

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
FACULTAT DE MEDICINA
UNITAT DOCENT HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS TRIAS I PUJOL
DEPARTAMENT DE CIRURGIA

**DIAGNÒSTIC DE LA COMPLICACIÓ SÈPTICA POSTOPERATÒRIA
INTRAABDOMINAL A LA CIRURGIA COLO-RECTAL ELECTIVA
MITJANÇANT BIOMARCADORS IMFLAMATORIS**

MEMÒRIA PRESENTADA PER
JORDI NAVINÉS I LÓPEZ
PER OPTAR AL GRAU DE DOCTOR EN MEDICINA I CIRURGIA

DIRECCIÓ:
DR. BENJAMI OLLER SALES
DRA. CRISTINA PRAT AYMERICH
DRA. MARTA PIÑOL PASCUAL

Badalona, 2012

“ ‘cause if you wanna’ run cool
you’ve got to run
on heavy heavy fuel”

Mark Knopfler

Heavy Fuel
Dire Straits
On every street
1991

千里の行も足下に始る
諺

“Un camí de mil milles comença per un primer pas”

Proverbi d'origen xinès popular al Japó, atribuït a Lao Tse. Segle VI Ac

Als meus pares, i la meva família, per haver fet possible que jo arribés a començar aquesta tesi, i per animar-me sense descans fins a acabar-la.

A la Marta.

A l'avi Enric.

Al tiet Jorge.

ÍNDEX DELS CONTINGUTS

A. 1. 1	SUMMARY	19
B. 1. 1	RESUMEN.....	21
C. 1. 1	RESUM	23
D. 1. 1	ABREVIATURES	25
E. 1. 1	AGRAÏMENTS.....	29
E. 1. 2	Època de Granollers	29
E. 1. 3	Època de Can Ruti.....	30
F. 1. 1	PART I: ESTAT ACTUAL DE LA INFECCIÓ POSTOPERATÒRIA INTRAABDOMINAL I LA SEVA RELACIÓ AMB ELS BIOMARCADORS IMFLAMATORIS.....	35
F. 1. 2	1. 1. Introducció.....	35
F. 1. 3	1. 2. Concepte d'infecció.....	37
F. 1. 4	1. 2.a La infecció nosocomial.....	39
F. 1. 5	1. 2.b La infecció quirúrgica a la cirurgia colo-rectal	42
F. 1. 6	1. 3. La infecció a distància del lloc quirúrgic (IDLQ)	43
F. 1. 7	1. 3.a.1 Pneumònia i infecció postoperatòria del tracte respiratori inferior (ITRI).....	43
F. 1. 8	1. 3.a.2 Infecció del tracte urinari (ITU) postoperatòria.....	46
F. 1. 9	1. 3.a.3 Infecció per catèter (IC).....	47
F. 1. 10	1. 4. La infecció del lloc quirúrgic (ILQ)	50
F. 1. 11	1. 4.a Concepte d'infecció de lloc quirúrgic.....	50
F. 1. 12	1. 4.b Classificació de la infecció de lloc quirúrgic	51
F. 1. 13	1. 4.c Concepte de sèpsia postoperatòria.....	52
F. 1. 14	1. 4.d Epidemiologia, importància i distribució de la infecció postoperatòria.....	55
F. 1. 15	1. 4.e La peritonitis postoperatòria (PPO).....	56
F. 1. 16	1. 5. La dehiscència de sutura anastomòtica (DS).....	58
F. 1. 17	1. 5.a Etiologia de la dehiscència de sutura anastomòtica.....	62
F. 1. 18	1. 5.b Factors predisponents de la dehiscència anastomòtica.....	63
F. 1. 19	1. 5.c Dehiscència precoç i tardana	65
F. 1. 20	1. 5.d Estratificació de la gravetat clínica.....	66
F. 1. 21	1. 6. Fisiopatologia de la infecció intraabdominal postoperatòria.....	68
F. 1. 22	1. 6.a.1 Bases anatòmiques	68
F. 1. 23	1. 6.a.2 Bases microbiològiques de la infecció intraabdominal	69
F. 1. 24	1. 6.a.3 Història natural de la infecció intraabdominal.....	72

F. 7.	El diagnòstic de la peritonitis postoperatòria	73
F.7.a	Eines diagnòstiques de la complicació sèptica intraabdominal postoperatòria	73
F.7.a.1	Marcadors clínics	73
F.7.a.2	Marcadors analítics i biomarcadors de sèpsia	76
F.7.a.3	Marcadors radiològics	77
F.7.b	Concepte de retard diagnòstic de la peritonitis postoperatòria.....	79
F. 8.	Prevenició de la infecció postoperatòria.....	81
F.8.a	Profilaxi antibiòtica	83
F.8.b	Mesures perioperatòries.....	84
F. 9.	El tractament de la peritonitis postoperatòria.....	86
F.9.a	Tractament mèdic	87
F.9.a.1	Control de la volemia.....	87
F.9.a.2	Tractament antimicrobià.....	88
F.9.a.3	Suport nutricional	90
F.9.b	Tractament intervencionista percutani.....	90
F.9.c	Tractament quirúrgic	91
F.9.c.1	La decisió de relaparotomia en cas de peritonitis postoperatòria	92
F. 10.	Els biomarcadors inflamatoris.....	95
F.10.a	La resposta inflamatòria	95
F.10.a.1	Biomarcadors i resposta inflamatòria local	95
F.10.a.2	Resposta inflamatòria sistèmica	96
F.10.b	La resposta immune.....	96
F.10.b.1	La immunitat innata.....	97
F.10.b.2	La immunitat adaptativa	102
F.10.c	Les proteïnes de fase aguda i la resposta de fase aguda sistèmica	103
F.10.d	Fisiopatologia de la reacció de fase aguda	108
F.10.e	Concepte de biomarcador	110
F.10.f	Descripció dels diferents biomarcadors	111
F.10.f.1	Les citocines.....	112
F.10.f.2	Les interleucines.....	113
F.10.f.3	El Factor de Necrosi Tumoral (TNF α).....	117
F.10.f.4	La proteïna C reactiva	118
F.10.f.5	El fibrinogen.....	122
F.10.f.6	La procalcitonina (PCT).....	122

F.10.f.7	L'albumina	125
F.10.f.8	Amiloide sèric A (SAA).....	125
F.10.f.9	Neopterina	126
F.10.f.10	Nous biomarcadors inflamatoris	126
G.	PART II: JUSTIFICACIÓ DEL PRESENT ESTUDI.....	131
G. 1.	Recerca bibliogràfica	134
G. 2.	Hipòtesi nul·la i alternativa	135
G.2.a	Hipòtesi alternativa conceptual	135
G.2.b	Hipòtesi alternativa operativa	135
G.2.c	Hipòtesi nul·la	135
G. 3.	Objectius de l'estudi	136
G.3.a	Objectiu general	136
G.3.b	Objectius específics	136
G.3.b.1	Objectius de l'epidemiologia de les complicacions observades.....	136
G.3.b.2	Objectius dels criteris de síndrome de resposta inflamatòria sistèmica (SIRS)	136
G.3.b.3	Objectius dels identificadors de mala evolució clínica (IMEC).....	137
G.3.b.4	Objectius específics en l'apartat dels biomarcadors	137
H.	PART III: PACIENTS, MATERIAL I MÈTODES	139
H. 1.	Grup investigador i instal·lacions	139
H. 2.	Disseny de l'estudi i tipus d'estudi utilitzat.....	140
H. 3.	Finançament.....	141
H. 4.	Conflicte d'interessos	141
H. 5.	Població d'estudi i descripció de la mostra	141
H.5.a	Criteris d'inclusió.....	141
H.5.b	Criteris d'exclusió.....	142
H. 6.	Consideracions bioètiques	143
H. 7.	Consentiment informat	143
H. 8.	Mètode de recollida de dades.....	145
H. 9.	Tractament de les mostres.....	147
H. 10.	Mètodes de determinació dels paràmetres bioquímics	148
H. 11.	Intervencions sobre els pacients	150
H. 12.	Grau d'enmascarament	152
H. 13.	Observació i seguiment dels participants.....	153
H. 14.	Variables	154

H.14.a	Variables principals de l'estudi.....	154
H.14.a.1	Variables independents	154
H.14.a.2	Variables dependents	159
H.14.a.3	End-points	160
H.14.b	Definició de les variables.....	161
H.14.b.1	Definició de peritonitis postoperatòria (PPO)	161
H.14.b.2	Definició de Dehiscència de Sutura anastomòtica (DS).....	161
H.14.b.3	Definició i criteris d'infecció de lloc quirúrgic d'òrgan/espai segons la NNIS.....	162
H.14.b.4	Definicions de les ILQ (SSI) segons la NNIS	162
H.14.b.5	Definicions de SIRS i Sepsis	164
H.14.b.6	Criteris de Fallida Multi Orgànica (FMO).....	165
H.14.b.7	Índex de Charlson de morbiditat preoperatòria	166
H.14.b.8	Índex de Mannheim de gravetat de la peritonitis.....	167
H.14.b.9	Classificació de les complicacions quirúrgiques segons Clavien.....	168
H.14.c	Registre de les variables i formularis.....	169
H.14.d	Pla de treball i durada de l'estudi.....	170
H.14.e	Anàlisi estadística	171
H.14.e.1	Recollida de dades	171
H.14.e.2	Càlcul de la mida de la mostra	171
H.14.e.3	Estratègia d'anàlisi estadística	172
H.14.e.4	Validació del model d'estudi (Estudi preliminar).....	173
I.	PART IV: RESULTATS.....	183
I.1.	Resum de resultats.....	183
I.1.a	Casuística.....	183
I.1.b	Epidemiologia	183
I.1.c	Diagnòstics	183
I.1.d	Intervencions	184
I.1.e	Anàlisi de morbi-mortalitat	184
I.1.f	Tractament de la infecció d'òrgan-espai i antibioteràpia.....	185
I.1.g	Anàlisi descriptiva de la infecció d'òrgan-espai	186
I.1.h	Anàlisi descriptiva dels criteris diagnòstics	187
I.1.i	Anàlisi descriptiva dels signes d'alerta	188
I.1.j	Anàlisi descriptiva dels biomarcadors.....	189
I.1.k	Anàlisi univariant dels criteris diagnòstics de la infecció d'òrgan-espai	190

I.1.l	Anàlisi multivariant dels criteris diagnòstics de la infecció d'òrgan-espai.....	190
I.1.m	Score diagnòstic de la infecció d'òrgan-espai.....	191
I.2.	Anàlisi estadística per apartats.....	192
I.2.a	Mostra obtinguda. Inclusió i exclusió de casos per a l'anàlisi estadístic.....	192
I.2.b	Generalitats.....	195
I.2.c	Distribució de les patologies quirúrgiques per diagnòstics.....	199
I.2.d	Estadi neoplàsic.....	200
I.2.e	Descripció de les cirurgies.....	203
I.2.f	Generalitats de l'anàlisi de morbimortalitat.....	211
I.2.g	Anàlisi descriptiva de la complicació no sèptica.....	214
I.2.h	Anàlisi descriptiva de la complicació sèptica.....	217
I.2.i	Infeccions a distància del lloc quirúrgic (IDLQ).....	219
I.2.i.1	Generalitats.....	219
I.2.i.2	Infecció de tracte urinari (ITU).....	219
I.2.i.3	Infecció de tracte respiratori inferior (ITRI).....	219
I.2.i.4	Infecció per catèter (IC).....	220
I.2.j	Generalitats de la infecció de lloc quirúrgic (ILQ).....	221
I.2.k	Anàlisi descriptiva de la infecció d'òrgan-espai (ILQ-OE).....	224
I.2.k.1	Generalitats.....	224
I.2.k.2	Antibioteràpia.....	232
I.2.k.3	Microbiologia dels cultius.....	234
I.2.l	Anàlisi descriptiva de la dehiscència de sutura anastomòtica (DS).....	235
I.2.l.1	Generalitats.....	235
I.2.l.2	DS precoç (DS<5DPO) i tardana (DS>5DPO).....	238
I.2.l.3	Anàlisi dels criteris diagnòstics de la DS.....	239
I.2.l.4	Criteris diagnòstics radiològics de la DS.....	240
I.2.l.5	Estudi del retard diagnòstic de la DS.....	241
I.2.m	Anàlisi descriptiva dels marcadors clínics de mala evolució.....	244
I.2.m.1	Generalitats.....	244
I.2.m.2	Constants vitals.....	244
I.2.m.3	Hematimetria i fórmula leucocitària.....	259
I.2.m.4	Paràmetres nutricionals.....	266
I.2.m.5	Criteris SIRS.....	269
I.2.m.6	Identificadors clínics de mala evolució clínica (IMEC).....	273

I.2.n	Anàlisi descriptiva dels biomarcadors.....	278
I.2.n.1	Generalitats.....	278
I.2.n.2	Albúmina.....	278
I.2.n.3	Temps de protrombina.....	284
I.2.n.4	Fibrinogen.....	287
I.2.n.5	Proteïna C reactiva (PCR).....	292
I.2.n.6	Procalcitonina (PCT).....	296
I.2.n.7	Procalcitonina ultrasensible (PCT-US).....	300
I.2.n.8	Pre-procalcitonina 1-116 (pPCT 1-116).....	305
I.2.n.9	Anàlisi de les corbes per segments d'increment.....	309
I.2.o	Anàlisi univariant dels factors epidemiològics relacionats amb la infecció intraabdominal postoperatòria.....	321
I.2.p	Anàlisi univariant de la dehiscència anastomòtica precoç i tardana.....	326
I.2.q	Anàlisi multivariant dels factors epidemiològics i dels biomarcadors.....	329
I.2.r	Model de predicció diagnòstic de la infecció intraabdominal postoperatòria.....	331
J.	PART V: DISCUSSIÓ DELS RESULTATS OBTINGUTS.....	337
J. 1.	Discussió per apartats.....	337
J.1.a	El concepte de sèpsia.....	337
J.1.b	Importància del diagnòstic diferencial.....	338
J.1.c	La peritonitis postoperatòria.....	339
J.1.d	Importància del control precoç del focus sèptic.....	340
J.1.e	Hipòtesi de treball.....	340
J.1.f	Els biomarcadors de sèpsia.....	341
J.1.a	Estudi preliminar.....	344
J.1.b	Anàlisi descriptiva de la mostra recollida final.....	346
J.1.c	Anàlisi de morbimortalitat.....	347
J.1.d	Anàlisi descriptiva de la complicació no sèptica.....	347
J.1.e	Anàlisi descriptiva de la complicació sèptica no quirúrgica.....	348
J.1.f	Anàlisi descriptiva de la complicació sèptica quirúrgica.....	348
J.1.g	Anàlisi descriptiva de la complicació sèptica quirúrgica d'òrgan-espai.....	349
J.1.h	Anàlisi descriptiva de la dehiscència de sutura anastomòtica.....	351
J.1.a	Anàlisi de la DS precoç.....	352
J.1.b	Anàlisi dels criteris diagnòstics.....	353
J.1.a	Anàlisi del retard diagnòstic.....	353

J.1.b	Anàlisi dels paràmetres clínics de mala evolució	354
J.1.c	Anàlisi dels biomarcadors	356
J.1.d	Anàlisi multivariant.....	358
J.1.e	Score diagnòstic de complicació sèptica intraabdominal.....	359
J. 2.	Limitacions i biaixos de l'estudi	361
J. 3.	Contribucions d'aquest estudi i rellevància	365
J. 4.	CONCLUSIONS DE L'ESTUDI	366
J.4.a	Conclusió general	366
J.4.b	Conclusions específiques	366
J.4.b.1	Conclusions específiques a l'apartat de clínica.....	366
J.4.b.2	Conclusions específiques a l'apartat dels marcadors de mala evolució clínica	366
J.4.b.3	Conclusions específiques a l'apartat dels biomarcadors	366
J. 5.	LÍNIES DE FUTUR.....	368
K.	ANNEX	369
L.	BIBLIOGRAFIA.....	373

A. SUMMARY

This study evaluates the clinical diagnostic utility of the inflammatory biomarkers concerning the septic postoperative complication of patients taken part of elective colo-rectal surgery. The postoperative peritonitis is the main cause of postoperative sepsis and cause of death in those patients. Despite of the last advances in postoperative management, the follow-up usually is being made in base to criteria of gravity, so delaying the diagnostic of the complication. Biomarkers of sepsis like C-reactive protein (CRP), and procalcitonin (PCT), have been used in clinical as diagnostic markers of sepsis.

The present work pretends to find the indicators of bad clinical evolution from the inflammatory biomarkers used in clinical practice, which from to be able to indicate diagnostic-therapeutic specific manoeuvres. It does a descriptive analysis from a sample of 341 cases of colo-rectal cancer prospective-consecutive collected, with 53 cases of anastomotic leakage (AL), 23 of them clinical leaks, and 73 organ-space surgical-site infection (SSI-OS). The sample for biomarkers analysis is of 298 patients, sample that includes 45 cases of AL, and 67 cases of SSI-OS.

The global infection rate, taking both surgical site infection (SSI) and non-surgical or “at distance” site infection (DI), is 47.51%. The DI has been of 17.30%. The SSI has been of 37.24%. The incidence of the SSI-OE has been of 21.41%. The AL rate is of 15.54%. The AL within the SSI-OE has been of 72.60%. The mean day of diagnostic has been the 7th postoperative day (rank 2-35 days). The global reoperation index has been of 12.17%. The mortality index has been of 6.40%, with 22 cases of death. The mortality in the OS-SSI group is of 16.00%, so on the other hand the precocious AL (before the 6th day) has showed a mortality (26.67%) doubly upper to the late, from the 6th day and beyond (10.53%). It has been detected 19 cases with diagnostic delay, defined as the difference between the day of diagnostic and the first day of suspicion. The distribution of the diagnostic delay takes a rank of values about 30 days, distributed in two modes, one of main surroundings the 2.5 days, and one of later and lesser, surroundings the 22.5 days. The 30.33% of the patients present at least one criterion SIRS the day before of the SI.

From the multivariant analysis the variables that shows statistical relationship with the development of OS-SSI are (X_{i_2}) the addition of 50 points in the value of the CRP, the presence of 3 identifiers of bad

clinical evolution (IBCE), 3 criteria SIRS, or the presence of chronic hepatothopy. These parameters allow the building of a score of risk for the achievement of the septic complication identification.

The score, once applied to the study sample, obtains an average of overcoming days of 6,95 days (mean of 6,0, minimum of 0 days, maximum of 32 days) to the diagnostic of OS-SSI. The application to the sample obtains a sensitivity of 83,56%, and a specificity of 52,61%, with a negative predictive value of 92,16%.

As a conclusions it can be affirmed that the new inflammatory biomarkers (CRP, PCT) do fulfil a function as a diagnostic tool of the septic intraabdominal postoperative complication in elective colorectal surgery, obtaining his greater utility in combination with the identifiers of bad clinical evolution (IBCE) in the sample studied, and not separately (IBCE defined as the presence of 10 possible identifiers of bad clinical evolution, collected at the bedside, including fever, haemodynamic dysfunction, alteration of consciousness, taquipnoea, abdominal pain, paralytic ileum, diarrhoea, low urine output, request of complementary tests and alteration of the debit of the drainages or other). This combination does not take advantage by the inclusion of more biomarkers in a same prediction diagnostic model. The score compounded by the values of the CRP, jointly with the numeral IBCE and the presence (or not) of chronic hepatothopy constitutes a more powerful diagnostic tool than the classical suspicion criteria, reaching a mean save of 6 days to the diagnostic of the septic complication in the simulation over the study sample.

The present study shows that the combination of clinical bad evolution parameters and biomarkers (combined between them) within of the 10 first days in the postoperative period of an elective colorectal intervention with anastomosis or suture, allows a more powerful diagnostic of the septic complication that the clinical alone, then changeable in days won in front of the diagnosis, and allows, therefore, the possibility of initiate diagnostic-therapeutic specific manoeuvres precociously.

B. RESUMEN

Este estudio evalúa la utilidad diagnóstica clínica de los biomarcadores inflamatorios respecto de la complicación séptica intraabdominal en el postoperatorio de pacientes intervenidos de cirugía electiva de colon. La peritonitis postoperatoria es la principal causa de sepsis postoperatoria y de muerte en un postoperatorio de cirugía abdominal. A pesar de los últimos adelantos en manejo perioperatorio en los hospitales, el seguimiento se hace en base a criterios de gravedad, hecho que hace que el paciente sea diagnosticado más tarde que el inicio de la complicación. Nuevos biomarcadores de sepsis como la proteína C reactiva (PCR), o la procalcitonina (PCT), han sido usados en clínica como marcadores diagnósticos de sepsis.

El presente trabajo pretende encontrar los indicadores de mala evolución clínica a partir de los marcadores inflamatorios plasmáticos usados en clínica a partir de los cuales se podrían indicar maniobras diagnóstico-terapéuticas específicas. Se hace un análisis descriptivo de una muestra de 341 casos de neoplasia colo-rectal recogidos de forma prospectiva consecutiva, con 73 casos de infección de órgano-espacio (ISQ-OE), de las cuales 53 corresponden a casos de dehiscencia de sutura (DS), siendo 23 los casos de DS clínica.

La muestra para el análisis de biomarcadores es sobre 298 pacientes, muestra que incluye 45 casos de DS, y 67 casos de ISQ-OE.

La morbilidad médica incluye 146 complicaciones no sépticas (42,82%). La complicación infecciosa del sitio quirúrgico (ISQ) y no quirúrgica o “a distancia” (IDSQ) global es del 47,51%. La IDSQ ha sido del 17,30%. La ISQ ha sido del 37,24%. La incidencia de la ISQ-OE ha sido del 21,41%. El índice de DS es del 15,54%. La DS dentro de las ISQ-OE ha sido del 72,60%. El día mediana de diagnóstico ha sido el 7º día postoperatorio (rango 2-35 días). La reintervención global ha sido del 12,17%. El índice de mortalidad ha sido del 6,40%, con 22 casos de muerte postoperatoria. La mortalidad entre el grupo que presenta ISQ-OE es del 16%. La DS precoz, antes del 6º día postoperatorio ha mostrado una mortalidad (26,67%) doblemente superior a la tardía, a partir del 6º día (10,53%). Se han detectado 19 casos con retraso diagnóstico, definido como la diferencia entre el día de diagnóstico y el de primer día de sospecha. La distribución de los retrasos diagnósticos abarca un rango de valores de 30 días, distribuidos en 2 picos, uno de principal entorno a los 2,5 días, y uno de

más tardío y menor, entorno a los 22,5 días. El 30,33% de los pacientes presentan al menos un criterio SIRS el día antes de la IQ.

En el análisis multivariante las variables que muestran relación estadísticamente significativa con el desarrollo de una ISQ-OE son (Xi2) el valor de la PCR, la presencia de identificadores clínicos de mala evolución (IMEC), 3 criterios SIRS, o la presencia de hepatopatía crónica. Estos parámetros permiten la construcción de un “score” de riesgo para la consecución de una complicación séptica intraabdominal postoperatoria. Este *score*, una vez aplicado a la muestra objeto del estudio, obtiene una media de días ganados al diagnóstico de 6,95 días (mediana de 6,0, mínimo de -2 días, máximo de 32 días) al diagnóstico de ISQ-OE. La aplicación a la muestra obtiene una sensibilidad (S) de 83,56%, y una especificidad (E) del 52,61%, con un VPN del 92,16%.

Como conclusiones podemos afirmar que los nuevos biomarcadores inflamatorios (PCR, PCT, PCT-OS, y pPCT 1-116) sí cumplen una función como herramienta diagnóstica complementaria del proceso séptico intraabdominal postoperatorio en cirugía colo-rectal electiva, obteniendo su mayor utilidad en combinación con los identificadores de mala evolución clínica (IMEC) en la muestra estudiada, y no por separado (definidos como la presencia de 10 posibles identificadores de mala evolución clínica, recogidos a pie de cama, entre fiebre, trastorno hemodinámico, alteración de la conciencia, taquipnea, abdominalgia, íleo paralítico prolongado, diarrea, oligúria, petición de pruebas complementarias y alteración del débito de los drenajes u otros). Esta combinación no se ve favorecida por la inclusión de más de un biomarcador en un mismo “score” de predicción diagnóstica. El *score* compuesto por los valores de la PCR, conjuntamente con el número de identificadores IMEC y la presencia o no de hepatopatía crónica constituye una herramienta diagnóstica más eficaz que los criterios de sospecha clásicos, llegando a ahorrar hasta 6 días de mediana al diagnóstico de la complicación séptica intraabdominal en el modelo simulado sobre la muestra recogida.

El presente estudio demuestra que la combinación de marcadores clínicos y biológicos, o biomarcadores (combinados entre ellos y/o con marcadores tradicionales de sepsis), dentro de los 10 primeros días en el postoperatorio de una intervención de colon con anastomosis o sutura intraabdominal, permiten un diagnóstico más cuidadoso de la complicación séptica intraabdominal que la clínica, traducible en días ganados al diagnóstico, y permite, por lo tanto, la posibilidad de iniciar antes maniobras diagnóstico-terapéuticas específicas precoces.

C. RESUM

Aquest estudi avalua la utilitat diagnòstica clínica dels biomarcadors inflamatoris respecte de la complicació sèptica intraabdominal en el postoperatori de pacients intervinguts de cirurgia electiva de còlon. La peritonitis postoperatòria és la principal causa de sèpsia postoperatòria i de mort en un postoperatori de cirurgia intraabdominal. Malgrats darrers avenços en maneig perioperatori en els hospitals, el seguiment es fa en base a criteris de gravetat, fet que fa que el pacient sigui diagnosticat més tard de l'inici de la complicació. Nous biomarcadors de sèpsia com la proteïna C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT), han estat usats en clínica com a marcadors diagnòstics de sèpsia.

El present treball pretén trobar els indicadors de mala evolució clínica i dels marcadors inflamatoris plasmàtics usats en clínica a partir dels quals es podrien indicar maniobres diagnòstico-terapèutiques específiques. Es fa una anàlisi descriptiva d'una mostra de 341 casos de neoplasia colo-rectal recollits de forma prospectiva consecutiva, amb 73 casos d'infecció d'òrgan-espai (ILQ-OE), de les quals 53 corresponen a casos de dehiscència de sutura (DS), i 23 a DS clínica.

La mostra per a l'anàlisi de biomarcadors és sobre 298 pacients, mostra que inclou 45 casos de DS, i 67 casos d'ILQ-OE.

La morbiditat mèdica inclou 146 complicacions mèdiques no sèptiques (42,82%). La morbiditat infecciosa global ha estat del 47,51%, amb 162 casos entre ILQ i IDLQ. La IDLQ ha estat del 17,30%. La ILQ ha estat del 37,24%. La incidència de la ILQ-OE ha estat del 21,41%. L'índex de DS és del 15,54%. La DS dintre de les ILQ-OE ha estat del 72,60%. El dia mediana de diagnòstic ha estat el 7è dia PO (rang 2-35 dies). La reintervenció global ha estat del 12,17%. L'índex de mortalitat ha estat del 6,40%, amb 22 casos de mort postoperatòria. La mortalitat entre el grup que presenta ILQ-OE és del 16%. La DS precoç abans del 6è dia postoperatori ha mostrat una mortalitat (26,67%) doblement superior a la tardana, a partir del 6è dia (10,53%). S'han detectat 19 casos amb retard diagnòstic, definit com la diferència entre el dia de diagnòstic i el de primer dia de sospita. La distribució dels retards diagnòstics abarca un rang de valors de 30 dies, distribuïts en 2 pics, un de principal entorn els 2,5 dies, i un de més tardà i menor, entorn els 22,5 dies. El 30,33% dels pacients presenten almenys un criteri SIRS el dia abans de la IQ.

A l'anàlisi multivariant les variables que mostren relació estadísticament significativa amb el desenvolupament d'una ILQ-OE són (Xi²) el valor de la PCR, la presència d'identificadors IMEC, 3 criteris SIRS, o la presència d'hepatopatia crònica. Aquests paràmetres permeten la construcció d'un *score* de risc per a la consecució d'una complicació sèptica intraabdominal postoperatoria.

L'*score*, un cop aplicat a la mostra objecte d'estudi, obté una mitjana de dies guanyats al diagnòstic de 6,95 dies (mediana de 6,0, mínim de -2 dies, màxim de 32 dies) al diagnòstic d'ILQ-OE. L'aplicació a la mostra obté una sensibilitat (S) de 83,56%, i una especificitat (E) del 52,61%, amb un VPN del 92,16%.

Com a conclusions podem afirmar que els nous biomarcadors inflamatoris (PCR, PCT, PCT-US, i pPCT 1-116) sí compleixen una funció com a eina diagnòstica complementària del procés sèptic intraabdominal postoperatori en cirurgia colo-rectal electiva, obtenint la seva major utilitat en combinació amb els identificadors de mala evolució clínica (IMEC) a la mostra estudiada, i no per separat (definites com la presència de 10 possibles identificadors de mala evolució clínica, recollits a peu de llit, d'entre febre, trastorn hemodinàmic, alteració de consciència, taquipnea, abdominalgia, ili paralític perllongat, diarrea, oligúria, petició de proves complementàries i alteració del dèbit dels drenatges o altres). Aquesta combinació no es veu afavorida per la inclusió de més d'un biomarcador en un mateix *score* de predicció diagnòstica. L'*score* compost pels valors de la PCR, conjuntament amb el nombre d'IMEC i la presència o no d'hepatopatia crònica constitueix una eina diagnòstica més eficaç que els criteris de sospita clàssics, arribant a avançar fins a 6 dies de mediana el diagnòstic de la complicació sèptica intraabdominal en el model simulat sobre la mostra recollida.

El present estudi demostra que la combinació de marcadors clínics i biològics o biomarcadors (combinats entre ells i/o amb marcadors tradicionals de sèpsia) dintre dels 10 primers dies en el postoperatori d'una intervenció de còlon amb anastomosi o sutura intraabdominal, permeten un diagnòstic més acurat de la complicació sèptica intraabdominal que la clínica, traduïble en dies guanyats al diagnòstic, i permet, per tant, la possibilitat d'iniciar abans maniobres diagnòstico-terapèutiques específiques precoces.

D. ABREVIATURES

ACTH	Adreno-CorticoTropic Hormone
APC	Cèl·lula Presentadora d'Antigen (Antigen Presenting Cell)
ASA	Escala de risc anestèsic (American Society of Anesthesiology score)
AVC	Accident Vascular Cerebral
BGN	Bacils Gram Negatius
BGP	Bacils Gram Positius
CCI	Charlson Comorbidity Score
CD	Cluster Differentiation
CDC	Centre de control de malalties (Centre for Disease Control)
DE	Desviació Estàndard
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Àcid DesoxiriboNucleic
DS	Dehiscència de Sutura (Anastomotic Leakage)
E	Especificitat
EPINE	Estudio Prospectivo de Infección Nosocomial de España
FcR	Receptors de Fracció Cristal·litzable d'anticòs
FMO	Fallida Multi Orgànica
FPR	Receptor de Pèptids Formilats (Formilated Peptide Receptor)
GCC	GlucoCorticoid
HDL	High Density Lipoprotein
IIA	Infecció Intra-Abdominal
IIAPO	Infecció Intra-Abdominal Post-Operatòria
IDLQ	Infecció a Distància del lloc Quirúrgic
IFN	Interferó (Interferon)
IL	Interleucina
ILQ	Infecció del Lloc Quirúrgic (Surgical Site Infection)
ILQ-OE	Infecció del Lloc Quirúrgic d'Òrgan-Espai (Organ Space Surgical Site Infection)
ILQ-OE1	Grup d'Infecció del Lloc Quirúrgic d'Òrgan-Espai
ILQ-OE0	Grup d'absència d'Infecció del Lloc Quirúrgic d'Òrgan-Espai
ILQ-P	Infecció del Lloc Quirúrgic Profunda (Profound Surgical Site Infection)

ILQ-S	Infecció del Lloc Quirúrgic Superficial (Superficial Surgical Site Infection)
IMEC	Identificadors de Mala Evolució Clínica
IOE	Infecció d'Òrgan-Espai
IQ	Intervenció Quirúrgica
ISGRC	International Study Group on Rectal Cancer
ITRI	Infecció del Tracte Respiratori Inferior
ITU	Infecció del Tracte Urinari
iv	Administració parenteral intravenosa
LBP	Proteïna d'unió al LPS (Lipopolisacàrid Binding Protein)
LDL	Low Density Lipoprotein
LPS	LipoPoliSacàrid
LT	LinfoToxina
MBL	Mannose-binding Lectin
MHC	Complex Major d'Histocompatibilitat
MPOC	Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica
MOF	Fallida MultiOrgànica (MultiOrganic Failure)
MRSA	Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus
MT	Metal·lotionina
NK	Natural Killer cell
NNIS	National Nosocomial Infection Surveillance
NO	Monòxid de Nitrogen
NODP	Nucleotide-binding oligomerization domain Proteins
NPT	Nutrició Parenteral Total
OMS	Organització Mundial de la Salut
OR	Odds Ratio
PA	Pèptid Antimicrobià
PAMP	Patrons Associats al Patògen (Pathogen Associated Molecular Patterns)
PCR	Proteïna C Reactiva
PCT	Procalcitonina
PCT-US	Procalcitonina Ultra-Sensible
PFA	Proteïnes de Fase Aguda (Reactants de Fase Aguda)
PFR	Proves de Funció Respiratòria
PG	ProstaGlandina
PIA	Pressió Intra-Abdominal

PIC	Pro-Inflammatory Cytokine
PMN	Leucòcits PoliMorfoNuclears
PO	PostOperatori
pPCT 1-116	Pre-procalcitonina 1-116
PPO	Peritonitis Post-operatòria
PRR	Receptors de reconeixement de patrons (Pattern Recognition Receptors)
RFA	Resposta de Fase Aguda
RNA	Àcid Ribo Nucleic
RR	Risc relatiu
S	Sensibilitat
SAA	Serum Amyloid A
SAP	Serum Amyloid P
SCIA	Síndrome Compartimental Abdominal
SE	Error estàndard (Standard Error)
SIRS	Sistemic Inflammatory Response Syndrome
SISG	Surgical Infection Study Group
SNG	Sonda Naso-Gàstrica
SOG	Sonda Oro-Gàstrica
SMF	Sistema Momonuclear Fagocític
SR	Scavenger Receptor
TAC	Tomografia Axial Computeritzada
TGI	Tracte Gastro Intestinal
TLR	Toll Like Receptors
TNF	Factor de Necrosi Tumoral (Tumor Necrosis Factor)
UCI	Unitat de Cures Intensives (Intensive Care Unit)
ufc	Unitats formadores de colònia
VPP	Valor Predictiu Positiu
VPN	Valor Predictiu Negatiu
VSG	Velocitat de Sedimentació Globular
Xi2	Khi quadrat (χ^2)

E. AGRAÏMENTS

E. 1. Època de Granollers

La gestació d'aquesta tesi va començar, de fet, durant la meva residència, a l'Hospital General de Granollers. Durant el tercer any de residència, el 2005, em trobava decidit a tirar endavant un projecte de tesi, i així seguir la via que havien seguit abans que jo el meu cap de servei aleshores, el Dr. Josep Maria Badia Pérez, el meu tutor, el Dr. Guzman Franch Arcas, i l'anterior cap de servei, el Dr. Josep Maria Campos Tàrrrech. Inspirat pel seu exemple, em vaig matricular a la Universitat de Barcelona, on vaig fer els estudis de doctorat, entre les unitats docents de l'Hospital Clínic i de Bellvitge, on el meu tutor de projecte seria el Dr. Emilio Ramos, de la unitat de trasplant hepàtic.

Durant aquesta època de creixement acadèmic el Dr. Franch i jo vam estar barallant opcions pel tema de la tesi. Un dels temes que es perfilaven era la determinació del valor de la proteïna C reactiva en els casos de peritonitis postoperatòria. Era un tema en el que ja hi treballava el que seria més endavant el meu segon tutor, el Dr. Xavier Guirao Garriga. La utilitat de les proteïnes de fase aguda en el diagnòstic de la sèpsia havia ja estat preconitzada pel Dr. Antoni Sitges Serra anys abans, que havia estat cap de servei de l'Hospital del Mar de Barcelona, una època que els meus dos tutors i el meu cap de servei, el Dr. Badia, havien viscut com a residents de cirurgia.

El Dr. Franch em va ensenyar les bases del treball metodològic, un aspecte que potenciarà en gran mesura la vinguda a l'hospital del Dr. Guirao, el que seria el meu segon tutor i després amb el temps secretari de la secció d'"Infección quirúrgica" de la *Asociación Española de Cirujanos*. Un dels aspectes que més recordaré sempre del Dr. Franch era la seva habilitat en l'ús de programes informàtics. Influenciat per ell vaig comprar-me el meu primer ordinador, "abans que un cotxe", com deia ell, un MacIntosh Mac Book Pro, amb el que vaig començar a escriure el projecte d'investigació, per la diplomatura d'estudis avançats, el DEA, i que va portar per títol "Ús de la Proteïna C Reactiva en el diagnòstic precoç de la sèpsia postoperatòria a la cirurgia colo-rectal electiva". Per poder-lo realitzar, vam fer plegats una base de dades en format FileMaker, que seria de gran ajuda per a la recollida de les dades. Gràcies a les seves lliçons vaig aprendre a programar en llenguatge FileMaker i poder així ampliar i adaptar la base de dades per al nou estudi quan vaig ser a Can Ruti. El projecte va

ser exposat al tribunal d'estudis de doctorat de la Universitat de Barcelona, davant dels Professors Dr. Laureano Fernández Cruz, de l'Hospital Clínic, el Dr. Sebastiano Biondo, de l'Hospital de Bellvitge, i el Dr. Joan Francesc Julián Ibáñez, professor convidat de la UAB, i que ben aviat es convertiria en company de fatigues a l'Hospital de Can Ruti, tant en el camp del quiròfan, amb la cirurgia hepàtica i mamària, com fora d'ell, amb projectes experimentals d'impacte mediàtic com el del gel de plaquetes en restitució volumètrica mamària post-tumorectomia.

E. 2. Època de Can Ruti

Un cop acabada la meva residència em vaig incorporar tot seguit al servei de cirurgia de l'Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona (HUGTiP), més conegut com "Can Ruti", sota el lideratge del Dr. Jaume Fernández-Llamazares, el juny de 2007, esdevenint adjunt de la secció de cirurgia hepato-bilio-pancreàtica, endocrino-metabòlica i de la mama, l'equip encapçalat pel Dr. Antonio Alastrué Vidal, cirurgià de renom en el camp de la nutrició clínica i la cirurgia endocrino-metabòlica.

El Dr. Fernández-Llamazares es trobava recentment al capdavant d'un dels serveis quirúrgics de referència del país, i en un moment, a més, transcendental, doncs algunes de les infraestructures més importants de l'hospital iniciaven reformes, i el mateix funcionament del servei iniciava una renovació. La situació requeria d'un lideratge ferm i decidit, amb el que ell va contribuir amb expertesa. Ell va depositar en mi una confiança ferma, i fins i tot va exercir de conseller i amic en moltes ocasions, fent-me partícip de la seva lúcida perspicàcia i anàlisi de situacions complexes, ajudant-me a la tasca d'adaptar-me a un sistema hospitalari d'envergadura i ple de reptes.

El Dr. Fernández-Llamazares, Catedràtic de Patologia i Clínica Quirúrgica de la Facultat de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona i Cap del Servei de Cirurgia General de l'Hospital Germans Trias i Pujol, és una figura destacada dintre de la cirurgia catalana i espanyola. Amb més de 140 treballs indexats i més de 40 tesis dirigides, ha estat tresorer de la Societat Catalana de Cirurgia i cap de Secció de Cirurgia General durant molts anys, després d'haver estat adjunt de l'Hospital de la Vall d'Hebron, on va coincidir amb el Dr. Josep Maria Campos Tàrrach. Durant la gestació d'aquesta tesi va posar en marxa un servei de cirurgia nou i una unitat pionera en cirurgia de la gent gran a l'estat.

Aquells primers mesos de la meua arribada van constituir un moment de febril activitat a la meua vida, durant els que vaig poder gaudir i aprendre de l'exemple de tots els meus companys.

Es va plantejar de seguida d'arribar el fet d'acabar o no el projecte començat. Donat que ja no podia seguir endavant amb el mateix estudi vaig estar ben a punt d'agafar un altre projecte, ben diferent del començat. A l'hospital de Granollers, el Dr. Franch se'n aniria a Salamanca, i el Dr. Guirao seguiria desenvolupant el treball que havíem iniciat plegats a l'hospital de Granollers, aconseguint poc abans de la finalització d'aquest treball la seva acceptació per a publicació a la revista *Surgical Infection*. A Can Ruti, el Dr. Benjamí Oller Sales, cap de secció de docència i postgrau, i un dels cirurgians més veterans de l'hospital, assabentat de la meua tasca prèvia, em va presentar a la Dra. Cristina Prat Aymerich, microbiòloga de l'hospital.

El Dr. Oller, cap clínic del servei de Cirurgia General, és una figura destacada per l'experiència en recerca de mesures per reduir les complicacions infeccioses quirúrgiques, participant en estudis per al seguiment de les infeccions de lloc quirúrgic, com els programes EPINCAT, VINCAT, i EPINE. Aquesta col·laboració ha donat lloc a diversos treballs científics. Ha impulsat l'elaboració d'enquestes epidemiològiques sobre l'estat actualitzat de la infecció postoperatòria (PLANCIR 1998), i la seva divulgació crítica, amb publicació de mètodes de profilaxi d'àmbit nacional i internacional, així com Protocols de profilaxi antibiòtica del Ministeri de Sanitat i Consum (Madrid: 1999, 2001). Com a membre de la Comissió d'Infeccions de l'HUGTiP, ha col·laborat en el control de la infecció nosocomial intrahospitalària assistint a reunions periòdiques de la Subcomissió de Control de la Infecció Nosocomial. Cal destacar els estudis de distribució i microbiologia de les infeccions postoperatòries seguint les directrius assenyalades al Pla de Salut, del Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya segons el Programa VINICS iniciat el 1999, que donaria lloc al VINCAt, amb especial seguiment de la cirurgia colorectal programada. El seu grup també havia realitzat recerca, mitjançant assaigs clínics comparatius, dels antibiòtics profilàctics més idonis pel seu espectre, grau de contaminació, tipus de cirurgia, així com els factors de risc. També va realitzar estudis sobre les infeccions nosocomials, els resultats dels quals van ser publicats a *l'European Journal of Surgery* el 1992 (article esmentat a *Annals of Internal Medicine* el 2006). Com a membre de la Xarxa Espanyola de Recerca en Patologia Infecciosa (REIPI) havia treballat en estratègies d'antibioticoteràpia, amb el suport del grup liderat pel Dr. Vicenç Ausina, cap de servei de Microbiologia.

Dintre de l'equip de Microbiologia, del qual el Dr. Vicenç Ausina, n'és del cap de servei, la Dra. Cristina Prat havia estat treballant en el desenvolupament de marcadors nous de sèpsia des de feia alguns anys (Prat-Aymerich, C; 2006: Importància diagnòstica i pronòstica dels marcadors d'inflamació en patologia infecciosa. Noves molècules antiinflamatories bacterianes. Departament de Genètica i Microbiologia. Barcelona, Universitat Autònoma de Barcelona), i estava precisament interessada en poder aplicar el model d'investigació a la infecció quirúrgica. El meu treball de seguida la va interessar, de manera que vam decidir posar-nos a treballar en el desenvolupament de nous marcadors biològics de sèpsia en clínica quirúrgica, amb l'accent posat a les prohormocines. De la seva mà vaig conèixer als Drs. Josep Antoni Domínguez i Alicia Lacoma de la Torre, essent ella un suport bàsic i d'incalculable valor, en encarregar-se de l'emmagatzemament, classificació i etiquetatge de les mostres de sèrum que faríem servir per aquest estudi, i que van arribar a ser més de 8000 mostres. Val a dir que els darrers dies a la publicació d'aquest treball tots ells em van ajudar molt intensament i amb il·lusió, fins i tot les secretàries del servei (amb el permís del Dr. Ausina) van acabar repaginant el document perquè quedés presentable...

L'equip de Cirurgia General va participar del projecte a molt diferents nivells, entre els que cal destacar la Dra. Marta Piñol Pascual, directora de tesi, i Cap de Secció de Cirurgia Colo-rectal i Esòfago-gàstrica del Servei de Cirurgia, que va posar totes les facilitats per tirar endavant la recollida de malalts i de mostres, el Dr. Daniel Troyano Escribano, col·laborador principal, la tasca del qual va permetre minimitzar molt la pèrdua de mostres, la Dra. Montserrat Rovira, col·laboradora principal, encarregada de la recollida de dades de filiació, antecedents patològics i factors de risc potencials de les dehiscències de sutura, el Dr. Ignasi Camps, cirurgià sènior del servei, els Drs. José Troya, Dr. Miguel Ángel Pacha, i Dra. Sandra Vela, amics i companys del servei, i dintre de la unitat de cirurgia esòfago-gàstrica, la Dra. Marta Viciano, amb la que havia coincidit juntament amb la Dra. Vela durant una rotació a l'Hospital de Sant Pau, i el Dr. Josep Maria Sastre, que havia estat antic company del meu anterior cap de servei, el Dr. Badia, completant l'equip quirúrgic al que cal agrair les intervencions que després van generar tantes dades. També vull fer aquí un petit recordatori als meus companys de la secció de cirurgia hepato-bilio-pancreàtica i metabòlica, que han hagut de patir les meves cabòries amb el projecte, i han sabut comprendre-ho, des del Dr. Joan Francesc Julián, fins al Dr. Alastrué, passant pel Dr. Manolo Salas Ubierno, antic resident del Dr. Campos a la Vall d'Hebron, el Dr. Pau Moreno Santabàrbara i el Dr. José María Balibrea del Castillo, dels que me'n orgulleixo d'ostentar-ne l'amistat dins i fora de l'hospital, la Dra. Iciar Pascual, companya de fatigues a la Unitat de Patologia Mamària, la Dra. Ana Torres, sempre disposada a corregir-me, i la Dra. Marta Cuadrado, que després passaria a la secció de tub. Tampoc no voldria deixar-me de citar els residents que m'han

acompanyat durant el temps de gestació d'aquesta tesi, a més dels citats Dr. Troyano i Dra. Rovira, la Dra. Roser Farré, la Dra. Mireia Torres, el Dr. Jordi Tarascó, la Dra. Mireia Botey, la Dra. Marta Gómez Pallarès, ja especialistes exercint, i altres que encara no ho són, com la Dra. Ana Otero, la Dra. Natàlia Guàrdia, la Dra. Arantxa Clavell, el Dr. Manel Cremades, la Dra. Inma González, el Dr. Henrik Haetta, el Dr. Miquel Gómez Artacho, i la Dra. Virginia Rozalén. La Maite i en Desi, de la secretaria de cirurgia, també han carregat amb alguna petició de tant en tant...

L'equip d'infermeria ha jugat un paper molt important tant a la planificació com a l'execució del projecte. Des de la redacció dels ítems de mala evolució clínica, que després es revelarien com una de les aportacions més importants d'aquest estudi, fins a facilitar la realització de les corbes dels biomarcadors, amb la recollida abnegada de les mostres.

L'estudi també va rebre el suport de l'equip de Radiologia, a través del seu cap de servei, el Dr. Ángel Olazábal. Durant la gestació d'aquest treball el càrrec recauria al Dr. Jordi Becchini.

L'equip de laboratori ha prestat una inestimable ajuda al projecte, facilitant tant l'emmagatzemament de mostres com el suministre de reactius per a la determinació de la bioquímica i la PCR. Cal destacar la labor de la Dra. Amparo Galan, cap de secció de Laboratori de l'Hospital, i del Dr. Joan Costa, cap de servei de Farmacologia Clínica de l'Hospital, que van aportar reactius extraordinaris per a la determinació de mostres de PCR.

Per últim cal agrair molt especialment la inestimable col·laboració que el Dr. Josep Roca Antonio ha fet al projecte des del punt de vista estadístic. He de nombrar aquí les interminables hores de feina conjunta davant del difícil programa SAS (*Statistical Analysis System*), programa estadístic de referència als articles anglosaxons, per davant del famós SPSS, però que ell havia après a fer anar directament a la *Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health*.

A tots ells vull retre sentit homenatge i deixar-ne memòria escrita per a les futures generacions que puguin consultar aquest treball.

Gràcies a tots.

F. PART I: ESTAT ACTUAL DE LA INFECCIÓ POSTOPERATÒRIA INTRAABDOMINAL I LA SEVA RELACIÓ AMB ELS BIOMARCADORS INFLAMATORIS

F. 1. Introducció

Aquest estudi avalua la utilitat diagnòstica clínica dels biomarcadors inflamatoris respecte de la complicació sèptica intraabdominal en el postoperatori de pacients intervinguts de cirurgia electiva de còlon, ja sigui per via oberta o laparoscòpica.

Actualment, l'augment de la mitjana d'esperança de vida i la implementació constant en tecnologia, fa que la cirurgia de còlon es porti a terme cada vegada més en pacients d'alta comorbiditat, entre els que la cirurgia del càncer de còlon és la causa més important de resecció de còlon electiva. La sutura interna que es deixa després de la cirurgia per reestablir el trànsit intestinal (ílio-còlica, colo-còlica, o colo-rectal) constitueix el marc paradigma per a la complicació postoperatòria, no solament pel que fa a la peritonitis postoperatòria que es produeix amb la infecció de la sutura i el posterior vessament de contingut fecal a la cavitat peritoneal, sinó també de totes les manifestacions infeccioses del lloc quirúrgic relacionades amb la contaminació peroperatòria de la ferida i del lloc quirúrgic.

Encara que l'índex de complicacions actual ha millorat molt respecte els primers registres dels anys vuitanta, els pacients que pateixen patologies greus tenen un pitjor pronòstic i una mortalitat significativa quan es presenten complicacions sèptiques intra-abdominals. Una recent revisió de la puntuació dels scores de comorbiditat de Charlson entre 1995 i 2006 demostrava que els pacients amb un score alt de Charlson tenien un pitjor pronòstic, i que aquest havia empitjorat al llarg dels anys (Iversen 2009)¹.

Malgrats darrers avenços en maneig perioperatori en els hospitals, el seguiment segueix fent-se en base a criteris clínics, sotmesos a la percepció dels observadors clínics que segueixen el cas, pel que aquestes observacions encara es recolzen a paràmetres clàssics en clínica com són els paràmetres SIRS, com la temperatura, o la freqüència cardíaca, o analítics clàssics, com la leucocitosi. És en base

als criteris considerats de gravetat que es desperta la sospita de complicació, fet que fa que el pacient sigui diagnosticat més tard que l'inici de la complicació i que, per tant, rebi també tard el tractament.

Aquí rau l'interès d'aquest estudi, que pretén trobar eines per detectar millor i així poder tractar les complicacions postoperatòries de manera més efectiva i precoç, millorant, per tant, els nivells de morbi-mortalitat en cas de complicació sèptica intra-abdominal.

Aquestes eines podrien ésser una combinació de valors clínics i analítics, amb especial ènfasi en els nous biomarcadors de sèpsia que s'estan desenvolupant recentment. Estudiar els registres dels marcadors inflamatoris plasmàtics, així com la seva relació amb factors de risc coneguts del pacient, a partir dels quals es podrien indicar maniobres diagnòstico-terapèutiques específiques, i contrastar el comportament dels marcadors coneguts en oposició a aquells que encara no han estat avaluats en clínica, pot establir una potencial utilitat en el postoperatori normal i patològic de la cirurgia colorectal electiva, tant per via oberta com laparoscòpica.

L'objectiu clínic d'aquest treball és, doncs, recollir prou dades per determinar els valors numèrics dels biomarcadors (o fraccions d'increment) identificatius d'una peritonitis postoperatòria, abans que aquesta es manifesti en signes clínics de gravetat, identificant la combinació més sensible i específica per detectar aquells pacients afectats i poder-los tractar més diligentment, millorat així el pronòstic d'aquests malalts. Per tant, ha de determinar aquells paràmetres que permetin introduir millores en el protocol d'atenció dels pacients que, sense signes clínics de sèpsia, estan desenvolupant una complicació postoperatòria potencialment fatal.

En aquesta introducció s'exposen en un primer lloc els termes clau en infecció nosocomial i quin lloc ocupa en ella la infecció del lloc quirúrgic, diferenciant-la de la infecció a distància del lloc quirúrgic. Seguidament s'exposa l'epidemiologia i l'etiologia de les infeccions postoperatòries, tant del lloc quirúrgic com a distància del lloc quirúrgic. Després es fa un anàlisi de la fisiopatologia de la infecció intraabdominal postoperatòria, definint els termes clau en sèpsia postoperatòria. Segueix amb una descripció dels mètodes diagnòstics a l'actualitat, fent ènfasi als mètodes de diagnòstic bioquímic, així com una breu revisió dels mètodes de prevenció i tractament de la peritonitis postoperatòria a l'actualitat. Per últim es fa una revisió dels marcadors bioquímics de sèpsia enfocada a la complicació sèptica postoperatòria intraabdominal, abans d'entrar en els pantejaments de l'estudi que es presenta i abordar el seu material i mètodes, resultats i discussió.

F. 2. Concepte d'infecció

Una infecció pot definir-se com aquell procés mòrbid relacionat amb la invasió i reproducció de microorganismes als teixits de l'organisme, que tant pot ser silent clínicament com donar lloc a lesions derivades del metabolisme competitiu, toxines, replicació intracel·lular o resposta tipus antígen-anticòs.

La infecció es coneix des de ben antic. Cels (segle I aC) i Galè (segle II dC) ja ho inclouen en els seus tractats sobre medicina. No obstant la seva teoria "supurativa" segons la qual calia fer supurar una ferida (Ambroise Paré, 1510-1590) va mantenir-se fins el segle XIX, moment en el que la cirurgia experimenta el seu triomf com a ciència aplicada, i on fan entrada els conceptes moderns sobre antisèpsia (Ignaz Semmelweis, 1818-1865), microbiologia (Louis Pasteur, 1822-1895), asèpsia (Joseph Lister, 1827-1912), o higiene (Florence Nightingale, 1820-1910), desenvolupats i perfeccionats durant el segle XX, amb la inclusió de conceptes com contaminació bacteriana (Mary Ayton, 1985) o colònització bacteriana crítica (Vincent Falanga, 1994).

La terminologia actual inclou una seqüència d'aconteixements (Collier 2004)²:

- Contaminació de la ferida: Presència de microorganismes en una ferida en absència de reacció per part de l'hoste.
- Colònització de la ferida: Presència de microorganismes en una ferida amb multiplicació o que pot desencadenar una reacció per part de l'hoste.
- Colònització crítica d'una ferida: Presència de multiplicació crítica de microorganismes en una ferida que causa retard de guariment, acompanyat de dolor exacerbats o no previament present, però sense reacció per part de l'hoste.
- Infecció de ferida: Dipòsit i multiplicació de gèrmens en el teixit de la ferida acompanyat de reacció local i/o sistèmica per part de l'hoste.

La via d'infecció de la ferida pot ser de 3 maneres:

- Contacte directe: A partir de les mans o els instruments que manipulen la ferida. Implica una fallida de les mesures d'antisèpsia i asèpsia.
- Dispersió per l'ambient: A partir de partícules en suspensió de l'aire del quiròfan. Implica la fallida de les mesures d'asèpsia.
- Auto-contaminació: Migració dels microorganismes a partir de la pell del pacient o el seu tracte gastrointestinal.

El desenvolupament final de la infecció dependrà però de la coincidència de diversos factors:

- Virulència del microorganisme implicat. Concepte que inclou patogenicitat i invasivitat.
- Estat immunològic del pacient.
- Presència de factors de risc:
 - Infecció crònica preexistent.
 - Interval entre la preparació de la pell i la cirurgia.
 - Natura del procediment: si inclou o no víscera buida.
 - Ús racional dels drenatges.
 - Presència d'exudat no recollit pels drenatges.
 - Apropiat ús dels materials de la cura.
 - Desatenció dels principis d'asèpsia i antisèpsia durant els canvis de cura.
 - Presència de teixit desvitalitzat als marges de la ferida.

El reconeixement de la infecció de ferida es troba íntimament lligat a la seva traducció clínica, a través de l'aparició dels fenòmens inflamatoris que acompanyen el procés de multiplicació i invasió bacterianes, i que són el resultat de mecanismes immunològics i proinflamatoris dirigits a la neutralització i destrucció dels agents tòxics microbians per poder restituir la homeòstasi al lloc quirúrgic, tradicionalment reconeguda com la triada “dolor-calor-rubor”.

- Eritema local.
- Dolor local.
- Temperatura local.
- Edema.
- Impotència funcional.

Per altra banda poden aparèixer signes clínics de mala evolució, com per exemple:

- Cel·lulitis.
- Fluctuació.
- Drenatge espontani de fluid purulent.
- Mala coloració dels marges de la ferida.
- Retard de cicatrització.
- Sobrecreixement de teixit de granulació friable.
- Dolor local desproporcionat.
- Mala olor de la ferida.

- Dehiscència d'una ferida que havia iniciat el procés de cicatrització.

Les proves complementàries al diagnòstic clínic d'infecció de ferida inclouen una hematimetria a la recerca de leucocitosi, una bioquímica que pugui mostrar augment de biomarcadors com ara la proteïna C reactiva (PCR), o bé anàlisi quantitatiu, es a dir, cultiu microbiològic (Collier 2004)².

F.2.a La infecció nosocomial

Des de que el grup de vigilància nord-americà de la infecció nosocomial comencés el 1970 a remetre els primers informes sobre infeccions nosocomials, començant a partir d'un selecte grup d'hospitals dels EEUU, es coneix que les infeccions nosocomials són responsables de causar substancial morbimortalitat, perllongar l'estada hospitalària, i incrementar els costos indirecta i directament relacionats amb el pacient. El 1984 més de 50 hospitals dels EEUU, de 80 a 1200 llits, remetien periòdicament les seves dades en infecció nosocomial al centre de control de malalties americà, el Centre for Disease Control (CDC), arribant a més de 300 el 2004 (NNIS 2004)³. Per a cada infecció nosocomial detectada, els encarregats en recollir les dades, o infectòlegs controladors, els anomenats Infection Control Professionals (ICPs), recullen la informació següent: lloc de la infecció, data d'inici, el servei sanitari en el que es troba el pacient, l'edat i el sexe; patògens aïllats; aparició de bacterièmia secundària; sensibilitat als antimicrobians dels patògens bacterians; i, per a aquells pacients que van morir amb una infecció nosocomial, la relació de la infecció amb la mort. A més, els hospitals van comunicar el nombre de pacients donats d'alta cada mes a partir de sis serveis d'atenció primària: medicina, cirurgia, obstetrícia, ginecologia, pediatria, i neonatologia. S'imposava però un sistema de referència que permetés una anàlisi de qualitat a partir de la pròpia casuística.

