	4	26.00 (4.22)	27.28 (3.33)	0.377	--	--
	5	27.89 (11.95)	29.28 (9.84)	0.856	--	--

Dímero D, ng/ml.	1	1831.42 (1299.39)	2418.38 (1516.91)	0.064	--	--
	2	1865.77 (1470.13)	2229.96 (1301.33)	0.629	--	--
	3	1783.37 (1305.72)	2268.73 (1226.15)	0.686	--	--
	4	1806.25 (1139.27)	2535.31 (1208.14)	0.363	--	--
	5	1971.98 (1122.14)	2699.11 (1383.77)	0.263	--	--
Creatinina, mg/dl.	1	0.733 (0.273)	0.746 (0.238)	0.640	--	--
	2	0.739 (0.296)	0,782 (0.373)	0.284	--	--
	3	0.803 (0.406)	0.777 (0.336)	0.619	--	--
	4	0.769 (0.357)	0.805 (0.371)	0.599	--	--
	5	0.738 (0.339)	0.787 (0.349)	0.433	--	--
Bilirrubina, mg/dl.	1	0.689 (0.442)	0.671 (0.543)	0.811	--	--
	2	0.568 (0.308)	0.532 (0.329)	0.792	--	--
	3	0.524 (0.269)	0.588 (0.325)	0.192	--	--
	4	0.479 (0.223)	0.540 (0.369)	0.113	--	--
	5	0.501 (0.365)	0.561 (0.424)	0.209	--	--
GOT, UI/l	1	21.93 (27.58)	22.50 (17.33)	0.731	--	--
	2	18.88 (20.09)	18.94 (9.66)	0.675	--	--
	3	16.47 (12.07)	16.59 (8.68)	0.935	--	--
	4	19.33 (12.77)	16.66 (8.71)	0.249	--	--
	5	23.32 (16.38)	21.44 (12.53)	0.334	--	--
GPT, UI/l.	1	18.18 (9.08)	21.63 (15.92)	0.110	--	--
	2	17.02 (6.35)	19.34 (11.96)	0.173	--	--
	3	17.23 (5.29)	18.44 (9.38)	0.038	0.485	0.823
	4	25.49 (38.50)	18.47 (8.06)	0.223	--	--
	5	30.04 (29.52)	21.91 (11.11)	0.118	--	--
Lactato, mmol/l.	1	1.193 (0.392)	1.096 (0.365)	0.364	--	--
	2	1.128 (0.460)	1.015 (0.352)	0.33	--	--
	3	1.177 (0.464)	1.106 (0.474)	0.933	--	--
	4	1.196 (0.448)	1.184 (0.363)	0.094	--	--
	5	1.237 (0.486)	1.209 (0.394)	0.247	--	--
Proteína reactiva, mg/l.	C					
	1	84.32 (39.28)	118.63 (52.33)	0.049	0.712	0.001
	2	112.65 (51.12)	153.85 (56.22)	0.662	--	--
	3	90.52 (53.30)	163.10 (70.97)	0.053	--	--

	4	65.29 (59.97)	168.73 (94.27)	0.006	0.865	0.000
	5	52.74 (53.02)	157.85 (95.37)	0.000	0.859	0.000
Procalcitonina, ng/ml.	1	0.84 (1.45)	1.10 (1.126)	0.981	--	--
	2	1.02 (2.06)	1.15 (1.86)	0.741	--	--
	3	0.48 (0.79)	1.15 (1.84)	0.007	0.708	0.002
	4	0.26 (0.43)	0.96 (1.44)	0.000	0.748	0.000
	5	0.25 (0.52)	1.00 (1.44)	0.000	0.783	0.000

No CI= No complicación infecciosa. CI= complicación infecciosa. ABC= Área bajo la curva

- Los valores medios de Plaquetas (días 1, 2, 3 y 5), Leucocitos, TPTA (día 4), GPT (día 3), PCR (días 1, 4 y 5) y PCT (días 3, 4 y 5) fueron significativamente superiores en el grupo con CI frente al grupo sin complicación. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en los valores de plaquetas (día 4), neutrófilos, tiempo de protrombina, INR, TPTA (resto de días), dímero D, creatinina, bilirrubina, GOT, GPT (resto de días), Lactato, PCR (resto de días) y PCT (resto de días).
- La proteína C reactiva, los días 4 y 5 tras la intervención, fue el único biomarcador que demostró ser útil en la detección de la complicación infecciosa postoperatoria, de acuerdo a las diferentes curvas ROC analizadas ($ABC > 0.80$).
- El resto de biomarcadores no demostraron ser buenos predictores de la CI en el análisis de las curvas ROC al obtener un área bajo la curva inferior a 0.80. De todos ellos la procalcitonina fue el biomarcador que más se aproximó al límite ($ABC = 0.748$ y $ABC = 0.783$ el 4º y 5º día respectivamente).

ANÁLISIS INDIVIDUALIZADO CURVAS COR

El análisis individualizado de la curva COR de la PCR en dichos días mostró los siguientes resultados.

Curva COR individualizada de la PCR en 4º día

- La curva COR individualizada (figura 48) mostró un área bajo la curva (ABC) de 0.873 (previa de 0.865) también estadísticamente significativa ($p < 0.000$). Se obtuvieron las coordenadas de la curva para el cálculo de los puntos de corte.

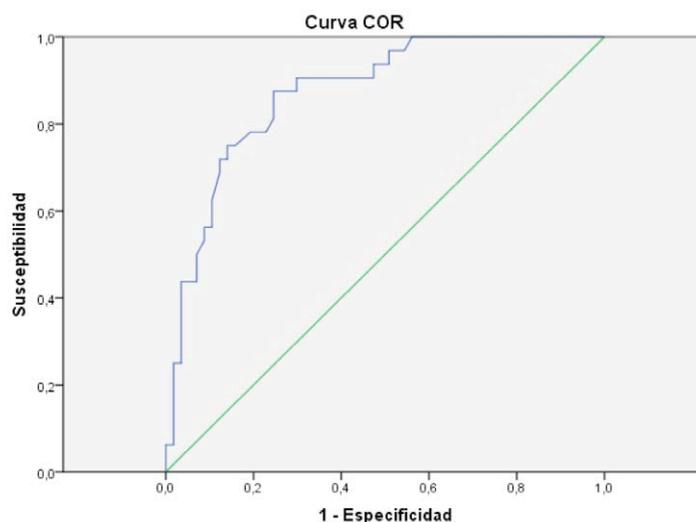


Figura 48. Curva COR de la PCR en 4º día

Curva COR individualizada de la PCR en 5º día

- La curva COR individualizada (figura 49) mostró un área bajo la curva (ABC) de 0.868 (previa de 0.859) también estadísticamente significativa ($p < 0.000$). Se obtuvieron las coordenadas de la curva para el cálculo de los puntos de corte.

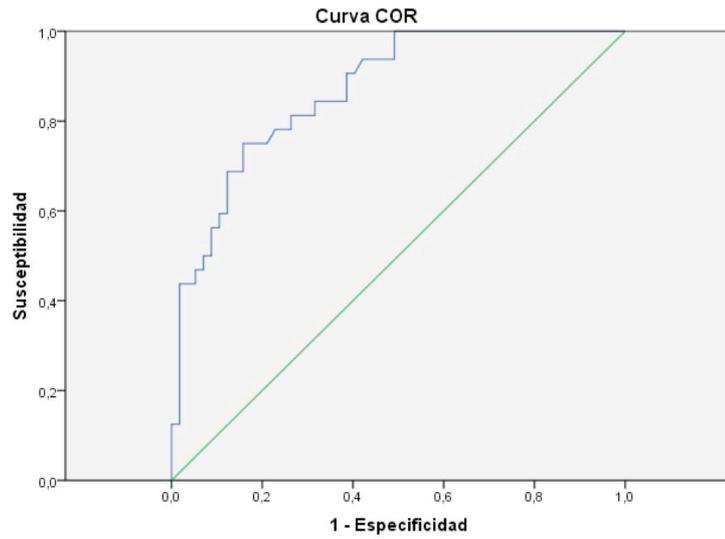


Figura 49. Curva COR de la PCR en 5º día

Puntos de corte. S, E, VVP y VPP

Se seleccionaron hasta 4 puntos de corte de cada una de las curvas ROC de la PCR de los días 4 y 5, en los que se había calculado la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de cada uno de ellos como se resumen en la tabla 15.

Tabla 15 . Puntos de corte de la PCR días 4 y 5 para la detección precoz de la complicación infecciosa postoperatoria. . Características.

	<i>Día PO</i>	<i>ABC</i>	<i>Punto de corte</i>	<i>Sensibilidad (S) %</i>	<i>Especificidad (E) %</i>	<i>Valor predictivo positivo (VPP) %</i>	<i>Valor predictivo negativo (VPN) %</i>
Proteína C reactiva	4	0.873	59.3	90.6	63.2	61.2	92.3
			69.5	90.6	70.2	60.9	90.7
			77.1	87.5	75.4	67	89
			97.9	78.1	80.7	69.4	86.8
	5	0.868	43.3	90.6	61.4	57	95
			60	84.4	68.4	60	88.6
			69.5	81.3	73.7	63.4	90.1
			86.15	75	84.2	75.75	85.71

Se seleccionó como mejor punto de corte (límite inferior) para **descartar** la aparición de complicación infecciosa postoperatoria (CI) la **PCR en 5º día postoperatorio**, con un *valor de 43.3 mg./l*, una *sensibilidad del 90.6% (89.63-91.56; IC: 95%)*, una *especificidad del 61.4% (60.26-62.59; IC: 95%)*, un *VPP del 57% (55.73-58.27; IC: 95%)* y un *VPN del 95% (94.12-95.88; IC: 95%)*.

Para el **diagnóstico precoz** de la complicación infecciosa postoperatoria (CI) se seleccionó como mejor punto de corte (límite superior) la **PCR en 5º día postoperatorio**, con un *valor de 86.15 mg./l*, una *sensibilidad del 75% (73.59-76.41; IC: 95%)*, una *especificidad del 84.2% (83.3-85.1; IC: 95%)*, un *VPP del 75.5% (74.11-76.89; IC: 95%)* y un *VPN del 85.71% (84.93-86.59, IC: 95%)*.

5.2.2. COMPLICACIONES INFECCIOSAS INTRA-ABDOMINALES

En la tabla 16 se pueden ver los resultados obtenidos del estudio estadístico sobre el uso de los biomarcadores sanguíneos en la detección de complicaciones infecciosas intra-abdominales (dehiscencia anastomótica/sepsis pélvica (CIIA)). Se han analizado las medias y desviaciones estándar en los 5 primeros días postoperatorios de cada uno de ellos y calculado los niveles de significación para detectar la existencia de diferencias estadísticas ($p < 0.05$) entre el grupo sin infección intra-abdominal y el grupo con CIIA. Se calculó la curva ROC a aquellos biomarcadores que hubiesen presentado diferencias significativas entre ambos grupos, evaluando el área bajo la curva (ABC) y el nivel de la significación de la misma. Se consideró que un biomarcador era buen predictor de complicación infecciosa intra-abdominal a aquellos con una ABC > 0.80 que fuese estadísticamente significativa. Los biomarcadores que cumplieron con estos requisitos fueron analizados de forma individualizada para evitar el efecto entre variables. Si en la nueva curva COR continuaron teniendo un ABC > 0.80 se calcularon las coordenadas de la curva y se eligieron dos puntos de corte, uno superior para la detección precoz de la complicación priorizando una alta especificidad y alto valor predictivo positivo, y uno inferior para descartar la complicación priorizando una alta sensibilidad y un alto valor predictivo negativo.

- El valor medio de las **plaquetas** en sangre se elevó a partir del tercer día postoperatorio tanto en el grupo sin infección como en el grupo con infección intra-abdominal, siempre dentro de parámetros normales ($140,000-350,000 \times 10^6/l$), sin llegar a observarse un descenso de las mismas en los 5 días analizados (figura 50). Esta elevación fue mayor en el grupo CIIA ($294,050 \pm 137,236$ frente a $250,460 \pm 83,441$ en el 5º día) siendo estos resultados estadísticamente significativos en los días 1, 2, 3 y 5. El cálculo de la curva ROC de cada uno de esos días dio en todos los casos valores inferiores a 0.80 (máximo 0.598 en el 5º día) que además no fueron estadísticamente significativos.

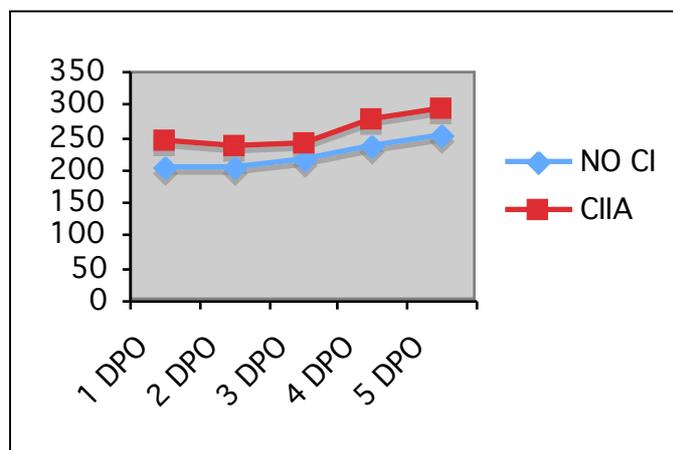


Figura 50. Valores medios de plaquetas en ambos grupos

- El valor medio de los **leucocitos** en sangre se elevó inmediatamente después de la cirugía en ambos grupos, dentro de parámetros normales, exceptuando el primer día (4,500-11,000 $\times 10^9/l$), descendiendo progresivamente a partir del segundo día postoperatorio incluso en el grupo CIIA (figura 51). Al igual que en el caso de los niveles de plaquetas los valores de leucocitos fueron mayores en el grupo CIIA (máxima diferencia el día 1 con 19,113 \pm 4,262 frente a 8,439 \pm 2,703), siendo estos resultados estadísticamente significativos en los 5 días del estudio lo que permitió el cálculo de la curva ROC en todos ellos. El ABC obtenido de mayor valor fue de 0.715 el 4º día (9,446 \pm 6,229 en el grupo CIIA frente a 6,229 \pm 2,176 del grupo no CIIA) ,estadísticamente significativo.

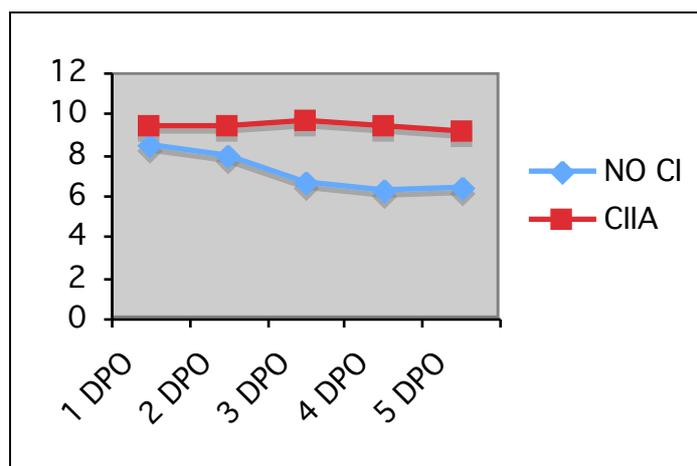


Figura 51. Valores medios de leucocitos en ambos grupos

- El porcentaje medio de **neutrófilos** en sangre se elevó inmediatamente tras la cirugía por encima de parámetros normales (40-74%) y descendió progresivamente en ambos grupos llegando a la normalidad en el grupo sin complicación al 4º día, mientras en el grupo CIIA se mantuvo elevado (81.57+/- 8.56% el 4º día y 79.62+/-10.12% el 5º día). No se hallaron diferencias significativas en ninguno de los días estudiados (figura 52).

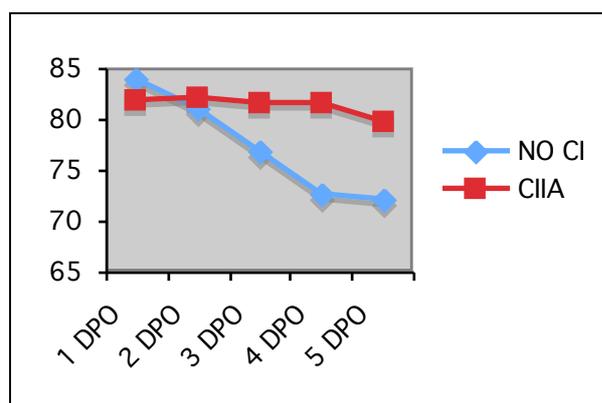


Figura 52. Valores medios de neutrófilos en ambos grupos

- El **tiempo de protrombina** aumentó dentro de parámetros normales (70-130%) en ambos grupos tras la cirugía. Este aumento fue inferior en el grupo con CIIA existiendo diferencias significativas con el grupo sin complicación el 5º día (figura 53) con un ABC de 0.305.

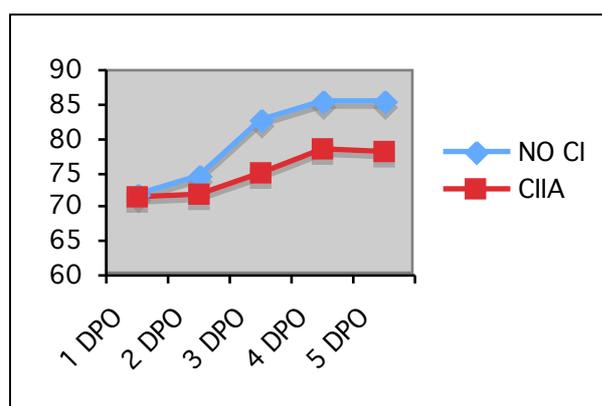


Figura 53. Valores medios del tiempo de protrombina en ambos grupos

- Los valores medios del **INR** se elevaron levemente el primer días tras la intervención (1.22 grupo NO CIIA frente a 1.21 grupo con CIIA) para normalizarse a partir del segundo día (figura 54). El 5º día resultó ser estadísticamente significativa (1.09+/-0.06 en el grupo sin infección intra-abdominal frente a 1.15+/-0.11 en el grupo con CIIA; $p=0.006$). El ABC resultante (0.658) a pesar de ser estadísticamente significativo no alcanzó el 0.80 para ser considerada útil en el diagnóstico.

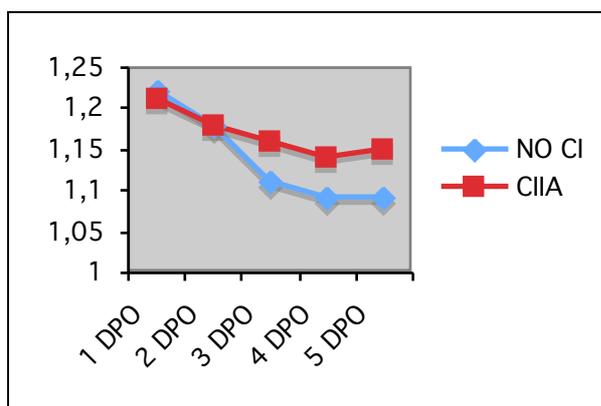


Figura 54. Valores normales del INR en ambos grupos

- El valor medio del **tiempo de tromboplastina parcial activada** se mantuvo en todo momento dentro de los parámetros normales (22-35), sólo elevándose el día 5 hasta el límite superior sin sobrepasarlo (figura 55). No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

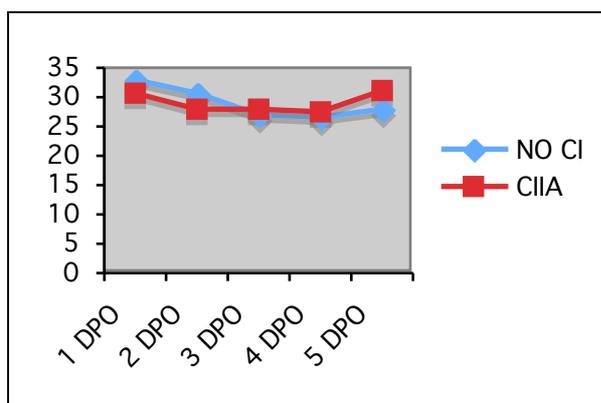


Figura 55. Valores medios del tiempo de tromboplastina parcial activada

- Los valores medios del **Dímero D** se elevaron tras la cirugía en mayor medida en el grupo CIIA, manteniéndose elevados por encima de los parámetros normales (220-500 ng/ml) durante los 5 días del estudio en ambos grupos (figura 56). No hubo diferencias significativas entre los grupos ni se calculó por dicha razón la curva ROC.

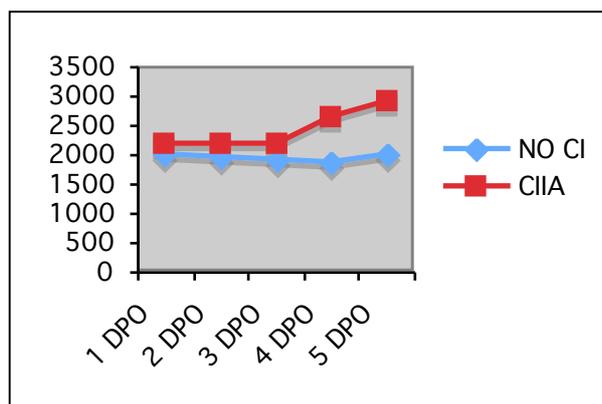


Figura 56. Valores medios de Dímero D en ambos grupos

- Los niveles medios de **creatinina** se elevaron tras la cirugía en ambos grupos, siempre dentro de los parámetros normales (0.7-1.2 mg/dl), observando una reducción a partir del día 3 postoperatorio en el grupo NO CIIA que no se correspondió con un descenso en el grupo CIIA que se mantuvo en ascenso (figura 57). Aunque las cifras de creatinina fueron superiores en el grupo con CIIA, las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

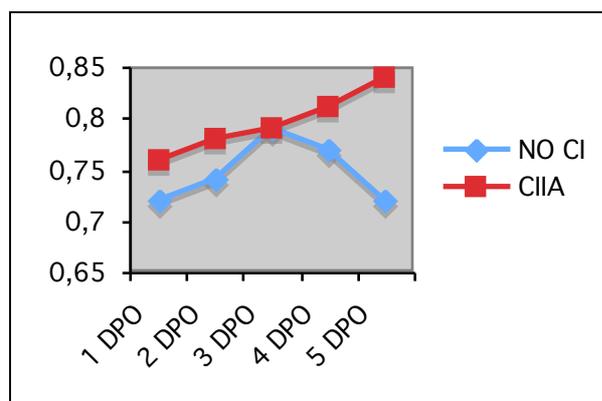


Figura 57. Valores medios de creatinina en ambos grupos

- Los niveles de **bilirrubina** fueron superiores, dentro de los parámetros normales (0.25-1.50 mg/dl), en el grupo con CIIA sobre todo a partir del día 4 aunque esta diferencia no fue significativa.

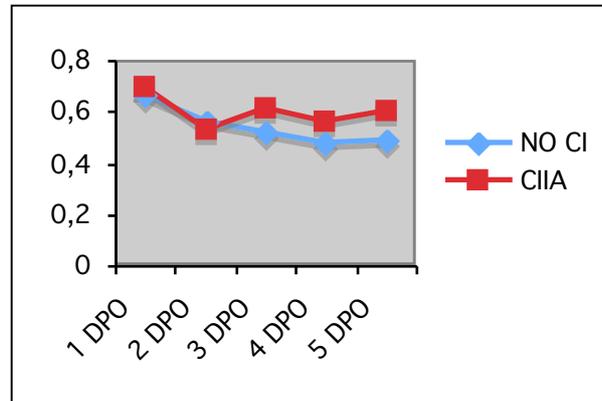
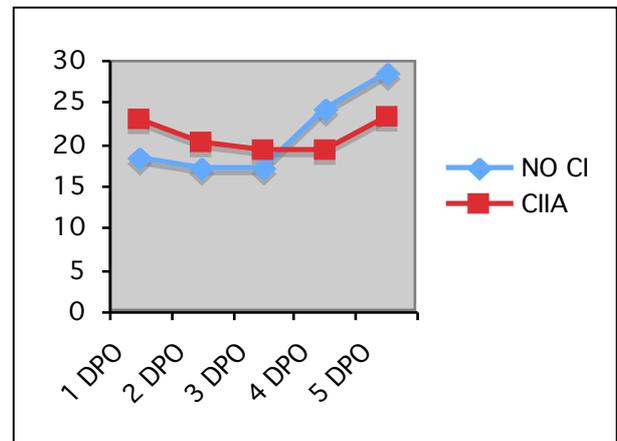
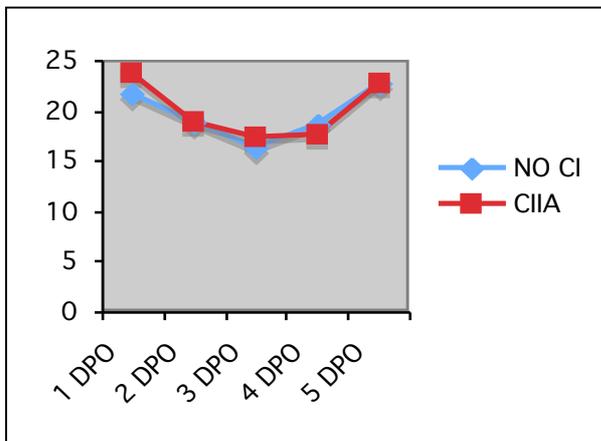


Figura 58. Valores medios de bilirrubina en ambos grupos

- No se encontró relación estadística entre los niveles de **GOT** y **GPT** y la aparición de una complicación infecciosa intra-abdominal con cifras similares en ambos grupos en el caso de la GOT (figura 59 y 60).



Figuras 59 y 60. Valores medios de GOT (izquierda) y GPT (derecha)

- Los valores medio de **lactato** se elevaron a lo largo de los días en ambos grupos aunque en todo momento fue dentro de parámetros normales (0.5-2.2 mmol/l), y aunque fueron levemente superiores en el grupo con CIIA no se halló relación estadística (figura 61).

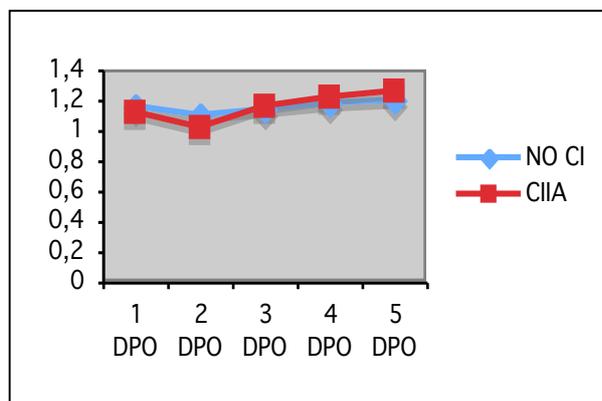


Figura 61. Valores medios de lactato en ambos grupos

- El valor medio de **proteína C reactiva** se elevó inmediatamente tras la cirugía en ambos grupos, en mayor cuantía en el grupo CIIA. En el grupo NO CIIA la PCR comenzó a descender tras un pico máximo el segundo día progresivamente a partir del tercer día (98.54 ± 55.41) pero sin llegar a recuperar su valor normal (<5 mg/l). En el grupo con CIIA la PCR se mantuvo elevada los 5 días del estudio (147.95 ± 57.91 el 2º día) (figura 62). Se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos en los valores de PCR los días 3, 4 y 5 (98.54 ± 55.41 frente a 171.68 ± 79.27 en el grupo con CIIA, 73.91 ± 62.21 frente a 189.52 ± 102.20 y 60.40 ± 57.38 frente a 182.28 ± 98.21 respectivamente). El cálculo de las curvas ROC mostró una ABC de 0.774, 0.863 y 0.883 los días 3, 4 y 5 respectivamente, todas significativas.

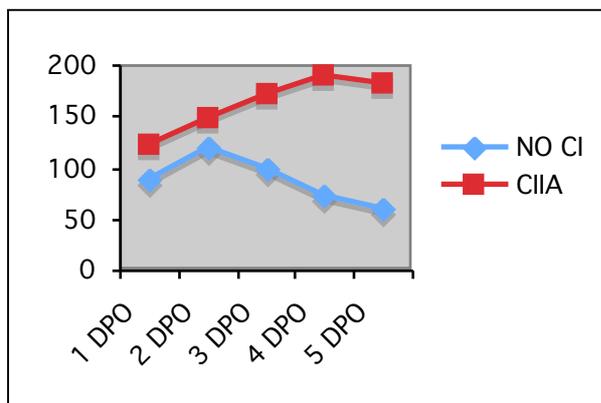


Figura 62. Valores medios de PCR en ambos grupos

- Los valores medios de **procalcitonina** se elevaron inmediatamente tras la cirugía por encima de los parámetros normales en ambos grupos. En el grupo NO CIA estos valores descendieron a partir del 2º día y se normalizaron al cuarto (<0.5 ng/l), mientras que en el grupo con CIA se mantuvieron elevados los 5 días del estudio (figura 63). Se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos en los valores de PCT los días 2, 4 y 5 (1.19+/-2.22 frente a 0.70+/-0.85 en el grupo con CIA, 0.35+/-0.65 frente a 0.99+/-1.55 y 0.36+/-0.82 frente a 1.00+/-1.37 respectivamente). El cálculo de las curvas ROC mostró en todos los casos un ABC<0.80 (ABC=0.481, ABC=0.713, ABC=0.750 los días 2, 4 y 5 respectivamente), aunque fue estadísticamente significativa en el caso de los días 4 y 5.