En el cas específic de les infeccions postoperatòries, per a cada cas la informació recollida especificava el tipus de procediment i els següents factors de risc identificables: classe de ferida, durada de la intervenció, i grau de risc perioperatori de la societat americana d'anestesiòlegs, comunament conegut com a ASA (*American Society of Anesthesiology score*). A partir de les quals els ICPs podien fer un càlcul estimat del risc d'infecció dels pacients.

Les primeres iniciatives per arribar un consens a la seva classificació van cristal·litzar amb l'índex SENIC (*Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control*) el 1985 (Haley 1985)⁴ el que, més tard, seria substituït per l'índex NNIS (*National Nosocomial Infection Surveillance*) (Emori 1991)⁵. L'estudi SENIC va establir 4 factors de risc identificable: intervenció abdominal, temps quirúrgic superior a 2 h, intervenció contaminada o bruta i el fet de tenir 3 o més diagnòstics al

moment de l'alta del pacient. Precisament aquest darrer factor feia que l'índex no pogués ser usat abans de la intervenció, pel que l'índex perdia utilitat pràctica al no permetre avançar-se al risc de contraure la infecció. L'índex NNIS, per la seva banda, va establir que els factors més influents sobre el risc de contraure una infecció postoperatòria són el grau de contaminació del lloc quirúrgic, la classificació ASA del pacient, i una durada superior al percentil 75 pel tipus de cirurgia (Horan 1992)⁶. La infecció nosocomial relacionada amb la cirurgia quedaria anomenada com a infecció del lloc quirúrgic (ILQ). No obstant, actualment ha calgut reavaluar aquests factors de risc en relació a la cirurgia mínimament invasiva, per la seva menor repercusió sobre la resposta immunitària local i sistèmica a l'agressió quirúrgica (Oller 2007)⁷.

Actualment és una eina d'ús globalitzat i accés lliure a través d'internet (SSI Toolkit; descarregable en format ppt a <http://www.cdc.gov/HAI/recoveryact/stateResources/toolkits.html>).

El càlcul del risc de presentar una ILQ pot expressar-se, atenent als seus factors predisponents, com un equació matemàtica, on:

$$[\text{Risc d'infecció}] = [(\text{inòcul bacterià}) \times (\text{virulència})] / [(\text{resistència del pacient}) \times (\text{competència immunològica})]$$

Pel que fa a les definicions proposades per la CDC, aquestes van ser ratificades a la literatura a partir del grup de treball en infecció quirúrgica, la *Surgical Wound Infection Task Force* (SWITF), fundada a partir de la societat epidemiològica hospitalària americana (SHEA, *The Society for Hospital Epidemiology of America*), que les avalaba com a definicions de referència i de consens, equiparant-les amb la classificació de risc anestesiològica americana, l'score ASA (SIS 1992)⁸.

El NNIS va elaborar un llistat de factors amb influència sobre la consecució de la ILQ, on cada ítem porta implícit un cert grau d'evidència epidemiològica, clínica i experimental. El llistat forma part de les guies clíniques de la CDC en matèria d'infecció nosocomial (Mangram 1999)⁹.

En el nostre medi, s'ha dut a terme un esforç similar al de la CDC per recollir i seguir la infecció nosocomial, representat per l'estudi EPINE, un anàlisi transversal pluriannual multicèntric amb entre 100 i 200 centres participants arreu d'Espanya, iniciat el 1990. Segons aquest estudi la infecció nosocomial se situa en el període 1990-2007 entre el 8,5% i el 7%.

Taula 1: Recull de factors predisponents a la ILQ:

Factors relacionats amb el pacient
<ul style="list-style-type: none"> • Edat avançada • Tabaquisme • Obesitat • Infecció coexistent a distància del lloc quirúrgic • Còlonització microbiana de pell o membranes mucoses • Immunodepressió sistèmica • Estada hospitalària perllongada • Hipotèrmia • Saturació arterial d'oxígen disminuïda
Factors relacionats amb la operació
<ul style="list-style-type: none"> • Mala antisèpsia cutània • Rasurat preoperatori • Transfusió perioperatòria • Durada de la intervenció superior a 180 minuts • Profilaxi antimicrobiana • Ventilació de quiròfan • Inadequada esterilització de l'instrumental quirúrgic • Presència de material estrany al lloc quirúrgic • Tècnica quirúrgica <ul style="list-style-type: none"> ○ Manca d'hemostàsia ○ Traumatització del teixit ○ Tècnica de tancament cutani
Factors relacionats amb el personal hospitalari
<ul style="list-style-type: none"> • Infecció o còlonització bacteriana del personal sanitari • Inadequat rentat quirúrgic o de durada insuficient • Camps quirúrgics i vestiments impermeables • Ús reglamentari de guants, bates i gorres

F.2.b La infecció quirúrgica a la cirurgia colo-rectal

La cirurgia colo-rectal representa el paradigma de model d'infecció quirúrgica per diversos motius. Es tracta d'una cirurgia major que afecta al compartiment inframesocòlic principalment, encara que pot afectar ambdós en funció del tipus de cirurgia portat a terme. Al tenir l'òrgan diana (còlon i recte) allotjats dintre de la cavitat intraabdominal, és una cirurgia que interessa tots els espais quirúrgics relacionats amb la infecció de ferida (espai superficial subcutani, profund fascio-aponeuròtic i òrgan-espai intraperitoneal). Per altra banda, la seva complexitat comporta (a part d'una intubació perllongada) la col·locació de sondatge i vies intravenoses, pel que es tracta d'un tipus de pacient especialment predisposat a patir infeccions "a distància" del lloc quirúrgic.

La llum del còlon i el recte es troben literalment tapissades de flora polimicrobiana aero-anaeròbia. La seva secció posarà en risc de contaminació tots els espais quirúrgic implicats a la cirurgia, el que també representarà un camp abonat per a les infeccions del lloc quirúrgic.

A diferència del que passa en altres tipus de cirurgia, on la possible font de contaminació del lloc quirúrgic conclou amb la sutura cutània, en el cas de la cirurgia colo-rectal pot produir-se una "segona contaminació", no evidenciable clínicament en el període inicial postoperatori, degut a la pèrdua d'estanqueïtat de l'anastomosi confeccionada i a un eventual vessament del contingut intestinal, que provocarà una infecció del "lloc quirúrgic" secundària i necessàriament profunda de l'espai peritoneal (Oller 2007)⁷.

El terme "lloc quirúrgic" (*Surgical Site*) va ser precisament un terme encunyat el 1992 per la *Surgical Wound Infection Task Force* per referir-se no només a les infeccions postoperatories, sinó també amb la intenció de diferenciar aquelles infeccions postoperatories profundes que són diferents de la infecció simple de ferida (Horan 1992)⁶.

Des d'aleshores, diversos grups multidisciplinars s'han especialitzat en la vigilància i el seguiment de la infecció quirúrgica a l'àmbit de la cirurgia colo-rectal. De tots els tipus de cirurgia, aquest camp és el que presenta unes taxes d'infecció postoperatoria més altes, al voltant del 20%. La impressió a la literatura és que la taxa real és superior a la reportada als programes de qualitat assistencial estatals (Wick 2008)¹⁰, el que la situa com un problema sanitari de primer ordre, tant en recerca com en qualitat assistencial.

F. 3. La infecció a distància del lloc quirúrgic (IDLQ)

Es defineix la infecció postoperatòria a distància del lloc quirúrgic (IDLQ) com aquella que es relaciona amb el postoperatori del malalt però sense estar relacionada amb el lloc quirúrgic propiament dit, definit segons criteris anatòmics compartimentals en un compartiment superficial, que comprèn el gruix dermoepidèrmic i el teixit cel·lular subcutani, un compartiment profund, que inclou els grups musculars i les fascies aponeuròtiques, i un compartiment d'òrgan-espai, que inclou la cavitat continent de vísceres, segons les deficions d'“infecció de lloc quirúrgic” (ILQ), de la CDC americana (*Centre for Disease Control*) (Horan 1992)⁶.

La distribució de la infecció postoperatòria a distància del lloc quirúrgic afecta més del 10% dels pacients postoperats. Encara que globalment la infecció del lloc quirúrgic (ILQ) agrupa aproximadament el 40%-70% de les infeccions, el fet de que un 60% d'aquestes es limitin a la ferida superficial dona més rellevància a la infecció a distància del lloc quirúrgic (IDLQ), podent arribar a agrupar per la seva banda un 60% de la morbiditat postoperatòria (Oller 1992, Serra-Aracil 2010)^{11, 12}.

F.3.a.1 Pneumònia i infecció postoperatòria del tracte respiratori inferior (ITRI)

Es defineix la pneumònia postoperatòria com aquell quadre clínic que inclou febre, tos productiva, leucocitosi i infiltrat alveolar a la radiologia del tòrax i que es presenta en un pacient postoperat, des de les 48h de l'ingrés fins als 10 dies de l'alta hospitalària. Els estadis de clínica respiratòria sense traducció per imatge són catalogats d'infecció del tracte respiratori inferior (ITRI).

Una ITRI es pot catalogar de lleu sempre que no associï criteris de severitat, com insuficiència respiratòria, progressió radiològica, fallida multiorgànica (2 o més sistemes orgànics), bacteries de risc de resistència, pacients amb comorbiditat o immunodeprimits.

La ITRI constitueix clàssicament la causa més freqüent de febre postoperatòria a distància del lloc quirúrgic, arribant a representar fins al 33% de totes les infeccions nosocomials, i comportant una mortalitat de fins el 40% en pacients postoperatoris. La seva morbiditat allarga l'estada hospitalària 15 dies a sala i 6 dies a UCI (Oller 1992, Schein 2002)^{11, 13}. L'estudi EPINE, en el seu anàlisi percentual sobre el total interannual respecte les altres infeccions nosocomials, incloent la infecció quirúrgica,

mostra en el període 1990-2005 un lleuger augment, del 15,4% al 21,7%, situant-la com a primera causa d'infecció nosocomial, just per sobre de la infecció de lloc quirúrgic.

La seva etiologia és sensiblement diferent de la pneumònia extrahospitalària, essent sobretot la broncoaspiració i la progressió d'una atelectàsia cap a un focus pneumònic les seves causes principals, veient un pic a la primera setmana del postoperatori per part de gèrmens del tipus pneumococ, estafilococs i hemòfils, i un altre pic a la segona-tercera setmana, per part de flora hospitalària: pseudomones, estafilococs auris productors de resistències a meticil·lina (MRSA) i bacils gramnegatius (BGN) entèrics. Aquests 2 tipus de bacteries es troben al pacient en funció del temps que faci que es troba ingressat, doncs a mida que passa el temps el pacient es va colonitzant per la nova flora hospitalària. De la flora endògena primària (menys de 5 dies d'ingrés) a la secundària exògena (més de 5 dies d'ingrés): Enterobactèries (*E. coli*, *Enterobacter spp*, *Citrobacter spp*, *Proteus spp*, *Klebsiella spp*, *Serratia spp*), cocs grampositius (*Staphylococcus aureus*, incloent MRSA, *S. pneumoniae*, *E. faecalis*), altres bacils gramnegatius (*H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp*, *Legionella spp*), i fongs (*Aspergillus spp*, *Candida spp*).

Els factors de risc identificats no comprenen tan sols l'hàbit tabàquic o enòlic previ i els antecedents de MPOC, sino també l'edat (>50 anys), el tipus de cirurgia (abdomen supramesocòlic i cirurgia toràcica, o d'urgències), la dependència funcional, la desnutrició (>10% de pèrdua de pes en 6 mesos), la intubació, antecedents d'accident vascular cerebral (AVC), el nivell de nitrogen ureic en sang, la transfusió (>4 concentrats), o la presa de glucocorticoides (Arozullah 2001)¹⁴.

Fisiopatològicament la flora microbiana colonitza l'arbre bronquioloalveolar procedent de microaspiracions afavorides pel manteniment de la sonda nasogàstrica, principalment, encara que també poden arribar-hi per vector aeri (aerosol, microgotes de Pflügge), inoculació directa per instrumentació de la via aèria, o hematògena a partir d'un focus a distància. En el pacient postoperat la cirurgia toràcica i abdominal (sobretot colo-rectal), l'anestèsia general, el decúbit supí i l'ili postoperatori, sobre tot si es tracta d'un pacient gran, fumador, o broncòpata amb atrapament aeri i sobrecarregat hidroelectrolíticament, afavoreixen l'aparició d'atelectàsies, sobretot basals, que actuen de factors determinants de la pneumònia.

La pneumònia pot complicar-se amb insuficiència respiratòria, sèpsia, shock septic, aturada cardíaca o respiratòria, amb un consegüent allargament de l'estada hospitalària: mentre que els pacients que no fan pneumònia fan una estada mitjana de 8,4 dies, amb 2,6 dies d'UCI i un 1,7% de

mortalitat, els que fan pneumònia s'estan 15.3 dies (6,2 a UCI) i tenen una mortalitat entorn el 20-46% (Smetana 2006)¹⁵.

El diagnòstic de la ITRI és eminentment clínic. Es fa en base a l'anamnesi (malestar, dolor pleurític, dispnea, tos productiva), l'exploració física (febre, estertors, matitat, esput purulent), a més de l'analítica i la radiografia de tòrax. El diagnòstic etiològic, però, és per criteri microbiològic a partir de les mostres d'esput, hemocultius i serologia. Les proves antigèniques inclouen serologia per legionela, pneumococ a partir de les mostres d'esput, hemocultius, serologia i antigenúria (pneumococ i legionela). El cultiu d'esput s'ha de validar pels criteris de Murray (<10 cèl·lules epitelials i >25 leucòcits). Les tècniques invasives d'obtenció de mostres (rentat broncoalveolar i fibrobroncoscòpia) es fan servir sobretot al marc de la UCI, on han demostrat millorar la morbimortalitat si s'efectuen a les primeres 72h de la sospita etiològica.

Aquells pacients amb factors de risc identificables cal que deixin l'hàbit tòxic 3 setmanes abans de la cirurgia i que se sotmetin a una prova funcional respiratòria (PFR). En base a la informació obtinguda amb la PFR es pot estratificar el risc segons la puntuació obtinguda a l'score de risc de Torrington (Torrington 1988)¹⁶.

1. Profilaxi del grup de pacients de baix risc (<7 punts): Maniobres d'inspiració profunda, posició semi-incorporada del llit 30-45°, tossir i expectorar freqüentment, inspiracions profundes, deambulació precoç a partir de les 24h, moure's del llit si la deambulació no és possible, rentats buccals amb clorhexidina, verificació periòdica de l'emplaçament de la SNG/ SOG, comprovar l'existència de peristaltisme i de retenció gàstrica periòdicament per evitar regurgitació.
2. Profilaxi del grup de pacients de pacients d'alt risc (>7 punts): Mateixes mesures que el grup de baix risc més inspiròmetre incentivador Tri-Flow 5min/30min o 10 cops per hora, aerosolteràpia (broncodilatadora/fluidificant) amb MESNA 3ml en 3ml SF/6h durant 10min, i fisioteràpia respiratòria a partir del dia següent de la operació: Clapping.

L'antibioteràpia etiològica es fa en base a l'antibiograma sobre cultiu d'esput o mostra endobronquial. La durada del tractament ha de ser individualitzada en base a la disminució de la febre, la leucocitosi, l'esput i la restitució de la funció pulmonar (no en base a la placa de tòrax); però en consens sol durar entre 7 i 14 dies.

Els antibiòtics d'elecció són: en pacients sense factors de risc i sense paràmetres de severitat: ceftriaxona; en pacients amb factors de risc (MPOC, pneumònia tardana nosocomial): piperacilina-tazobactam i levofloxacina; i en pacients amb paràmetres de severitat, amb o sense factors de risc l'ingrés a la unitat de cures intensives (UCI).

F.3.a.2 Infecció del tracte urinari (ITU) postoperatòria

S'estima que la infecció urinària ocupa el tercer lloc d'infecció nosocomial postoperatòria en importància en el nostre medi (11%), degut a l'elevat nombre de pacients portadors de sondatge que contrauen bacteriuria significativa persistent. L'estudi EPINE, en el seu anàlisi percentual sobre el total interannual respecte les altres infeccions nosocomials, incloent la infecció quirúrgica, mostra en el període 1990-2005 una lleugera disminució, del 27,7% al 20,8%.

El quadre clínic simptomàtic pot ser diferent segons la topografia de la infecció a l'arbre gènito-urinari, però amb una característica comuna: la bacteriuria significativa, definida per un recompte >105 ufc (unitats formadores de colònies) amb leucocitúria >10 leucòcits/ 400x camp (segons Kass, 1956). Val a dir que mentre la CDC considera la bacteriuria assintomàtica com infecció urinària, l'estudi EPINE no. La ITU pot ser assintomàtica, encara que un procés sèptic urinari tendirà a acompanyar-se de manifestacions més o menys focals, com ara malestar hipogàstric. La ITU de vies baixes es manifesta com síndrome miccional (polaquiúria, disúria, tenesme, incontinença) i generalment sense febre, mentre que la ITU de vies altes pot donar dolor lumbar, febre, i fins i tot clínica bacterièmica. Amb tot, l'únic criteri vàlid per al diagnòstic segueix essent la demostració per urinocultiu d'una bacteriuria significativa. Un cop confirmat el diagnòstic cal valorar l'impacte sistèmic per al malalt mitjançant l'hemograma (leucocitosi) i l'hemocultiu.

Bacteriològicament el gèrmens més freqüent és *Escherichia coli* (25%), encara que globalment superat pel gruix de BGN, com *Proteus spp*, *Klebsiella spp*, *Serratia spp*, i *Enterobacter spp*. Cal destacar la incidència als pacients postoperats de *Pseudomonas spp* (16%) i *Enterococcus faecalis* (29%), sense oblidar *Candida spp* als pacients politractats (14%) (Oller 1992, Arias-Díaz 2006)^{17, 18}.

La via d'infecció més freqüent és l'ascendent a través de la sonda urinària, encara que també pot tenir origen a distància per disseminació hematògena o linfàtica. La infecció ascendent pel sondatge es relaciona estretament amb la col·locació, manteniment i sistema de drenatge, que ha de ser tancat per evitar la contaminació ascendent de la via urinària.

La millor manera de prevenir les ITU és limitar l'ús de la sonda vesical en temps i indicació (estudis clínics estimen no indicades el 13% de les sondes, i una demora a la retirada en el 41%). L'altre aspecte capital per prevenir la ITU és col·locar la sonda en un medi estèril, una mesura que s'ha de seguir de la connexió a un sistema de drenatge tancat per evitar contaminacions que, del contrari, arribarien al 100% als 4 dies.

La conducta general en presència de bacteriuria significativa simptomàtica és la hidratació adequada (per a obtenir una diuresi diària de 1500ml/24h) i la retirada o canvi de sonda (si el sondatge és necessari). Totes les ITU bacterianes han d'ésser tractades independentment de que el pacient sigui portador o no de sondatge. En canvi, les colònitzacions urinàries no requereixen tractament, excepte pacients de risc (embaràs, immunodepressió), instrumentació de via urinària, o epidèmia hospitalària. El tractament antibiòtic s'hauria de reservar per casos de sepsis postoperatòria o a les excepcions abans esmentades. En absència de signes de gravetat o mal pronòstic s'hauria de poder diferir el tractament fins disposar dels urocultius, i per tant, el control de la infecció també es farà en base a l'urocultiu. Els antibiòtics escollits són, en pacient sondat sense criteris de gravetat: Ciprofloxacina; en pacient sondat amb criteris de gravetat: Piperacilina-tazobactam, en pacient no sondat sense criteris de gravetat: Ciprofloxacina vo, en pacient no sondat amb criteris de gravetat: Ceftriaxona iv.

F.3.a.3 Infecció per catèter (IC)

La infecció per catèter, malgrat ser la quarta causa d'infecció nosocomial en el nostre medi, és la causa més freqüent de bacterièmia primària a l'àmbit hospitalari (23-66%). La seva mortalitat no és menyspreable, podent arribar al 10% segons les sèries. La majoria de processos mòrbids relacionats amb el catèter, però, consisteixen a flebitis de tipus inflamatori sense substrat infeccions invasiu (95%), el que s'ha vingut a anomenar flebitis químiques o mecàniques (Monreal 1999)¹⁹. L'estudi EPINE, en el seu anàlisi percentual sobre el total interannual respecte les altres infeccions nosocomials, incloent la infecció quirúrgica, mostra en el període 1990-2005 un lleuger augment, del 10,6% al 15,9%.

Els patògens més freqüentment relacionats són els CGP, com per exemple estafilococs coagulasa negatius (*S. epidermidis*) (>50%), *S. aureus* (30%), enterococ (13%), i anaerobis com *Bacillus spp.* Els fongs juguen un paper molt important, destacant la *Candida spp* (9%). També participen el BGN (6%).

Podem distingir dos orígens de la infecció d'una via venosa. Les causes extraluminals, on la porta d'entrada del gèrmens és el punt d'inserció del catèter, pel que cobren molta importància totes les

manipulacions relacionades amb la inserció i el manteniment del catèter, i les causes intraluminals, on la contaminació es produeix a la llum del catèter, pel que depenen més de la manipulació de les connexions del catèter i la higiene dels preparats de nutrició parenteral. Els microorganismes s'adhereixen al material i progressen fins a contaminar el torrent sanguini mitjançant una interfase glucoproteica anomenada *biofilm*.

El diagnòstic és sobretot de sospita, doncs la clínica es manifesta en menys del 50% dels pacients, i quan es presenta, és indistingible d'altres bacterièmies, en forma de febre en agulles sense focus aparent. No obstant, la clínica pot tenir manifestació superficial en forma de cel·lulitis, característic de vies curtes, o manifestació profunda en forma de tromboflebitis sèptica, més característic de vies llargues. Donada la inespecificitat de la clínica el diagnòstic de certesa recau als criteris microbiològics, en dues vessants, per una banda la objectivació de la contaminació del catèter, i per l'altra la del torrent sanguini pròpiament dit. La demostració de la infecció del catèter reclama el cultiu de la punta per mètode semiquantitatiu de Maki (>15 ufc) i cultiu de la pell a la porta d'entrada o de la connexió. La demostració de la infecció al torrent sanguini, per la seva banda, implica hemocultius quantitativs dobles (mostra provinent del catèter i de vena no cateteritzada). Mentre que els mètodes quantitativs tenen una especificitat (E) del 75% i sensibilitat (S) del 93%, el mètode qualitatiu de valorar una diferència a la rapidesa de positivització del cultiu de més de dues hores de diferència entre un i un altre aporta una E 81% i S 93%.

Anàlogament a allò vist amb els sondatges urinaris, la millor manera de prevenir la infecció de la via venosa és restringir-ne la indicació, manipular els dispositius i les connexions en condicions estèrils i retirar-les en quant no siguin necessàries.

Quan es sospita una bacterièmia per catèter, el primer pas és valorar la retirada de la via. Encara que es tracti d'un catèter imprescindible, si existeix algun criteri de retirada, el catèter serà retirat i s'administrarà el tractament etiològic adient. Com a criteris de retirada es poden nombrar que sigui de fàcil supressió, que el pacient estigui immunodeprimit, o presenti febre o bacterièmia després de 48-72h de l'heparinització de la via, la presència d'embolisme pulmonar, o endocarditis, o tromboflebitis, o bé que el pacient sigui portador de vàlvula artificial o pròtesi, documentació d'infecció fúngica, xoc sèptic, i l'evidència de flogosi o supuració al punt d'entrada de la via. Com a criteris de conservació podem trobar la dificultat de supressió de la via, que els cultius de pell i connexió siguin negatius, l'absència de signes locals d'imflamació, l'absència d'endocarditis o embòlia pulmonar, i la millora a les 48h de la heparinització o bé documentació d'un xoc sèptic d'altre focus.

L'administració d'antibiòtics resulta innecessària en aquells casos de contaminació per estafilococ coagulasa negatiu en pacient sense criteris de risc (apirètic, sense pròtesi, immunocompetent), al que se li ha retirat el catèter. Per altra banda resulta obligada si s'ha optat per conservar el catèter, o el pacient té clínica sistèmica atribuïble al cateterisme amb cultiu positiu (*S. aureus*, *E. faecalis*, *Pseudomona spp*, *Candida spp*). Cal associar un ecocardiograma transesofàgic per avaluar la possible presència d'una endocarditis estafilocòcica. Els antibiòtics escollits són, en ambient de MRSA <5%: Cloxacil·lina ev; en ambient de MRSA >5%: Vancomicina. En cas de candida s'administra Fluconazol iv.

F. 4. La infecció del lloc quirúrgic (ILQ)

F.4.a Concepte d'infecció de lloc quirúrgic

La infecció de ferida és la complicació infecciosa intrahospitalària més important en números relatius i absoluts, comprnent un ventall de severitat que inclou la fatalitat. Actualment, degut a l'augment de l'esperança de vida, els pacients que es sotmeten a la cirurgia tenen cada vegada més comorbiditat. Els pacients que pateixen infeccions greus tenen un pronòstic pitjor i una morbiditat significativa.

La definició d'infecció de lloc quirúrgic (SSI: *Surgical Site Infection*) és relativament recent, doncs aquesta no es va sistematitzar fins els anys noranta. El problema de la infecció postoperatòria era abans dels anys setanta un aspecte que s'administrava a nivell local a cada hospital. Desde 1970 s'origina als Estats Units el grup de Vigilància de la Infecció Nosocomial (NNIS), en col·laboració amb el centre de control de malalties americà (CDC: *Center for Disease Control*), i que serà l'encarregat de recollir la incidència i prevalència de les infeccions postoperatòries, tractades com a infeccions nosocomials, i no com a infeccions a part (Horan 1986, NNIS 2004)^{3,20}. Donada la enorme heterogeneïtat a la que convidava la definició de complicació sèptica infecciosa postoperatòria, els estudis van començar a ser no comparables per manca de consens.

Una infermera anomenada Teresa C. Horan va liderar l'equip multidisciplinar dintre de la CDC americana que va ordenar els conceptes que envolten la infecció nosocomial postoperatòria, donant lloc a les definicions que van ajudar a sistematitzar el tractament de les dades relacionades amb aquestes infeccions, i que van permetre posteriorment l'estudi de la seva epidemiologia basada en l'evidència científica (Horan 1992)⁶. El mateix any neixia el grup americà de treball en infecció quirúrgica (*Surgical Wound Infection Task Force*) de la societat epidemiològica d'Amèrica (*The Society for Hospital Epidemiology of America*), amb la missió de centralitzar la vigilància epidemiològica de la ILQ, usant les definicions de consens de la CDC (SIS Consensus 1992)⁸. Aquest organisme va definir la infecció quirúrgica postoperatòria com la presència d'un drenatge purulent, o bé drenatge líquid a través de la ferida, o bé una col·lecció identificada per tècniques d'imatge o durant una reintervenció, o aquella diagnosticada pel cirurgià clínic, ocorreguda dintre dels 30 primers dies d'una intervenció (o bé un any després en cas de deixar implant protèsic), i la divideix en tres categories segons criteris anatòmics compartimentals, amb l'objectiu de consensuar-ne l'anàlisi i la

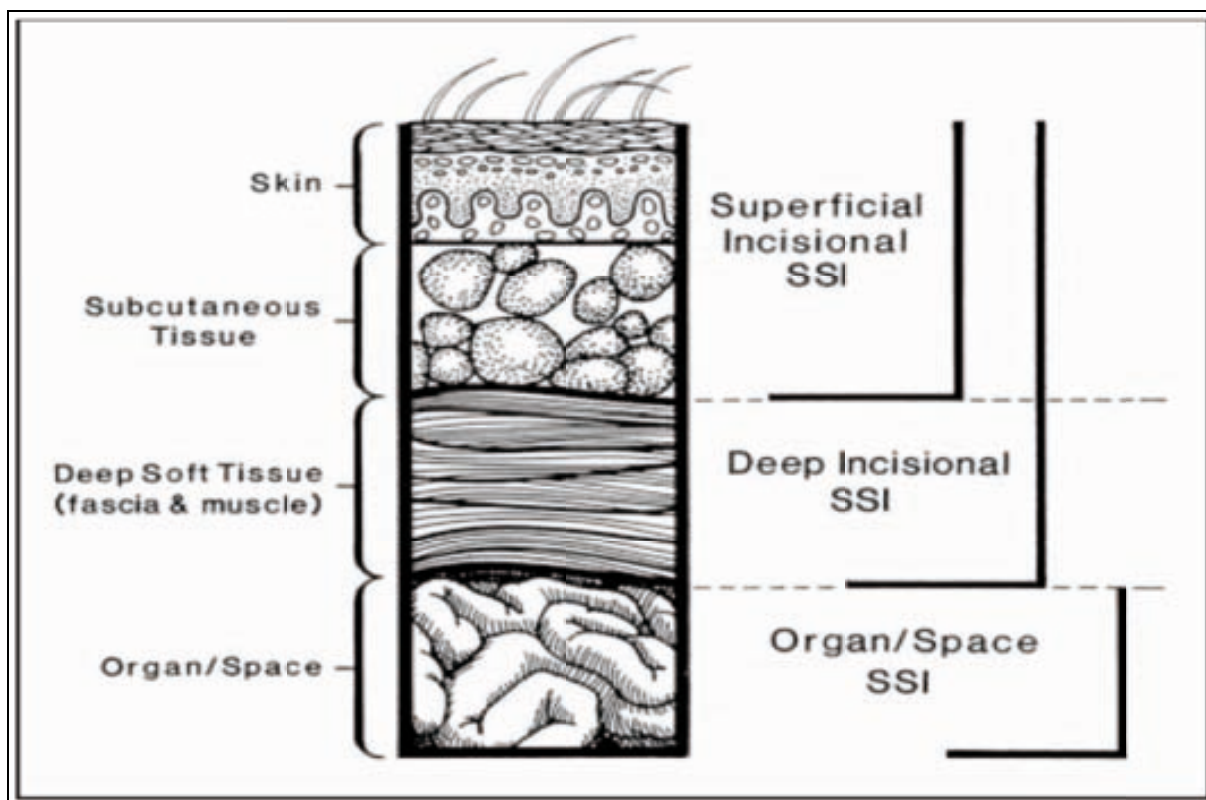
vigilància prospectiva (Horan 1992)⁶. La seva definició va ser àmpliament acceptada i presa com a referent per als futurs anàlisis en infecció quirúrgica.

F.4.b Classificació de la infecció de lloc quirúrgic

Les infeccions postoperatòries relacionades amb el lloc quirúrgic es van dividir en tres categories distintes en funció de la seva profunditat a l'hora d'afectar els teixits (Horan 1992)⁶:

1. ILQ superficial incisional (ILQ-S): comprèn el gruix dermoepidèrmic i el teixit cel·lular subcutani.
2. ILQ incisional profunda (ILQ-P): comprèn els grups musculars i les fàscies aponeuròtiques.
3. ILQ d'òrgan-espai (ILQ-OE): cavitat continent de vísceres, que en el cas de l'abdomen representa a la cavitat peritoneal.

Figura 1: Esquema definició dels estrats implicats a la infecció del lloc quirúrgic (Horan 1992)⁶.



La infecció que afecta el compartiment superficial i profund acostuma a ser lleu perquè rarament comporta mortalitat, tractant-se d'abscessos de ferida la major part dels cops, i provocant

majoritàriament alteracions estètiques, de retard de la cicatrització superficial o profunda, contribuint a l'aparició d'eventracions, amb increment de l'estada hospitalària (Oller 2007)⁷, encara que també pot complicar-se amb infeccions invasives, detallades a la taula 2. Per la seva banda, les infeccions que afecten els compartiments profund i d'òrgan-espai comporten una major morbimortalitat, obligant a efectuar maniobres diagnòstico-terapèutiques complexes (Oller 2007)⁷.

Tenint en compte aquests 3 compartiments es pot fer una classificació etiològica-pronòstica de les possibles infeccions invasives relacionades amb el lloc quirúrgic.

Taula 2: Classificació de les infeccions de parts toves relacionades amb la ferida quirúrgica ²¹.

COMPARTIMENT	TIPUS D' INFECCIÓ
Superficial	Precoç (<7dies): Cel·lulitis necrosant, gangrena gasosa. Tardana (>7dies): Gangrena sinèrgica de Meleney.
Profund	Fascitis necrosant, piomiositis, gangrena gasosa.
Òrgan-espai	Peritonitis postoperatòria

F.4.c Concepte de sèpsia postoperatòria

El terme “sèpsia” és un concepte mèdic conegut des de l'antiguetat; ja els grecs l'havien definida com un desequilibri dels fluïds interns (d'aquí el terme original “sepsis”, en contraposició al d'equilibri, o “pepsis”), i els antics egipcis també havien identificat el quadre, anomenant-lo “n-khad-u”, o “malaltia de l'intestí que enverina el cor a través de la sang”.

Malgrat ser un terme tant antic, la definició moderna de sèpsia no es sistematitzaria fins el 1991, a partir de la conferència de consens del Col·legi Americà de Cirurgia Toràcica i Medicina Intensiva, on es va establir que sèpsia era equivalent a aquella síndrome de resposta inflamatòria sistèmica (SIRS: *Systemic Inflammatory Response Syndrome*) que era produïda per infecció (Conference ACS 1992)²². El terme “SIRS” va permetre referir-se amb un concepte estandaritzat a aquell conjunt de manifestacions inflamatòries sindròmiques comunes que succeeixen en situació de “malaltia aguda” en resposta a gran varietat d'estímuls, i que es poden resumir per taquicàrdia, taquipnea, distèrmia i leucocitosi amb desviació esquerra (Marik 2002)²³.

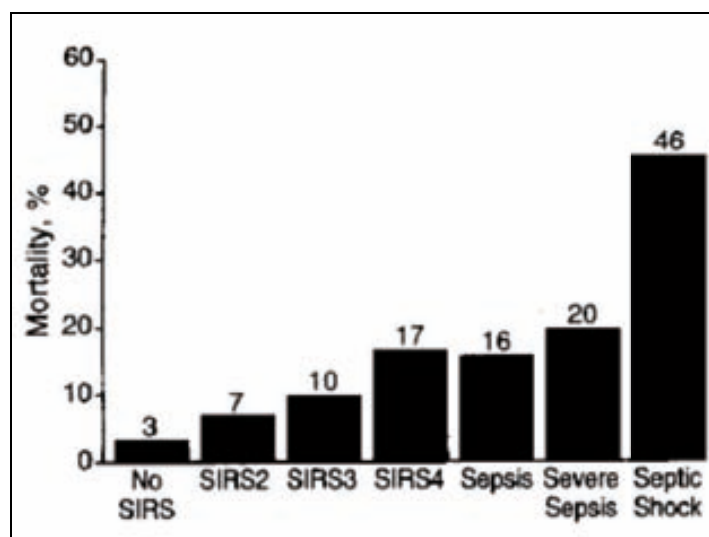
Es defineix la síndrome de resposta inflamatòria sistèmica, o SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*) com aquella síndrome sistèmica que implica el compliment de dos o més dels següents ítems:

- Temperatura axil·lar > 38°C o <36°C
- Freqüència cardíaca > 90 batecs/min
- Freqüència respiratòria > 20 o PaCO₂ <32 mmHg
- Recompte leucocitari > 12.000 o <4.000 leucòcits/ μ l

La sèpsia es definiria com aquella SIRS amb infecció documentada. Dintre de la sèpsia podríem diferenciar entre la sèpsia severa, quan aquesta s'acompanya de disfunció orgànica o hipoperfusió hística (demostrada per acidosis làctica, oligúria, o alteració de l'estat mental), i el xoc sèptic, quan aquesta s'acompanya de disfunció orgànica, amb hipotensió (demostrada per tensió arterial sistòlica <90 mmHg o >90 mmHg amb vasopressors).

Aquest tipus de classificació va permetre poc després establir una gradació de la gravetat de la sèpsia, definint que per si mateixa, la sèpsia ja comportava una mortalitat entorn del doble de la de la SIRS solament. Sobre una sèrie de 2.527 pacients d'una unitat de cures intensives, Rangel-Frausto i el seu equip van trobar una gradació en funció de l'associació de fallida orgànica a la sepsis instaurada, trobant una jerarquia que associava un increment exponencial de la mortalitat en presència de SIRS, detallat a la figura 2, entre sèpsia, sèpsia severa, i shock sèptic, amb unes mortalitats de 7%, 16%, 20%, i 46%, respectivament (Rangel-Frausto 1995)²⁴. Ja aleshores s'apuntava a la idea de desenvolupar eines que permetessin identificar i diferenciar la sèpsia severa i el shock sèptic, atesa la incapacitat per diferenciar la SIRS de causa infecciosa de la de causa estrictament inflamatòria (Pittet 1995)²⁵. Aquest fet cobraria aviat gran transcendència en el model de pacient recentment operat, en el que les manifestacions de la SIRS de causa sèptica es troben atenuades pel procés catabòlic postoperatori, fent que la identificació de la sèpsia en aquests malalts sigui perillosament difícil.

Figura 2: Mortalitat associada a l'increment de paràmetres SIRS, sèpsia i fallida orgànica (Rangel-Frausto 1995)²⁴.



Posteriorment a la validació de les definicions SIRS s'ha desenvolupat una definició model estratificada relacionada amb la gravetat, anomenada PIRO. El model PIRO és un sistema d'estratificació de risc per a la sèpsia greu. PIRO representa la predisposició (P), infecció (I), resposta (R) i disfunció orgànica (O), similar a la classificació TNM (tumor, els ganglis o metàstasi) de la classificació per l'estadificació de tumors malignes (Rubulotta 2009)²⁶. El sistema d'estadificació PIRO per a la sèpsia greu no només classifica els indicadors de pronòstic, sinó que també proporciona un sistema de puntuació per quantificar el resultat probable (a cada categoria se li assigna un número d'ordre, és a dir, P1, P2, R1, i successius, corresponent a una major predicció d'augment de la mortalitat). Aquest model, però, no s'ha aplicat encara a la sèpsia per complicació intraabdominal postoperatòria.

Globalment, la mortalitat associada a la sèpsia es troba entre el 30% i el 60% (Mulier 2003, Biffi 2005)^{27, 28}. La fallida multiorgànica que sobrevé a l'estat de xoc sèptic és la responsable de la mort secundària a la infecció, constituïnt la primera causa de mortalitat tardana a la UCI (Povoa 2002)²⁹.

F.4.d Epidemiologia, importància i distribució de la infecció postoperatòria

La infecció de lloc quirúrgic (ILQ) és una entitat d'alta prevalència i d'alta morbiditat. Segons el *2005 Healthcare Cost and Utilization Project National Inpatient Sample (HCUP NIS)* dels Estats Units d'Amèrica (USA), constitueix l'1% del total d'hospitalitzacions, el 2% de tots els procediments quirúrgics i fins el 20% de totes les infeccions hospitalàries. Representa un augment de l'estada hospitalària de +9,7 dies, amb un increment per cas de fins a 20.842 \$ (Lissovoy 2009)³⁰.

En el nostre medi, segons l'estudi EPINE, s'estima que aproximadament un 7% de totes les cirurgies abdominals presenten una infecció de ferida, encara que pot observar-se darrerament una tendència a la baixa de fins al 4,5% (Sancho 2000)³¹. Globalment, en el període 1990-2005 s'observa una estabilitat del seu percentatge respecte les altres infeccions nosocomials sobre el total interannual, d'entre el 22,7% i el 21,3%. Analitzant en canvi la prevalència parcial per compartiments sobre el percentatge total interannual de la ILQ es pot observar que aquesta estabilitat global ha estat a expenses d'una disminució de la ILQ superficial (del 3,7% al 2,2%), amb la ILQ profunda més aviat estable (del 2,5% al 2,0%), mentre que la ILQ d'òrgan-espai ha repuntat lleugerament (del 0,9% al 1,3%).

Un anàlisi prospectiu de 5 anys unicèntric navarrès sobre 6.218 pacients informa d'una taxa d'ILQ global del 8,25%, el que representaria el 73% de totes les infeccions nosocomials d'aquesta mostra, i situa la taxa d'infecció postoperatòria en cirurgia colo-rectal en el 16,1%. Agafant totes les cirurgies, la taxa d'ILQ superficial seria d'un 42,5%, la d'ILQ profunda del 9%, i la de la ILQ d'òrgan-espai del 48,5%. Segons aquest grup, l'estada mitjana dels pacients sense ILQ és aproximadament la meitat dels pacients que presentaven un infecció de ferida, tant superficial com profunda, i l'estada mitjana d'aquests és també la meitat que la dels pacients que presenten una ILQ-OE, essent aquesta relació estatísticament significativa en ambdós casos (Íñigo 2006)³².

Segons un estudi de la *Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía*, amb seguiment prospectiu sobre 14.455 pacients quirúrgics, la ILQ mostra una incidència acumulada (CI) del 3,5%, amb una densitat d'incidència (ID) de 0,28/100 pacients quirúrgics/ dia, similar a les dades publicades pel servei de vigilància anglès d'infecció quirúrgica, el *Surgical Site Infection Surveillance Service (SSISS)* (CI 3%). D'entre totes les especialitats incloses a l'anàlisi, la cirurgia colo-rectal presentava la incidència més alta (CI 10%; ID 0,57) (Llanos-Méndez 2010)³³.

En el nostre àmbit més proper, segons un estudi recent del grup de l'Hospital del Parc Taulí de Sabadell, la incidència de la ILQ en intervencions per càncer de còlon al nostre medi es troba per sota el 25% (un 12% de superficial, 2% profunda, i 8% òrgan-espai), mentre que per les de recte superaria el 25% (un 14% de superficial, 6% profunda, i 8% òrgan-espai) (Serra-Aracil 2011)³⁴, resultats equiparables als comunicats internacionalment (Berenguer 2010)³⁵.

L'informe 2011 del Programa de Vigilància de les Infeccions Nosocomials als Hospitals de Catalunya (Programa VINCat), del darrer any, informa d'una taxa d'incidència de la ILQ en cirurgia colo-rectal en 481/2396 pacients, el 20,1% (IC95% 18,3-21,9), amb una mediana interhospitalària del 20,6%, i més concretament en el nivell G1, que es correspondria amb el tercer nivell hospitalari, que és el nostre, en un 162/836, el 19,4% (IC95% 16,5-22,6), mentre que el G2 estaria en el 18,4% (IC95% 15,7-21,4), i el G3 en el 23,1% (19,6-27,0). Les dades per al càncer de recte se situarien en una taxa d'incidència de 234/1057 casos, el 22,1% (IC95% 19,4-25,1), mediana 20,0%, i per al nivell G1 una mediana del 24,4%, amb 96/400 casos, el que és un 24% (IC95% 19,4-29,3). Disponible a: <http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Minisite/VINCat/Documents/Informes/Informe%202011.pdf>.

Per la seva banda, pel que fa al càncer de còlon es calcula que la ILQ a les intervencions de còlon dret es troba entorn el 8%, a les de còlon esquerre entorn el 18%, i a les de recte també un 18%, presentant a l'anàlisi multivariant significativament més risc de ILQ a còlon esquerre i recte que a dret (OR 2,57) (Degrate 2011)³⁶.

Atesa la seva entitat particular, s'ha subratllat la necessitat d'un estudi individualitzat per identificar els factors de risc de les ILQ (Wick 2009)³⁷. La ILQ de ferida superficial i profunda en cirurgia colo-rectal comparteixen factors de risc mentre que podrien diferir pel que fa a la ILQ d'òrgan-espai (Tang 2001)³⁸.

F.4.e La peritonitis postoperatòria (PPO)

La peritonitis postoperatòria es defineix clàssicament com aquella inflamació difusa del peritoneu causada per agents infecciosos (i/o toxines) associades típicament amb les manifestacions clíniques de dolor abdominal, focalitat i defensa, i, posteriorment, alteració de la funció del tracte digestiu. Aquests signes i símptomes poden estar absents en determinats estats postoperatoris, com la ventilació artificial, acceptant que la clínica de símptomes i signes poden ser difícils d'interpretar en el postoperatori immediat, pel que és convenient que el diagnòstic de la peritonitis compti amb el suport d'un cultiu bacterià positiu de l'exsudat peritoneal (Peel 1991)³⁹.

La peritonitis postoperatoria és virtualment la complicació potencialment més greu dintre de les infeccions de lloc quirúrgic que es poden presentar en el postoperatori de la cirurgia de còlon. És la principal causa de mort en un postoperatori de cirurgia intraabdominal (Parc 2003)⁴⁰. Els pacients afectats solen duplicar l'estada hospitalària, sovint requerint l'ingrés a la unitat de cures intensives (UCI), arribant a representar més del 10% dels ingressos a aquesta unitat, i presenten una mortalitat que se situa sobre el 30% (entre el 15% i el 35%), encara que per alguns estudis supera el 50% i pot arribar fins al 80%, mortalitat que depèn en gran mesura de les complicacions derivades de la peritonitis, com són la insuficiència respiratòria, la fallida multiorgànica, la sèpsia persistent, i problemes derivats de la laparotomia (Pickleman 1999, Karanjia 1994, Pakkastie 1997, Vignali 1997, Rose 2004, Mulier 2003, Hutchins 2004, Parc 2003, Schneider 2004)^{28, 40-47}.

Com a causes predisponents de la PPO trobem principalment la malaltia inicial, causa de la intervenció del pacient, i la tècnica usada a la intervenció, que inclou l'anastomosi realitzada per restablir el trànsit intestinal (Parc 2003)⁴⁰. Encara que s'ha usat diverses escales per avaluar-ne la gravetat un cop instaurada, com l'escala APACHE II o l'escala de Mannheim, encara s'investiga en anàlisis multivariants a la recerca dels factors pre i perioperatoris que puguin conformar un sistema de puntuació fiable. Entre els predictors clínics més fiables de la PPO trobem l'estat preoperatori (estat nutricional i funció hepàtica), el control del focus sèptic i la resposta postoperatoria immediata (Sancho 2000)³¹.

Les causes finals de la PPO són, en un 60% dels casos, aproximadament, dehiscències anastomòtiques, en un 20% lesions iatrogèniques inadvertides del budell, i prop del 20% perforacions secundàries a processos inflamatoris o isquèmics, encara que fins a un 1% dels casos no s'evidencia un focus sèptic, observant tan sols líquid lliure purulent (Parc 2003, Mulier 2003)^{28, 40}. També s'han anomenat abscessos residuals o cossos estranys, incloent decúbits dels mateixos drenatges (Sancho 2000)³¹.

La PPO es troba produïda en la gran majoria dels casos, per infeccions polimicrobianes, on podem trobar gèrmens aerobis i anaerobis en més d'un 75%, essent *Escherichia coli* i *Bacteroides fragilis* els més representatius, encara que podem trobar també grampositius com l'enterococ o els estreptococs (Guirao 2006)⁴⁸.

F. 5. La dehiscència de sutura anastomòtica (DS)

La dehiscència anastomòtica, o de sutura intestinal, en anglès *anastomotic leak* (fuga anastomòtica), és la causa més important de sèpsia postoperatòria i per tant també, de la infecció de lloc quirúrgic d'òrgan-espai. És l'origen de la major part de la morbimortalitat secundària a la cirurgia colo-rectal. Consta també com a indicador de qualitat del tractament quirúrgic, acceptant-se la seva comparació directa entre centres (Bruce 2001)⁴⁹, malgrat tenir una definició fortament controvertida, com veurem tot seguit.

La seva clínica pot anar de la disrupció completa anastomòtica amb peritonitis associada i sèpsia, fins a la mínima fuga que pot quedar sense traducció clínica aparent (Hyman 2009)⁵⁰, i que pot arribar a constituir el major gruix de la patologia, estimant-se una traducció clínica tan sols del 2,9% al 15,3% (Chambers 2004)⁵¹. Alves, en una revisió de 655 pacients, informa de que els signes predominants d'una DS són (Alves 1999)⁵²:

- Febre al 2n dia PO.
- Ili adinàmic al 4t dia PO.
- Diarrea abans del 7è dia PO.
- Drenatges productius per sobre dels 400ml/24h al dia 3 PO.
- Insuficiència renal al dia 3 PO.
- Leucocitosi després del dia 7 PO.

Malgrat la variabilitat amb la que pot debutar clínicament la DS, es considera que el quadre clínic típic inclou febre, signes de peritonitis, fistula fecaloidea o purulenta per la ferida o pels drenatges, o abscess intraabdominal (Bruce 2001)⁵³, i més modernament leucocitosi, i augment dels reactants de fase aguda, com la PCR (den Dulk 2009)⁵⁴.

Atesa la seva diversitat etiològica, i tenint en compte que la incidència difereix en funció del centre i l'experiència de l'equip quirúrgic, es fa difícil estimar la incidència global de la PPO deguda a dehiscència anastomòtica en cirurgia de còlon, que segons la literatura pot oscil·lar del 1-3% al 23-39% (Oller 2007, Bellows 2009, Rahbari 2010)^{7, 55, 56}, essent superior a les reseccions baixes (Oller 2007)⁷, encara que s'accepta a la literatura un índex als centres d'excel·lència al voltant del 5-10% (Picleman 1999, Hyam 2009)^{50, 57}.

La gran majoria de les anastomosis baixes (íleum, còlon, recte) corresponen a les que impliquen a còlon o recte (90%), mentre que un 10% corresponen a anastomosis de prim. Les revisions fetes sobre el tema distingeixen una major incidència per a les anastomosis colo-rectals (0,5-30%) i les ileo-còliques, respecte les colo-còliques (Alves 2002)⁵⁸, i per últim les ileo-còliques i els reservoris ileo-anals (Telem 2010)⁵⁹, traduint una major incidència de la DS quan l'anastomosi es realitza extraperitonealment (Sancho 2000)³¹. Globalment s'accepta un augment progressiu d'incidència de DS com més baixa és l'anastomosi (<12cm, particularment <6-5cm del marge anal) (Komen 2011)⁶⁰. L'estudi més ample en anastomosis colo-rectals, prospectivament sobre 1.598 pacients amb 1.639 anastomosis, va trobar una DS mitja del 2,4%, amb un 1,5% per a les intraperitoneals i un 6,6% per a les extraperitoneals, és a dir, per sota de la reflexió peritoneal, que correspon al recte, pujant fins al 8% al subgrup de les anastomosis ultra-baixes colo-anals (Platell 2007)⁶¹.

El risc de mortalitat postoperatòria en presència de DS oscil·la entre un 6% i un 22% (Alves 2002)⁵⁸, encara que es parla de fins del 30% al 50% (Sancho 2000, Woeste 2010)^{31, 62}. La mortalitat es pot multiplicar per 10 en cas de presentar-se una DS, de 1,6% a 12%, calculat sobre 707 pacients amb una mortalitat global del 2,2%. També una incidència significativament més augmentada d'ILQ en situació de DS, propera a un augment del 20%, així com un augment de l'estada hospitalària de fins a 9 dies (Alves 2002)⁵⁸. Els afectats no només pateixen significant major morbi-mortalitat i estada hospitalària, amb la consegüent major despesa, sinó que també veuen reduïda la seva supervivència a llarg termini en termes oncològics un cop han superat la complicació (Woeste 2010)⁶².

No obstant, no tota DS comporta una PPO. Encara que es poden observar fugues anastomòtiques entre el 3% i el 23% dels pacients sotmesos a una resecció de còlon (Kracht 1991)⁶³, s'estima que aproximadament un terç (29%) de les DS desencadenen una PPO (Karanjia 1994)⁶⁴. Una possible explicació sobre les diferències d'incidència entre les diferents sèries podem tenir-la a les diferències entorn la seva definició (Woeste 2010)⁶², doncs la gran majoria es basen a la sospita clínica fonamentada en símptomes clínics, que cal confirmar posteriorment amb proves diagnòstiques o una evidència directa durant una exploració quirúrgica (Rahbari 2010)⁵⁶.

El problema de la manca de consens es va abordar inicialment amb les definicions NNIS per a les SSI (Horan 1992)⁶, enquadrant a la dehiscència dintre de la infecció d'òrgan-espai (OS-SSI). El problema amb aquesta classificació és que l'equipara a abscessos intraabdominals diagnosticats a banda de possibles dehiscències, així com a peritonitis secundàries independents de l'anastomosi. En un estudi d'un grup d'investigació de Frankfurt la DS es va definir com aquella peritonitis que estava

causada per la fístula anastomòtica, amb els signes clínics d'abdomen agut, sagnat rectal, o drenatge amb dèbit intestinal (Woeste 2010)⁶². Altres autors defineixen la dehiscència de sutura com aquell procés clínic postoperatori que cursa amb aparició de gas, pus o femta pel drenatge o bé dèbit fecal a través de la ferida, abscess pelvià, peritonitis o fistula recte-vaginal (Fouda 2011)⁶⁵, una classificació que no distingeix entre infecció d'òrgan-espai i dehiscència clínicament establerta. Els grups d'estudi de cirurgia laparoscòpica també n'han fet un tractament similar, amb casuística equiparable (Bruce 2001)⁵³. Molts autors apunten a la possibilitat de dos pics d'incidència diferents per a la DS, un de precoç, o *early leak*, abans d'una setmana, o tardà, o *late leak*, a partir d'una setmana, el que explicaria l'aparició de la dehiscència després d'un postoperatori satisfactori, o inclús després de l'alta (Wheeler 1999)⁶⁶.

Retrospectivament podem trobar més de 56 definicions diferents de DS, de les que 29 són formes de definició de la DS dintre de l'àmbit de la cirurgia colo-rectal. En un esforç d'homogeneitzar els estudis, el grup britànic d'estudi de la infecció quirúrgica, la UK SISG, va proposar una definició única per a la DS (Peel 1991)³⁹:

*“the leak of luminal contents
from a surgical join between two hollow viscera.
The luminal contents may emerge either through
the wound or at the drain site, or they may collect
near the anastomosis, causing fever, abscess,
septicaemia, metabolic disturbance and/or
multiple-organ failure. The escape of luminal
contents from the site of the anastomosis into
an adjacent localised area, detected by imaging,
in the absence of clinical symptoms and signs
should be recorded as a subclinical leak”.*

No obstant, la definició no es va imposar degut a que no incloïa referències al grau d'infecció local o sistèmic, i que es referia a la DS en qualsevol víscera buida, mentre que oferia una definició de peritonitis a banda. La majoria de definicions en cirurgia colo-rectal es basen en criteris clínics i radiològics (Bruce 2001)⁴⁹. Els termes clínics més citats i comuns a la definició, segons una revisió encarregada pel NHS el 2001, sobre 27 definicions de 52 estudis diferents de DS de tracte gastrointestinal inferior (Bruce 2001)⁵³, són:

1. Signes de peritonitis localitzada o focal (n=12).
2. Aparició de material fecaloide per la ferida i/o els drenatges (n=11).
3. Abscess intraabdominal (n=10).
4. Dèbit purulent pel drenatge intraabdominal, la ferida o l'anús (n=7).

5. Febre (n=6).

Un altra recent revisió realitzada pel grup d'estudi internacinal del càncer de recte (ISGRC, o *International Study Group of Rectal Cancer*) sobre 59 definicions de 1.995 referències del PubMed sobre ressecció anterior de recte inclouen a més dels termes citats (Rahbari 2010)⁵⁶:

1. Dolor abdominal.
2. Distensió abdominal.
3. Leucocitosi.
4. Increment dels valors de PCR.

La mateixa revisió proposa una definició més tècnica per a les DS posteriors a la ressecció anterior de recte, alhora que recomana incloure els casos d'abscess intraabdominal en proximitat de l'anastomosi, així com les fugues originades als reservoris de contenció ileal (Rahbari 2010)⁵⁶:

“Anastomotic leakage after anterior resection of the rectum should be defined as a communication between the intra- and extraluminal compartments owing to a defect of the integrity of the intestinal wall at the anastomosis between the còlon and rectum or the còlon and anus.”

El problema de la definició també comporta una gran variabilitat a l'hora de definir-ne el *timing* de presentació, la incidència i la mortalitat:

Taula 3: Incidència i mortalitat de la DS segons autors recents.

Autor	Any	Dia de presentació (rang)	Incidència	Mortalitat
Hyman ⁶⁷	2007	12,7 (1-38)	0,027	0,057
Buchs ⁶⁸	2008	-	0,038	0,129
Bellows ⁵⁵	2009	10 (4-28)	0,08	0,04
den Dulk ⁶⁹	2009	8	0,07	0,39
Telem ⁵⁹	2010	7,5 (6-12)	0,019	0,08
Ortega-Deballon ⁷⁰	2010	6 (4-12)	0,155	0,45
Thornton ⁷¹	2011	12 (3-56)	0,27-0,571	0,27

Així doncs, s'ha observat que mentre que el diagnòstic clínic de la PPO en cirurgia de còlon es fa aproximadament als 8 dies de la intervenció (interval entre 7 i 11 dies) (Pickleman 1999, Mulier 2003, Matthiessen 2008, Woeste 2010, Fouda 2011)^{28, 46, 62, 65, 72}, hi ha grups que situen un segon pic d'incidència més tard, cap als 16 dies, traduint el concepte de DS precoç i tardana (Hyman 2007)⁶⁷.

Pel que fa als criteris d'imatge la *French Association for Surgical Research*, en un estudi comparatiu entre anastomosis manuals i mecàniques la defineix com a fuga radiològica de contrast a través de l'anastomosi, o DS contingudes detectades per enema opac, com qualsevol irregularitat intraluminal. El problema de la definició es transmet així al seu diagnòstic, doncs molts treballs se centren a la seva predicció més que no pas a la seva detecció. El contrast baritat s'ha considerat durant molt de temps com el contrast òptim per a la detecció de la DS per criteris radiològics. No obstant el seu ús a nivell de pràctica mèdica habitual s'ha vist molt abandonat, a causa de la peritonitis química que causa sobre el peritoni si existeix extravasació, que se suma i potencia la bacteriana que s'ha iniciat ja (Bruce 2001)⁵³.

El dia mitjana de diagnòstic per imatge és l'11è dia postoperatori (interval entre 4,4 i 17,4 dies) (Power 2007)⁷³.