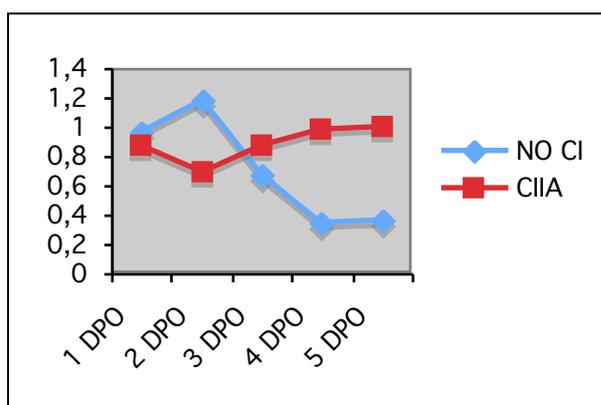


Figura 63. Valores medios de PCT en ambos grupos

Tabla 16. Pacientes con o sin complicación infecciosa intra-abdominal . Medias (Desviaciones estándar) y áreas bajo la curva de los biomarcadores en los días postoperatorios 1 al 5

	<i>Día PO</i>	<i>No CIA</i> (<i>n=67</i>)	<i>CIIA</i> (<i>n=22</i>)	<i>p</i>	<i>ABC</i>	<i>ABCp</i>
Plaquetas, x10 ⁶ /l	1	205,270 (72,952)	244,950 (136,878)	0.021	0.588	0.227
	2	203,640 (73,866)	237,820 (137,804)	0.010	0.559	0.417
	3	217,520 (80,673)	241,380 (139,406)	0.014	0.570	0.337
	4	236,360 (85,813)	278,640 (132,142)	0.053	--	--
	5	250,460 (83,441)	294,050 (137,236)	0.008	0.598	0.183
Leucocitos, x10 ⁹ /l	1	8,439 (2,703)	19,113 (4,262)	0.000	0.635	0.066
	2	7,970 (2,384)	9,456 (4,967)	0.001	0.582	0.265
	3	6,593 (2,237)	9,680 (5,466)	0.000	0.689	0.010
	4	6,229 (2,176)	9,446 (6,229)	0.000	0.715	0.003
	5	6,359 (2,198)	9,074 (5,718)	0.001	0.670	0.020
Neutrófilos, %	1	83.97 (5,77)	81.88 (6.73)	0.746	--	--
	2	81.18 (7.13)	82.18 (7.40)	0.942	--	--
	3	76.80 (8.09)	81.54 (8.74)	0.860	--	--
	4	72.63 (11.96)	81.57 (8.56)	0.406	--	--
	5	72.11 (8.98)	79.62 (10.12)	0.680	--	--
Tiempo protrombina, %	1	71.64 (12.74)	71.4 (13.25)	0.943	--	--
	2	74.27 (11.90)	71.66 (8.80)	0.201	--	--
	3	82.54 (11.45)	75.00 (11.45)	0.930	--	--
	4	85.25 (11.03)	78.37 (11.72)	0.546	--	--
	5	85.23 (9.76)	77.92 (13.65)	0.028	0.305	0.008
INR	1	1.22 (0.13)	1.21 (0.14)	0.778	--	--
	2	1.18 (0.11)	1.18 (0.08)	0.434	--	--
	3	1.11 (0.08)	1.16 (0.09)	0.416	--	--
	4	1.09 (0.07)	1.14 (0.09)	0.118	--	--
	5	1.09(0.06)	1.15 (0.11)	0.006	0.658	0.031
Tiempo tromboplastina parcial activada, seg.	1	32.56 (13.56)	30.65 (6.17)	0.649	--	--
	2	30.47 (12.83)	27.74 (5.24)	0.311	--	--
	3	26.98 (3.46)	27.52 (3,00)	0.269	--	--
	4	26.23 (4.08)	27.14 (3.52)	0.516	--	--
	5	27.53 (11.12)	30.99 (11.25)	0.367	--	--

Dímero mg/ml.	D,	1	1994.67 (1355.39)	2177.06 (1559.39)	0.502	--	--
		2	1941.41 (1422.02)	2165.16 (1413.50)	0.550	--	--
		3	1887.64 (1318.72)	2171.80 (1210.99)	0.840	--	--
		4	1875.56 (1112.42)	2655.63 (1328.69)	0.251	--	--
		5	2010.368 (1110.87)	2914.46 (1474.90)	0.193	--	--
Creatinina, mg/dl.		1	0.72 (0.26)	0.76 (0.23)	0.803	--	--
		2	0.74 (0.31)	0.78 (0.36)	0.825	--	--
		3	0.79 (0.39)	0.79 (0.33)	0.564	--	--
		4	0.77 (0.36)	0.81 (0.35)	0.816	--	--
		5	0.72 (0.32)	0.84 (0.38)	0.178	--	--
Bilirrubina, mg/dl.		1	0.67 (0.42)	0.70 (0.62)	0.411	--	--
		2	0.56 (0.31)	0.53 (0.32)	0.903	--	--
		3	0.52 (0.26)	0.61 (0.36)	0.076	--	--
		4	0.48 (0.22)	0.56 (0.41)	0.098	--	--
		5	0.49 (0.34)	0.60 (0.47)	0.114	--	--
GOT, UI/l		1	21.64 (25.60)	23.64 (20.243)	0.829	--	--
		2	18.87 (18.74)	19.00 (10.55)	0.909	--	--
		3	16.28 (11.53)	17.23 (9.08)	0.968	--	--
		4	18.66 (12.08)	17.50 (9.71)	0.650	--	--
		5	22.60 (15.65)	22.77 (13.46)	0.873	--	--
GPT, UI/l.		1	18.28 (9.41)	22.86 (17.63)	0.127	--	--
		2	17.12 (6.54)	20.09 (13.51)	0.101	--	--
		3	17.09 (5.75)	19.41 (9.88)	0.071	--	--
		4	24.18 (35.70)	19.27 (8.58)	0.403	--	--
		5	28.36 (27.61)	23.32 (12.41)	0.410	--	--
Lactato, mmol/l.		1	1.16 (0.37)	1.13 (0.42)	0.625	--	--
		2	1.10 (0.44)	1.03 (0.37)	0.234	--	--
		3	1.14 (0.45)	1.16 (0.52)	0.496	--	--
		4	1.18 (0.46)	1.22 (0.38)	0.220	--	--
		5	1.21 (0.46)	1.27 (0.40)	0.524	--	--
Proteína reactiva, mg/l.	C	1	88.23 (40.73)	122.32 (56.37)	0.064	--	--
		2	120.74 (54.55)	147.95 (57.91)	0.918	--	--
		3	98.54 (55.41)	171.68 (79.27)	0.029	0.774	0.000
		4	73.91 (62.21)	189.52 (102.20)	0.005	0.863	0.000

	5	60.40 (57.38)	182.28 (98.21)	0.005	0.883	0.000
Procalcitonina, ng/ml.	1	0.96 (1.47)	0.87 (1.12)	0.272	--	--
	2	1.19 (2.22)	0.70 (0.85)	0.049	0.481	0.796
	3	0.67 (1.37)	0.88 (1.09)	0.957	--	--
	4	0.35 (0.65)	0.99 (1.55)	0.000	0.713	0.004
	5	0.36 (0.82)	1.00 (1.37)	0.002	0.750	0.001

No CIA= No complicación infecciosa. CIA= complicación infecciosa. ABC= Área bajo la curva

- Los valores medios de plaquetas (días 1, 2, 3 y 5), leucocitos, INR (día 5), PCR (días 3, 4 y 5) y PCT (días 2, 4 y 5) fueron significativamente superiores en el grupo con CIIA frente al grupo NO CIIA. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en los valores de plaquetas (día 4), neutrófilos, tiempo de protrombina, INR (resto de días), TPTA, dímero D, creatinina, bilirrubina, GOT, GPT, Lactato, PCR (resto de días) y PCT (resto de días).
- La proteína C reactiva los días 4 y 5 fue el único biomarcador que demostró ser útil en la detección de la complicación infecciosa intra-abdominal (CIIA), de acuerdo a las diferentes curvas ROC analizadas ($ABC > 0.80$).
- El resto de biomarcadores no demostraron ser buenos predictores de la CIIA en el análisis de las curvas ROC al obtener un área bajo la curva inferior a 0.80. De todos ellos la procalcitonina fue el biomarcador que más se aproximó al límite ($ABC = 0.748$ y $ABC = 0.783$ el 4º y 5º día respectivamente) junto al valor de leucocitos en el 4º día ($ABC = 0.715$).

ANÁLISIS INDIVIDUALIZADO CURVAS COR

Se realizó un análisis individualizado de las curva COR del único biomarcador con un área bajo la curva superior a 0.80, es decir, la PCR en los días 4 y 5. También se analizaron individualmente las curvas COR de la PCT los días 4 y 5 que habían obtenido valores cercanos a 0.80 para comprobar que en ausencia de interrelación con el resto de biomarcadores el área bajo la curva seguía siendo inferior a 0.80.

Curva COR individualizada de la PCR en 4º día

- La curva COR individualizada (figura 64) mostró un área bajo la curva (ABC) de 0.863 (previa igual) también estadísticamente significativa ($p < 0.000$). Se obtuvieron las coordenadas de la curva para el cálculo de los puntos de corte.

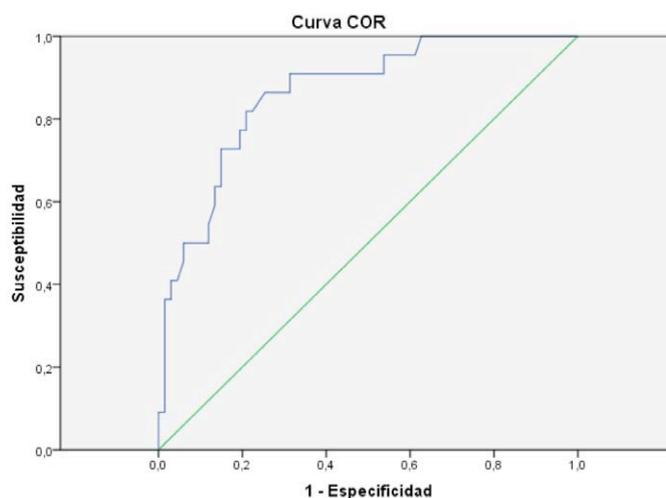


Figura 64. Curva COR de la PCR en 4º día

Curva COR individualizada de la PCR en 5º día

- La curva COR individualizada (figura 65) mostró un área bajo la curva (ABC) de 0.881 (previa de 0.883) también estadísticamente significativa ($p < 0.000$). Se obtuvieron las coordenadas de la curva para el cálculo de los puntos de corte.

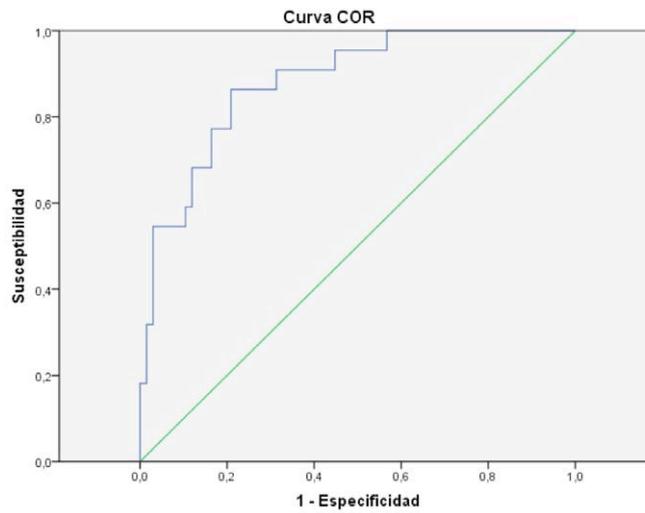


Figura 65. Curva COR de la PCR en 5º día

Curva COR individualizada de la PCT en 4º día

- La curva COR individualizada (figura 66) mostró un área bajo la curva (ABC) de 0.723 (previa de 0.713) estadísticamente significativa ($p < 0.002$) pero igualmente inferior a 0.80. No se calcularon las coordenadas de la curva para el cálculo de los puntos de corte.

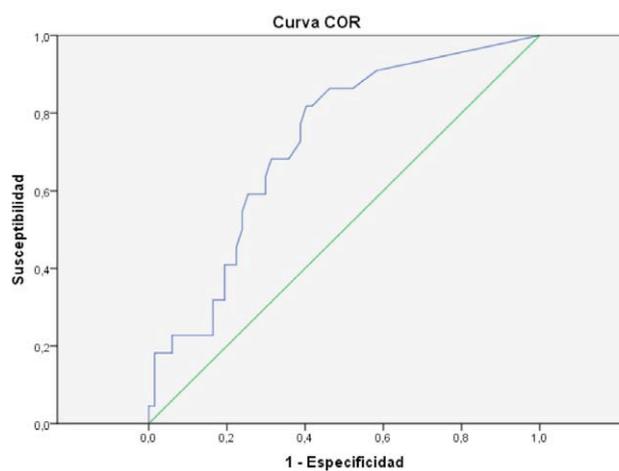


Figura 66. Curva COR de la PCT en 4º día

Curva COR individualizada de la PCT en 5º día

- La curva COR individualizada (figura 67) mostró un área bajo la curva (ABC) de 0.759 (previa de 0.750) estadísticamente significativa ($p < 0.000$) pero igualmente inferior a 0.80. No se calcularon las coordenadas de la curva para el cálculo de los puntos de corte.

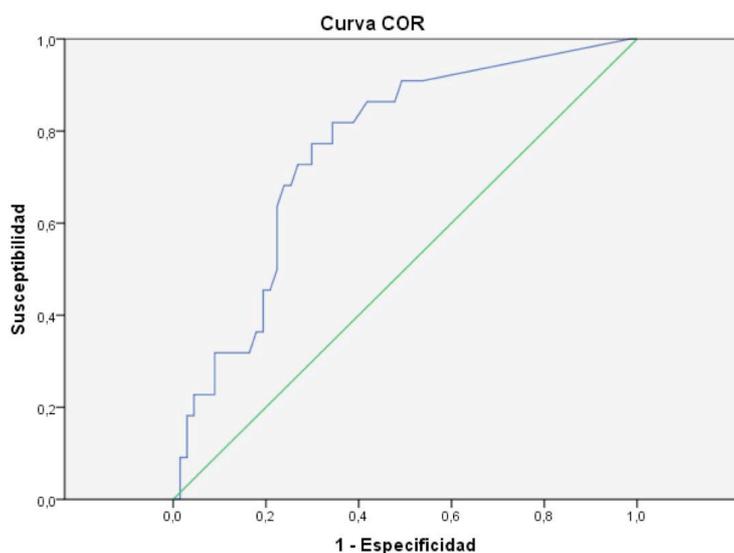


Figura 67. Curva COR de la PCT en 5º día

Puntos de corte. S, E, VVP y VPP

Se seleccionaron hasta 4 puntos de corte de cada una de las curvas ROC de la PCR de los días 4 y 5, en los que se había calculado la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo como se resumen en la tabla 15.

Tabla 17 . Puntos de corte de la PCR días 4 y 5 para la detección precoz de la complicación infecciosa intra-abdominal . Características.

	<i>Día PO</i>	<i>ABC</i>	<i>Punto de corte</i>	<i>Sensibilidad (S) %</i>	<i>Especificidad (E) %</i>	<i>Valor predictivo positivo (VPP) %</i>	<i>Valor predictivo negativo (VPN) %</i>
Proteína C reactiva	4	0.863	69.5	90.9	61.2	43.48	95.34
			79.25	90.9	68.7	48.78	95.74
			97.90	86.4	74.6	58.33	94.33
			116.5	72.7	85.1	64	90.48
	5	0.881	58.65	90.9	61.2	43.47	95.34
			69.5	90.9	68.7	48.78	95.83
			86.15	86.4	79.1	57.58	94.64
			109.5	77.3	83.6	60.71	91.94

Se seleccionó como mejor punto de corte (límite inferior) para **descartar** la aparición de complicación infecciosa intra-abdominal (CIIA) la **PCR en 5º día postoperatorio**, con un *valor de 69.5 mg/l*, con una *sensibilidad del 90.6% (89.45-91.75, IC: 95%)*, una *especificidad del 68.7% (66.88-70.52, IC: 95%)*, un *VPP del 48.75% (47.38-50.12, IC: 95%)* y un *VPN del 95.83% (95.26-96,40, IC: 95%)*.

Para el **diagnóstico precoz** de la complicación infecciosa intra-abdominal (CIIA) se seleccionó como mejor punto de corte (límite superior) la **PCR en 4º día postoperatorio**, con un *valor de 116.5 mg/l*, una *sensibilidad del 72.7% (70.94-74.46; IC: 95%)*, una *especificidad del 85.1% (84.3-85.9; IC: 95%)*, un *VPP del 64% (62.32-65.68; IC: 95%)* y un *VPN del 90.48% (89.77-91.19, IC: 95%)*.

5.2.3. COMPLICACIONES INFECCIOSAS INTRA-ABDOMINALES MAYORES

En la tabla 18 se pueden ver los resultados obtenidos del estudio estadístico sobre el uso de los biomarcadores sanguíneos en la detección de complicaciones infecciosas intra-abdominales mayores postoperatorias(CIM). Se han analizado las medias y desviaciones estándar en los 5 primeros días postoperatorios de cada uno de ellos y calculado los niveles de significación para detectar la existencia de diferencias estadísticas ($p < 0.05$) entre el grupo sin infección intra-abdominal mayor y el grupo con infección. Se calculó la curva ROC a aquellos biomarcadores que hubiesen presentado diferencias significativas entre ambos grupos, evaluando el área bajo la curva (ABC) y el nivel de la significación de la misma. Se consideró que un biomarcador era buena prueba diagnóstica a aquellos con una ABC > 0.80 que fuese estadísticamente significativa. Los biomarcadores que cumplieron con estos requisitos fueron analizados de forma individualizada para evitar el efecto entre variables. Si en la nueva curva COR continuaron teniendo un ABC > 0.80 se calcularon las coordenadas de la curva y se eligieron dos puntos de corte, uno superior para la detección precoz de la complicación priorizando una alta especificidad y un alto valor predictivo positivo, y uno inferior para descartar la complicación priorizando una alta sensibilidad y un alto valor predictivo negativo.

- Al contrario de lo obtenido en los análisis previos en la aparición de complicaciones infecciosas postoperatorias y complicaciones intra-abdominales, no se observaron diferencias significativas en el valor medio de las **plaquetas** en sangre entre el grupo NO CIM y el grupo CIM (figura 68).

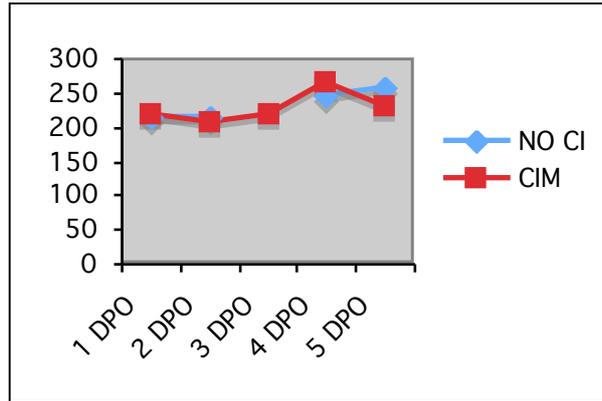


Figura 68. Valores medios de plaquetas en ambos grupos

- El valor medio de los **leucocitos** en sangre se mantuvo en todo momento dentro de parámetros normales ($4,500-11,000 \times 10^9/l$) exceptuando el primer día en el grupo con CIM donde la diferencia entre ambos grupos fue estadísticamente significativa ($23,291 \pm 5,269$ frente a $8,803 \pm 4,205$, $p=0.000$). El cálculo de la curva ROC mostró una ABC de 0,657 no estadísticamente significativa ($p=0.073$). En el resto de días la concentración de leucocitos fue superior en el grupo con CIM aunque esta diferencia no fue estadística, al contrario de lo visto en los análisis previos de la aparición de complicaciones infecciosas postoperatorias y complicaciones intra-abdominales (figura 69).

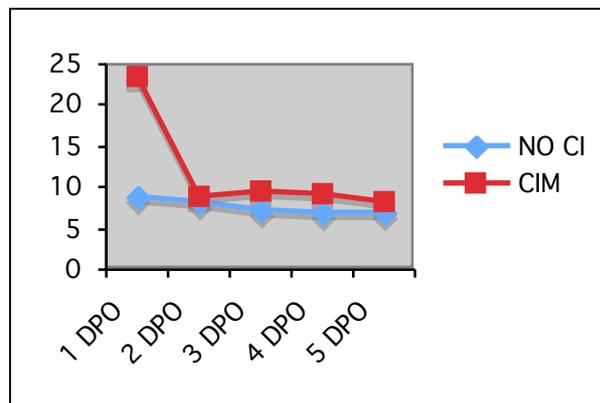


Figura 69. Valores medios de Leucocitos en ambos grupos

- El porcentaje medio de **neutrófilos** en sangre se elevó inmediatamente tras la cirugía por encima de parámetros normales (40-74%) en ambos grupos. Descendió progresivamente en el grupo NO CIM llegando a la normalidad el 4º día, mientras en el grupo CIM se mantuvo elevado (84.03+/-5.19% el 4º día y 80.85+/-9.45% el 5º día). A pesar de esto, no se hallaron diferencias significativas en ninguno de los días estudiados (Figura 70).

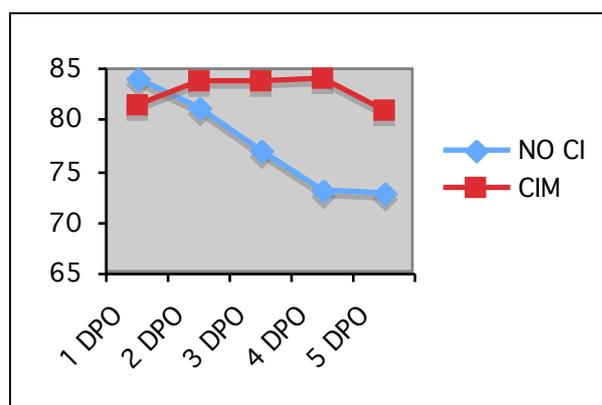


Figura 70. Valores medios de neutrófilos en ambos grupos

- El **tiempo de protrombina** aumentó, dentro de parámetros normales (70-130%) en ambos grupos tras la cirugía, aunque siendo inferiores en el grupo con CIM. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

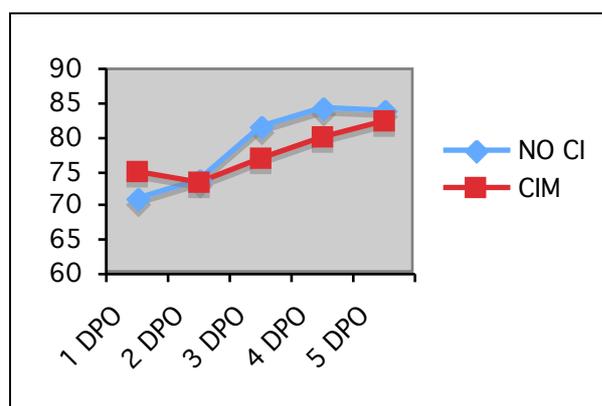


Figura 71. Valores medios del tiempo de protrombina en ambos grupos

- Los valores medios del **INR** descendieron progresivamente a lo largo de los 5 días sin hallar diferencias significativas entre ambos grupos.

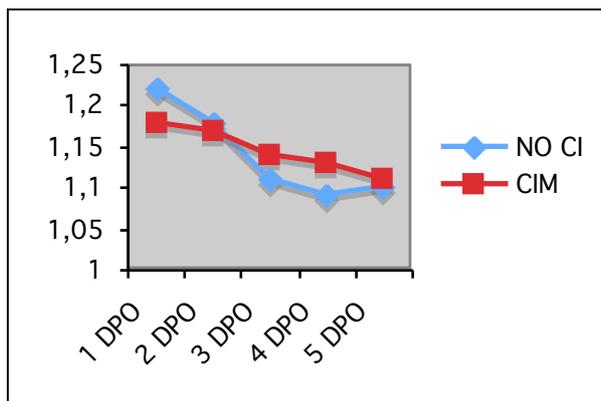


Figura 72. Valores medios del INR en ambos grupos

- El valor medio del **tiempo de tromboplastina parcial activada** se mantuvo en todo momento dentro de los parámetros normales (22-35 seg), teniendo un repunte al alza el día 5 donde la diferencia entre ambos grupos fue mayor (32.09+/-13.94 y 27.70+/-10.56 en el grupo con y sin CIM respectivamente), no resultando estadísticamente significativo (figura 73).

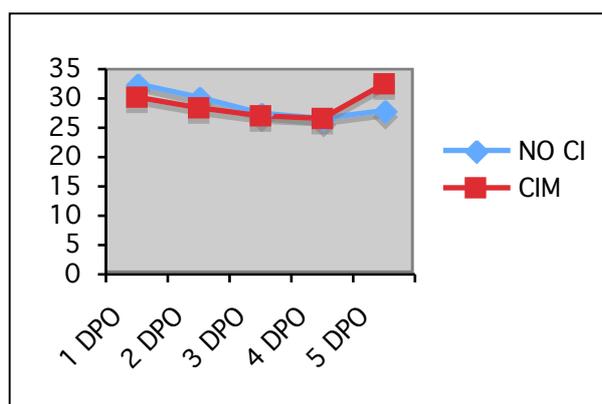


Figura 73. Valores medios del tiempo de tromboplastina parcial activada

- Los valores medios del **Dímero D** se mantuvieron por encima de los parámetros normales (220-500 ng/ml) durante los 5 días del estudio en ambos grupos. Sólo se observaron cifras mayores en el grupo con CIM frente al grupo sin complicación los días 4 y 5 aunque sin encontrar diferencias significativas (figura 74).

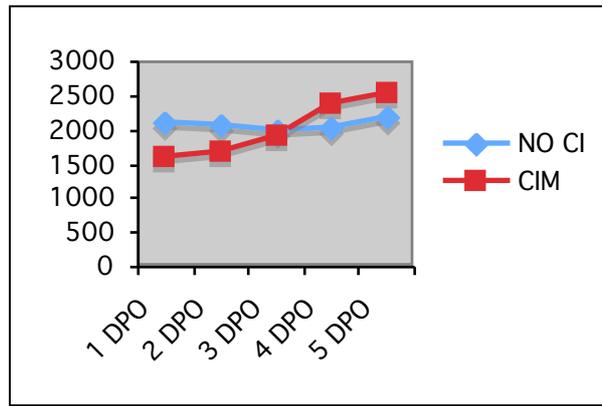


Figura 74. Valores medios del dímero D en ambos grupos

- Los niveles medios de **creatinina** se elevaron tras la cirugía en ambos grupos, aunque siempre dentro de parámetros normales (0.7-1.2 mg/dl). Se hallaron cifras de creatinina mayores en el grupo con infección mayor que en el grupo sin infección los 5 días (figura 75). Las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

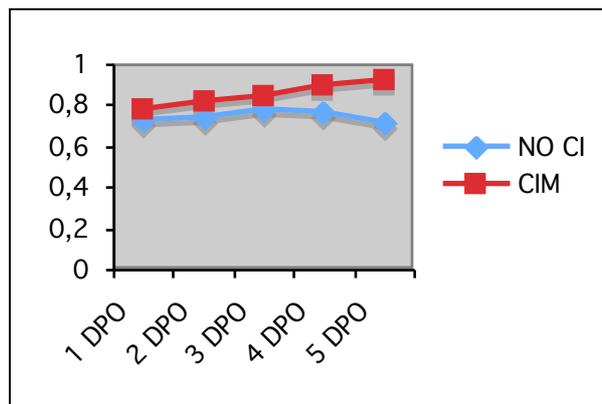


Figura 75. Valores medios de creatinina en ambos grupos

- Los niveles de **bilirrubina** fueron muy similares en ambos grupos, algo superiores en el grupo CIM, sin hallar diferencias estadísticas (figura 76). Se mantuvieron en todo momento dentro de los parámetros normales (0.25-1.50 mg/dl).

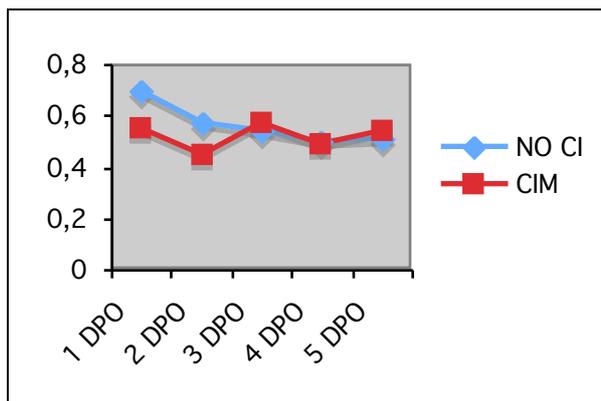


Figura 76. Valores medios de bilirrubina en ambos grupos

- Los niveles medios de **GOT** se elevaron progresivamente a partir del día 3 tras la cirugía, siendo superiores en el grupo CIM aunque sin encontrar diferencias estadísticas (25.64+/-13.01 y 22.08+/-15.43 respectivamente el 5º día) (figura 77).

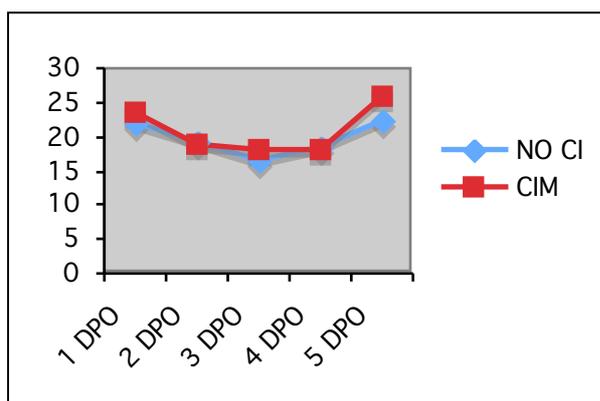


Figura 77. Valores medios de GOT en ambos grupos

- Los niveles medios de **GPT** se elevaron tras la cirugía en mayor medida en el grupo CIM que en el grupo NO CIM (figura 78), encontrando diferencias significativas entre ambos grupos los días 1, 2 y 3 (18.37+/-9.04 frente a 25.00+/-21.76, 17.03+/-6.28 frente a 22.29+/-16.53 y 16.84+/-5.59 frente a 22.07+/-11.59, respectivamente). El cálculo de las curvas ROC mostró unas ABC de 0.643, 0.614 y 0.654 los días 1, 2 y 3 respectivamente, sin ser ninguna significativa.

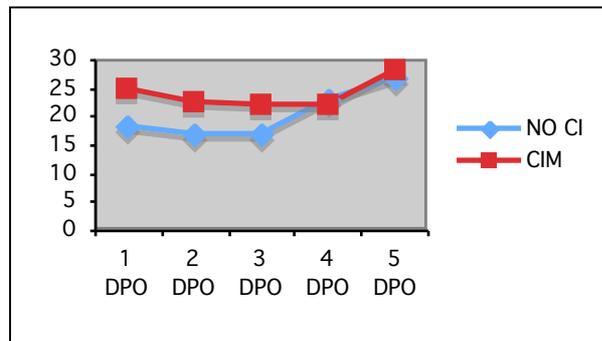


Figura 78. Valores medios de GPT en ambos grupos

- Los valores medio de **lactato** se mantuvieron dentro de parámetros normales (0.5-2.2 mmol/l) en todo momento siendo más altos en el grupo CIM pero sin significación estadística (figura 79).

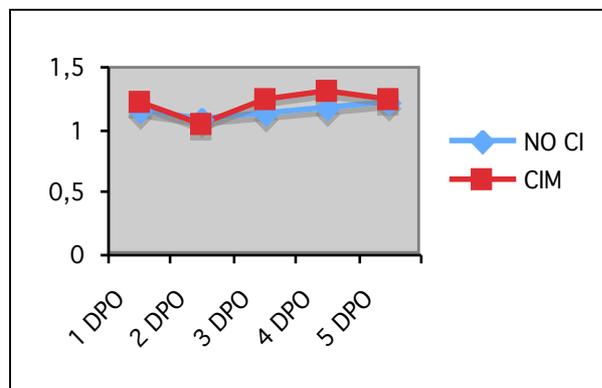


Figura 79. Valores medios de Lactato en ambos grupos

- El valor medio de **proteína C reactiva** se elevó inmediatamente tras la cirugía en ambos grupos, en mayor cuantía en el grupo CIM. En el grupo NO CIM mayor la PCR comenzó a descender tras un pico máximo el segundo día, progresivamente a partir del tercer día (103.42.+/-56.52) mientras en el grupo con complicación mayor siguió elevándose hasta el día 5 (199.02+/-108.27) (figura 80) . En ninguno de los grupos la PCR recuperó su valor normal (<5 mg/l) . Se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos en los valores de PCR los días 3, 4 y 5 (103.42+/-56.42 frente a 187.36+/-89.29 en el grupo con CIM, 80.83+/-63.59 frente a 218.51+/-115.44 y 70.28+/-65.55 frente a 199.02+/-108.27 respectivamente). El cálculo de las curvas ROC mostró una ABC de 0.777, 0.857 y 0.859 los días 3, 4 y 5 respectivamente, todas significativas. Fue descartada la PCR del día 3 por tener una ABC<0.80.

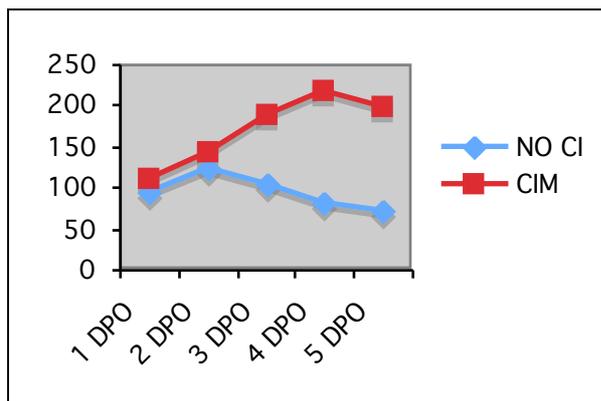


Figura 80. Valores medios de PCR en ambos grupos

- Los valores medios de **procalcitonina** se elevaron inmediatamente tras la cirugía por encima de los parámetros normales en ambos grupos, aunque en mayor medida en el grupo CIM. En el grupo NO CIM estos valores descendieron a partir del 2º día y se normalizaron al cuarto (<0.5 ng/l), mientras que en el grupo CIM se mantuvieron elevados los 5 días del estudio (figura 81). Se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos en los valores de PCT los días 4 y 5 (0.34+/-0.32 frente a 1.44+/-1.79 en el grupo con CIM y 0.37+/-0.80 frente a 1.29+/-1.62 respectivamente). El cálculo de las curvas ROC mostró en ambos casos un ABC muy próxima a 0.80 (ABC=0.788 y ABC=0.785 los días 4 y 5 respectivamente) estadísticamente significativas.

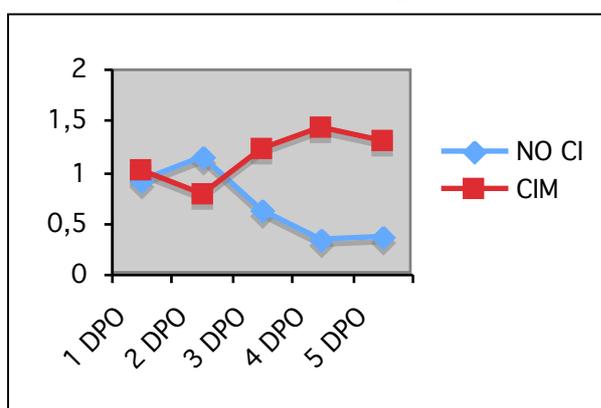


Figura 81. Valores medios de PCT en ambos grupos

Tabla 18. Pacientes con o sin complicación infecciosa intra-abdominal mayor. Medias (Desviaciones estándar) y áreas bajo la curva de los biomarcadores en los días postoperatorios 1 al 5

	<i>Día PO</i>	<i>No CIM</i> (<i>n=74</i>)	<i>CIM</i> (<i>n=15</i>)	<i>p</i>	<i>ABC</i>	<i>ABC_p</i>
Plaquetas, x10 ⁶ /l	1	214,160 (95,987)	220,000 (82,545)	0.988	--	--
	2	213,490 (96,962)	204,570 (79,220)	0.690	--	--
	3	224,590 (94,218)	217,160 (120,741)	0.224	--	--
	4	243,670 (99,027)	263,640 (108,107)	0.693	--	--
	5	258,120 (97,372)	227,930 (117,750)	0.313	--	--
Leucocitos, x10 ⁹ /l	1	8,803 (4,205)	23,291 (5,269)	0.000	0.657	0.073
	2	8,235 (3,118)	8,882 (3,975)	0.160	--	--
	3	7,001 (3,402)	9,257 (3,914)	0.084	--	--
	4	6,658 (3,587)	8,968 (3,900)	0.223	--	--
	5	6,823 (3,633)	8,136 (3,170)	0.626	--	--
Neutrófilos, %	1	83.84 (5.99)	81.40 (6.19)	0.692	--	--
	2	80.99 (7.40)	83.77 (5.41)	0.103	--	--
	3	76.89 (8.36)	83.77 (6.62)	0.068	--	--
	4	73.12 (11.94)	84.03 (5.19)	0.119	--	--
	5	72.68 (9.33)	80.85 (9.45)	0.845	--	--
Tiempo protrombina, %	1	70.99 (12.65)	74.72 (13.60)	0.758	--	--
	2	73.69 (11.66)	73.27 (8.85)	0.422	--	--
	3	81.40 (11.75)	76.85 (11.85)	0.669	--	--
	4	84.27 (11.50)	79.69 (11.32)	0.855	--	--
	5	83.64 (11.15)	82.18 (12.03)	0.605	--	--
INR	1	1.22 (0.14)	1.18 (0.12)	0.837	--	--
	2	1.18 (0.11)	1.17 (0.07)	0.315	--	--
	3	1.11 (0.09)	1.14 (0.08)	0.676	--	--
	4	1.09 (0.08)	1.13 (0.08)	0.689	--	--
	5	1.10 (0.08)	1.11 (0.07)	0.861	--	--
Tiempo tromboplastina parcial activada, seg.	1	32.50 (13.11)	29.88 (4.03)	0.526	--	--
	2	30.12 (12.20)	28.03 (6.20)	0.606	--	--
	3	27.14 (3.53)	26.97 (2.12)	0.201	--	--
	4	26.46 (4.16)	26.46 (2.68)	0.162	--	--
	5	27.70 (10.56)	32.09 (13.94)	0.060	--	--

Dímero mg/ml.	D,	1	2111.48 (1482.76)	1615.40 (650.48)	0.085	--	--
		2	2054.38 (1496.77)	1687.81 (826.41)	0.146	--	--
		3	1967.87 (1381.28)	1904.35 (660.74)	0.251	--	--
		4	2013.27 (1250.74)	2363.66 (945.22)	0.646	--	--
		5	2181.24 (1322.47)	2527.90 (889.88)	0.350	--	--
Creatinina, mg/dl.		1	0.73 (0.26)	0.78 (0.23)	0.571	--	--
		2	0.74 (0.30)	0.82 (0.41)	0.745	--	--
		3	0.78 (0.38)	0.85 (0.35)	0.925	--	--
		4	0.76 (0.35)	0.89 (0.37)	0.643	--	--
		5	0.72 (0.32)	0.92 (0.40)	0.171	--	--
Bilirrubina, mg/dl.		1	0.70 (0.50)	0.55 (0.25)	0.189	--	--
		2	0.57 (0.33)	0.45 (0.15)	0.071	--	--
		3	0.54 (0.29)	0.57 (0.25)	0.744	--	--
		4	0.50 (0.30)	0.49 (0.15)	0.159	--	--
		5	0.51 (0.39)	0.54 (0.33)	0.725	--	--
GOT, UI/l		1	21.89 (24.85)	23.43 (21.80)	0.981	--	--
		2	18.95 (18.29)	18.64 (7.54)	0.504	--	--
		3	16.28 (11.62)	17.79 (6.07)	0.436	--	--
		4	18.45 (12.14)	17.93 (7.45)	0.300	--	--
		5	22.08 (15.43)	25.64 (13.01)	0.923	--	--
GPT, UI/l.		1	18.37 (9.04)	25.00 (21.76)	0.019	0.643	0.103
		2	17.03 (6.28)	22.29 (16.53)	0.05	0.614	0.192
		3	16.84 (5.59)	22.07 (11.39)	0.004	0.654	0.079
		4	23.12 (33.87)	22.14 (9.46)	0.646	--	--
		5	26.95 (26.43)	28.00 (13.19)	0.651	--	--
Lactato, mmol/l.		1	1.14 (0.38)	1.22 (0.35)	0.496	--	--
		2	1.09 (0.43)	1.03 (0.37)	0.319	--	--
		3	1.13 (0.44)	1.23 (0.59)	0.235	--	--
		4	1.17 (0.44)	1.30 (0.43)	0.948	--	--
		5	1.22 (0.46)	1.24 (0.42)	0.740	--	--
Proteína reactiva, mg/l.	C	1	94.01 (46.25)	110.84 (51.02)	0.832	--	--
		2	124.48 (55.54)	143.45 (59.84)	0.704	--	--
		3	103.42 (56.52)	187.36 (89.29)	0.012	0.777	0.002
		4	80.83 (63.59)	218.51 (115.44)	0.003	0.857	0.000

	5	70.28 (65.55)	199.02 (108.27)	0.026	0.859	0.000
Procalcitonina, ng/ml.	1	0.92 (1.40)	1.02 (1.35)	0.992	--	--
	2	1.13 (2.12)	0.77 (0.89)	0.169	--	--
	3	0.62 (1.31)	1.22 (1.25)	0.408	--	--
	4	0.34 (0.62)	1.44 (1.79)	0.000	0.788	0.001
	5	0.37 (0.80)	1.29 (1.62)	0.000	0.785	0.001

- Los valores medios de leucocitos (día 1), GPT (días 1, 2 y 3), PCR (días 3, 4 y 5) y PCT (días 4 y 5) fueron significativamente superiores en el grupo con CIM frente al grupo sin complicación. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en los valores de plaquetas, leucocitos (resto de días), neutrófilos, tiempo de protrombina, INR, TPTA, dímero D, creatinina, bilirrubina, GOT, GPT (resto de días), Lactato, PCR (resto de días) y PCT (resto de días).
- La proteína C reactiva en los días 4 y 5 fue el único biomarcador que demostró ser útil en la detección de la complicación infecciosa intra-abdominal postoperatoria (CIM), de acuerdo a las diferentes curvas ROC analizadas ($ABC > 0.80$).
- El resto de biomarcadores no demostraron ser buenos predictores de la CIM en el análisis de las curvas ROC al obtener un área bajo la curva inferior a 0.80. Resultados similares a los vistos en los análisis anteriores se obtuvieron también con la PCT con áreas bajo la curva muy próximas al límite de 0.80.

ANÁLISIS INDIVIDUALIZADO CURVAS COR

Se realizó un análisis individualizado de la curva COR de la PCR en los días 4 y 5 donde había demostrado un ABC superior a 0.80, aunque también se analizaron individualmente las curvas COR de la PCT los días 4 y 5 que habían obtenido valores cercanos a 0.80 para comprobar que en ausencia de interrelación con el resto de biomarcadores el área bajo la curva continuaba siendo inferior a 0.80.

Curva COR individualizada de la PCR en 4º día

- La curva COR individualizada (figura 82) mostró un área bajo la curva (ABC) de 0.858 (previa 0.857) también estadísticamente significativa ($p < 0.000$). Se obtuvieron las coordenadas de la curva para el cálculo de los puntos de corte.

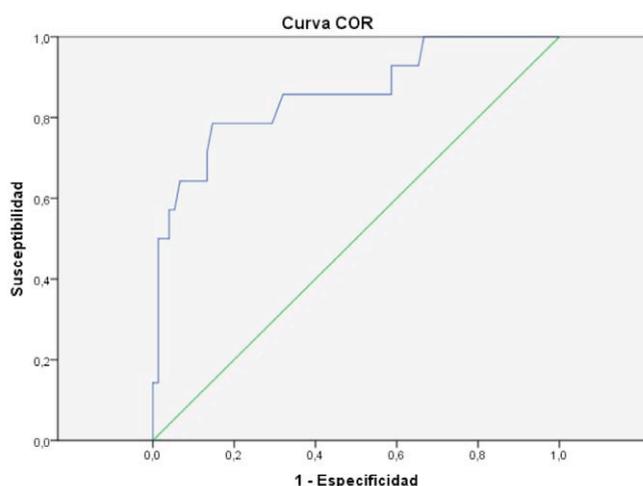


Figura 82. Curva COR de la PCR en 4º día

Curva COR individualizada de la PCR en 5º día

- La curva COR individualizada (figura 83) mostró un área bajo la curva (ABC) de 0.857 (previa de 0.859) también estadísticamente significativa ($p < 0.000$). Se obtuvieron las coordenadas de la curva para el cálculo de los puntos de corte.

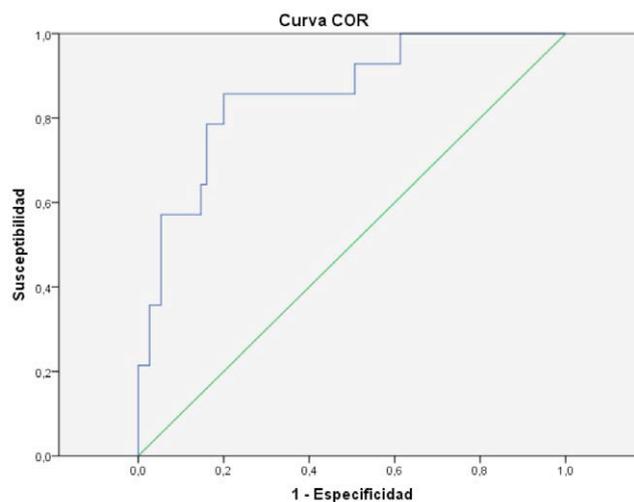


Figura 83. Curva COR de la PCR en 5º día

Curva COR individualizada de la PCT en 4º día

- La curva COR individualizada (figura 84) mostró un área bajo la curva (ABC) de 0.797 (previa de 0.788) estadísticamente significativa ($p=0.000$) pero igualmente inferior a 0.80. No se calcularon las coordenadas de la curva para el cálculo de los puntos de corte.

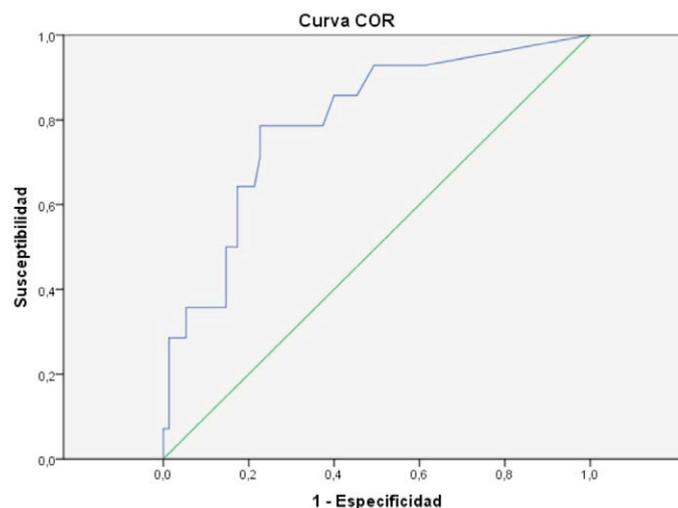


Figura 84. Curva COR de la PCT en 4º día

Curva COR individualizada de la PCT en 5º día

- La curva COR individualizada (figura 85) mostró un área bajo la curva (ABC) de 0.793 (previa de 0.785) estadísticamente significativa ($p=0.001$) pero igualmente inferior a 0.80. No se calcularon las coordenadas de la curva para el cálculo de los puntos de corte.

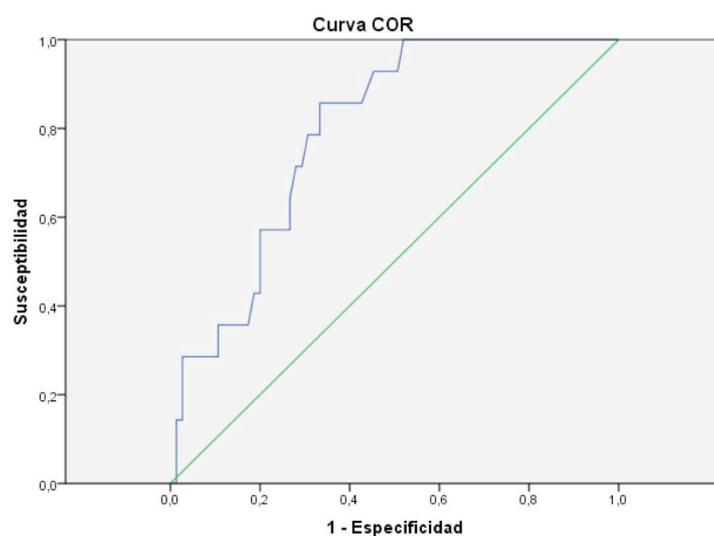


Figura 85. Curva COR de la PCT en 5º día

Puntos de corte. S, E, VVP y VPP

Se seleccionaron hasta 4 puntos de corte de cada una de las curvas ROC de la PCR de los días 4 y 5, en los que se había calculado la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo como se resumen en la tabla 19.

Tabla 19 . Puntos de corte de la PCR días 4 y 5 para la detección precoz de la complicación infecciosa intra-abdominal mayor. Características.

	<i>Día PO</i>	<i>ABC</i>	<i>Punto de corte</i>	<i>Sensibilidad (S) %</i>	<i>Especificidad (E) %</i>	<i>Valor predictivo positivo (VPP) %</i>	<i>Valor predictivo negativo (VPN) %</i>
Proteína C reactiva	4	0.858	48.85	92.9	41.3	22.41	96.88
			97.90	85.7	68	33.34	96.23
			154.5	78.6	85.3	50	95.52
			185.5	64.3	93.3	64.28	93.34
	5	0.857	43.3	92.9	49.3	25.49	97.37
			86.15	85.7	72	36.36	96.42
			116.5	85.7	80	44.45	96.77
			137.5	78.6	84	47.83	95.45

Se seleccionó como mejor punto de corte (límite inferior) para **descartar** la aparición de complicación infecciosa mayor (CIM) la **PCR en el 5º día postoperatorio**, con un *valor de 43.3 mg./l.*, con una *sensibilidad del 92.9% (91.55-94.25; IC:95%)*, una *especificidad del 49.3% (48.25-50.35; IC:95%)*, un *VPP del 25.49% (24.36-26.62; IC: 95%)* y un *VPN del 97.37% (97.25-97.49; IC:95%)*. Su elección como punto de corte se rigió como dijimos al inicio del estudio en la priorización de obtener un valor con una alta sensibilidad y un alto VPN.

Para el **diagnóstico precoz** de la complicación infecciosa mayor (CIM) se seleccionó como mejor punto de corte (límite superior) la **PCR en 4º día postoperatorio**, con un *valor de 185.5 mg./l.*, una *sensibilidad del 64.3% (62.29-66.29; IC: 95%)*, una *especificidad del 93.3% (92.77-93.83; IC: 95%)*, un *VPP del 64.28% (62.28-66.28; IC: 95%)* y un *VPN del 93.34% (92.77-93.91, IC: 95%)*.



6. DISCUSIÓN



A pesar de los avances tecnológicos, la aparición de novedosas técnicas quirúrgicas y las mejoras en el manejo perioperatorio ocurridas en las últimas décadas, la cirugía rectal por cáncer sigue estando asociada con una importante tasa de complicaciones que se sitúa entre el 20 y el 40% con una tasa de mortalidad a 30 días que ronda entre el 2 y el 9%. Dentro de estas complicaciones, la dehiscencia anastomótica (5-15%) y la infección severa pélvica (5-11%) tienen un importante impacto negativo a corto y largo plazo sobre los resultados de la cirugía.

La dehiscencia anastomótica supone a corto y largo plazo un incremento directo de la mortalidad postoperatoria de hasta el 18,5% frente al 2,5% en pacientes sin dehiscencia, una prolongación de la estancia hospitalaria de 28 días frente a 10 días, un importante incremento de los costes hospitalarios¹⁷⁰, un aumento de la tasa de recurrencia local (OR: 1,6), un empeoramiento de la supervivencia global y específica por cáncer^{12,16}, y una afectación de la calidad de vida de los pacientes en ocasiones con la necesidad de realizar estomas.

Tanto la dehiscencia como la infección pélvica pueden evolucionar a un cuadro séptico cuya gravedad y repercusión dependerá de la precocidad en su manejo. La severidad del cuadro séptico y sus consecuencias está directamente relacionada con el tiempo de retraso entre la aparición de la complicación y el inicio del tratamiento^{235,236}. Por cada hora de retraso en el inicio en la administración del antibiótico se reduce la supervivencia en un 7,6%²³⁷. Igualmente el retraso en la reintervención, que suele ser de 2,5 días de media (4 días en fines de semana) desde el inicio de los primeros síntomas, se asocia con un aumento de la mortalidad entre el 24 y el 39%²³⁸.

La morbilidad a corto plazo, la mortalidad y también las posibles consecuencias a largo plazo podrían minimizarse si la causa que provoca el cuadro séptico se diagnosticara y tratara en una fase precoz.

Actualmente no existe ninguna prueba diagnóstica fiable con suficiente precisión para detectar fugas anastomóticas e infecciones pélvicas en una etapa temprana, siendo habitual sustentar el diagnóstico en la aparición de signos clínicos y síntomas no específicos, larvados y tardíos en el tiempo; junto con alguna prueba de imagen auxiliar. Se estima que hasta un 40% de las complicaciones infecciosas se hacen

evidentes clínicamente a partir del 5º o 6º día tras la intervención, generalmente ya como una infección intra-abdominal avanzada. La tomografía axial computerizada (TAC), considerada la prueba más importante en estos momentos en el diagnóstico de la DA, presenta una sensibilidad y especificidad de un 57% y 100% respectivamente, lo que puede llevar a equivocar y retrasar el diagnóstico y el tratamiento necesario. A esto hay que añadir el perjuicio de la radiación abdominal que provoca el TAC. Se han identificado factores de riesgo que intervienen en el desarrollo de una DA como son la isquemia de la anastomosis, la distancia al margen anal o la obesidad del paciente, pero con escasa aplicación real a la práctica clínica. Se han dado pasos en la utilización de la endoscopia secuencial en el postoperatorio inmediato, aún por demostrar. Se ha estudiado la incorporación de avances tecnológicos como la angiofluorescencia o el láser para valorar la irrigación de la anastomosis, e incluso se han hecho estudios midiendo el Ph intramucoso a nivel de la anastomosis, en todos los casos con resultados discutibles.

Los pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor, como es el caso del cáncer de recto, desarrollan en el postoperatorio inmediato un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémico (SIRS) como respuesta al trauma, a la inflamación y a la isquemia de los tejidos sobre los que se está actuando. Se produce una liberación y activación de diferentes citoquinas proinflamatorias y un aumento de inhibidores del plasminógeno activado que inhiben la fibrinólisis, lo que conlleva en el organismo a una situación procoagulante y proinflamatoria con manifestaciones clínicas sistémicas importantes. Cuando el paciente además asocia un proceso infeccioso (DA o infección pélvica) desarrolla una sepsis. La mejor comprensión de este proceso fisiopatológico del SIRS y la sepsis en la última década, y la identificación de variables hematológicas relacionadas con su aparición han provocado en los últimos años un creciente interés en encontrar marcadores biológicos sanguíneos útiles en la detección complicaciones infecciosas postoperatorias.

Si este marcador fuese capaz de predecir las complicaciones infecciosas antes de que se desarrollen los signos clínicos y síntomas sería una herramienta diagnóstica de gran utilidad. Este biomarcador tendría un valor doble. Podría identificar pacientes con

alta probabilidad de desarrollar una complicación infecciosa y realizar así pruebas diagnósticas adicionales precozmente como un TAC abdominal; y también podría identificar pacientes con baja probabilidad de desarrollar una complicación infecciosa que podrían ser dados de alta de forma segura. En la era actual de los programas de rehabilitación multimodal (ERAS) donde los pacientes son dados de alta precozmente en los 5 primeros días tras la cirugía, sería muy importante disponer de una herramienta fácil, barata y fiable como son los biomarcadores que permitiera dar el alta de los pacientes en condiciones de seguridad, sin significar esto un aumento del número de readmisiones y tratamientos tardíos.

Desde hace años se ha estudiado la relación que determinadas moléculas sanguíneas tienen en el desarrollo de la sepsis de origen no quirúrgico. Este es el caso de la creatinina en pacientes con lesión aguda renal por sepsis^{294,295}, la IL-6 y el lactato en la severidad de la sepsis en los pacientes politraumatizados²⁹⁶, el lactato y la trombocitopenia en la gravedad de los pacientes sépticos en UCI y su pronóstico evolutivo²⁹⁷⁻³⁰², la bilirrubina y transaminasas (GOT y GGT) en la colestasis inducida por sepsis grave³⁰³⁻³⁰⁷, las alteraciones de la coagulación (TP, TPTA o INR) en la severidad del shock séptico grave³⁰⁸⁻³¹⁸, el dímero D en el pronóstico evolutivo de la sepsis y en ausencia de trombosis venosa³¹⁹ o los valores alterados de leucocitos en pacientes con sepsis grave³²⁰.

Estudios posteriores han investigado algunas de estas moléculas sanguíneas y su relación con la aparición de complicaciones infecciosas en distintos tipos de cirugías. La concentración de bilirrubina en sangre ha demostrado ser útil para el diagnóstico y el grado de severidad de la apendicitis aguda³²¹⁻³²⁴. Los niveles de creatinina en sangre guardan relación con la aparición de lesión aguda renal tras cirugía cardíaca y cirugía bariátrica³²⁵⁻³²⁹. El descenso en los niveles de plaquetas parece relacionarse bien con la aparición de infecciones tras hepatectomías³³⁰. En el caso de la cirugía esofágica la IL-6, AST, ALT y el Dímero D han demostrado utilidad en el diagnóstico de complicaciones infecciosas³³¹. El Dímero D además habría demostrado ser útil en pacientes con cistectomías³³². La PCR ha demostrado ampliamente su utilidad como biomarcador en el diagnóstico precoz de la infección intra-abdominal en cirugía

bariátrica, gastroesofágica, pancreática y más recientemente en cirugía colorrectal, con numerosos estudios que lo avalan^{18-21,302,333-358}. La PCT es un marcador de sepsis bacteriana que ha demostrado su utilidad en la detección de infección en casos de pancreatitis aguda, peritonitis secundaria y tras cirugía torácica, esofágica y cardíaca^{345,348,359-366}.

En el campo de la cirugía colorrectal por el contrario el número de biomarcadores investigados ha sido escaso hasta la fecha. Para algunos autores la PCT sería un marcador más sensible y específico en la detección de complicaciones infecciosas que la PCR, por lo que en los últimos años han aparecido varios estudios analizando su utilidad en la cirugía colorrectal. Quizás el artículo en el que la PCT ha obtenido mejores resultados haya sido el publicado por García Granero et al¹⁷ en el año 2013. Del resto de marcadores sanguíneos, sólo las plaquetas y los leucocitos han mostrado en escasos artículos una relación entre sus valores sanguíneos y la aparición de complicaciones infecciosas tras cirugía colorrectal. Otras moléculas sin embargo como el lactato, la creatinina, el dímero D y los factores de la coagulación (TP, INR y TPTA) no habían sido investigados nunca previamente en el desarrollo de complicaciones infecciosas tras cirugía colorrectal.