La DS no només ha tingut implicacions pel que fa a les complicacions sèptiques, també s'ha relacionat amb la recidiva loco-regional (Arenal 1999), però també amb la la recidiva sistèmica en càncer colo-rectal estadi II (Kato 2011)^{74, 75}. No obstant, El seu impacte s'ha tendit a minimitzar clàssicament als tractats de cirurgia degut a la relació amb la tècnica operatoria, fent que els autors clàssics ho concebin com a conseqüència directa d'un defecte d'execució tècnic, i fins i tot que alguns autors argumentin que “la dehiscència no és una infecció”, fent que els autors clàssics ho concebin com un esdeveniment incontrolable i per tant no prevenible per altres tècniques fora de la quirúrgica pròpiament dita. I en darrer terme la relació amb la manca de definició estandaritzada, sense una estricta referència a la seva naturalesa, que permet la interpretació arbitrària i obre un debat que culmina amb les definicions CDC d'infeccions d'òrgan-espai, on apareix inclosa dintre de les infeccions d'òrgan-espai.

F.5.a Etiologia de la dehiscència de sutura anastomòtica

A tenor de les múltiples condicions que conflueixen a la seva fisiopatologia, no és factible atribuir-ho a una sola causa, doncs podríem anomenar:

1. Causes relacionades amb la irrigació vascular dels segments anastomosats (ja sigui sistèmic per baixa despesa cardíaca, arteriosclerosi sistèmica o per defectes d'anusat).
2. Causes relacionades amb la tensió de la sutura (ja sigui per hipòxia com necrosi del marge anastomosat o per defectes d'anusat).
3. Causes relacionades amb l'estanqueitat de la sutura, incloent defectes tant tècnics com manuals.
4. Causes d'estenosi de la llum o obstrucció posterior al nivell de l'anastomosi.
5. Causes relacionades amb el nivell de contaminació del lloc quirúrgic.
6. Causes relacionades amb la col·locació i tipus dels drenatges.
7. Causes relacionades amb el tipus de preparació intestinal del pacient.
8. Causes relacionades amb defectes de cicatrització, tant locals com sistèmics.

Mentre els 5 primers grups de causes poden confluïr a l'apartat tècnic, els 2 darrers tenen un origen més incert. Així, cal buscar la seva causa en una confluència de factors que precipiten la infecció de l'anastomosi i consegüentment la seva fistulització. Per tant es tracta d'un problema amb condicionants sistèmics però que té un origen local (el microambient perianastomòtic). Un dels indicadors precoços de patologia a nivell del microambient perianastomòtic és el pH submucós mesurat per tonometria a les primeres 24 hores posteriors a la cirurgia. El grup del Dr. Lledó de l'Hospital Clínic Universitari de València ha correlacionat un pH <7,28 a nivell submucós de l'anastomosi amb un risc 22 vegades superior de patir una DS (Millan 2006)⁷⁶.

Una de les explicacions més plausibles per explicar la relació entre la disminució del pH i el desenvolupament d'una DS és un microambient d'hipòxia que precipiti un augment del metabolisme acidolàctic a nivell cel·lular a la línia de sutura, dificultant així les unions intercel·lulars, un fet atribuïble a una precària vascularització de la zona anastomòtica. En aquest sentit, també s'ha relacionat l'arteriosclerosi regional vascular amb la probabilitat de desenvolupar una DS, mitjançant l'*score* càlcic arterial d'aorta, artèries iliaques comunes, externes i internes, on s'observa una relació estadísticament significativa entre l'*score* càlcic arterial aorto-iliac i el risc de DS (Komen 2011)⁶⁰.

F.5.b Factors predisponents de la dehiscència anastomòtica

Les infeccions intraabdominals postoperatòries han estat objecte d'estudis per esbrinar-ne els factors de risc més destacats, el que ha facilitat la seva classificació (Oller 1990)⁷⁷. En els factors de risc que conflueixen a la consecució de la dehiscència anastomòtica podem distingir un primer grup

centrat en el pacient (factors sistèmics), un segon grup centrat en el factor tècnic (tècnica quirúrgica), i un tercer grup de factors específics (Kingham 2009)⁷⁸.

Com a factors dependents del pacient trobem l'índex ASA >3, l'edat >65 anys, l'estat de malnutrició (i hipoalbuminèmia), i la distància entre el marge de ressecció i el marge anal (Woeste 2010)⁶², a més del consum d'esteroids, la obesitat, el tabaquisme, la leucocitosi, la malaltia cardiovascular, el consum d'alcohol, la diverticulosi o la obesitat (Kingham 2009)⁷⁸; i entre els factors dependents de la tècnica podem citar el temps operatori (>2-3 hores), el requeriment de transfusió, i la contaminació de la cirurgia (Woeste 2010)⁶², a més de l'altura <5cm de l'anastomosi respecte el marge anal, la irrigació anastomòtica subòptima, la obstrucció intestinal, la transfusió perioperatòria, i la condició sèptica intraoperatòria (Kingham 2009)⁷⁸.

Segons el grup de l'*Hôpital Lariboisière*, de París, mitjançant un estudi uni i multivariant sobre una mostra de 707 pacients sotmesos a cirurgia colo-rectal, el risc passa del 12% al 30% en presència d'un factor de risc, a 38% amb dos factors, i a 50% amb tres factors de risc (Alves 2002)⁵⁸. No obstant és ben conegut que la DS pot presentar-se igualment en absència de factors de risc identificables (Fouda 2011)⁶⁵.

Avaluats independentment, podem distingir una sèrie de factors de risc centrats en el pacient, i uns altres centrats a la tècnica operatòria (Alves 2002)⁵⁸.

Factors de risc centrats en el pacient:

1. Irradiació local prèvia
2. ASA>2
3. Sèpsia intraoperatòria
4. Leucocitosi intraoperatòria
5. Durada de la intervenció >180min
6. Ressecció major de còlon (subtotal)

Factors de risc centrats a la tècnica operatòria:

1. Dificultat d'anastomosi
2. Anastomosi ileo-rectal
3. Pèrdua sanguínia intraoperatòria
4. Transfusió sanguínia

A l'apartat tècnic cal esmentar (Dayton 2005)⁷⁹:

1. Col·locació de cada punt o grapa sota visió directa.
2. Evitar la tracció mecànica durant la manipulació dels extrems.
3. Respectar l'aport vascular de cada extrem a anastomosar.
4. Movilització suficient dels extrems per evitar la distracció de la sutura.
5. Simetrització i homogeneització de cada punt o grapa.
6. Procurar la concordància de diàmetres entre les llums anastomòtiques.
7. Evitar la contaminació de la línia de sutura.

F.5.c Dehiscència precoç i tardana

La DS pot tenir una presentació precoç (abans de 5 dies, aquest inclòs), on els factors de risc relacionats amb la tècnica intraoperatoria tindrien un paper preponderant, o bé una presentació tardana (després de 5 dies, a partir del 6è), on serien els factors de risc del pacient o sistèmics els que agafarien més protagonisme. No obstant aquesta realitat tampoc no fa presència palesa a les definicions actuals.

La distribució d'aquests 2 tipus de presentació sembla tenir 2 pics d'incidència diferenciats. Mentre la DS precoç mostra un dia de diagnòstic mitjà d'entre 6-7 dies, la tardana mostra un dia de diagnòstic mitjà d'entre 12-16 dies (Hyman 2007, Kingham 2009, Telem 2010)^{59, 67, 78}. El diagnòstic de DS en un 12% dels casos cau fora del període postoperatori immediat convencional, és a dir, més enllà dels primers 30 dies postoperatoris (Hyman 2007)⁶⁷.

Un subgrup de pacients presenten un curs insidiós de la dehiscència anastomòtica, fins i tot amb troballes tomogràfiques poc conclouents, essent donats d'alta i reingressant posteriorment, en els quals el diagnòstic es retarda encara més, fins als 45 dies del postoperatori (Fouda 2011)⁶⁵, podent arribar al 42% dels casos d'infecció d'òrgan-espai postoperatoria (Hyman 2007)⁶⁷, o inclús el 61% en sèries pretèrites (Weigelt 1992)⁸⁰. En el nostre medi s'ha comunicat una taxa de diagnòstic de ILQ posterior al alta hospitalària del 15,8%, encara que incloent tots els tipus de cirurgia (Íñigo 2006)³².

Un anàlisi comparativa en pacients intervinguts de cirurgia de recte mostra un important nombre de DS diagnosticades tardanament, responsables del reingrés del malalt o de l'allargament de la seva estada hospitalària. En termes clínics, les dues poblacions només difereixen en l'índex d'administració d'antibioteràpia al 5è dia postoperatori (Matthiessen 2010)⁸¹.

Cal tenir en compte que actualment hi ha tendència cap a un curs postoperatori de tipus *Fast Track*, que inclou anestèsia regional o epidural, tècniques mínimament invasives, optimització del control analgèsic, amb una rehabilitació agressiva del malalt, així com la retirada precoç de les vies i les sondes del pacient, i una nutrició i movilització precoces (Wilmore 2001)⁸², el que pot condicionar una alta precoç, normalment el 5è dia postoperatori, que deixi descoberta la possibilitat de patir una DS fora del període d'hospitalització, pel que es recomana una educació específica per a que el pacient sàpiga identificar els signes d'alerta dintre dels primers 40 dies del postoperatori (Kingham 2009)⁷⁸.

El reingrés per DS es calcula en un 26%-42% de les DS (Telem 2010, Hyman 2007)^{59, 67}. El perfil de pacient que torna per DS després de l'alta és un pacient significativament més jove, amb menor ASA i amb predominància de diagnòstic de carcinoma colo-rectal, més que malaltia inflamatòria intestinal, i sense traduir-se en un major requeriment de cures intensives o estada hospitalària. Els pacients diagnosticats després de l'alta presenten també un dia de diagnòstic significativament molt més tardà respecte dels pacients que es diagnostiquen dintre del mateix ingrés, 6 versus 12 dies (Telem 2010)⁵⁹. Agrupats per tractaments, els pacients tractats de forma conservadora amb drenatge percutani, presenten un dia de diagnòstic significativament més tardà: 15,2 dies (rang 2-35), respecte els pacients intervinguts, amb 9,6 dies (rang 1-38) (Hyman 2007)⁶⁷.

F.5.d Estratificació de la gravetat clínica

Malgrat la gran col·lecció de definicions existents de DS, la majoria d'autors no fan referència a la gravetat d'aquesta patologia, que, com s'ha dit anteriorment, pot variar d'un procés subclínic autolimitat fins a un procés sèptic potencialment mortal, que requereix d'una reintervenció urgent. Hi ha estudis que inclouen a la definició la condició de reintervenció per aquesta causa, mentre que d'altres la ometen. La clínica o la simptomatologia es veuen citades de forma molt inconstant.

El grup internacional d'estudi de càncer rectal, el ISGRC, a la seva revisió sobre el tema defineix la DS major o severa com aquella que requereix reintervenció precoç, mentre que la DS menor o lleu la defineix com un procés subclínic o de presència només radiològica (Bruce 2001)⁴⁹. La DS major o greu també es defineix com aquell procés de serioses conseqüències pel pacient, incloent peritonitis i sèpsia, sovint amb requeriment de reintervenció (Chambers 2004)⁵¹.

El consens del grup sobre la DS en ressecció anterior de recte basa al seu impacte sobre el maneig clínic, establint tres graus ben diferenciats (Rahbari 2010)⁵⁶:

- Grau A: Fuga sense repercussió clínica o “radiològica”. Pot comportar un retard en el tancament de l’estoma de derivació.
- Grau B: Fuga que implica una intervenció terapèutica activa com antibioteràpia o un drenatge percutani però sense implicar una revisió quirúrgica de l’anastomosi. Pot consistir en un abscess perianastomòtic. Comporta normalment elevació dels leucòcits i de la PCR.
- Grau C: Fuga que requereix d’una revisió quirúrgica per redreçar el curs clínic del pacient, com un procediment d’Hartmann o una ileostomia de protecció. Comporta normalment signes de peritonitis i elevació dels leucòcits i de la PCR.

F. 6. Fisiopatologia de la infecció intraabdominal postoperatòria

La infecció intraabdominal postoperatòria (IIAPO), o complicació sèptica intraabdominal postoperatòria, es tracta en aquest treball com a una infecció de lloc quirúrgic d'òrgan-espai, incloent la DS, segons les definicions de la CDC abans esmentades. Com a tal, compleix la premissa de la interacció dels tres factors fonamentals que intervenen a tota infecció de ferida, com són el nivell de contaminació bacteriana del lloc quirúrgic, la resistència immunitària de l'hoste i l'estat de la ferida posterior a la cirurgia, resultat de la tècnica quirúrgica (Sancho 2000)³¹.

El pes que tenen aquests 3 factors a l'aparició de la ILQ sembla ser de menor a major importància la classificació ASA (OR 2,20), el nivell de contaminació del lloc quirúrgic (OR 2,60), i la durada de la IQ, amb una OR 3,43 (Íñigo 2006)³².

En referència a l'origen de la contaminació, parlant de la cirurgia colo-rectal és fàcil interpretar que la font de la contaminació serà principalment la llum intestinal, que serà transeccionada i exposada durant la cirurgia, més que contagis de contacte per una inadequada asèpsia o obviament les partícules de pols flotants del quiròfan. Aquesta contaminació pot donar-se principalment al postoperatori, provinents de microfugues anastomòtiques, dehiscències anastomòtiques, o bé de col·leccions no ben drenades i que hagin quedat contaminades en el període perioperatori. La tècnica quirúrgica de l'anastomosi, ja sigui manual o mecànica, no ha mostrat diferències estadísticament significatives pel que fa a les complicacions postoperatòries a les grans sèries.

F.6.a.1 Bases anatòmiques

La cavitat peritoneal es disposa en compartiments, principalment un de supramesocòlic, per sobre de l'arrel del mesocòlon transvers, i un altre d'inframesocòlic, per sota, el que proporciona un mecanisme de contenció dels òrgans i permet la localització dels processos inflamatoris intraabdominals. Vist en detall podem diferenciar els recessos peritoneals inframesocòlics: parietocòlics, fossa hepatorenal de Morrison i fons de sac de Douglas; i els recessos supramesocòlics: els espais subfrènics. Aquesta cavitat conté una fina capa de líquid que separa el peritoni visceral del parietal. Pot contenir fàcilment uns 3 litres; un increment d'1 mm del perímetre abdominal peritoneal suposa un segrest addicional de 1,8 litres de fluid peritoneal, aproximadament.

Els estudis realitzats mitjançant la injecció intraperitoneal de contrast mostren que el líquid peritoneal neix de la part baixa de l'abdomen, des d'on flueix primer cap a la pelvis i posteriorment cap als espais subfrènics. Per la seva banda, el líquid del quadrant superior dret flueix cap a l'espai subfrènic dret. Aquest flux depèn en part de la pressió negativa infradiafragmàtica generat a cada cicle respiratori.

En els estats de peritonitis, la circulació del líquid intraabdominal es veu alterada pels dipòsits de fibrina, les adherències intraabdominals i l'ili adinàmic o paralític, de manera que els espais on s'observen més freqüentment els abscessos intraabdominals són els espais subfrènics i entre nanses intestinals (Solomkin 1999)⁸³.

F.6.a.2 Bases microbiològiques de la infecció intraabdominal

En situació d'infecció intraabdominal (IIA), la flora microbiològica proliferarà en funció de l'origen de la IIA, ja sigui comunitària o nosocomial, depenent del focus abdominal on s'ha iniciat la infecció i del tipus i duració dels antibiòtics administrats prèviament. Aquest darrer factor resulta crític en el cas de les peritonitis postoperatòries i terciàries.

La flora normal o "estable" del tub digestiu experimenta canvis genotípics de resistència antibiòtica per transferència ràpidament. Un exemple seria *E coli*, de la que es succeeixen les diferents soques. Això fa que, en situació d'infecció, la bactèria responsable resulti seleccionada, de manera que pot no trobar-se en el focus primari. Els principals microorganismes implicats a la IIA estaran en funció de si la infecció és d'origen comunitari o nosocomial, i de la víscera causant de la infecció (Guirao-Garriga 2006)⁴⁸.

Taula 4: Flora normal del tub digestiu (Guirao 2006)⁴⁸.

Orofaringe	Abundants estreptococs i fusobactèries, i absència de <i>Bacteroides fragilis</i> .	Estreptococs del grup A, “bacteroides pigmentats” com <i>Prevotella spp</i> i <i>Porphyromonas spp</i> , estreptococs viridans i microaeròfils.
Estómac	El pH àcid només permet la presència de bacteries especialitzades, però en casos d'aclorhidria pot existir una flora considerable, incloent <i>Candida spp</i> , involucrat a les peritonitis secundàries a la perforació ulcerosa.	<i>Helicobacter pylori</i>
Budell	La densitat de la flora augmenta progressivament en direcció al recte. Destaquen bacils grampositius no esporulats (bifidobactèries, lactobacils, eubactèries i actinomyces) i esporulats (<i>Clostridium spp</i>). Entre les espècies anaeròbies destaca <i>Bacteroides fragilis</i> que ha adquirit resistència a betalactàmics i lincosamides.	- Espècies residents: Enterobactèries com <i>E coli</i> i <i>Proteus mirabilis</i> , l'enterococ, els estreptococs anaerobis (<i>Peptostreptococcus spp</i>) i bacils gramnegatius anaerobis estrictes (<i>Bacteriodes spp</i> i <i>Prevotella spp</i>). - Espècies oportunistes: Aerobis estrictes, com <i>Pseudomonas spp</i> , <i>Acinetobacter spp</i> , <i>Burkholderia spp</i> , <i>Stenotrophomonas spp</i> i fongs com <i>Candida spp</i> .

A la IIA d'origen comunitari predominen els bacils gram-negatius, (principalment *E. coli*), i anaerobis (sobretot *B. fragilis*). En canvi, a les peritonitis postoperatòries, predominen gèrmens oportunistes com ara *Enterococcus spp*, *Enterobacter spp* i *Candida spp*. Per la seva banda, *Pseudomonas spp* i enterobactèries productores de betalactamases poden participar a les IIA nosocomials i comunitàries, indistintament.

Els pacients amb peritonitis postoperatòria (PPO), paradigma de la IIA nosocomial, normalment ja han rebut cobertura prèvia a la reintervenció, presentant cultius positius per a microorganismes amb patró de resistències molt elevat, com *E. coli* i *Klebsiella spp*, resistents als β -lactàmics (vol dir, productors de β -lactamases), MRSA, *Acinetobacter spp*, *E. faecium* i *Candida spp*, entre d'altres (Guirao 2009)⁸⁴.

L'estudi EPINE, en el període 1990-2005, mostra els resultats agregats en distribució percentual dels patògens més freqüents associats a les infeccions nosocomials, incloent la ILQ: *E. coli* (16,6%), *P. aeruginosa* (10,5%), *S. aureus* (9,7%), estafilococ coagulasa negatiu (9,6%), enterococ (5,8%), *C. albicans* (4,1%), *Proteus mirabilis* (3,3%), *Klebsiella pneumoniae* (3,3%), *Enterobacter spp* (1,9%) i 36.1% la resta.

Segons l'estudi d'Íñigo et al, de l'Hospital de Navarra, l'enterococ (28,7%) és el gèrmen aïllat amb més freqüència en els pacients afectes de ILQ, seguit d'*E. coli* (25%), i després *Candida spp* (14,6%), i amb menor freqüència, i amb percentatges similars entre ells (7,8-9,4%) *Enterobacter spp*, *Pseudomonas spp*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella spp*, i *Streptococcus spp*, tenint la resta una prevalença menor.

En un 15-20% dels casos d'IIA greu de la comunitat s'observa fracàs terapèutic relacionat amb el tractament antibiòtic, amb reinfecció del lloc quirúrgic. D'aquests, aproximadament el 25% presenten bacteries resistents al tractament empíric, sobretot *E. coli*, *P. aeruginosa* y *C. albicans*. En els casos de sobreinfecció els gèrmens més freqüentment involucrats són *E. coli*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa* y *B. fragilis* (Alonso-Gonçalves 2006)⁸⁵.

En el cas de la peritonitis postoperatòria, que representa el paradigma de la IIA nosocomial, els cultius mostren una flora amb un patró de resistència antibiòtica important. Els focus biliar i colònic són els que presenten el risc de fracàs terapèutic més elevat, doncs presenten una alta prevalència d'enterobactèries resistents. El tractament antibiòtic empíric ha de cobrir sobretot a *E. coli* i *B. fragilis*, principals patògens en qualsevol IIA. No obstant, cal tenir present l'espectre de resistència del patògens hospitalaris. En el nostre àmbit, el consum d'antibiòtics extrahospitalaris i les infeccions mixtes a la IIA, les quals representen importants inòculs bacterians, han afavorit l'increment de resistències bacterianes, apareixent patògens resistents que s'acompanyen d'índexs de fracassos terapèutics del voltant del 25% (Krobot 2004)⁸⁶.

F.6.a.3 Història natural de la infecció intraabdominal

La cavitat peritoneal és una cavitat virtual, i en condicions normals romà estèril. Una contaminació pot desencadenar ràpidament una infecció que quedarà tancada i que ben aviat involucrarà a la serosa peritoneal visceral i parietal que l'envolta. L'epipló major, si existeix, constituït per dues fulles de peritoni visceral contenint teixit adipós, pren un paper fonamental en aquests estats, originant una localització del focus sèptic (anomenat mecanisme local de tabicació), tot conformant un plastró al voltant del focus sèptic amb l'ajuda del peritoni parietal i el visceral de les anses intestinals del voltant.

En aquells casos en que la tabicació no ha estat efectiva o fracassa, com el cas en el que el focus sèptic implica un vessament de líquid intestinal a la cavitat abdominal (fallida anastomòtica precoç, abans del 5è dia, o complet), o quan el pacient està immunocompromès, la contaminació abarca tota la cavitat, establint-se una serositis generalitzada o PPO difusa.

En altres ocasions la DS és menor o bé més tardana (a partir del 5è dia postoperatori), quan la sutura ja ha cicatritzat, o bé es dona en una regió intraperitoneal ben compartimentada (fons de sac de Douglas, o limitada per serosa parietal i visceral o diafragmàtica). En aquest cas tendirà més a formar un abscess. En els casos en que l'anastomosi es trobi localitzada molt a prop de la laparotomia es pot donar una fistulització enterocutània (Sitges-Serra 2000)⁸⁷.

El vessament intestinal intraperitoneal tendirà a mostrar-se en el dèbit dels drenatges o també peridrenatge, encara que es calcula que aquest fet només es presenta en el 30% dels casos en què el pacient pateix una DS (Petrowsky 2004)⁸⁸.

La IIAPO, per tant, pot presentar-se en forma localitzada o difusa. La forma localitzada pot prendre la forma de l'anomenat plastró intraabdominal, o bé un abscess, mentre que la difusa tendirà a originar una peritonitis difusa. Altres vegades la fuga quedarà vehiculitzada a través d'un drenatge o la mateixa laparotomia, constituint una fistula enterocutània.

F. 7. El diagnòstic de la peritonitis postoperatòria

F.7.a Eines diagnòstiques de la complicació sèptica intraabdominal postoperatòria

F.7.a.1 Marcadors clínics

Els marcadors clínics són la eina de seguiment postoperatori principal. El diagnòstic de la infecció intraabdominal (IIA) postoperatòria ha estat clàssicament basat en els signes clínics. Als pacients que es presenten amb signes clínics de sèpsia i peritonitis no sol ser necessari un estudi d'imatge (Hyman 2009)⁵⁰. No obstant, com s'ha exposat anteriorment, la identificació dels signes d'alarma en el context del postoperatori es veu dificultat perquè molts d'aquests, com la febre o la leucocitosi, ja formen part de la resposta normal a un postoperatori, enmascarant així la manifestació clínica de la complicació sèptica intraabdominal, amb el que s'imposa la realització d'alguna prova complementària.

El progrés tecnològic del darrer mig segle ha permès intervenir a pacients cada cop més pluripatològics. Aquest desenvolupament ha anat també lligat al desenvolupament de les unitats de malalts crítics. En el cas dels malalts intubats, fins i tot la pròpia anamnesi es troba impossibilitada. En altres casos, el dolor abdominal queda enmascarat pel dolor de la incisió i la intervenció, així com l'ili postoperatori, que en alguns casos pot ser perllongat, sense que això impliqui un signe d'alarma específic. En aquest context s'ha donat tradicionalment importància a d'altres signes més específics, però per altra banda molt poc sensibles, com la hipersensibilitat o el dolor de rebot, i l'efecte massa a la palpació (Barreras-Ortega 2004)⁸⁹. Altres autors subratllen el fet de que els events respiratoris i neurològics en aquest context precedeixen la simptomatologia sistèmica de la DS, per davant dels signes clàssics, senyalant específicament a l'ili postoperatori al 6è dia PO com el més sensible (Bellows 2009)⁵⁵.

El 1991 el grup d'estudi en infecció quirúrgica (SISG, *Surgical Infection Study Group*) va fer la primera descripció sistematitzada de la DS, incloent febre, leucocitosi, i elevació de la PCR (Peel 1991)³⁹. Amb la leucoïtosi es va incloure a la SIRS com a signe corresponent a una DS. I amb la SIRS tot un seguit de signes que es podien associar amb la sèpsia severa, tals com alteració mental, oligúria, elevació de la creatinina, i ili (Levy 2003)⁹⁰.

Els intents de desenvolupar una escala analògica visual, per a l'ús del cirurgià en el moment de la cirurgia, per poder predir la DS, han topat amb una baixa correlació en el curs postoperatori, remarcant la incapacitat del cirurgià de valorar el pronòstic de l'anastomosi quan encara la té davant, i que porta a considerar en major mesura el seguiment detallat del postoperatori alhora que deixa la porta oberta a la recerca d'una escala més específica (Karliczek 2009)⁹¹.

Així s'han identificat tradicionalment com a signes clínics d'alarma:

1. Febre persistent
2. Taquicàrdia
3. Ili paralític perllongat
4. Icterícia
5. Hipotensió arterial mantinguda
6. Alteració neurosensorial

Altres han afegit també com a signes de mala evolució (Alves et al 1999)⁵²:

7. Febre >38°C el 2on dia postoperatori
8. Ili paralític més enllà del 4t dia postoperatori
9. Diarrea abans del dia 7 postoperatori
10. Drenatge > 400ml/24h del dia 0 al 3 postoperatori
11. Insuficiència renal el 3er dia postoperatori
12. Leucocitosi mantinguda més enllà del dia 7 postoperatori
13. Edat >65 anys
14. ASA >3
15. Transfusió perioperatòria

La distinció entre signes clínics d'alarma va portar els primers estudis usant scores de risc per identificar aquells pacients que estaven desenvolupant complicació postoperatoria, com el de Pusajó el 1993, usant un score de 8 ítems puntuables ⁹².

- Cirurgia d'urgència: 3 punts
- Fallida respiratòria: 2 punts
- Fallida renal: 2 punts
- Ili paralític de més de 72 hores: 4 punts
- Dolor abdominal de més de 48 hores: 5 punts
- Infecció de ferida: 8 punts

- Alteracions de la consciència: 2 punts
- Síntomes que apareixen a partir del 4t dia postoperatori: 6 punts

El grup d'Alves més tard publicaria un score predictiu de mortalitat en pacients sotmesos a cirurgia colo-rectal basat en tan sols 4 ítems, amb una predicció de mortalitat del 50% a partir de 3 ítems (Alves 2007)⁹³:

1. Edat >70 anys
2. Pèrdua de pes >10%
3. Comorbiditat neurològica
4. Cirurgia d'urgències

Altres iniciatives inclouen anàlisis multivariants que valoraven fins a 21 factors ordenats en una escala visual de 10 punts (VAS, *Visual Analogic Score*). No obstant aquesta aproximació demostrava tenir poc valor predictiu positiu, pel que no existia consens entre els clínics sobre quines variables eren les realment importants en el procés de presa de decisió de relaparotomia (van Ruler 2008)⁹⁴. No obstant, les variables més predictives van ser:

- Contaminació abdominal difusa
- Focus sèptic intraabdominal situat al tracte intestinal alt, incloent budell prim
- Leucocitosi (>20.000L/ μ l)
- Leucopènia (<30.000L/ μ l)

El diagnòstic basat en paràmetres clínics deixava doncs molts falsos negatius, pel que van aparèixer mètodes clínics invasius, com el rentat peritoneal, cercant un valor diagnòstic de complicació intraabdominal i la valoració d'una relaparotomia. Els rentats peritoneals van estar inicialment preconitzats per al diagnòstic de la IIA, però ben aviat van aparèixer autors que ho contraindicaven en pacients operats. Els paràmetres identificats en punció-rentat peritoneal són la presència en aquest líquid de:

- Més de 10000 leucòcits/ μ l
- Proteïnes > 1g/dl
- Glucosa < 50 mg/ dl
- LDH superior a la sèrica
- Cultius positius (més freqüent polimicrobians)

En aquesta línia Spiegel i col·laboradors van descriure el 1984 un mètode per a la demostració de la presència de succinat i àcids volàtils per cromatografia de gas líquid en mostres de fluid intraabdominal, la qual constitueix un signe diagnòstic d'infecció intrabdominal per anaerobis fecals (Spiegel 1984)⁹⁵.

La monitorització de la pressió intraabdominal (PIA) ha esdevingut recentment un paràmetre clínic no invasiu molt útil en pacients crítics. Aquesta tècnica senzilla i poc costosa, a través d'un catèter vesical, ha facilitat el diagnòstic precoç de complicacions intraabdominals, tant en el pacient greu no operat com en el postoperat complicat. En el postoperatori la PIA pot augmentar fins a 12 mmHg, per sobre d'aquest valor es considera hiperpressió intrabdominal. Una PIA superior a 10mmHg determina caigudes de la despesa cardíaca per disminució del retorn venós, i èstasi venosa als membres inferiors que poden facilitar el tromboembolisme pulmonar; per sobre de 15 mmHg disminueix el flux a tota l'àrea esplàcnica produint oligúria; xifres superiors a 20 mmHg produeixen insuficiència respiratòria i l'anomenat síndrome compartimental intraabdominal (SCIA). El mesurament seriati de la PIA, en el pacient operat té una alta especificitat, però una baixa sensibilitat en quant a complicació sèptica intraabdominal, no essent un clar substitut dels criteris clínics, radiològics i analítics.

Els paràmetres clínics poden identificar amb bastanta certesa un focus sèptic intrabdominal, però no en tots els casos, doncs hi ha alguns pacients en que tots els estudis són negatius i encara es manté la sospita una infecció intraabdominal. És en aquests casos on s'aconsella encara portar a terme una laparotomia exploradora, atès el risc d'empitjorament potencial de seguir el focus indetectat (Barreras-Ortega 2004)⁸⁹. D'aquesta manera han aparegut ja articles que més que centrar-se en paràmetres clínics d'alerta, busquen aquelles manifestacions més precoces de la DS, com ara la taquipnea o la dispnea i l'alteració neurosensorial (Bellows 2009)⁵⁵.

F.7.a.2 Marcadors analítics i biomarcadors de sèpsia

Els marcadors analítics clàssics en una valoració postoperatòria són la hematimetria, amb un recompte de leucòcits, l'hemograma amb fòrmula leucocitària, la bioquímica amb funció renal, la funció de coagulació i el nivell de proteïnes, sobretot l'albumina.

El recompte de leucòcits és major en els pacients amb infecció activa que en els casos d'hipertèrmia que no depèn de la mateixa, però té molt poca utilitat predictiva, el 33% dels pacients sense infecció poden mostrar una leucocitosi superior a 12.000 cèl·lules/ μ l, en tant que menys del 50% de les persones infectades no en tenen.

Les proteïnes de fase aguda o reactants de fase aguda (RFA), per la seva banda, són mediadors relacionats amb la supervivència en casos no solament de sepsi, sinó també d'endotoxèmia, xoc i grans cremats (Kushner 1998, Hasselgren 2001)^{96, 97}. S'han estudiat fins el moment una sèrie de marcadors de laboratori que han estat avaluats com indicadors específics de sèpsia, incloent a la procalcitonina (PCT), la proteïna C-reactiva (PCR), el factor de necrosi tumoral alfa (TNF α), fraccions solubles dels receptors del factor de necrosi tumoral, la interleucina 1 (IL-1), l'antagonista del receptor d'IL-1, la interleucina 6 (IL-6), la interleucina 8 (IL-8), la E-selectina, la fracció soluble de la molècula d'adhesió intercel·lular-1, la proteïna C activada, la elastasa leucocitària, el factor estimulant de colònies de granulòcits, el factor de complement 3a, la eritropoetina, la proteïna amiloide plasmàtica, la neopterina, i les concentracions plasmàtiques de nitrit/ nitrat (Marik 2002)²³. De tots ells els que més difusió i estudi han rebut han estat la procalcitonina i la proteïna C reactiva. No obstant, actualment no es contempen com a marcadors analítics d'ús consensuat en clínica per al seguiment postoperatori.

No solament s'han investigat els biomarcadors en sang perifèrica per al diagnòstic precoç de la DS, sinó que també s'han investigat els drenatges intraabdominals, a la recerca de dades que permetin instaurar precoçment el tractament d'una eventual DS. Cal destacar els estudis duts a terme amb citocines i recompte bacterià, que mostren que la reacció inflamatòria intraabdominal es troba mediada per citocines com IL-6 i TNF α i inhibida per altres com IL-10 (Badia 1996)⁹⁸, de manera que l'increment en citocines peritoneals pot predir les complicacions intraabdominals (Fouda 2011)⁶⁵. Així, un descens en els valors de citocines IL-6, IL-10 i TNF α es correlaciona amb un postoperatori no complicat, mentre que un augment s'avança a una complicació sèptica quirúrgica (Herwig 2002, Ugras 2008)^{99, 100}.

F.7.a.3 Marcadors radiològics

Els marcadors radiològics són aquells ítems objectivables que permeten la identificació i el seguiment d'una complicació. No obstant, les proves radiològiques poden ser operador-dependents, com la ecografia abdominal, i la seva petició es troba subjecta a la sospita clínica. L'estudi d'imatge es fa necessari normalment quan cal distingir una fuga anastomòtica d'un altre procés infecciós postoperatori, incloent en el diagnòstic diferencial tant una pneumònia com un abscess intraabdominal (Hyman 2009)⁵⁰.

Les radiografies simples d'abdomen, mostren gas extraluminal o una massa en el 50-54% de pacients amb col·leccions intraabdominals (Alves 1999)⁵². Els estudis de mitjans de contrast són molt més precisos però menys utilitzats, mostrant extravasació del mateix o compressions extrínseques de l'intestí. Els estudis fluoroscòpics del diafragma no mostren molta utilitat en subjectes amb abscessos subfrènics, doncs sovint no es veu el diafragma per vessament pleural. Les radiografies, no obstant, són un instrument valuós diagnòstic i la troballa d'un hemidiafragma elevat, un vessament pleural o gas extraluminal ha de conduir a la realització d'estudis més precisos, com la ecografia ultrassònica i la tomografia computeritzada (TAC).

La ecografia ultrassònica d'abdomen és molt sensible i útil per descobrir abscessos intraabdominals, ja que no és invasiva, no és molt costosa, és ràpida, en molts casos portàtil, resultant molt pràctica sobretot quan el procés es troba a la proximitat del fetge i la bufeta, que funcionen com una bona finestra sonogràfica. La seva precisió és operador-dependent i poden confondre la bufeta biliar amb acumulacions subhepàtiques o nanses intestinals plenes de líquid amb abscessos, mentre que el gas intestinal excessiu pot dissimular abscessos que es troben darrere seu, a més de tot el que impedeix un bon contacte del transmissor amb la paret abdominal, ja que fa que el so es dispersi i afecta la qualitat de l'estudi.

Els estudis presentats per la Dra. Alicia Lacoma de la Torre, amb PCT, neopterina, PCR i *mid regional pro-atrial natriuretic peptide* (MR-proANP) en un grup de 75 pacients amb diagnòstic clínic i radiològic de pneumònia, van mostrar correlació amb l'extensió radiològica de la pneumònia (Lacoma 2011)¹⁰¹.

Per delimitar abscessos a la cavitat peritoneal poden usar-se isòtops que s'acumulen, com el gal·li 67 i l'indi 111. El primer és més específic que el segon perquè no es secreta en còlon ni en ronyons, donant un petit percentatge de resultats falsos positius; ambdós poden trigar fins a 48 hores a brindar un resultat positiu, de manera que el malalt ha d'estar prou estable com per poder esperar, el que no els fa gaire útils en clínica.

La TAC és encara més precisa que la ecografia ultrassònica i aconsegueix descobrir abscessos més petits. L'estudi de TAC per diagnosticar col·leccions pot tenir una sensibilitat de 89-98% i especificitat del 97%. Són poc freqüents els falsos negatius, que solen passar quan l'abscess és menor de 2 cm de diàmetre (Alves 1999)⁵². Pel que fa a la detecció de la DS, s'ha comunicat una sensibilitat del 88%-89,5% (Telem 2010)⁵⁹. Respecte de l'enema amb contrast, l'estudi TAC es mostra superior, amb un

VPP 89,5% vs 40% (Hyman 2009)⁵⁰. No obstant, ajustant per diagnòstic d'imatge, la mitjana del diagnòstic de la DS se situa més tard, entorn del 9,6 dia postoperatori, amb un rang d'entre 1 i 38 dies (Hyman 2007). S'estima que la taxa de falsos negatius (FN) de la TAC pot arribar a ser del 52%, mentre que la de l'enema amb contrast se situaria en el 17% (Doeksen 2007)¹⁰².

Per la seva banda, la endoscòpia com a prova d'imatge ha mostrat poder oferir un diagnòstic de seguretat, encara que es desestima per la majoria de grups en representar una prova massa invasiva.

Posades en comú, la clínica, la radiografia simple, i la TAC durant el període postoperatori mostrarien una precisió diagnòstica a la DS del recte del 82%, 93% i 94%, respectivament, i una sensibilitat del 50%, 60% i 57%, respectivament. La especificitat de la valoració clínica del 89%, mentre que la de la radiografia i la TAC una especificitat del 100% (Nesbakken 2005)¹⁰³, pel que sempre cal interpretar les imatges en funció de la clínica que ofereix el pacient.

F.7.b Concepte de retard diagnòstic de la peritonitis postoperatòria

A la pràctica clínica, com s'ha exposat anteriorment, el diagnòstic de la PPO es fa en gran part a partir de dades clíniques o semiològiques (dolor abdominal, defensa peritoneal, drenatges productius, febre, taquicàrdia, hipoxèmia, hipotensió o oligúria). Tots aquests ítems tenen en comú el fet d'estar subjectes a la observació dels clínics que passen visita, dels registres que el personal auxiliar en fa, i de la variabilitat interpersonal a l'hora de manifestar-se.

A més d'aquesta variabilitat, existeix un comú denominador de l'estat d'inflamació sistèmica que enmascara els signes d'alerta, fet que retarda aquest diagnòstic, doncs els clàssics signes i símptomes de l'abdomen agut es troben atenuats pels mecanismes que han estat desencadenats per la cirurgia, de manera que els pacients tendeixen a ser diagnosticats en fase de sèpsia o xoc sèptic.

El model teòric més acceptat actualment per explicar aquesta seqüència d'aconteixements és el del doble insult ("*two-event model*"). En aquest model, l'aparició seqüencial d'una segona agressió, en el marc d'una resposta inflamatòria ja iniciada, precipitaria una situació d'"hiperinflamació sistèmica", definida per la síndrome de resposta inflamatòria sistèmica (SIRS). Mentre que l'insult inicial determinaria la susceptibilitat del pacient (la cirurgia), el segon, independentment de la seva etiologia (la complicació sèptica), tindria més capacitat per precipitar una fallida multiorgànica (FMO) (Biffi WL)²⁷.

Aquest fet ha donat lloc al concepte de retard terapèutic, definit per l'interval comprès entre el primer signe de peritonitis, i la primera relaparotomia, i que s'ha relacionat amb l'aparició de fallida multi-orgànica i la mortalitat (Mulier 2003)²⁸, i que pot arribar a ser de 4 dies. Aquest retard diagnòstic no s'ha pogut relacionar a l'anàlisi multivariant amb factors del pacient, tals com el gènere, l'edat, la malaltia primària, el temps operatori, el procediment quirúrgic, la hospitalització o el tractament, però en canvi sí que s'ha relacionat de forma significativa amb el tipus de seguiment postoperatori que es fa del pacient (den Dulk 2009)⁵⁴. Un seguiment postoperatori auditat prospectivament per un protocol estandaritzat de vigilància postoperatoria, és capaç de reduir significativament aquest retard diagnòstic de 4 dies a 1,5 dies (den Dulk 2009)⁵⁴.

Així, un maneig més acurat del postoperatori, incluint mesures diagnòstiques precoces, podria incrementar la supervivència en aquests malalts (Pickleman 1999, Mulier 2003)^{28, 46}. És per això que estudis prospectius observacionals defensen la necessitat de desenvolupar nous marcadors precoços de sepsi intraperitoneal postoperatoria, per poder aplicar una relaparotomia a demanda de forma precoç (Hutchins 2004)⁴⁷.

Estudis prospectius clínics també han defensat la necessitat de desenvolupar protocols estandaritzats per detectar precoçment els signes d'alarma. Una mesura que, aplicada, permet reduir la mortalitat un 15% (den Dulk 2009)⁶⁹.

F. 8. Prevenció de la infecció postoperatoria

La prevenció de la peritonitis postoperatoria comença amb una bona profilaxi de la infecció de ferida. Una tècnica quirúrgic depurada i una bona observació de les normes d'asèpsia (preconitzades per Semmelweiss) i antisèpsia (preconitzades per Lister) ens previndran la majoria d'events infecciosos en el postoperatori.

Cal destacar la labor de la NNIS en desenvolupar un score (l'escala de risc NNIS) que classifica el risc d'infecció postoperatoria en base a uns factors de risc aïllats per anàlisi multivariant (Horan 1992, Manngram 1999)^{6, 9}. L'escala de risc NNIS valora el risc d'infectivitat de l'hoste en funció de la puntuació a l'escala ASA de risc preanestèsic, la durada i el tipus de contaminació durant la intervenció. Cada un d'aquests ítems sumarien 1, mentre que l'ús de la laparoscòpia restaria 1 punt en reduir-ne el risc.

Taula 5: Classificació de la contaminació de la ferida ⁹

Ferida neta	Absència d'inflamació, sense entrar en espai respiratori, digestiu, genital o urinari. Tancament primari o amb drenatge aspiratiu tancat.
Ferida neta-contaminada	Els espais respiratori, digestiu, genital o urinari no infectat són penetrats en situació de control, sense estendre la contaminació.
Ferida contaminada	Ferides obertes i recents, o aquelles en què els espais respiratori, digestiu, genital o urinari són penetrats sense control sobre la contaminació
Ferida bruta	Ferida traumàtica contenint teixit desvitalitzat, o en situació d'infecció en curs o perforació visceral. Alguns autors la consideren també ferida contaminada (Drebin 1998) ¹⁰⁴ .

Taula 6: Escala de gravetat prequirúrgica ASA score

ASA I	Pacient sà.
ASA II	Pacient amb malaltia sistèmica lleu.
ASA III	Pacient amb malaltia sistèmica severa no incapacitant.
ASA IV	Pacient amb malaltia sistèmica severa incapacitant, que amenaça la vida.
ASA V	Pacient moribund amb una expectativa de vida inferior a 24 hores.

Taula 7: Sistema de puntuació NNIS

Categoria	Exemple	Temps (en hores) percentil 75
Cirurgia llarga	Cirurgia de còlon i recte que inclou resecció i anastomosi	3
Cirurgia estandard	Colecistectomia laparoscòpica	2

Puntuació del sistema d'estratificació de l'escala NNIS		
Variable	Index de risc	Puntuació
ASA	>2	1
Temps quirúrgic	>75 percentil	1
Classificació de la contaminació	Classe >2	1

Puntuació a l'escala NNIS	Risc d'infecció associat
0	1,5%
1	2,9%
2	6,8%
3	13%

Segons l'exposat anteriorment, podem trobar 2 ítems que poden variar, el grau de l'escala ASA *score*, que depèn íntegrament del pacient, i el temps quirúrgic, que depèn en part del cirurgià, però

també de l'equip de quiròfan i de la mateixa malaltia, que condiciona les tècniques que caldrà aplicar per poder donar solució a la intervenció plantejada. Per contra, el nivell de contaminació serà per definició (exceptuant accidents i sempre que es vetlli per mantenir el camp quirúrgic lliure de contaminació) en grau de neta-contaminada, doncs en tota la cirurgia colo-rectal, s'inclou la secció del còlon o del recte.

El primer objectiu de prevenció de la ILQ s'assoleix en primer lloc minimitzant al màxim la contaminació del camp operatori amb mesures d'assèpsia, antissèpsia i de tècnica quirúrgica depurada (Oller 2007)⁷.

Les mesures de prevenció de la PPO s'inclouen dintre de les de prevenció de les complicacions sèptiques postoperatòries en general, i es troben recollides per la Organització Mundial de la Salut (OMS) com de recomanació universal, i incloses al *checklist* de la OMS. Inclou items relatius a la asèpsia, l'antisèpsia, i l'administració de la profilaxi. Una tècnica acurada d'eliminació del vellut cutani, trasquilat preferiblement enfront del rasurat, així com l'asèpsia i l'antisèpsia correctament aplicades, i una minuciosa tècnica quirúrgica, unida al control del trànsit a dins del quiròfan, i l'optimització dels paràmetres crítics (com la glicèmia o la temperatura central i la oxigenació del pacient), són factors cabdals per a controlar l'inòcul bacterià del lloc quirúrgic. Una mesura ampliament demostrada i extesa és la de la irrigació de la ferida per reduir la ILQ postoperatòria (Badia 1996)¹⁰⁵.

Un anàlisi que es desprèn de l'estudi EPINE és que les millores a la pràctica de la profilaxi antibiòtica han tingut un efecte més directe i palpable a la cirurgia neta, mentre que no ha tingut traducció a la infecció de ferida contaminada a la cirurgia abdominal (Sancho 2000)³¹.

F.8.a Profilaxi antibiòtica

La contaminació microbiana del lloc quirúrgic és un precursor necessari per al desenvolupament de la infecció quirúrgica. La ILQ depèn proporcionalment de l'inòcul bacterià i la virulència del gèrm, i és inversament proporcional a la resistència de l'hoste a la infecció, pel que la profilaxi antibiòtica s'aplica en funció del principi de risc-benefici que s'associa a la ILQ per a cada tipus de cirurgia i cada pacient (Manngram 1999)⁹. La profilaxi antibiòtica és el segon pilar de la prevenció de la infecció de ferida (Oller 2007)⁷.

L'èxit de la profilaxi depèn no solament del compliment del protocol, sino també del moment de l'administració, de la farmacodinàmica del fàrmac i el nivell de dosi inicial. El moment de l'administració de l'antibiòtic ha de ser per via intravenosa (iv) de 60 a 30 minuts abans de la incisió cutània, és a dir, durant la inducció anestèsica, perquè el fàrmac tingui temps de distribuir-se homogèniament als teixits i els nivells tissulars siguin màxims en el moment de la incisió.

Cal assenyalar que no s'ha demostrat utilitat empírica amb l'administració de l'antibiòtic per un període superior a les 24 hores, per a la majoria de procediments quirúrgics. No obstant, l'administració serà més o menys perllongada en funció dels factors detectats pel cirurgià responsable que alterin la biodisponibilitat dels antimicrobians al lloc quirúrgic (Guirao 2006)⁴⁸. Per aquest fet, cal suplementar amb dosis addicionals la profilaxi, quan la durada de la IQ supera en 2 cops la vida mitjana del fàrmac administrat, o bé si les pèrdues hemàtiques superen els 1.500ml (Guirao 2006, Oller 2007)^{7, 48}.

Tenint en compte que la flora bacteriana contaminant d'aquest tipus de cirurgia inclou generalment gèrmens entèrics, sobretot gramnegatius i anaerobis, no és necessari cobrir totes les espècies bacterianes, un objectiu impossible d'assolir degut a l'elevat nombre d'espècies sapròfites ja que els gèrmens patògens aïllats a les mostres obtingudes de les infeccions són inferiors (Oller 2007)⁷. La tendència actual és cap a la utilització de monoteràpies, limitar l'ús de fàrmacs amb toxicitat, i de cefalosporines, atesa la selecció d'enterobactèries amb betalactamases d'espectre ampliat, i d'antibiòtics d'ús restringit per a gèrmens multiresistents, així com l'administració opcional preoperatòria d'antibioteràpia no absorbible per via enteral (Oller 2007)⁷. La pauta de profilaxi usada en cirurgia colo-rectal inclou doncs un antibiòtic actiu front bacils gramnegatius i anaerobis estrictes com *B. fragilis*. En molts casos s'usa amoxicil·lina-clavulànic, encara que pel patró de resistències del nostre medi cada cop s'usa més la combinació de gentamicina i metronidazol. En el nostre medi entre un 2-15% de soques de *E. coli* són resistents a amoxi-clavulanic i cefoxitina, i entre 5-15% de soques de *B. fragilis* són resistents a cefoxitina. Com a alternatives s'han assenyalat ampicil·lina-gentamicina-metronidazol, gentamicina-clindamicina, ceftriaxona més metronidazol o bé ampicil·lina-sulbactam (Oller 2007)⁷.

F.8.b Mesures perioperatòries

Podem anomenar alguns ítems de bona pràctica quirúrgica que cal observar meticulosament durant la intervenció per a prevenir futures DS (Sitges-Serra 2000)⁸⁷:

- Punts massa separats durant la sutura manual

- Altura de grapa massa gran a la sutura mecànica ($\geq 4,5\text{mm}$)
- Denudació del munyó còlic a les sutures ileo-còliques
- Hematoma mesentèric del mesenteri que irriga la sutura
- Defecte d'estanqueitat a la vora mesentèrica de l'anastomosi
- Isquèmia de la vora antimesentèrica
- Ileo-colostomia termino-lateral
- Excessiu munyó ileal a la ileo-colostomia latero-terminal
- Movilització insuficient de l'angle esplènic del còlon a l'anastomosi colo-rectal
- Cap distal massa llarg durant una ressecció anterior de recte
- Inadequada preparació del còlon

Està en discussió actualment l'ús de la preparació mecànica del còlon, en aquest aspecte cal mencionar un meta-anàlisi disponible de la Col·laboració Cochrane que indica que no existeix evidència d'utilitat per a aquesta. No obstant, la gran majoria de guies clíniques colo-rectals segueixen indicant algun tipus de preparació mecànica (Guenaga 2006)¹⁰⁶.

En l'aspecte de tècnica quirúrgica es recomana la construcció d'ostomies de descàrrega quan l'anastomosi està considerada com de risc (Rullier 2001)¹⁰⁷. En concret es considera que una anastomosi colo-rectal és de risc augmentat quan es troba per sota dels 6cm de distància al marge anal (Millan 2006)⁷⁶.

Una mesura molt extesa en cirurgia del recte-sigma és la comprovació pneumàtica del segment anastomosat. Un estudi britànic va concloure el 1999 que augmentant la pressió intraluminal fins a 30cmH₂O amb l'ajuda d'un manòmetre s'aconseguia identificar un 21% de fugues. El reforç de la sutura permetia augmentar l'estanqueitat d'un 79% a un 95%. No obstant, sobre una mostra de 102 pacients, aquesta mesura no es va traduir en un descens de l'índex de dehiscència (Wheeler 1999)⁶⁶.

F. 9. El tractament de la peritonitis postoperatòria

El tractament de la IIA és multidisciplinar, basat en uns principis bàsics, basats a la teoria del control del focus sèptic, com són el correcte tractament quirúrgic, el suport nutricional i la adequada elecció de l'antibiòtic. Aquests principis no actuen de forma independent sinó interrelacionada. Un coneixement adequat dels factors de risc associats a l'hoste i al tipus d'infecció intraabdominal permeten optimitzar l'eficàcia del tractament antibiòtic i el pronòstic. Per això cal tenir en compte que tot abordatge quirúrgic d'un focus sèptic requereix d'un suport mèdic intensiu i un antibiòtic adequat a cada cas.

De la mateixa manera, per tant, el tractament mèdic de la PPO serà multimodal. En primer lloc, el més fonamental és la sospita clínica del focus sèptic. El tractament té diverses branques, que inclouen l'administració d'antibiòtics, el control quirúrgic del focus (ja sigui exerètic o incisional, mitjançant drenatge del mateix) i el suport sistèmic, hemodinàmic i respiratori, sobretot en cas de que el pacient hagi caigut en sèpsia greu (SIRS amb infecció i insuficiència d'almenys un òrgan o sistema) o xoc sèptic (sèpsia amb hipotensió arterial).

Una situació molt diferent es planteja quan la fistula intestinal que ha originat la DS s'obre pas a través de la ferida o un drenatge. El cas d'una fistula enterocutània presenta un enfoc diferent del de la PPO per DS, el seu maneig està estandaritzat, i segueix un esquema d'actuació en quatre fases: diagnòstica, d'estabilització, d'estat i resolutiva. Només es reintervenien immediatament els pacients que associen a la fistula una IIAPO amb sèpsia concomitant no controlada, i que solen ser fistules d'alt dèbit (>1.000ml/48h). En tal cas, la reintervenció persegueix controlar o delimitar el focus sèptic, que serà una DS. Aquells pacients que no associïn una sèpsia es tracten de forma conservadora amb suport nutricional artificial i octreòtide a partir de la segona setmana, fins que les condicions locals es tornen propícies per fer una reparació primària. No obstant, més de la meitat de les fistules enterocutànies s'autolimiten en un període de 6 a 8 setmanes, sobretot les de baix dèbit.

El tractament quirúrgic arriba a ser de fins el 90% dels casos de DS amb derivació colostòmica, amb un discret major índex de reconstrucció en els casos de DS tardana respecte els de DS precoç (Telem 2010)⁵⁹.

F.9.a Tractament mèdic

Utilitzant l'estadificació de gravetat s'ha desenvolupat un protocol d'actuació en cas tant de sèpsia greu com de xoc sèptic, dirigit a controlar d'una forma contundent i precoç el focus sèptic, incloent el control quirúrgic del mateix (protocol anomenat *Surviving Sepsis*), en col·laboració entre la Societat Europea de Medicina Intensiva, el Fòrum Internacional de Sèpsia i la Societat Americana de Cures Intensives (Dellinger 2008)¹⁰⁸.

Els conceptes bàsics que propugna el treball són el reconeixement precoç de la sèpsia i la instauració immediata de mesures basades a l'evidència segons un protocol de terapèutica precoç dirigida (*Early Goal Directed Therapy*), amb l'objectiu de mantenir uns mínims hemodinàmics durant les 6 primeres hores d'atenció al pacient: PVC>8cmH₂O, PAM>65mmHg, diuresi>0,5µl/Kg/h i SvO₂>70%.

Aquestes mesures s'ordenen per ordre de prioritat per augmentar la supervivència a 30 dies dels pacients, culminant amb l'administració de l'antibiòtic dintre de la primera hora del reconeixement del quadre (protocols específics):

1. Resussitació volumètrica, incloent coloides, transfusió sanguínia i infusió de drogues vasoactives.
2. Hemocultius; perifèric i de cada accés vascular.
3. Prova d'imatge accessible o identificació del focus probable.
4. Administració empírica de l'antibiòtic, amb l'espectre més ajustat possible en funció del diagnòstic i a la dosi màxima possible, dintre de la primera hora, desescalant posteriorment de més a menys espectre segons antibiograma.
5. Control definitiu del focus sèptic, prioritzant l'accés percutani i contemplant la indicació quirúrgica.

Alguns hospitals a nivell internacional i nacional han instaurat protocols d'atenció especialitzada basant-se en els criteris de *surviving sepsis*.

F.9.a.1 Control de la volemia

La PPO implica el desenvolupament d'un tercer espai al compartiment intraabdominal, el que condiona hipovolèmia, que empitjorarà inevitablement l'estat de sèpsia greu quan claudica el sistema vascular, amb el desenvolupament del xoc sèptic. Un dels pilars fonamentals és la reposició de la volèmia, amb l'administració de volum intravenós, tot monitoritzant la pressió arterial i venosa, i

la diuresi. Inicialment les solucions cristaloides són els fluids d'elecció, encara que en situació de xoc poden estar indicats els coloides. El maneig intensiu pot requerir la col·locació d'un catèter de Swanz-Ganz i arterial.

F.9.a.2 Tractament antimicrobià

La sospita d'infecció quirúrgica ha d'acompanyar-se de l'inici d'un tractament antibiòtic empíric mentre no es disposi de cultiu i/o antibiograma. El control del focus sèptic pot incloure també algun tipus de maniobra quirúrgica o intervencionista.

L'antibioteràpia actúa a tres nivells: reduint l'inòcul bacterià o la contaminació residual posterior al desbridament o excisió del focus sèptic, tractant la bacterièmia, i prevenint la formació d'abscessos. El tractament antibiòtic empíric en cirurgia general es basa en l'administració dels antimicrobians de forma precoç i ajustada a l'espectre antimicrobià dels microorganismes més freqüents i potencialment agressius des del primer moment, amb l'objectiu de disminuir la taxa de morbimortalitat i els seus costos. Cal recordar que el mecanisme d'actuació del tractament antibiòtic depèn del manteniment d'un adequat nivell tissular d'antibiòtic durant el tractament, és a dir, tòxics per als microorganismes però no per al pacient, pel que les dosis seràn administrades de la manera més favorable a la seva farmacodinàmica, el que permet mantenir-ne els nivells tissulars per sobre de la concentració mínima inhibidora (CMI) a l'àrea sota la corba farmacodinàmica.

L'antibiòtic s'inicia de manera empírica en funció de les dades epidemiològiques del tipus d'infecció i de la política antimicrobiana del centre on es troba el pacient.

El tractament antibiòtic empíric de la peritonitis secundària sol incloure com a mínim un antibiòtic que cobreixi bacteries gramnegatives i un que cobreixi anaerobis. Les pautes poden ser la combinació d'una cefalosporina de tercera generació o un aminoglicòsid amb un anaerobicida. Se sol evitar els aminoglicòsids als pacients majors de 75 anys, doncs estan més predisposats a desenvolupar insuficiència renal o toxicitat, pel que cal administrar-los ajustats a la funció renal.