Plaquetas

Las plaquetas son células de pequeño tamaño derivadas de los megacariocitos de la médula ósea cuya producción está regulada por la hormona trombopoyetina sintetizada en el hígado y riñones. Tienen una vida media de 7-10 días, destruyéndose a nivel del bazo y en las células de Kupffer en el hígado. Su valor normal en sangre es de 150,000-400,000 $\times 10^9/l$. Su función principal es eminentemente hemostática, disminuyendo habitualmente sus cifras por debajo de niveles normales en situaciones de sepsis y shock séptico, aunque también pueden hallarse elevadas en estas mismas situaciones. La trombocitopenia (plaquetas < 150,000) ha demostrado utilidad en la evaluación de la gravedad de pacientes con sepsis grave, como factor pronóstico negativo en perforaciones colorrectales, factor de riesgo de disfunción de órganos en situaciones de shock séptico y como marcador independiente de estancia prolongada y

elevada mortalidad en UVI^{298,308,310,311,314-316,372,373}. La trombocitosis por su parte ha sido descrita como factor pronóstico negativo en los pacientes con cáncer colorrectal empeorando la supervivencia a largo plazo³⁷⁴.

En el campo de la cirugía la utilidad de las cifras de plaquetas ha sido estudiada por Wang et al³³⁰ sobre pacientes intervenidos de hepatectomía hallando que la trombocitopenia se relacionaba con el desarrollo de insuficiencia hepática postoperatoria. Moore et al³⁷⁵ por su parte estudiaron la relación entre las cifras de plaquetas y el desarrollo de sepsis y shock séptico postoperatorio, englobando todo tipo de cirugías. Encontraron que la gravedad del cuadro séptico y la mortalidad empeoraba conforme menores eran las cifras de plaquetas en sangre, siendo los resultados estadísticamente significativos.

El único artículo publicado hasta la fecha, en nuestro conocimiento, que ha investigado la relación entre las cifras de plaquetas y el desarrollo de complicaciones infecciosas (DA y DA mayor) postoperatorias tras cirugía colorrectal es el estudio de García-Granero et al¹⁷. Dichos autores observaron una elevación inmediata de las cifras de plaquetas tras la cirugía dentro de valores normales en todos los pacientes independientemente de si habían desarrollado complicación infecciosa o no, siendo esta elevación superior en el grupo con dehiscencia de anastomosis. No ocurrió lo mismo en el grupo con DA mayor. En ninguno de los casos obtuvieron resultados estadísticamente significativos, a diferencia de lo observado en nuestro estudio que sí halló relación estadísticamente significativa entre las cifras de plaquetas y el desarrollo de complicaciones infecciosas postoperatorias. En nuestro estudio se produjo en el postoperatorio inmediato una elevación mantenida de las cifras de plaquetas dentro de parámetros normales en todos los pacientes del estudio, con o sin infección, más pronunciada en aquellos que desarrollaron algún tipo de complicación infecciosa. A diferencia del artículo de García-Granero et al esta elevación sí resultó ser mayor en nuestro estudio de forma significativa en el grupo con complicación infecciosa (CI) y en el grupo con complicación infecciosa intra-abdominal (CIIA) en los días 1, 2, 3 y 5 respecto al grupo sin esas complicaciones; no así en el grupo con complicación intra-abdominal mayor (CIM). El cálculo de las respectivas curvas ROC para esos días fue en

todos los casos inferior a 0.80, con un máximo de 0.564 y 0.598 el 5º día de ambos grupos, sin ninguna significación estadística. Estos resultados demuestran la relación entre la elevación de las cifras de plaquetas y el desarrollo de una complicación infecciosa general o intra-abdominal tras cirugía rectal. La utilidad de estos hallazgos sin embargo resulta limitada por los resultados obtenidos en el cálculo de las curvas ROC, siendo de utilidad en el diagnóstico de sospecha de complicaciones infecciosas postoperatorias pero no como biomarcador precoz.

Leucocitos

Los leucocitos son un conjunto de células sanguíneas producidas a partir de células madres hematopoyéticas localizadas en la médula ósea y en el tejido linfático cuya función es participar en la respuesta inmunitaria frente a antígenos y agentes extraños. Está formada por 5 tipos de células cada una con una función inmunitaria determinada: neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfocitos y monocitos. Su rango normal en sangre es 4,000-12,000 $\times 10^9/l$, elevándose ante procesos infecciosos y sépticos. Cifras inferiores a 4,000 $\times 10^9/l$ suelen darse en situaciones graves de shock séptico relacionándose en esos casos con un mal pronóstico. La determinación de leucocitos en sangre ha demostrado utilidad en la evaluación de la gravedad de pacientes sépticos no intervenidos, como factor de riesgo para el desarrollo de coagulación intravascular intradiseeminada y como herramienta en el diagnóstico de la apendicitis aguda^{310,316,320,321,376}.

En el campo de la cirugía en nuestra revisión sólo hemos encontrado dos grupos que hayan investigado las cifras de leucocitos en sangre con la aparición de infecciones postoperatorias. Durila et al³³¹ evaluaron la utilidad de varios biomarcadores sanguíneos, entre ellos los leucocitos, en la detección precoz de complicaciones sépticas en 43 pacientes sometidos a esofagectomía por cáncer. Obtuvieron concentraciones séricas mayores de leucocitos en el grupo que desarrolló sepsis frente al grupo sin complicación, siendo además esta diferencia significativa los días 2, 3 y 6. A pesar de estos hallazgos, los autores decidieron no calcular sus curvas ROC y sí hacerlo con otros biomarcadores en los que también habían obtenido significación estadística por lo

que no pudieron evaluar el papel de los leucocitos en sangre como biomarcador precoz de complicaciones sépticas. Jukic et al³⁷⁷ por su parte analizaron en 229 pacientes intervenidos de cirugía abdominal mayor los niveles en sangre de diferentes biomarcadores antes y después de la cirugía comparando aquellos que desarrollaban sepsis postoperatoria con los que no. Al contrario que en el estudio de Durila, Jukic et al no encontraron diferencias significativas en los valores de leucocitos entre ambos grupos. En este mismo estudio los autores realizaron un análisis de subgrupo sólo de pacientes intervenidos de cirugía colorrectal obteniendo los mismos resultados.

Numerosos autores han tratado de definir la utilidad de los valores de leucocitos en sangre en la detección precoz de complicaciones infecciosas tras cirugía colorrectal^{19,20,342,347,352,353,356,363,368,371}. Sarbinowski et al³⁶³ realizaron una primera aproximación en el año 2005 sin encontrar diferencias entre los niveles de leucocitos y el desarrollo o no de SIRS. Matthiessen et al¹⁹ en el año 2008 evaluaron por primera vez la relación entre los valores de leucocitos en sangre y el desarrollo de dehiscencia anastomótica en pacientes sometidos a cirugía rectal, sin hallar diferencias entre ambos grupos. Ortega-Deballon et al²⁰ posteriormente en el año 2010 contradiría estos resultados en un estudio prospectivo con 133 pacientes sometidos a cirugía colorrectal en los que se midieron los niveles de leucocitos en sangre los días 2, 4 y 6 postoperatorios. Dichos autores encontraron cifras estadísticamente superiores en los pacientes que desarrollaron DA frente a los que no, y también entre los pacientes que desarrollaron una complicación séptica frente a los que no. Sin embargo, el cálculo de las distintas curvas ROC no mostró áreas bajo la curva suficientemente altas para poder ser utilizada como herramienta diagnóstica en la detección precoz (ABC más alta 0.701 el día 6). Los estudios posteriores de Warschkow et al³⁵⁶, Pedersen et al³⁵², Platt et al³⁵³ y más recientemente Adamina et al³⁴² han confirmado los resultados del estudio de Ortega-Deballon, todos ellos también con áreas bajo la curva inferiores a 0.7. Por contra los estudios de Lane et al³⁴⁷ realizado dentro de un programa ERAS y Giaccaglia et al³⁶⁸ no hallaron relación entre los niveles de leucocitos y la aparición o no de complicaciones infecciosas. El estudio que mejores resultados ha obtenido en la evaluación de los leucocitos como herramienta en el diagnóstico precoz ha sido el estudio de García-Granero et al¹⁷. En dicho artículo los autores observaron una

elevación significativa de los niveles de leucocitos en sangre tanto en el grupo con DA como en el grupo con DA mayor, en ambos casos respecto al grupo sin complicaciones, los días 1, 4 y 5. El cálculo de las respectivas curvas ROC y sus ABC fue el que más se aproximó a 0.8 de todas las publicaciones hasta la fecha, con la mejor área bajo la curva de 0.781 el día 1 del grupo con DA mayor. Los resultados de nuestro estudio son similares a los publicados por la mayoría de los autores en el momento actual. Así, al igual que en estudios previos, hemos observado una elevación inmediata de los niveles de leucocitos tras la cirugía y un descenso tras el segundo día postoperatorio en todos los pacientes, independientemente de la existencia de complicación infecciosa o no. También hemos observado que las cifras de leucocitos son superiores en los pacientes con complicación infecciosa, complicación infecciosa intra-abdominal y complicación infecciosa mayor respecto al grupo sin esas complicaciones y que esta diferencia resulta ser además estadísticamente significativa en los dos primeros grupos en los 5 días estudiados y sólo en el primer día en el grupo con complicación mayor. El cálculo de las distintas curvas ROC mostró las mejores áreas bajo la curva el día 4 (ABC=0.636; p=0.040) en el caso de CI, los días 4 (ABC=0.689; p=0.010) y 5 (ABC=0.715; p=0.003) en el caso de CIIA y el día 1 (ABC=0.657; p=0.073) en CIM aunque en este último caso el ABC no resultó significativa. Estos resultados son ligeramente mejores que los publicados por Ortega-Deballon et al²⁰, Warschkow et al³⁵⁶, Pedersen et al³⁵², Platt et al³⁵³ o Adamina et al³⁴² entre otros; y más cercanos a los obtenidos por García-Granero et al¹⁷, y corroborarían la relación existente entre la elevación de la concentración sérica de leucocitos y la aparición de una complicación infecciosa intra-abdominal. Esto puede ser de utilidad para el diagnóstico de sospecha de una complicación infecciosa o séptica, aunque dado que las ABC fueron inferiores a 0.80 no podemos concluir que los leucocitos sean útiles como biomarcadores de detección precoz.

Neutrófilos

Los neutrófilos constituyen uno de los cinco tipos de leucocitos que existen en la sangre, estando incluidos dentro del tipo granulocítico o polimorfonuclear junto a eosinófilos y basófilos. Son los leucocitos más comunes en sangre en condiciones

normales, representando entre el 40 y el 74% del total. Tienen una vida media que va de escasas horas hasta 3 días. Ante procesos inflamatorios e infecciosos se liberan a la sangre dirigiéndose hacia la zona lesionada atraídos por un mecanismo de quimiotaxis mediado por citoquinas, interleuquinas, factores de necrosis tumoral alfa y factores del complemento, entre otros mediadores. Allí cumplen su función principal dentro de la respuesta inmune que es la fagocitosis de bacterias y hongos. Los neutrófilos han sido identificados como factor pronóstico independiente de supervivencia en varios tumores sólidos, entre ellos el colorrectal³⁷⁶. Han demostrado ampliamente su implicación en el desarrollo del SIRS y la sepsis, siendo desde hace muchos años uno de los criterios hemodinámicos que definen ambas situaciones. A pesar de ello, la investigación referente a su utilidad como marcadores de infección tras cirugía ha sido escasa.

En nuestra revisión sólo hemos encontrado el estudio de Jukic et al³⁷⁷ en el que los neutrófilos no demostraron una relación significativa entre su elevación y el desarrollo de complicaciones infecciosas tras cirugía y el estudio de García-Granero et al¹⁷ de 2013 que sí encontró diferencias en cirugía colorrectal. El estudio de García-Granero mostró que las cifras de neutrófilos aumentaban por encima de valores normales de manera significativa en el grupo con DA y DA mayor respecto al grupo sin esas complicaciones. El cálculo de las curvas ROC mostró que los valores de neutrófilos medidos en el 4º (ABC=0.819) y 5º día postoperatorio (ABC=0.817) resultaron ser buenos predictores (ABC>0.80) sólo en la detección de la dehiscencia anastomótica mayor. La mejor combinación fue la obtenida el 5º día, con un valor absoluto de neutrófilos de $5,910 \times 10^9/l.$, una sensibilidad del 91%, una especificidad del 77%, un valor predictivo positivo del 19% y un valor predictivo negativo del 99%. Este estudio también obtuvo excelentes resultados en el análisis de la PCR y la PCT como biomarcadores de detección precoz. En nuestro estudio encontramos también una elevación del porcentaje de neutrófilos en todos los grupos por encima de valores normales inmediatamente después de la cirugía, con un descenso progresivo hasta alcanzar la normalidad el 4º día en el grupo sin complicación mientras se mantuvieron elevados en todos los grupos con infección. Estos hallazgos concuerdan con los hallados en el estudio de García-Granero et al, sin embargo nuestros resultados no fueron estadísticamente significativos. Esta diferencia de resultados entre ambos estudios

puede deberse a la utilización de distintas formas de medición, nosotros medimos el porcentaje de neutrófilos en sangre en lugar de los valores absolutos, o bien deberse a una n pequeña. En cualquier caso, a la vista de los resultados de nuestro estudio no podemos concluir que el porcentaje de neutrófilos en sangre sea un buen predictor de complicación infecciosa.

Factores de la coagulación: TP, INR, TPTa

El tiempo de protrombina (TP), el Internationalized Normal Ratio (INR) y el tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa) son una serie de indicadores y pruebas de laboratorio que evalúan la capacidad de coagulación que tiene la sangre de cada individuo. El tiempo de protrombina y su forma estandarizada, el INR, evalúan específicamente los factores VII, X, V, II y I de la vía extrínseca de la cascada de la coagulación y la vía común. El TPTa evalúa específicamente los factores XII, XI, IX, VIII, X, V, II y I de la vía intrínseca de la coagulación y la vía común. Sus valores en sangre en condiciones normales son 70-130% el TP, 0.8-1.2 el INR y 22-35 segundos el TPTa, y se ven alterados en situaciones de sepsis por un desbalance entre coagulación y fibrinólisis. Lo que ocurre en todo proceso séptico es una liberación y activación de diferentes citoquinas proinflamatorias que activan la cascada de la coagulación y un aumento de inhibidores del plasminógeno activado que inhiben la fibrinólisis, lo que conlleva en el organismo a una situación procoagulante y proinflamatoria que provoca una disminución de sustancias coagulantes en la sangre traducido como una prolongación del TP, INR y TPTa. Si el proceso infeccioso continúa se produce la formación de fibrina y otros productos de la degradación del fibrinógeno que se depositan en la circulación generando microtrombos y desarrollando una coagulación intravascular diseminada (CID), con mayor consumo de sustancias coagulantes, que dan lugar a hipoperfusión, lesión de isquemia-reperfusión, necrosis tisular y finalmente disfunción multiorgánica.

La prolongación de los valores normales de TP, INR y TPTa han sido descritos como marcadores útiles del grado de severidad de inflamación en varias enfermedades como colitis ulcerosa, pancreatitis aguda, colangitis aguda y muerte fetal

intrauterina^{308,313}. Han demostrado utilidad como factores predictores de peores resultados quirúrgicos y aumento de mortalidad en pacientes con perforación colorrectal (OR: 39.16)³⁷³, pacientes con sepsis severa de cualquier otra causa^{311,312} y pacientes ingresados en UCI^{317,318}. También han sido identificados como factores de riesgo para el desarrollo de shock séptico^{308,315} y como factores de mal pronóstico para la resolución de cuadros de CID ya instaurados en pacientes sépticos³¹⁶.

A pesar de la evidencia sobre la relación existente entre sepsis y las alteraciones de los factores de la coagulación, su investigación en el campo de la cirugía en la detección de complicaciones ha sido muy limitada. En nuestro conocimiento tan sólo los estudios de Moore et al³⁷⁵ y Durila et al³³¹, ya citados anteriormente, han tratado de identificar una relación de causalidad que permitiera su uso como marcador de infección postoperatoria. En el primero los autores observaron que la prolongación del INR estaba relacionada de forma significativa con una mayor gravedad del cuadro séptico y una mayor mortalidad en aquellos pacientes que desarrollaron una complicación infecciosa postoperatoria. En el segundo artículo sobre pacientes intervenidos de esófago, hallaron que los niveles de INR y TPTA eran significativamente mayores en el grupo que desarrolló una complicación séptica frente al grupo sin complicación. En nuestro estudio, el primero que evalúa la relación de los factores de la coagulación con el desarrollo de complicaciones infecciosas en cirugía colorrectal, hallamos que los 3 factores de la coagulación se prolongaron más en los pacientes con CI, CIIA y CIM aunque en general dentro de sus valores normales. Estas diferencias resultaron ser estadísticamente significativas en el grupo con complicación infecciosa (CI) en los valores de TPTa el 2º día con un ABC de 0.523, y en el grupo con complicación infecciosa intra-abdominal (CIIA) de los valores de TP e INR al 5º día con ABC de 0.305 y 0.658 respectivamente. No fueron significativas las diferencias al analizar el grupo con complicación mayor. Estos resultados indican la existencia de relación entre alteraciones de los factores de la coagulación y el desarrollo de complicaciones infecciosas, sobre todo complicaciones intra-abdominales, tras cirugía rectal que no había sido reportado previamente en otros estudios. Las ABC obtenidas sin embargo no alcanzaron los 0.80 requeridos por el estudio por lo que no podemos concluir que sean buenos predictores de complicaciones infecciosas en cirugía rectal. Una limitación a

tener en cuenta a la hora de analizar estos factores de la coagulación es la posibilidad de estar corregidos los resultados por la administración postoperatoria de vitamina K y que por tanto las cifras no reflejen realmente la relación entre su alteración y el desarrollo de infección.

Dímero D

El dímero D es un producto de degradación de la fibrina estabilizada mediado por la plasmina plasmática y cuya presencia elevada en sangre generalmente indica un estado de hipercoagulabilidad y fibrinólisis. Su vida media es de unas 8 horas y su vía de eliminación es principalmente renal y en menor medida por el sistema mononuclear fagocítico. Su concentración normal en sangre no supera los 500 ng/ml y cuando se encuentra elevada suele indicar una trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar o coagulación intravascular diseminada. El dímero D ha demostrado ser útil en el diagnóstico precoz de coagulación intravascular diseminada^{310,312}, como marcador del grado de severidad de la sepsis^{309,314}, predictor de disfunción orgánica y mortalidad por sepsis^{311,319}, predictor de mortalidad en UCI³¹⁷, factor pronóstico y predictor de supervivencia en pacientes con cáncer colorrectal metastásico y no metastásico³⁷⁸ y marcador de severidad en trombosis de la arteria mesentérica superior³⁷⁹.

En el estudio de Durila et al³³¹ sobre pacientes esofagectomizados el grupo con complicación infecciosa presentó cifras estadísticamente superiores frente al grupo sin complicación entre los días 2 y 4, concluyendo los autores que su medición puede ser útil en la detección precoz de complicaciones infecciosas. En el estudio de Moore et al³⁷⁵ el dímero D demostró tener una relación significativa con la severidad de la sepsis en pacientes sometidos a cirugía general. Por el contrario, Djukic et al³³² no hallaron esa relación en pacientes cistectomizados. En nuestro estudio la concentración sérica de dímero D se elevó inmediatamente tras la cirugía por encima de valores normales (>2,000 ng/ml) y se mantuvo elevada durante los 5 días del estudio sin llegar a normalizarse en ninguno de los grupos. Esta elevación fue superior en los grupos con CI, CIIA o CIM aunque sin ser estadísticamente significativa. A pesar de la tendencia del dímero D a elevarse en los pacientes con una complicación infecciosa, nuestro

estudio no demuestra una relación clara con el desarrollo de complicaciones infecciosas postoperatorias y por tanto no resulta útil como marcador de detección precoz de las mismas.

Creatinina

La creatinina es un metabolito orgánico derivado de la creatina, un ácido nitrogenado localizado fundamentalmente en el músculo que es sintetizado en el hígado, riñones y páncreas a partir de determinados aminoácidos, aunque hasta un 50% de la creatina del organismo proviene de la dieta (sobre todo carne). La creatinina como producto de deshecho suele producirse en el organismo de una manera casi constante y es filtrada en el glomérulo renal para ser finalmente eliminada en la orina. Las cifras habituales de creatinina en sangre son de 0.7 a 1.2 mg/dl. Éstas se elevan en fases finales de procesos sépticos donde ya se ha establecido una hipotensión mantenida y comienza la disfunción orgánica provocando daño renal agudo, disminución del flujo sanguíneo al glomérulo y reducción del filtrado glomerular que llevan a oliguria y a una disminución de la excreción renal de creatinina, con el consiguiente aumento de la creatinina sérica. La creatinina ha demostrado ser útil en la evaluación del grado de severidad de la sepsis, en la evaluación del grado de disfunción renal en pacientes ingresados en UCI y como marcador desde hace décadas en la detección precoz de la lesión aguda renal^{294,295}. Ha sido ampliamente identificada como factor predictor de morbilidad y mortalidad por lesión aguda renal en cirugía cardíaca³²⁶⁻³²⁹ y recientemente en cirugía bariátrica³²⁵. En el artículo de Moore et al³⁷⁵ los niveles de creatinina se relacionaron estadísticamente con el grado de severidad de la complicación séptica tras cirugía general, aunque no se observó relación con la mortalidad postoperatoria.

En nuestro estudio las cifras de creatinina se elevaron moderadamente tras la cirugía en todos los grupos de pacientes, aunque manteniéndose dentro de valores normales. En el grupo sin complicación estos niveles tendieron a descender a partir del día 3 mientras que en el grupo con CI, CIIA y CIM mantuvieron su ascenso teniendo las

cifras más elevadas de creatinina el grupo con complicación mayor al 5º día (0.92+/-0.40 frente a 0.72+/-0.30). No se hallaron sin embargo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. La ausencia de resultados significativos entre la creatinina y el desarrollo de complicaciones infecciosas tras cirugía podría explicarse por 3 razones. En primer lugar, la concentración de creatinina sérica varía en función de varios factores como son edad, sexo, masa muscular, metabolismo muscular, sobrepeso, situación nutricional y el estado de hidratación del paciente. En segundo lugar, la concentración de creatinina sérica puede no variar hasta que la pérdida de capacidad funcional del riñón sea importante. En tercer lugar, por la razón anterior la disfunción renal por sepsis suele aparecer en las fases más tardías del proceso y consecuentemente también la elevación de la concentración sérica de creatinina. Esto nos hace plantearnos que quizás hubiésemos observado resultados más evidentes si en vez de 5 días de analíticas hubiéramos evaluado al menos 10 días, pero entonces los resultados no serían de tanto interés sobre todo en un protocolo ERAS. La creatinina por tanto no muestra en nuestro estudio relación con el desarrollo de complicaciones infecciosas postoperatorias y por tanto no es útil como marcador de detección precoz de las mismas.

Marcadores de disfunción hepática: BRB, GOT y GPT

La bilirrubina es el producto final de la degradación del grupo hemo de la hemoglobina. Los eritrocitos al finalizar su vida media se destruyen, liberando la hemoglobina que es fagocitada por macrófagos tisulares que separan el grupo hemo de la globina. En los macrófagos el grupo hemo es transformado en biliverdina por medio de la enzima hemooxigenasa y ésta a su vez degradada por la biliverdina reductasa en bilirrubina no conjugada que circula por el torrente sanguíneo unida a la albúmina. En su paso por el hígado la bilirrubina no conjugada se une al ácido glucurónico denominándose bilirrubina conjugada que es almacenada en la vesícula biliar y secretada al intestino por la vía biliar. La suma de ambas bilirrubinas es lo que se denomina bilirrubina total y en condiciones normales su rango varía de 0.25 a 1.50 mg/dl. La aspartato aminotransferasa (AST) o transaminasa glutámico oxalacética

(GOT) y la alanina transferasa (ALT) o transaminasa glutámico pirúvica (GPT) son dos enzimas aminotransferasas que se encuentran presentes en varios órganos del ser humano aunque en mayor concentración en corazón, músculo y sobre todo hígado. Ambas pertenecen al denominado perfil hepático junto a la bilirrubina que sirve para evaluar la función hepática de un paciente y que se ven alteradas fundamentalmente en situaciones de daño hepático. La alteración de la GPT es más específica de lesión hepática que la GOT. Sus valores normales en sangre y sus vidas medias son 10-37 UI/l y 17+/-5 días en el caso de la GOT y 10-65 UI/l y 47+/-10 días en el caso de la GPT.

La afectación hepática por la sepsis y su correspondiente traducción en variaciones de las concentraciones séricas de estos 3 marcadores ha sido estudiada ampliamente, estando aceptado actualmente un triple mecanismo lesional. En primer lugar, la sepsis produce una hemólisis de células rojas sanguíneas provocando una liberación de grupos hemos y consecuentemente una mayor cantidad de bilirrubina no conjugada en sangre. En segundo lugar, la sepsis produce una disfunción hepática celular. El hígado es un órgano clave en la modulación de la respuesta inmune a las infecciones severas, entre otras razones porque en él se encuentran las células de Kpuffer (macrófagos de gran tamaño) responsables de la eliminación de bacterias y endotoxinas, y de la liberación de citoquinas y otros mediadores fundamentales en la respuesta inflamatoria sistémica como es el factor de necrosis tumoral alfa. Estas endotoxinas y mediadores liberados por estos macrófagos van a provocar una situación proinflamatoria a nivel del hígado que dará lugar a una disfunción hepática secundaria, que agrava la ya presente disfunción hepática primaria provocada por la formación de microtrombos en la microcirculación hepática durante el proceso de shock y recuperación. Todo esto se traduce en un descenso de la captación de bilirrubina, descenso del transporte canalicular, descenso del aclaramiento de bilirrubina conjugada, isquemia hepática por hipotensión e hipoxia mantenida y lesión hepatocelular que puede variar de una hepatitis moderada a una necrosis hepatocelular. En tercer lugar la sepsis produce colestasis, debido a los mecanismos descritos anteriormente³⁰³⁻³⁰⁷.

Además de su evidente relación en el desarrollo de procesos sépticos de cualquier naturaleza, la hiperbilirrubinemia aislada en sangre ha demostrado ser de gran

utilidad en la evaluación de distintas patologías como la apendicitis aguda. En esta frecuente patología ha demostrado ser útil en su diagnóstico, en la evaluación del grado de severidad del mismo y como predictora de perforación apendicular³²¹⁻³²⁴. Moore et al³⁷⁵ encontraron que las concentraciones séricas de bilirrubina, GOT y GPT se relaciona con la mortalidad por complicación séptica postoperatoria en paciente intervenidos de cirugía general. Durila et al³³¹ basándose en el importante rol que juega el hígado en el desarrollo de la sepsis evaluó estos marcadores de disfunción hepática (a excepción de la bilirrubina) y su utilidad en el diagnóstico precoz de complicaciones infecciosas en pacientes esofagectomizados. Los autores obtuvieron que los niveles de GOT y GPT fueron significativamente mayores en el grupo con complicación séptica frente al grupo sin complicación, y que además la elevación se producía precozmente el primer día postoperatorio manteniéndose elevada en el caso de la GOT incluso hasta el 4º día. El cálculo de puntos de corte ofreció el mejor resultado para ambas enzimas en el primer día postoperatorio, 1.13 ukat/l de GOT con una sensibilidad del 89% y una especificidad del 72%, y 0.94 ukat/l de GPT con una sensibilidad del 78% y una especificidad del 75%.

Estos estudios confirman lo que otros autores previamente habían defendido, que la disfunción hepática es común en pacientes con sepsis, lo que se traduce en variaciones de las concentraciones séricas de GOT y GPT que pueden ir de moderadas a severas. Nosotros hemos aplicado estas conclusiones al campo de la cirugía colorrectal para comprobar si nuestros resultados son similares a los obtenidos por autores como Durila en la cirugía esofágica y su posible utilidad como biomarcadores de detección precoz. En nuestro estudio también se hallaron concentraciones séricas de bilirrubina superiores dentro de valores normales en los grupos con CI, CIIA y CIM comparado con los grupos sin infección como se había visto en otros estudios, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Las concentraciones séricas de GOT no sufrieron grandes variaciones tras la cirugía en ninguno de los grupos, manteniéndose valores similares entre todos los grupos a lo largo de los 5 días. Donde sí se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos fue en las concentraciones séricas de GPT, que precisamente es la enzima más específica de lesión hepática. La GPT mostró cifras estadísticamente superiores en el grupo con CI frente al grupo sin

complicación el día 3, con cifras de 18.44 ± 9.38 y 17.23 ± 5.29 respectivamente y una curva ROC de 0.485 sin significación estadística. En el análisis del grupo con CIIA la GPT por el contrario no demostró diferencias estadísticas con el grupo sin complicación. Los mejores resultados se obtuvieron en el análisis del grupo con CIM donde las cifras de GPT fueron estadísticamente superiores respecto al grupo sin complicación en los días 1, 2 y 3 (18.37 ± 9.04 frente a 25.00 ± 21.76 , 17.03 ± 6.28 frente a 22.29 ± 16.53 y 16.84 ± 5.59 frente a 22.07 ± 11.59 , respectivamente). El cálculo de las curvas ROC mostró unas ABC de 0.643, 0.614 y 0.654 los días 1, 2 y 3 respectivamente, sin ser ninguna significativa. Nuestros resultados confirman la existencia de una relación entre sepsis y disfunción hepática también en cirugía rectal, traducida por variaciones moderadas de la bilirrubina, GOT y GPT. Si bien la bilirrubina y la GOT no obtuvieron diferencias significativas, la GPT sí demostró ser un interesante marcador de complicación mayor postoperatoria, además de ser el marcador más precoz de todos los estudiados, aunque no demostró ser un buen predictor en base a sus curvas ROC.