Per maximitzar l'efecte antimicrobià, els antibiòtics han de ser administrats abans, però també durant i després del control quirúrgic. La seva acció tindrà èxit només si existeix alhora un adequat control del focus sèptic, ja sigui mitjançant desbridament, neteja o resecció. En cas contrari, la persistència del focus primari afavorirà la concentració subòptima antibiòtica i, per tant, la perpetuació de la infecció per part de microorganismes amb alta capacitat de resistència. El moment de

l'administració de l'antibiòtic ha de ser dintre dels primers 60 minuts a partir del diagnòstic en cas de sèpsia greu o xoc sèptic. L'èxit del tractament antibiòtic no solament depèn de l'hora d'administrar l'antibiòtic, sinó també d'una administració precoç, de l'espectre antimicrobià del fàrmac i el nivell de dosi, com argumenten els treballs de Mosdell i Christou, on es demostra que el fracàs terapèutic repercuteix al pronòstic, tant si l'antibiòtic ha estat incorrectament administrat d'entrada i no corregit, com corregit més enllà de les 72 hores (Alonso-Gonçalves 2006)⁸⁵. El tractament empíric comença amb el major espectre possible i posteriorment desescalar l'espectre antimicrobià en funció de l'antibiograma i no al revés, atès que un ajustament tardà a l'alça de l'antibioteràpia no aconsegueix disminuir la morbiditat.

La dehiscència de sutura (DS) implica per definició una infecció greu i per ser postoperatòria nosocomial, en el pacient que no presenta factors de risc. Ha de tractar-se amb pautes que incloguin a *P. aeruginosa* i *E. faecalis*. En casos d'hipersensibilitat a betalactàmics poden indicar-se associacions d'aztreonam o amikacina amb metronidazol i un glucopèptid (vancomicina o teicoplanina) o linezolid.

Els antibiòtics d'elecció són la piperacilina-tazobactam a dosi de 4g/8h iv, i com a alternativa (en cas d'al·lèrgia als beta-lactàmics) gentamicina a dosis de 3mg/Kg/24h iv i metronidazol 500mg/8h iv. Els enterococs són sensibles a ampicilina (1g/6h iv), amoxi-clavulànic (1g/6h iv), teicoplanina (200mg/12h iv) i vancomicina 0,5g/6h iv. Els bacils gramnegatius són sensibles als aminoglicòsids com la gentamicina (2-3mg/kg/8h iv), tobramicina (2-3mg/kg/8h iv) o amikacina (500mg/12h iv), en monodosi, preferentment. També es poden tractar amb imipenem-cilastatina 0,5-1g/6h iv, meropenem 0,5-1g/6h iv, aztreonam (1g/6-8h iv), ciprofloxacina (200mg/12h iv), ceftazidima (1-2g/8h iv), o piperacil·lina-tazobactam(4g/6-8h iv). Per la seva banda els anaerobis poden ser sensibles a diverses opcions, com clindamicina (600mg/6h iv), metronidazol (0,5g/8h iv), piperacil·lina-tazobactam (4g/6-8h iv), imipenem-cilastatina (0,5-1g/6h iv), o meropenem 0.5-1 g/6h iv.

Alguns dels antibiòtics mencionats poden ser usats en monoteràpia, doncs cobreixen tant enterococs, com anaerobis i gramnegatius, tal és el cas de piperacil·lina-tazobactam, imipenem-cilastatina, o meropenem. L'ampicil·lina-sulbactam pot ser eficaç enfront gramnegatius hospitalaris resistents com *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter spp.*

A la infecció comunitària greu, nosocomial postoperatòria, en el pacient immunodeprimit, o que ha rebut antibiòtics d'ampli espectre durant més de 72 h abans de l'inici de la peritonitis, els antibiòtics d'elecció poden ser imipenem 1g/6h iv (perfusió en 5 minuts) o meropenem 1g/6h iv, tenint

com a alternativa (en cas d'al·lèrgia als beta-lactàmics) tigeciclina 100mg iv i 50mg/12h iv de 5 a 14 dies (perfusió de 100ml en 30-60 minuts) i amikacina 7mg/Kg/12h iv (perfusió en 60 minuts).

La durada del tractament es troba en funció del control del focus sèptic, encara que s'accepta que sigui d'almenys una setmana i cobrint 48 hores lliures d'aparició de febre o leucocitosi. Si la febre i la leucocitosi persisteixen als 7-10 dies després del tractament quirúrgic, cal sospitar abscessos residuals intraperitoneals (focus sèptic mal controlat) (Alonso-Gonçalves 2006)⁸⁵.

F.9.a.3 Suport nutricional

La sèpsia constitueix un estat catabòlic de primer ordre durant el qual s'incrementa notablement la neoglucogènesi, i la lipòlisi, així com el catabolisme proteic, establint-se un cert paral·lelisme entre l'evolució clínica i la metabòlica. A mida que empitjora l'estat catabòlic podem veure un augment en sang de les xifres de lactat, glucagó, triglicèrids i aminoàcids aromàtics.

Normalment els pacients que es troben en situació de PPO no poden alimentar-se per via enteral, el que fa que s'hagi de recórrer a la Nutrició Parenteral Total (NPT). L'aport estàndard de la NPT compleix una relació calories no proteiques/grams de Nitrogen de 100/130 amb un 45% d'aminoàcids de cadena ramificada, i un aport de glucosa no superior a 5 g/kg/24h amb un equivalent del 60%-70% de l'aport calòric no proteic. Els lípids s'administren a raó de 1 g/kg/24h en forma de triglicèrids de cadena llarga mesclats amb triglicèrids de cadena mitja, equivalent al 30-40% de calories no proteiques, amb un aport protèic d'entre 1,5-2 g/kg/24h.

La nutrició enteral (NE) cal introduir-se tan aviat com sigui possible per evitar l'atròfia de les vellositats de la mucosa intestinal, la traslocació bacteriana i les complicacions pròpies de la NPT. Cal utilitzar-se una dieta hiperprotèica d'unes 2000 calories.

F.9.b Tractament intervencionista percutani

Quan una DS origina una col·lecció delimitada, i el pacient presenta criteris clínics d'estabilitat i manca de paràmetres de gravetat, es pot considerar el drenatge percutani amb un drenatge tipus *pig-tail*, col·locat amb guia tomogràfica o ecogràfica, com una alternativa per al control del focus sèptic (Sancho 2000)³¹. Quan aquesta mesura no és suficient o no pot dur-se a terme amb garanties, s'imposa la relaparotomia per poder revisar la cavitat peritoneal.

Hi ha pocs treballs que analitzin el tractament percutani de les DS. S'ha comunicat un èxit global amb drenatge percutani del 68%. Analitzat per nivell d'anastomosi, s'ha comunicat una fallida del tractament conservador en DS d'anastomosis ileo-anals de fins el 100%. Les dades actuals recomanen més estudis per identificar aquells pacients en els que només s'aconsegueix demorar una reintervenció curativa (Telem 2010)⁵⁹.

F.9.c Tractament quirúrgic

El tractament quirúrgic de la PPO inclou una laparotomia exploradora que permeti la revisió completa de la cavitat abdominal i així valorar adequadament el focus sèptic, i planejar-ne el seu control, ja sigui l'exèresi del focus sèptic, o el desbridament de les coleccions, i també l'eliminació de les membranes de fibrina i dels esfacels, el rentat peritoneal amb irrigació salina, i la col·locació de drenatges. Un cop controlat el focus sèptic es valora el tancament abdominal, que ha de ser reforçat o de seguretat, excepte en aquells casos en què no es pugui procedir a tancar l'abdomen degut a que el pacient hagi desenvolupat una síndrome d'hipertensió intraabdominal, cas en què caldrà instal·lar una laparostomia amb vistes a un tancament diferit.

La indicació del tractament quirúrgic l'estableix el cirurgià normalment en situació de PPO o de mala evolució clínica amb evidència de cultiu de líquid ascític que mostri flora mixta aero-anaeròbica, fuga de contrast extraluminal intestinal, pneumoperitoni no atribuïble al dia del postoperatori en el que es troba el pacient, o d'alta sospita de focus sèptic intraabdominal secundari no controlat.

Els principis fonamentals que cal observar durant el maneig quirúrgic de la reintervenció són, a part de l'eliminació de la font de contaminació bacteriana, reduir el grau de contaminació bacteriana residual de la cavitat peritoneal així com prevenir la infecció recurrent. La reducció del grau de contaminació residual s'aconsegueix principalment amb rentats abundants salins (la irrigació amb antibiòtics no ha demostrat tenir traducció en el pronòstic de la malaltia), i amb la retirada de les membranes hialines i els esfacels.

L'eliminació de la font de contaminació bacteriana implica controlar el focus sèptic, fet que pot requerir, en el cas de d'una DS, l'exèresi d'aquesta, amb la conseqüent desconexió i abocament dels 2 caps resultants, o el refrescament de les vores permetent una reparació primària, o bé per les condicions locals, no actuar directament sobre l'anastomosi i simplement deixar drenatges o bé abocar

el segment proximal intestinal a la paret per evitar el trànsit intestinal per la fuga intestinal, s'hagi reparat l'anastomosi directament o no.

La colocació dels drenatges s'ha de fer tenint en compte que l'extrem ha d'estar dintre de la cavitat sèptica del focus, no ha de deixar cavitat intermitja, i han d'estar en posició decliu per afavorir el drenatge espontani. Es pot valorar també utilitzar-los per fer rentats durant el postoperatori de la intervenció. Una DS ben tolerada, que no implica sèpsia ni clínica sistèmica, pot tractar-se mitjançant observació clínica, dieta absoluta, drenatge percutani, o *stent* colònic (Kingham 2010)⁷⁸.

La relaparotomia i la laparostomia es reserven per a les infeccions intraabdominals greus que no han pogut ser controlades en una sola reintervenció, ja sigui revisió quirúrgica, derivació o drenatge (Kingham 2010)⁷⁸. Les revisions sobre el tractament quirúrgic de la DS indiquen que el 92% dels casos de DS es tracten quirúrgicament. Dels tractaments quirúrgics, en un 92% dels casos s'inclou una ostomia de descàrrega. En un 12% dels casos s'intenta un drenatge percutani, dels quals, en un 64% s'acaba intervenint al pacient (Telem 2010)⁵⁹. No s'ha comunicat major mortalitat en els pacients reintervinguts al 5è dia PO o més tard respecte els reintervinguts abans (Alves 1999)⁹³.

Amb un grau de contaminació baix, les fugues de còlon dret poden ser sovint reanastomosades i drenades. Amb un grau de contaminació més extens sovint cal una ressecció i ileostomia i fístula mucosa, o bé un procediment d'Hartmann deixant el recte tancat. Per la seva banda, el maneig de les fugues de còlon esquerre depèn en gran mesura del nivell a la que es troba l'anastomosi. Les fugues intraperitoneals solen ser ressecades deixant sengles ostomies abocades, mentre que les anastomosis baixes poden manejar-se amb la col·locació de drenatges i una ileostomia o bé una colostomia proximal (Kingham 2010)⁷⁸.

Alternatives més modernes inclouen endostents i dispositius endoscòpics transanals de buit. Aquest darrer col·locat a través de la llum del còlon fins a la cavitat dehiscent, drenant-la i afavorint-ne la seva granulació. No obstant aquesta alternativa requereix un recanvi d'esponja cada 48-72h i una durada de tractament sovint superior als 30 dies (Kingham 2010)⁷⁸.

F.9.c.1 La decisió de relaparotomia en cas de peritonitis postoperatòria

Des de que es van començar a fer laparotomies amb manipulació intestinal i anastomosis van aparèixer amb elles les peritonitis secundàries. La observació clínica i l'experiència acumulada dels

diversos centres van portar a la posició extesa de considerar la relaparotomia en els pacients amb peritonitis secundària a partir del “judici clínic”, amb la consegüent variabilitat entre cirurgians.

Algunes revisions han treballat el model de predicció per trobar aquelles dades que s’associen amb mal pronòstic i requeriment de relaparotomia. S’han identificat fins a 76 variables, de les quals les 10 més importants identificades són: edat, malaltia concomitant, origen gastrointestinal alt, peritonitis generalitzada, control del focus sèptic, bilirrubina, creatinina, lactat, raó PaO₂/FiO₂ i albúmina (Lamme 2006)¹⁰⁹.

En consonància amb aquest fet, s’han identificat tant el diagnòstic tardà de la sepsi intraabdominal en un postoperatori, com el retard en el seu control terapèutic i l’edat del pacient, com els factors que més condicionen la mortalitat postoperatòria en cas de complicació (Pickleman 1999)⁴⁶, i que la relaparotomia precoç constitueix la mesura més efectiva per a controlar el focus sèptic (Alves 1999, Mulier 2003)^{28, 52}. La reintervenció precoç en situació de DS millora de forma determinant la supervivència a curt termini (un 0% de mortalitat en els pacients reintervinguts abans de 5 dies de fet el diagnòstic, per un 18% de mortalitat en els reintervinguts més enllà del 5è dia) (Alves 1999)⁵². Per altra banda, la relaparotomia programada només ha demostrat indicació en casos de sospita de focus sèptic intraabdominal no controlat (Mulier 2003)²⁸.

La decisió de la relaparotomia va intrínscament lligada al retard terapèutic. Doeksen argumenta que no està prou aclarida la incidència i les repercussions que tindria un retard diagnòstic i un tractament subsegüent d’una dehiscència anastomòtica. Segons aquest autor, els primers símptomes d’una complicació sèptica intraabdominal postoperatòria (taquicàrdia >100bpm, febre > 38°C, reacció peritoneal, leucocitosi >10.000 leuc/μl, ili adinàmic o retard del buidament gàstric) triguen fins a 4 dies en presentar-se (4±1,7; rang 1-8 dies) després de la intervenció. La reintervenció es realitza sobre el 7è dia PO (7±4,1; rang 3-24 dies). Dos terços de les relaparotomies es realitzarien més de 2 dies després de que el pacient presenti algun signe de mala evolució, amb una mediana de retard de 3,5 dies, una diferència que no es veu alterada pel passi de visita del cap de setmana (Doeksen 2007)¹⁰².

La decisió de relaparotomia hauria de recaure en una combinació específica de paràmetres de sospita positius. La dificultat doncs rauria en el càlcul d’un pre-test basat en una sèrie de factors predictius, més sensible que específic, per a orientar la petició i realització de proves més específiques que permetessin confirmar o descartar el diagnòstic de sospita. El problema es presenta en quin punt l’espera dels signes apropiats comporta una morbimortalitat superior a la de la reintervenció de

sospita. Cal tenir en compte el risc de trobar un test fals positiu (FP) que pugui portar a una reintervenció blanca o “fals negatiu” (Doeksen 2007)¹⁰².

El retard en indicar una relaparotomia en un pacient amb PPO pot tenir efectes sobre la morbimortalitat i requereixen un abordatge més agressiu per evitar-ho (Doeksen 2007)¹⁰².

F. 10. Els biomarcadors inflamatoris

F.10.a La resposta inflamatòria

F.10.a.1 Biomarcadors i resposta inflamatòria local

La IIA s'origina en un focus sèptic intraabdominal. Aquest pot ser localitzat, normalment no relacionat amb una fistula digestiva, podent quedar confinat o bloquejat per la reacció inflamatòria local, o bé, per contra, disseminat, en aquest cas relacionat amb una fuga digestiva que escampa el contingut microbià intraluminal arreu de la cavitat peritoneal, el qual desencadena una resposta inflamatòria ràpidament disseminada, que al seu torn desemboca fàcilment en una resposta inflamatòria sistèmica.

La resposta local s'inicia a partir de les toxines, bacterianes o químiques, quan entren en contacte amb el mesoteli peritoneal, que reacciona experimentant canvis inflamatoris, reclutant i activant leucòcits PMN i macròfags. Els macròfags peritoneals produeixen citocines pro-inflamatòries com ara el factor de necrosi tumoral (TNF), desencadenant-se ràpidament una cascada proteolítica proinflamatòria que afecta progressivament a quasi tots els aparells i sistemes.

Aquesta resposta inflamatòria “de fase aguda” és la resposta de defensa que té l'organisme contra les alteracions de la seva homeostàsia interna en situacions d'infecció invasiva, insult tissular, creixement neoplàsic o desordres immunològics. Aquestes agressions inicien una reacció a nivell local (traduïda en agregats plaquetars, vasodilatació i permeació capilar) que precipita l'alliberament de mediadors de resposta inflamatòria, altrament anomenats **biomarcadors (BM)** (entre els quals podem trobar interleukines, factor de necrosi tumoral TNF, i interferons), i que al seu torn tenen efecte crida envers els granulòcits i les cèl·lules mononuclears, activant així tant els leucòcits, com els fibroblastes i els endoteliòcits. Només els macròfags secreten diverses citocines en resposta a la infecció, com IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, i TNF α .

Aquesta activació té diferents receptors diana, el que produeix una reacció “en cascada” o reacció sistèmica, mediada a molts nivells. A nivell hipotalàmic s'activa el centre termorregulador i apareixerà febre, a nivell hipofisari s'activarà la producció d'adrenocorticotropina i augmentaran els nivells de cortisol, a nivell hepàtic els hepatòcits i les cèl·lules de Küpfer secretaran proteïnes de fase

aguda, com la proteïna C reactiva (PCR) i la procalcitonina (PCT), activant el moll d'os i el sistema immunitari, el que farà proliferar tant els limfòcits com els leucòcits, i que activarà el complement plasmàtic i el sistema retículo-endotelial, afavorint la producció d'inmoglobulines (Heinrich 1990)¹¹⁰. Tot aquest paquet de mesures anirà destinades al guariment local, però tindran efectes deleteris a nivell sistèmic quan la resposta sigui desproporcionada o massiva.

F.10.a.2 Resposta inflamatòria sistèmica

La resposta inflamatòria sistèmica té una base immune amb dues vessants: una de mecanisme humoral i una altra de mecanisme cel·lular.

El sistema immune està dissenyat per poder confinar a l'òrgan d'entrada els microorganismes, i així bloquejar una possible invasió dels microorganismes als teixits o al torrent circulatori (de fet la sang es comporta fisiològicament també com un teixit). Quan l'entrada de microorganismes és massiva (o quan falla la contenció immune), aquests poden proliferar, alliberant grans quantitats de toxines i mitjancers biomoleculars que passen al torrent circulatori, el que, al seu torn, desencadenarà una resposta inflamatòria ja no local sinó sistèmica, precipitant una cascada que acabarà amb una fallida orgànica múltiple.

F.10.b La resposta immune

La resposta immune es pot dividir en immunitat innata i adquirida o adaptativa.

La immunitat innata és l'encarregada de "rebre" als microorganismes o els seus productes un cop han franquejat la barrera cutànio-mucosa, a través del reconeixement dels seus components mitjançant l'expressió a les cèl·lules immunes de receptors codificats al genoma (TLR, CD14, FPR), de patrons moleculars bacterians (molècules estructurals microbianes no presents evolutivament al cos humà), anomenats patrons moleculars associats al patògen (PAMP). Un mètode que no precisa de reordenament genètic, el que dóna una resposta ràpida alhora que dóna temps a la immunitat adaptativa de codificar i produir anticossos.

La immunitat adquirida o adaptativa, s'encarrega del reconeixement específic dels antígens com a tals codificats i de desencadenar la resposta de fase aguda infecciosa, però també de deixar una memòria immunològica que pugui actuar més eficaçment en cas d'un nou contacte amb el microbi invasor. Aquesta immunitat es construeix a través del reordenament de segments genòmics de

reconeixement microbià, que codifiquen per la producció d'anticossos i receptors de membrana als limfòcits T.

F.10.b.1 La immunitat innata

La resposta immunitària innata actúa indiscriminadament enfront qualsevol agent infecció, sense dependre d'un contacte previ amb aquest, amb ràpida inducció i absència de memòria immunològica. No obstant, no es tracta d'una resposta inespecífica, sino que és capaç de reconèixer components microbians mitjançant l'expressió de receptors codificats al genoma.

El sistema immune innat és l'encarregat de reconèixer en primer terme als microbis invasors, a través dels components microbians coneguts com a PAMPs “patrons moleculars associats al patògen (*pathogen associated molecular patterns*)”, estructures estretament vinculades al desenvolupament evolutiu genètic i biològic dels microorganismes, i per tant no presents als teixits humans. Aquestes inclouen lipopolisacàrids de membrana (LPS), peptidoglicans, flagelines, lipopèptids, manans, glicans, i també RNA víric, entre d'altres. Aquests són reconeguts pels fagòcits, que, en fer-ho, fagociten els gèrmens. Els fagòcits poden mantenir la seva activitat sota nivells homeostàtics o bé desencadenar una resposta sistèmica si es veuen desbordats. Si l'inòcul microbià és petit o de baixa virulència, el macròfag pot eliminar els microorganismes sense reclutar PMNs. Però si l'inòcul és major o d'especial virulència es requereix la participació dels PMNs, el que desencadena una resposta inflamatòria massiva (Lacoma 2011)^{101, 111}.

1) Complex de reconeixement de patrons moleculars associats al patògen

Els patrons moleculars associats al patògen (PAMP), són reconeguts específicament per uns receptors reconeixadors de patrons, els anomenats *Pattern Recognition Receptors* (PRR). Els PRR són receptors tipus lectina, són molt variats i apareixen tant a la superfície cel·lular com a compartiments intracel·lulars, el torrent circulatori, o fluids orgànics, de manera que amb un relatiu nombre limitat de receptors es poden reconèixer molts microorganismes.

Per part dels microorganismes gramnegatius, els PAMP principals són els LPS, on l'endotoxina principal n'és el lípid A. Per part dels BGP, els principals són l'àcid lipoteicoic, els peptidoglicans i el DNA bacterià, a part de les exotoxines, que poden actuar com a superantígens.

Per la seva banda les exotoxines s'uneixen al complex major d'histocompatibilitat II (MHC-II) per activar limfòcits T, que secretaran TNF α , IL-2, IFN γ , i NO.

Un cop reconeguts els microorganismes s'activen la via alternativa del complement i altres components humorals (opsonització), com pèptics antimicrobians, la cascada de la coagulació, el sistema calicreïna-cinina, i les cèl·lules fagocitàries, com leucòcits polimorfonuclears i macròfags.

Entre els PRR trobem els anomenats:

1. Receptors de pèptids formilats bacterians, principalment fMLP.
2. CD14, com MIM 158120.
3. *Toll-Like Receptors* (TLR).

Els receptors de pèptids formilats bacterians (FPR) són receptors transmembrana de 7 dominis lligats a proteïna G, com Formilated Peptide Receptor 1 (FPR-1 o MIM 136537) i FPR-2. Reconeixen els pèptids formilats bacterians (BGP i BGN), principalment fMLP. Els pèptids formilats tenen propietat quimiotàctica sobre els macròfags. La seva unió als FPR és estable i desencadena una senyalització via proteïnes G que dirigeix la motilitat dels macròfags, la degranulació per a la secreció d'anions superòxid per a la digestió dels microbis, i la seva fagocitosi.

Els receptors CD14 reconeixen tant el lipopolisacàrid A dels bacils gram-negatius com l'àcid lipoteicoic dels bacils gram-positius. S'expressen a la superfície de monòcits i macròfags, encara que poden trobar-se també en fracció soluble al plasma. El CD14 s'uneix al complex d'unió al lipopolisacàrid bacterià (LBP, *Lipopolisacárid binding protein*), i amb la participació dels TLR envia una senyal transmembrana al nucli que desencadena la traslocació del *Nuclear Factor Kappa B* (NF κ B), iniciant la resposta immune adaptativa.

Els TLR són proteïnes transmembrana tipus I amb un sol domini transmembrana extracel·lular, expressat a cèl·lules del sistema immune però també a d'altres, encara que poden trobar-se també en fracció soluble al plasma. Constitueixen un mecanisme "pont" entre la immunitat innata i l'adquirida. Existeix una gran varietat de TLR, dissenyats per al reconeixement de gran varietat de noxes microbianes: TLR-1, 2, 6, 9 per als BGP, TLR-4, 5, 9, 11 per als BGN, TLR-3, 7, 8, 9 per als virus, TLR-2 per als paràsits, i TLR-2, 6 per als fongs. Els principals TLR són TLR-2 i TLR-4. TLR-4 s'uneix als LPS, mentre que TLR-2 s'uneix als peptidoglicans i l'àcid lipoteicoic, activant la

immunitat innata i fent que els macròfags secretin IL-1 i TNF α . Per la seva banda TLR-9 s'uneix als fragments de DNA bacterià (CpG-DNA), donant el senyal per secretar citocines proinflamatòries.

Altres receptors involucrats a la immunitat innata són els receptors de la fracció cristal·litzable dels anticossos (Fc), els receptors Scavenger, i les proteïnes Nod (*nucleotide-binding oligomerization domain*).

Uns altres receptors s'uneixen a anticossos ja units als patògens: són els receptors de fracció cristal·litzable d'anticòs (Fc receptors, o FcR). Els receptors Fc són receptors de superfície expressats a cèl·lules NK, macròfags, neutròfils, i mastòcits. Tenen un domini transmembrana, la part extracel·lular dels quals s'encarrega de reconèixer la fracció comú activada de les immunoglobulines, unint-se d'aquesta manera de forma covalent als anticossos que s'han unit a la superfície bacteriana. Això activa tant l'endocitosi del microbi (fagocitosi mediada per anticossos) com la citotoxicitat cel·lular mediada per anticòs. Hi ha tres grans famílies de receptors Fc, segons la cadena d'immunoglobulina reconeguda (cadena γ de les IgG, cadena α de les IgA, i cadena ϵ de les IgE): Fc γ R, Fc α R, i Fc ϵ R. El seu mecanisme d'acció els fa ser diana per a la internalització d'alguns virus.

Els *Scavenger Receptors* (SRs) constitueixen una gran família de receptors (SR-A, B, C, D, E, F). El seu nom l'obtenen de la funció de "neteja" de residus bacterians, a més de tenir efecte reclutador de macròfags. Detecten fosfolípids bacterians, lipoproteïnes i productes AGE i via lligands polianiónics activen el factor de transcripció nuclear Kappa B, NF-kB.

Per la seva banda, les Nod-P, o *Nucleotide-binding oligomerization domain Proteins* actuarien com a receptors citosòlics de fragments solts de peptidoglicans bacterians, activant també la mateixa via del factor de transcripció nuclear Kappa B, NF-kB.

Altres molècules de reconeixement són:

- Lectina fixadora de manosa (MBL).
- Proteïna C reactiva (acció opsonitzadora activadora de la fosforilcolina).
- Amiloide P. Component amiloide P del sèrum (SAP), amb la mateixa funció que la PCR.
- Amidasa.
- Lisozima.
- Lactoferrina.

La fixació a un receptor sol produir l'activació dels factors de transcripció (com el *Nuclear Factor Kappa B*, NF- κ B), que s'uneix al DNA cel·lular actuant com a promotor de múltiples gens de molècules implicades en la inflamació. Aquestes són citocines, quimiocines, molècules d'adhesió (selectines i integrines), i proteïnes de fase aguda (PFA). A nivell de senyalització intracel·lular s'indueix la producció d'altres mitjancers d'inflamació aguda com els radicals lliures (incloent NO) i metabolits de l'àcid araquidònic (Prat-Aymerich 2006)¹¹².

2) *Immunitat innata humoral*

A part de les PRR, hi ha un gran grup de pèptids que actuen a nivell humoral, amb presència tant a la pell i mucoses com als neutròfils, activant la cascada del complement, la cascada de la coagulació i proteïnes antimicrobianes: són els pèptids antimicrobians (PA). Els pèptids antimicrobians tenen en comú ser proteïnes amfipàtiques de cadena curta que ataquen la membrana bacteriana per despolarització, alliberant-ne els metabolits intracel·lulars. Tenen també efecte inhibidor de la producció de TNF α i la IL-1, i impedeixen la unió del LPS a la LBP, pel que constitueixen un mecanisme antimicrobià de baix poder inflamatori.

Entre els PA podem citar:

- Defensines. Són pèptids amb similitud estructural amb les quimiocines, que recluten cèl·lules dendrítiques presentadores d'antigen (APC) inmadures.
- Histatines.
- Catelicidines.
- Dermicidina.
- Hepcidina.
- Trombocidina.
- Lactoferricina.
- Magainina.
- Protequina.
- Indolicidina.
- Pèptid aniònic pulmonar.
- PA microbicides. En aquest grup hi trobem proteïnes amb activitat microbicide com la calprotectina, la proteïna bactericida per increment de la permeabilitat de la membrana dels BGN (BPIP), la lisozima (amb activitat bactericida directa gràcies a la seva

activitat degradadora de proteoglicans bacterians), la fosfolipasa A2 (que degrada els fosfolípids bacterians), o la granulinsina (que ataca els patògens intracel·lulars).

En aquest apartat també cal citar com a immunitat innata humoral la cascada del complement. La cascada del complement es compon de 30 proteïnes sèriques amb acció potenciadora dels anticossos. Pot activar-se per via clàssica (via anticossos específics, amb la participació dels FcR), o per via alternativa (inespecífica, via components extracel·lulars bacterians circulants), encara que hi ha una altra via d'activació a través de la lectina fixadora de manosa o *Mannose-binding Lectin* (MBL). Totes les vies conflueixen a la formació del component C9, que es lliga a C8 polimeritzant més components C9 tot formant una macroporina a la paret bacteriana que deixa entrar aigua a l'interior del citosol, provocant la lisi cel·lular. Altres funcions finals del complement són la opsonització dels microorganismes, que els prepara per a la fagocitosi, la formació d'anafilotoxines, C3a i C5a, incrementant la inflamació local a través de l'augment de permeabilitat capil·lar i indirectament la producció d'histamina A, i la quimiotaxi de cèl·lules immunitàries de la línia mieloide (neutròfils, eosinòfils, basòfils, macròfags i monòcits) per gradient del component C5a.

Per la seva banda la cascada de la coagulació està involucrada a la immunitat innata a nivell del factor XII de Hageman. La superfície aniónica que conformen els LPS de la paret bacteriana activa la via intrínseca de la coagulació, activant la precalicreïna, que en la seva forma activa, la calicreïna, activa al seu torn les cinines, potenciant la vasodilatació. L'activació del sistema calicreïna-cinina, sumat a l'activació del sistema renina-angiotensina (via senyalització de NO), precipita el xoc sèptic en situació de sèpsia. Cal també fer esment de que l'activació de la cascada de la coagulació comporta l'activació de la proteïna C i la proteïna S, amb activitat anticoaguladora disseminada, el que afavoreix el consum de factors de coagulació que precedeix a la instauració de la coagulació vascular disseminada que pot aparèixer en situació de xoc sèptic.

3) Nivell cel·lular de la immunitat innata

El nivell cel·lular es refereix a la línia mieloide, amb progenitors al moll d'os, entre els que podem trobar polimorfonuclears, macròfags, mastòcits, cèl·lules dendrítiques, i cèl·lules NK.

Els leucocytes polimorfonuclears són els efectors més abundants i importants de la immunitat innata. Duen a terme una fagocitosi no dependent de la opsonització. Tenen una vida mitja d'hores, pel que en situació de sèpsia generalitzada tenen un alt ritme de consum que fa aparèixer en sang perifèrica leucòcits inmadurs amb nuclis en banda. Aquest fenomen és reconegut en clínica com

“desviació a l’esquerra de la fórmula leucocitària”, degut al recanvi de formes joves dels PMN en comptes de formes madures.

Els macròfags són monòcits madurs instal·lats al teixit conjuntiu, amb una especial densitat de població a l’anomenat sistema retículo-endotelial (SRE). Els podem trobar al tracte gastro-intestinal (TGI), als sinusoides hepàtics (són les cèl·lules de Küpffer), al pulmó, en forma de cèl·lules intersticials i alveolars, i a la melsa. Són productors de citocines proinflamàtores com IL-1, TNF α , IL-8, IL-10, i IL-12, a més de prostaglandines (PG) i metabolits de l’àcid araquidònic, com el leucotriè LT-B₄.

Els mastòcits, per la seva banda, s’encarreguen de custodiar la barrera epitelial en resposta a la infecció local. Quan els patògens microbians franquegen aquesta barrera, els mastòcits alliberen el contingut dels seus grànuls, carregats d’histamina (i altres productes com LT-B₄ i pro-TNF), el que produeix una potent vasodilatació local que facilita l’arribada i l’acúmulo de neutròfils i eosinòfils, i genera també un gradient de metabolits que té acció quimiotàctica sobre els macròfags.

Les cèl·lules dendrítiques constitueixen un pont entre la immunitat innata i l’adaptativa, en identificar patògens amb els seus TLR, i traslladar-se amb la informació als ganglis limfàtics, on estimulen la maduració dels limfòcits T i B.

Les cèl·lules “*natural killer*” (NK) constitueixen un punt de confluència de la immunitat innata i la adaptativa contra els patògens intracel·lulars i les cèl·lules neoplàsiques, a través del reconeixement de l’antigen major d’histocompatibilitat MHC-I. Amb aquest efecte també s’encarreguen de lisar les cèl·lules dendrítiques inmadures, que no expressen suficient quantitat de MHC-I a la superfície, constituint un mecanisme regulador d’una possible excessiva producció de citocines proinflamàtores per part d’aquestes.

F.10.b.2 La immunitat adaptativa

La immunitat adquirida o adaptativa es constitueix per la conjunció de mecanismes cel·lulars i humorals que actuen contra aquells agents infecciosos que poden superar la barrera immunològica de la immunitat innata (barreres anatòmiques i immunitat innata), amb la funció final de generar una memòria immunològica que acceleri el seu reconeixement i una resposta dirigida específica en futures invasions.

Bàsicament consisteix en l'expansió clonal de limfòcits T i B mitjançant cèl·lules presentadores d'antígens (APC), sobretot cèl·lules dendrítiques, que expressen antígens units als antígens d'histocompatibilitat MHC-I. Els limfòcits T maduren als ganglis limfàtics gràcies a les APC i els limfòcits B. Un cop madurs estimulen la producció de leucòcits al moll d'os, i alhora el desenvolupament dels limfòcits B, que passen a sintetitzar immunoglobulines, a més de secretar citocines proinflamatòries, que en darrer terme produeixen febre i augmenten la producció de RFA. Els limfòcits B CD25+ reconeixen els antígens dels patògens extracel·lulars gràcies a les immunoglobulines de superfície, i produeixen anticossos de forma independent de l'acció dels limfòcits T activats.

Els anticossos són glicoproteïnes complexes elaborades pels limfòcits B activats capaços de fixar-se als antígens de superfície dels patògens microbians. Es constitueixen per dues cadenes lleugeres variables, responsables del reconeixement específic, i d'una cadena pesada constant, que dona lloc a les 5 grans famílies d'anticossos: IgM, IgG, IgA, IgD, IgE.

F.10.c Les proteïnes de fase aguda i la resposta de fase aguda sistèmica

La resposta de fase aguda (RFA) consisteix en una reacció sistèmica coordinada i generalitzada però inespecífica, desencadenada per una sobreestimulació de la immunitat humoral i cel·lular, essent la immunitat innata la primera a reaccionar a l'estrès immunològic. La RFA es pot entendre, doncs, com aquella reacció sistèmica que es desencadena en resposta a una agressió local o sistèmica envers la homeòstasi, ja sigui d'origen infecció, traumàtic, quirúrgic, neoplàsic, o directament immunològic (Gruys 2005)¹¹³. Els efectors d'aquesta resposta conformen una complexa xarxa de mitjancers humorals amb funcions complementàries i contràries les unes respecte les altres, anomenades citocines proinflamatòries i antiinflamatòries. La RFA s'acompanya de canvis a nivell metabòlic i nutricional (Gabay 1999)¹¹⁴:

1- Canvis neuroendocrins:

- Febre, somnolència, anorexia
- Increment de la secreció de corticorelina (CRH), corticotropina, i cortisol
- Increment de la secreció d'arginina-vasopressina
- Decrement de la producció d'ILGF-I
- Increment de la secreció adrenal de catecolamines

2- Canvis hematopoètics:

- Anèmia de trastorns crònics
- Leucocitosi

- Trombocitosi

3- Canvis metabòlics:

- Balanç nitrogenat negatiu amb pèrdua de massa muscular
- Decrement de la neoglucogènesi
- Osteoporosi
- Increment de la lipogènesi hepàtica
- Increment de la lipòlisi del teixit adipós
- Decrement de l'activitat de la lipoprotein-lipasa al múscul i el teixit adipós
- Caquèxia

4- Canvis hepàtics:

- Increment de les metal·lotioneïnes, inducció de la sintasa d'NO, hemoxigenasa, dismutasa superòxid-manganès i el inhibidor tisular de la metal·loproteïnasa 1
- Decrement de l'activitat de la fosfoenolpiruvat-carboxikinasa

5- Canvis en els constituents no proteics:

- Hipozinquèmia, hipoferremia, hiperuricèmia.
- Increment del retinol plasmàtic i les concentracions de glutatió

Les citocines proinflamàtores i antiinflamàtores, en secretar-se en un estadi més precoç que els mediadors finals de la inflamació sistèmica, ofereixen una informació precoç, però presenten una vida mitjana curta, a més de ser inespecífics pel que fa l'estímul i poc estables en plasma, pel que la seva determinació *in vitro* pot ser erràtica. Per aquest motiu s'ha apuntat a la detecció dels reactants, o proteïnes de fase aguda (PFA), la síntesi dels quals està modulada per les interleucines, les quals, tenint una vida mitjana més llarga i permetent així unes determinacions més estables en plasma, les fa ser uns marcadors més útils en clínica per al seguiment i diagnòstic de la síndrome sèptica. Entre les PFA trobem PCR, PCT, Neopterina, LBP, o SAA.

Les proteïnes de fase aguda (PFA), o "reactants de fase aguda", són macromolècules plasmàtiques que es sintetitzen majoritàriament a nivell del fetge en situació d'estrès sistèmic, com estats de traumatisme o infecció greus, com a conseqüència de l'alteració del metabolisme proteic d'aquests teixits per l'estrès inflamatori, en el context d'un procés d'abast multisistèmic crític que es pot denominar "malaltia aguda" (Miller 1951)¹¹⁵. D'aquesta manera experimenten un augment del 25% o més, a partir d'un estímul inflamatori, i són mediadors relacionats amb la supervivència en casos no

solament de sèpsia, sinó també d'endotoxemia, politrauma, insult quirúrgic, xoc, infart cel·lular, neoplàsia avançada i grans cremats (Sganga 1985, Clemens 1994, Gabay 1999)^{114, 116, 117}. Altres situacions poden fer variar de forma moderada les PFA, com l'exercici moderat, l'infart agut de miocardi, o el naixement, mentre que l'estrès o malalties psiquiàtriques poden alterar-les mínimament (Gabay 1999)¹¹⁴.

A nivell hepàtic, en rebre l'estímul adequat, els hepatòcits sintetitzen certes PFA que augmenten la seva concentració en plasma, són els anomenats "Reactants Positius", com és el cas de la proteïna C reactiva (PCR), o el precursor plasmàtic de l'amiloide A (SAA), que poden multiplicar-se per 1.000 o el fibrinogen, en detriment de la síntesi d'altres com l'albumina o la transferrina, que poden veure disminuït el seu valor fins a un 25%, anomenats reactants negatius; simultàniament, les cèl·lules de Küpffer, en ser estimulades per l'acció paracrina dels hepatòcits, alliberen citocines, prostaglandines, radicals lliures i monòxid de nitrogen, substàncies mediadores dels processos inflamatoris a nivell sistèmic.

Com s'ha dit, les PFA poden dividir-se en dos grups, les que augmenten la seva concentració sèrica (reactants positius) i les que la disminueixen (reactants negatius). No obstant, no varien els seus nivells plasmàtics de manera uniforme en malalts i situacions similars, evidenciant una discordança entre les diferents PFA, la qual cosa indica que es regulen per mecanismes individuals, el que explicaria els diferents patrons d'expressió de les citocines o altres moduladors (Gabay C 1999)¹¹⁴.

Aquests efectors, o marcadors biològics d'infecció, o biomarcadors, apareixen en plasma en resposta a l'estímul dels components de la paret bacteriana (sobretot citocines proinflamatòries com $TNF\alpha$ i IL-1, i citocines antiinflamatòries com IL-4, IL-10 i IL-13). Segons el model experimental murí es poden distingir 3 grups diferents de citocines:

1. Citocines promotores de creixement: IL-2, IL-3, IL-4, IL-7, IL-10, IL-11, IL-12, GM-CSF.
2. Citocines proinflamatòries: $TNF\alpha$, $TNF\beta$, IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IFN α , IFN γ , MIP-1.
3. Citocines antiinflamatòries: Antagonistes solubles dels receptors de IL-1, $TNF\alpha$ -bp, IL-1-bp.

Entre els reactants positius trobaríem al sistema del complement, el sistema de coagulació (fibrinogen) i fibrinòlisi, i les antiproteases, proteïnes transportadores, molècules de resposta

inflamatòria, així com la PCR, mentre que entre els reactants negatius trobaríem l'albumina, la transferrina, la transtiretina, la α -fetoproteïna, i altres com *Thyroid Binding Globulin* (TBG), *insulin-Like Growth Factor I* (ILGF-I) i Factor XII (Gabay 1999, Prat 2006)^{112, 114}.

Taula 8: Reactants de fase aguda positius i negatius (Prat 2006)

Reactants positius		Reactants Negatius
Sistema del complement	Proteïnes transportadores	Albúmina Transferrina Transtiretina α_2 -glicoproteïna HS α -fetoproteïna Globulina fixadora de la tiroxina (TBG) Factor de creixement insulinoide (ILGF I) Factor XII de la cascada de la coagulació
C3	Ceruloplasmina	
C4	Haptoglobina	
C9	Hemopexina	
Factor B		
Inhibidor del factor C1		
Proteïna fixadora del factor C4b Lectina fixadora de manosa		
Sistema de coagulació i fibrinolisi	Mol·lècules de resposta inflamatòria	
Fibrinogen	Fosfolipasa A ₂ secretora	
Plasminogen	Proteïna fixadora del lipopolisacàrids (LBP)	
Activador tissular del plasminogen	Antagonista del receptor de la IL-1	
Uroquinasa	Factor estimulant de colònies granulocítiques (GCSF)	
Proteïna S		
Vitronectina		
Inhibidor de l'activador del plasminogen 1		
Antiproteases	Altres	
Inhibidor α_1 de la proteasa	PCR	
Antiquimiotripsina α_1	Amiloide A sèric (SAA)	
Inhibidor de la tripsina secretora pancreàtica	Glicoproteïna àcida α_1	
Inhibidors inter- α -tripsina	Fibronectina	
	Ferritina	
	Angiotensinogen	

Per altres autors podem distingir 3 grups dintre dels reactants de fase aguda positius (Gruys 2005):

1. Els que experimenten un augment del 50%: Ceruloplasmina (ferroxidasa), factor C3 del complement.
2. Els que veuen multiplicat el seu valor per 2 o 3: Haptoglobina, fibrinogen, α -globulines amb activitat antiproteasa, LPS-bp. El seu pic es descriu aproximadament a les 8 hores després de l'estímul.
3. Els que es multipliquen per 5 i fins a 100: PCR, SAA. Són els d'aparició més ràpida (4 o 5 hores post-estímul), fan el pic a les 24 hores i persisteixen elevats 48 hores. Són els més usats en clínica degut a la seva estabilitat plasmàtica.

En els últims anys, fonamentalment a la dècada dels 90, s'han descrit nous marcadors amb una funció intermèdia entre hormones i citocines, denominant-se "**hormocines**". Aquest és el cas de la preprocalcitonina i nous marcadors com la proadrenomedulina, la copeptina, o el propèptid natriurètic atrial, encara en fase d'avaluació clínica. Aquests últims marcadors s'han associat no només a la pròpia infecció, sinó al desenvolupament de complicacions com la depressió miocàrdica o la fallida multiorgànica associats al xoc sèptic (Reinhart 2002)¹¹⁸.

F.10.d Fisiopatologia de la reacció de fase aguda

Al lloc de la invasió microbiològica (solució de continuïtat de la barrera cutànio-mucosa), el teixit reacciona alliberant citocines proinflamatòries, que estimulen el creixement de les cèl·lules endotelials i inflamatòries. Aquestes produeixen al seu torn més citocines i mediadors inflamatoris, que difonen cap a l'espai extracel·lular i es disseminen a distància a través de la circulació intravascular (Gruys 2005)¹¹³.

Aquesta invasió del medi intern per part de les citocines proinflamatòries es tradueix immediatament en una estimulació a nivell sistèmic de multitud de receptors de superfície de diverses cèl·lules diana, que desencadenarà una autèntica reacció sistèmica, mitjançant estimulació de l'eix hipofisari-adrenal, que s'acompanya d'una inhibició de la secreció d'hormona del creixement i una formació incrementada de prostaglandines (PG), conduint a una síndrome clínica caracteritzada per febre, anorexia, balanç nitrogenat negatiu i catabolisme negatiu. Quan els receptors diana reben estímuls de forma continuada (producció sostinguda de citocines proinflamatòries), la RFA pateix un fenomen de perpetuació o instauració mantinguda. A nivell de laboratori podem observar una disminució de les HDL i les LDL, una disminució dels leucòcits, un augment de l'ACTH i els GCC,

una activació del sistema del complement i la cascada de la coagulació, una disminució dels nivells sèrics de calci, zinc, ferro, vitamina A i α -tocoferol, alhora que s'activa el metabolisme hepàtic, que donarà lloc a la producció de proteïnes de fase aguda (PFA) (Gruys 2005)¹¹³.

Hores després de la invasió infecciosa el patró de síntesi hepàtica es veu dràsticament alterat, redirigint la síntesi proteica cap a les PFA, com PCR, SAA, haptoglobina (Kushner 1981, Blackburn 1994, Gruys 2005)^{113, 119, 120}. Això es fa palès amb l'augment de l'mRNA hepàtic dels diferents PFA alhora que un decrement de l'mRNA d'altres proteïnes plasmàtiques (anomenades reactants negatius de fase aguda), tals com la transtiretina (TTR), transportadora de tiroxina (T4, encara que també anomenada "prealbúmina"), la *Retinol Binding Protein* (RBP), la *Cortisol Binding Globulin* (CBG), la transferrina o la pròpia albúmina (Heinrich 1990, Ingenbleek 1994, Gruys 2005)^{110, 113, 121}, un aspecte que ha dut a proposar la ratio PCR/TTR com a marcador precoç de complicació infecciosa en cirurgia traumatològica (Férard 2002)¹²².

El postoperatori immediat també implica una deprivació alimentària (malnutrició proteica) obligada que s'afegeix a la inhibició de l'estímul de la ingesta a nivell central (anorexia), mediatas per les citocines proinflamàtòries (TNF α , IL-1, IL-6), confluint en un estat de depressió generalitzada metabòlic i endocrí que es tradueix sobretot en aquesta redistribució de la síntesi hepàtica, una reacció modulada al seu torn per la secreció de citocines, NO i GCC (Heinrich 1990, Gruys 2005)^{110, 113}.

L'estat d'infecció generalitzada no només implica una disminució de la gana, sino que també implica una disminució de l'absorció de nutrients a nivell del TGI (principalment secundària a una atrofia dels microvilli intestinals deguda a la redistribució del fluxe esplàncnic per efecte de les catecolamines), un augment del consum de nutrients, un augment dels requeriments metabòlics i del consum catabòlic, i una disminució del transport dels nutrients als teixits (Gruys 2005)¹¹³.

La RFA està dissenyada per prevenir el sobrecreixement microbià i ajudar a restablir la homeòstasi, com neutralitzar radicals lliures o enzims proteolítics, o bé directament osonitzar els microorganismes i activar el complement com fa la PCR (Gruys 2005)¹¹³.

La infecció es tradueix en un alliberament massiu d'endotoxines, que estimulen directament el sistema mononuclear fagocític (SMF), que secreta en resposta TNF α , i IL-1 β . Aquestes, al seu torn, també s'afegeixen al supraestímul per a la inducció a la secreció d'altres citocines: IL-6, IL-8, FAP, PG, LT, NO (Gruys 2005)¹¹³.

Les citocines proinflamàtòries (*pro-inflammatory cytokines*, PIC) són inductores del catabolisme muscular i el fenomen de la febre. Estimulen els precursors leucocitaris a la medul·la roja de l'os i el creixement de fibroblasts i macròfags (Heinrich 1990, Gruys 2005)^{110, 113}.

A nivell del fetge les citocines proinflamàtòries (TNF α , IL-1, IL-6) activen els receptors específics dels hepatòcits, que comencen a produir PFA, essent la IL-6 el seu major estímul, mentre que TNF α , en conjunció amb els GCC, acceleren el catabolisme muscular per a la obtenció d'aminoàcids i la gluconeogènesi hepàtica, i la IL-1 s'encarrega de movilitzar aminoàcids i estimular l'eix pituitari-adrenal. Paral·lelament es produeix una estimulació sobre les cèl·lules de Kùpffer, que secreten IL-6 en resposta i que, al seu torn, estimularàn els hepatòcits per a la producció de PFA, alhora que inhibeix el SMF (productor de IL-1 i TNF α) en un mecanisme tipus feed-back negatiu. El feed-back es completa amb la producció d'IL-10 per part de les cèl·lules de Kùpffer, que inhibeix la síntesi d'IL-6, mentre altres secreten IL-1 i IL-4, que inhibeix la producció hepàtica de PFA (Gruys 2005)¹¹³.

Les PIC també tenen efectes diferents sobre el metabolisme hepàtic, per exemple, suprimeixen l'activitat del citocrom P-450, implicat en el metabolisme i la detoxificació de molts fàrmacs a nivell hepàtic, també indueixen la producció de proteïnes tipus "*heat-shock*", implicades a la transcripció de proteïnes d'estrès cel·lular, o també induir la producció de metal·lotionines (MT), encarregades del control de l'estrès oxidatiu cel·lular, i de la detoxificació dels metalls a nivell hepàtic i renal. En concret, regulen el paper del Zn, implicat a l'activació i acoplament de factors de transcripció tan importants com el supressor p53. S'especula que aquest conjunt d'efectes puguin anar dirigits al control del sobrecreixement bacterià, doncs la disminució plasmàtica de l'albúmina, sumada a l'augment de les MT i la disminució de transferrina, donen com a conseqüència esperable una disminució dels nivells circulants de Zn, Fe i Ca, necessaris pel creixement bacterià (Gruys 2005)¹¹³.

F.10.e Concepte de biomarcador

Un biomarcador es defineix com un paràmetre que es mesura de forma objectiva, i actua com un indicador d'un procés biològic normal, un procés patogènic o com a resposta farmacològica a una intervenció terapèutica (Lesko 2001)¹²³.

El biomarcador ideal hauria d'informar sobre l'evolució d'una malaltia i el seu pronòstic, així com diferenciar entre pacients amb malaltia activa i individus sans. També hauria de normalitzar-se amb el tractament correcte i predir de forma reproducible l'evolució. D'altra banda, la seva determinació en la

pràctica diària hauria de ser fiable i reproduïble, amb poques variacions en les concentracions diàries, i la tècnica de determinació ha de resultar fàcil (Lacoma 2011)¹⁰¹.

F.10.f Descripció dels diferents biomarcadors

La sèpsia es pot concebre com una desregulació de la immunitat en resposta al contacte directe dels agents microbians amb els teixits del cos. Si bé la sèpsia no és estrictament el mateix que una resposta de fase aguda, en el context d'un postoperatori veu enmascarades les seves manifestacions per la resposta inflamatòria iniciada per l'agressió quirúrgica. Aquest és el fonament de l'ús dels biomarcadors en clínica sèptica.

Fins ara, tot i que s'ha reconegut la persistència de l'elevació dels marcadors de resposta inflamatòria sistèmica en situacions de complicació postoperatòria com a predictors pronòstics de complicació sèptica postoperatòria, no s'ha arribat a perfilar punts de tall clar o la seva relació amb factors de risc que permetessin indicar amb seguretat la relaparotomia exploradora (Hutchins 2004, Lamme 2006, Woeste 2010)^{47, 62, 109}, i no s'ha arribat a anomenar com a indicadors de laparotomia en un postoperatori, encara que sí s'ha reconegut el seu valor en el maneig postoperatori (Chromik 2006, Woeste 2010)^{62, 124}.

A més de la PCR, han estat usades en clínica com a marcadors diagnòstics de sepsi també la procalcitonina (PCT), i la interleucina 6 (IL-6), considerada aquesta darrera com l'estímul més directe per a la secreció de PCR (Damas 1992)¹²⁵.

Des de la seva caracterització s'ha apuntat al fet de que per a la precisa caracterització dels processos inflamatoris cal combinar diferents biomarcadors més que recolzar-se en un de sol (Lesko 2001)¹²³. Darrerament, a l'àrea de cures intensives, s'està apuntant a que potser seria necessari combinar diversos biomarcadors entre ells o fins i tot amb marcadors tradicionals de sèpsia per poder distingir adequadament entre sèpsia i resposta inflamatòria sistèmica asèptica (Kibe 2011)¹²⁶.

Recentment s'ha introduït el terme anomenat "hormocina", per referir-se a aquells mediadors que són produïts com a hormones de forma teixit-específica en individus no infectats, però que durant una infecció es poden produir en òrgans no endocrins, podent presentar un patró d'expressió similar al de les citocines. El procés per a la identificació d'alguns d'aquests biomarcadors és llarg i la majoria dels casos estan basats en estudis de proteòmica (Lacoma 2011)¹⁰¹.

Cal destacar la labor prèvia en PCT desenvolupat per l'equip col·laborador en aquest treball. Els resultats presentats en els estudis sobre noves molècules antiinflamatòries bacterianes, i compilats a la tesi doctoral de la Dra. Cristina Prat, mostren que tant la PCT com la PCR i neopterina reflexen el grau de resposta inflamatòria, alhora que poden variar en funció de l'etiologia, l'edat, la severitat i el temps d'evolució de la infecció. Segons aquests treballs, la utilitat de cada BM s'ha de contextualitzar en base a la situació clínica, l'existència de comorbiditat i el lloc de la infecció (Prat 2006)¹¹².

A continuació es fa un repàs dels biomarcadors més avaluats i estudiats en relació a la sèpsia severa i la infecció intraabdominal.

F.10.f.1 Les citocines

Les citocines poden ser definides com a glucoproteïnes de baix pes molecular que actuen com a senyalitzadores o transmissores d'informació intercel·lular, és a dir, mediadors d'origen proteic, produïts per cèl·lules del sistema immune, estimulades pels complexos antigènics, que en regulen la pròpia activitat, alhora que la d'altres.

Es poden fer quatre grups en base a la seva funció predominant (Gutierrez 2004)¹²⁷:

- 1) Les que s'originen en la resposta immune innata i tenen, en general, caràcter proinflamatori.
- 2) Les que regulen la resposta immune adaptativa i indueixen activació, proliferació i diferenciació dels limfòcits cap a cèl·lules efectores.
- 3) Les que tenen propietats immunodepressores.
- 4) Les que regulen l'hematopoiesi.

La classificació funcional de les citocines pot simplificar-se en citocines pro-inflamatòries i anti-inflamatòries, malgrat presentar sovint les dues activitats. En general, les citocines considerades pro-inflamatòries (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12 i IL-18, i diverses quimiocines, entre elles la IL-8) són mitjanceres de la immunitat innata, mentre que les considerades anti-inflamatòries [IL-10, IL-4, IL-13, IL-6, *transforming growth factor* β (TGF- β) i G-CSF] són mitjanceres de la immunitat adaptativa (Lacoma 2011)¹⁰¹.

La mesura de citocines en plasma és una tasca no exempta de dificultats atès que, malgrat que per regla general les tècniques d'immunoanàlisi un cop sistematitzades són senzilles, la seva vida mitja en plasma sol ser curta. Per altra banda les citocines presenten una secreció local al lloc de la infecció, i una escassa estabilitat in vivo i ex vivo que dificulta el desenvolupament de tècniques de determinació

prou sensibles i específiques, i que pot veure's afectada per la presència de factors bloquejants que poden falsejar-ne la mesura. La majoria dels immunoassajos, per altra banda, detecten biomarcadors circulants i no aquells que es troben units als receptors cel·lulars (Lacoma 2011)¹⁰¹.

F.10.f.2 Les interleucines

Les interleucines (IL) són en general un grup de citocines expressades pels leucòcits amb funció d'intercomunicació leucocitària. Es coneix que la seva font principal són els macròfags i els monòcits, encara que s'ha anat descobrint que poden ser produïdes per un ampli ventall de tipus cel·lulars: fibroblasts, macròfags, granulòcits, eosinòfils, mastòcits, basòfils, cèl·lules endotelials, plaquetes, monòcits, línia cel·lular mieloide, limfòcits T i B perifèrics, astròcits, cèl·lules mesangials renals, cèl·lules de Langerhans, cèl·lules dermals dendrítiques, cèl·lules natural-killer, limfòcits gegants granulars, microglia, neutròfils perifèrics, limfòcits adenulars, i cèl·lules placentàries maternes, entre d'altres. Majoritàriament tenen múltiples funcions relacionades amb el creixement cel·lular, la immunitat, la diferenciació cel·lular i la inflamació.

Actualment se'n ha descrit més d'una trentena i tenen funcions molt diverses i relacionades amb el sistema immunitari, constituint un medi principal de comunicació intercel·lular enfront d'una invasió microbiana infecciosa. Les citocines intervenen no només per iniciar la resposta infamatòria, sinó per definir la magnitud i la naturalesa de la resposta immunitària específica.

Les interleucines principalment relacionades amb la secreció de reactants de fase aguda són principalment la IL-6, encara que també s'han relacionat la IL-1 β , i la IL-8 (Gabay 1999)¹¹⁴, altres fonts citen també la IL-10, IL-11, IL-22 i IL-32. IL-6 i IL-8 no han mostrat impacte en termes de sensibilitat de detecció de sèpsia (Harbarth 2001)¹²⁸. El seu ús en clínica s'ha vist limitat per la curta vida mitja que tenen en plasma, fet que limita de forma molt important la seva determinació en sang perifèrica, doncs quan el pic de concentració plasmàtica passa, els valors retornen al rang de la normalitat massa ràpid, dificultant-ne el seguiment (Steinbach 2007)¹²⁹.

Hi ha estudis que han investigat les concentracions de les IL-6 i IL-10 als debits dels drenatges, posant aquests nivells en relació al risc de presentar posteriorment una DS o no, observant que totes dues (i el TNF α), es trobaven significativament més elevats als dos primers dies postoperatoris als pacients que patien una DS respecte aquells que no la presentaven (Matthiesen 2007)¹³⁰.

La interleucina 1 (IL-1 α) és la primera de les interleucines. Fou identificada el 1972 i anomenada inicialment factor activador de limfòcits (LAF) pel seu potencial mitogènic sobre els limfòcits (Gery

1972)¹³¹. El seu coneixement progressa als anys 80, quan s'identifiquen les seves dues subunitats, alfa i beta, període en el que rep nombrosos i diferents noms, al mateix temps que es van descobrir les seves funcions: factor activador de fibroblasts (FAF), factor activador de cèl·lules B (BAF), mediador endògen leucocitari (LEM), factor activador dels timòcits derivats de cèl·lules epidèrmiques (ETAF), factor estimulant dels hepatòcits inductor de secreció d'amiloid A (HSP), catabolina, hemopoietina 1 (H-1), pirogen endogen (EP), factor activador dels osteoclasts (OAF), i factor inductor de proteòlisi (PIF).

La IL-1 està produïda principalment a nivell de cèl·lules de línia epidèrmica, sota estímul sobretot de les citocines, i està involucrada en els processos immunològics que mantenen la barrera cutània, a part d'actuar com a estímul per a la secreció de PFA, en combinació amb el $TNF\alpha$. En concret actua d'estímul per a la secreció de quimiocines (altrament anomenades superfamília del factor plaquetar 4), involucrades en defensa immunològica i restauració de teixits, i IL-8 (factor quimiotàctic dels neutrofils), via senyalització de la família dels *Toll-like Receptors* (TLR), que indueixen l'activació del sistema immune innat a través de les cèl·lules dendrítiques (Dinarello 2001)¹³². A nivell clínic se l'ha relacionada amb la presència de bacterièmia (Tudela 2010)¹³³.

La interleucina 6 (IL-6) és una interleucina d'acció pleiotròpica secretada per monòcits i macròfags activats per citocines en situació de malaltia aguda i infecció invasiva, a través de l'activació d'aquests via lipopolisacàrids de paret bacteriana, principalment. És un factor estimulador important del sistema immune i hematopoètic, i el principal mediador de la secreció de PFA a nivell hepàtic.

La IL-6 va ser identificada als anys 80, a partir dels treballs per identificar l'efecte "hormocina-like" que feia que se secretessin PFA a nivell hepàtic en resposta a una situació de malaltia aguda o infecció invasiva (Miller 1951)¹¹⁵. Aquest "factor estimulant dels hepatòcits" (secretat pels macròfags en resposta al contacte amb LPS de paret bacteriana) va portar a l'estudi dels interferons, en observar que també se secretaven IL-1 (HSP) i $TNF\alpha$ (Ritchie 1983)¹³⁴. Inicialment anomenada interferó beta 2 ($IFN\beta_2$), o factor 2 estimulant de les cèl·lules B, Poupart i Yasukawa van proposar anomenar-la interleucina 6 el 1987, nomenclatura finalment acceptada a la conferència de la *New York Academy of Sciences and the National Foundation for Cancer Research* el 1988 (Heinrich 1990)¹¹⁰.

La IL-6 va ser identificada com l'estímul més important per a la secreció de PFA a nivell dels hepatòcits (principalment proteïna C reactiva i amiloide sèric tipus A, i menys principalment

haptoglobina, α -antiquimiotripsina, i fibrinogen). A més s'ha relacionat amb accions hematopoiètiques però sobretot immunològiques. Així, la IL-6 constitueix l'estímul principal per a la producció de la majoria de PFA a nivell hepàtic, mentre que les altres citocines influeixen de forma més sectorial sobre les altres PFA. Aquest fet s'ha relacionat amb la naturalesa del focus inflamatori, essent la IL-6 la més relacionada amb el focus sèptic. Les citocines amb acció més similar a IL-6 són IL-11, factor inhibidor de la leucèmia (LIF), oncostatina M, factor neurotròfic ciliar (CNF), o la cardiotrofina 1 (Gabay 1999)¹¹⁴.

A nivell immunològic té acció tant humoral com cel·lular. A nivell humoral s'ha vist que participa, en conjunt amb la IL-4 i la IL-5, a la diferenciació terminal dels leucòcits tipus B en cèl·lules secretores d'immunoglobulines, mentre que a nivell cel·lular potencien, en conjunt amb la IL-1 i IL-2, la proliferació dels limfòcits T activats (Heinrich 1990)¹¹⁰.

A nivell clínic és la IL que més significació presenta alhora de predir l'aparició de DS en els seus nivells als drenatges intraabdominals en el postoperatori de la cirurgia de recte, tant els dies 1 i 2 (Matthiessen 2007)¹³⁰, com 3 i 5 (Fouda 2011)⁶⁵. En canvi, a nivell sèric, encara que determina la severitat de la inflamació no és específica d'infecció i presenta un pic fugaç (Prat 2006)¹¹², doncs es correlaciona més amb la gravetat del traumatisme quirúrgic que amb el de la sèpsia bacteriana (Novotny 2007)¹³⁵. No obstant, presenta bona correlació amb la presència de bacterièmia (Tudela 2010)¹³³.

La interleucina 8 (IL-8), anomenada factor quimiotàctic dels neutròfils (GCF), es va descobrir als anys 80. És una quimiocina proinflamatòria produïda per cèl·lules portadores de TLR, principalment macròfags i cèl·lules de línia epitelial o endotelial, en resposta al contacte amb PAMPs i, per tant, iniciadores de la resposta immune innata. Indueix la producció de quimiocines proinflamatòries com CXCR1 i CXCR2.

La IL-8 té les seves cèl·lules diana als neutròfils, als que promou la quimiotaxi cap al *locus doelentii* inflamatori, alhora que afavoreix la seva exocitosis de grànuls d'histamina i altres components que fan augmentar l'estrès oxidatiu al lloc de la inflamació (Vlahopoulos 1999)¹³⁶. Aquesta implicació tan directa amb el focus inflamatori infeccios ha estat revisada a nivell clínic, en un estudi que valorava els seus nivells al debit dels drenatges perianastomosi en cirurgia colo-rectal, trobant que els nivells d'IL-8 són significativament més elevats als drenatges perianastomosis colo-

rectals respecte les anastomosis colo-coliques, seguides de IL-10 (diferències no significatives) i IL-6 (sense diferències entre anastomosi) (Chuang 2006)¹³⁷.

El seu comportament en plasma mostra que es troba augmentada constantment en estats de sèpsia però sense perfil cinètic en plasma, uns nivells que es correlacionen amb el pronòstic d'aquesta sèpsia. No obstant, els intents per mesurar-la en sang total no han redundat en una major precisió diagnòstica (Steinbach 2007)¹²⁹.

La interleucina 10 (IL-10) és una citocina de classe 2 (α -helicoidal) amb efecte pleiotròpic sobre els processos d'immunoregulació relacionats amb la autoimmunitat i la inflamació. També s'anomena factor inhibidor de la síntesi de les citocines (CSIF), doncs inhibeix l'expressió de citocines Th1, l'antigen major d'histocompatibilitat MHC classe II i molècules d'expressió dels macròfags, a més d'inhibir la maduració de les cèl·lules dendrítiques, mentre que per altra banda estimula a les cèl·lules B per a que produeixin immunoglobulines, sobretot les relacionades amb la barrera immunològica intestinal (Moore et al 2001, Roncarolo 2003)^{138, 139}. Per aquest motiu ha estat assenyalada com la citocina antiinflamatòria més important (Prat 2006)¹⁰¹. La IL-10 no ha mostrat ser un estímul directe per a la producció de PFA, però s'ha relacionat en model experimental animal amb la regulació del punt d'inflexió entre sèpsia i sèpsia severa. *Vegeu l'annex: Gràfic comparatiu de les vides mitjanes dels biomarcadors d'infecció aguda.*

La interleucina 11 (IL-11), també anomenada factor inhibidor de l'adipogènesi (AGIF), és una citocina plurifuncional aïllada el 1990 a partir de cèl·lules estromals del moll d'os implicada a la recuperació del recompte plaquetar post-quimioteràpia, l'estimulació de la producció de PFA, de la producció dels limfòcits, i de modular la resposta antígen-anticòs. Possiblement aquesta funció de producció de PFA tingui a veure amb el fet de que pertany a la superfamília de la IL-6, doncs comparteix receptor de membrana amb la IL-6: el co-receptor gp130. La seva unió promou la via de fosforilació del factor de transcripció STAT3, responsable de la regulació de processos com el creixement cel·lular o l'apoptosi (Heinrich 2003)¹¹¹.

La interleucina 22 (IL-22) és una citocina α -helicoidal de la superfamília de la IL-10, que tenen receptors comuns i actuen com a mediadors de la resposta inflamatòria local a l'inici de la resposta immune innata contra l'agressió bacteriana, principalment a pulmó i TGI. Està produïda per les cèl·lules dendrítiques (APC) i limfòcits T activats, i la seva diana són principalment els hepatòcits i les cèl·lules epitelials alveolars, on promouen la seva supervivència davant l'agressió activant la via de

senyalització de l'activador de la transcripció STAT3, que regula el creixement cel·lular i l'apoptosi (Moore 2001)¹³⁹.

La interleucina 32 (IL-32) és una citocina que participa en l'activació de monòcits i macròfags, i estimula la secreció de TNF i quimiocines, com IL-8 i CXCL2 (Kim 2005)^{111, 139, 140}.

F.10.f.3 El Factor de Necrosi Tumoral (TNF α)

Els factors de necrosi tumoral (TNF) són una família de citocines inductores d'apoptosi inicialment relacionades amb els processos de regressió tumoral, i secretades pels monòcits i els macròfags.

El primer TNF fou descobert inicialment per Granger el 1968, durant una sèrie d'experiments duts a terme a la Universitat de Califòrnia basats a la teoria de William B. Cooley segons la qual existeix un efecte antitumoral de base inumune que actuaria "*in vivo*" (1893). Durant aquests experiments van identificar un factor citotòxic produït pels limfòcits al que van anomenar linfoxina (LT). Poc després el grup d'investigació del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* de *New York* va identificar un factor produït pels macròfags capaç d'induir necrosi hemorràgica tumoral sobre fibrosarcoma de ratolí, anomenant-lo factor de necrosi tumoral (Carswell 1975)¹⁴¹. Un altre factor aïllat amb capacitat d'induir caquexia se'l va anomenar caquectina. Als anys 80 sengles experiments publicats a *Science* i *Nature* demostraven amb tecnologia recombinant que LT i TNF competien pels mateixos receptors, de manera que es va arribar a la conclusió que eren 2 citocines amb homologia funcional. Així, per seqüenciació es va identificar al TNF com TNF α i la LT com a TNF β (Pennica 1984)^{141, 142}. Per altra banda també es va observar que la caquectina es corresponia amb a la mateixa TNF α (Beutler 1985)¹⁴³.

Amb tot, el TNF α és el TNF més ben conegut. Principalment el produeixen els macròfags, però també se'n ha observat la seva producció per part de limfòcits, mastòcits, endoteliòcits, monòcits cardíacs, adipòcits, fibroblasts i teixit neural. El seu estímul de secreció més important són LPS o altres components de paret bacteriana i la IL-1, i té múltiples efectes als que participen conjuntament la mateixa IL-1 i la IL-6. A l'hipotàlam estimula la producció de corticorelina (CRH), de pirògens endògens i inhibeix el centre de la gana; a nivell hepàtic afavoreix la resistència cel·lular a la insulina i la producció de PFA, principalment proteïna C reactiva; a nivell cel·lular actua directament sobre la superfície cel·lular de les cèl·lules dendrítiques, dels neutròfils i dels endoteliòcits, induint canvis estructurals a les molècules d'adhesió, i afavorint així la migració dels neutròfils a través dels vasos

per quimiotaxi; i a nivell dels macròfags estimula la fagocitosi i la producció de prostaglandines proinflamàtores, principalment PGE₂, relacionada amb la fisiopatologia inductora del xoc sèptic. Aquest aspecte ha estat explotat per explorar les possibilitats terapèutiques dels anticossos anti-TNF al xoc sèptic (Tracey 1986)^{143, 144}. Això ha portat a desenvolupar anticossos monoclonals i antagonistes del receptor TNF α per diferents tècniques recombinants, amb diferents resultats clínics, i no exempts d'importants efectes secundaris, que encara es troben en fase d'experimentació (Töllner 2000, Guo 2009, Conrad 2011)¹⁴⁵⁻¹⁴⁷. Pel moment on més èxit han tingut les proteïnes anti-TNF ha estat contra les malalties reumàtiques (infliximab, adalimumab, certolizumab), com l'artritis reumatoide o l'espondilitis anquilosant, la malaltia de Crohn, o la psoriasis (etanercept).

En clínica infecciosa el TNF ha mostrat ser un marcador específic de sèpsia però precoç i d'aclariment plasmàtic ràpid, el que dificulta el seu seguiment, encara que mostrant bona correlació amb la bacterièmia (Tudela 2010)¹³³. S'ha investigat la concentració de TNF α al débit del drenatge postoperatori després de cirurgia electiva de recte, conjuntament amb les interleukines IL-1 i IL-6 i la quantificació bacteriana, trobant que els seus nivells es trobaven significativament més elevats a les determinacions del 3er i 5è dies (Fouda 2011)⁶⁵.

F.10.f.4 La proteïna C reactiva

Tillet i Francis van descriure el 1930 una fracció plasmàtica als pacients afectats de pneumònia amb la capacitat de precipitar els polisacàrids d'estreptococs (polisacàrid C de *Streptococcus pneumoniae*), i van observar que aquesta propietat no es presentava als pacients que guarien, i que la fracció no existia al sèrum dels pacients sans, batejant-la com a fracció C. La denominació de "proteïna C reactiva" (PCR) es va establir en identificar el seu origen proteic. El terme "proteïna de fase aguda" es va introduir el 1941 per Abernethy i Avery per a referir-se a la propietat que presentaven al serum aquells pacients que patien infecció i que es trobaven en situació crítica, on observaven una sedimentació globular augmentada, dels qui se'n podia aïllar PCR del sèrum (Heinrich 1990)¹¹⁰. Posteriorment s'anirien describint la resta de proteïnes de fase aguda (Povoa 2002)²⁹. Reconeguda com a una proteïna estructuralment singular i diferent de totes les altres proteïnes humanes, comparteix una certa homologia estructural amb el component P amiloide del sèrum, i sembla tenir funcions similars en altres espècies (Osmand 1977, Ying 1992)^{148, 149}. El 1976 es caracteritzarien la PCR, juntament amb la SAP, o Serum Amyloid P, com a macroproteïnes de simetria pentamèrica, solubles en plasma, amb el nom de pentraxines (Osmand 1977)¹⁴⁸.

Infravalorada durant gran part del segle XX, el seu protagonisme augmentà a partir dels anys vuitanta, quan se'n descobreixen les seves propietats pronòstiques en situació de malaltia aguda o crítica (Cox 1986)¹⁵⁰. Mustard i Cols el 1987 van corroborar l'existència d'un increment significatiu dels nivells de proteïna C reactiva en persones amb complicacions infeccioses. Als anys noranta s'avança en el seu coneixement, proposant-la com a marcador diagnòstic de sepsi en el marc de la UCI (Matson 1991)¹⁵¹. Aquest valor diagnòstic de la PCR ha estat observat per diferents grups d'investigació, que han demostrat una relació proporcional de la PCR amb la importància de l'estímul inflamatori (Bickel 2002, Meisner 1998)^{152, 153}.

La PCR se sintetitza quasi exclusivament al fetge, encara que amb tecnologia de reacció en cadena de la polimerasa (RCP) i immunohistoquímica s'ha pogut veure que també pot sintetitzar-se a nivell de l'epiteli tubular cortical renal, l'epiteli broncogènic o els limfòcits T (Semple 2006)¹⁵⁴.

La PCR es sintetitza principalment en resposta a les interleucines IL-1, IL-6 i TNF- α . Pot veure incrementat el seu valor en un factor de fins a 1000, dibuixant un pic a les 24-48 hores de l'estímul, amb una vida mitja de 19 hores (Semple 2006)¹⁵⁴, caient a la meitat del seu pic al 5è dia en cirurgia abdominal no complicada (Lindberg 2002)¹⁵⁵. El seu valor basal normal poblacional es troba per sota els 5mg/l (mitja de 4,3 +-7,7, mediana de 2,1, rang intercuartil 0,8-4,7), encara que s'ha observat correlació positiva amb la franja d'edat, tenint a la franja de major incidència de càncer colo-rectal (60-69 anys) una mitja de 5,3 +-8,7, mediana de 2,9, i rang intercuartil 1,2-6,1 mg/l (Woloshin 2005)¹⁵⁶. Globalment s'accepta a la literatura que el llindar de normalitat sigui <3mg/l (Tudela 2010)¹³³.

El seu mecanisme d'acció és mitjançant la unió a la fosforilcolina de les membranes tant cel·lular com bacteriana, activant la opsonització i el sistema del complement a través de la seva unió amb la subunitat C1q, anàlogament a la interacció entre la Fc de certes immunoglobulines i el complex macromolecular C1, activant la via C d'acció proteolítica (Osmand 1977)¹⁴⁸, i ajudant a retirar tant els bacteris com les cèl·lules apoptòtiques de l'organisme a través dels fagòcits. També té accions en direcció antiinflamatòria, doncs també pot inhibir la via alternativa del complement (Semple 2006)¹⁵⁴.

La seva elevació, doncs, indicaria tant infecció aguda com processos inflamatoris crònics, encara que estudis recents l'han associat també al risc cardiovascular, com a marcador d'arteriosclerosi (Semple 2006)¹⁵⁴. A nivell de sèpsia ha mostrat tenir valor correlatiu amb la presència de bacterièmia,

mostrant un bon punt de tall pel que fa al valor predictiu negatiu de bacterièmia quan es troba per sobre de 8mg/l (Tudela 2010)¹³³. La repetibilitat en el valor pronòstic de la proteïna C reactiva ha portat al desenvolupament d'*scores* que inclouen criteris clínics i paràmetres analítics, com l'*Infection Probability Score (IPS)* que inclou temperatura corporal, freqüència cardíaca, freqüència respiratòria, recompte leucocitari, puntuació del SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) i el valor de la proteïna C reactiva (Vincent 1996, Peres Bota 2003)^{157, 158}. No obstant, el seu ús encara no es troba prou estandaritzat com per redefinir la classificació de SIRS tenint en compte els seus valors (Marik 2002)²³. Els estudis realitzats pel nostre grup han descartat la presència de nivells elevats de PCR en situació de comorbiditat renal i cardíaca, així com tractament previ amb corticosteroids o antibiòtics (Lacoma 2011)¹⁰¹.

La PCR ha demostrat increments significatius amb l'agressió quirúrgica, dibuixant un màxim entre el primer i el tercer dia d'un postoperatori no complicat (Rubin 1984, Shakespeare 1989, Meisner 1998, Lindberg 2002)^{153, 155, 159, 160} que es podria situar entorn el dia 2,5 (Woeste 2010)⁶²; un comportament que registra una gràfica repetible, segons mostren diferents estudis (Reith 1998, Buttenschoen 2001, Lindberg 2002, Pova 2002, Shakespeare 1989)^{29, 155, 160-162}. Per altra banda, treballs sobre cirurgia electiva han observat que aquells pacients que desenvolupen complicacions presenten uns nivells de PCR un 25% més elevats a partir del segon dia (Meisner 1998, Shakespeare 1989, Hutchins 2003)^{47, 153, 160}. S'ha demostrat que elevacions persistentment elevades, així com una manca de descens en els valors de PCR en el postoperatori d'una cirurgia colo-rectal preconitza el desenvolupament d'una DS (Woeste 2010)⁶².

Un grup de Heidelberg apunta el seu ús com a marcador precoç de sepsia en cirurgia de recte (Welsch 2007)¹⁶³. No obstant se li critica la poca especificitat que ofereix en situació d'un postoperatori, doncs el traumatisme quirúrgic, així com altres covariables, ja fan augmentar notablement els seus valors, de manera que això li resta caràcter marcador diagnòstic en cas de sèpsia postoperatoria, un aspecte que queda reflectit per una baixa àrea sota corba (AUC) a les gràfiques de corbes ROC respecte IL-8 en sang total, per exemple (Steinbach 2007)¹²⁹. Similarment no mostraria correlació vàlida amb la severitat clínica (Rahbari 2010)⁵⁶. En el mateix estudi de Welsch es mostra que la especificitat (E) augmenta per a un mateix cutoff (140mg/dl) amb el dia del postoperatori (del dia 3 al 4), de E 81% a E 92,3%, encara que comportant una pèrdua de sensibilitat, de S80% a S54,3% (Welsch 2007)¹⁶³.

Taula 9: Estudis recents sobre PCR com a prova diagnòstica

Autor	Any	n	tipus	IDS	dia	PCR (mg/dl)	S	E	p
Welsch	2007	383	Recte	0,14	3	140	0,80	81	0,001
Kørner	2009	231	Còlon i recte		3	190	0,82	0,73	
Ortega- Deballon	2010	133	Còlon i recte	0,155	4	125	0,818	0,644	0,031
Woeste	2010	342	Còlon i recte	0,076	2,5	21,2+-9,3	-	-	0,03

Llegenda: n: mida mostral, IDS: índex de dehiscència de sutura, S: sensibilitat, E: especificitat.

Recentment s'ha apuntat a l'increment delta dels valors de PCR com el paràmetre estadísticament més discriminatiu per identificar aquells pacients que desenvoluparan una peritonitis postoperatòria, encara que a falta d'altres estudis, sense arribar a proposar un punt de tall de màxima sensibilitat o d'indicació de maniobres invasives per al diagnòstic (Woeste 2010)⁶². Per la seva banda, el grup liderat pel Dr. Badia, de l'Hospital General de Granollers, va trobar a la seva sèrie que el 97% dels pacients amb un decrement dels valors de PCR del 2on al 5è dia postoperatori superior a un 40% en cirurgia oberta i un 48% en laparoscòpica no presentaven complicacions sèptiques, el que permetia descartar una complicació quirúrgica amb una alta precoç, el que es traduïa amb un valor de PCR al 5è dia postoperatori inferior a 120mg/l en cirurgia oberta i 66mg/l en cirurgia laparoscòpica (Guirao 2012)¹⁶⁴. Resultats equiparables als d'un grup francès que també proposa la determinació de PCR com a predictor precoç de sèpsia en el postoperatori de la cirurgia colo-rectal, que proposen la determinació sistemàtica al 4t dia postoperatori de la PCR en un programa de *fast-track* en cirurgia colo-rectal, de manera que si es troba per sobre de 125mg/dl es realitzi una TC urgent, i si es troba per sota es doni d'alta el pacient (Ortega-Deballon 2010)⁷⁰.

Més recentment un grup de Glasgow ha proposat els nivells de PCR al 3r i 4t dies postoperatori com a predictors de complicacions sèptiques postoperatòries relacionades amb el lloc quirúrgic en pacients intervinguts de cancer esofagàstic (Dutta 2011)¹⁶⁵.

Encara que es tendeix a reconèixer el seu valor en clínica, s'insisteix en que no es poden prendre decisions en base als seus valors exclusivament, i que cal contraposar-los a l'examen clínic a la recerca de signes de sèpsia (Vincent 2011)¹⁶⁶.

F.10.f.5 El fibrinogen

El fibrinogen podria dir-se que es coneix pràcticament des dels antics grecs, doncs van ser qui van observar l'augment de velocitat de sedimentació eritrocitària (modernament coneguda com velocitat de sedimentació globular, o VSG) de la sang dels malalts greus, el que traduïa de fet altes concentracions de fibrinogen i altres PFA (Heinrich 1990)¹¹⁰. Aquest efecte s'atribueix a l'augment de viscositat plasmàtica deguda als canvis de concentració protèica en situació de malaltia aguda, el que ha portat a considerar la VSG com un marcador inespecífic d'activitat inflammatòria (Gruys 2005)¹¹³.

El fibrinogen és un homodímer de 3 cadenes polipeptídiques diferents genèticament, unides per ponts disulfur, d'uns 340 kDa. A pesar d'haver estat atribuïda la seva síntesi al fetge, no s'ha constatat aquest fet fins que s'ha investigat el fibrinogen de síntesi a pacients d'amiloidosi (malaltia causada per acúmuls de cadenes d'A α -fibrinogen) trasplantats del fetge (Tennent 2007)¹⁶⁷.

Els valors plasmàtics del fibrinogen oscil·len entre 200mg/dl i 400mg/dl, amb una vida mitja d'aproximadament 4 dies (Tennent 2007)¹⁶⁷.

El fibrinogen ha estat relacionat en clínica amb el risc cardiovascular, juntament amb la proteïna C reactiva, l'albumina i el recompte leucocitari (Koenig, 2003)¹⁶⁸, i es coneix que augmenta els seus valors en plasma en situació de RFA, comportant-se com un marcador tardà (Gruys 2005)¹¹³, modest i inespecífic, apareixent en resposta a estímuls tant d'inflamació com infecció tissular (Tennent 2007)¹⁶⁷, pel que la seva utilitat en detecció de complicació infecciosa en el marc de malaltia aguda es troba molt limitada (Gruys 2005)¹¹³.

F.10.f.6 La procalcitonina (PCT)

Des de la descripció de la procalcitonina a la dècada dels 90 (Assicot 1993)¹⁶⁹, múltiples estudis han demostrat la seva utilitat de distingir la resposta inflammatòria deguda a infecció bacteriana sistèmica de la deguda a infecció vírica, infecció bacteriana localitzada i reacció inflammatòria a estímuls no infecciosos (Reith 2000)¹⁷⁰.

La PCT és la prehormona de la calcitonina, que normalment és secretada com a pre-pro-calcitonina (pre-PCT) per les cèl·lules C tiroïdals, a partir d'un splicing alternatiu del gen CALC-I, situat al cromosoma 11, en resposta a estats d'hipercalcèmia, encara que pot veure's secretada com a proteïna de fase aguda també a nivell extratiroidal, com ara fetge i les cèl·lules mononuclears de la sang perifèrica (major productor), proporcionalment a l'alliberament d'endotoxines bacterianes i citocines proinflamatòries en situació d'estrès o infecció sistèmica, en resposta a l'aparició en sang de lipopolisacàrids bacterians amb el consegüent alliberament de citocines secundàriament a la sèpsia, però amb funció desconeguda. Durant les infeccions severes s'alliberen altres precursors de la calcitonina en major o menor grau però la PCT és el principal. La seva funció podria estar relacionada amb el metabolisme fosfo-càlcic o la regulació de la síntesi d'òxid nítric que es produeix en estats sèptics.

En situacions normals, la PCT es mou en rangs negligibles ($<0,1\text{ng/ml}$), mentre que en situació d'estrès sistèmic augmentaria notablement els seus valors en sang, unes 100 vegades en situació de sèpsia, i 1000 vegades en situació de sèpsia severa (Harbarth 2001).

La PCT mostra un comportament sèric similar a la PCR però amb una vida mitjana d'entre 12-24 hores, independentment de la funció renal, pel que se la ha proposat també com a marcador precoç de sepsia, sobretot a l'àmbit de la UCI, on se li ha atribuït un valor més discriminatiu entre estímul inflamatori i infecció. També té una elevació en plasma més precoç, entre 3 i 4 hores. El seu rang de valors es situa entre $<0,05\text{ng/ml}$ i 1000ng/ml . Marca un pic al voltant de les 12-24 hores i decau a la meitat del seu valor a les 48 hores en cirurgia abdominal no complicada (Lindberg 2002)^{128, 155}. Per sobre de 10ng/ml el seu valor és altament indicador de sèpsia (Harbarth 2001)¹²⁸, encara que s'accepta que el seu valor fisiològic en línies generals és per sota dels $0,5\text{ng/ml}$. És estable in vivo i in vitro i fàcilment mesurable tant en sèrum com en plasma (Harbarth 2001). La PCT mostra major sensibilitat envers la bacterièmia sistèmica que la PCR segons l'experiència prèvia del nostre grup en pneumònia pneumocòcica (Lacoma 2011)^{101, 128}.

La PCT desde finals dels anys noranta ha demostrat tenir valor pronòstic i de seguiment clínic en pacients afectats de sepsis i shock septic, per sobre de PCR, $\text{TNF}\alpha$, IL-2, IL-6, IL-8 i lactat (Schröder 1999, Muller 2000, Balcl 2002), arribant a proposar-la com a marcador diagnòstic de sepsia, conjuntament amb paràmetres clínics, en pacients crítics, dibuixant una àrea sota corba de 0,77 en un estudi prospectiu sobre 78 pacients admesos en un servei de UCI durant 7 mesos. La PCT va demostrar millorar significativament la sensibilitat respecte de la valoració clínica sola (paràmetres

SIRS) pel diagnòstic de sepsis (Harbarth 2001)¹²⁸. També s'ha usat amb èxit com a marcador predictiu de bacterièmia a l'àmbit d'urgències amb un màxim VPN amb valors $>0,4\text{ng/ml}$ (Tudela 2010)¹³³.

En quant a seguiment també es va observar precoçment que mostrava variació significativa en funció de l'adequació del tractament antibiòtic (Assicot 1993, Karzai 1997)^{169, 171}, inclús podent usar-se com a marcador per reduir o finalitzar els tractaments antibiòtics a l'àmbit de les Unitats de Cures Intensives, quan mostra una reducció del 90% del seu valor del dia 1 al 5, el que, segons un metaanàlisi, s'acompanya d'una disminució important dels costos però sense arribar a ser una mesura que disminueixi la mortalitat (Heyland 2011)¹⁷².

El seu valor també ha demostrat correlacionar-se linialment amb el mal pronòstic dels pacients en situació de sèpsia. Un estudi experimental, basant-se en aquest fet, segregava el tractament antibiòtic empíric amb ceftriaxona en pacients sotmesos a cirurgia colo-rectal, segons si els valors de PCT eren menors o majors a $1,5\text{ng/ml}$ entre els dies 1 i 3 del postoperatori, administrant-lo a demanda si fos menor o sistemàticament si fos major, identificant un 8% de pacients amb risc de complicació greu al 3er dia del postoperatori, i demostrant que els pacients del grup tractat sistemàticament patien menor incidència de complicació infecciosa sistèmica, i que aquesta era menys greu quan apareixia, en paràmetres de sèpsia greu i xoc sèptic (Chromik 2006)¹²⁴. Per la seva banda, un estudi alemany sobre 160 casos de sèpsia postoperatoria mostra que la PCT té valor pronòstic (vinculant-lo a través de fòrmules matemàtiques amb l'escala APACHE II) com a indicador predictiu de sèpsia fatal, demostrant (en pacient amb signes persistents de sèpsia durant 72 hores) poder identificar aquells pacients que tenen millor pronòstic en cas de complicació sèptica postoperatoria: mentre el 71% dels pacients d'alt risc moren, el 77% dels pacients assignats al grup de baix risc sobrevisquen, mostrant una S71% i E 77% (Novotny 2007)¹³⁵.

Malgrat tot, els darrers metanàlisis (Jones 2007, Tang 2007, Becker 2008)¹⁷³⁻¹⁷⁵ otorguen a la PCT tan sols una moderada capacitat predictiva de bacterièmia i recomanen usar-la en combinació amb dades clíniques i analítiques (Tudela 2010)¹³³.

El desenvolupament de reactius ultrasensibles amb un límit de detecció PCT $<0,05\mu\text{g/l}$ permetria una detecció més sensible dels valors de PCT, que podrien traduir-se en una detecció més precoç de la complicació sèptica suclínica. Aquesta determinació de la PCT s'anomena PCT-US (procalcitonina ultrasensible), amb un límit de detecció $<0,045 \pm 0,010 \mu\text{g/l}$ mitjançant tecnologia

Kryptor, i s'ha estudiat fins al moment com a marcador d'antibioteràpia en sèpsia respiratòria (Schuetz 2010)¹⁷⁶.

Recentment s'ha descrit també la determinació de la pre-PCT (PCT1-116 i PCT 3-116) (Struck 2009)¹⁷⁷ com a marcador precoç per presentar una forma precursora de la PCT, i, per tant, d'aparició més precoç (i més fugaç) en plasma, però també de cinètica diferent in vivo, permetent una aplicació més precoç de les actuacions guiades pels nivells de PCT.

Als estudis de la Dra. Cristina Prat la PCT es mostra superior a la PCR quan es tracta de distingir entre infecció bacteriana i infecció vírica, així quan es tracta de distingir entre inflamació bacteriana i inflamació no bacteriana (Prat 2006)¹¹². L'experiència del nostre grup ha descartat la presència de nivells elevats de PCT en situació de comorbiditat renal i cardíaca, així com tractament previ amb corticosteroids o antibiòtics (Lacoma 2011)¹⁰¹.

F.10.f.7 L'albumina

L'albumina (seroalbumina) no és pròpiament una PFA. És la proteïna plasmàtica més abundant, i es produeix exclusivament al fetge. La seva funció principal és la de mantenir la pressió coloidosmòtica i el pH de la sang, i també ser transportadora d'hormones (tiroidees, per exemple) i altres molècules hidròfobes, àcids greixosos i bilirrubina no conjugada, que del contrari no podrien viatjar pel plasma com ho poden fer associades a l'albumina. La seva vida mitjana és de 20 dies i el seu nivell plasmàtic és de 3,5 a 5 g/dl. Els seus nivells reflecteixen directament el nivell de síntesi efectiva del fetge, amb el que es modifiquen en situació d'estrès, constituint un bon marcador nutricional indirecte, un marcador d'insuficiència hepàtica i també un reactant negatiu de fase aguda.

Longo va relacionar els nivells plasmàtics d'albumina amb el risc de complicació postoperatòria en cirurgia colo-rectal (Longo 2000)¹⁷⁸. L'albumina plasmàtica s'ha proposat com a indicador en relació directament proporcional amb el nivell de síntesi hepàtica durant els estats de sèpsia (Ruot 2000)¹⁷⁹.

F.10.f.8 Amiloide sèric A (SAA)

La PCR i l'amiloide sèric A són segurament les PFA que més augmenten quantitativament en situació de resposta de fase aguda a l'home. Serum Amyloid A s'admet com a terme genèric per a referir-se a un grup de proteïnes amb utilitat com a marcador d'inflamació aguda i crònica. La variant predominant de 5 isotipus diferents, SAA1, és la que genèricament s'identifica amb l'acrònim SAA

(Polin 2010)¹⁸⁰. Es va identificar inicialment com una proteïna plasmàtica que reaccionava amb anticossos contra el pèptid constituent de la fibril·la amiloide A; més endavant es veuria que SAA és la proteïna precursora circulant de la proteïna amiloide A que es troba als dipòsits d'amiloide. És una proteïna de 104 aminoàcids amb un pes molecular de 12kD sintetitzada al fetge com a proteïna de fase aguda en resposta a citocines proinflamatòries (TNF α , IL-1, IL-6) i glucocorticoids, encara que també s'ha descrit la seva síntesi extrahepàtica, sotmesa a diversos mecanismes de regulació. Exerceix funcions en el metabolisme de les lipoproteïnes d'alta densitat, actuant com a apoproteïna i intervenint en la unió i neutralització del LPS, així com activitats immunomoduladores, tals com inhibició del metabolisme oxidatiu, i inducció de mecanismes d'adhesió i quimiotaxi. Es considera que durant les infeccions localitzades, SAA és produïda per cèl·lules epitelials amb la funció de neutralitzar el LPS i altres productes bacterians hidrofòbics, experimentant un gran augment plasmàtic (Lacoma 2011)¹⁰¹. No obstant, el camp de recerca on ha tingut més protagonisme fins la data és en sèpsia neonatal, en detriment de la infecció intraabdominal en adults (Polin 2010)¹⁸⁰.

F.10.f.9 Neopterina

La neopterina és una pteridina sintetitzada principalment als monòcits/macròfags així com a les cèl·lules dendrítiques en resposta a l'estimulació per interferó gamma, que és secretat al seu torn pels limfòcits T, actuant com a mediador de la immunitat cel·lular, de manera que les concentracions de neopterina reflecteixen el grau d'activació de les cèl·lules Th1 (Lacoma 2011)¹⁰¹. Nivells elevats de neopterina en fluids biològics, com sèrum i orina s'han associat amb trastorns que involucren la immunitat cel·lular, com ara les infeccions virals, intracel·lulars o parasitàries, les malalties autoimmunitàries, algunes neoplàsies, el rebuig de trasplantament, malaltia coronària i desordres neurològics (Berdowska 2001)¹⁸¹, mentre que la seva expressió com a biomarcador de peritonitis quedaria més inèdita, encara que s'ha comunicat la seva expressió juntament amb IL-6 i TNF α en peritonitis primària (Propst 1993)¹⁸², encara que no significativament en peritonitis secundària (Holzheimer 1995)¹⁸³.

F.10.f.10 Nous biomarcadors inflamatoris

Altres marcadors inflamatoris estan començant-se a avaluar en clínica o en model experimental. Tal és el cas de la proadrenomedul·lina, la copeptina, el propèptid natriurètic atrial, els marcadors del sistema de coagulació (dímers D, antitrombina III, proteïna C) o TREM-1 (*triggering receptor expressed on myeloid cells*).

1) Propèptid Natrurètic Atrial

El pèptid natriurètic atrial (ANP) es sintetitza en els cardiomiòcits i participa en l'homeòstasi hidroelectrolítica de l'economia. És un dels membres de la família dels pèptids natriurètics que també inclou el brain natriuretic peptide (BNP) i el C-type natriuretic peptide. Les seves funcions principals són regular la funció renal, humoral i cardiovascular. El seu precursor, la pro-ANP s'escindeix en dos fragments, un N-terminal inactiu i el ANP, biològicament actiu. La pro-ANP té una vida mitjana més llarga que l'ANP, proposant com un marcador analític més estable per a la determinació in vitro de la concentració de ANP. La regió específica pro-ANP53-90 o mid-regional pro-ANP (MR-proANP) s'ha estudiat en grups de malalts amb sèpsia, correlacionant-se amb la seva severitat i pronòstic sobretot en l'àmbit de la pneumònia (Morgenthaler 2004, Prat 2007)^{112, 184}. S'han trobat de nivells elevats de MR-proANP en presència de comorbiditat renal i cardíaca (Lacoma 2011)¹⁰¹.

2) Vasopressina

La adenosin-vasopressina (AVP) o hormona antidiurètica es sintetitza a l'hipotàlam quedant emmagatzemada a la hipòfisi, i s'allibera en resposta a estímuls de caire hemodinàmic o osmòtic. La seva funció es relaciona amb la homeòstasi humoral i del sistema cardiovascular, de manera que en cas d'infecció, hipòxia o hipotensió, la seva producció es veu incrementada. La AVP deriva d'un pèptid precursor, juntament amb dos pèptids, la neurofisisina II i la copeptina, sent alliberades a iguals proporcions. Atès que la AVP és molecularment inestable i es troba fortament unida a les plaquetes, s'ha proposat com a alternativa la determinació plasmàtica de la concentració de copeptina, més estable ex-viu i de concentració més paral·lela a la AVP. La copeptina, d'altra banda, s'ha proposat com un nou biomarcador d'infecció d'origen respiratori, que informa sobre la severitat de la infecció. (Müller 2007)¹⁸⁵.

3) Proadrenomedulina (proADM)

L'adrenomedul·lina (ADM) s'expressa a múltiples òrgans i teixits, incloent el cor, pulmó, tracte digestiu, genitourinari i sistema nerviós central. Es tracta d'un agent vasodilatador molt potent amb propietats metabòliques i immuno-moduladores, així com antimicrobiana i bactericida, mitjançant expressió a epitelis i fluids biològics a la primera línia de defensa de la immunitat innata. A més també s'ha suggerit una possible implicació en la cascada del complement, ja que la ADM és capaç d'interactuar amb el factor H del complement (Lacoma 2011)¹⁰¹.

El gen que codifica per l'ADM es troba al cromosoma 11, i s'anomena CALC-V. Es un altre membre de la família del gen CALC, d'on també prové la PCT. Codifica per una preprohormona de 185 aminoàcids, que en perdre el pèptid senyal de 21 aminoàcids situat al extrem N-terminal, dona lloc a la proADM. Aquesta, després d'un seguit de modificacions post-traduccionals dona lloc a dos pèptids amb activitat biològica: la ADM amb 55 aminoàcids i el pèptid amino-terminal de la ADM anomenat PAMP. A l'any 2004, un tercer fragment derivat de la proADM (proADM 45- 92) es va identificar en pacients sèptics. La determinació dels nivells de ADM és difícil, donat que s'elimina ràpidament de la circulació (Lacoma 2011)¹⁰¹. Donat que el fragment proADM 45-92 és més estable que la ADM, els mètodes desenvolupats detecten el fragment anomenat mid-regional d'aquesta molècula (MRproADM), però on ha mostrat més utilitat és com a marcador pronòstic de mort prematura per insuficiència cardíaca, en l'àmbit dels anomenats BACH, o Biomarkers in Acute Heart Failure (Maisel 2011)¹⁸⁶.

4) *Fracció soluble del receptor senyalitzador 1 expressat a les cèl·lules mieloides (sTREM-1, serum soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells 1)*

Els TREM-1 són receptors estimuladors de la resposta inflammatòria expressats a monòcits, macròfags i neutròfils, podent-se detectar en la seva forma soluble (sTREM-1) a diversos fluids biològics, com serien el RBA i el sèrum. TREM-1 és membre de la superfamília de les immunoglobulines. La seva activació via LPS bacterians precipita la degranulació dels neutròfils, que alliberen IL-8, factor quimiotàctic dels monòcits 1, i TNF α (Bouchon 2000)¹⁸⁷. La seva expressió per part de les cèl·lules fagocítiques es veu incrementada durant la presència de infeccions bacterianes i fúngiques (Lacoma 2011)¹⁰¹. Els treballs en clínica l'han equiparat a PCR o PCT en el marc de sèpsia en una unitat de crítics, però es requereixen més estudis per poder-ne contrastar la repetibilitat (Zhang 2011)¹⁸⁸.

5) *Lypopolysaccharide binding protein (LBP)*

La LBP és una proteïna de 58 kD de síntesi hepàtica i solubilitat plasmàtica, que accelera la unió dels LPS bacterians com a proteïna transportadora cap a cèl·lules immunoefectores que exposin el receptor CD14 a la seva superfície, incrementant així l'afinitat immunitària al complex LPS. El complex LBPLPS és capaç d'activar específicament els monòcits i macròfags mitjançant el receptor 72. Tot plegat condueix a l'alliberament de citocines pro-inflamatòries, que regulen l'activació de la

resposta immunitària. A més, les citocines indueixen la producció de les proteïnes de fase aguda, augmentant-ne la producció de LBP (Lacoma 2011)¹⁰¹, encara que en model animal mitjançant lligadura-punció cecal no s'ha relacionat la supervivència amb l'expressió de LBP (Echtenacher 2001)¹⁸⁹.

6) *Altres biomarcadors*

En tractar-se de biomolècules de diferents orígens, la llista de biomarcadors es troba oberta a noves incorporacions. Hi ha moltes molècules que es troben en fase d'avaluació, fent que probablement n'hi hagi més d'una que es quedi per anomenar.

La copeptina, altrament anomenada provasopressina C-terminal és un polipèptid de 39 aminoàcids escindit de la prohormona provasopressina, de 164 aminoàcids, que se secreta juntament amb la arginin-vasopressina a la glàndula hipòfisi posterior. S'ha observat que té una síntesi relacionada amb la progressió de la insuficiència cardíaca, amb valor pronòstic (Miller 2011)^{189, 190}. També se n'ha observat relació amb els estats de malaltia aguda, com la sèpsia, o la ITRI (Müller 2007)¹⁸⁵, encara que posant-ho en relació a una inadequada resposta per fallida hemodinàmica (Katan 2010)¹⁹¹.

L'endotelina-1, és el membre més abundant de la família de les endotelines, que inclou la ET-1, ET-2 i ET-3. Es tracta d'un pèptid de 21 aminoàcids que deriva principalment de les cèl·lules endotelials vasculares i actua seguint un patró autocrí i/o paracrí. Es considera que la ET-1 juga un paper fisiopatològic molt important en el desenvolupament de desordres cardiovasculars, tals com la insuficiència cardíaca, la hipertensió pulmonar i la insuficiència renal, així com durant la sèpsia. També s'ha descrit un efecte pro-inflamatori important, actuant com a factor quimiotàctic i upregulator d'altres mediadors inflamatoris. Es difícil de mesurar i detectar donada la seva inestabilitat i la seva unió a receptors i proteïnes plasmàtiques. Per solucionar aquest problema, s'ha desenvolupat un assaig que detecta el seu precursor, anomenat proET-1, que és més estable (Lacoma 2011)¹⁰¹.

G.PART II: JUSTIFICACIÓ DEL PRESENT ESTUDI

Fins el moment, tot i que s'ha reconegut la persistència d'elevació dels marcadors de resposta inflammatòria sistèmica en situacions de complicació postoperatoria (Hutchins 2004)⁴⁷, no existeixen prous estudis prospectius que els avaluin com a tests diagnòstics d'infecció intraabdominal o indicadors de laparotomia en un postoperatori. Es considera que són marcadors inespecífics i que els biomarcadors de laboratori exactes precoços per al diagnòstic encara es desconeixen (Fouda 2011)⁶⁵.

Les infeccions subclíniques, igual que les clínicament aparents, són massa complexes en quant a la xarxa de mitjancers que s'estableix entre l'hostatger i els patògens causants, que no es poden reduir a la mesura d'un determinat marcador. És probable que l'òptima rendibilitat s'obtingui amb l'adequada combinació de biomarcadors amb les dades clíniques, utilitzant determinacions seriades en funció de la cinètica de cada marcador (Prat 2006)¹¹².

Dins la nostra experiència, la PCR i la PCT constitueixen uns marcadors molt fiables en absència de signes de peritonisme, sovint no presents en estadis inicials d'una peritonitis postoperatoria. L'experiència del nostre grup inclou estudis en pacients pediàtrics, per avaluar la utilitat de la procalcitonina en diferents tipus d'infeccions. Els resultats obtinguts han permès demostrar l'elevada especificitat d'aquest marcador per al diagnòstic de la infecció bacteriana sistèmica, que arriba precoçment a uns valors elevats en sèrum, essent útil també per a la monitorització de la resposta a la infecció. Aquests resultats han donat lloc a la incorporació de la tècnica de determinació de procalcitonina de forma rutinària en infeccions pediàtriques, a més de generar diverses publicacions científiques. Les dades obtingudes s'han inclòs també en diversos estudis multicèntrics internacionals. El grup ha publicat també estudis sobre la utilitat la PCT i la neopterina, amb importància en el diagnòstic així com a l'avaluació de la severitat, a més d'un estudi demostrant el valor predictiu negatiu de la PCT a pacients postoperats de cirurgia cardíaca com a exemple de síndrome de resposta inflammatòria sistèmica d'origen no infecció. Pel que fa als biomarcadors de recent descripció, el grup ha publicat estudis avaluant la utilitat del MR-propéptid natriurètic atrial com a predictor de severitat de la pneumònia comunitària. Recentment el grup ha desenvolupat dos projectes finançats pel Fons d'Investigació Sanitària (FIS) investigant la utilitat de la PCT i altres marcadors d'inflamació en infeccions respiratòries en pacients afectes de malaltia

pulmonar obstructiva crònica i també en pacients afectats de neoplàsia hematològica amb febre neutropènica que requereixen ingrés en UCI (Lacoma 2011)¹⁰¹.

El present treball pretén trobar els indicadors de mala evolució clínica a partir dels marcadors inflamatoris plasmàtics usats en clínica a partir dels quals es podrien indicar maniobres diagnòstico-terapèutiques específiques (hipòtesi alternativa), en oposició a la hipòtesis nul·la, segons la qual aquests valors no es troben relacionats.

Un èxit en aquest sentit constituiria una millora en el maneig postoperatori, fent que es diagnosticués molt més ràpidament i eficaç la peritonitis postoperatòria, de tal manera que es pogués instaurar les mesures adequades més ràpidament que fins ara, reduïnt significativament tant la morbiditat com la mortalitat de la sèpsia intraabdominal postoperatòria.

La sèpsia és encara causa d'elevada morbiditat i mortalitat en el nostre medi, tot i l'avenç en el desenvolupament de tècniques diagnòstiques, tractaments antibiòtics i l'augment dels coneixements en la fisiopatologia de la infecció. Actualment, la peritonitis postoperatòria causa una mortalitat que es situa entre el 30 i el 60%, fonamentalment atribuïble a un diagnòstic tardà, ja que els signes i símptomes clàssics d'abdomen agut es troben atenuats per la pròpia intervenció quirúrgica. Un èxit en aquest estudi constituiria una millora en el maneig postoperatori: si s'arribés al diagnòstic de la sèpsia en les etapes més precoços mitjançant l'ús de biomarcadors i no una vegada instaurat el xoc sèptic com passa actualment amb els mètodes utilitzats, seria possible instaurar les mesures terapèutiques de manera també precoç, permetent reduir significativament tant la morbiditat com la mortalitat de la sèpsia intra-abdominal postoperatòria.

Aquest estudi està basat en una mostra de pacients que no es troba ni en sèpsia ni en peritonitis en el moment de la inclusió en l'estudi, prenent com a model la cirurgia electiva del còlon, per la seva rellevància clínica i potencial mortalitat, ja que la peritonitis secundària que es desenvolupa és de naturalesa fecaloidea. El seu objectiu és recollir suficients dades per determinar el valor (o, si defecte, la fracció d'increment) diagnòstic de sospita d'una peritonitis postoperatòria, abans que aquesta es manifesti en signes clínics de gravetat, els quals són tardans en paràmetres de precocitat de tractament curatiu, ja que són signes de sèpsia greu o fins i tot de xoc sèptic. La reintervenció en situació de sèpsia empitjora dramàticament el pronòstic dels malalts que han desenvolupat una complicació postoperatòria sèptica intraabdominal, fet que queda reflectit en el model teòric del doble insult inflamatori ("*two-event model*"; Biffi, 2005)²⁷.

La hipòtesi fonamental (la qual queda fora del marc de treball d'aquest estudi) és que la reintervenció abans que apareguin els signes de sèpsia millorarà espectacularment el pronòstic d'aquests malalts. Per tant, aquest estudi ha de determinar aquells punts de tall diagnòstics per poder introduir millores en el protocol d'atenció d'aquells malalts que pateixin una peritonitis postoperatòria. Aquest estudi, doncs, no pretén confirmar el publicat, sinó que pretén descobrir valors actualment desconeguts a pacients que, sense signes clínics de sèpsia, estan desenvolupant una complicació postoperatòria fatal.

L'impacte bibliomètric és considerable, si prenem en consideració que fins ara s'han publicat més de 200 articles relacionats amb els reactants de fase aguda i la cirurgia. Prenent el terme "*acute phase protein*" s'accedeix a més de 120.000 articles indexats a Pub Med. No obstant això, hi ha fins al moment molt pocs dades bibliogràfiques respecte a l'ús dels nous biomarcadors en aquesta aplicació, de manera que el present estudi podria contribuir al millor coneixement i difusió de la seva utilitat en aquest àmbit.

G. 1. Recerca bibliogràfica

L'estratègia de recerca ha consistit en examinar l'estat del coneixement actual sobre els marcadors inflamatoris, i identificar possibles estudis realitzats fins el moment utilitzant-los, a partir de diferents bases de dades, incloent la Col·laboració Cochrane. Els articles consultats provenen de la base de dades electrònica de la *National Library of Medicine* dels Estats Units, mitjançant cerques informàtiques des d'octubre de 2005.

Les paraules claus de les cerques han estat “*SSI colorectal, acute-phase protein, abdominal surgery, abdominal sepsis, anastomotic leak, C-reactive protein, procalcitonin, fibrinogen, interleukin, neopterin, delayed reoperation, early leak, late leak, early diagnosis, intraperitoneal sepsis, postoperative complication, postoperative peritonitis, relaparotomy, reoperation*”.

En una segona fase, s'han recuperat articles provinents de l'anàlisi dels textos i referències seleccionades. També s'han consultat llibres de text per situar el coneixement establert actual sobre la proteïna C reactiva (Hasselgren 2001, Colletti 2001, Gotlieb 2005, Biffi 2005)^{27, 97, 192, 193}. L'apartat d'anàlisi estadística de les dades s'ha referenciat amb articles específics (Swets 1988, Cohen 1988, Grybowski 1997)^{90, 194, 195}.

De la llista obtinguda en un primer moment de la recerca a la xarxa, s'han seleccionat fins a 117 cites amb abstract, de les quals se n'han seleccionat 47 per la seva especificitat entorn dels objectes d'estudi. S'han recuperat altres articles per la seva rellevància al text, provinents de les referències seleccionades dels articles primordials.

En una tercera fase, s'han fet cerques bibliogràfiques per actualitzar el coneixement sobre els nous marcadors inflamatoris, així com aquells aspectes rellevants en clínica enfocats al seguiment dels pacients, com la mesura de la temperatura corporal central (Hooper 2006)¹⁹⁶.

Durant la redacció del manuscrit també s'han dut a terme cerques per sintetitzar i sistematitzar els conceptes desenvolupats en el text, mitjançant cerques obertes a la xarxa amb el cercador Google, obtenint informació de diferents fonts, desde Wikipèdia fins Pubmed. Aquest repàs ha redundat en una major cobertura històrica dels descobriments que prenen part a l'estudi.

G. 2. Hipòtesi nul·la i alternativa

G.2.a Hipòtesi alternativa conceptual

La hipòtesi conceptual (hipòtesi alternativa) que se sotmet a estudi és que els valors dels biomarcadors sèrics inflamatoris significativament elevats en un moment concret del postoperatori recent (o els seus increments cinètics) tenen una correlació temporo-causal amb l'aparició d'una complicació sèptica intraabdominal postoperatoria, i més concretament, amb una dehiscència de sutura subclínica.

Aquest estudi no pretén definir models de predicció basats en factors de risc, doncs és una tasca objecte d'un altre estudi paral·lel dintre de la línia de recerca del servei.

G.2.b Hipòtesi alternativa operativa

La hipòtesi operativa que es desitja provar és que la combinació de marcadors clínics i biològics o biomarcadors (combinats entre ells i/o amb marcadors tradicionals de sèpsia) dintre dels 10 primers dies en el postoperatori d'una intervenció de còlon amb anastomosi o sutura intraabdominal, permeten un diagnòstic més sensible i específic de la complicació sèptica intraabdominal relacionada amb la dehiscència anastomòtica, traduïble en dies guanyats al diagnòstic, i permet, per tant, la possibilitat d'iniciar abans maniobres diagnòstico-terapèutiques específiques.

L'altra vessant de la hipòtesi operativa és valorar reactius ultrasensibles amb un límit de detecció de PCT $<0,05\mu\text{g/l}$, tot esperant una detecció més sensible dels valors de PCT, que puguin traduir-se en una detecció més precoç de la complicació sèptica suclínica.

G.2.c Hipòtesi nul·la

La hipòtesi nul·la d'aquest estudi és que els valors dels biomarcadors sèrics inflamatoris, durant un postoperatori fisiològic d'una cirurgia electiva colo-rectal, no aporten informació més sensible ni específica que els paràmetres analítics clàssics i semiològics per al diagnòstic de la peritonitis postoperatoria. També que l'ús de reactius ultrasensibles amb un límit de detecció PCT $<0,05\mu\text{g/l}$, no es correlacionen amb una detecció més precoç de la complicació sèptica suclínica.

G. 3. Objectius de l'estudi

G.3.a Objectiu general

L'objectiu general del present estudi és avaluar la utilitat dels nous biomarcadors inflamatoris, en comparació amb els paràmetres clínics, com a eina diagnòstica complementària del procés sèptic intraabdominal postoperatori relacionat amb la dehiscència anastomòtica, en cirurgia colo-rectal electiva.

G.3.b Objectius específics

G.3.b.1 Objectius de l'epidemiologia de les complicacions observades

- 1) Anàlisi descriptiva de la morbimortalitat observada de la complicació sèptica postoperatòria.*
- 2) Anàlisi descriptiva dels factors epidemiològics relacionats amb la infecció intraabdominal postoperatòria.*
- 3) Anàlisi descriptiva dels paràmetres identificadors de mala evolució usats a la detecció de la complicació sèptica intraabdominal postoperatòria.*

G.3.b.2 Objectius dels criteris de síndrome de resposta inflamatòria sistèmica (SIRS)

- 1) Avaluar la incidència i el comportament evolutiu dels paràmetres SIRS en funció de la complicació sèptica intraabdominal.*
- 2) Avaluar la correlació dels SIRS amb els paràmetres dels biomarcadors.*

G.3.b.3 Objectius dels identificadors de mala evolució clínica (IMEC)

- 1) *Avaluar la incidència i el comportament evolutiu dels paràmetres IMEC en funció de la complicació sèptica intraabdominal.*
- 2) *Avaluar la correlació dels IMEC amb els paràmetres dels biomarcadors.*

G.3.b.4 Objectius específics en l'apartat dels biomarcadors

- 1) *Avaluar prospectivament els valors dels biomarcadors inflamatoris (fibrinogen, albúmina, TP, PCR, PCT, PCT-US) en el postoperatori de la cirurgia colo-rectal electiva.*
- 2) *Analitzar potencials diferències del comportament de les variants ultrasensibles de la PCT: PCT-US.*
- 3) *Analitzar potencials diferències del comportament de les variants aminoterminals de la PCT: prePCT-116.*
- 4) *Anàlisi comparatiu els nivells sèrics de PCR, PCT, i PCT-US en relació a l'aparició de complicació sèptica postoperatòria.*
 - i) *Analitzar possibles punts de tall amb valor diagnòstic d'ILQ-OE.*
 - ii) *Analitzar possibles fraccions d'increment amb valor diagnòstic d'ILQ-OE.*
- 5) *Avaluar els BM en combinació amb els SIRS i els IMEC en un score de risc de complicació sèptica intraabdominal.*

H. PART III: PACIENTS, MATERIAL I MÈTODES

H. 1. Grup investigador i instal·lacions

L'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol és hospital de referència de l'àrea 6 de la Seguretat Social de la Comunitat Autònoma de Catalunya, amb més de 500 llits. El Servei de Microbiologia ocupa una superfície útil de 725m² i es troba equipat adequadament amb un departament de recerca en microbiologia, que inclou citòmetre de flux, cabines de seguretat biològica, màquines centrífugues d'alta velocitat, ultracentrífugues, cromatògraf de gasos, espectofotòmetre de masses, liofilitzadors, equips de cromatografia en capa fina i líquides de columna, seqüenciador automàtic de nucleòtids, forn d'hibridació, termocicladors, sala d'electroforesi, cambra freda, congeladors de -20 °C i -80 °C, estufes, autoclaus, sala d'ordinadors i un entorn científic adequat per al treball de recerca realitzat.