Lactato

En condiciones aeróbicas, el proceso de glicolisis genera adenosina trifosfato a través de la degradación de la glucosa a piruvato y de éste a dióxido de carbono y agua. En condiciones anaeróbicas la mitocondria no es capaz de metabolizar el piruvato y en su lugar es degradado a lactato. La tiamina es un cofactor de la piruvato dehidrogenasa que cataliza el metabolismo aeróbico del piruvato. Cuando no existen cantidades suficientes de tiamina como en las situaciones de hipoxia mantenida, predomina el mecanismo anaeróbico y su degradación a lactato, aumentando su concentración que habitualmente no suele ser superior a 2 mmol/L. Su vida media es de unos 20 minutos aunque puede aumentar hasta 4-8 horas en situaciones de sepsis. El lactato puede producirse en cualquier tejido, aunque su síntesis principal es en el músculo esquelético, piel, cerebro, intestino y hematíes. En situaciones patológicas una parte de la producción pasa a sintetizarse en otros órganos como son los pulmones, células blancas y los órganos esplácnicos. El lactato se metaboliza principalmente en el hígado, riñones

y en el corazón. Cuando se produce una situación de sepsis se produce una elevación de las concentraciones séricas de lactato debido a una liberación suprafisiológica del mismo desde los lugares donde se está produciendo el proceso inflamatorio e infeccioso. Esto parece deberse a la aparición de una disfunción celular debido a la agresión de las endotoxinas bacterianas y a una situación de falta de oxígeno, lo que provoca que la mitocondria se encuentre en una situación predominantemente anaeróbica sin capacidad de transformar el piruvato en energía y en su lugar se degrada a lactato^{299,301}. El lactato ha demostrado ampliamente su utilidad como marcador de sepsis grave^{300,302}, factor de riesgo de disfunción orgánica y mortalidad en pacientes con traumatismos severos^{299,308}, factor pronóstico de mala evolución en UCI²⁹⁷, identificación de pacientes traumatizados con riesgo de desarrollar complicaciones sépticas y tener estancia prolongada en UCI²⁹⁶ y también parece tener utilidad como guía para el tratamiento y monitorizar su efecto²⁹⁹.

Numerosos estudios han investigado el uso de las concentraciones séricas de lactato en pacientes con sepsis severa, sin embargo son pocos los estudios que hayan investigado su uso en la detección de complicaciones infecciosas postoperatorias. Watanabe et al³⁸⁰ observaron concentraciones estadísticamente superiores en pacientes que desarrollaron complicaciones infecciosas tras hepatectomías ($p < 0.001$). Moore et al³⁷⁵ encontraron relación estadística entre cifras elevadas de lactato y el grado de severidad ($p < 0.01$) y mortalidad por sepsis ($p < 0.001$) en pacientes intervenidos de cirugía general. Durila et al³³¹ identificó una relación estadística entre los niveles de lactato y el riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas tras cirugía esofágica. Li et al³⁸¹ hallaron que los niveles de lactato eran predictores independiente de complicación infecciosa en pacientes sometidos a cirugía electiva abdominal mayor. Estos últimos además calcularon puntos de corte para la detección de complicaciones, estableciendo la mejor cifra de lactato en 1.46 mmol/L, aunque la sensibilidad no superó el 80% y la especificidad el 60%. Meyer et al³⁷⁰ por su parte obtuvieron que los niveles de D-lactato podían ser útiles en el diagnóstico de complicaciones isquémicas colónicas tras la reparación de roturas de aneurismas aórticos abdominales. Por contra, no hallaron diferencias significativas con el uso del L-lactato para la detección de complicaciones infecciosas en los mismos pacientes. En nuestro estudio, las concentraciones séricas de

lactato se elevaron dentro de valores normales a partir del 2º día de la cirugía en todos los pacientes intervenidos, aunque esta elevación fue más evidente en aquellos pacientes con CIIA y sobre todo con CIM, que fue el grupo donde se encontraron mayores diferencias respecto al grupo sin complicación, aunque en ningún caso resultaron ser estadísticamente significativas. Por contra, el grupo con CI tuvo incluso concentraciones de lactato inferiores al grupo sin complicación. Estas diferencias observadas en nuestro estudio son acordes a lo publicado previamente por otros autores; sin embargo, nosotros no obtuvimos ninguna relación estadística entre las concentraciones séricas de lactato y la aparición de complicaciones por lo que no podemos recomendar su uso como detector precoz de complicaciones.

Proteína C reactiva (PCR)

La proteína C reactiva fue descrita en 1930 como la primera proteína de fase aguda. Su producción ocurre casi exclusivamente en los hepatocitos del hígado como parte de la fase aguda de la respuesta inflamatoria bajo el estímulo de la interleuquina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral- α y la interleuquina 1- β (IL- β) originadas en el sitio de la inflamación. Es una proteína con numerosas funciones moleculares entre las que se incluye la activación del complemento y la opsonización celular. Su vida media es de 19 horas y tiene un pico de concentración máximo en sangre aproximadamente en el segundo día tras el inicio del síndrome de respuesta inflamatoria sistémico. Tiende a la normalización en los días siguientes salvo en presencia de una situación séptica en la que se prolonga la elevación de su concentración en sangre, convirtiéndolo a priori en un buen marcador de SIRS y Sepsis. La medición de la PCR en sangre está ampliamente disponible, es rápida y barata. Por dichas razones ha sido usada durante muchos años como marcador inflamatorio de sepsis con una razonable sensibilidad pero con una escasa especificidad, ya que podemos encontrar concentraciones séricas elevadas de PCR en otras situaciones no sépticas como respuesta a la inflamación: isquemia, quemaduras, traumatismos y otras situaciones inflamatorias. Concentraciones elevadas de PCR también se relacionan con un incremento del riesgo de fallo orgánico y muerte. La PCR preoperatoria es un factor predictor independiente de mal pronóstico en

pacientes con hepatocarcinoma, cáncer de páncreas y colon. También ha sido descrita su utilidad clínica en la detección de necrosis pancreática y para monitorizar la severidad de la enfermedad en pacientes con pancreatitis aguda^{320,321,366,376,382}.

La utilización de la PCR como marcador de complicación infecciosa postoperatoria está ampliamente extendida en gran variedad de cirugías como la cardíaca³⁵⁹, trasplante hepático³⁶², cirugía bariátrica, gastroesofágica, pancreática y más recientemente la cirugía colorrectal, con numerosos artículos que lo soportan^{18-21,302,333-358}. Otros autores por el contrario consideran que la PCR carece de especificidad para poder diferenciar entre SIRS y sepsis, y que por tanto no tiene utilidad como detector de complicaciones infecciosas^{348,352,377}.

Si bien algunos estudios de principios del año 2000 habían hallado cierta relación entre los niveles de PCR en sangre y la aparición de complicaciones infecciosas postoperatorias, no fue hasta el año 2007 que Mathiessen et al¹⁹ publicaron el primer artículo que relacionaba directamente la PCR con la aparición de dehiscencia anastomótica tras cirugía rectal (33 pacientes) y su potencial utilidad en el diagnóstico precoz. Dichos autores comprobaron que la PCR se elevaba inmediatamente tras la cirugía en todos los pacientes intervenidos y que estas cifras descendían a partir del segundo día postoperatorio en el grupo sin complicación mientras se mantenían elevadas en el grupo con DA. Esta diferencia resultó ser estadísticamente significativa y les permitió concluir que la PCR podía tener utilidad como indicador precoz de DA. Ese mismo año Welsch et al²¹ establecieron (48 pacientes) que concentraciones séricas de PCR por encima de 140 mg/dl en los días 3 y 4 tras cirugía rectal tenían un valor predictivo de 85.7 y 90.5%, una sensibilidad de 80.0 y 54.3%, y una especificidad de 81.0 y 92.3% de presentar complicaciones infecciosas postoperatorias, respectivamente, independientemente de que la complicación fuese intraabdominal o una neumonía. Korner et al³⁵⁸ en el 2009 hallaron similares resultados sobre 231 pacientes sometidos a cirugía colorrectal, diferenciando en este caso entre pacientes con complicación infecciosa intra-abdominal y pacientes con infecciones de otro tipo. Estos autores realizaron un análisis estadístico más completo calculando curvas ROC y puntos de corte diagnósticos. Observaron que la persistencia de niveles de PCR elevados más allá

del tercer día postoperatorio estaba asociado con infecciones intra-abdominales e identificaron como mejor punto de corte un valor de 190 mg/dl con una sensibilidad de 82% y una especificidad del 73% (ABC de 0.82). McKay et al¹⁸ por su parte establecieron como mejor valor de corte una PCR de 145 mg/dl el día 3 también, con una sensibilidad del 85%, una especificidad del 86% y un valor predictivo positivo del 61%. El dato más importante que mostró este estudio sin embargo fue un valor predictivo negativo del 96%. Woeste et al³⁵⁷ obtendría unos años más tarde similares resultados que Mathiessen en la detección precoz de DA en pacientes sometidos a cirugía colorrectal.

Un artículo fundamental en la investigación de la PCR como marcador precoz de complicación infecciosa tras cirugía colorrectal fue el de Ortega-Deballon et al²⁰ en el año 2010. Dichos autores diseñaron, previamente a iniciar un programa ERAS en su hospital, un estudio prospectivo cuya principal prioridad y novedad era evaluar la capacidad predictiva de la PCR para descartar la complicación infecciosa en lugar de evaluar la capacidad diagnóstica de la misma como se venía haciendo en los últimos años. Para ello se calcularon distintos puntos de corte premiando aquel con una alta sensibilidad y un alto valor predictivo negativo como había obtenido McKay unos años antes, aún sabiendo que eso podía significar un alargamiento de la estancia hospitalaria y los costes. El valor de corte elegido fue 125 mg/dl el 4º día postoperatorio, con una sensibilidad del 81.8%, una especificidad del 64.44% y un valor predictivo negativo del 95.8% (ABC: 0.804) para la detección de la DA. Este fue el primer artículo en el que se evaluó la utilidad de la PCR para descartar una complicación infecciosa postoperatoria. Numerosos autores posteriores han seguido publicando sus resultados evaluando la capacidad de la PCR en la detección de complicaciones infecciosas intra-abdominales y DA tras cirugía, y aunque las cifras o el día de medición varían entre autores, en líneas generales muestran similares resultados^{339-341,344,346,347,349,353,354}. No fue hasta el año 2012 que Warschkow et al³⁵⁵ publicaron el primer meta-análisis incidiendo en la importancia de la PCR para descartar la complicación infecciosa. Dicho meta-análisis incluyó 6 artículos con 1.182 pacientes sometidos a cirugía colorrectal en los que se había analizado la PCR los primeros 5 días postoperatorios. Se obtuvo un valor de corte óptimo de 135 mg/dl con una sensibilidad del 68%, una especificidad del 83% y un

valor predictivo negativo del 89% (ABC: 0.81), resultados algo inferiores a los obtenidos por Ortega-Deballon y McKay, pero que confirmaban que la PCR permite un alta precoz y segura en pacientes seleccionados. Dos estudios prospectivos posteriores obtuvieron similares resultados. García-Granero et al¹⁷ condujeron un estudio sobre 203 pacientes intervenidos de cirugía colorrectal en el que evaluaban la PCR junto a otros biomarcadores como la PCT. Aunque la PCR no fue el marcador que mostró los mejores resultados, el estudio mostró que concentraciones de PCR el día 5 postoperatorio inferiores a 135 mg/dl tenían una sensibilidad del 73%, una especificidad del 83% y sobre todo un valor predictivo negativo del 98% para la detección de la DA. Similares resultados publicó Adamina et al³⁴² en el año 2014 en un estudio prospectivo con 355 pacientes, cuyo punto de corte es el más bajo de los publicados hasta la fecha, 56 mg/dl el día 4. Según los propios autores esto puede deberse al menor daño tisular y menor respuesta inflamatoria que se da con la laparoscopia que es la vía que se usó en todos sus pacientes.

En los dos últimos años se han publicado 4 meta-análisis que demuestran el valor predictivo de la PCR para descartar complicaciones infecciosas postoperatorias. El trabajo de Singh et al³⁸³ reunió 7 artículos con un total de 2,483 pacientes sometidos a cirugía colorrectal para evaluar el valor predictivo de la PCR en la dehiscencia de anastomosis. Obtuvieron unos puntos de corte de 172 mg/dl para el día 3 postoperatorio, 124 mg/dl el día 4 y 144 mg/dl el día 5; que correspondieron con un valor predictivo negativo del 97% (ABC de 0.81, 0.80 y 0.80), una sensibilidad del 76%, 79% y 72%; y una especificidad del 76%, 70% y 79% respectivamente. Los trabajos de Adamina et al³³⁶ y Gans et al³³⁷ mostraron resultados inferiores al de Singh, con valores predictivos negativos de 84.3% y del 90% respectivamente, parece ser debido a la inclusión de todo tipo de cirugía mayor abdominal. Por último, recientemente se ha publicado un meta-análisis muy interesante realizado por Straatman et al³³⁴ sobre 7 artículos con mas de 1400 pacientes sometidos también a cirugía abdominal mayor. Lo interesante de este trabajo ha sido la evaluación de la PCR tanto para la detección de la complicación infecciosa como para descartarla, identificando un valor de corte para cada caso. El criterio para un alta segura sería una concentración de PCR inferior a 75 mg/dl, con una sensibilidad del 96.2%, una especificidad del 21.7% y un valor predictivo negativo de

97.2%. El criterio para predecir una complicación infecciosa sería 215 mg/dl, con una sensibilidad del 57.3%, una especificidad del 82.8% y un valor predictivo positivo del 35% (probabilidad del 20%), lo que indicaría según los autores la realización adicional de un TAC para confirmar el diagnóstico.

En nuestro estudio se observó una elevación inmediata de la concentración sérica de PCR tras la cirugía por encima del rango normal en todos los pacientes, observando en el grupo sin complicación un pico máximo al segundo día y un descenso progresivo sin llegar a normalizarse mientras en los pacientes con CI, CIIA o CIM persistió elevada. Esta diferencia resultó ser estadísticamente significativa los días 1, 4 y 5 en el grupo con CI, y los días 3, 4 y 5 en el grupo con CIIA y el grupo con CIM. Estos resultados son acordes a lo publicado previamente por otros autores y confirman la relación entre los niveles elevados en sangre de PCR y la aparición de complicaciones infecciosas generales e intra-abdominales^{17-21,342,347,354,357,358}.

En el análisis de las curvas ROC la PCR demostró ser un buen predictor de complicaciones infecciosas los días 4 y 5 obteniendo en todos los grupos un área bajo la curva estadísticamente significativa incluso por encima de 0.85 (Tabla 20). Especialmente interesantes son las curvas obtenidas en la detección de complicación infecciosa intra-abdominal (ABC 0.863 y 0.881) y la complicación infecciosa intra-abdominal mayor (ABC 0.858 y 0.857). Estas ABC son superiores a las obtenidos previamente por otros autores como Korner³⁵⁸ para la detección de complicación infecciosa intraabdominal (ABC=0.82) o como Ortega-Deballon²⁰ (ABC=0.804), García-Granero¹⁷ (ABC=0.789) o Singh³⁸³ en un reciente meta-análisis (ABC=0.81) para la detección de dehiscencia anastomótica.

Si analizamos los valores o puntos de corte inferiores seleccionados llama la atención de manera muy importante la elevada sensibilidad y alto valor predictivo negativo que tiene la PCR en la detección de cualquier tipo de complicación (CI, CIIA y CIM) por encima del 90% y el 95% respectivamente. Estos resultados son especialmente interesantes el 5º día postoperatorio donde cifras de PCR inferiores a 69.5 mg/dl y 43.3 mg/dl muestran valores predictivos negativos del 95.83% y 97.37% para la detección de complicaciones infecciosas intra-abdominales y complicaciones

infecciosas mayores respectivamente. Estas cifras son similares a los resultados publicados en la literatura y confirman la gran utilidad que puede tener la PCR como biomarcador sérico para descartar la aparición de complicaciones infecciosas postoperatorias en cirugía rectal. Su aplicación resultaría muy importante, sobre todo en los programas de rehabilitación multimodal, para descartar complicaciones infecciosas postoperatorias y así poder dar el alta al paciente en máximas condiciones de seguridad.

Si analizamos los valores o límites superiores seleccionados (Tabla 20) vemos que tienen en común una moderada sensibilidad y especificidad aunque con un bajo valor predictivo positivo, lo que coincide con los resultados publicados por la mayoría de los autores. Así vemos en nuestro estudio que concentraciones de PCR superiores a 116.5 mg/dl el 4º día postoperatorio presentan una sensibilidad, especificidad y un valor predictivo positivo de detectar complicación infecciosa intra-abdominal de 72.7%, 85.1% y 64% respectivamente; mientras que cifras superiores a 185.5 mg/dl también el 4º día tienen una sensibilidad, especificidad y un valor predictivo positivo de detectar complicación mayor de 64.3%, 93.3% y 64.28% respectivamente. A pesar de obtener una especificidad considerable (hasta el 93% en el caso de CIM), el bajo valor predictivo positivo de la prueba indica que existe un porcentaje de pacientes intervenidos que presentan concentraciones séricas elevadas de PCR sin haber desarrollado una complicación infecciosa. Con estos resultados pensamos, al igual que Straatman et al³³⁴, que el uso de puntos de corte de PCR para el diagnóstico de complicaciones infecciosas no tendría gran utilidad usándola de forma aislada, pero sí dentro de un algoritmo diagnóstico mediante el cual se indique la realización de otra prueba suplementaria como el TAC para confirmar la sospecha.

Por último, hemos observado que los puntos de corte seleccionados en nuestro estudio son en general inferiores a los obtenidos por otros autores. Esto probablemente se deba, como apuntaba Adamina et al, por el uso mayoritario de la laparoscopia en las intervenciones quirúrgicas que produciría una menor respuesta inflamatoria en el organismo y una menor elevación de las concentraciones séricas de la PCR. En nuestra serie más del 82% de los pacientes se operaron por esta vía, aunque no se analizaron los datos por separado entre los pacientes intervenidos por vía laparoscópica y abierta.

Tabla 20 . Puntos de corte inferiores y superiores de los biomarcadores obtenidos en el estudio para la detección de complicaciones postoperatorias. Características.

Complicación	Biomarcador	Día PO	ABC	Punto de corte	Sensibilidad (S) %	Especificidad (E) %	Valor predictivo positivo (VPP) %	Valor predictivo negativo (VPN) %
C. Infecciosa								
Límite inferior	PCR	5	0.868	43.3	90.6	61.4	57	95
Límite superior	PCR	5	0.868	86.15	75	84.2	75.5	85.71
C. I. Intra-abdominal								
Límite inferior	PCR	5	0.881	69.5	90.6	68.7	48.75	95.83
Límite superior	PCR	4	0.863	116.5	72.7	85.1	64	90.48
C.I.I. Mayor								
Límite inferior	PCR	5	0.857	43.3	92.9	49.3	25.49	97.37
Límite superior	PCR	4	0.858	185.5	64.3	93.3	64.28	93.34

Procalcitonina

La procalcitonina (PCT) es una prohormona formada por 116 aminoácidos que es expresada por las células neuroendocrinas (células C de los tejidos tiroideo, pulmonar y pancreático) y se desdobra enzimáticamente de forma sucesiva a calcitonina (inmadura), catacalcina y a una región N-terminal. La sangre de individuos sanos contiene bajos niveles de PCT (0.01–0.05 ng/mL), y aumenta considerablemente en sólo 2-4 horas en infecciones de origen bacteriano persistiendo elevada hasta su recuperación. Tiene una vida media entre 22 y 26 horas. La PCT en circulación en pacientes sépticos tiene sólo 114 aminoácidos y carece del dipéptido N-terminal. Niveles aumentados de PCT se encuentran frecuentemente en pacientes con sepsis bacteriana, especialmente en caso de sepsis severas o de shock séptico, mientras que rara vez se ve aumentada ante infecciones virales lo que le confiere ventaja respecto a otras proteínas de fase aguda que sí se elevan como la PCR, para discriminar entre infecciones bacterianas y virales³⁸⁴. Debido a esta característica, en los últimos 20 años ha crecido enormemente el interés por la PCT en la detección de procesos sépticos. Así, la PCT se considera un marcador pronóstico que contribuye a predecir el desarrollo de los resultados en pacientes con sepsis^{296,320,366,382,385,386}. En pacientes con pancreatitis aguda, la PCT ha demostrado ser un indicador fiable de la severidad de la afección y de complicaciones serias. En pacientes con infecciones del tracto respiratorio de origen comunitario o con neumonía asociada a ventilación mecánica, la PCT puede emplearse como guía de decisión para evaluar la necesidad de efectuar un tratamiento con antibióticos y para controlar el éxito del mismo³⁶⁰. Es un marcador precoz para diferenciar entre artritis séptica y no séptica³⁶⁴. Por último, ha demostrado ser un marcador precoz de infecciones tras cirugía cardíaca^{359,365}, torácica, esofágica³³¹ y recientemente en cirugía colorrectal¹⁷.

Desde que en el año 2000 aparecieran las primeras evidencias de manos de Rau et al y Reight et al que demostraban la relación entre la PCT y la aparición de infección postoperatoria^{385,386}, muchos han sido los investigadores que han evaluado la capacidad de la PCT en la detección precoz de la complicación infecciosa y la dehiscencia tras cirugía abdominal, en la mayoría de los casos comparando su efectividad con la

PCR^{17,335,343,345,348,350,351,361,363,367-369,371}. Sarbinowski et al³⁶³ evaluaron en el año 2005 prospectivamente los niveles de PCT sérica durante las primeras 24 horas postoperatorias de 50 pacientes sometidos a cirugía colorrectal. Encontraron que los niveles de PCT aumentaban significativamente hasta alcanzar el máximo nivel en todos los pacientes a las 18 horas de la intervención. También hallaron que estos niveles eran significativamente mayores en el grupo de pacientes que desarrollaban SIRS frente al grupo que no desarrolló SIRS a las 6 y 12 horas tras la intervención. Basándose en los estudios previos de Rau y Reigth, Chromik et al³⁶⁷ publicaron en el 2006 el primer estudio que evaluaba la capacidad de la PCT para la detección de complicaciones infecciosas sistémicas en pacientes sometidos a cirugía colorrectal. Dicho estudio mostró que la PCT es un biomarcador útil para la detección precoz de complicaciones infecciosas sistémicas con un elevado valor predictivo negativo del 98.3%. Dicho estudio también sirvió para observar una reducción de las tasa de infección postoperatoria en aquellos pacientes con PCT sérica elevada a los que se les había administrado antibioterapia precoz frente a un grupo al que se le administró antibioterapia sólo una vez aparecidos los síntomas.

Años más tarde en el 2012 se publicaban los 2 primeros artículos que comparaban la efectividad de la PCT y la PCR en pacientes intervenidos de cirugía colorrectal. El estudio de Lagoutte et al³⁵⁰ midió los niveles de ambos marcadores en 100 pacientes los 4 primeros días postoperatorios encontrando cifras significativamente más altas de ambos en los pacientes que desarrollaron dehiscencia anastomótica. Dicho estudio no demostró mejor capacidad diagnóstica de la PCT frente a la PCR para la detección de DA con ABC de 0.750 y 0.869 respectivamente el 4º día postoperatorio. Oberhofer et al³⁵¹ ese mismo año obtuvieron resultados similares en la detección de complicaciones infecciosas intra-abdominales postoperatorias con una n de 29 pacientes, aunque en este caso ambos biomarcadores obtuvieron ABC inferiores a 0.750. Barbic et al³⁴⁸ y Meyer et al³⁶¹ tampoco pudieron demostrar superioridad de la PCT sobre la PCR en la detección de riesgo de SIRS o complicación infecciosa respectivamente en pacientes sometidos a cirugía abdominal respectivamente. Otros autores por el contrario sí han publicado resultados positivos a favor de la PCT. Li et al³⁶⁹ demostró la utilidad de la PCT en la detección de complicaciones sépticas tras

cirugía colorrectal en pacientes ancianos durante su ingreso en UCI, aunque no en el resto de pacientes no ancianos. Takakura et al³⁷¹ identificó la PCT como el mejor biomarcador para detectar precozmente la aparición de la infección de la herida quirúrgica. García-Granero et al¹⁷ en el año 2013 publicaron los resultados de un estudio prospectivo con 205 pacientes intervenidos de cirugía colorrectal en el que evaluaban la capacidad predictiva de distintos biomarcadores, entre ellos PCR y la PCT, en la detección precoz de la dehiscencia anastomótica. El estudio concluyó que ambos biomarcadores eran buenos predictores precoces sólo para la detección de DA severas ($ABC > 0.80$) entre los días 3 y 5, aunque la PCT resultó ser superior y más específica que la PCR. Estos resultados no fueron válidos cuando se analizaron todos los pacientes con DA independientemente del grado de severidad de la misma. Dichos autores establecieron un punto de corte óptimo para la PCT el 5º día ($ABC = 0.86$), que con un valor de 0.31 ng/mL resulta en un 100% de sensibilidad, 72% de especificidad, 17% de valor predictivo positivo y 100% de valor predictivo negativo para la detección de la DA mayor. Dos artículos se han publicado posteriormente con hallazgos similares. Domínguez-Comesaña et al³⁴⁵ encontró mejores resultados con el uso de la PCT frente a la PCR en la detección de complicaciones infecciosas de pacientes intervenidos de cirugía gastrointestinal con valores predictivos negativos superiores al 95%. Giaccaglia et al³⁶⁸ encontraron que los valores de PCR y PCT los días 3 y 5 postoperatorios eran útiles en la detección precoz de DA en pacientes sometidos a cirugía colorrectal, aunque siendo superior los resultados obtenidos con la PCT (ABC 0.884 y 0.942 frente a 0.767 de la PCR). Calcularon dos puntos de corte óptimos de 5 ng/mL el día 3 y 2 ng/mL el día 5 postoperatorio, lo que le confería a la prueba una especificidad de 95.7% y 94.6% respectivamente; y un valor predictivo negativo en ambos casos del 96.7% para la detección de DA. Recientemente Silvestre et al³⁴³ no encontró por el contrario mayor evidencia de la utilidad de la PCT en el diagnóstico de complicaciones infecciosas postoperatorias respecto a la PCR. El último artículo publicado hasta la fecha y probablemente el que mejores condiciones estadísticas reúne con 500 pacientes es el estudio multicéntrico IMACOR conducido por Facy et al³³⁵. Este estudio concluyó que la PCR es más eficaz que la PCT en la detección precoz de la complicación infecciosa general (ABC : 0.783 frente a 0.671) y en la complicación infecciosa intra-abdominal

(ABC: 0.775 frente a 0.689, respectivamente). Establecieron como mejor punto de corte una PCR con un valor al 4º día de 94 mg/L, con una sensibilidad de 81%, especificidad de 64% y un valor predictivo de 96%; mientras que para la PCT seleccionaron un valor de 0.25 mg/L, con una sensibilidad de 82%, especificidad de 40% y un valor predictivo negativo de 94%.

En nuestro estudio se observó una elevación inmediata de la concentración sérica de PCT tras la intervención en todos los pacientes por encima de valores normales. En los grupos en los que no se produjo la complicación analizada la PCT presentó un pico máximo al segundo día con un descenso rápido normalizándose a partir del tercer día operatorio. Por su parte en el grupo que desarrolló algún tipo de complicación infecciosa la PCT se mantuvo elevada los 5 días. Dentro de los pacientes que desarrollaron algún tipo de complicación infecciosa los pacientes que presentaron una complicación intra-abdominal mayor tuvieron cifras más elevadas de PCT que los pacientes que presentaron una complicación intra-abdominal o una complicación infecciosa (1.29 ng/dL y 1.44 ng/dL frente a 0.96 ng/dL y 1.00 ng/dL los días 4 y 5 respectivamente). Estos hallazgos son parecidos a los obtenidos por otros autores anteriormente. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas para los niveles de PCT los días 3, 4 y 5 para las complicaciones infecciosas postoperatorias, los días 2, 4 y 5 para las complicaciones infecciosas intra-abdominales y los días 4 y 5 para las complicaciones mayores, confirmando la relación entre los niveles de PCT y la aparición de complicaciones infecciosas tras cirugía rectal que se había observado en otras cirugías anteriormente.

A pesar de estos resultados, en nuestro estudio la PCT no demostró ser un buen predictor de complicaciones infecciosas dado que ninguna de sus curvas ROC obtuvo ABC superiores al límite marcado durante el diseño del estudio ($ABC > 0,80$); tal y como se había visto anteriormente en artículos como el de Facy et al con cifras inferiores a las obtenidas por nosotros. Las mayores ABC que se obtuvieron fueron en los días 4 y 5 para la detección de la complicación infecciosa intra-abdominal mayor (ABC: 0.788 y 0.785). A pesar de esto, estos resultados parecen ir en la misma dirección que los

hallazgos publicados por García-Granero et al sobre la utilidad de la PCT en la detección de DA y será interesante seguir investigando con un n mayor.

7. CONCLUSIONES



- La PCR sérica medida los días 4 y 5 del postoperatorio fue el único biomarcador que demostró en nuestro estudio ser un buen predictor precoz de complicaciones infecciosas generales, infecciones intra-abdominales y complicaciones infecciosas mayores tras cirugía rectal.
- La utilización de puntos de corte inferiores de la PCR es una excelente herramienta para descartar complicaciones infecciosas y realizar altas en condiciones de seguridad tras cirugía rectal (valor predictivo negativo 95% CI, 95.8% CIIA y máximo 97.37% CIM).
- La capacidad de puntos de corte superiores de la PCR para detectar complicaciones infecciosas es moderada, con una especificidad entre el 84.2% y el 93.3% y un valor predictivo positivo entre el 64% y el 75%. Sin embargo, podrían tener utilidad dentro de protocolos diagnósticos que justifiquen la realización de un TAC abdominal para confirmar la sospecha.
- La utilidad de estos puntos de corte pueden ser muy importante especialmente dentro de programas de rehabilitación multimodal en los que los pacientes son dados de alta de forma precoz.
- El resto de biomarcadores no demostraron ser buenos predictores de complicación infecciosa tras cirugía rectal con $ABC < 0.80$.
- La PCT los días 4 y 5 obtuvieron ABC cercanas a 0.80 en la detección de todos los grupos de complicación infecciosa analizada (máxima 0.793 en CIM). Sin embargo, no demostró ser superior a la

PCR como predictor. Los leucocitos el 4º día obtuvieron un ABC de 0.715 para la detección de la complicación infecciosa intra-abdominal pero tampoco demostró ser superior a la PCR como predictor.

- Las plaquetas y los leucocitos mostraron relación estadística con la aparición de complicaciones infecciosas generales y complicaciones intra-abdominales; no así con la aparición de complicaciones mayores.
- La prolongación de los factores de la coagulación (TP, TPTA e INR) mostraron en días concretos relación estadística con la aparición de complicaciones infecciosas y complicaciones intra-abdominales, no así con la aparición de complicaciones mayores.
- La GPT fue el biomarcador más precoz en mostrar diferencias significativas (3 primeros días) en los pacientes con complicación infecciosa intra-abdominal, aunque sus respectivas ABC no superaron los 0.7.

8. BIBLIOGRAFÍA



1. Ministerio de Sanidad y consumo. 2005.
2. Jemal A, Bray F, Center M, Ferlay J, Ward E, Froman D. Global Cancer Statistics. *Ca Cancer J Clin.* 2011;61(2):69-90. doi:10.3322/caac.20107.
3. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(1):9-29. doi:10.3322/caac.21208.
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2014. doi:10.1002/ijc.29210.
5. Edwards BK, Noone AM, Mariotto AB, Simard EP, Boscoe FP, Heneley J et al. Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975-2010, featuring prevalence of comorbidity and impact on survival among persons with lung, colorectal, breast, or prostate cancer. *Cancer.* 2014;120(9):1290-1314. doi:10.1002/cncr.28509.
6. Edwards BK, Ward E, Kohler B, Ehemann C, Zauber AG, Anderson RN et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer.* 2010;116(3):544-573. doi:10.1002/cncr.24760.
7. Jemal A, Simard EP, Dorell C, Noone AM, Kohler MB, Ehemann C et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus (HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(3):175-201. doi:10.1093/jnci/djs491.
8. Ortiz-Hurtado H A-RP. Cáncer de recto. In: H OH, ed. *Guía Clínica de La Asociación Española de Cirugía: Cirugía Colorrectal.* 2ª ed. Madrid: ARAN S.L.; 2012:277-290.
9. Epidemiología CNDE. La situación del cáncer en España, 1975-2006 1. 2006.
10. Fazio VW, Tekkis PP, Remzi F, Lavery IC. Assessment of operative risk in colorectal cancer surgery: the Cleveland Clinic Foundation colorectal cancer model. *Dis Colon Rectum.* 2004;47(12):2015-2024. doi:10.1007/s10350-004-0704-y.
11. Ragg JL, Watters D a, Guest GD. Preoperative risk stratification for mortality and major morbidity in major colorectal surgery. *Dis Colon Rectum.* 2009;52(7):1296-1303. doi:10.1007/DCR.0b013e3181a0e639.
12. Sliker JC, Komen N, Mannaerts GH, Karsten TM, Willemsen N, Murawska M et al. Long-term and perioperative corticosteroids in anastomotic leakage: a prospective study of 259 left-sided colorectal anastomoses. *Arch Surg.* 2012;147(5):447-452. doi:10.1001/archsurg.2011.1690.
13. Hyman N, Manchester TL, Osler T, Burns B, Cataldo P. Anastomotic leaks after intestinal anastomosis: it's later than you think. *Ann Surg.* 2007;245(2):254-258. doi:10.1097/01.sla.0000225083.27182.85.

14. Khan a, Wheeler JMD, Cunningham C, George B, Kettlewell M, Mortensen NJM. The management and outcome of anastomotic leaks in colorectal surgery. *Colorectal Dis.* 2008;10(6):587-592. doi:10.1111/j.1463-1318.2007.01417.x.
15. Platell C, Barwood N, Dorfmann G, Makin G. The incidence of anastomotic leaks in patients undergoing colorectal surgery. *Colorectal Dis.* 2007;9(1):71-79. doi:10.1111/j.1463-1318.2006.01002.x.
16. Walker KG, Bell SW, Rickard MJFX, Mehanna D, Dent OF, Chapuis PH et al. Anastomotic Leakage Is Predictive of Diminished Survival After Potentially Curative Resection for Colorectal Cancer. *Ann Surg.* 2004;240(2):255-259. doi:10.1097/01.sla.0000133186.81222.08.
17. Garcia-Granero A, Frasson M, Flor-Lorente B, Blanco F, Puga R, Carratalá A et al. Procalcitonin and C-reactive protein as early predictors of anastomotic leak in colorectal surgery: a prospective observational study. *Dis Colon Rectum.* 2013;56(4):475-483. doi:10.1097/DCR.0b013e31826ce825.
18. MacKay GJ, Molloy RG, O'Dwyer PJ. C-reactive protein as a predictor of postoperative infective complications following elective colorectal resection. *Colorectal Dis.* 2011;13(5):583-587. doi:10.1111/j.1463-1318.2010.02236.x.
19. Matthiessen P, Henriksson M, Hallböök O, Grunditz E, Norén B, Arbmán G. Increase of serum C-reactive protein is an early indicator of subsequent symptomatic anastomotic leakage after anterior resection. *Colorectal Dis.* 2008;10(1):75-80. doi:10.1111/j.1463-1318.2007.01300.x.
20. Ortega-Deballon P, Radais F, Facy O, D'Athis P, Masson D, Charles PE et al. C-reactive protein is an early predictor of septic complications after elective colorectal surgery. *World J Surg.* 2010;34(4):808-814. doi:10.1007/s00268-009-0367-x.
21. Welsch T, Müller S, Ulrich A, Kischlat A, Hinz U, Kienle P et al. C-reactive protein as early predictor for infectious postoperative complications in rectal surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2007;22(12):1499-1507. doi:10.1007/s00384-007-0354-3.
22. American-Cancer-Society. American Cancer Society. Colorectal Cancer Facts & Figures 2014-2016. *Am Cancer Soc.* 2014.
23. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol.* 2007;18(3):581-592. doi:10.1093/annonc/mdl498.
24. Center MM, Jemal A, Ward E. International trends in colorectal cancer incidence rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(6):1688-1694. doi:10.1158/1055-9965.EPI-09-0090.
25. Wei EK, Giovannucci E, Wu K, Rosner B, Fuchs CS, Willet WC et al. Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. *Int J Cancer.* 2004;108(3):433-442. doi:10.1002/ijc.11540.

26. Boyle P, Leon ME. Epidemiology of colorectal cancer. *Br Med Bull.* 2002;64(Table 1):1-25.
27. Murphy G, Devesa SS, Cross AJ, Inskip PD, Katherine A, Cook MB. Sex Disparities in Colorectal Cancer Incidence by Anatomic Subsite, Race and Age. *Gwen.* 2011;128(7):1668-1675. doi:10.1002/ijc.25481.Sex.
28. Win AK, Lindor NM, Young JP. Risks of primary extracolonic cancers following colorectal cancer in lynch syndrome. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(18):1363-1372. doi:10.1093/jnci/djs351.
29. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2003;348(10):919-932. doi:10.1056/NEJMra012242.
30. Stoffel E, Mukherjee B, Raymond VM. Calculation of risk of colorectal and endometrial cancer among patients with Lynch syndrome. *Gastroenterology.* 2009;137(5):1621-1627. doi:10.1053/j.gastro.2009.07.039.
31. Mishra N, Hall J. Identification of Patients at Risk for Hereditary Colorectal Cancer. 2012;1(212).
32. Moreira L, Balaguer F, Lindor N. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *Jama.* 2012;308(15):1555-1565. doi:10.1001/jama.2012.13088.
33. Hampel H, Frankel WL, Martin E. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(35):5783-5788. doi:10.1200/JCO.2008.17.5950.
34. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(2):385-398. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00375.x.
35. Butterworth AS, Higgins JPT, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2006;42(2):216-227. doi:10.1016/j.ejca.2005.09.023.
36. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(10):2992-3003. doi:10.1111/j.1572-0241.2001.04677.x.
37. Morris EJ a, Penegar S, Whitehouse LE. A retrospective observational study of the relationship between family history and survival from colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2013;108(7):1502-1507. doi:10.1038/bjc.2013.91.
38. Phipps AI, Chan AT, Ogino S. Anatomic subsite of primary colorectal cancer and subsequent risk and distribution of second cancers. *Cancer.* 2013;119(17):3140-3147. doi:10.1002/cncr.28076.
39. Imperiale T, Ransohoff D. Annals of Internal Medicine Review Risk for Colorectal Cancer in Persons With a Family History of Adenomatous Polyps. *Ann Intern Med.* 2012;703-710.

40. Cottet V, Pariente A, Nalet B. Colonoscopic screening of first-degree relatives of patients with large adenomas: increased risk of colorectal tumors. *Gastroenterology*. 2007;133(4):1086-1092. doi:10.1053/j.gastro.2007.07.023.
41. Nakama H, Zhang B, Fukazawa K, Abdul Fattah S. Family history of colorectal adenomatous polyps as a risk factor for colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2000;36(16):2111-2114. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11044649>.
42. Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, Rothenberger D, Virnig B. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: A population-based study. *Gastroenterology*. 2005;128(4):819-824. doi:10.1053/j.gastro.2004.12.038.
43. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J. Original Research Secondary Gastrointestinal Cancer in Childhood Cancer Survivors. 2012.
44. Nottage K, McFarlane J, Krasin MJ. Secondary colorectal carcinoma after childhood cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(20):2552-2558. doi:10.1200/JCO.2011.37.8760.
45. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliever E, Wajda a. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer*. 2001;91(4):854-862. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22241668>.
46. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis : a. 2001:526-535.
47. Jess T, Simonsen J, Jørgensen KT, Pedersen BV, Nielsen NM, Frisch M. Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. *Gastroenterology*. 2012;143(2):375-381.e1; quiz e13-e14. doi:10.1053/j.gastro.2012.04.016.
48. Mills KT, Bellows CF, Hoffman AE, Kelly TN, Gagliardi G. Diabetes mellitus and colorectal cancer prognosis: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. 2013;56(11):1304-1319. doi:10.1097/DCR.0b013e3182a479f9.
49. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(22):1679-1687. doi:10.1093/jnci/dji375.
50. Campbell PT, Deka A, Jacobs EJ. Prospective study reveals associations between colorectal cancer and type 2 diabetes mellitus or insulin use in men. *Gastroenterology*. 2010;139(4):1138-1146. doi:10.1053/j.gastro.2010.06.072.
51. Luo W, Cao Y, Liao C, Gao F. Diabetes mellitus and the incidence and mortality of colorectal cancer: a meta-analysis of 24 cohort studies. *Colorectal Dis*. 2012;14(11):1307-1312. doi:10.1111/j.1463-1318.2012.02875.x.
52. De Bruijn KMJ, Arends LR, Hansen BE, Leeftang S, Ruiter R, van Eijck CHJ. Systematic review and meta-analysis of the association between diabetes mellitus and incidence and mortality in breast and colorectal cancer. *Br J Surg*. 2013;100(11):1421-1429. doi:10.1002/bjs.9229.

53. Singh S, Singh H, Singh PP, Murad MH LP. Antidiabetic medications and the risk of colorectal cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(12):2258-2268. doi:10.1158/1055-9965.
54. Delhougne B, Deneux C, Abs R. The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:3223.
55. Melmed S, Colao A, Barkan A. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1509-1517. doi:10.1210/jc.2008-2421.
56. Webster a C, Craig JC, Simpson JM, Jones MP, Chapman JR. Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15,183 recipients. *Am J Transplant.* 2007;7(9):2140-2151. doi:10.1111/j.1600-6143.2007.01908.x.
57. F. D. A. Reid, P. M. Mercer, M. Harrison TB. Cholecystectomy as a Risk Factor for Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. *Scand J Gastroenterol.* 1996;31(2):169-169. doi:10.3109/00365529609031981.
58. Zhao C, Ge Z, Wang Y, Qian J. Meta-analysis of observational studies on cholecystectomy and the risk of colorectal adenoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24(4):375-381. doi:10.1097/MEG.0b013e328350f86b.
59. Lin JH, Giovannucci E. Sex hormones and colorectal cancer: what have we learned so far? *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(23):1746-1747. doi:10.1093/jnci/djq444.
60. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008;371(9612):569-578. doi:10.1016/S0140-6736(08)60269-X.
61. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2010;138(6):2029-2043.e10. doi:10.1053/j.gastro.2010.01.057.
62. Aleksandrova K, Pischon T, Buijsse B. Adult weight change and risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Eur J Cancer.* 2013;49(16):3526-3536. doi:10.1016/j.ejca.2013.06.021.
63. Larsson SC, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr.* 2007;86:556-565. doi:86/3/556 [pii].
64. Huxley RR, Ansary-Moghaddam A, Clifton P, Czernichow S, Parr CL, Woodward M. The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence. *Int J Cancer.* 2009;125(1):171-180. doi:10.1002/ijc.24343.
65. Ferrari P, Jenab M, Norat T. Lifetime and baseline alcohol intake and risk of colon and rectal cancers in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer.* 2007;121(9):2065-2072. doi:10.1002/ijc.22966.

66. Cho E, Smith-Warner S. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern* 2004;(20):603-614.
67. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol*. 2011;22(9):1958-1972. doi:10.1093/annonc/mdq653.
68. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JaMa*. 2008;300(23):2765-2778.
69. Liang PS, Chen T-Y, Giovannucci E. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009;124(10):2406-2415. doi:10.1002/ijc.24191.
70. Chan A, Jim M, Lam K. Prevalence of colorectal neoplasm among patients with newly diagnosed coronary artery disease. *Jama*. 2007;298(12).
71. Andrici J, Tio M, Cox MR, Eslick GD. Meta-analysis: Barrett's oesophagus and the risk of colonic tumours. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(4):401-410. doi:10.1111/apt.12146.
72. Burnett-Hartman A, Newcomb P, Potter J. Infectious agents and colorectal cancer: a review of *Helicobacter pylori*, *Streptococcus bovis*, JC virus, and human papillomavirus. *Cancer Epidemiol* 2008;17(11):2970-2979. doi:10.1158/1055-9965.EPI-08-0571.
73. Boyle T, Keegel T, Bull F, Heyworth J, Fritschi L. Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(20):1548-1561. doi:10.1093/jnci/djs354.
74. Campbell PT, Patel A V, Newton CC, Jacobs EJ, Gapstur SM. Associations of recreational physical activity and leisure time spent sitting with colorectal cancer survival. *J Clin Oncol*. 2013;31(7):876-885. doi:10.1200/JCO.2012.45.9735.
75. Samad K, Taylor RS, Marshall T, Chapman MS. A meta-analysis of the association of physical activity with reduced risk of colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2005;7(3):204-213. doi:10.1111/j.1463-1318.2005.00747.x.
76. Wolin KY, Yan Y, Colditz G a, Lee IM. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2009;100(4):611-616. doi:10.1038/sj.bjc.6604917.
77. Lee JE, Chan AT. Fruit, vegetables, and folate: cultivating the evidence for cancer prevention. *Gastroenterology*. 2011;141(1):16-20. doi:10.1053/j.gastro.2011.05.020.
78. Aune D, Lau R, Chan DSM. Nonlinear reduction in risk for colorectal cancer by fruit and vegetable intake based on meta-analysis of prospective studies. *Gastroenterology*. 2011;141(1):106-118. doi:10.1053/j.gastro.2011.04.013.
79. Asano T, McLeod R. Dietary fibre for the prevention of colorectal adenomas and carcinomas. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(1). <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003430/pdf/standard>.

80. Aune D, Chan D, Lau R, Vieira R. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Bmj*. 2011;6617(November):1-20. doi:10.1136/bmj.d6617.
81. Wu S, Feng B, Li K. Fish consumption and colorectal cancer risk in humans: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2012;125(6):551-559.e5. doi:10.1016/j.amjmed.2012.01.022.
82. Aune D, Lau R, Chan DSM. Dairy products and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Ann Oncol*. 2012;23(1):37-45. doi:10.1093/annonc/mdr269.
83. Touvier M, Chan DSM, Lau R. Meta-analyses of vitamin D intake, 25-hydroxyvitamin D status, vitamin D receptor polymorphisms, and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(5):1003-1016. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-1141.
84. Sanjoaquin M a, Allen N, Couto E, Roddam AW, Key TJ. Folate intake and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *Int J Cancer*. 2005;113(5):825-828. doi:10.1002/ijc.20648.
85. Larsson S, Orsini N, Wolk A. Vitamin B6 and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Jama*. 2010;303(11).
86. Ngo SNT, Williams DB, Cobiac L, Head RJ. Does garlic reduce risk of colorectal cancer? A systematic review. *J Nutr*. 2007;137(10):2264-2269.
87. Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, Schernhammer ES, Curhan GC, Fuchs CS. Long-term Use of Aspirin and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Risk of Colorectal Cance. 2006;294(8):914-923.
88. Cook NR, Lee I, Zhang SM, Moorthy MV, Buring JE. Alternate-Day, Low-Dose Aspirin and Cancer Risk: Long-Term Observational Follow-up of a Randomized Trial. 2013.
89. Flossmann E, Rothwell PM. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet*. 2007;369(9573):1603-1613. doi:10.1016/S0140-6736(07)60747-8.
90. Janne PA, Mayer RJ. Chemoprevention of Colorectal Cancer. 2000. *N Eng J Med* 2000; 342 (26): 1960-1968.
91. Rothwell PM, Wilson M, Elwin C-E. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9754):1741-1750. doi:10.1016/S0140-6736(10)61543-7.
92. Thosani N, Thosani SN, Kumar S. Reduced risk of colorectal cancer with use of oral bisphosphonates: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2013;31(5):623-630. doi:10.1200/JCO.2012.42.9530.

93. Bosetti C, Bravi F, Negri E, La Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2009;15(5):489-498. doi:10.1093/humupd/dmp017.
94. Hildebrand JS, Jacobs EJ, Campbell PT. Colorectal cancer incidence and postmenopausal hormone use by type, recency, and duration in cancer prevention study II. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(11):2835-2841. doi:10.1158/1055-9965.EPI-09-0596.
95. Schürmann R, Cronin M, Meyer JU. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2417-2419; author reply 2417-2419. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15179699>.
96. Armengol JG, Roig-Vila JV, Pla JP. Tema 1. Anatomía del colon y recto. In: *Master En Coloproctología Y Suelo de La Pelvis. Universidad de Zaragoza.*:1-25.
97. Gayet C, Perniceni B. Surgical oncologic principles for resection of primary rectal adenocarcinoma. In: *Enciclopedia Médico Quirúrgica. Técnicas Quirúrgicas Aparato Digestivo.*; 2004.
98. Ortiz-Hurtado H A-RP. *Manual de La Asociación Española de Cirujanos. 2ª Edición.* Editorial; 2010.
99. Wexner SD. Anatomy and embryology of the anus, rectum, and colon. In: Corman, ed. *Colon & Rectal Surgery*. 5. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:1.
100. Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Br Med J*. 2014;246:1-12. doi:10.1136/bmj.g2467.
101. McMahon CJ, Smith MP. Magnetic Resonance Imaging in Locoregional Staging of Rectal Adenocarcinoma. *Semin Ultrasound, CT MRI*. 2008;29(6):433-453. doi:10.1053/j.sult.2008.10.008.
102. Evans J, Patel U, Brown G. Rectal cancer: primary staging and assessment after chemoradiotherapy. *Semin Radiat Oncol*. 2011;21(3):169-177. doi:10.1016/j.semradonc.2011.02.002.
103. Beets-Tan RGH, Beets GL. Local staging of rectal cancer: a review of imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2011;33(5):1012-1019. doi:10.1002/jmri.22475.
104. Cârțână ET, Pârvu D, Săftoiu A. Endoscopic Ultrasound: Current Role and Future Perspectives in Managing Rectal Cancer Patients. *J Gastrointest liver Dis*. 2011;20:407-413.
105. Rafaelsen S. Transrectal ultrasonography and magnetic resonance imaging in the staging of rectal cancer. Effect of experience. *Scand* 2008. <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1080/00365520701745842>.

106. Zerhouni E, Rutter C, Hamilton S. CT and MR Imaging in the Stating of Colorectal Carcinoma: Report of the Radiology Diagnostic Oncology Group II. *Radiology*. 1996.
107. Liang TY, Anil G, Ang BWL. Imaging paradigms in assessment of rectal carcinoma: loco-regional and distant staging. *Cancer Imaging*. 2012;12:290-303. doi:10.1102/1470-7330.2012.0034.
108. Samdani T, Garcia-Aguilar J. Imaging in rectal cancer: magnetic resonance imaging versus endorectal ultrasonography. *Surg Oncol Clin N Am*. 2014;23(1):59-77. doi:10.1016/j.soc.2013.09.011.
109. Al-Sukhni E, Milot L, Fruitman M, Beyene J, Victor C, Schmocker S et al. Diagnostic accuracy of MRI for assessment of T category, lymph node metastases, and circumferential resection margin involvement in patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(7):2212-2223. doi:10.1245/s10434-011-2210-5.
110. Beaumont C, Pandey T, Gaines Fricke R, Laryea J, Jambhekar K. MR evaluation of rectal cancer: current concepts. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2013;42(3):99-112. doi:10.1067/j.cpradiol.2012.08.002.
111. Taylor FGM, Quirke P, Heald RJ, Moran B, Blomqvist L, Swift I et al. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study. *Ann Surg*. 2011;253(4):711-719. doi:10.1097/SLA.0b013e31820b8d52.
112. Dieguez A. Rectal cancer staging: focus on the prognostic significance of the findings described by high-resolution magnetic resonance imaging. *Cancer Imaging*. 2013;13(2):277-297. doi:10.1102/1470-7330.2013.0028.
113. Mercury SG. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *BMJ*. 2006;333(7572):779. doi:10.1136/bmj.38937.646400.55.
114. Kim N, Kim M, Yun S, Sohn S, Min J. Comparative study of transrectal ultrasonography, pelvic computerized tomography, and magnetic resonance imaging in preoperative staging of rectal cancer. *Dis colon* 1999. <http://link.springer.com/article/10.1007/BF02236933>.
115. Gualdi G, Casciani E, Guadalaxara A. Local staging of rectal cancer with transrectal ultrasound and endorectal magnetic resonance imaging. *Dis colon* 2000. <http://link.springer.com/article/10.1007/BF02258299>.
116. Blomqvist L, Machado M, Rubio C. Rectal tumour staging: MR imaging using pelvic phased-array and endorectal coils vs endoscopic ultrasonography. *Eur* 2000;660:653-660. <http://link.springer.com/article/10.1007/s003300050979>.
117. Kwok H, Bissett I, Hill G. Preoperative staging of rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2000;9-20. <http://link.springer.com/article/10.1007/s003840050002>.

118. Bipat S, Glas AS, Slors FJM, Bossuyt PMM, Stoker J. Rectal Cancer: Local Staging and Assessment of Lymph Node Involvement with Endoluminal US , CT , and MR Imaging — A Meta-Analysis. *Radiology*. 2004;773-783.
119. Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Maas M, Bipat S, Barbaro B, Caseiro-Alves F et al. Magnetic resonance imaging for the clinical management of rectal cancer patients: recommendations from the 2012 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur Radiol*. 2013;23(9):2522-2531. doi:10.1007/s00330-013-2864-4.
120. Dewhurst CE, Mortele KJ. Magnetic resonance imaging of rectal cancer. *Radiol Clin North Am*. 2013;51(1):121-131. doi:10.1016/j.rcl.2012.09.012.
121. Lahaye MJ, Engelen SME, Nelemans PJ, Beets GL, Van de Velde CJH, Van Engelshoven JMA et al. Imaging for Predicting the Risk Factors—the Circumferential Resection Margin and Nodal Disease—of Local Recurrence in Rectal Cancer: A Meta-Analysis. *Semin Ultrasound, CT MRI*. 2005;26(4):259-268. doi:10.1053/j.sult.2005.04.005.
122. Nickel M, Bipat S, Stoker J. Diagnostic Imaging of Colorectal Liver Metastases with CT, MR Imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: A Meta-Analysis of Prospective Studies Including Patients. *Radiology*. 2010;257(3). doi:10.1148/radiol.10100729/-/DC1.
123. Krook J, Moertel C. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med*. 1991;324(11):709-715.
124. O'Connell M, Martenson J. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994;331(8):502-507.
125. NIH consensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA*. 1990;264(11):1444-1450.
126. Pahlman L, Glimelius B. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *New Engl J Med*. 1997.
127. Colorectal Cancer Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. *Lancet*. 2001;358:1291-1304.
128. Kapiteijn E, Marijnen C. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. ... *Engl J* 2001;345(9):638-646.
129. Peeters KCMJ, Marijnen CM, Nagtegaal ID, Kranenbarg EK, Putter H, Wiggers T et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg*. 2007;246(5):693-701. doi:10.1097/01.sla.0000257358.56863.ce.
130. Sauer R, Becker H. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004:1731-1740.

131. Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberg W, Hess C, Becker H et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol.* 2012;30(16):1926-1933. doi:10.1200/JCO.2011.40.1836.
132. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet.* 2009;373(9666):811-820. doi:10.1016/S0140-6736(09)60484-0.
133. Bosset J, Collette L, Calais G. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006.
134. Ceelen W, Fierens K, Van Nieuwenhove Y, Pattyn P. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2009;124(12):2966-2972. doi:10.1002/ijc.24247.
135. Wong R, Tandan V. Preoperative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma. *Cochrane* 2007;(2).
136. Fitzgerald TL, Brinkley J, Zervos EE. Pushing the envelope beyond a centimeter in rectal cancer: oncologic implications of close, but negative margins. *J Am Coll Surg.* 2011;213(5):589-595. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2011.07.020.
137. Wolmark N, Fisher B. An analysis of survival and treatment failure following abdominoperineal and sphincter-saving resection in Dukes' B and C rectal carcinoma. A report of the NSABP. *Ann Surg.* 1986:480-488.
138. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Ishikawa K, Fujimoto H, Shinto E et al. Preoperative parameters expanding the indication of sphincter preserving surgery in patients with advanced low rectal cancer. *Ann Surg.* 2004;239(1):34-42. doi:10.1097/01.sla.0000103070.13030.eb.
139. Monson JRT, Weiser MR, Buie WD, Chang GJ, Rafferty J. Practice parameters for the management of rectal cancer (revised). *Dis Colon Rectum.* 2013;56(5):535-550. doi:10.1097/DCR.0b013e31828cb66c.
140. Leo E, Belli F, Miceli R, Mariani L, Gallino JF, Battaglia L et al. Distal clearance margin of 1 cm or less: a safe distance in lower rectum cancer surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2009;24(3):317-322. doi:10.1007/s00384-008-0604-z.
141. Bujko K, Rutkowski A, Chang GJ, Michalski W, Chmielik E, Kusnierz J. Is the 1-cm rule of distal bowel resection margin in rectal cancer based on clinical evidence? A systematic review. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(3):801-808. doi:10.1245/s10434-011-2035-2.
142. Kim YW, Kim NK, Min BS, Huh H, Kim JS, Kim JY et al. Factors associated with anastomotic recurrence after total mesorectal excision in rectal cancer patients. *J Surg Oncol.* 2009;99(1):58-64. doi:10.1002/jso.21166.

143. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol.* 2008;26(2):303-312. doi:10.1200/JCO.2007.12.7027.
144. Park JS, Huh JW, Park YA, Cho YB, Yun SH, Kim HC et al. A circumferential resection margin of 1 mm is a negative prognostic factor in rectal cancer patients with and without neoadjuvant chemoradiotherapy. *Dis Colon Rectum.* 2014;57(8):933-940. doi:10.1097/DCR.0000000000000171.
145. Compton C, Fielding L, Burgart L. Prognostic factors in colorectal cancer. *Arch Pathol Lab* 2000.
146. Compton C. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the colon and rectum, excluding carcinoid tumors, lymphomas, sarcomas, and. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124.
147. Gu W-L, Wu S-W. Meta-analysis of defunctioning stoma in low anterior resection with total mesorectal excision for rectal cancer: evidence based on thirteen studies. *World J Surg Oncol.* 2015;13(1):9. doi:10.1186/s12957-014-0417-1.
148. Chang AJBA, Nahas CSR, Araujo SEA, Nahas S, Marques CFS, Kiss DR et al. Early rectal cancer: local excision or radical surgery? *J Surg Educ.* 2008;65(1):67-72. doi:10.1016/j.jsurg.2007.11.002.
149. Heafner T a, Glasgow SC. A critical review of the role of local excision in the treatment of early (T1 and T2) rectal tumors. *J Gastrointest Oncol.* 2014;5(5):345-352. doi:10.3978/j.issn.2078-6891.2014.066.
150. Lartigau C, Lebreton G, Alves A. Local resection for small rectal cancer. *J Visc Surg.* 2013;150(5):325-331. doi:10.1016/j.jviscsurg.2013.08.004.
151. Greenberg J a, Shibata D, Herndon JE, Steele GD, Mayer R, Bleday R. Local excision of distal rectal cancer: an update of cancer and leukemia group B 8984. *Dis Colon Rectum.* 2008;51(8):1185-1191; discussion 1191-1194. doi:10.1007/s10350-008-9231-6.
152. Borschitz T, Gockel I, Kiesslich R, Junginger T. Oncological outcome after local excision of rectal carcinomas. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(11):3101-3108. doi:10.1245/s10434-008-0113-x.
153. Christoforidis D, Cho H-M, Dixon MR, Mellgren AF, Madoff RD, Finne CO. Transanal endoscopic microsurgery versus conventional transanal excision for patients with early rectal cancer. *Ann Surg.* 2009;249(5):776-782. doi:10.1097/SLA.0b013e3181a3e54b.
154. Heidary B, Phang T. Transanal endoscopic microsurgery: a review. *Can J* 2014;57(2):127-138. doi:10.1503/cjs.022412.
155. Rullier E, Laurent C, Bretagnol F, Rullier A, Vendrely V, Zerbib F. Sphincter-Saving Resection for All Rectal Carcinomas. *Ann Surg.* 2005;241(3):465-469. doi:10.1097/01.sla.0000154551.06768.e1.