L'equip investigador és multidisciplinari, havent treballat de forma ininterrompuda durant els últims anys en activitats relacionades directament o indirectament amb el projecte.

El Servei de Cirurgia disposa d'una zona d'hospitalització de 2 plantes, està dotat amb 2 o 3 quiròfans diaris, en els que s'intervenien prop de 4 pacients de còlon per setmana, per part d'una unitat especialitzada en cirurgia colo-rectal, que organitza sessions clíniques en cirurgia colorectal setmanalment.

El Servei de Medicina Intensiva té 30 llits d'atenció polivalent (medico-quirúrgica) d'estades llargues, que acull pacients que precisen de mesures de suport vital avançat majors de 15 anys.

El Servei de Radiologia disposa de 2 equips de tomografia computeritzada d'última generació per a la realització d'una TAC en cas de sospita de complicació. Els talls s'efectuen homogenis de 5mm i les imatges han estat analitzades per un mateix equip investigador, expert en imatge intraabdominal.

El servei de Microbiologia ha rebut finançament públic per al desenvolupament de nombrosos projectes científics relacionats amb l'avaluació de la utilitat diagnòstica i pronòstica de la determinació de biomarcadors.

L'equip també compta amb experiència en l'estudi de biomarcadors en pancreatitis aguda, en concret la PCR en pancreatitis aguda severa per determinar el risc relatiu de desenvolupar Infecció Pancreàtica Secundària, estudi publicat a *Química Clínica*, 1991. També a l'apartat de cirurgia experimental cal destacar les aportacions en el tractament conservador de les lesions traumàtiques de la melsa, en primer lloc a nivell experimental (Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (F.I.S.S.S.) Exp. 90/0007) per passar posteriorment a la seva aplicació clínica com a grup pioner a Espanya (Fons d'Investigacions Sanitàries (FIS) Exp. PI020754). Actualment seguint amb la línia d'investigació oberta sobre la valoració de la competència funcional immunològica natural i específica després del traumatisme esplènic segons el tractament rebut, ampliada a tots els pacients amb intervencions sobre la melsa.

H. 2. Disseny de l'estudi i tipus d'estudi utilitzat

Aquest projecte de recerca és un estudi prospectiu observacional de cohorts. Es va dissenyar per a recollir prospectivament valors de marcadors inflamatoris en pacients operats electiva de cirurgia colo-rectal, a més d'altres dades clíniques, radiològiques i analítiques. Es tracta d'un estudi de tipus clínic amb determinacions serològiques específiques, que inclou un registre microbiològic i radiològic, el desenvolupament del qual s'ha dut a terme en un hospital de nivell 3, l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

Per a cada pacient s'han registrat les complicacions infeccioses postoperatòries, inclosa la peritonitis postoperatòria, que ha estat utilitzada com a variable de resultat. Les dades es sotmeteren a un procés d'anàlisi estadístic per a determinar els potencials punts de tall específics enfocats al diagnòstic precoç.

H. 3. Finançament

La font principal de finançament per fer front a aquest estudi prové del mateix pressupost de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, a través de les dotacions dels serveis de Microbiologia, que han aportat les determinacions de PCT i PCR, principalment, i dels departaments de Laboratori i Assaigs Clínics, que han aportat les determinacions de bioquímica, d'albumina, TP, i també una partida de PCR.

H. 4. conflicte d'interessos

L'equip investigador agraeix la col·laboració de BRAHMS IBERICA amb les determinacions de PCT-US per a totes les mostres recollides i pPCT 1-116 (per a 90 casos).

H. 5. Població d'estudi i descripció de la mostra

La població d'estudi s'ha definit per aquells pacients afectes de neoplàsia de còlon sense patologia inflamatòria activa que s'han intervingut de cirurgia de còlon electiva a la unitat de cirurgia colo-rectal del servei de cirurgia, incloent almenys una sutura intestinal intraabdominal o una anastomosi, ja sigui per via oberta o laparoscòpica, podent incloure derivació estomal o no, amb criteris d'operabilitat i avaluació preoperatòria complerta i apta.

H.5.a Criteris d'inclusió

S'ha inclòs de forma consecutiva a l'estudi els pacients intervinguts de forma electiva del còlon al nostre servei, fins arribar a la mida mostral necessària establerta a l'apartat de càlcul de la mostra. Els criteris d'inclusió queden doncs definits per la població d'estudi.

H.5.b Criteris d'exclusió

Els criteris d'exclusió han quedat reduïts a les pèrdues prematures de pacients (pèrdua de dades o intervenció que no impliqués una sutura intraabdominal), així com aquells que no complissin els criteris d'inclusió, com pacients afectes de malaltia intestinal inflamatòria, pacients amb diagnòstic diferent de neoplàsia colo-rectal, o aquells pacients ingressats de forma urgent per a ser sotmesos a intervenció del còlon, donat que es desconeix a priori l'efecte distorsionador que pot tenir la patologia inflamatòria activa sobre els nivells basals de biomarcadors inflamatoris.

S'exclouen de l'estudi de biomarcadors els casos sotmesos a intervenció de ressecció abdòmino-perineal de Miles, amb colostomia terminal i sense anastomosi, atesa la manca de sutura intraintraabdominal, així com l'alta incidència d'infecció de la ferida perineal, que podria ocasionar un biaix important de cara a la caracterització de les cobres d'evolució dels biomarcadors.

H. 6. Consideracions bioètiques

Aquest projecte d'investigació respecta els principis ètics de la Declaració de Helsinki de 1964, i segueix les normes de bona pràctica clínica de la Comunitat Europea, segons llei orgànica 15/1999 de protecció de dades de caràcter personal.

H. 7. Consentiment informat

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

1. TÍTULO DEL ESTUDIO: UTILIDAD DE LOS NUEVOS MARCADORES DE INFLAMACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO DE LA PERITONITIS POSTOPERATORIA EN CIRUGÍA COLO-RECTAL ELECTIVA

2. INVITACIÓN A PARTICIPAR: Como paciente que va a ser operado de còlon o recto se le invita a participar en un estudio de investigación organizado por los servicios de cirugía general, microbiología y radiología del Hospital Germans Trias i Pujol. Es importante que conozca la intención del estudio y sus implicaciones antes de dar su consentimiento a participar. Le rogamos que lea atentamente el documento adjunto y pregunte sobre cualquier duda que se le pueda plantear. Al firmar el consentimiento informado, usted indica que ha recibido la información necesaria y que, comprendiendo su significado, da su permiso para participar en él. Se le facilitará una copia de este formulario para que la conserve. Muchas gracias por su colaboración.

3. PROPÓSITO DEL ESTUDIO: Este estudio es un estudio no experimental, que consiste tan sólo en la recogida de datos clínicos y analíticos, para investigar la relación que pueden tener algunos marcadores de inflamación de nueva generación con los estados de hiperinflamación que se experimentan en los procesos que se desencadenan en caso de complicación quirúrgica postoperatoria.

4. ¿POR QUÉ HE SIDO ESCOGIDO/A?: Se le pide su consentimiento para participar con sus datos en este estudio al ser un paciente que va a ser operado del còlon o el recto, puesto que el motivo de investigación es el postoperatorio de este tipo de cirugía.

5. ¿POR QUÉ TENGO QUE PARTICIPAR?: Depende de usted la decisión de participar en nuestro estudio, pero debe saber que si decide participar sigue siendo libre de abandonarlo en el momento que desee. Además, la recogida de los datos no afectará en absoluto a la calidad asistencial de su atención dentro o fuera del hospital, ni a sus derechos legales.

6. ¿QUÉ PASARÁ SI PARTICIPO?: Se recogerán diariamente los datos clínicos y analíticos necesarios para determinar los marcadores de inflamación que son motivo de estudio, durante los diez primeros días. En ningún caso las recogidas de datos implican un riesgo o una dificultad para su recuperación. En caso de complicación postoperatoria, se le realizarán

analíticas adicionales y pruebas de imagen adicionales como la tomografía computerizada. Tales procedimientos son los mismos que se llevan a cabo sin participar en el estudio.

7. ¿QUÉ TENGO QUE HACER?: No existen restricciones ni variaciones en el tratamiento que deba recibir, por lo que la participación en este estudio no comporta acciones activas por su parte.

8. ¿EXISTEN EFECTOS ADVERSOS?: El único efecto adverso por administración de fármaco es el derivado del contraste yodado endovenoso para realizar los TC. El más frecuente es la toxicidad renal, que normalmente es leve. Se realizarán más analíticas que en un postoperatorio normal, pero sin riesgo de anemización por su parte.

9. ¿EXISTEN BENEFICIOS AL PARTICIPAR?: La participación en este estudio no modifica sustancialmente el curso postoperatorio previsto para este tipo de cirugía. En caso de complicación podría redundar en una detección más precoz de una complicación durante su postoperatorio, lo cual derivaría en mayores probabilidades de ser tratado más precozmente en caso de complicación postoperatoria y, por tanto, con mayores posibilidades de recuperación.

10. ¿MIS DATOS SERÁN TRATADOS CONFIDENCIALMENTE?: El mantenimiento de la confidencialidad de sus datos es un compromiso del equipo investigador que se mantendrá incluso dentro del equipo médico.

11. ¿QUIÉN FINANCIA LA INVESTIGACIÓN?: La investigación se financia desde el fondo de dotación del propio hospital.

12. ¿SE CUMPLEN LOS PRINCIPIOS ÉTICOS?: El presente estudio ha sido revisado por el Comité Ético del CEIC del Hospital Germans Trias i Pujol, Crta Canyet s/n 08916, Badalona.

Rogamos que firme el presente documento al pie de hoja si está de acuerdo con lo siguiente:

Confirmando que he leído o me han leído la presente hoja de información al paciente de este estudio y he entendido sus condiciones, habiendo tenido oportunidad de formular preguntas y recibido respuestas en términos entendibles.

Entiendo que mi participación es libre y no implica variación en mi atención sanitaria y que puedo retirar mi disponibilidad a participar en cualquier momento.

Entiendo que mis informes médicos pueden ser revisados por los miembros del equipo investigador, y estoy dispuesto/a a que mis datos anonimizados sean utilizados con fines científicos.

Acepto participar en este proyecto de investigación.

Nombre del participante Firma/ Fecha

Nombre del médico informante Firma/ Fecha

H. 8. Mètode de recollida de dades

Les dades han estat recollides prospectivament pels investigadors principals a partir de les observacions clíniques de l'evolució del postoperatori i les dades numèriques de les analítiques programades, segons el plà de recollida de dades elaborat a tal efecte des del preoperatori immediat fins al desè dia postoperatori. L'event major que senyala la finalització de recollida de dades clíniques i analítiques és el desè dia postoperatori sense evidència de dehiscència o bé abans si s'ha confirmat una dehiscència de sutura o infecció intraabdominal relacionada.

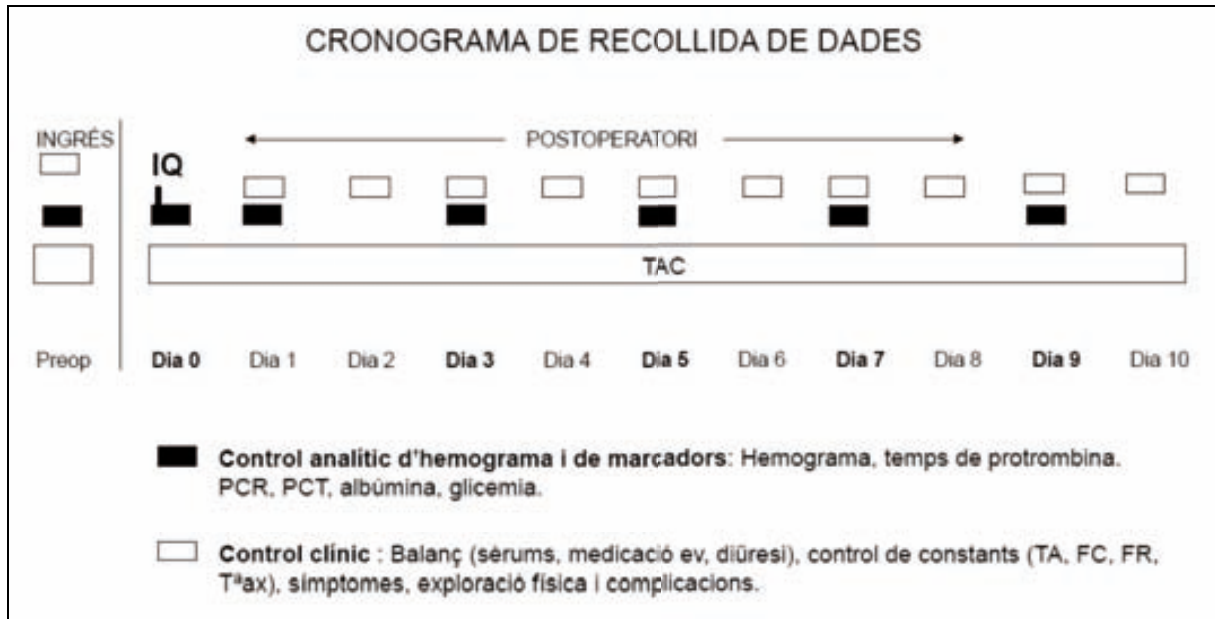
S'han recollit aiximateix les complicacions mèdiques i infeccioses que el pacient hagi pogut presentar dintre del període postoperatori immediat a 30 dies o més tard, amb un seguiment a llarg termini que es dilata fins a la data de finalització de l'estudi.

Les variables clíniques han estat recollides a partir de les mesures a peu de llit efectuat per l'equip d'infermeria, que registren les dades de les constants vitals, incloent diüresi, deposicions i drenatges en suport informatitzat Gacela en el format de tres torns. Els balanços s'han calculat mitjançant les sortides registrades i el sumatori de les entrades en serumteràpia registrades al programa de suministrament del servei de Farmàcia Silicon.

Les variables analítiques han estat recollides a partir de les mostres recollides també per l'equip d'infermeria seguint el calendari elaborat calculant talls d'observació de 48 hores, els dies 0 (preoperatori immediatament recent), 1, 3, 5, 7, i 9.

Entre octubre i desembre de 2009 es van recollir mostres de sèrum. A partir de gener de 2010 es van recollir mostres de plasma. El canvi en la recollida de les mostres no ha afectat la determinació dels reactants de fase aguda.

Figura 3: Cronograma de la recollida de dades segons el dia del postoperatori.



H. 9. Tractament de les mostres

Les mostres de sang han estat centrifugades a 2.000g durant 15 minuts per a separar el sèrum dels components cel·lulars. Les mostres de sèrum resultants van ser enmagatzemades a un congelador de mostres a -20°C fins a ser analitzades, per posteriorment fer-ne l'anàlisi i conservar el cec d'observació pel que fa al seguiment clínic.

H. 10. Mètodes de determinació dels paràmetres bioquímics

Amb la tecnologia actual existeixen nombrosos i ben diferents mètodes immunològics per a la detecció dels biomarcadors, tant en mostres de plasma com de sèrum. Els assajos utilitzats en el present treball han estat bàsicament la tècnica immunofluorescent automatitzada (KRYPTOR, BRAHMS *Thermo Fisher Scientific*, Hennigsdorf, Germany) basada en la tecnologia *Time-Resolved Amplified Cryptate Emission* (TRACE) i la tecnologia *Enzyme-linked fluorescent assay* (ELFA) (VIDAS Biomérieux, Marcy-l'Etoile, France).

Es van mesurar 750 mostres de PCR al Servei de Bioquímica, amb el mètode turbidimètric (RCRP, Dimension Rxl Max, Siemens).

La PCT, amb una vida mitja de pot superar les 20 hores, és una molècula molt estable *in vivo* i *ex vivo*, la determinació de la qual es pot realitzar tant en mostres de sèrum com de plasma mitjançant tècniques relativament senzilles. Les tècniques de determinació per la PCT estan protegides per patents propietat de BRAHMS *Thermo Fisher Scientific* (Hennigsdorf, Alemanya). Actualment existeixen diverses tècniques de determinació, que poden ser manuals o automatitzades. Entre les tècniques usades per a la seva determinació trobem la tècnica immunoluminomètrica (PCT LIA, PCT sensitive LIA, BRAHMS *ThermoFisher Scientific*), que permet la determinació quantitativa de la concentració de PCT en mostra de sèrum i plasma mitjançant una reacció enzimàtica tipus sandwich, la tècnica immunofluorescent automatitzada (KRYPTOR, BRAHMS *Thermo Fisher Scientific*), basada en la tecnologia *Time-Resolved Amplified Cryptate Emission* (TRACE), que permet alhora determinacions de PCT, i PCR, respectivament, i per últim la tècnica immunofluorescent automatitzada basada en la tecnologia *Enzyme-linked fluorescent assay* (ELFA), coneguda també com ELISA amb lectura final en fluorescència blava (VIDAS, Biomérieux, Marcy-l'Etoile, France), o sistema “load and go”, amb una fase sòlida, i un cartutx que conté tots els reactius necessaris per a realitzar la determinació. El volum de mostra requerit es de fins a 200 µl i el temps d'inclusió d'uns 20-40 minuts, depenent de la tècnica usada (Lacoma 2011)¹⁰¹.

Detallant les dades relatives a les diferents tècniques utilitzades:

1- PCT sensitive mesurada amb el Kryptor (mètode immunofluorescent): limit de detecció 0.02 ng/ml.

2- PCT mesurada amb VIDAS (mètode ELFA): limit de detecció 0.05 ng/ml.

3- PCT 1-116 mesurada amb el Kryptor (mètode immunofluorescent): limit de detecció 0.03 ng/ml.

4- PCT ultrasensitive mesurada amb el Kryptor (PCTus) (mètode immunofluorescent): limit de detecció 0.007 µg/l.

H. 11. Intervencions sobre els pacients

No hi ha hagut més intervencions actives sobre el pacient que la recollida de mostres de sang per a la mesura de paràmetres bioquímics segons el calendari d'analítiques rutinàries postoperatòries, i el seguiment de paràmetres clínics i hemodinàmics fins al desè dia postoperatori, juntament amb un registre de les complicacions. Aquesta recollida ha preservat la confidencialitat de les dades, identificant els pacients per número d'ordre i d'història clínica.

Pel que fa a les intervencions portades a terme sobre els pacients en l'entorn perioperatori, els tractaments quirúrgics han observat les guies clíniques recomanades actualment per la medicina basada en l'evidència per reduir el risc de la incidència d'infecció de lloc quirúrgic, com són la omissió de la preparació mecànica via oral del còlon, la preparació del recte mitjançant enemes de neteja, l'escalfament perioperatori amb sèrum intravenós escalfat i mantes tèrmiques. Control de la temperatura perioperatoria, la suplementació d'oxigen durant la cirurgia i les primeres 24 hores, la restricció de fluids durant el maneig intraoperatori, la protecció del camp quirúrgic amb camps impermeables, o l'administració de l'antibioteràpia profilàctica preferentment dintre dels 60 minuts previs a la cirurgia.

Cal tenir en compte que no s'ha demostrat una reducció de les ILQ amb una aplicació estricta d'un paquet de mesures basades en l'evidència en disseny prospectiu, pel que s'advoca per treballs que avaulin aquestes mesures de forma independent (Beldi 2009, Anthony 2011)^{197, 198}.

El maneig postoperatori ha consistit en una reintroducció gradual de la ingesta en funció de la tolerància del pacient, avaluada per la presència de nàusia, peristaltisme, dèbit de la SNG, i la emissió de gas o femta per la colostomia o l'anus. Durant l'estudi no s'ha dut a terme un protocol específic de *Fast Track* universal en cirurgia colo-rectal. No obstant, la política de pràctica clínica diària de l'Hospital germans Trias i Pujol inclou el tractament postoperatori multimodal, incloent la realimentació per via oral el més aviat possible, minimitzar l'ús de mòrfics i la deambulació precoç. L'ús de preparació intestinal preoperatoria, així com la política de drenatges i la tècnica anastomòtica queda a discreció de cada cirurgià de l'equip.

Els pacients han estat visitats per l'equip quirúrgic almenys un cop al dia al passi de visita del matí, incloent els caps de setmana, i se'n han recollit les variables clíniques un cop per torn

d'infermeria, existint 3 torns. L'examen radiològic de l'anastomosi o la sutura intestinal mitjançant tomografia computeritzada (TAC) es va realitzar només en cas de sospita de complicació intraabdominal. S'han considerat criteris d'alta del pacient l'absència de febre les 24 hores prèvies, la tolerància a la via oral, haver recuperat el trànsit intestinal, i presentar un adequat control analgèsic.

H. 12. Grau d'enmascarament

Hi ha hagut doble cec respecte dels valors postoperatoris de les PFA, doncs les mostres s'han congelat a -20°C en seroteca a mida que s'anaven obtenint. Així, els pacients no han rebut informació sobre l'evolució dels marcadors, i els investigadors i els cirugians implicats han estat cecs respecte del resultat dels marcadors. Per tant, la presa de decisions no s'ha vist afectada pels resultats dels marcadors, així com la percepció de l'evolució subjectiva del postoperatori per part dels pacients.

H. 13. Observació i seguiment dels participants

Els pacients estan sotmesos a observació dirigida a identificar complicacions postoperatories. El seguiment dels participants abarca el postoperatori immediat (30 dies), però també el posterior, incloent el temps total de la durada de l'estudi per identificar complicacions tardanes i poder obtenir dades de supervivència. El seguiment diari de paràmetres clínics abarca el primers 10 dies postoperatoris, pel que, en absència de complicacions, finalitza al desè dia postoperatori o el dia de l'alta hospitalària.

H. 14. Variables

H.14.a Variables principals de l'estudi

H.14.a.1 Variables independents

1) Variables independents principals: Marcadors inflamatoris, nomenclatura i unitats d'expressió.

La variable independent principal d'aquest estudi són els marcadors inflamatoris sèrics dels quals se'n han obtingut determinacions seriades segons el protocol de recollida preestablert, confeccionat d'acord amb el seu comportament fisiològic després d'una intervenció a dies alterns des del preoperatori, vol dir, els dies 0, 1, 3, 5, 7, i 9 del postoperatori, el que representa talls d'observació de 48 hores.

Els paràmetres inflamatoris recollits són:

1. Albúmina, expressada en g/cl.
2. Fibrinogen, expressat en mg/dl.
3. Proteïna C reactiva (PCR), expressada en mg/dl.
4. Procalcitonina (PCT), expressada en ng/ml.
5. Procalcitonina ultrasensible (PCT-US), expressada en ng/ml.
6. Pre-procalcitonina 1-116 (pre-PCT 1-116), expressada en ng/ml.

2) Variables independents secundàries: Marcadors clínics de risc preoperatori i índex de Charlson.

Dintre dels marcadors clínics podem diferenciar entre els preoperatoris, representats pels antecedents patològics i els postoperatoris, representats per les variables d'observació clínica, o marcadors clínics.

Per valorar i ponderar els antecedents patològics, i poder-los posar en relació al risc preoperatori de patir complicacions sèptiques, s'han recollit a la base de dades estructuradament segons l'índex de comorbiditat de Charlson.

L'índex de Charlson (CCI, *Charlson Comorbidity Score*)¹⁹⁹ va ser desenvolupat el 1987 sobre la base de dades de mortalitat a 1 any dels pacients ingressats en medicina interna a un sol hospital de Nova York i va ser validat inicialment dins d'una cohort de pacients amb càncer de mama. L'índex comprèn 19 malalties ponderades del valor 1 al 6 amb un rang de puntuació total que van des de 0 fins 37. A la fase de desenvolupament de l'índex, la mortalitat per a cada malaltia es va convertir en un risc relatiu de mort a 12 mesos, de manera que es va assignar un pes figurat a cada patologia, basat en el risc relatiu (RR), per exemple, $RR < 1,2 = \text{pes } 0$, $RR \geq 1,2 < 1,5 = \text{pes } 1$, $RR \geq 1,5 < 2,5 = \text{pes } 2$, $RR \geq 2,5 < 3,5 = \text{pes } 3$, i de forma excepcional en 2 condicions (tumor metastàtic sòlid i la SIDA) el pes assignat és 6.

D'entre les condicions ponderades, s'obté una suma de puntuació que equival a la puntuació total de la comorbiditat. El CCI es pot adaptar per tenir en compte el factor edat. A la fase de validació de la CCI, l'edat també va ser un factor de risc independent de mort a causa de comorbiditat. Com a resultat, el risc relatiu es va calcular amb un augment de 2,4 per cada dècada addicional de vida. A la mateixa cohort, el risc relatiu de mort per cada augment d'1 punt en la puntuació de l'ICC va ser de 2,3. Per tenir en compte els efectes d'augment de l'edat, s'afegeix un punt a la puntuació del CCI per a cada dècada de la vida per sobre de 50 anys (Charlson 1987)¹⁹⁹.

Les revisions fetes usant el CCI suggereixen que té una bona fiabilitat, i una excel·lent correlació amb la mortalitat i la supervivència lliure de malaltia (Charlson 1994)²⁰⁰. A més és fàcilment adaptable, en tenir en compte l'efecte de l'edat. Com a limitacions bàsiques amb l'ús del CCI s'inclouen la limitació respecte la inclusió de dades, que queda restringida només per a les 19 condicions que figuren en l'índex, l'exclusió de malaltia no maligna hematològica, com l'anèmia, i la reducció de la capacitat predictiva dels resultats de menys de 6 mesos. Globalment, el CCI és elogiat per la seva rapidesa i facilitat d'ús, la capacitat d'extrapolació amb altres índexs, i el seu ús generalitzat, que el situa com un referent que ajuda a la comparabilitat entre estudis clínics.

3) *Variables independents secundàries: Marcadors clínics de seguiment postoperatori i les unitats usades. Definició d'Identificador de mala evolució clínica.*

Els marcadors clínics són recollits com a variables independents mesurant-los immediatament abans de la intervenció i diàriament durant els 10 primers dies postoperatoris. Tots els registres introduïts són els pitjors possibles de tots els registres d'infermeria del dia, i no la seva mitjana. S'agafa per tant la mínima tensió arterial registrada possible dels registres disponibles (per defecte, un per torn d'infermeria), la màxima freqüència cardíaca, la màxima freqüència respiratòria.

Constants vitals:

1. Tensió arterial (TA). Mesura de la preessió arterial sistèmica valorada per esfigmomanòmetre digital sobre el braç esquerre. El registre es dona en mmHg.
2. Freqüència cardíaca (FC). Mesura de la freqüència cardíaca segons registre digital en batecs per minut (bpm).
3. Freqüència respiratòria (FR). Mesura de la freqüència respiratòria segons registre manual en nombre d'excursions respiratòries per minut, expressat en respiracions per minut (rpm).
4. Temperatura central (T). La temperatura central (T) és la mesura més fiable de la temperatura en el malalt crític (gold estàndard), i per mesurar-la es prendrà la temperatura oral dels malalts, atès que constitueix la mesura no invasiva més acurada per estimar-ne la temperatura central. En aquells casos en què no es pugui prendre la temperatura oral s'afegirà empíricament 0,5°C a la temperatura axil·lar com a factor de correcció.

Balanç hidroelectrolític:

1. Diuresi de 24h, registrat en mililitres (ml). El dèbit és recollit del col·lector del sondatge urinari postoperatori, pel que el càlcul dels balaços s'atura en el moment en que es retira el sondatge urinari, en cas contrari continua fins al 10è dia.
2. Ingressos de volum, a partir del volum estimat de medicació i sèrums, mesurat en ml.
3. Pèrdues de volum, a partir dels registres de diuresi (mesurada per dèbit de sonda urinària en ml), drenatges (mesurats per dèbit en bossa col·lectora, en ml), sonda nasogàstrica (mesurada per dèbit en col·lector, independentment de l'aplicació d'aspiració, en ml) i ostomia (quan hi hagi ostomia de derivació externa, en ml, ja sigui ileostomia o

colostomia). Es comptabilitza unes pèrdues per defecte de -500ml/24h, valor estimat per defecte de les pèrdues per transpiració.

4. Balanç hídric diari (resta de les pèrdues als ingressos en un dia per a cada dia del postoperatori dintre dels 10 primers dies postoperatoris), registrat en ml/24h.
5. Balanç hídric acumulat (suma dels registres diaris actual i els anteriors per a cada dia del postoperatori dintre dels 10 primers dies postoperatoris).

Identificadors de mala evolució clínica (IMEC). Són identificadors d'evolució clínica desfavorable. Equival al registre de l'aparició dels 10 principals marcadors clínics a peu de llit usats per l'equip assistencial per indicar proves complementàries. La llista fou confeccionada especialment per a aquest estudi conjuntament amb infermeria, encarregada d'avisar a l'equip mèdic en situació de canvi en el curs clínic del pacient.

El registre es mostra en nombre de registres per dia per a cada dia del postoperatori dintre dels 10 primers dies postoperatoris:

1. Taquipnea. Registre d'una freqüència respiratòria (FR) superior a 20 respiracions per minut o el registre a la història clínica (HC) d'una valoració de freqüència respiratòria augmentada.
2. Alteració de consciència. Registre d'un estat d'obnubilació o desorientació o estat comatós en el curs postoperatori.
3. Oligúria relativa. Registre d'una diuresi inferior a 1000ml en un dia. Llíndar arbitrari calculat per identificar pacients amb risc d'hipoperfusió renal. Suposant un filtrat glomerular superior a 30ml/h per a un pacient tipus de 75Kg, el filtrat hauria de ser per sobre de 750ml/24h d'orina, líndar superior amb el que es defineix actualment la oligúria, 0,5ml/Kg/h durant 2 hores mínim (work SIGN 2004), o inferior a 500ml/24h (Gerber 2007).
4. Síndrome febril. Registre d'una temperatura T màxima superior a 38,0°C o una valoració de febre per part de l'equip assistencial (v. apartat de presa de la temperatura).
5. Ili. Registre d'una retenció gàstrica per SNG superior a 200ml/ 24 hores a partir del tercer dia postoperatori (aquest inclòs) o persistent durant 72 hores o més, simptomatologia de reflux gastroesofàgic, o bé l'aparició de nàusies o vòmits o distensió abdominal, acompanyats o no de restrenyiment i de peristaltisme disminuït a partir del tercer dia postoperatori, aquest inclòs.

6. Dolor abdominal. Registre de dolor abdominal espontani o a l'exploració física durant el passi de visita o a l'avisar a l'equip mèdic.
7. Diarrea. Registre de deposicions líquides o en nombre major de 2 en un mateix dia o la valoració de diarrea per part de l'equip assistencial.
8. Trastorn hemodinàmic. Registre d'una freqüència cardíaca màxima superior a 90 bpm o arrítmia o una tensió arterial mínima sistòlica inferior a 100mmHg (work SIGN 2004) o superior a 150mmHg (o mínima diastòlica superior a 90mmHg), o la identificació d'instabilitat hemodinàmica per part de l'equip assistencial.
9. Realització de proves complementàries. Decisió per part de l'equip assistencial de sol·licitar alguna prova complementària com radiografia simple, analítica sanguínia, sediment urinari, o tomografia computeritzada o similar, com la gammagrafia de ventilació-perfusió.
10. Aparició d'altres alteracions. Tals alteracions inclouen:
 - a. Incidències amb la ferida quirúrgica, tals com drenatges o evisceracions.
 - b. Incidències amb els drenatges, tals com migració o pèrdua del drenatge, o aparició de deïbit sanguini, purulent, o intestinal o biliar pel drenatge.
 - c. Hemorràgia digestiva alta o baixa, o emissió d'altres productes patològics amb les deposicions.
 - d. Alteració analítica no esperada a l'hemograma, com anèmia (Hct <25%), o bioquímica, tal com hiperbilirrubinèmia, hipocalcèmia, hipo o hiperglicèmia.
 - e. Reacció alèrgica amb repercussió sistèmica i requeriment de medicació.
 - f. Diaforesi.
 - g. Focalitat neurològica aguda, incloent events íctics i comicials.
 - h. Episodi coronari agut.
 - i. Focalitat inflamatòria extraabdominal aguda, com reumatològica, coloproctològica o urològica.

Paràmetres analítics:

1. Recompte leucocitari i fòrmula, expressat en leuc $\times 10^6/l$.
2. Percentatge de neutròfils mononuclears en banda, expressat en percentatge.
3. Valor d'hemoglobina en sang, expressat en g/dl.
4. Temps de protrombina de Quick, expressat en percentatge.
5. Glucosa, expressada em mmol/l.

Paràmetres de SIRS:

1. Expressat en nombre de paràmetres SIRS, de 0 a 4 (veure taula de definicions).

Grups epidemiològics:

Les observacions han estat ajustades per grups epidemiològics.

Grups epidemiològics registrats:

2. Sexe
3. Edat > 70 anys
4. BMI > 30 o <20
5. Índex de Charlson > 7
6. ASA > 2
7. Índex de NNIS >2
8. Morbilitat POSSUM > 5
9. Mortalitat POSSUM > 5
10. CR-POSSUM > 5
11. Cardiopatia crònica
12. Hepatopatia crònica
13. Broncopatia crònica
14. Estadi neoplàsic
15. Stent endoluminal previ
16. Neoadjuvència dintre dels 3 mesos previs
17. Fibrinogen basal > 450 mg/dl
18. PCR basal > 100 mg/ml
19. PCT basal > 0,5 mg/ml
20. Albúmina basal < 3,5 g/dl

H.14.a.2 Variables dependents

1) Variable dependent principal: Infecció de lloc quirúrgic d'òrgan-espai de la NNIS (ILQ-OE).

La variable dependent principal serà l'aparició o no aparició d'un focus sèptic intraabdominal en el decurs dels 10 dies post-intervenció (peritonitis postoperatòria), evidenciada per tècnica d'imatge o laparotomia exploradora. La definició d'infecció intraabdominal coincideix amb la de infecció

d'òrgan-espai de la CDC. Altres variables dependents seran totes aquelles infeccions postoperatòries que es presentin durant el seguiment postoperatori (30 dies).

Les proves d'imatge amb la TAC abdominal amb o sense contrast, realitzat en cas de sospita de complicació intraabdominal, han estat analitzades per un mateix equip de radiòlegs experts en radiologia d'abdomen i recollides sistemàticament. El contrast oral pot ser una solució iodada radioopaca (Gastrografin, *BAYER New Zealand Limited*, amb amidotrizoat sòdic 100 mg/ml i amidotrizoat de meglumina 660 mg/ml). El contrast endovenós utilitzat és de tipus iodat de baixa osmolaritat, no iònic i a una concentració de 300 mg/ml.

2) *Variables dependents secundàries: Infeccions de Lloc Quirúrgic (ILQ), Dehiscència de Sutura anastomòtica (DS) i Infeccions a distància del lloc quirúrgic (IDLQ)*

Altres variables dependents són totes les infeccions postoperatòries que es presenten durant el seguiment postoperatori (inmediat de 30 dies i posterior).

H.14.a.3 End-points

Els end-points de la recollida de dades clíniques i analítiques són l'aparició d'una complicació sèptica major intraabdominal dintre del període d'observació de dades clíniques (10 primers dies postoperatoris), l'alta del pacient, la reintervenció del pacient, o bé la mort del pacient dintre del mateix període.

H.14.b Definició de les variables

H.14.b.1 Definició de peritonitis postoperatòria (PPO)

La definició de peritonitis postoperatòria que s'utilitza en aquest treball és la d'"infecció de lloc quirúrgic d'òrgan/espai sub-classificació lloc-específica intra-abdominal", coincident amb la utilitzada per la CDC americana (Centre for Disease Control), on l'espai objecte d'estudi és la cavitat intraabdominal. Aquest organisme va definir la infecció quirúrgica en tres categories segons criteris anatòmics compartimentals, amb l'objectiu de consensuar l'anàlisi i la vigilància de la infecció postoperatòria⁶.

H.14.b.2 Definició de Dehiscència de Sutura anastomòtica (DS)

Es defineix la Dehiscència de Sutura (DS) a la cirurgia colo-rectal electiva com aquell procés clínic mòrbid sèptic que segueix a una cirurgia colo-rectal amb construcció d'una anastomosi ilio-còlica, colo-còlica, colo-rectal o colo-anal, caracteritzat per una síndrome clínica atribuïble a sèpsia intraabdominal, consistent a la presència de mala evolució clínica en el postoperatori, podent incloure la mort, i que pot acompanyar-se de l'aparició de dèbit intestinal per la ferida o els drenatges intraabdominals si n'hi haguéssin, o bé de la formació d'una col·lecció adjacent a l'anastomosi que pot contenir gas i/o líquid lliure a distància, i que associa el requeriment necessari de maniobres terapèutiques pel seu tractament, ja siguin mèdiques, intervencionistes o quirúrgiques.

Aquesta definició equipara l'abscess intraabdominal adjacent a una anastomosi a aquell abscess adjacent a un munyó rectal, conservant la integritat de la definició d'infecció d'òrgan-espai proposada per la NNIS, i difereix discretament de les usades en altres treballs, doncs no hi ha un consens clar estàndar (Bruce 2001, Woeste 2010)^{53, 62}, i l'elecció d'una definició en detriment d'altres pot interferir l'anàlisi de les dades (com es pot veure a l'apartat de peritonitis postoperatòria). No obstant compleix els principis de validació, sentit clínic, reproduïbilitat, i acceptació per part de l'equip assistencial (Bruce 2001)⁴⁹.

H.14.b.3 Definició i criteris d'infecció de lloc quirúrgic d'òrgan/espai segons la NNIS

Infecció ocorreguda dins dels 30 dies després de la operació, en cas de no deixar implants, o 1 any si es deixa implant, i la infecció sembla relacionada amb la operació i la infecció inclou una altra part de l'anatomia (òrgans o espais) que no sigui la incisió, i que hagi estat oberta o manipulada durant la operació i almenys un criteri dels següents ⁶ :
<ul style="list-style-type: none"> • Drenatge purulent procedent d'un drenatge emplaçat a través d'una ferida transfixiant a dins de l'òrgan o espai.
<ul style="list-style-type: none"> • Organismes aïllats a partir d'un cultiu o fluid o teixit obtinguts assèpticament a l'òrgan o espai.
<ul style="list-style-type: none"> • Abscés o una altra evidència d'infecció relacionada amb l'òrgan o espai el qual és observat per exploració física, reintervenció, o per examen radiològic o histopatològic.
<ul style="list-style-type: none"> • Diagnòstic d'infecció de lloc quirúrgic d'òrgan o espai per part d'un cirurgià o facultatiu assistencial.

H.14.b.4 Definicions de les ILQ (SSI) segons la NNIS

Infecció de ferida Incisional Superficial (Superficial Incisional SSI) ⁵
<p>Aquella infecció que es produeix en un termini de 30 dies després de l'operació i que:</p> <p>Compromet únicament la pell o el teixit subcutani;</p> <p>i</p> <p>Almenys 1 dels següents:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Drenatge purulent (diagnòstic clínic: no es requereix documentació del cultiu) - Microorganismes aïllats del fluid / teixit d'incisió superficial - Almenys un signe d'inflamació (per exemple, dolor o sensibilitat, induració, eritema, calor local de la ferida) - La ferida és deliberadament oberta pel cirurgià - El cirurgià o metge a carrec del pacient declara la ferida infectada. <p>* Una ferida no es classifica com a infecció de lloc quirúrgic superficial en cas d'un abscess a cos estrany centrada en un punt de sutura, si la infecció s'adquireix a una episiotomia o la circumcisió o el</p>

lloc d'una cremada, o si la SSI s'estén a la fàscia o múscul.
Infecció de ferida Incisional Profunda (Deep Incisional SSI)
<p>Aquella infecció que es produeix en un termini de 30 dies des de la operació o dins d'1 any si hi ha present un implant;</p> <p>Involucra teixits tous profunds (per exemple, la fàscia i / o múscul) de la incisió,</p> <p>i</p> <p>Almenys 1 dels següents:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Drenatge purulent de l'espai profund de la incisió però sense compromís de l'espai d'òrgans - Dehiscència fascial o bé la fàscia és deliberadament separada pel cirurgià a causa de signes d'inflamació - Abscessos profunds, identificats per examen directe o durant la reintervenció, la histopatologia, o per examen radiològic - El cirurgià o metge a càrrec del pacient declara una infecció incisional profunda.
Infecció d'òrgan-espai quirúrgic (Organ/ Space SSI)
<p>Aquella infecció que es produeix en un termini de 30 dies des de la operació o dins d'1 any si hi ha present un implant;</p> <p>Involucra estructures anatòmiques no obertes o manipulades durant l'operació,</p> <p>i</p> <p>Almenys 1 dels següents:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dèbit purulent d'un drenatge col·locat a una ferida per arma blanca a l'òrgan / espai - Organismes aïllats d'òrgan / espai mitjançant la tècnica de cultiu asèptic - Identificació d'un abscess a l'òrgan / espai per examen directe, durant la reintervenció, o per examen histopatològic o radiològic - Diagnòstic d'infecció d'òrgan / espai pel cirurgià o metge a càrrec del pacient

Els punts de tall diagnòstics de sepsi són els definits pel consens de l'Associació Americana de Cirurgia Toràctica i la Societat Americana de Cures Intensives²².

H.14.b.5 Definicions de SIRS i Sepsis

<p>SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome⁹⁰</p> <ul style="list-style-type: none"> • Compliment de dos o més dels següents ítems: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Temperatura axil·lar > 38°C o <36°C ◦ Freqüència cardíaca > 90 batecs/min ◦ Freqüència respiratòria > 20 o PaCO₂ <32 mmHg ◦ Recompte leucocitari > 12.000 o <4.000 leucòcits/ μl
<p>Sèpsia</p> <ul style="list-style-type: none"> • SIRS + infecció documentada
<p>Sèpsia Severa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sèpsia + disfunció orgànica o hipoperfusió hística (acidosis làctica, oligúria, o alteració de l'estat mental)
<p>Xoc sèptic</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sèpsia + disfunció orgànica + hipotensió (tensió arterial sistòlica < 90 mmHg o > 90 mmHg amb vasopressors)

De la mateixa manera, els punts de tall diagnòstics de FMO seran els del diagnòstic de disfunció orgànica múltiple segons la definició del MOD score (Marshall 1995)²⁰¹.

H.14.b.6 Criteris de Fallida Multi Orgànica (FMO)

Definició dels criteris de fallida multiorgànica. Es defineix la FMO com el compliment de dues o més de les següents alteracions ²⁰¹:

Insuficiència pulmonar	Freqüència respiratòria ≥ 25 rpm en absència de patologia restrictiva; i/o ventilació mecànica durant ≥ 2 dies, o FiO ₂ $>$ de 0,4 i/o PEEP de 5 cmH ₂ O.
Insuficiència cardiocirculatòria	TAM ≤ 50 mmHg o requeriment de volum i/o drogues vasoactives per a mantenir TAS > 100 mmHg i/o taquicàrdia o fibrilació ventricular.
Insuficiència hematològica	Hematòcrit $\leq 20\%$; leucòcits < 3.000 o > 14.000 leucòcits/ μ l; i/o plaquetes $< 50.000/ \mu$ l; i/o TP (Quick) $< 40\%$.
Insuficiència gastrointestinal	Melenes o HDA activa confirmada que requereixi 2 o més concentrats d'hematies, o confirmació quirúrgica de pancreatitis aguda necrohemorràgica, perforació gastrointestinal o colecistitis alitiàsica.
Insuficiència renal	Creatinina > 3 mg/dl (independentment del volum urinari).
Insuficiència neurològica	GCS ≤ 6 en absència de sedació i/o malaltia neurològica de base.

H.14.b.7 Índex de Charlson de morbiditat preoperatòria.

Llistat dels antecedents puntuables de l'Índex de Comorbiditat de Charlson (Charlson 1987, 1994)^{199, 220}.

Charlson Comorbidity Index (Índex de Comorbiditat de Charlson) (*)	
Puntuació per patologia	Antecedent puntuat
1	Myocardial infarct (infart de miocardi)
1	Congestive heart failure (insuficiència cardíaca congestiva)
1	Peripheral vascular disease (vasculopatia perifèrica)
1	Cerebrovascular disease (malaltia vascular cerebral)
1	Dementia (demència)
1	Chronic pulmonary disease (malaltia pulmonar crònica)
1	Connective tissue disease (connectivopatia)
1	Ulcer disease (malaltia ulcerosa del TGI)
1	Mild liver disease (hepatopatia lleu)
1	Diabetes (diabetis)
2	Hemiplegia (hemiplègia)
2	Moderate or severe renal disease (nefropatia moderada o severa)
2	Diabetes with end organ damage (diabetis amb secundarisme)
2	Any tumor (malaltia neoplàsica)
2	Leukemia (leucèmia)
2	Lymphoma (linfoma)
3	Moderate or severe liver disease (hepatopatia moderada o severa)
6	Metastatic solid tumor (tumor sòlid metastàtic)
6	Acquired immunodeficiency syndrome (SIDA)
<p>(*) Originalment dissenyat com una mesura del risc de mortalitat a 1 any atribuïble a la comorbiditat en un estudi longitudinal dels pacients hospitalitzats generals i validat per als mateixos resultats en una cohort de pacients amb càncer de mama (Charlson 1987)¹⁹⁹.</p> <p>i) Per tenir en compte els efectes d'augment de l'edat, s'afegeix un punt a la puntuació per a cada dècada de la vida per sobre de 50 anys.</p>	

H.14.b.8 Índex de Mannheim de gravetat de la peritonitis

Índex de gravetat de la peritonitis de Mannheim. Punts de talls ajustables segons cada centre, aplicable especialment a pacients oncològics. Una puntuació per sobre de 20 obté mortalitats de més del 80% (Linder 1987, Wacha 1999, Christou 1993, Bosscha 1997) ²⁰²⁻²⁰⁶.

Factor de Risc	Puntuació (si existeix)
Edat >50 anys	5
Gènere femení	5
Fallida orgànica (*)	7
Procés maligne	4
Durada preoperatòria de la peritonitis >24h	4
Focus sèptic no colònic	4
Peritonitis generalitzada difusa	6
Exudat peritoneal clar	0
Exudat peritoneal tèrbol o purulent	6
Exudat peritoneal fecaloide	12
(*) Definicions de fallida orgànica: Renal: Creatinina >177umol/l, urea >167umol/l, oligúria <20ml/h Pulmonar: PaO ₂ <50mmHg, PaCO ₂ >50mmHg Hemodinàmica: hiperdinàmica o hipodinàmica Intestinal: Obstrucció o ili adinàmic >24h	

H.14.b.9 Classificació de les complicacions quirúrgiques segons Clavien

Definicions dels graus de complicació de Clavien-Dindo (Dindo 2004) ²⁰⁷.

Grau de Clavien	Definició de complicació quirúrgica
Grau I	Qualsevol desviació del curs postoperatori normal sense requeriment de tractament farmacològic o invasiu, incloent quirúrgic, endoscòpic o intervencionista. Els règims terapèutics contemplats són: fàrmacs antiemètics, analgèsics, diürètics, electrolits, i fisioteràpia. Aquest grau també inclou les infeccions superficials de lloc quirúrgic desbridades a sala d'hospitalització.
Grau II	Desviació del curs postoperatori normal sense requeriment de tractament invasiu, però amb requeriment de tractament farmacològic no contemplat en el grau I, incloent transfusió sanguínia i nutrició parenteral.
Grau III	Desviació del curs postoperatori normal amb requeriment de tractament invasiu, incloent quirúrgic, endoscòpic o intervencionista.
IIIa	Grau IIIa: Sense anestèsia general.
IIIb	Grau IIIb: Amb anestèsia general.
Grau IV	Complicació que amenaça la vida del pacient, incloent complicacions en el Sistema Nerviós Central, amb requeriment d'una Unitat de Cures Intensives.
IVa	Grau IVa: Disfunció d'un sol òrgan (incloent hemodiàlisi).
IVb	Grau IVb: Disfunció multiorgànica.
Grau V	Mort del pacient.
Sufix "d"	En el cas de que el pacient pateixi una complicació a l'alta, el sufix "d" (disability: discapacitat) s'afegeix al respectiu grau de complicació. Aquesta etiqueta indica el requeriment del seguiment d'una seqüela d'una complicació.

H.14.c Registre de les variables i formularis

Es va elaborar un formulari de recollida de dades per pacient, en format informàtic compatible Filemaker 9 Pro, amb les dades seleccionades per a l'estudi, ordenades per camps segons segueix:

1. DADES DE FILIACIÓ

Número d'ordre, número d'història clínica, edat i sexe del pacient.

2. DADES PREOPERATÒRIES

Diagnòstic, estadiatge TNM, estadiatge clínic oncològic, i escala anestèsica ASA.

3. INTERVENCIÓ QUIRÚRGICA

Tipus de resecció de còlon i tipus d'anastomosi realitzada.

4. DADES CLÍNIQUES

Es recolliran diàriament i el dia del preoperatori. Inclouran constants vitals (TAM, TAS, TAD, FC, FR, T), diüresi, paràmetres SIRS, criteris de xoc i FMO, dades del dia del canvi (DC), dates de reintervenció i alta.

5. DADES ANALÍTIQUES

Es recolliràn les dades analítiques del preoperatori, i dels dies postoperatoris fins el vuitè dia. Inclouran recompte leucocitari i fórmula (% neutròfils, % banda, % limfòcits), albuminèmia, i els marcadors inflamatoris citats.

6. COMPLICACIONS

Qualsevol complicació, el mateix dia de la seva identificació, incloent infecció de ferida òrgan-espai superficial, infecció de ferida òrgan-espai profund, infecció urinària, sepsi per catèter, i pneumònia.

H.14.d Pla de treball i durada de l'estudi

Els serveis de Microbiologia i de Cirurgia General han treballat de forma coordinada i compartida en la realització del projecte, amb la supervisió directa a cada una de les fases de l'investigador principal i del Dr. Oller, la Dra. Prat i la Dra. Piñol.

El pla de treball s'ha realitzat en diverses fases.

PRIMERA FASE: Selecció de pacients i avaluació de les dades clíniques.

Responsables: J. Navinés, B. Oller, M. Piñol, D. Troyano, M. Rovira.

Lloc de realització: Servei de Cirurgia General del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

Selecció dels pacients que compleixin els criteris de selecció, avaluació clínica, analítica i radiològica de les distintes variables indicades en l'apartat de Metodologia durant el seguiment postoperatori i recollida de mostres per estudis microbiològics i determinació de biomarcadors. En cas de complicació postoperatòria, inclou la recollida de les dades dels estudis per Tomografia Computeritzada si s'escau.

Responsable: Dr. A. Olazábal. Servei de Radiologia de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

SEGONA FASE: Determinació dels biomarcadors. Fins aleshores les mostres de sèrum havien estat conservades a -20°C en seroteca, guardant mostra per a una posterior determinació d'altres biomarcadors si es considera indicat.

Responsables: Dra. Alicia Lacombe de la Torre, Dra. C. Prat. Servei de Microbiologia de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

TERCERA FASE: Anàlisi dels resultats.

Responsables: Dr. J. Navinés, Dr. Benjamí Oller, Dr. Josep Roca.

Estadística: Dr. J. Roca

Anàlisi general: Tot l'equip investigador.

FASE FINAL: Elaboració de l'informe final. Redacció de les conclusions.

Responsables: Tot l'equip investigador.

Calendari de treball:

De gener a desembre de 2009: Inclusió de pacients i recollida de mostres.

Gener de 2010: Medicions dels biomarcadors.

Gener de 2011: Introducció de les dades

Octubre de 2011: Anàlisi estadística dels resultats

Juliol de 2012: Presentació de les conclusions.

Setembre de 2012: Revisió i presentació del treball.

H.14.e Anàlisi estadística

H.14.e.1 Recollida de dades

La inclusió dels pacients ha estat prospectiva i consecutiva, seguint l'ordre natural del programari quirúrgic de l'hospital, agafant tots els pacients intervinguts de neoplàsia colo-rectal.

Les mostres de sang van ser col·leccionades prospectivament per a posterior determinació de biomarcadors, i introduïdes en format digital un cop processades, per permetre'n el tractament informatitzat amb programes específicament dissenyats per al tractament estadístic: Filemaker Pro 9 Advanced 9.0v1 per a MacIntosh.

L'anàlisi estadística es realitzà mitjançant el programa SAS v9.2 System per a Unix i Graph Pad Prism 5 (Graph Pad Software, San Diego, CA, USA).

H.14.e.2 Càlcul de la mida de la mostra

El càlcul mostral s'ha basat en l'estudi de la proteïna C reactiva (PCR) de Woloshin (New Engl J Med 2005)¹⁵⁶, fins la data l'estudi més gran fet sobre els valors poblacionals d'un biomarcador, amb una mostra de més de 8.800 persones, a partir de les dades històriques sobre la distribució poblacional dels valors de la PCR als EEUU en subjectes de 20 anys d'edat o més, i que reporta una mitjana poblacional estimada de 4,3mg/l, amb una desviació estàndar entre del 7,7, amb una mediana de 2,1 i un rang interquantil 25-75 de 0,8-4,7, encara que s'ha observat correlació positiva amb la franja d'edat, tenint a la franja de major incidència de càncer colo-rectal (60-69 anys) una mitja de 5,3 +-8,7, mediana de 2,9, i rang intercuartil 1,2-6,1 mg/l, i que són els valors de referència pert als càlculs

per estar ajustats a la franja d'edat. Al nostre medi s'accepta que el llindar de normalitat sigui $<3\text{mg/l}$ (Tudela 2010)¹³³.

Es va efectuar un test de mitjana observada respecte d'una de referència, acceptant un risc alfa de 0.05 i un risc beta inferior al 0.2 en un contrast unilateral o d'una cua. Es va assumir una desviació estàndar de 8.7 poblacional general per al valor basal del rang de mitjana d'edat de la mostra esperada, amb una taxa de pèrdues de seguiment del 5%, calculant que caldrien 20 subjectes per detectar una diferència igual o superior a 5 unitats de PCR, expressada en mg/l.

Així, el càlcul final es va situar en 20 pacients amb complicació sèptica intraabdominal. Tenint en compte un índex de peritonitis postoperatòria d'un 5%, això implica un nombre mínim necessari de 380 pacients sense complicació sèptica intraabdominal. El nombre de pacients de la sèrie que cadria recollir seria de 400 pacients.

Ajustant aquest resultat a les pèrdues prematures de pacients, segons s'esmenta a l'apartat de criteris d'exclusió, estimada en un 5%, la mida mostral necessària és de 21 pacients en el grup de peritonitis, i 400 en el grup sense complicació, el que dona un volum total mostral de 421 pacients.

H.14.e.3 Estratègia d'anàlisi estadística

L'estudi estadístic s'ha efectuat amb el programa SAS per a Linux, versió 9.2.

Les variables qualitatives es descriuen mitjançant la distribució de freqüències de cadascuna de les seves categories, i les quantitatives mitjançant la mitjana \pm error estàndard (EE) (mean \pm -SE).

L'estudi univariant de l'associació entre variables qualitatives s'ha realitzat mitjançant la prova de la Khi quadrat (χ^2). En aquells casos en què les taules de contingència contenen un mínim d'un 25% de cel·les amb freqüències inferiors a 5 s'ha aplicat el test exacte de Fischer.

Per a la comparació de mitjanes de mostres independents s'ha utilitzat la prova de Wilcoxon o Kruskal-Wallis (U de Mann-Whitney si es tracta de només dos grups) no paramètriques perquè la distribució de les variables quantitatives com BM no presentaven una distribució normal, que no es corregia amb la aplicació de logaritmes a les variables.

Per valorar la relació entre el temps en risc de DS i criteris de mala evolució a la infecció de lloc quirúrgic, s'han dut a terme diversos models de Cox. Els resultats es presenten mitjançant RR, hazard ratio) i el seu interval de confiança (IC) del 95%. El nivell de significació estadística acceptat va ser del 5% ($p < 0,05$).

Les medianes dels diferents valors s'han expressat mitjançant diagrames de “*box-plot*”. La recerca de punts de tall dels BM s'ha efectuat utilitzant anàlisis de corbes ROC (“receiver-operator characteristic curve”) ^{194, 195}. El valor predictiu dels valors dels biomarcadors s'ha estudiat per àrea sota corba ROC (VPN per AUC). S'han estudiat les fraccions d'increment dels diferents BM mitjançant delta d'increment de valor amb talls d'observació de 48 hores.

L'anàlisi multivariant s'ha dut a terme mitjançant regressió de Cox per a dades canviants en el temps, disposant-les segons un procés de recompte, o “*counting process*” per fer el càlcul del risc relatiu (RR) o “*hazard ratio (hr)*” dels diferents marcadors. Els resultats s'expressen mitjançant intervals de 95% de confiança. Els valors de p es classifiquen a les taules en funció del seu valor estadístic: * equival a $p < 0,05$, ** equival a $p < 0,01$, *** equival a $p < 0,001$, **** equival a $p < 0,0001$.

H.14.e.4 Validació del model d'estudi (Estudi preliminar).

Es va realitzar un estudi preliminar el maig de 2010, comparant una vintena de casos amb dehiscència i una vintena sense dehiscència, per confirmar que l'ús dels biomarcadors era potencialment discriminatiu, així com testar la potència estadística amb la mida mostral recollida.

Es van utilitzar els casos recollits entre el 12 d'octubre de 2008 i el 28 de desembre de 2009, que suposaven mostres de sèrum de 196 pacients sotmesos a intervenció electiva de còlon, entre els quals figuraven 25 casos identificats de dehiscència anastomòtica, el que ens dona una incidència de la dehiscència anastomòtica en aquesta sèrie del 12,7%.

Per a l'anàlisi estadístic es van descartar 4 casos per acumular pèrdues de les mostres de sèrum (2 per absència de mostres i 2 per pèrdua de mostres). Un cop aconseguits suficients pacients per a la significació estadística dels biomarcadors es va fer la selecció dels pacients amb menys pèrdues entre els que no havien patit dehiscència, obtenint 27 pacients hàbils per al contrast d'hipòtesis.

Així, la mostra preliminar es va compondre de 48 pacients, les dades dels quals es van exportar al programa de tractament estadístic de dades SAS.

La mostra consta de 45 pacients distribuïts en dos grups:

- Grup de pacients que han presentat dehiscència de sutura (DS1), amb 21 pacients.
- Grup de pacients que no han presentat dehiscència de sutura (DS0), amb 24 pacients.

L'anàlisi descriptiu va mostrar un predomini del sexe masculí amb el 73,3% (33 homes i 12 dones), essent de 16/5 en el grup DS1 i de 17/7 en el grup DS0. La distribució dels valors de l'escala d'anestesiologia fou majoritàriament ASA II (58,5%). La major part dels pacients afectats de dehiscència presentaven una classificació ASA entre 1 i 2 (14 pacients), mentre que només 6 pacients del grup presentaven una classificació ASA entre 3 i 4. La distribució dels valors de l'escala de vigilància americana d'infecció nosocomial fou majoritàriament NNIS I (52,5%).

El diagnòstic fou predominantment neoplàsia de còlon dret (44,4%), seguit de prop per la neoplàsia de recte-sigma (40%). Globalment, la neoplàsia de còlon i recte va representar el 74,4% de diagnòstics d'aquesta sèrie, essent el 25,7% restant (12 casos) diverticulosi (4 casos), malaltia inflammatòria intestinal en fase quiescent (5 casos) i altres neoplàsies (3 casos). L'estadi oncològic dels pacients neoplàsics (36 casos) va ser el II en un terç dels pacients (33,3%), seguit del III fins en un 22,2%. Dels 36 pacients oncològics, 5 van rebre neoadjuvència (2 en forma de quimioteràpia, 1 en forma de radioteràpia i 2 en forma combinada). A 3 pacients se'ls va col·locar un stent endoluminal preoperatòriament per solucionar un estat d'obstrucció intestinal.

El procediment quirúrgic predominant d'aquesta sèrie preliminar fou la hemicolectomia dreta amb 25 casos (28,89%), seguit de la sigmoïdectomia en 10 casos (22,22%). La resecció anterior de recte va agrupar un 20% de les intervencions, entre alta i baixa. La derivació per ostoma es va realitzar a 5 pacients (4 colostomies i 1 ileostomia). A un pacient se li va practicar un reservori ileal. Quasi totes les intervencions van ser realitzades per via oberta, 3 dels casos van ser intervinguts per laparoscòpia, el que suposa un 6,67% (2 casos al grup DS0 i un al grup DS1). El 91,1% de les intervencions van realitzar-se sense requeriment de transfusió. Les anastomosis van ser realitzades fins en un 84,1% dels casos de forma mecànica (37 casos). La tècnica més usada va ser la termino-terminal (59,1%, 26 casos), seguida de la latero-lateral (29,6%, 13 casos).

Tots els casos van rebre profilaxi antibiòtica preoperatoria, en un 62,2% (28 casos) amoxicilina-clavulànic, en un 31,1% (14 casos) gentamicina-metronidazol, en un cas piperacilina-tazobactam, en un cas ceftriaxona i metronidazol, i en un cas ampicil·lina i gentamicina. El 62,2% (28 casos) van rebre tractament antibiòtic fora de la profilaxi i abans d'una reintervenció. La major part dels pacients inclosos a la mostra van rebre nutrició parenteral al postoperatori, entre 5 i 34 dies, mentre que 12 pacients no van rebre'n. 4 pacients van rebre suplementes d'albumina humana durant el postoperatori, durant 4, 9, 19 i 34 dies respectivament.

A l'apartat de les infeccions postoperatories observades, la infecció de lloc quirúrgic va comptabilitzar 13 pacients amb infecció de lloc quirúrgic. Es van recollir 21 pacients amb infecció intraabdominal. Tots els pacients amb infecció intraabdominal de la sèrie van ser diagnosticats de dehiscència de sutura. El dia del diagnòstic de dehiscència va ser de mitjana el 7è dia amb un rang entre el 1er i el 28è. El 8è dia inclou el 84% dels casos diagnosticats, mentre que el 12è dia acumulà el 96% dels diagnòstics de dehiscència. Tots els casos diagnosticats de dehiscència tenen estudi de tomografia axial computeritzada, 15 d'ells amb signes clarament indicatius, 3 amb imatge de flegmó perianastomòtic, 1 amb imatge d'abscess, 2 amb imatge d'ili intestinal, i 2 sense imatges concloents.

La orientació del tractament de la dehiscència va ser majoritàriament conservadora, amb 10 casos tractats mèdicament, 3 amb drenatge i 7 reintervencions quirúrgiques. La reintervenció va ser necessària en 7 dels 21 pacients del grup DS1. El dia de reintervenció va ser de mitjana a les 24 hores del diagnòstic de la dehiscència. Es van registrar 4 èxits a la sèrie, tots dintre del període postoperatori immediat, els dies 8, 16, 25 i 26 del postoperatori.

No es van observar diferències en quant a la presentació de dehiscència segons la puntuació de risc d'infecció del postoperatori de l'escala NNIS. No es van detectar diferències en quant a la distribució dels diagnòstics o les intervencions realitzades entre el grup DS0 i DS1. No obstant s'observaren 4 ostomies en el grup DS0 per 1 en el DS1, mentre que l'únic reservori de la sèrie es trobava al grup DS1. No es van trobar diferències estadísticament significatives en quant al mecanisme de realització de les anastomosis, manual respecte mecànica, encara que la seva distribució fou lleugerament predominant manual al grup DS1 (5/2) i mecànica al grup DS0 (21/16). Per contra, semblava poder existir una lleugera diferència en quant al tipus d'anastomosi realitzada, amb 3 casos més de latero-laterals al grup DS1 (8/5), i 6 més de termino-terminals al DS0 (16/10). $P=0,0204$ (Fisher). Pel que fa referència a l'ús dels antibiòtics. Només 3 pacients del grup DS1 no van rebre antibiòtics més enllà de la profiixi, contra 12 pacients en el grup DS0 (Fisher, $p=0,0187$). Els

antibiòtics usats en tractament més enllà de la profilaxi van ser predominantment amoxicilina-clavulànic (DS0 8/DS1 7) i piperacil·lina-tazobactam (2 DS0/7 DS1). La durada del tractament pre-reintervenció va ser d'una setmana (rang 1 a 9 dies). A l'apartat de l'estadi oncològic, no es van trobar diferències estadísticament significatives entre els estadis oncològics dels grups DS0 i DS1 (Fisher, $p=0,1215$). No obstant, es va observar una assimetria a la distribució dels pacients no oncològics (6 al grup DS0 i 3 al DS1), i un predomini de l'estadi II al grup DS1 (11/4). No es van trobar diferències estadísticament significatives en quant a la neoadjuvència previa a la intervenció (22 DS0 vs 18 DS1). La representació de les medianes dels valors per a cada dia de mesura comparada amb diagrames de box-plot va oferir una tendència diferent de distribució dels valor dels marcadors entre el grup DS1 i el DS0.

Figura 4: Evolució dels leucòcits dels dos grups preliminaris.

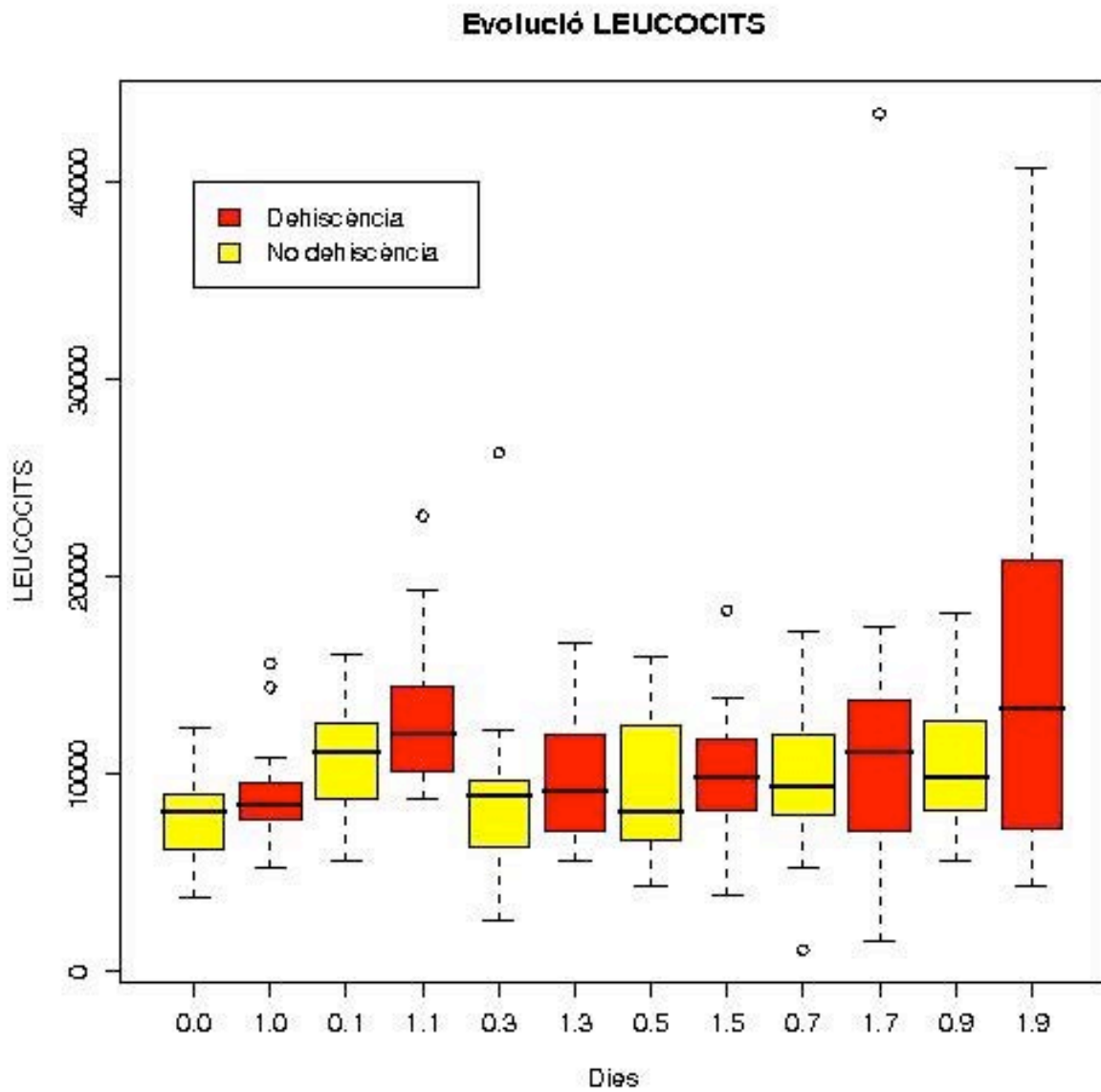


Figura 5: Evolució de les bandes dels dos grups preliminaris.

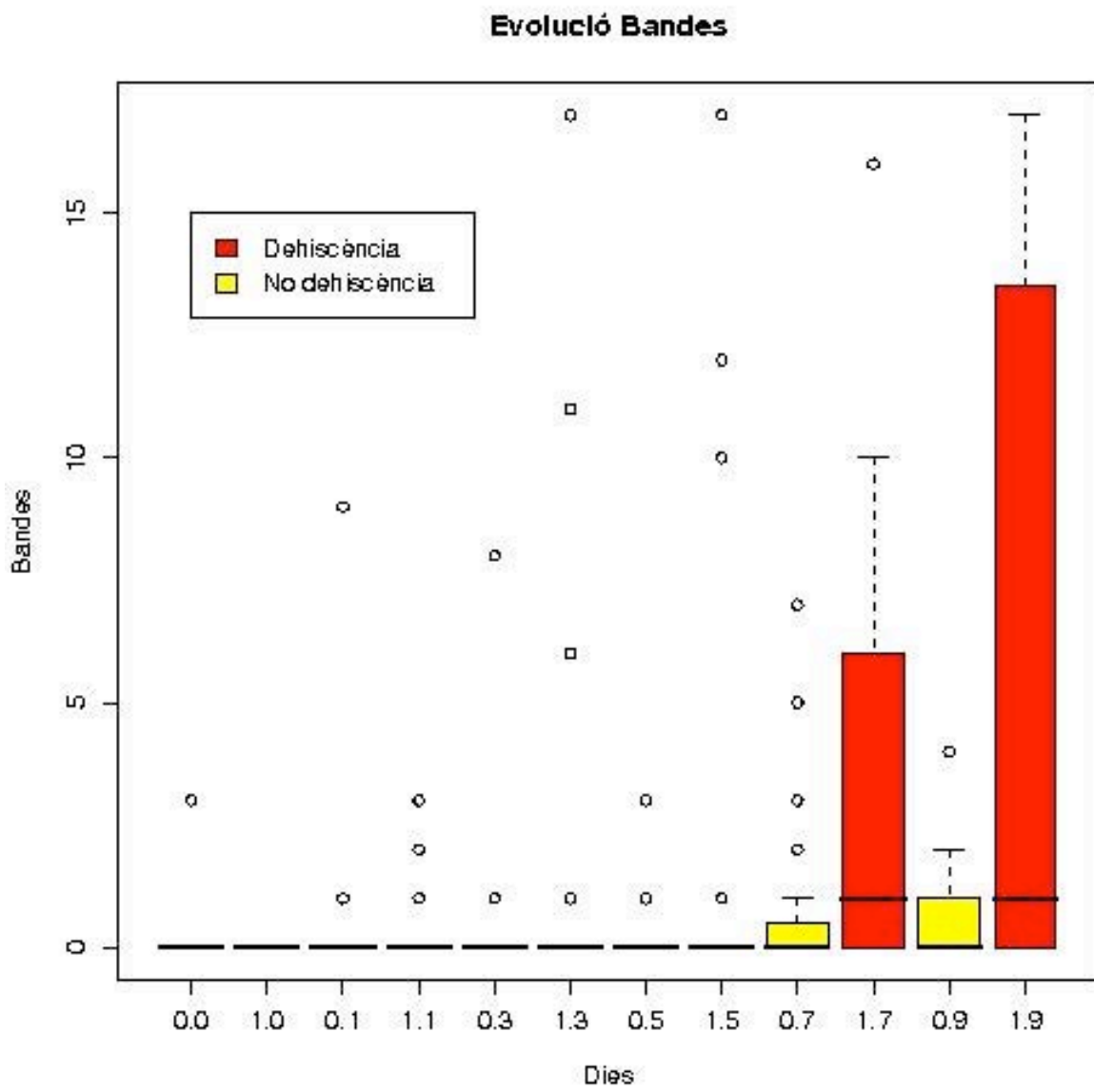


Figura 6: Evolució de les distribucions de valors de la PCR entre els 2 grups preliminaris.

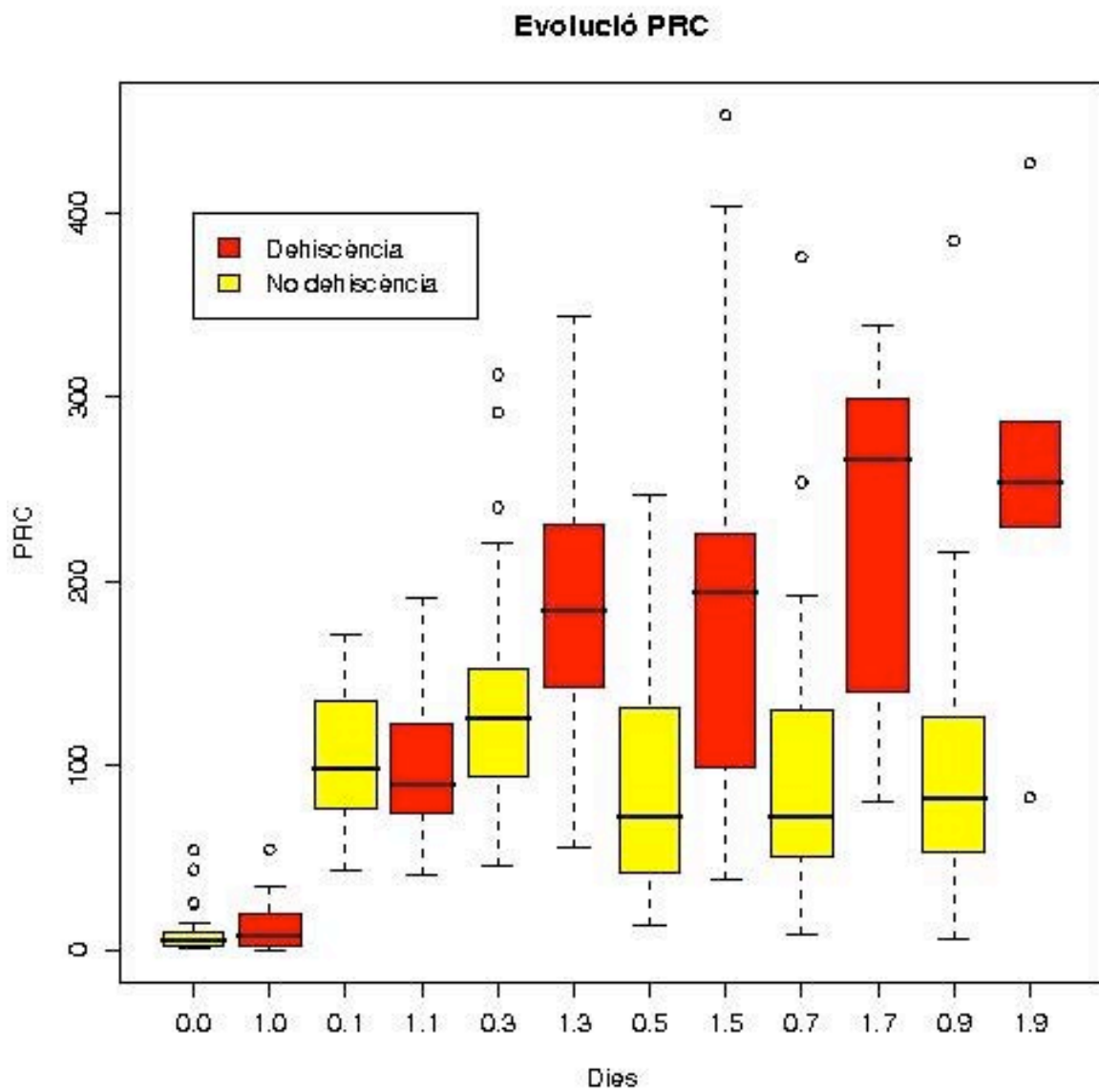
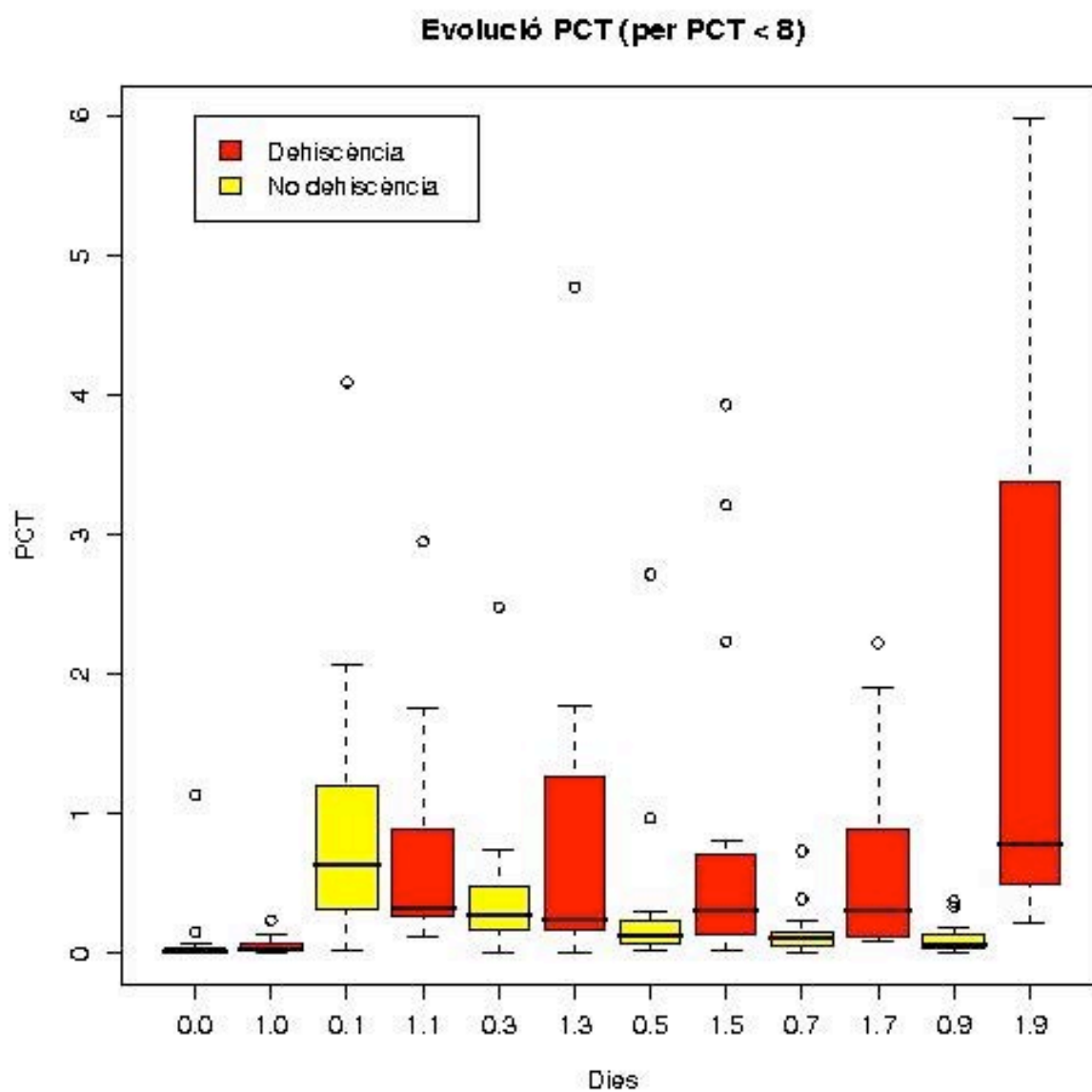


Figura 7: Evolució de les distribucions de valors de la PCT entre grups preliminars.



No es van trobar diferències estadísticament significatives entre els grups DS0 i DS1 en quant a tensió arterial sistòlica, diastòlica, temperatura axil·lar, freqüència cardíaca, criteris SIRS (més de 2). Tampoc en quant al valor d'hemoglobina preoperatòria, temps de protrombina, leucòcits, o els valors d'albúmina.

Sí es van trobar diferències estadísticament significatives en quant a:

- Criteris clínics de mala evolució o identificadors de mala evolució (χ^2 , $p=0,0153$).
- Aparició de bandes a la fòrmula leucocitària entre els dos grups (χ^2 , $p=0,0181$).
- Valors de procalcitonina (χ^2 , $p=0,0109$).
- Valors de proteïna C reactiva (χ^2 , $p=0,0308$).
- Valors de fibrinogen (χ^2 , $p=0,0127$).

Com a conclusió, l'estudi preliminar oferia diferències estadísticament significatives entre les distribucions de marcadors tant clínics com bioquímics, validant així el model d'anàlisi, i obrint la porta a ampliar la mostra per poder examinar els resultats obtinguts amb un anàlisi multivariant que pogués identificar els ítems més valuosos estadísticament parlant de cara a la possible construcció d'un score de risc de PPO subclínica.

I. PART IV: RESULTATS

I. 1. *Resum de resultats*

I.1.a Casuística

S'han recollit 406 casos en total, de forma prospectiva consecutiva, incloent tots els casos de neoplasia colo-rectal intervinguts a l'Hospital Germans Trias i Pujol des del 7 d'octubre de 2008 fins al 17 de juny de 2011. La mostra vàlida per a l'anàlisi descriptiva compta amb 341 subjectes, amb 73 casos d'infecció d'òrgan-espai, incloent els 53 casos diagnosticats de dehiscència de sutura. La mostra vàlida per a l'anàlisi de biomarcadors és de 298 pacients. Aquesta mostra inclou 45 casos de DS, i 67 casos d'infecció d'òrgan-espai.

I.1.b Epidemiologia

La mostra és de predomini masculí, amb 68,62%. L'edat mitjana ha estat de 69,091±0,555 anys amb un rang d'entre 37 i 92 anys. L'IMC mitjà és de 27,23±0,28, (mediana 26,840 Kg/m², rang 16,100 - 64,596 Kg/m²). L'Índex de Comorbiditat de Charlson és de 7,422±0,168 (rang 1-16). L'estadi del *score* ASA és predominantment de grau 3 (46,80%), i de grau 2 (42,60%). L'estadi del *score* NNIS és predominantment de grau 1 (47,13%), i de grau 2 (39,58%). De la distribució dels antecedents patològics recollits al CCI cal destacar un 54% de tabaquisme, un 27,27% de diabetis mellitus tipus 2, un 33,43% de MPOC, un 5% d'hepatopatia crònica, i un 51,91% d'intervenció quirúrgica abdominal prèvia.

I.1.c Diagnòstics

El diagnòstic predominant ha estat la neoplàsia de còlon dret, amb el 37,83%, seguida de l'esquerre, amb el 34,90%, la neoplàsia de recte ha suposat el 26,10%. L'estadi neoplàsic predominant han estat el II (34,52%), i el III (34,52%), i a més distància l'estadi I (15,48%) i el IV (11,61%). Dintre de la neoplasia colo-rectal, l'estadiatge TNM mostra un predomini de l'estadi T3 (48,66%). L'estadi N mostra un predomini de l'estadi N0 (59,28%), mentre que l'estadi metastàsic mostra un clar predomini de la malaltia no metastàsica M0 al moment de la cirurgia (89,02%). El 19,41% han rebut

neoadjuvència. El tractament neoadjuvant predominant ha estat el combinat amb radioteràpia i quimioteràpia (13,95%).

I.1.d Intervencions

La intervenció més freqüent ha estat la hemicolectomia dreta (31,75%), i la resecció anterior de recte (28,36%), seguida de la sigmoidectomia (20,47%), i la hemicolectomia esquerra (8,01%). El 9,30% de les intervencions han estat realitzades per laparoscòpia. Les anastomosis han estat majoritàriament mecàniques, amb un 82,98% dels casos, per un 17,02% de manuals. El tipus d'anastomosi ha estat majoritàriament tèrmino-terminal (T-T, 57,32%), seguit de la làtero-lateral (L-L, 25,30%), tèrmino-lateral (T-L, 14,94%), i làtero-terminal (L-T, 2,44%). S'ha efectuat iliostomia "de protecció" en 46 casos (13,37%), i colostomia de Hartmann en 19 casos (5,52%). La durada mitja quirúrgica ha estat de 145,624±2,453 minuts (mediana 137 minuts; rang 60-300 min). El 7,29% de casos van rebre transfusió perioperatòriament (és a dir 25 casos), amb una mitjana de 2 bosses. La profilaxi antibiòtica es va administrar de forma parenteral en tots els casos i cap per via oral. La combinació majoritària d'antibiòtics a la profilaxi va ser la combinació de metronidazol i gentamicina (74,64%), seguit d'amoxi-clavulànic (21,94%). La reintervenció global ha estat del 12,17%.

I.1.e Anàlisi de morbi-mortalitat

L'índex de complicació postoperatòria de Clavien mostra un predomini del grau II (68%), seguit del grau I (12%). Entre els pacients que van presentar complicacions majors trobem un predomini del grau IIIb (6%), seguit del IIIa (3%). Globalment si analitzem la distribució de l'índex de Clavien respecte el desenvolupament d'una dehiscència, el 60,00% dels pacients presenten un grau III o superior ($p < 0,0001$). L'índex de mortalitat general ha estat del 6,45% de mort postoperatòria. S'ha donat el 4,36% de FMO, i el 2,33% de xoc sèptic postoperatori.

La morbiditat no sèptica inclou un 27,86% dels pacients (95/341 casos, amb 146 complicacions registrades, ratio 1,54), d'entre la que cal destacar l'ili intestinal paralític (20,35%), l'arritmia cardíaca (3,20%), insuficiència respiratòria aguda (2,33%), retenció aguda d'orina (3,20%), insuficiència renal aguda (2,62%), síndrome confusional aguda (3,49%), la evisceració (2,62%).

La morbiditat infecciosa global ha estat del 47,51%, entre infecció del lloc quirúrgic (37,24%), i a distància del lloc quirúrgic (17,44%). La majoria de les altes s'han donat a domicili (85,63%), amb

un 12,50% de derivació al servei d'Hospitalització Domiciliària. El seguiment a l'alta és de fins a 943 dies, amb fins a un 82,39% de supervivència lliure de seqüeles.

La infecció a distància del lloc quirúrgic (17,30%) inclou tant infeccions de tracte urinari (ITU), amb un 8,16%, principalment per *E. coli* (36,84%), però també *C. albicans*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* (15,79%), com infeccions de tracte respiratori inferior (ITRI), amb el 5,23%, amb predominància d'*E. coli* (33,33%) i *P. aeruginosa* (33,33%), *S. pneumoniae* (22,22%), o infeccions per catèter (IC), amb el 6,10%, predominantment per *E. coli* (20,83%), i *S. aureus* (16,67%), *S. epidermidis* (16,67%), *S. hominis* (12,50%), *C. albicans* i *K. pneumoniae* (8,33%).

La morbiditat sèptica quirúrgica global (o grup que ha presentat alguna infecció de lloc quirúrgic, o ILQ) de la mostra estudiada ha estat del 37,24%. Dintre de les ILQ predomina la infecció d'òrgan-espai (ILQ-OE), que ha experimentat un percentatge del 21,41%, amb 73 casos, seguida de prop per la infecció de ferida superficial (19,06%). La ILQ profunda ha estat del 4,69%.

La incidència de la ILQ-OE ha estat del 21,41%, amb 73 casos, de les quals, s'han comptabilitzat 53 dehiscències de sutura (DS), el que suposa el 15,54%. El dia mediana de diagnòstic ha estat el 7è dia postoperatori (rang 2-35 dies). Quan comparem la mediana del dia de primera sospita clínica entre el grup de complicació sèptica intraabdominal (ILQ-OE1) i absència de complicació sèptica intraabdominal (ILQ-OE0) trobem que és el 6è dia en ambdós casos. El sexe és predominantment masculí amb el 71,23% d'homes. Per tipus d'intervencions, la que ha patit més ILQ-OE ha estat la hemicolectomia esquerra, amb un 25,93% de les ILQ-OE, encara que a nivell global la intervenció que acumula més casos d'ILQ-OE és la hemicolectomia dreta, amb 17 casos, el que representa el 23,61% de les ILQ-OE. Per l'altra banda, la intervenció que menys ILQ-OE ha associat ha estat la hemicolectomia dreta, amb un 15,89%. La causa menys freqüent d'ILQ-OE en aquesta sèrie la constitueix la colectomia segmentària, amb només 1 cas, el que suposa un 1,39% de les ILQ-OE.

I.1.f Tractament de la infecció d'òrgan-espai i antibioteràpia

El tractament de la ILQ-OE ha estat predominantment mèdic, amb un 61,11%, mentre que el quirúrgic ha representat el 38,89%. En un 17,19% s'ha optat per un tractament combinat de drenatge i antibioteràpia. Dintre del total de la mostra, la reintervenció global ha estat del 12,17% amb 41 casos (41/341). La raó d'oportunitat de reintervenció, per tant, és 12 vegades major que de no presentar infecció intraabdominal (OR 12,336; IC95% 5,935-25,638).

Les troballes durant la reintervenció han evidenciat peritonitis en 17 casos, amb una mitjana d'índex de peritonitis de Mannheim de 28,05 (rang 9-43).

El tractament antibiòtic empíric abans de la reintervenció ha estat predominantment amb amoxicil·lina-clavulànic (39,67%), seguit de piperacil·lina-tazobactam (27,17%), i ciprofloxacina-metronidazol (9,78%), gentamicina-metronidazol (3,26%), ceftriaxona-metronidazol (2,17%), o imipenem (1,63%). En el 24,73% dels casos es va canviar el tractament empíric inicial per mala evolució clínica, sobretot (65,85%). L'antibioteràpia més usada en cas de canviar el tractament empíric inicial ha estat la piperacil·lina-tazobactam (32,56%), seguit de imipenem (20,93%), amoxi-clavulànic (16,28%), ceftriaxona/metronidazol (6,98%), ciprofloxacino/metronidazol (6,98%). La distribució dels microorganismes aïllats és predominantment polimicrobiana, amb flora aero-anaeròbia mixta en un 19,35%. S'han aïllat majoritàriament dos microorganismes (incloent *E coli* 30,65%, *S aureus* 9,68%, *M morgagnii* 6,45%, *B fragilis* 4,84%, *E faecium* 4,84%, *P aeuruginosa* 4,84% i *P mirabilis* 3,23%), i fins a tres microorganismes en un cas.

I.1.g Anàlisi descriptiva de la infecció d'òrgan-espai

S'han comptabilitzat 73 casos d'infecció d'òrgan-espai, el que suposa el 21,41%, mentre que la incidència de dehiscència de sutura (DS) és del 15,54%. La taxa de DS dintre de les ILQ-OE ha estat del 72,60%. Aquesta relació és significativa (Xi²; p<0,0001). Dintre de la DS, la mortalitat ha estat 4 vegades superior al grup de DS, del 15,09% al grup de pacients amb dehiscència, mentre que la mortalitat ha estat del 4,81% al grup que no l'ha presentada. La raó d'oportunitat de patir una DS en cas de diagnòstic d'ILQ-OE és 192 vegades el de no tenir diagnòstic de ILQ-OE; OR= 192,029 (IC95% 55,543-663,907). El grup de pacients afectes d'infecció d'òrgan-espai presenta de forma significativa 1,85 vegades (OR 1,852; IC95% 1,099-3,122) més complicacions mèdiques que el grup que no presenta infecció intraabdominal (Xi²; p=0,0196). La distribució de la DS precoç i tardana mostra que prop de tres quarts s'han diagnosticat a partir del 6è dia postoperatori (aquest inclòs), concretament 38 casos (71,70%). La DS precoç ha mostrat una mortalitat (26,67%) doblement superior a la tardana (10,53%).

Dintre del grup d'ILQ-OE la hepatopatia crònica s'erigeix com l'únic factor significativament relacionat (Fischer, p=0,0082), destacant el pes de la seva presència sobre el risc de presentar una ILQ-OE, la OR del qual es 3,542 (IC95% 1,316-9,536). No obstant, l'índex NNIS ofereix una tendència a la significació (Xi²; p= 0,0737). El risc de reintervenció és 12 vegades el de no presentar infecció intraabdominal (OR 12,336; IC95% 5,935-25,638). L'estada hospitalària es veu doblada en

cas de que es presenti una ILQ-OE, amb 13,657 +- 0,501 dies, mediana 11 dies, rang 6-101 dies al grup no complicat, respecte de 30,260 +- 1,868 dies, mediana 28 dies, rang 6-79 dies al grup no complicat (χ^2 ; $p < 0,0001$). El risc de mortalitat dintre del grup d'ILQ-OE és significativament (χ^2 ; $p < 0,0001$) 5 vegades el de no tenir infecció intraabdominal (OR 5,075; IC95% 2,096-12,290), amb el 16,44% (χ^2 ; $p < 0,0001$).

I.1.h Anàlisi descriptiva dels criteris diagnòstics

La gran majoria dels diagnòstics de sospita (97,39%), o indicadors de mala evolució clínica, s'han fet en base a un (62,61%) o dos (34,78%) signes d'alerta, només. Dintre dels criteris que han dut als clínics a orientar el diagnòstic de complicació infecciosa intraabdominal trobem, de major a menor prevalència l'ili paralític (41,59%), la febre (22,12%), l'abdominàlgia (20,35%), canvis a la qualitat i quantitat dels drenatges, compatibles amb fístula (19,57%), diarrea (10,53%), alteracions hemodinàmiques (6,19%) o altres alteracions, incloent alteracions analítiques (3,62%), dispnea (3,62%), alteracions a la ferida quirúrgica (3,62%), o sagnat pels drenatges (3,62%), així com alteració de consciència (0,88%). Dels signes de sospita, els que han mostrat diferències estadísticament significatives han estat l'ili paralític perllongat (χ^2 ; $p = 0,0182$), i el debít fecaloide pel drenatge (χ^2 ; $p < 0,0001$), mentre que la diarrea ha mostrat tendència a la significació (χ^2 ; $p = 0,0576$). La radiografia de tòrax ha evidenciat pneumoperitoni en un 4,17%. El 47,92% de les radiografies de tòrax són informades com a normals. La troballa més freqüent a la radiografia d'abdomen ha estat l'ili paralític, amb un 73,02%. El 25,40% de les radiografies d'abdomen són informades com a normals. Per tomografia (TC) el diagnòstic de DS s'ha fet el 35,21% dels casos. En 10 casos s'ha observat ili intestinal paralític (14,08%). En el 62,67% dels casos de DS s'ha realitzat TC abdominal. La DS ha estat la troballa patològica més prevalent, amb el 35,21%, sense haver-se documentat falsos positius amb aquest diagnòstic, seguit de l'ili paralític (14,08%; VPP 33%), i el flegmó perianastomòtic sense extravasació de contrast oral, amb el 11,27%, VPP del 100%. La TC ha estat normal en 7 casos (9,86%), i només en un cas de DS (FN 14,28%). S'han detectat 19 casos amb retard diagnòstic, definit com la diferència entre el dia de diagnòstic i el de primer dia de sospita, expressat en dies. La distribució dels retards diagnòstics abarca un rang de valors de 30 dies, distribuïts en 2 pics, un de principal entorn els 2,5 dies, i un de més tardà i menor, entorn els 22,5 dies.

Podem observar diferències significatives a la temperatura corporal al 4t dia PO, 6è dia PO, i 8è dia PO, a favor d'un augment de temperatura de 0,2°C al grup d'ILQ-OE. La freqüència cardíaca mostra diferències en quant a taquicàrdia al 3er dia PO, a favor d'un augment de freqüència de 8bpm al grup ILQ-OE (mediana 88bpm vs 80bpm). Aquestes diferències són estadísticament significatives al 3er

dia ($Xi2$; $p=0,0011$), i el 4t dia ($Xi2$; $p=0,0090$). Pel que fa a la tensió arterial sistòlica (TAS), aquesta evoluciona amb diferències de fins a 10mmHg entre els dos grups. Aquestes diferències són estadísticament significatives al 4t dia ($Xi2$; $p=0,010$), 5è dia ($Xi2$; $p=0,0019$), i el 6è dia ($Xi2$; $p=0,0452$). Dintre del capítol dels balanços, es poden observar diferències significatives en el balanç diari a partir del 4t dia PO ($Xi2$; $p=0,0055$), i fins al 8è dia PO, a favor d'un balanç positiu al grup d'ILQ-OE. Podem observar una tendència a la significació a favor d'un balanç d'entrada positiu al 4t dia PO, que es fan significatives a partir del 5è dia PO i fins al desè dia PO. Un efecte invers el podem observar pel que fa a la diuresi, que comença a caure a partir del 4t dia PO, mantenint-se inferior fins el 8è dia PO, moment en el que repunta. Pel que fa als criteris de SIRS, el 30,33% dels pacients presenten almenys un criteri SIRS el dia abans de la IQ. Els dies 7 i 9, però, registren un percentatge de 0 criteris SIRS vora el 54%.

1.1.i Anàlisi descriptiva dels signes d'alerta

Respecte de la distribució dels signes d'alarma, al voltant del 6è dia és on es concentra la presència del major número d'identificadors, fins a 8. La febre mostra un patró d'aparició de tres pics, sobretot al dia 1 (6,69%) i dia 2 (4,07%), però també al dia 4 (3,78%), dia 6 (4,94%), i dia 10 (3,78%). L'alteració de consciència mostra una distribució homogènia, destacant el dia 3 amb un 4,07%. El dia en què s'ha registrat més dispnea ha estat el dia 5 (3,78%). El dolor abdominal mostra una distribució decreixent des del primer dia PO, amb una predominància als 3 primers dies (dia 1, 7,27 %, dia 2, 9,30%, dia 3, 10,17%), coincidint amb la retirada de l'analgèsia epidural, però mostrant-se més habitualment fins al 6è dia PO (dia 4, 5,81%, dia 5, 6,69%, dia 6, 5,81%, dia 7, 4,94%). L'ili paralític postoperatori, o ili perllongat, mostra una prevalença creixent fins al 5è dia (18,90%), moment en el que comença a decreixer. La diarrea és més prevalent entre el 5è i 7è dia (dia 5: 4,65%, dia 6: 5,23%, dia 7: 4,36%, dia 8: 3,49%). La oligúria mostra una tendència d'aparició clarament decreixent, del primer dia PO (35,76%) fins al 10è (2,33%). Les alteracions hemodinàmiques són molt prevalents durant els 6 primers dies PO amb un pic al tercer dia (39,53%), per decreixer més endavant (14,83% al dia 10). El dia en què es demanen més analítiques urgents és el 6è dia (9,30%), i també el primer dia PO (4,94%), encara que s'observa una predominància entre el dia 3 (5,23%), i el dia 9 (6,10%). El dia en què s'observen més les alteracions relacionades amb els drenatges són entre el dia 5 (9,59%) i el 8 (8,72%), amb un pic al 6è dia (11,63%).

Els leucòcits presenten dos pics diferenciats, al voltant del primer dia, i al voltant del 9è. La gràfica del grup ILQ-OE mostra uns valors paral·lelament augmentats. Aquestes diferències són estadísticament significatives al 1er dia ($Xi2$; $p=0,0294$), 3er dia ($Xi2$; $p=0,0234$), i el 5è dia ($Xi2$;

p=0,0017), 7è dia (Xi2; p=0,0015), i el 9è dia (Xi2; p=0,0089). Els leucòcits en banda segueixen a la seva evolució el patró proposat pels leucòcits, si bé el grup ILQ-OE pot mostrar uns valors molt més augmentats. Aquestes diferències són estadísticament significatives al 3er dia (Xi2; p=0,0003), 5è dia (Xi2; p=0,0023), 7è dia (Xi2; p<0,0001), i el 9è dia (Xi2; p=0,0006).

I.1.j Anàlisi descriptiva dels biomarcadors

La glicèmia mostra una corba amb un pic al primer dia que presenta un descens mantingut al llarg del postoperatori immediat, mentre que en el grup ILQ-OE presenta valors més augmentats. Podem observar una evolució dels valors de les medianes dels nivells d'albumina al grup de complicació sèptica intraabdominal per sota dels del grup no complicat. L'evolució dels nivells d'albumina mostren una disminució més accentuada a partir del 5è dia PO en el grup d'ILQ-OE. Diferències estadísticament significatives al dia 3 (Xi2; p=0,0205), dia 5 (Xi2; p=0,0005), dia 7 (Xi2; p<0,0001), i dia 9 (Xi2; p=0,0002). Els temps de protrombina de Quick (TP) mostra de mitjana i de mediana valors inferiors al grup de complicació sèptica intraabdominal respecte del grup no complicat. Gràficament, el TP pateix un descens acusat entre el primer i el tercer dia, per recuperar-se a nivell del 5è dia. El grup d'ILQ-OE no mostra aquesta recuperació. Diferències estadísticament significatives al dia 3 (Xi2; p=0,0022), dia 5 (Xi2; p=0,0004), dia 7 (Xi2; p<0,0001), i dia 9 (Xi2; p<0,0001).

El fibrinogen expressa valors de mitjana i mediana superiors al grup de complicació sèptica intraabdominal respecte del grup no complicat, arribant al màxim sobre el 3er dia, i es manté alt durant tot el postoperatori immediat. Diferències estadísticament significatives al dia 5 (Xi2; p=0,0167), i dia 9 (Xi2; p=0,0011). La PCR mostra valors augmentats al grup de complicació sèptica intraabdominal, tant en termes de mitjana, com de mediana, amb unes diferències que arriben als 50 punts (77,01 +- 1,43 vs 129,20 +-4,59mg/dl). La PCR mostra un pic al 3er dia, per després patir un descens suau, que, en el cas del grup d'ILQ-OE segueix augmentada. Diferències estadísticament significatives al dia 3er (Xi2; p<0,0001), 5è (Xi2; p<0,0001), 7è (Xi2; p<0,0001), i dia 9è (Xi2; p<0,0001). La PCT mostra valors augmentats al grup de complicació sèptica intraabdominal, tant en termes de mitjana, com de mediana, mostrant una gràfica bifàsica amb un pic al tercer dia que descendeix fins al 7è dia, moment en el que pateix un augment secundari. Diferències estadísticament significatives al dia 3er (Xi2; p=0,002), 5è (Xi2; p<0,0001), 7è (Xi2; p<0,0001), i 9è (Xi2; p<0,0001). La PCT-US, per analogia molecular amb la PCT, també registra una gràfica similar. La PCT-US mostra també valors augmentats al grup de complicació sèptica intraabdominal, tant en termes de mitjana, com de mediana. Diferències estadísticament significatives al dia 3er (Xi2; p=0,0157), 5è (Xi2; p=0,0004), 7è (Xi2; p<0,0001), i 9è (Xi2; p<0,0001). La pre-procalcitonina 116, en canvi, registra un comportament molt

més pla en absència de complicacions, expressant alteració dels seus valors només en presència de complicació sèptica intraabdominal, així com un retorn molt més precoç als valors de referència. Diferències estadísticament significatives al dia 5è (Xi2; p=0,0252), i 7è (Xi2; p=0,0019).

I.1.k Anàlisi univariant dels criteris diagnòstics de la infecció d'òrgan-espai

Analitzant possibles punts de tall amb valor diagnòstic d'infecció d'òrgan-espai, els increments que han mostrat significació estadística han estat un increment en 48 hores de 50 punts al valor de la PCR (RR 1,375, IC95% 1.195 - 1.582), increment de 0,9163 punts al valor de la PCT (RR 1,604, IC95% 1.347 - 1.909), increment de 1,89712 punts al valor de la PCT-US (RR 1,622, IC95% 1.364 - 1.930). Les fraccions d'increment significativament relacionades amb l'aparició d'infecció d'òrgan-espai han estat: Glucosa Δ 3-5 (Xi2; p=0,0001), Glucosa Δ 7-9 (Xi2; p=0,0122), Leucòcits Δ 7-9 (Xi2; p=0,0095), Albúmina Δ 5-7 (Xi2; p=0,0285), Fibrinogen Δ 7-9 (Xi2; p=0,0337), PCR Δ 3-5 (Xi2; p=0,0022). És a dir: l'increment glicèmic entre els dies 3 i 5 per sobre dels 7,6mmol/l, el manteniment de la hiperglicèmia entre els dies 7 i 9 per sobre dels 7,4mmol/l, l'increment del recompte leucocitari per sobre dels nivells de sèpsia (12000 Lx10e6/l) entre els dies 7 i 9, la hipoalbuminèmia progressiva entre els dies 5 i 7 per sota de 3,0g/dl, l'increment dels valors de fibrinogen entre els dies 7 i 9 per sobre dels 790mg/dl, i la manca de decrement de la PCR entre els dies 3 i 5, amb manteniment per sobre dels 150mg/ml.

I.1.l Anàlisi multivariant dels criteris diagnòstics de la infecció d'òrgan-espai

A l'anàlisi multivariant, s'han obtingut els següents BM amb significació estadística sobre la presència d'ILQ-OE: PCR (RR 1,008, IC95% 1.004 - 1.012), essent possibles factors epidemiològics de confusió d'ILQ-OE amb significació estadística la hepatopatia crònica, ASA 3-5 (RR 1,263, IC95% 1.101 - 1.687), TAD (RR 0,945, IC95% 0,905 - 0,986), i IMEC (RR 1,449, IC95% 1.079 - 1.946). Sotmetent aquestes dades a un segon anàlisi per regressió, s'obtenen els següents paràmetres: increment de 50 punts del valor de la PCR, 3 criteris IMEC, 3 criteris SIRS, ajustat per presència d'hepatopatia crònica (p<0,05).

En resum, a l'apartat de marcadors analítics i biomarcadors, els ítems de mala evolució en relació a la presència d'una complicació sèptica intraabdominal postoperatòria destacats són la tendència a la hipoalbuminèmia <3g/dl al 3er dia PO, el descens del TP <80% al 3er dia PO, uns valors de fibrinogen >720mg/dl al 5è dia PO, uns valors de PCR >150mg/dl al 3er dia PO, uns valors de PCT >0,5ng/ml al 3er dia PO (o bé de PCT-US >0,3ng/ml al 3er dia), un increment de glicèmia de

6.90 \pm 0.34 a 7.62 \pm 0.45 entre els dies 3 i 5, un increment de glicèmia de 7.52 \pm 0.63 a 7.49 \pm 0.55 entre els dies 7 i 9, un increment del recompte leucocitari de 11236.36 \pm 880.59 a 14005.30 \pm 2093.17 entre els dies 7 i 9, un decrement d'albumina de 2.90 \pm 0.06 a 2.77 \pm 0.10 entre els dies 5 i 7, un increment de fibrinogen de 768.76 \pm 38.67 a 791.65 \pm 56.17 entre els dies 7 i 9, un manteniment del valor de la PCR entre 165.09 \pm 13.16 i 160.08 \pm 13.74 entre els dies 3 i 5.

I.1.m Score diagnòstic de la infecció d'òrgan-espai

Un score de risc predictiu d'infecció d'òrgan-espai, construït amb els paràmetres IMEC i els valors de PCR, ajustat per la presència o no d'hepatopatia crònica és definida i quantificada en paràmetres de sensibilitat (83,56%), i especificitat (52,61%), amb un VPN del 92,16%. La simulació sobre la mostra estudiada de l'score constituït per PCR, criteris IMEC i presència d'hepatopatia crònica obté una mediana de 6 dies (mediana de 6,0, mínim 0 dies, màxim de 32 dies) guanyats al diagnòstic respecte del dia de certesa clínica diagnòstica.

I. 2. Anàlisi estadística per apartats

I.2.a Mostra obtinguda. Inclusió i exclusió de casos per a l'anàlisi estadístic.

S'han recollit 406 casos en total, de forma prospectiva consecutiva, incloent tots els casos de neoplasia colo-rectal intervinguts a l'Hospital Germans Trias i Pujol des del 7 d'octubre de 2008 fins al 17 de juny de 2011.

Aquesta mostra incloïa inicialment 52 pacients que havien estat diagnosticats per l'equip assistencial durant la seva estada hospitalària de dehiscència anastomòtica colo-rectal, el que valida la mida mostral per sotmetre-la a anàlisi estadístic. Es van revisar tots els diagnòstics per part de l'equip investigador per detectar omissions diagnòstiques o situacions compatibles amb una DS que no haguessin quedat correctament identificades per l'equip assistencial. La revisió va deixar el recompte de DS en 53 casos, 1 cas més que els acceptats en clínica. Es van considerar motius de revisió del diagnòstic els ítems acceptats per les definicions internacionals desenvolupades a l'apartat de definició de DS.

La mateixa revisió deixava el grup de ILQ-OE en 73 casos, incloent els 53 casos diagnosticats de DS. Es van classificar com a ILQ-OE aquells casos que presentessin criteris diagnòstics d'infecció intraabdominal. A continuació es detallen els casos revisats:

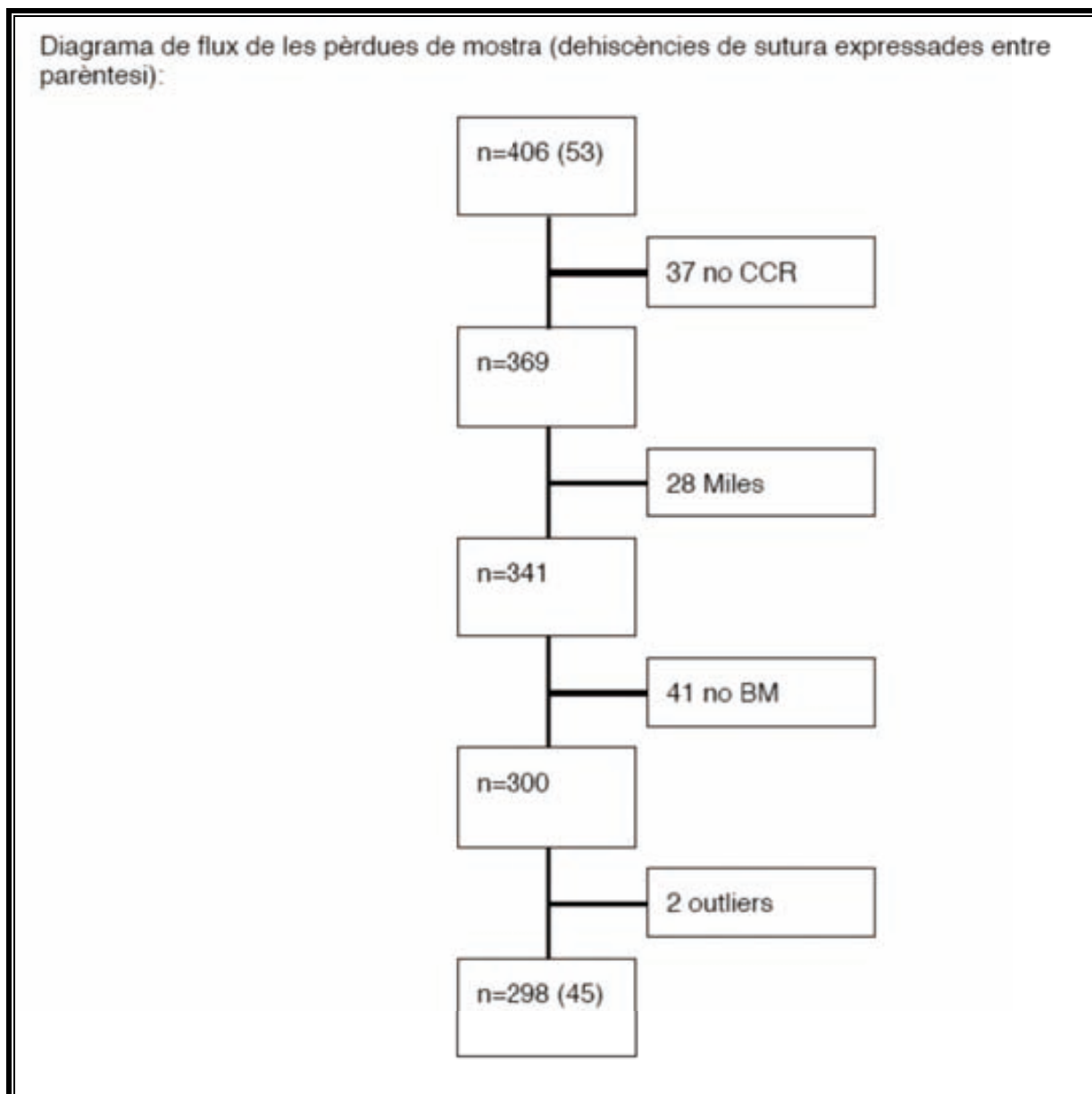
- Ascites infectada per descompensació ascítica amb cultiu positiu. 1 cas.
- Inici de tractament antibiòtic fora de la profilaxi i sospita clínica d'infecció intraabdominal. 6 casos.
- Èxitus precoç no esperat i sospita clínica d'infecció intraabdominal. 3 casos.
- Drenatge intraabdominal amb dèbit purulent i cultiu positiu. 7 casos.
- Evidència d'abscess intraabdominal per tècnica d'imatge. 6 casos.

S'han exclòs 34 casos de la mostra inicial per a l'anàlisi estadístic, per correspondre a pacients que es van intervenir per diagnòstics diferents de càncer colo-rectal (CCR), el que deixa la mida mostral en 369 subjectes. Aquest fet s'atribueix a l'escrupulositat a l'hora d'incloure els pacients, fent que en molts casos s'hagin inclòs pacients que no tenien finalment una neoplàsia colo-rectal.

En un segon temps ha calgut excloure 28 casos per manca d'anastomosi o sutura intraabdominal (ressecció abdòmino-perineal de Miles). S'ha considerat motiu d'inclusió la intervenció d'Hartmann, doncs deixa un extrem còlic o rectal tancat amb sutura a la cavitat intraabdominal. La mostra resultant comptava doncs amb 341 subjectes.

S'han exclòs també de l'anàlisi estadístic aquells pacients amb manca de determinació de biomarcadors (BM), 41 casos, per pèrdues de mostra. S'ha considerat motiu d'exclusió tenir una o cap determinació de proteïna C reactiva o procalcitonina. No s'ha observat cap biaix de selecció imposat per part de l'equip investigador a l'hora d'excloure els 41 pacients que no compten amb determinacions de biomarcadors. S'atribueix la pèrdua de determinacions a l'error humà per manca de petició però també per pèrdua de mostra o bé corrupció de mostres. La mostra total per a l'anàlisi de BM és de 300 casos. S'han exclòs també 2 casos per presentar valors outlier per a l'anàlisi dels biomarcadors, amb valors per sobre de 190ng/ml de PCT el dia 3 del postoperatori. La mostra definitiva per a l'anàlisi de biomarcadors queda doncs en 298 pacients. Aquesta mostra inclou 45 casos de DS, i 67 casos d'ILQ-OE.

Figura 8: Diagrama de flux de l'exclusió de casos per a l'anàlisi estadístic.



I.2.b Generalitats

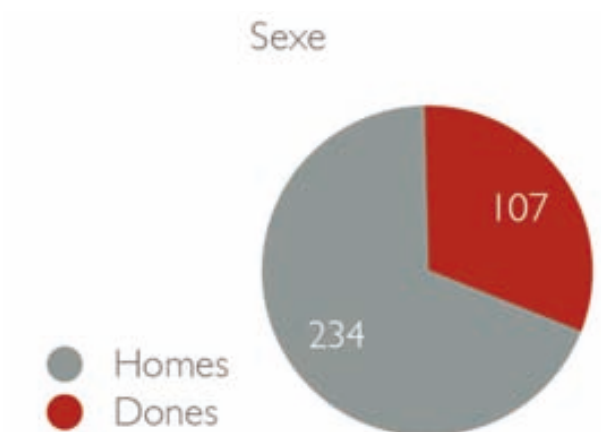
A continuació es fa l'anàlisi descriptiva de la mostra de 341 pacients, incloent els pacients que a l'anàlisi uni i multivariant caldrà excloure per manca crítica de valors de biomarcadors, 41 casos, atenent a la possibilitat de poder-ne fer un estudi el més exhaustiu possible dels factors epidemiològics inicials relacionats amb la infecció quirúrgica.