156. Bordeianou L, Maguire LH, Alavi K, Sudan R, Wise PE, Kaiser AM. Sphincter-sparing surgery in patients with low-lying rectal cancer: techniques, oncologic outcomes, and functional results. *J Gastrointest Surg.* 2014;18(7):1358-1372. doi:10.1007/s11605-014-2528-y.
157. Ortiz H, Wibe A, Ciga MA, Kreisler E, García-Granero E, Vicente-Roig JV et al. Multicenter study of outcome in relation to the type of resection in rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2014;57:811-822. doi:10.1097/DCR.000000000000026.
158. Nagtegaal ID, van de Velde CJH, Marijnen CM, van Krieken JHJM, Quirke P. Low rectal cancer: a call for a change of approach in abdominoperineal resection. *J Clin Oncol.* 2005;23(36):9257-9264. doi:10.1200/JCO.2005.02.9231.
159. How P, Shihab O, Tekkis P. A systematic review of cancer related patient outcomes after anterior resection and abdominoperineal excision for rectal cancer in the total mesorectal excision era. *Surg Oncol.* 2011;20(4):e149-e155. doi:10.1016/j.suronc.2011.05.001.
160. Wang X-T, Li D-G, Li L, Kong F-B, Pang L-M, Mai W. Meta-analysis of oncological outcome after abdominoperineal resection or low anterior resection for lower rectal cancer. *Pathol Oncol Res.* 2015;21(1):19-27. doi:10.1007/s12253-014-9863-x.
161. Holm T, Ljung a, Häggmark T, Jurell G, Lagergren J. Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer. *Br J Surg.* 2007;94(2):232-238. doi:10.1002/bjs.5489.
162. De Nardi P, Summo V, Vignali A, Capretti G. Standard Versus Extralevator Abdominoperineal Low Rectal Cancer Excision Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2015. doi:10.1245/s10434-015-4368-8.
163. Ortiz H, Ciga MA, Armendariz P, Kreisler E, Codina-Cazador A, Gómez-BArbadillo J et al. Multicentre propensity score-matched analysis of conventional *versus* extended abdominoperineal excision for low rectal cancer. *Br J Surg.* 2014;101(7):874-882. doi:10.1002/bjs.9522.
164. Vennix S, Pelzers L, Bouvy N, Beets GL, Pierie JP, Wiggers T et al. Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer. 2014;(4).
165. Paun BC, Cassie S, MacLean AR, Dixon E, Buie WD. Postoperative complications following surgery for rectal cancer. *Ann Surg.* 2010;251(5):807-818. doi:10.1097/SLA.0b013e3181dae4ed.
166. Alves A, Panis Y, Mathieu P, Manton G, Kwiatkowski F, Slim K. Postoperative Mortality and Morbidity in French Patients Undergoing Colorectal Surgery. *Arch Surg.* 2014;140.
167. Tekkis PP, Poloniecki JD, Thompson MR, Stamatakis JD. Papers Operative mortality in colorectal cancer : prospective national study. *Br Med J.* 2003;327.
168. Horan T, Gaynes R, Martone W, Jarvis W, Emori T. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Am J Infect Control.* 1992;20(5):271-274.

169. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control.* 1999;27(2):97-132; quiz 133-134; discussion 96. doi:10.1016/S0196-6553(99)70088-X.
170. Frye J, Bokey EL, Chapuis PH, Sinclair G, Dent OF. Anastomotic leakage after resection of colorectal cancer generates prodigious use of hospital resources. *Color Dis.* 2009;11(9):917-920. doi:10.1111/j.1463-1318.2008.01728.x.
171. McDermott FD, Heeney a., Kelly ME, Steele RJ, Carlson GL, Winter DC. Systematic review of preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for colorectal anastomotic leaks. *Br J Surg.* 2015:n/a - n/a. doi:10.1002/bjs.9697.
172. Tan WS, Tang CL, Shi L, Eu KW. Meta-analysis of defunctioning stomas in low anterior resection for rectal cancer. *Br J Surg.* 2009;96(5):462-472. doi:10.1002/bjs.6594.
173. Gumbau V, Garcia-Armengol J, Salvador-Martinez A, Ivorra P, García-Coret MJ, García-Rodríguez V, Roig-Vila JV. Impacto del estoma derivativo en un protocolo de rehabilitación multimodal en cirugía de recto. *Cirugía española.* 2015;93(1):18-22.
174. Bosset J, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L. Chemotherapy with Preoperative Radiotherapy in Rectal Cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(11):1114-1123.
175. Glynne-Jones R, Counsell N, Quirke P. Chronicle: Results of a randomised phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomising postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control. *Ann Oncol.* 2014;25(7):1356-1362. doi:10.1093/annonc/mdu147.
176. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA et al. accplscm consensus conference for Sepsis and Organ Failure and. *Chest.* 1992;101:1644-1655.
177. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992;20(6):864-874.
178. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM et al. Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med.* 2013;41(2):580-637. doi:10.1097/CCM.0b013e31827e83af.
179. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003;31(4):1250-1256. doi:10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B.
180. Roig-Vila JV. Rehabilitación multimodal en cirugía electiva colorrectal: Evaluación de la curva de aprendizaje con 300 pacientes. *Cir Esp.* 2010;88(2):85-91. doi:10.1016/j.ciresp.2010.04.006.
181. Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg.* 2002;183(6):630-641. doi:10.1016/S0002-9610(02)00866-8.

182. Kehlet H, Wilmore DW. Fast-track surgery. *Br J Surg.* 2005;92(1):3-4. doi:10.1002/bjs.4841.
183. Wilmore DW, Kehlet H. Management of patients in fast track surgery. *BMJ.* 2001;322(7284):473-476. doi:10.1136/bmj.322.7284.473.
184. Nygren J, Thacker J, Carli F, Fearon KCH, Norverdal S, Lobo DN et al. Guidelines for perioperative care in elective rectal/pelvic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS(R)) Society recommendations. *Clin Nutr.* 2012;31(6):801-816. doi:10.1016/j.clnu.2012.08.012.
185. Parameters P. Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Com. *Anesthesiology.* 2011;114(3):495-511. doi:10.1097/ALN.0b013e3181fcbfd9.
186. Brady M, Kinn S, Stuart P. Preoperative fasting for adults to prevent perioperative complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD004423. doi:10.1007/BF03077179.
187. D SM, John M, Lindsay P, Peter HG, Mattias S, Jonas N. Preoperative carbohydrate treatment for enhancing recovery after elective surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(8). doi:10.1002/14651858.CD009161.pub2.
188. Slim K, Vicaut E, Launay-Savary M-V, Contant C, Chipponi J. Updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials on the role of mechanical bowel preparation before colorectal surgery. *Ann Surg.* 2009;249(2):203-209. doi:10.1097/SLA.0b013e318193425a.
189. Guenaga K. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane* 2009;(9).
190. Roig-Vila JV, García-Fadrique A, Salvador A, Villalba FL, Tormos B, Lorenzo-Liñán MA et al. Preparación intestinal selectiva en un programa de rehabilitación multimodal. Influencia en el confort preoperatorio y resultados tras cirugía colorrectal. *Cir Esp.* 2011;89(3):167-174. doi:10.1016/j.ciresp.2010.12.003.
191. Nygren J, Thacker J, Carli F, Fearon KCH, Norverdal S, Lobo DN et al. Guidelines for perioperative care in elective rectal/pelvic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS(R)) Society recommendations. *Clin Nutr.* 2012;31(6):801-816. doi:10.1016/j.clnu.2012.08.012.
192. Roig-Vila JV, García-Armengol J, Alos R, Solana A, Rodríguez-Carrillo R, Galindo P et al. Preparar el colon para la cirugía. ¿Necesidad real o nada más (y nada menos) que el peso de la tradición? *Cirugía Española.* 2007;81(5):240-246. doi:10.1016/S0009-739X(07)71312-X.
193. García-Botello S, García-Granero E, Lillo R, López-Mozos F, Millán M, Lledó S. Randomized clinical trial to evaluate the effects of perioperative supplemental oxygen

- administration on the colorectal anastomosis. *Br J Surg*. 2006;93(6):698-706. doi:10.1002/bjs.5370.
194. Khan S, Khokhar H, Nasr RH, Carton E, El-Masry S. Effect of epidural analgesia on bowel function in laparoscopic colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2013;27(7):2581-2591. doi:10.1007/s00464-013-2794-x.
 195. Jørgensen H, Wetterslev J, Møiniche S, Dahl JB. Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens on postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(4):CD001893. doi:10.1002/14651858.cd001893.
 196. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, Van Zundert A et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. *Anaesthesia*. 2004;321(7275):1-12.
 197. MacKay G, Fearon K, McConnachie A, Serpell MG, Molloy RG, O'Dwyer PJ. Randomized clinical trial of the effect of postoperative intravenous fluid restriction on recovery after elective colorectal surgery. *Br J Surg*. 2006;93(12):1469-1474. doi:10.1002/bjs.5593.
 198. Bundgaard-Nielsen M, Secher NH, Kehlet H. "Liberal" vs. "restrictive" perioperative fluid therapy--a critical assessment of the evidence. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009;53(7):843-851. doi:10.1111/j.1399-6576.2009.02029.x.
 199. Noblett SE, Snowden CP, Shenton BK, Horgan AF. Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection. *Br J Surg*. 2006;93(9):1069-1076. doi:10.1002/bjs.5454.
 200. Wakeling HG, McFall MR, Jenkins CS, Woods WGA, Miles WFA, Barclay GR et al. Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery. *Br J Anaesth*. 2005;95(5):634-642. doi:10.1093/bja/aei223.
 201. Slim K, Fingerhut A. Laparoscopy or fast-track surgery, or both? *Surg Endosc Other Interv Tech*. 2009;23(3):465-466. doi:10.1007/s00464-008-0305-2.
 202. Khan S, Gatt M, MacFie J. Enhanced recovery programmes and colorectal surgery: Does the laparoscope confer additional advantages? *Color Dis*. 2009;11(9):902-908. doi:10.1111/j.1463-1318.2009.01781.x.
 203. Vlug MS, Wind J, van der Zaag E, Ubbink DT, Cense H, Bemelman W. Systematic review of laparoscopic vs open colonic surgery within an enhanced recovery programme. *Color Dis*. 2009;11(4):335-343. doi:10.1111/j.1463-1318.2008.01679.x.
 204. Kennedy RH, Francis EA, Wharton R, Blazeby JM, Quirke P, West NP et al. Multicenter Randomized Controlled Trial of Conventional Versus Laparoscopic Surgery for Colorectal Cancer Within an Enhanced Recovery Programme: EnROL. *J Clin Oncol*. 2014;32(17). doi:10.1200/JCO.2013.54.3694.

205. Zhuang CL, Huang DD, Chen FF, Zhou CJ, Zheng BS, Chen BC et al. Laparoscopic versus open colorectal surgery within enhanced recovery after surgery programs: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Surg Endosc.* 2014. doi:10.1007/s00464-014-3922-y.
206. Li P. Fast-track rehabilitation vs conventional care in laparoscopic colorectal resection for colorectal malignancy: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2013;19(47):9119. doi:10.3748/wjg.v19.i47.9119.
207. Spanjersberg WR, van Sambeek JDP, Bremers A, Rosman C, van Laarhoven CJHM. Systematic review and meta-analysis for laparoscopic versus open colon surgery with or without an ERAS programme. *Surg Endosc.* 2015. doi:10.1007/s00464-015-4148-3.
208. Lei Q, Wang X, Zheng H, Xia X, Bi J. Laparoscopic Versus Open Colorectal Resection Within Fast Track Programs: An Update Meta-Analysis Based on Randomized Controlled Trials. 2015;7(8):594-601.
209. Bauer VP. The evidence against prophylactic nasogastric intubation and oral restriction. *Clin Colon Rectal Surg.* 2013;26(3):182-185. doi:10.1055/s-0033-1351136.
210. Verma R, RI N, Verma R, Nelson RL. Prophylactic nasogastric decompression after abdominal surgery (Review) Prophylactic nasogastric decompression after abdominal surgery. 2010;(3). doi:10.1002/14651858.CD004929.pub3.Copyright.
211. Jesus EC, Karliczek A, Matos D, Castro A, Atallah N. Prophylactic anastomotic drainage for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD002100. doi:10.1002/14651858.CD002100.pub2.
212. Karliczek A, Jesus EC, Matos D, Castro A, Atallah N, Wiggers T. Drainage or nondrainage in elective colorectal anastomosis: A systematic review and meta-analysis. *Color Dis.* 2006;8(4):259-265. doi:10.1111/j.1463-1318.2006.00999.x.
213. Wallström Å, Frisman GH. Facilitating early recovery of bowel motility after colorectal surgery: A systematic review. *J Clin Nurs.* 2014;23(1-2):24-44. doi:10.1111/jocn.12258.
214. Roig-Vila JV, Rodríguez-Carrillo R, García-Armengol J, Villalba FL, Salvador A, Sancho C et al. Rehabilitación multimodal en cirugía colorrectal. Sobre la resistencia al cambio en cirugía y las demandas de la sociedad. *Cirugía Española.* 2007;81(6):307-315. doi:10.1016/S0009-739X(07)71329-5.
215. Gatt M, Anderson a DG, Reddy BS, Hayward-Sampson P, Tring IC, MacFie J. Randomized clinical trial of multimodal optimization of surgical care in patients undergoing major colonic resection. *Br J Surg.* 2005;92(11):1354-1362. doi:10.1002/bjs.5187.
216. Wind J, Polle SW, Fung Kon Jin PHP, Dejong CHC, Von Meyenfeldt MF, Ubbink DT et al. Systematic review of enhanced recovery programmes in colonic surgery. *Br J Surg.* 2006;93(7):800-809. doi:10.1002/bjs.5384.
217. Eskicioglu C, Forbes SS, Aarts M-A, Okrainec A, McLeod RS. Enhanced recovery after surgery (ERAS) programs for patients having colorectal surgery: a meta-analysis of

- randomized trials. *J Gastrointest Surg.* 2009;13(12):2321-2329. doi:10.1007/s11605-009-0927-2.
218. Gouvas N, Tan E, Windsor A, Xynos E, Tekkis PP. Fast-track vs standard care in colorectal surgery: A meta-analysis update. *Int J Colorectal Dis.* 2009;24(10):1119-1131. doi:10.1007/s00384-009-0703-5.
219. Greco M, Capretti G, Beretta L, Gemma M, Pecorelli N, Braga M. Enhanced recovery program in colorectal surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg.* 2014;38(6):1531-1541. doi:10.1007/s00268-013-2416-8.
220. Lv L, Shao YF, Zhou YB. The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing colorectal surgery: An update of meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Colorectal Dis.* 2012;27(12):1549-1554. doi:10.1007/s00384-012-1577-5.
221. Muller S, Zalunardo MP, Hubner M, Clavien P, Demartines N. A Fast-Track Program Reduces Complications and Length of Hospital Stay After Open Colonic Surgery. *Gastroenterology.* 2009;136(3):842-847.e1. doi:10.1053/j.gastro.2008.10.030.
222. Nicholson A, Lowe MC, Parker J, Lewis SR, Alderson P, Smith AF. Systematic review and meta-analysis of enhanced recovery programmes in surgical patients. *Br J Surg.* 2014;101(3):172-188. doi:10.1002/bjs.9394.
223. Rawlinson A, Kang P, Evans J, Khanna A. A systematic review of enhanced recovery protocols in colorectal surgery. *Ann R Coll Surg Engl.* 2011;93(8):583-588. doi:10.1308/147870811X605219.
224. Spanjersberg WR, Reurings J, Keus F, van Laarhoven CJ. Fast track surgery versus conventional recovery strategies for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(2):CD007635. doi:10.1002/14651858.CD007635.pub2.
225. Varadhan KK, Neal KR, Dejong CHC, Fearon KCH, Ljungqvist O, Lobo DN. The enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for patients undergoing major elective open colorectal surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr.* 2010;29(4):434-440. doi:10.1016/j.clnu.2010.01.004.
226. Walter CJ, Collin J, Dumville JC, Drew PJ, Monson JR. Enhanced recovery in colorectal resections: A systematic review and meta-analysis. *Color Dis.* 2009;11(4):344-353. doi:10.1111/j.1463-1318.2009.01789.x.
227. Zhuang CL, Ye XZ, Zhang XD, Chen BC, Yu Z. Enhanced Recovery After Surgery Programs Versus Traditional Care for Colorectal Surgery. *Dis Colon Rectum.* 2013;56(5):667-678. doi:10.1097/DCR.0b013e3182812842.
228. Lemanu DP, Singh PP, Stowers MDJ, Hill AG. A systematic review to assess cost effectiveness of enhanced recovery after surgery programmes in colorectal surgery. *Color Dis.* 2014;16(5):338-346. doi:10.1111/codi.12505.
229. Thiele RH, Rea KM, Turrentine FE, Friel CM, Hassinger TE, Goudreau BJ et al. Standardization of Care: Impact of an Enhanced Recovery Protocol on Length of Stay,

- Complications, and Direct Costs after Colorectal Surgery. *J Am Coll Surg.* 2015;220(4):430-443. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2014.12.042.
230. Stowers MDJ, Lemanu DP, Hill AG. Health economics in Enhanced Recovery After Surgery programs. *Can J Anesth Can d'anesthésie.* 2014;62(2):219-230. doi:10.1007/s12630-014-0272-0.
231. Ramírez JM, Blasco JA, Roig-Vila JV, Maeso-Martinez S, Casal JE, Esteban F et al. Enhanced recovery in colorectal surgery: a multicentre study. *BMC Surg.* 2011;11(1):9. doi:10.1186/1471-2482-11-9.
232. Wang Q, Suo J, Jiang J, Wang C, Zhao YQ, Cao X. Effectiveness of fast-track rehabilitation vs conventional care in laparoscopic colorectal resection for elderly patients: A randomized trial. *Color Dis.* 2012;14(8):1009-1013. doi:10.1111/j.1463-1318.2011.02855.x.
233. Jia Y, Jin G, Guo S, Gu B, Jin Z, Gao X et al. Fast-track surgery decreases the incidence of postoperative delirium and other complications in elderly patients with colorectal carcinoma. *Langenbeck's Arch Surg.* 2014;399(1):77-84. doi:10.1007/s00423-013-1151-9.
234. Bagnall NM, Malietzis G, Kennedy RH, Athanasiou T, Faiz O, Darzi a. A systematic review of enhanced recovery care after colorectal surgery in elderly patients. *Color Dis.* 2014;16(12):947-956. doi:10.1111/codi.12718.
235. Murrell ZA, Stamos MJ. Reoperation for anastomotic failure. *Clin Colon Rectal Surg.* 2006;19(4):213-216. doi:10.1055/s-2006-956442.
236. Hyman NH. Managing anastomotic leaks from intestinal anastomoses. *Surgeon.* 2009;7(1):31-35. doi:10.1016/S1479-666X(09)80064-4.
237. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R et al. *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2008.*; 2008. doi:10.1097/01.CCM.0000298158.12101.41.
238. Doeksen A, Tanis PJ, Vrouenraets BC, van Lanschot JJB, van Tets WF. Factors determining delay in relaparotomy for anastomotic leakage after colorectal resection. *World J Gastroenterol.* 2007;13(27):3721-3725.
239. Daams F, Wu Z, Lahaye MJ, Jeekel J, Lange JF. Prediction and diagnosis of colorectal anastomotic leakage: A systematic review of literature. *World J Gastrointest Surg.* 2014;6(2):14-26. doi:10.4240/wjgs.v6.i2.14.
240. Frasson M, Flor-Lorente B, Rodríguez JLR, Granero-Castro P, Hervás D, Alvarez MA et al. Risk Factors for Anastomotic Leak After Colon Resection for Cancer. *Ann Surg.* 2014;262(2):1. doi:10.1097/SLA.0000000000000973.
241. Matthiessen P, Hallböök O, Andersson M, Rutegård J, Sjö Dahl R. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Color Dis.* 2004;6(6):462-469. doi:10.1111/j.1463-1318.2004.00657.x.

242. Cohen ME, Bilimoria KY, Ko CY, Hall BL. Development of an American College of Surgeons National Surgery Quality Improvement Program: Morbidity and Mortality Risk Calculator for Colorectal Surgery. *J Am Coll Surg*. 2009;208(6):1009-1016. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2009.01.043.
243. Dekker JWT, Liefers GJ, de Mol van Otterloo JC, Putter H, Tollenaar RA. EM. Predicting the Risk of Anastomotic Leakage in Left-sided Colorectal Surgery Using a Colon Leakage Score. *J Surg Res*. 2011;166(1):e27-e34. doi:10.1016/j.jss.2010.11.004.
244. Den Dulk M, Noter SL, Hendriks ER, Brouwers MAM, Van der Vlies CH, Oostenborck RJ et al. Improved diagnosis and treatment of anastomotic leakage after colorectal surgery. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(4):420-426. doi:10.1016/j.ejso.2008.04.009.
245. Fazio VW, Tekkis PP, Remzi F, Lavery IC. Assessment of operative risk in colorectal cancer surgery: The cleveland clinic foundation colorectal cancer model. *Dis Colon Rectum*. 2004;47(12):2015-2024. doi:10.1007/s10350-004-0704-y.
246. Hu X, Cheng Y. A Clinical Parameters-Based Model Predicts Anastomotic Leakage After a Laparoscopic Total Mesorectal Excision. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(26):e1003. doi:10.1097/MD.0000000000001003.
247. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Horie T, Kubota K. Inflammation-based prognostic score is a novel predictor of postoperative outcome in patients with colorectal cancer. *Ann Surg*. 2007;246(6):1047-1051. doi:10.1097/SLA.0b013e3181454171.
248. Kao LS, Millas SG. Predicting the risk of anastomotic leakage in left-sided colorectal surgery using a colon leakage score. *J Surg Res*. 2012;173(2):246-248. doi:10.1016/j.jss.2011.01.044.
249. Krarup P-M, Nordholm-Carstensen A, Jorgensen LN, Harling H. Association of Comorbidity with Anastomotic Leak, 30-day Mortality, and Length of Stay in Elective Surgery for Colonic Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2015;58(7):668-676. doi:10.1097/DCR.0000000000000392.
250. Reisinger KW, van Vugt JL, Tegels JJW, Snijders C, Hulsewé KWE, Hoofwijk AGM et al. Functional Compromise Reflected by Sarcopenia, Frailty, and Nutritional Depletion Predicts Adverse Postoperative Outcome After Colorectal Cancer Surgery. *Ann Surg*. 2014;00(00):1-8. doi:10.1097/SLA.0000000000000628.
251. Soguero-Ruiz C, Hindberg K, Rojo-Alvarez J. Support Vector Feature Selection for Early Detection of Anastomosis Leakage from Bag-of-Words in Electronic Health Records. *IEEE J Biomed Heal Inf*. 2014.
252. Tekkis PP, Prytherch DR, Kocher HM, Senapati A, Poloniecki JD, Stamakis JD et al. Development of a dedicated risk-adjustment scoring system for colorectal surgery (colorectal POSSUM). *Br J Surg*. 2004;91(9):1174-1182. doi:10.1002/bjs.4430.
253. Karliczek a., Harlaar NJ, Zeebregts CJ, Wiggers T, Baas PC, van Dam GM. Surgeons lack predictive accuracy for anastomotic leakage in gastrointestinal surgery. *Int J Colorectal Dis*. 2009;24(5):569-576. doi:10.1007/s00384-009-0658-6.

254. Nesbakken A, Nygaard K, Lunde OC, Blücher J, Gjertsen, Dullerud R. Anastomotic leak following mesorectal excision for rectal cancer: True incidence and diagnostic challenges. *Color Dis.* 2005;7(6):576-581. doi:10.1111/j.1463-1318.2005.00870.x.
255. Tang CL, Seow-Choen F. Digital rectal examination compares favourably with conventional water-soluble contrast enema in the assessment of anastomotic healing after low rectal excision: A cohort study. *Int J Colorectal Dis.* 2005;20(3):262-266. doi:10.1007/s00384-004-0652-y.
256. Beard J, Nicholson M, Sayers R, Lloyd D, Everson N. Intraoperative air testing of colorectal anastomoses: a prospective, randomized trial. *Br J Surg.* 1990;77(10):1095-1097.
257. Ivanov D, Cvijanović D, Gvozdrenović L. Intraoperative air testing of colorectal anastomoses. *Srp Arh Celok Lek.* 2011;139(5-6):333-338.
258. Ricciardi R, Roberts P, Marcello P, Hall J, Read T, Schoetz D. Anastomotic Leak Testing After Colorectal Resection—Invited Critique. *Arch Surg.* 2009;144(5):407-411. doi:10.1001/archsurg.2009.72.
259. Li VKM, Wexner SD, Pulido N, Wang H, Jin HY, Weiss EG et al. Use of routine intraoperative endoscopy in elective laparoscopic colorectal surgery: can it further avoid anastomotic failure? *Surg Endosc.* 2009;23(11):2459-2465. doi:10.1007/s00464-009-0416-4.
260. Shamiyeh A, Szabo K, Wayand WU. Intraoperative Endoscopy for the Assessment of Circular-stapled Anastomosis in Laparoscopic Colon Surgery. 2012;22(1):65-67.
261. Zmora O, Dinnewitzer AJ, Pikarsky AJ, Efron JE, Weiss EG, Nogueras JJ et al. Intraoperative endoscopy in laparoscopic colectomy. *Surg Endosc Other Interv Tech.* 2002;16(5):808-811. doi:10.1007/s00464-001-8226-3.
262. Ishihara S, Watanabe T, Nagawa H. Intraoperative colonoscopy for stapled anastomosis in colorectal surgery. *Surg Today.* 2008;38(11):1063-1065. doi:10.1007/s00595-007-3740-0.
263. Lanthaler M, Biebl M, Mittermair R, Ofner D, Nehoda H. Intraoperative colonoscopy for anastomosis assessment in laparoscopically assisted left-sided colon resection: is it worthwhile? *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2008;18(1):27-31. doi:10.1089/lap.2007.0058.
264. Ambrosetti P, Robert J, Mathey P, Rohner A. Left-sided colon and colorectal anastomoses: Doppler ultrasound as an aid to assess bowel vascularization. A prospective evaluation of 200 consecutive elective cases. *Int J Color Dis.* 1994;9(4):211-214.
265. Carus T, Dammer R. Laparoscop fluorescence angiography with indocyanine green to control the perfusion of gastrointestinal anastomoses intraoperatively. *Surg Technol Int.* 2012;22:27-32.

266. Kin C, Vo H, Welton L, Welton M. Equivocal Effect of Intraoperative Fluorescence Angiography on Colorectal Anastomotic Leaks. *Dis Colon Rectum*. 2015;58(6):582-587. doi:10.1097/DCR.0000000000000320.
267. Kudzusz S, Roesel C, Schachtrupp A, Höer JJ. Intraoperative laser fluorescence angiography in colorectal surgery: A noninvasive analysis to reduce the rate of anastomotic leakage. *Langenbeck's Arch Surg*. 2010;395(8):1025-1030. doi:10.1007/s00423-010-0699-x.
268. Protyniak B, Dinallo A, Boyan W, Dressner R, Arvanitis M. Intraoperative indocyanine green fluorescence angiography-an objective evaluation of anastomotic perfusion in colorectal surgery. *Am surg*. 2015;81(6):580-584.
269. Karliczek A, Benaron D, Baas PC, Zeebregts CJ, Wiggers T, Van Dam GM. Intraoperative Assessment of Microperfusion with Visible Light Spectroscopy in Esophageal and Colorectal Anastomoses. *Eur Surg Res*. 2008;41:303-311. doi:DOI:10.1159/000155880.
270. Karliczek a., Benaron DA, Baas PC, Zeebregts CJ, Wiggers T, Van Dam GM. Intraoperative assessment of microperfusion with visible light spectroscopy for prediction of anastomotic leakage in colorectal anastomoses. *Colorectal Dis*. 2009;12:1018-1025. doi:10.1159/000155880.
271. Karliczek A, Benaron DA, Zeebregts CJ, Wiggers T, van Dam GM. Intraoperative Ischemia of the Distal End of Colon Anastomoses as Detected With Visible Light Spectroscopy Causes Reduction of Anastomotic Strength. *J Surg Res*. 2009;152(2):288-295. doi:10.1016/j.jss.2008.04.017.
272. Hirano Y, Omura K, Tatsuzawa Y, Shimizu J, Kawaura Y, Watanabe G. Tissue oxygen saturation during colorectal surgery measured by near-infrared spectroscopy: Pilot study to predict anastomotic complications. *World J Surg*. 2006;30(3):457-461. doi:10.1007/s00268-005-0271-y.
273. Ris F, Hompes R, Cunningham C, Lindsey I, Guy R, Jones O et al. Near-infrared (NIR) perfusion angiography in minimally invasive colorectal surgery. *Surg Endosc Other Interv Tech*. 2014;28(7):2221-2226. doi:10.1007/s00464-014-3432-y.
274. Jafari MD, Wexner SD, Martz JE, McLemore EC, Margolin DA, Sherwinter DA et al. Perfusion Assessment in Laparoscopic Left-Sided/Anterior Resection (PILLAR II): A Multi-Institutional Study. *J Am Coll Surg*. 2015;220(1):82-92.e1. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2014.09.015.
275. Millan M, García-Granero E, Flor B, García-Botello S, Lledo S. Early prediction of anastomotic leak in colorectal cancer surgery by intramucosal pH. *Dis Colon Rectum*. 2006;49(5):595-601. doi:10.1007/s10350-006-0504-7.
276. Doeksen a., Tanis PJ, Wüst a. FJ, Vrouwenraets BC, Lanschot JJB, Tets WF. Radiological evaluation of colorectal anastomoses. *Int J Colorectal Dis*. 2008;23(9):863-868. doi:10.1007/s00384-008-0487-z.

277. Eckmann C, Kujath P, Schiedeck THK, Shekarriz H, Bruch HP. Anastomotic leakage following low anterior resection: Results of a standardized diagnostic and therapeutic approach. *Int J Colorectal Dis*. 2004;19(2):128-133. doi:10.1007/s00384-003-0498-8.
278. Nicksa GA, Dring RV., Johnson KH, Sardella WV., Vignati PV, Cohen JL. Anastomotic leaks: What is the best diagnostic imaging study? *Dis Colon Rectum*. 2007;50(2):197-203. doi:10.1007/s10350-006-0708-x.
279. Kornmann VNN, Van Ramshorst B, Smits AB, Bollen TL, Boerma D. Beware of false-negative CT scan for anastomotic leakage after colonic surgery. *Int J Colorectal Dis*. 2014;29(4):445-451. doi:10.1007/s00384-013-1815-5.
280. Kornmann VNN, Treskes N, Hoonhout LHF, Bollen TL, Van Ramshorst B, Boerma D. Systematic review on the value of CT scanning in the diagnosis of anastomotic leakage after colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis*. 2013;28(4):437-445. doi:10.1007/s00384-012-1623-3.
281. Tsujinaka S, Kawamura YJ, Konishi F, Maeda T, Mizokami K. Pelvic drainage for anterior resection revisited: Use of drains in anastomotic leaks. *ANZ J Surg*. 2008;78(6):461-465. doi:10.1111/j.1445-2197.2008.04535.x.
282. Hirst NA, Tiernan JP, Millner PA, Jayne DG. Systematic review of methods to predict and detect anastomotic leakage in colorectal surgery. *Color Dis*. 2014;16(2):95-109. doi:10.1111/codi.12411.
283. Matthiessen P, Strand I, Jansson K, Tornquist C, Andersson M, Rutegard J et al. Is early detection of anastomotic leakage possible by intraperitoneal microdialysis and intraperitoneal cytokines after anterior resection of the rectum for cancer? *Dis Colon Rectum*. 2007;50(11):1918-1927. doi:10.1007/s10350-007-9023-4.
284. Deeba S, Corcoles EP, Hanna BG, Pareskevas P, Aziz O, Boutelle MG et al. Use of rapid sampling microdialysis for intraoperative monitoring of bowel ischemia. *Dis Colon Rectum*. 2008;51(9):1408-1413. doi:10.1007/s10350-008-9375-4.
285. Pedersen M, Qvist N, Bisgaard C, Kelly U, Bernhard A, Møller Pedersen S. Peritoneal microdialysis. Early diagnosis of anastomotic leakage after low anterior resection for rectosigmoid cancer. *Scand J Surg*. 2009;98(3):148-154.
286. Baker E A, El-Gaddal S, Aitken DG, Leaper DJ. Growth factor profiles in intraperitoneal drainage fluid following colorectal surgery: Relationship to wound healing and surgery. *Wound Repair Regen*. 2003;11(4):261-267. doi:10.1046/j.1524-475X.2003.11405.x.
287. Chuang D, Paddison JS, Booth RJ, Hill AG. Differential production of cytokines following colorectal surgery. *ANZ J Surg*. 2006;76(9):821-824. doi:10.1111/j.1445-2197.2006.03877.x.
288. Uğraş B, Giriş M, Erbil Y, Gokpinar M, Citlak G, Issever H et al. Early prediction of anastomotic leakage after colorectal surgery by measuring peritoneal cytokines: Prospective study. *Int J Surg*. 2008;6(1):28-35. doi:10.1016/j.ijsu.2007.10.001.

289. Yamamoto T, Umegae S, Matsumoto K, Saniabadi AR. Peritoneal cytokines as early markers of peritonitis following surgery for colorectal carcinoma: A prospective study. *Cytokine*. 2011;53(2):239-242. doi:10.1016/j.cyto.2010.10.006.
290. Fouda E, El Nakeeb A, Magdy A, Hammad EA, Othman G, Farid M. Early detection of anastomotic leakage after elective low anterior resection. *J Gastrointest Surg*. 2011;15(1):137-144. doi:10.1007/s11605-010-1364-y.
291. Junger W, Junger W, Miller K. Early detection of anastomotic leaks after colorectal surgery by measuring endotoxin in the drainage fluid. *Hepatogastroenterology*. 1996;43(12):1523-1529.
292. Komen N, Morsink M, Beiboer S. Detection of colon flora in peritoneal drain fluid after colorectal surgery: can RT-PCR play a role in diagnosing anastomotic leakage? *J Microbiol Methods*. 2009;79(1):67-70. doi:doi: 10.1016/j.mimet.2009.08.004.
293. Komen N, de Bruin RWF, Kleinrensink GJ, Jeekel J, Lange JF. Anastomotic leakage, the search for a reliable biomarker. A review of the literature. *Color Dis*. 2008;10(2):109-115. doi:10.1111/j.1463-1318.2007.01430.x.
294. Bagshaw S, Bellomo R. Urine abnormalities in acute kidney injury and sepsis. *Contrib Nephrol*. 2010;165:274-283. doi:doi: 10.1159/000313767.
295. Urbschat A, Obermüller N, Haferkamp A. Biomarkers of kidney injury. *Biomarkers*. 2011;16 Suppl 1(May):S22-S30. doi:10.3109/1354750X.2011.587129.
296. Billeter A, Turina M, Seifert B, Mica L, Stocker R, Keel M. Early serum procalcitonin, interleukin-6, and 24-hour lactate clearance: Useful indicators of septic infections in severely traumatized patients. *World J Surg*. 2009;33(3):558-566. doi:10.1007/s00268-008-9896-y.
297. Borthwick HA, Brunt LK, Mitchem KL, Chaloner C. Does lactate measurement performed on admission predict clinical outcome on the intensive care unit? A concise systematic review. *Ann Clin Biochem*. 2012;49(4):391-394. doi:10.1258/acb.2011.011227.
298. Chaari A, Medhioub F, Samet M, Chtara K, Allala R, Dammark H et al. Thrombocytopenia in critically ill patients: A review of the literature. *Trends Anaesth Crit Care*. 2011;1(4):199-202. doi:10.1016/j.tacc.2011.05.003.
299. Kjelland CB, Djogovic D. The role of serum lactate in the acute care setting. *J Intensive Care Med*. 2010;25(5):286-300. doi:10.1177/0885066610371191.
300. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shach CV et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med*. 2009;37(5):1670-1677. doi:10.1097/CCM.0b013e31819fcf68.
301. Okorie ON, Dellinger P. Lactate: Biomarker and Potential Therapeutic Target. *Crit Care Clin*. 2011;27(2):299-326. doi:10.1016/j.ccc.2010.12.013.

302. Song YH, Shin TG, Kang MJ, Sim MS, Jo IJ, Song KJ et al. Predicting Factors Associated With Clinical Deterioration of Sepsis Patients With Intermediate Levels of Serum Lactate. *Shock*. 2012;38(3):249-254. doi:10.1097/SHK.0b013e3182613e33.
303. Chand N, Sanyal AJ. Sepsis-induced cholestasis. *Hepatology*. 2007;45(1):230-241. doi:10.1002/hep.21480.
304. Lescot T, Karvellas C, Beaussier M, Magder S. Acquired liver injury in the intensive care unit. *Anesthesiology*. 2012;117(4):898-904. doi:10.1097/ALN.0b013e318266c6df.
305. Payen DM, Pastor CM, Billiar TR, Studies IV. Liver Injury During Sepsis 1995. *Journal of critical care* Vol.183-97.pdf. 1995.
306. Szabo G, Romics L, Frenzl G. Liver in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Clin Liver Dis*. 2002;6(4):1045-1066. doi:10.1016/S1089-3261(02)00058-2.
307. Trauner M, Fickert P, Stauber RE. Inflammation-induced cholestasis. *J Gastroenterol Hepatol*. 1999;14(10):946-959. doi:10.1046/j.1440-1746.1999.01982.x.
308. Hartemink KJ, Hack CE, Groeneveld ABJ. Relation between coagulation/fibrinolysis and lactate in the course of human septic shock. *J Clin Pathol*. 2010;63(11):1021-1026. doi:10.1136/jcp.2010.079707.
309. Hoppensteadt D, Tsuruta K, Cunanan J, Hirman J, Kaul I, Osawa Y et al. Thrombin Generation Mediators and Markers in Sepsis-Associated Coagulopathy and Their Modulation by Recombinant Thrombomodulin. *Clin Appl Thromb*. 2013;20(2):129-135. doi:10.1177/1076029613492875.
310. Iba T, Kidokoro A, Fukunaga M, Sugiyama K, Sawada T, Kato H. Association between the severity of sepsis and the changes in hemostatic molecular markers and vascular endothelial damage markers. *Shock*. 2005;23(1):25-29. doi:10.1097/01.shk.0000144422.32647.b6.
311. Kinasevitz GT, Yan SB, Basson B, Comp P, Russell JA, Cariou A et al. Universal changes in biomarkers of coagulation and inflammation occur in patients with severe sepsis, regardless of causative micro-organism [ISRCTN74215569]. *Crit Care*. 2004;8(2):R82-R90. doi:10.1186/cc2459.
312. Levi M, Schultz M, van der Poll T. Coagulation Biomarkers in Critically Ill Patients. *Crit Care Clin*. 2011;27(2):281-297. doi:10.1016/j.ccc.2010.12.009.
313. Levi M, van der Poll T. Coagulation in sepsis: all bugs bite equally. *Crit Care*. 2004;8(2):99-100. doi:10.1186/cc2816.
314. Okabayashi K, Wada H, Ohta S, Shiku H, Nobori T, Maruyama K. Hemostatic markers and the sepsis-related organ failure assessment score in patients with disseminated intravascular coagulation in an intensive care unit. *Am J Hematol*. 2004;76(3):225-229. doi:10.1002/ajh.20089.

315. Psuja P, Zozulińska M, Turowiecka Z, Cieślowski W, Vinazzer H, Zawilska K. Plasma markers of hypercoagulability in patients with serious infections and risk of septic shock. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2002;8(3):225-230. doi:10.1177/107602960200800305.
316. Seki Y, Wada H, Kawasugi K, Okamoto K, Uchiyama T, Kushimoto S et al. A prospective analysis of disseminated intravascular coagulation in patients with infections. *Intern Med.* 2013;52(17):1893-1898. doi:10.2169/internalmedicine.52.0571.
317. Wingeyer SP, Cunto E, Nogueras C, Juan JS, Norberto G, de Larrañaga G. Biomarkers in sepsis at time zero: Intensive care unit scores, plasma measurements and polymorphisms in Argentina. *J Infect Dev Ctries.* 2012;6(7):555-562. doi:10.3855/jidc.2108.
318. Walsh TS, Stanworth SJ, Prescott RJ, Lee RJ, Watson DM, Wyncoll D. Prevalence, management, and outcomes of critically ill patients with prothrombin time prolongation in United Kingdom intensive care units. *Crit Care Med.* 2010;38(10):1939-1946. doi:10.1097/CCM.0b013e3181eb9d2b.
319. Rodelo JR, De La Rosa G, Valencia ML, Ospina S, Arango CM, Gómez CI et al. D-dimer is a significant prognostic factor in patients with suspected infection and sepsis. *Am J Emerg Med.* 2012;30(9):1991-1999. doi:10.1016/j.ajem.2012.04.033.
320. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, González-Castro A, García-Astudillo LA, Fernández-Miret B. Valor pronóstico del aclaramiento de procalcitonina, PCR y leucocitos en el shock séptico. *Med Intensiva.* 2012;36(3):177-184. doi:10.1016/j.medin.2011.09.008.
321. Al-Abed YA, Alobaid N, Myint F. Diagnostic markers in acute appendicitis. *Am J Surg.* 2014;209(6):1043-1047. doi:10.1016/j.amjsurg.2014.05.024.
322. Burcharth J, Pommergaard HC, Rosenberg J, Gögenur I. Hyperbilirubinemia as a predictor for appendiceal perforation: A systematic review. *Scand J Surg.* 2013;102(2):55-60. doi:10.1177/1457496913482248.
323. D'Souza N, Karim D, Sunthareswaran R. Bilirubin; a diagnostic marker for appendicitis. *Int J Surg.* 2013;11(10):1114-1117. doi:10.1016/j.ijssu.2013.09.006.
324. Nomura S, Watanabe M, Komine O, Shioya T, Toyoda T, Bou H et al. Serum total bilirubin elevation is a predictor of the clinicopathological severity of acute appendicitis. *Surg Today.* 2014;44(6):1104-1108. doi:10.1007/s00595-013-0659-5.
325. Weingarten TN, Gurrieri C, McCaffrey JM, Richter SJ, Hilgeman ML, Schoroeder DR et al. Acute kidney injury following bariatric surgery. *Obes Surg.* 2013;23(1):64-70. doi:10.1007/s11695-012-0766-1.
326. Spahillari A, Parikh CR, Sint K, Koyner JL, Patel UD, Edelstein CL et al. Serum cystatin C- versus creatinine-based definitions of acute kidney injury following cardiac surgery: A prospective cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2012;60(6):922-929. doi:10.1053/j.ajkd.2012.06.002.

327. Ghatanatti R, Teli A, Tirkey SS, Bhattacharya S, Sengupta G, Mondal A. Role of renal biomarkers as predictors of acute kidney injury in cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2014;22(2):234-241. doi:10.1177/0218492313502028.
328. Han WK, Wagener G, Zhu Y, Wang S, Lee HT. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(5):873-882. doi:10.2215/CJN.04810908.
329. Wyckoff T, Augoustides JGT. Advances in acute kidney injury associated with cardiac surgery: The unfolding revolution in early detection. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2012;26(2):340-345. doi:10.1053/j.jvca.2012.01.001.
330. Wang H, Yang J, Yang J, Wang W, Yan L. Low immediate postoperative platelet count is associated with hepatic insufficiency after hepatectomy. *World J Gastroenterol.* 2014;20(33):11871-11877. doi:doi: 10.3748/wjg.v20.i33.11871.
331. Durila M, Bronský J, Haruštiak T, Pazdro A, Pechová M, Cvachovec K. Early diagnostic markers of sepsis after oesophagectomy (including thromboelastography). *BMC Anesthesiol.* 2012;12(1):12. doi:10.1186/1471-2253-12-12.
332. Filimonovic JD, Tulic C, Dzamic Z, Krivic DB, Milkovic B, Markovic B et al. Elevated plasma D-dimer as a predictor of postoperative complications after radical cystectomy. *Acta Chir Iugosl.* 2007;54(4):93-96. doi:10.2298/ACI0704093D.
333. McSorley ST, Ramanathan ML, Horgan PG, McMillan DC. Postoperative C-reactive protein measurement predicts the severity of complications following surgery for colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2015;30(7):913-917. doi:10.1007/s00384-015-2229-3.
334. Straatman J, Harmsen AMK, Cuesta MA, Berkhof J, Jansma EP, van der Peet DL. Predictive Value of C-Reactive Protein for Major Complications after Major Abdominal Surgery: A Systematic Review and Pooled-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132995. doi:10.1371/journal.pone.0132995.
335. Facy O, Paquette B, Orry D, Binquet C, Masson D, Bouvier A et al. Diagnostic Accuracy of Inflammatory Markers As Early Predictors of Infection After Elective Colorectal Surgery. *Ann Surg.* 2015;00(00):1. doi:10.1097/SLA.0000000000001303.
336. Adamina M, Steffen T, Tarantino I, Beutner U, Schmied BM, Warschkow R. Meta-analysis of the predictive value of C-reactive protein for infectious complications in abdominal surgery. *Br J Surg.* 2015;n/a - n/a. doi:10.1002/bjs.9756.
337. Gans SL, Atema JJ, van Dieren S, Koerkamp BG, Boermeester MA. Diagnostic value of C-reactive protein to rule out infectious complications after major abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2015:861-873. doi:10.1007/s00384-015-2205-y.
338. Chaudhury P, Jeschke M, Monson J. What is the diagnostic value of C-reactive protein for the prediction and the exclusion of postoperative infectious complication after colorectal surgery? *Can J Surg.* 2014;57(6):417-419. doi:10.1503/cjs.015414.

339. Reisinger KW, Poeze M, Hulsewé KW, van Acker BA, van Bijnen AA, Hoofwijk AGM et al. Accurate Prediction of Anastomotic Leakage after Colorectal Surgery using Plasma Markers for Intestinal Damage and Inflammation. *J Am Coll Surg*. 2014;744-751. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2014.06.011.
340. Nason GJ, Barry BD, Obinwa O, McMacken E, Rajaretnam NS, Neary PC. Early Rise in C-Reactive Protein Is a Marker for Infective Complications in Laparoscopic Colorectal Surgery. 2014;24(1):57-61.
341. Selby J, Prabhudesai A. Can C-reactive protein predict the severity of a post-operative complication after elective resection of colorectal cancer? *Int J Colorectal Dis*. 2014;29(10):1211-1215. doi:10.1007/s00384-014-1977-9.
342. Adamina M, Warschkow R, Näf F, Hummel B, Rduch T, Lange J et al. Monitoring c-reactive protein after laparoscopic colorectal surgery excludes infectious complications and allows for safe and early discharge. *Surg Endosc*. 2014;2939-2948. doi:10.1007/s00464-014-3556-0.
343. Silvestre J, Rebanda J, Lourenço C, Póvoa P. Diagnostic accuracy of C-reactive protein and procalcitonin in the early detection of infection after elective colorectal surgery – a pilot study. *BMC Infect Dis*. 2014;14(1):444. doi:10.1186/1471-2334-14-444.
344. Santonocito C, De Loecker I, Donadello K, Moussa MD, Markowicz S, Gullo A et al. C-reactive protein kinetics after major surgery. *Anesth Analg*. 2014;119(3):624-629. doi:10.1213/ANE.0000000000000263.
345. Domínguez-Comesaña E, López-Gómez V, Estévez-Fernández SM, Padín EM, Ballinas-Miranda JB, Carrera-Dacosta E et al. Procalcitonina y proteína C reactiva como marcadores precoces de infección intraabdominal postoperatoria en pacientes operados de cáncer gastrointestinal. *Cirugía Española*. 2014;2:2-8.
346. Kubo T, Ono S, Ueno H, Shinto E, Yamamoto J, Hase K. Elevated preoperative C-reactive protein levels are a risk factor for the development of postoperative infectious complications following elective colorectal surgery. *Langenbecks Arch Surg*. 2013;398(7):965-971. doi:10.1007/s00423-013-1107-0.
347. Lane JC, Wright S, Burch J, Kennedy RH, Jenkins JT. Early prediction of adverse events in enhanced recovery based upon the host systemic inflammatory response. *Colorectal Dis*. 2013;15(2):224-230. doi:10.1111/j.1463-1318.2012.03125.x.
348. Barbić J, Ivić D, Alkhamis T, Drenjancevic D, Ivic J, Harsanji-Drenjacenic I et al. Kinetics of changes in serum concentrations of procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein after elective abdominal surgery. Can it be used to detect postoperative complications? *Coll Antropol*. 2013;37(1):195-201.
349. Ramanathan ML, MacKay G, Platt J, Horgan PG, McMillan DC. Impact of day 2 C-reactive protein on day 3 and 4 thresholds associated with infective complications following curative surgery for colorectal cancer. *World J Surg*. 2013;37(11):2705-2710. doi:10.1007/s00268-013-2177-4.

350. Lagoutte N, Facy O, Ravoire A, Chalumeau C, Jonval L, Rat P et al. C-reactive protein and procalcitonin for the early detection of anastomotic leakage after elective colorectal surgery: pilot study in 100 patients. *J Visc Surg.* 2012;149(5):e345-e349. doi:10.1016/j.jviscsurg.2012.09.003.
351. Oberhofer D, Juras J, Pavičić AM, Rančić Žurić I, Rumenjak V. Comparison of C-reactive protein and procalcitonin as predictors of postoperative infectious complications after elective colorectal surgery. *Croat Med J.* 2012;53(6):612-619. doi:10.3325/cmj.2012.53.612.
352. Pedersen T, Roikjær O, Jess P. Increased levels of C-reactive protein and leukocyte count are poor predictors of anastomotic leakage following laparoscopic colorectal resection. *Dan Med J.* 2012;59(12):1-4.
353. Platt JJ, Ramanathan ML, Crosbie RA, Anderson JH, McKee RF, Horgan PG et al. C-reactive Protein as a Predictor of Postoperative Infective Complications after Curative Resection in Patients with Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2012;(July):4168-4177. doi:10.1245/s10434-012-2498-9.
354. Almeida AB, Faria G, Moreira H, Pinto-de-Sousa J, Correia-da-Silva P, Maia JC. Elevated serum C-reactive protein as a predictive factor for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Int J Surg.* 2012;10(2):87-91. doi:10.1016/j.ijssu.2011.12.006.
355. Warschkow R, Beutner U, Steffen T, Müller SA, Schmied BM, Guller U et al. Safe and Early Discharge After Colorectal Surgery Due to C-Reactive Protein. *Ann Surg.* 2012;256(2):245-250. doi:10.1097/SLA.0b013e31825b60f0.
356. 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;26(11):1405-1413. doi:10.1007/s00384-011-1262-0.
357. 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;34(1):140-146. doi:10.1007/s00268-009-0304-z.
358. 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;13(9):1599-1606. doi:10.1007/s11605-009-0928-1.
359. Davidson J, Tong S, Hauck A, Lawson DS, da Cruz E, Kaufman J. Kinetics of procalcitonin and C-reactive protein and the relationship to postoperative infection in young infants undergoing cardiovascular surgery. *Pediatr Res.* 2013;74(4):413-419. doi:10.1038/pr.2013.124.
360. Lee H. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases. *Korean J Intern Med.* 2013;28(3):285-291. doi:10.3904/kjim.2013.28.3.285.

361. Meyer ZC, Schreinemakers JMJ, Mulder PGH, Schrauwen L, de Waal RAL, Ermens AAM et al. Procalcitonin in the recognition of complications in critically ill surgical patients. *J Surg Res.* 2014;187(2):553-558. doi:10.1016/j.jss.2013.10.051.
362. Paugam-Burtz C, Albuquerque M, Baron G, Bert F, Voitot H, Delefosse D et al. Plasma proteome to look for diagnostic biomarkers of early bacterial sepsis after liver transplantation: a preliminary study. *Anesthesiology.* 2010;112(4):926-935. doi:10.1097/ALN.0b013e3181d049f0.
363. 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;49(2):191-196. doi:10.1111/j.1399-6576.2004.00565.x.
364. Shaikh MM, Hermans LE, van Laar JM. Is serum procalcitonin measurement a useful addition to a rheumatologist's repertoire? A review of its diagnostic role in systemic inflammatory diseases and joint infections. *Rheumatology.* 2014;54(2):231-240. doi:10.1093/rheumatology/keu416.
365. Sponholz C, Sakr Y, Reinhart K, Brunkhorst F. Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: a systematic review of the literature. *Crit Care.* 2006;10(5):R145. doi:10.1186/cc5067.
366. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2006;34(7):1996-2003. doi:10.1097/01.CCM.0000226413.54364.36.
367. 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;391(3):187-194. doi:10.1007/s00423-005-0009-1.
368. Giaccaglia V, Salvi PF, Cunsolo GV, Sparagna A, Antonelli MS, Nigri G et al. Procalcitonin, as an early biomarker of colorectal anastomotic leak, facilitates enhanced recovery after surgery. *J Crit Care.* 2014;29(4):528-532. doi:10.1016/j.jcrc.2014.03.036.
369. Li Y, Jin ZC, Cai Y, Ji MS, Liu J. Value of Serum Procalcitonin in Evaluating the Prognosis of Sepsis in Elderly Patients with Colorectal Cancer Undergoing Emergency Colorectal Surgery. *Indian J Surg.* 2013;75(2):86-93. doi:10.1007/s12262-012-0631-4.
370. Meyer ZC, Schreinemakers JMJ, de Waal RAL, van der Laan L. Searching for predictors of surgical complications in critically ill surgery patients in the intensive care unit: a review. *Surg Today.* 2015. doi:10.1007/s00595-015-1159-6.
371. Takakura Y, Hinoi T, Egi H, Shinomura M, Adachi T, Saito Y et al. Procalcitonin as a predictive marker for surgical site infection in elective colorectal cancer surgery. *Langenbecks Arch Surg.* 2013;398(6):833-839. doi:10.1007/s00423-013-1095-0.

372. Crowther MA, Cook DJ, Meade MO, Griffith LE, Guyatt GH, Arnold DM et al. Thrombocytopenia in medical-surgical critically ill patients: Prevalence, incidence, and risk factors. *J Crit Care*. 2005;20(4):348-353. doi:10.1016/j.jcrc.2005.09.008.
373. Kawai K, Hiramatsu T, Kobayashi R, Takabayashi N, Ishihara Y, Ohata K et al. Coagulation disorder as a prognostic factor for patients with colorectal perforation. *J Gastroenterol*. 2007;42(6):450-455. doi:10.1007/s00535-007-2027-y.
374. Baranyai Z, Krzystanek M, Jóna V. The comparison of thrombocytosis and platelet-lymphocyte ratio as potential prognostic markers in colorectal cancer. *Thromb Haemost*. 2014;111(3):483-490. doi:doi: 10.1160/TH13-08-0632.
375. Moore LJ, McKinley BA, Turner KL, Todd SR, Sucher JF, Valdivia A et al. The epidemiology of sepsis in general surgery patients. *J Trauma*. 2011;70(3):672-680. doi:10.1097/TA.0b013e31820e7803.
376. Leitch EF, Chakrabarti M, Crozier JEM, McKee RF, Anderson JH, Horgan PG et al. Comparison of the prognostic value of selected markers of the systemic inflammatory response in patients with colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2007;97(9):1266-1270. doi:10.1038/sj.bjc.6604027.
377. Jukic T, Ihan A, Stubljar D. Dynamics of inflammation biomarkers C-reactive protein, leukocytes, neutrophils, and CD64 on neutrophils before and after major surgical procedures to recognize potential postoperative infection. *Scand J Clin Lab Invest*. 2015;75(6):500-507. doi:10.3109/00365513.2015.1057759.
378. Motavaf E, Sunesen KG, Stender MT, Thorlacius-Ussing O. Prognostic value of preoperative d-dimer and carcinoembryonic antigen levels in patients undergoing intended curative resection for colorectal cancer: a prospective cohort study. *Int J Colorectal Dis*. 2014;29(11):1427-1432. doi:10.1007/s00384-014-2000-1.
379. Yang S, Fan X, Ding W, Liu B, Meng J, Wang K et al. D-Dimer as an Early Marker of Severity in Patients With Acute Superior Mesenteric Venous Thrombosis. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(29):e270. doi:10.1097/MD.0000000000000270.
380. Watanabe I, Mayumi T, Arishima T, Takahashi H, Shikano T, Nakao A et al. Hyperlactemia Can Predict the Prognosis of Liver Resection. *Shock*. 2007;28(1):35-38. doi:10.1097/shk.0b013e3180310ca9.
381. Li S, Peng K, Liu F, Yu Y, Xu T, Zhang Y. Changes in blood lactate levels after major elective abdominal surgery and the association with outcomes: A prospective observational study. *J Surg Res*. 2013;184(2):1059-1069. doi:10.1016/j.jss.2013.04.056.
382. Iapichino G, Marzorati S, Umbrello M, Baccalini R, Barassi A, Cainarca M et al. Daily monitoring of biomarkers of sepsis in complicated long-term icu-patients: Can it support treatment decisions? *Minerva Anestesiol*. 2010;76(10):814-823. doi:R02105614 [pii].
383. Singh PP, Zeng ISL, Srinivasa S, Lemanu DP, Connolly a B, Hill a G. Systematic review and meta-analysis of use of serum C-reactive protein levels to predict anastomotic leak after colorectal surgery. *Br J Surg*. 2014;101(4):339-346. doi:10.1002/bjs.9354.

384. Elecsys BRAHMS PCT. 2010:1-5.
385. Rau B, Krüger CM, Schilling MK. Procalcitonin: improved biochemical severity stratification and postoperative monitoring in severe abdominal inflammation and sepsis. *Langenbecks Arch Surg.* 2004;389(2):134-144. doi:10.1007/s00423-004-0463-1.
386. Reith HB, Mittelkötter U, Wagner R, Thiede A. Procalcitonin (PCT) in patients with abdominal sepsis. *Intensive Care Med.* 2000;26 Suppl 2:S165-S169. doi:10.1007/s001340051137.