La mostra d'estudi es compon de 234 homes (68,62%) i 107 dones (31,38%).

Taula 10: Distribució de sexes a la mostra estudiada.

Sexe	Casos	Percentatge
Homes	234	68,62
Dones	107	31,38

Figura 9: Distribució de sexes a la mostra estudiada.



L'edat mitjana ha estat de 69,091±0,555 anys amb un rang d'entre 37 i 92 anys. L'IMC mitjà és de 27,23±0,28, amb un rang de 16,10 i 64,60.

Taula 11: Mitjana i mediana dels paràmetres antropomètrics (variables independents constants en el temps) a la mostra estudiada.

Variable	Mitjana	ES	Mediana	Valor mínim	Valor màxim
Edat (anys)	69,10	0,555	70	37	92
IMC (Kg/cm2)	27,23	0,281	26,84	16,10	64,60
CCI (Charlson)	7,422	0,168	7,00	1	16

L'estadi del *score* ASA és predominantment de grau 3 (46,80%), i de grau 2 (42,60%), seguit del grau 4 (7,90%), grau 1 (2,40%) i 5 (0,28%). Agrupats per ASA baix (1 i 2) obtenim 149 casos (45,02%), per 183 d'ASA alt (3, 4, 5), amb un 54,98% (missing: 10).

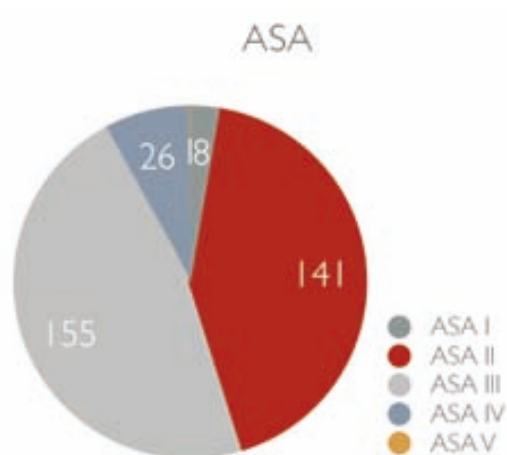
Taula 12: Escala ASA (variables independents constants en el temps) a la mostra estudiada. Distribució binomial.

Grau	Casos	Percentatge
I-II	149	45,02
III-V	182	54,98

Taula 13: Escala ASA a la mostra estudiada segons aparició d'ILQ-OE.

Table of asa by INFOES1N0			
asa(ASA)	INFOES1N0(INFOES1N0-Inf organ espai S=1)(N=0)		
	1	0	Total
4	9 5.4985 12.86	17 20.502 6.51	26
3	28 32.779 40.00	127 122.22 48.66	155
2	33 29.819 47.14	108 111.18 41.38	141
5	0 0.2115 0.00	1 0.7885 0.38	1
1	0 1.6918 0.00	8 6.3082 3.07	8
Total	70	261	331
Frequency Missing = 10			

Figura 10: Diagrama de sectors de l'escala ASA a la mostra estudiada.



Taula 14: IMC a la mostra estudiada. Distribució binomial.

IMC	Casos	Percentatge
≤ 25	105	31,82
> 25	225	68,18

Taula 15: CCI (Índex de Charlson) a la mostra estudiada. Distribució binomial.

Puntuació	Casos	Percentatge
< 7	137	41,02
≥ 7	197	58,98

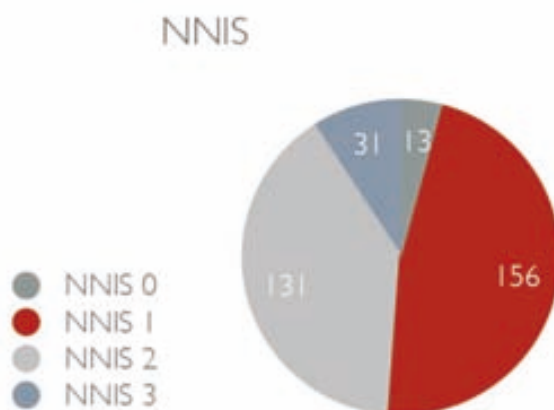
Taula 16: Escala POSSUM a la mostra estudiada. Distribució binomial.

Puntuació	Mortalitat POSSUM	Morbiditat POSSUM	CR-POSSUM
≤ 5	39,20%	5,86%	80,86%
5-15	29,94%	22,53%	13,58%
≥ 15	30,86%	71,60%	5,56%

Taula 17: NNIS a la mostra estudiada. Distribució per puntuació.

Puntuació	Casos	Percentatge sobre la mostra
0	13	3,93
1	156	47,13
2	131	39,58
3	31	9,37

Figura 11: NNIS a la mostra estudiada. Distribució per sectors.



Puntuació mostrada en nombre de criteris que presenten els pacients, d'un d'entre 3 factors possibles (temps quirúrgic >180 minuts, cirurgia contaminada-bruta o ASA >2).

Tant l'ASA (Xi2; p=0,0438), com l'índex de comorbiditat de Charlson (Fischer; p=0,0022), com el NNIS (Fischer; p=0,0418) han mostrat relació estadísticament significativa amb el desenllaç d'èxitus.

De la distribució dels antecedents patològics recollits al CCI cal destacar un 54% de tabaquisme, un 27,27% de diabetes, un 33,43% de MPOC, un 5% d'hepatopatia crònica, i un 51,91% d'intervenció quirúrgica prèvia:

Taula 18: Factors epidemiològics a la mostra estudiada. Distribució binomial.

Factor	Categoria	Casos	Percentatge sobre la mostra
Tabaquisme	No	155	45,99
	Si	184	54,01
Diabetis	No	248	72,93
	Si	93	27,27
MPOC	No	229	66,57
	Si	115	33,43
Hepatopatia crònica	No	324	95,01
	Si	17	4,99
IQ prèvia	No	164	48,09
	Si	177	51,91

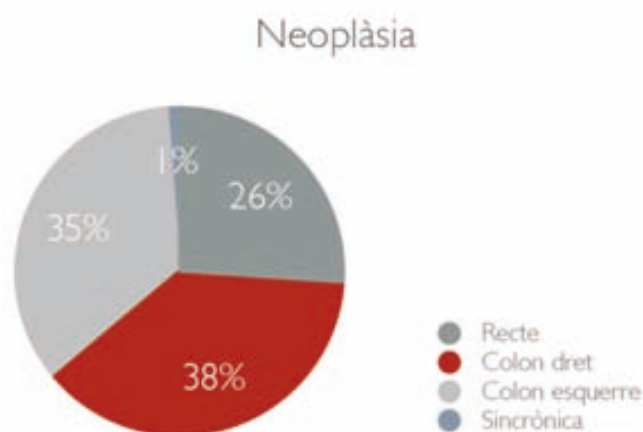
I.2.c Distribució de les patologies quirúrgiques per diagnòstics.

S'han agrupat els diagnòstics per a afavorir el tractament estadístic de les dades. D'aquesta manera, el còlon dret inclou cec, còlon ascendent i transvers, el còlon esquerre inclou còlon descendent o esquerre, i sigma, deixant el recte com a categoria a part. Aquells casos en què existia més d'una neoplàsia, i a les que ha calgut resseccions bilaterals o ampliades s'han agrupat a la categoria de neoplàsia doble sincrònica.

Taula 19: Distribució dels diagnòstics (Xi2, p=0,5242):

Diagnòstic	Casos	Percentatge
Neoplàsia de recte	89	26,10
Neoplàsia de còlon esquerre	119	34,90
Neoplàsia de còlon dret	129	37,83
Neoplàsia doble sincrònica	4	1,17

Figura 12: Diagnòstics agrupats a la mostra estudiada. Distribució en sectors.



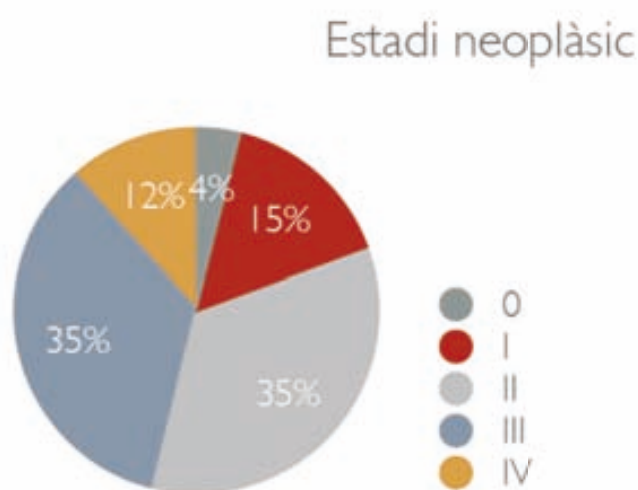
I.2.d Estadi neoplàsic

L'estadi neoplàsic predominant han estat el II (34,52%), i el III (34,52%), i a més distància l'estadi I (15,48%) i el IV (11,61%) (missing: 5). Això equival a que el 69% no presentaven metàstasis a distància en el moment de la intervenció, la meitat dels quals si que presentaven afectació ganglionar però no metàstasis a distància.

Taula 20: Estadiatge oncològic a la mostra estudiada.

Estadi	Casos	%
0	13	3,87
I	52	15,48
II	116	34,52
III	116	34,52
IV	39	11,61

Figura 13: Estadiatge oncològic a la mostra estudiada.

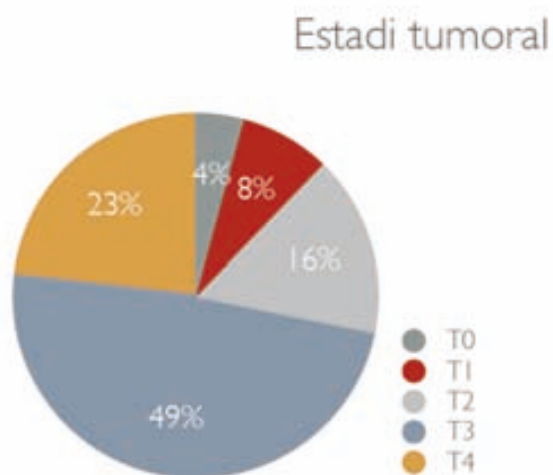


Dintre de la neoplasia colo-rectal, l'estadiatge TNM mostra un predomini de l'estadi T3 (164 casos, el 48,66%). Prop del 50% dels pacients (164 pacients) mostren un estadi T3 (invasió fins a la subserosa), seguits en un 24% (76 pacients) d'estadi T4 (invasió de la serosa), seguits de l'estadi T2 en un 17% (54 pacients) (invasió de la muscular pròpia), mentre que l'estadi T1 apareix en un 8% (27 pacients) (invasió fins a la submucosa). Cal puntualitzar que dintre dels 78 casos de T4, hi ha 2 casos de T4b en un 1% dels casos (infiltració d'òrgans o teixits veïns) (missing: 5). L'estadi N mostra un predomini de l'estadi N0 (198 casos, el 59,28%) (missing: 7), mentre que l'estadi metastàtic mostra un clar predomini de la malaltia no metastàsica M0 al moment de la cirurgia (300 casos, el 89,02%) (missing: 4).

Taula 21: Estadiatges oncològics TNM a la mostra estudiada.

Estadi tumoral			Estadi ganglionar			Estadi metastàtic		
T	Casos	%	N	Casos	%	M	Casos	%
T0	14	4,15	N0	198	59,28	M0	300	89,02
T1	27	8,01	N1	90	26,95	M1	37	10,98
T2	54	16,02	N2	45	13,47			
T3	164	48,66	N3	1	0,30			
T4	78	23,15						

Figura 14: Estadiatge oncològic T a la mostra estudiada.



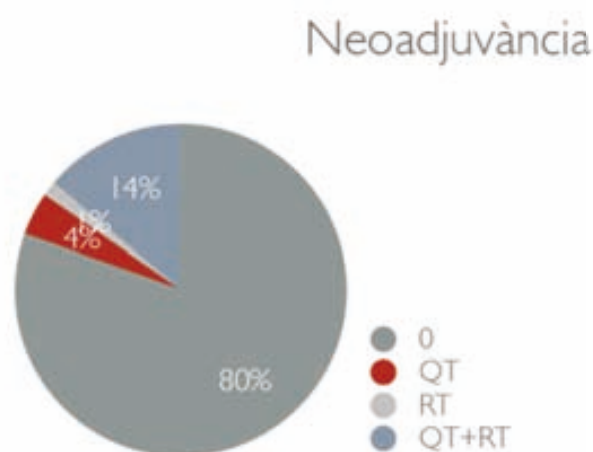
Neoadjuvència:

El 19,41% (66 pacients) han rebut neoadjuvència. El tractament neoadjuvant predominant ha estat el combinat amb radioteràpia i quimioteràpia (13,95%), seguit de la quimioteràpia sola (4,15%), per un 1,48% de radioteràpia sola. Els 14 pacients als que se'ls hi va realitzar quimioteràpia neoadjuvant exclusivament, eren pacients amb neoplàsia de recte als que estava contraindicada la realització de RT (RT prèvia per neoplàsia de pròstata, o bé pacients amb metàstasis hepàtiques no quirúrgiques d'entrada, als que es va oferir una cirurgia combinada).

Taula 22: Distribució del tractament neoadjuvant a la mostra estudiada.

Neoadjuvència	Casos	%
No	271	80,42
QT	14	4,15
RT	5	1,48
QT + RT	47	13,95

Figura 15: Distribució del tractament neoadjuvant a la mostra estudiada. Diagrama de sectors.



Endopròtesi:

El 2,97% dels pacients (10 casos) han estat tractats amb endo-pròtesi prèvia a la intervenció en haver presentat clínica d'obstrucció intestinal a l'àmbit d'urgències (missing: 4).

1.2.e Descripció de les cirurgies

Les cirurgies s'han agrupat de forma similar als diagnòstics, per afavorir el tractament estadístic de les dades i evitar la micronització dels resultats. D'aquesta manera, la ressecció esquerra inclou tant la hemicolectomia esquerra com la sigmoidectomia, la ressecció dreta inclou tant la hemicolectomia dreta com la hemicolectomia dreta ampliada, la ressecció bilateral inclou tant la doble

ressecció amb doble anastomosi, com la colectomia subtotal, mentre que la del recte s'ha mantingut com una categoria a part.

La durada mitja quirúrgica ha estat de 145,624+-2,453 minuts (mediana 137 minuts; rang 60-300 min).

La profilaxi antibiòtica es va administrar de forma parenteral en tots els casos i cap per via oral. La combinació majoritària d'antibiòtics va ser la combinació de metronidazol i gentamicina (262 casos, 74,64%), seguit d'amoxi-clavulànic (77 casos, 21,94%), piperacil·lina-tazobactam (1,42%), ampicil·lina/ metronidazol (0,28%), ceftriaxona/ metronidazol (0,28%), ciprofloxacino/ metronidazol (0,28%), i ceftriaxona/ vancomicina (0,28%). Tots els casos van portar drenatge intraabdominal en acabar la intervenció (100%). El 7,29% de casos van rebre transfusió perioperatòriament (és a dir 25 casos), amb una mitjana de 2 bosses.

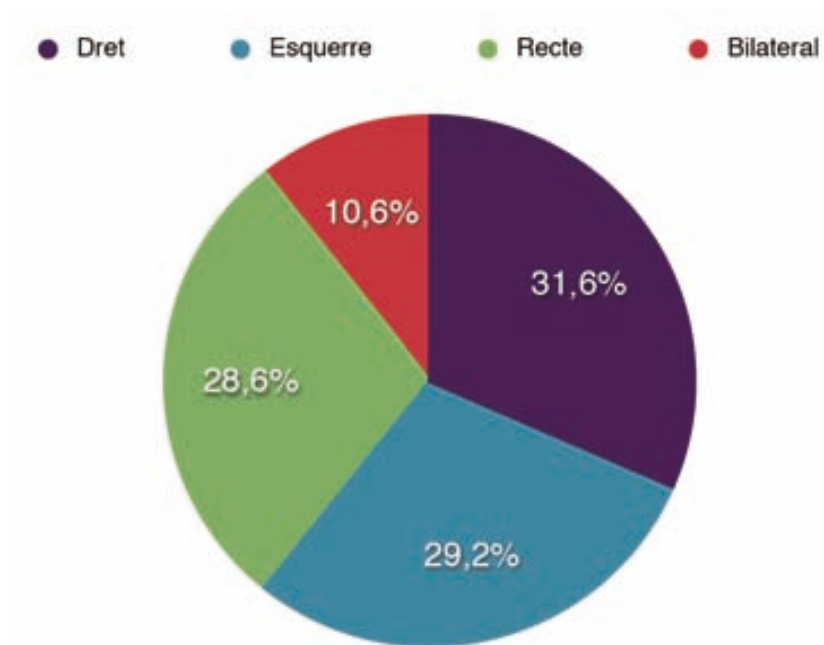
En 21 casos (6%) es va fer tractament antibiòtic empíric d'inici, ja fos per temps quirúrgic elevat, per sospita de fuga anastomòtica durant la prova d'estanqueitat, cirurgia contaminada per extravasació de material intestinal, o bé sospita de broncoaspiració (missing: 0).

La intervenció més freqüent ha estat la resecció dreta, amb el 31,87%, seguida de l'esquerra (29,24%), resecció anterior de recte (28,36%) i colectomia subtotal (10,53%).

Taula 23: Distribució agrupada de les cirurgies (Xi2, p=0,2678).

Àrees quirúrgiques	Casos	Percentatge
Recte	97	28,61
Còlon esquerre	99	29,20
Còlon dret	107	31,56
Còlon dret i esquerre	36	10,62

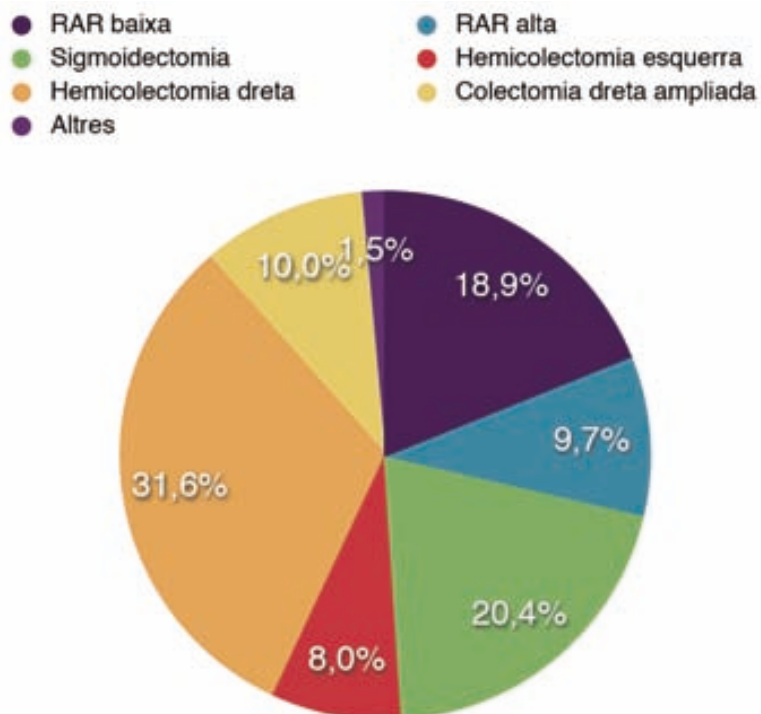
Figura 16: Diagrama de sectors que mostra la distribució de les cirurgies agrupada per àrees anatòmiques.



Taula 24: Distribució de les cirurgies (Xi2, p=0,2678).

Cirurgies realitzades per grups	Casos (missing: 2)	Percentatge
RAR baixa	64	18,99
RAR alta	33	9,98
Sigmoidectomia	69	20,47
Hemicolectomia esquerra	27	8,01
Hemicolectomia dreta	107	31,75
Colectomia dreta ampliada	34	10,09
Colectomia total	2	0,8
Colectomia segmentària	3	0,9

Figura 17: Diagrama de sectors que mostra la distribució de les cirurgies per tipus.



Això implica que el 59,06% de les cirurgies comporten anastomosis de còlon esquerre o recte (sumatori de les reseccions anteriors de recte, les sigmoidectomies, les hemicolectomies esquerres i les subtotals).

S'ha efectuat iliostomia "de protecció" en 46 casos (13,37%), i colostomia de Hartmann en 19 casos (5,52%).

Taula 25: Confecció d'ostomia de derivació. Distribució per tipus (Xi2, p=0,9422).

Ostomia	Casos	%
No	276	80,94
Ileostomia	46	13,49
Colostomia	19	5,57

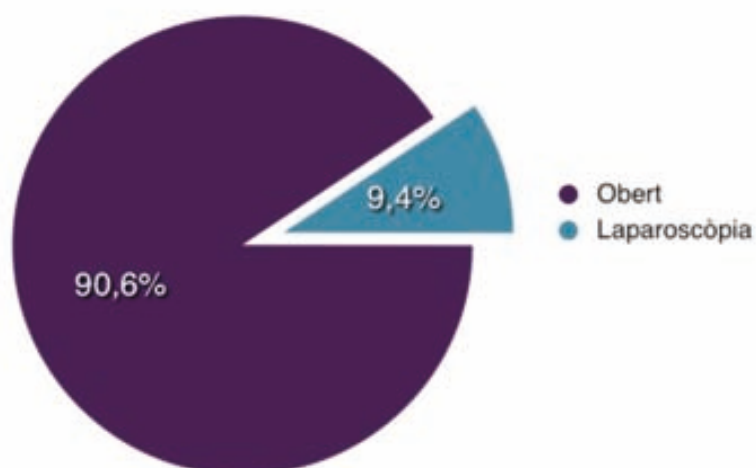
A la majoria de pacients, el 81%, no se'ls va realitzar cap ostomia. Del 20% restant, 65 pacients, la ileostomia va ser la més freqüent amb un 71% del total de les ostomies, que suposa el 13% de tots els pacients intervinguts.

El 9,30% de les intervencions han estat realitzades per laparoscòpia, el que representa 32 casos, és a dir, que prop d'un de cada deu pacients s'intervenien per laparoscòpia. Cal esmentar que la majoria de les intervencions laparoscòpiques s'han realitzat durant l'últim any de l'estudi, doncs la cirurgia colorectal laparoscòpica des de que es va començar a utilitzar l'any 2008, ha anat augmentant la seva casuística.

Taula 26: Accés quirúrgic obert o laparoscòpic (Fischer, p=0,1663).

Accés	Casos	%
Obert	309	90,62
Laparoscòpic	32	9,38

Figura 18: Diagrama de sectors segons el tipus d'accés quirúrgic obert o laparoscòpic.



Les anastomosis han estat majoritàriament mecàniques, amb un 82,98% dels casos (273/329), per un 17,02% de manuals (56/329). En 15 casos no es va registrar el mètode d'anastomosi (missing: 15; 4,55%).

Taula 27: Tècnica d'anastomosi, manual o mecànica (Fischer, $p=0,1100$).

Tècnica	Casos	%
Manual	55	16,87
Mecànica	271	83,13

Analitzant la tècnica d'anastomosi segons el tipus de cirurgia, les anastomosis manuals s'utilitzen sobretot en reseccions dretes del còlon, tot i que en aquest tipus d'intervencions es realitzen majoritàriament les anastomosis mecàniques. Dintre de les anastomosis mecàniques, la cirurgia on més freqüentment s'utilitzen són les reseccions de recte (33%), seguides de molt a prop de les reseccions esquerres (31%) i de les reseccions dretes (27%) (missing: 17).

Taula 28: Tècnica d'anastomosis segons la cirurgia realitzada.

Cirurgia realitzada	Tipus d'anastomosis			
	Manual		Mecànica	
	Casos	%	Casos	%
Ressecció de recte	2	4	88	33
Ressecció esquerra	8	15	83	31
Ressecció dreta	35	65	72	27
Ressecció bilateral	9	17	27	10
Total	54	100	270	100

El tipus d'anastomosi ha estat majoritàriament tèrmino-terminal (T-T), amb 188 casos (57,32%), seguit de la làtero-lateral (L-L), amb 83 casos (25,30%), tèrmino-lateral (T-L) amb 49 casos (14,94%), i làtero-terminal (L-T) en 8 (2,44%) (missing:16).

Taula 29: Tipus d'anastomosi, segons construcció làtero-lateral, làtero-terminal, tèrmino-lateral, tèrmino-terminal (X², p=0,0653).

Tipus	Casos	%
Làtero-lateral (L-L)	81	24,92
Làtero-terminal (L-T)	8	2,46
Tèrmino-lateral (T-L)	49	15,08
Tèrmino-terminal (T-T)	187	57,54

Les anastomosis termino-terminals són les més utilitzades en general, principalment a la cirurgia de recte i de còlon esquerre, seguides de les anastomosis latero-laterals, que s'utilitzen majoritàriament en la cirurgia del còlon dret, a l'igual que les anastomosis termino-laterals i les latero-terminals.

Taula 30: Tipus d'anastomosi, segons el tipus de cirurgia.

Cirurgia realitzada	Tipus d'anastomosis							
	L-L		L-T		T-L		T-T	
	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%
Ressecció de recte	0	0	1	14	0	0	88	47
Ressecció esquerra	5	6	1	14	2	4	83	44
Ressecció dreta	62	78	3	43	40	82	2	1
Ressecció bilateral	13	16	2	29	7	14	14	7
Total	80	100	7	100	49	100	187	100

I.2.f Generalitats de l'anàlisi de morbimortalitat

L'índex de complicació postoperatòria de Clavien mostra un predomini del grau II (68%), seguit del grau I (12%). Això implica que aproximadament 8 de cada 10 pacients no van precisar tractament quirúrgic o invasiu en el postoperatori, i a l'inrevés, que prop de 2 de cada 10 van patir algun tipus de morbiditat amb requeriment de tractament invasiu o quirúrgic.

Taula 31: Classificació de morbimortalitat de Clavien. Distribució agrupada per gravetat.

Clavien	Casos	%
I i II	277	80,52
III	30	8,72
IV i V	37	10,76

Veient en més detall la distribució dels estrats de la classificació de Clavien podem destriar-ne els que comporten seqüeles o subtipus d:

Taula 32: Classificació de morbimortalitat de Clavien. Distribució no agrupada.

Clavien	Casos	%
I	41	12,02
II	231	67,74
II-d	3	0,88
III a	9	2,64
III a-d	1	0,29
III b	13	3,81
III b-d	6	1,76
IV a	1	0,29
IV a-d	6	1,76
IV b	4	1,17
IV b-d	5	1,47
V	22	6,45

Entre els pacients que van presentar complicacions majors trobem un predomini del grau IIIb (6%), seguit del IIIa (3%). En total hi ha hagut 29 pacients amb complicacions grau III. 21 pacients han quedat amb seqüeles (complicació tipus d), i 22 pacients han presentat exitus (complicació grau V).

Si analitzem la distribució de l'índex de Clavien respecte el desenvolupament d'una DS el 60% dels pacients presenten grau III o superior, en contraposició al conjunt de la mostra, que mostra predomini dels graus I i II.

Taula 33: Classificació de morbiditat de Clavien. Distribució agrupada per gravetat en funció de l'aparició de dehiscència de sutura (DS1) o no (DS0).

Clavien	DS1	DS0	Percentatge DS (%)	Significació (p)
I i II	30	245	40,00	<0,0001
III	17	12	22,67	
IV i V	28	9	37,33	

L'Índex de morbiditat POSSUM, indica que el risc del 15% o més de probabilitats de morbiditat derivada del procediment quirúrgic és del 71.6% (232 pacients), el risc d'entre un 5 i un 15% és del 22.5% (73 pacients), i el risc igual o inferior al 5%, del 5.9% (19 casos). És a dir, que 3 de cada 4 pacients tenen un risc elevat de tenir algun tipus de morbiditat durant els 30 dies postoperatoris (missing= 17).

Respecte l'índex de mortalitat POSSUM, la distribució és més igualitària entre els diferents grups. En 127 pacients (39,2%), es correspon un risc igual o inferior al 5% de mortalitat en el postoperatori, mentre que un 100 pacients (30.9%) tenen un risc igual o superior al 15% i, 97 pacients (29.9%) un risc entre el 5 i el 15%. En resum, podem dir que el 69.1% de pacients de l'estudi tenen un risc d'èxits en el postoperatori immediat inferior al 15% (missing= 17).

Pel que fa al CR-POSSUM, que és un índex de previsió de morbiditat i mortalitat específic per la cirurgia colorectal, el 80.8% (262 pacients) tenen un risc de morbi-mortalitat en el postoperatori

igual o inferior al 5%. En segon lloc el risc d'entre el 5 i el 15%, és el 44% dels pacients (13.6%), i en últim lloc, en només 18 pacients (5.9%), trobem un risc igual o superior al 15%. (Missing = 17).

L'índex de mortalitat general ha estat del 6,45%, amb 22 casos de mort postoperatòria. S'han donat 15 casos de FMO (4,36%), i 8 de xoc sèptic PO (2,33%).

La morbiditat mèdica inclou 146 complicacions mèdiques no sèptiques (índex 42,82%). La morbiditat infecciosa global ha tingut un índex del 47,51%, amb 162 casos entre ILQ i IDLQ.

La majoria de les altes (274) s'han donat a domicili (85,63%). En 40 casos (12,50%) s'ha recorregut al servei d'Hospitalització Domiciliària. El seguiment a l'alta és de 30 a 943 dies (mediana 361 dies), amb fins a un 82,39% de supervivència lliure de seqüeles.

I.2.g Anàlisi descriptiva de la complicació no sèptica

La complicació mèdica no-sèptica dintre del postoperatori immediat a 30 dies és del 42,82%, amb 146 casos en 95 pacients dels 341, un 27,85% de la mostra.

Val a dir que el grup de complicació sèptica intraabdominal, com es veurà més endavant, presenta de forma significativa 1,85 vegades (OR 1,852; IC95% 1,099-3,122) més complicacions mèdiques que el grup que no presenta infecció intraabdominal (χ^2 ; $p=0,0196$).

A l'apartat de la morbiditat mèdica o no sèptica s'han registrat les següents complicacions:

- Morbiditat vascular i cardíaca.
- Morbiditat respiratòria.
- Morbiditat nefrounària.
- Morbiditat metabòlica.
- Morbiditat gastrointestinal.
- Morbiditat quirúrgica no sèptica.
- Altres complicacions.

Taula 34: Morbiditat vascular i cardíaca.

Complicació cardiovascular	Percentatge
Arrítmia cardíaca	3,20
Edema agut de pulmó	1,74
Insuficiència cardíaca congestiva	1,45
Infart agut de miocardi	0,87
Infart vascular cerebral	0,29
Isquèmia aguda de les extremitats	0,29
Trombosi arterial aguda	0,29

Taula 35: Morbidity respiratòria.

Complicació respiratòria	Percentatge
Insuficiència respiratòria aguda	2,33
Broncoespasme	0,87
Tromboembolisme pulmonar	0,29

Taula 36: Morbidity nefrourinària.

Complicació nefrourinària	Percentatge
Retenció aguda d'orina	3,20
Insuficiència renal aguda	2,62
Hematuria	0,58
Fístula urinària	0,58

Taula 37: Morbidity metabòlica.

Complicació metabòlica	Percentatge
Síndrome confusional aguda	3,49
Descompensació hiperglicèmica	2,32
Descompensació hipoglicèmica	1,16
Descompensació hiperuricèmica	0,29

Taula 38: Morbidity gastrointestinal.

Complicació gastrointestinal	Percentatge
Ili intestinal paralític	20,35
Hemorràgia digestiva baixa	6,10
Descompensació ascítica	1,16
Hemorràgia digestiva alta	0,58
Diarrea per antibiòtics	0,29
Gastroenteritis aguda	0,29

Taula 39: Morbidity quirúrgica no sèptica.

Complicació no sèptica	Percentatge
Evisceració	2,62
Obstrucció intestinal mecànica	1,74
Hematoma de la ferida	1,45
Fístula biliar	0,58
Fístula pancreàtica	0,29

Taula 40: Altres complicacions.

Complicació	Percentatge
Dermatitis fúngica	0,29
Vasculitis leucocitoclàstica	0,29
Toxicodèrmia	0,29
Parotiditis vírica	0,29

I.2.h Anàlisi descriptiva de la complicació sèptica

La complicació infecciosa quirúrgica i no quirúrgica global (ILQ i/o IDLQ) és del 47,51%, amb 162/341 casos.

A l'apartat d'infecció del lloc quirúrgic (ILQ) postoperatòria (PO), trobem 127 casos d'ILQ (el 37,24%), per 214 casos als que no s'ha diagnosticat cap infecció relacionada amb el lloc quirúrgic, el 62,76%. La IDLQ, per la seva banda, ha estat del 17,30%, amb 59 pacients i 66 casos.

Figura 19: Diagrama de grups que mostra la distribució de complicacions sèptiques de la mostra estudiada.

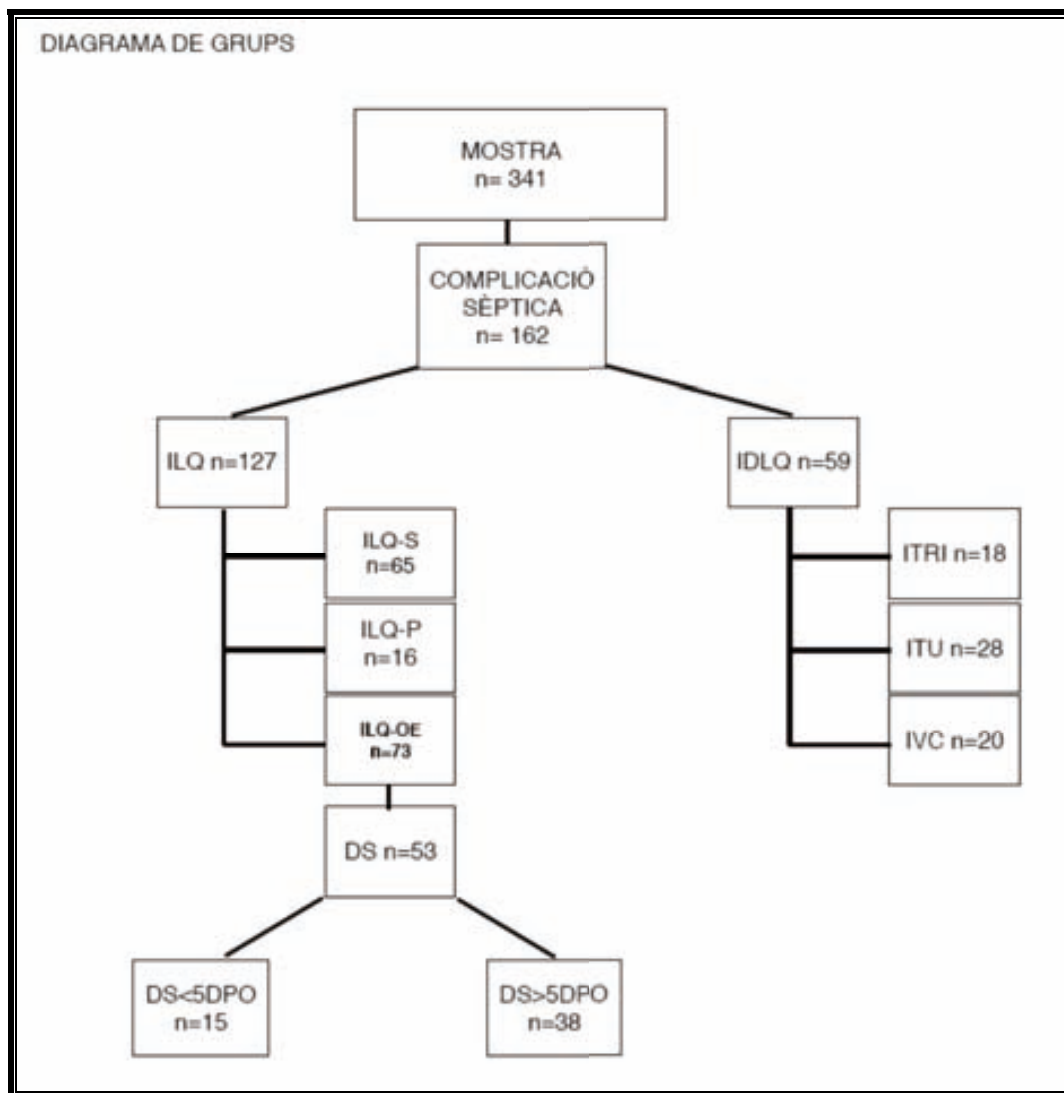


Diagrama de grups, llegenda: ILQ, infecció del lloc quirúrgic; ILQ-S, infecció del lloc quirúrgic superficial; ILQ-P, infecció del lloc quirúrgic profunda, ILQ-OE, infecció del lloc quirúrgic d'òrgan-espai; DS, dehiscència de sutura; DS<5DPO, dehiscència de sutura precoç fins el 5è dia postoperatori, aquest inclòs; DS>5DPO, dehiscència de sutura tardana posterior al 5è dia postoperatori; IDLQ, infecció a distància del lloc quirúrgic; ITRI, infecció de tracte respiratori inferior; ITU, infecció de tracte urinari; IVC, infecció de via central. NOTA: Els grups són no additius excepte dintre del grup DS.

I.2.i Infeccions a distància del lloc quirúrgic (IDLQ).

I.2.i.1 Generalitats

L'índex d'IDLQ ha estat del 17,30%, amb 59 casos. Aquest grup inclou 66 infeccions, tant infeccions de tracte urinari (ITU), com infeccions de tracte respiartori inferior (ITRI), o infeccions per catèter (IC). El 11,86% del grup de pacients que ha presentat IDLQ ho ha fet en relació a una estada a la Unitat de Cures Intensives (Xi2 p=0,4461), amb un 5,08% de xoc sèptic i un 8,47% de FMO, mentre que en un 10,17% es tracta de pacients reintervinguts. La mortalitat en aquest grup ha estat del 8,47%. La IDLQ en el grup de pacients intervinguts per laparoscòpia ha estat del 3,39% (Fischer; p=0,0899).

I.2.i.2 Infecció de tracte urinari (ITU)

En 28 casos s'ha diagnosticat ITU (8,16%). Els cultius urinaris han estat positius en un 45,65%, revelant colonització principalment per *E. coli* (36,84%), però també *C. albicans*, *K. pneumoniae*, *P. aeuruginosa* (15,79%), i menys freqüentment *E. faecalis*, *M. morgagnii* o estafilococ coagulasa-negatiu (5,26 %). En 3 casos s'han aïllat 2 microorganismes, amb *C. albicans*, *E. faecalis*, o *P. aeuruginosa*. La ITU no ha mostrat relació estadísticament significativa amb l'estada a UCI, l'aparició de xoc sèptic, FMO, o el requeriment de reintervenció.

I.2.i.3 Infecció de tracte respiratori inferior (ITRI)

S'ha diagnosticat ITRI en 18 casos (5,23%). S'ha realitzat Rx torax en 50 pacients, en 6 casos (12,50%) amb imatges de condensació alveolar. En 9 casos, augment de densitat o SDRA (18,75%), i en 2 casos atelectasia simptomàtica (4,17%). Els cultius d'esput han estat positius en un 56,25%, revelant una predominància d'*E. coli* (33,33%) i *P. aeuruginosa* (33,33%), *S. pneumoniae* (22,22%), i en un cas *S. maltophila*. En un cas s'han aïllat 2 microorganismes, juntament amb *H. influenzae*. La ITRI sí ha mostrat relació estadísticament significativa amb el desenvolupament de xoc sèptic (3 casos, 16,67%, Xi2 p=0,0059), de FMO (4 casos, el 22,22%; Xi2 p=0,0052), amb l'estada a UCI (5 casos, el 27,78%; Xi2, p=0,0142) i la mortalitat (4 èxits, 22,22%, Xi2 p=0,0219), però no amb el requeriment de reintervenció.

I.2.i.4 Infeció per catèter (IC)

S'han diagnosticat 20 casos d'infecció per catèter (6,10%). El cultiu dels cateters ha estat positiu en un 63,89% dels casos, mostrant colonització per *S aureus* (25,00%) i *S epidermidis* (30,00%), principalment, seguit de *E coli* (20,00%), i *C albicans* (10,00%), també *K pneumoniae*, *M morgagnii*, i estafilococ coagulasa-negatiu (5,00%). En 8 casos 2 microorganismes, juntament amb *E cloacae*, o altres com *Corynebacterium spp*, *E coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Ochrobactrum anthropi*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis*, i en un cas 3 microorganismes, amb *E faecalis*. La positivitat dels hemocultius ha estat del 32,88%. La IC no ha mostrat relació estadísticament significativa amb l'estada a UCI, l'aparició de xoc sèptic, FMO, o el requeriment de reintervenció.

I.2.j Generalitats de la infecció de lloc quirúrgic (ILQ)

La morbiditat sèptica quirúrgica global (o grup que ha presentat alguna infecció de lloc quirúrgic, ILQ) de la mostra estudiada ha estat del 37,24% (127/341 casos), el que deixa 54 casos d'infecció de lloc quirúrgic que no han fet infecció d'òrgan-espai.

Dintre de les ILQ predomina la infecció PO d'òrgan-espai (ILQ-OE), que ha experimentat un percentatge del 21,41%, amb 73 casos, seguida de prop per la infecció de ferida superficial (19,06%). La taxa d'èxits dintre del grup és de 19/127 casos (14,96%), amb una taxa de reintervenció de 46/127 casos (36,22%), una taxa de requeriment de cures intensives de 35/127 casos (27,56%), una taxa de FMO de 18/127 casos (14,17%), i una taxa de xoc sèptic de 8/127 casos (6,30%).

Taula 42: Distribució de la infecció de lloc quirúrgic (ILQ).

ILQ	Casos	%
Infecció PO superficial (S)	65	19,06
Infecció PO profunda (P)	16	4,69
Infecció PO d'òrgan-espai (O-E)	73	21,41
Dehiscència de sutura (DS)	53	15,54

El grup de cirurgia laparoscòpica ha mostrat una incidència menor de complicació sèptica postoperatòria, inclosa la ILQ-OE, amb un 12,50% versus el 15,54% de la cirurgia oberta. No obstant, aquestes diferències no són estadísticament significatives atesa l'escassetat de la mostra d'accés laparoscòpic, el que no permet de fer anàlisis comparatives.

Taula 43: Distribució de la infecció de lloc quirúrgic (ILQ) segons l'abordatge laparoscòpic.

ILQ laparoscòpia	Casos	%	p
Infecció PO superficial (S)	6	9,23	1,0000
Infecció PO profunda (P)	0	0,00	0,3802
Infecció PO d'òrgan-espai (O-E)	4	12,50	0,2593
Dehiscència de sutura (DS)	4	12,50	0,7994

La distribució per gravetats de les diferents ILQ mostra que la ILQ profunda, però sobretot la ILQ-OE i també la dehiscència de sutura es relacionen de forma significativa amb la reintervenció, la FMO i l'estada UCI. És a dir, com més profunda és la infecció, més gravetat comporta un major risc de reintervenció.

Taula 44: Distribució de la mortalitat segons la infecció de lloc quirúrgic (ILQ). Significació estadística mitjançant la prova de Khi quadrat.

ILQ exitus	Casos	%	p
Infecció PO superficial (S)	4	6,15	1,0000
Infecció PO profunda (P)	3	18,75	0,0754
Infecció PO d'òrgan-espai (O-E)	12	16,44	<0,0001****
Dehiscència de sutura (DS)	8	15,09	0,0112*

Taula 45: Distribució de les reintervencions segons la infecció de lloc quirúrgic (ILQ). Significació estadística mitjançant la prova de Khi quadrat.

ILQ reintervencions	Casos	%	p
Infecció PO superficial (S)	9	14,29	0,5283
Infecció PO profunda (P)	8	50,00	<0,0001****
Infecció PO d'òrgan-espai (O-E)	28	38,89	<0,0001****
Dehiscència de sutura (DS)	23	45,10	<0,0001****

Taula 46: Distribució de les estades a la unitat de crítics segons la infecció de lloc quirúrgic (ILQ).
Significació estadística mitjançant la prova de Khi quadrat.

ILQ UCI	Casos	%	p
Infecció PO superficial (S)	4	6,15	0,4764
Infecció PO profunda (P)	5	31,25	0,0082**
Infecció PO d'òrgan-espai (O-E)	26	35,14	<0,0001****
Dehiscència de sutura (DS)	23	43,40	<0,0001****

Taula 47: Distribució de l'aparició de xoc sèptic segons la infecció de lloc quirúrgic (ILQ).
Significació estadística mitjançant la prova de Khi quadrat.

ILQ xoc sèptic	Casos	%	p
Infecció PO superficial (S)	0	0,00	0,3613
Infecció PO profunda (P)	1	6,25	0,3220
Infecció PO d'òrgan-espai (O-E)	7	9,59	<0,0001****
Dehiscència de sutura (DS)	3	5,66	0,1121

Taula 48: Distribució de l'aparició de fallida multiorgànica segons la infecció de lloc quirúrgic (ILQ).
Significació estadística mitjançant la prova de Khi quadrat.

ILQ FMO	Casos	%	p
Infecció PO superficial (S)	3	4,62	1,0000
Infecció PO profunda (P)	4	25,00	0,0033**
Infecció PO d'òrgan-espai (O-E)	11	15,07	<0,0001****
Dehiscència de sutura (DS)	7	13,21	0,0035**

I.2.k Anàlisi descriptiva de la infecció d'òrgan-espai (ILQ-OE)

I.2.k.1 Generalitats

La incidència de la ILQ-OE ha estat del 21,41%, amb 73 casos, de les quals, s'han comptabilitzat 53 dehiscències.

Dels 73 casos, 52 són homes (71,23%) i 21 són dones. Aquesta relació no mostra diferència estadísticament significativa.

Taula 49: Distribució de la infecció de lloc quirúrgic (ILQ) segons el sexe. Significació estadística mitjançant la prova de Khi quadrat.

Estadístic	Casos	Percentatge	p>ChiSq
Sexe masculí	52	71,23	0,5876
Sexe femení	21	28,77	

Taula 50: Definició de l'edat segons l'aparició o no d'infecció de lloc quirúrgic (ILQ). Significació estadística mitjançant la prova de Khi quadrat.

Edat	Mitjana	SE	Mediana	Rang	p>ChiSq
Edat ILQ-OE 0	68,84	0,62	70	38 – 89	0,3545
Edat ILQ-OE 1	70,03	1,24	71	37 – 92	

Taula 51: Definició de l'índex de massa corporal segons l'aparició o no d'infecció de lloc quirúrgic (ILQ). Significació estadística mitjançant la prova de Khi quadrat.

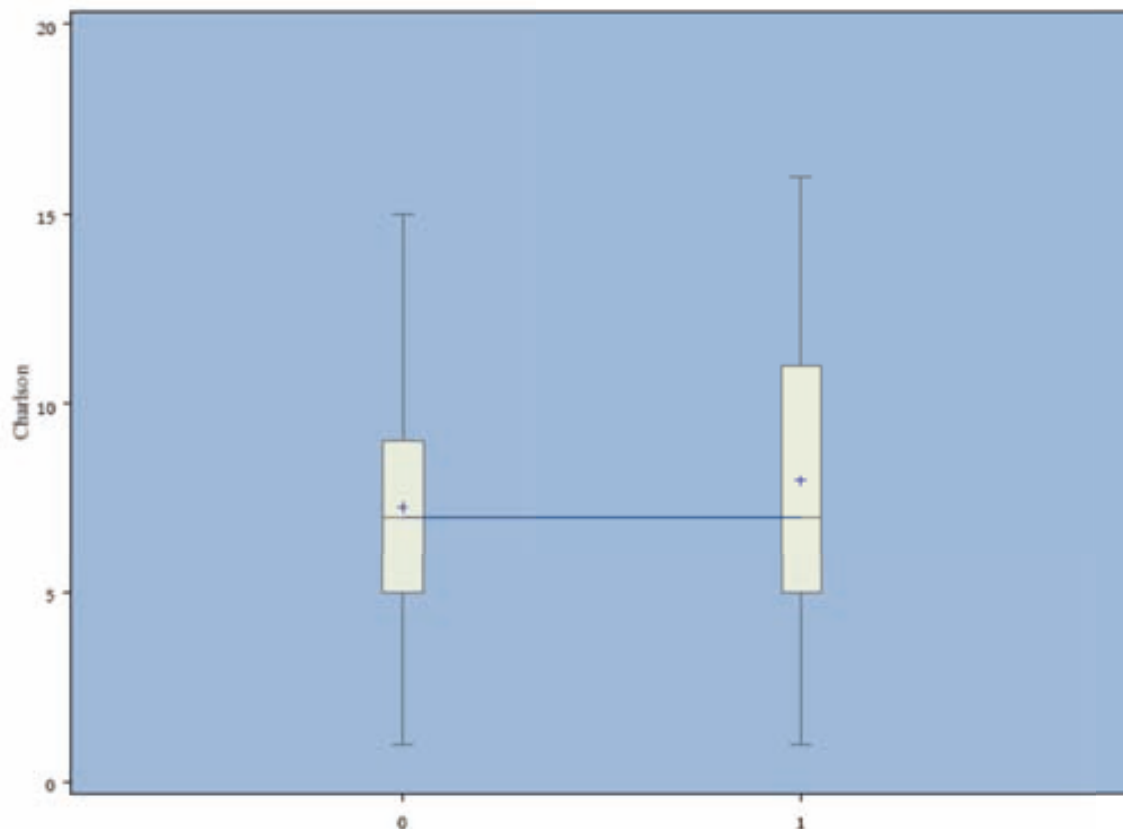
IMC	Mitjana	SE	Mediana	Rang	p>ChiSq
ILQ-OE 0	27,21	0,31	26,85	16 – 65	0,7712
ILQ-OE 1	27,31	1,66	26,49	18 – 50	

Taula 52: Definició de l'índex de comorbiditat de Charlson segons l'aparició o no d'infecció de lloc quirúrgic (ILQ). Significació estadística mitjançant la prova de Khi quadrat.

CCI	Mitjana	SE	Mediana	Rang	p>ChiSq
ILQ-OE 0	7,27	0,18	7	1 – 15	0,2604
ILQ-OE 1	7,97	0,41	7	1 - 16	

El grup ILQ-OE presenta predomini masculí, major edat, major índex de massa corporal, i major índex de comorbiditat de Charlson, però sense diferències estadístiques significatives. No hi ha cap diferència en quant a temps quirúrgics, entre els dos grups. Per altra banda, sí podem veure diferències significatives en quant a que el grup ILQ-OE presenta molta més i més tardana infecció per catèter (χ^2 ; $p=0,0123$), així com major consum d'NPT i albúmina parenteral. En relació a la resta de les IDLQ, i tenint en compte aquest darrer efecte, el grup de complicació sèptica intraabdominal presenta un diagnòstic d'ITU més precoç (medianes de 9 dies i 7,5 dies respectivament), alhora que una ITRI més tardana (medianes de 7 dies i 15 dies respectivament), encara que sense diferències significatives.

Figura 20: Diagrama de box-plot que mostra la distribució de valors de l'índex de comorbiditat de Charlson (CCI) entre el grup de complicació sèptica intraabdominal i el grup no complicat (χ^2 ; $p=0,2604$).



Dintre del grup ILQ-OE1 la hepatopatia crònica s'erigeix com l'únic factor epidemiològic significativament relacionat (Fischer, $p=0,0082$). No obstant, l'índex NNIS ofereix una tendència a la significació (χ^2 ; $p= 0,0737$).

El dia mediana de diagnòstic de la infecció intraabdominal ha estat el 8è dia PO (mitjana 9,3 $\pm 0,74$ dies; rang 1-100 dies), mentre que el dia de sospita és manté invariable entre els dos casos, essent de 6 dies.

Taula 53: Definició del dia de sospita de complicació sèptica intraabdominal segons el diagnòstic o no d'infecció de lloc quirúrgic (ILQ). Significació estadística mitjançant la prova de Khi quadrat.

Dia de sospita	Mitjana	SE	Mediana	Rang	p>ChiSq
ILQ-OE 0	6,28	0,40	6	1 - 15	0,8889
ILQ-OE 1	6,28	0,38	6	2 - 15	

No obstant, fraccionant l'anàlisi en funció de la cirurgia realitzada es pot observar que la mediana de diagnòstic pot variar des del 7è dia (colectomia segmentària, 3 casos) a l'11è (colectomia total, 2 casos). Si exceptuem aquestes dues cirurgies per la seva escassa casuística, podem veure que la mediana oscil·la entre els 8 dies de la hemicolectomia esquerra i els 11 dies de la ressecció anterior de recte alta. La mitjana del dia de diagnòstic és més alt a les cirurgies de recte (12 dies), que sobre el còlon (10 dies). Cal destacar també que el màxim de dies del diagnòstic de la complicació sèptica intraabdominal supera (exceptuant la colectomia subtotal i la segmentària) el període postoperatori clàssic de 30 dies, trobant-se entre els 32 (ressecció anterior de recte) i els 100 dies (colectomia subtotal), mentre que el mínim del dia de diagnòstic es troba entre els 4 dies (hemicolectomia esquerra) i els 6 dies (ressecció anterior de recte alta).

Taula 54: Definició del dia de diagnòstic d'infecció de lloc quirúrgic d'òrgan-espai (ILQ-OE). Significació estadística mitjançant la prova de Khi quadrat.

Cirurgia	n	Mitjana	Mediana	Mínim	Màxim
RAR baixa	64	11,19	9	4	32
RAR alta	33	11,85	11	6	32
Sigmoidectomia	69	9,90	9	2	33
Hemicolectomia esquerra	27	9,85	8	4	33
Hemicolectomia dreta	107	10,40	9	1	35
Colectomia subtotal	34	13,59	10,50	1	100
Colectomia total	2	15,50	15,50	11	20
Colectomia segmentària	3	12,00	7	7	22

La distribució per tipus d'abordatge quirúrgic (obert vs laparoscòpic) mostra un lleuger avantatge a favor de la laparoscòpia (tancat 12,50% vs obert 22,33%), encara que sense significació estadística. La ILQ global de l'abordatge laparoscòpic és del 21,87% per un 38,19% de l'accés obert (diferències no estadísticament significatives).

Taula 55: Índex d'infecció de lloc quirúrgic d'òrgan-espai (ILQ-OE) segons abordatge quirúrgic obert o laparoscòpic. Significació estadística mitjançant la prova de Khi quadrat.

Accés	Casos	Percentatge	p
Obert	69/309	22,33	0,2593
Tancat	4/32	12,50	

Per tipus d'intervencions, la que ha patit més ILQ-OE ha estat la hemicolectomia esquerra, amb un 25,93% de les ILQ-OE, encara que a nivell global la intervenció que acumula més casos de ILQ-OE és la hemicolectomia dreta, amb 17 casos, el que representa el 23,61% de les ILQ-OE.

Per l'altra banda, la intervenció que menys ILQ-OE ha associat ha estat la hemicolectomia dreta, amb un 15,89% de les ILQ-OE. La causa menys freqüent d'ILQ-OE en aquesta sèrie la constitueix la colectomia segmentària, amb només 1 cas, el que suposa un 1,39% de les ILQ-OE.

Cal destacar que la resecció de recte alta i baixa acumula 21 casos d'ILQ-OE, el que representa el 28,77% de les ILQ-OE. Si afegim les reseccions subtotals, que també seccionen recte, obtenim 31 casos d'ILQ-OE, el que representa el 42,47% de les ILQ-OE.

Taula 56: Infecció de lloc quirúrgic d'òrgan-espai (ILQ-OE) segons el grup de cirurgia realitzada.

Cirurgia	Casos	ILQ-OE	Percentatge/ ILQ-OE (73)
RAR baixa	64	15	23,43
RAR alta	33	6	18,18
Sigmoidectomia	69	15	21,73
Hemicolectomia esquerra	27	7	25,93
Hemicolectomia dreta	107	17	15,89
Colectomia subtotal	34	10	29,41
Colectomia segmentària	3	1	33,33

El tractament de la ILQ-OE ha estat predominantment mèdic, amb un 61,11% (44 casos, en 11 d'ells associant drenatge percutani o guiat per imatge), mentre que el quirúrgic ha representat el 38,89%, amb 28 casos. En 11 casos (17,19%) s'ha optat per tractament combinat de drenatge-antibioteràpia. L'intervencionisme guiat per imatge s'ha imposat en 6 casos (1,74%), mentre que en els altres 7 casos s'ha optat per mantenir o recanviar el drenatge original.

La reintervenció global ha estat del 12,17% amb 41 casos (41/341). La raó d'oportunitat de reintervenció és 12 vegades el de no presentar infecció intraabdominal (OR 12,336; IC95% 5,935-25,638). Les troballes durant la reintervenció han evidenciat peritonitis en 17 casos, en 7 disseminada (20,00%), i en 13 localitzada (38,24%). En 17 casos s'ha evidenciat DS independentment de l'existència de peritonitis (47,22%). En 12 casos s'ha observat líquid fecaloide (52,17%), i en 8 casos purulent (34,78%), mentre que tan sols en 3 líquid serós clar (13,04%). En 4 casos s'ha objectivat un abscess intraabdominal. L'índex mig de peritonitis de Mannheim ha estat de 28,05 punts (rang 9-45 punts).

El tractament quirúrgic predominant ha estat el desmuntatge de l'anastomosi prèvia i la confecció d'una ostomia, amb 12 casos (48,00%), seguit de la ostomia de derivació, amb 8 casos (32,00%). En 2 casos s'ha optat per refer l'anastomosi (8,00 %), en altres 2 reparar-la (8,00%), en 1 cas no s'ha actuat sobre el focus, optant-se per deixar drenatge simple (4,00%). El 35,14% dels pacients amb complicació sèptica intraabdominal ha requerit tractament a la Unitat de Cures Intensives, amb un 9,59% de xoc sèptic i un 15,07% de FMO (dades molt significatives, χ^2 $p < 0,0001$).

Tant l'estada postoperatòria com l'hospitalària es veuen significativament augmentades en cas de que es presenti una ILQ-OE, doblant les estades hospitalàries, amb 13,657 +- 0,501 dies, mediana 11 dies, rang 6-101 dies al grup no complicat, respecte de 30,260 +- 1,868 dies, mediana 28 dies, rang 6-79 dies al grup complicat (χ^2 ; $p < 0,0001$).

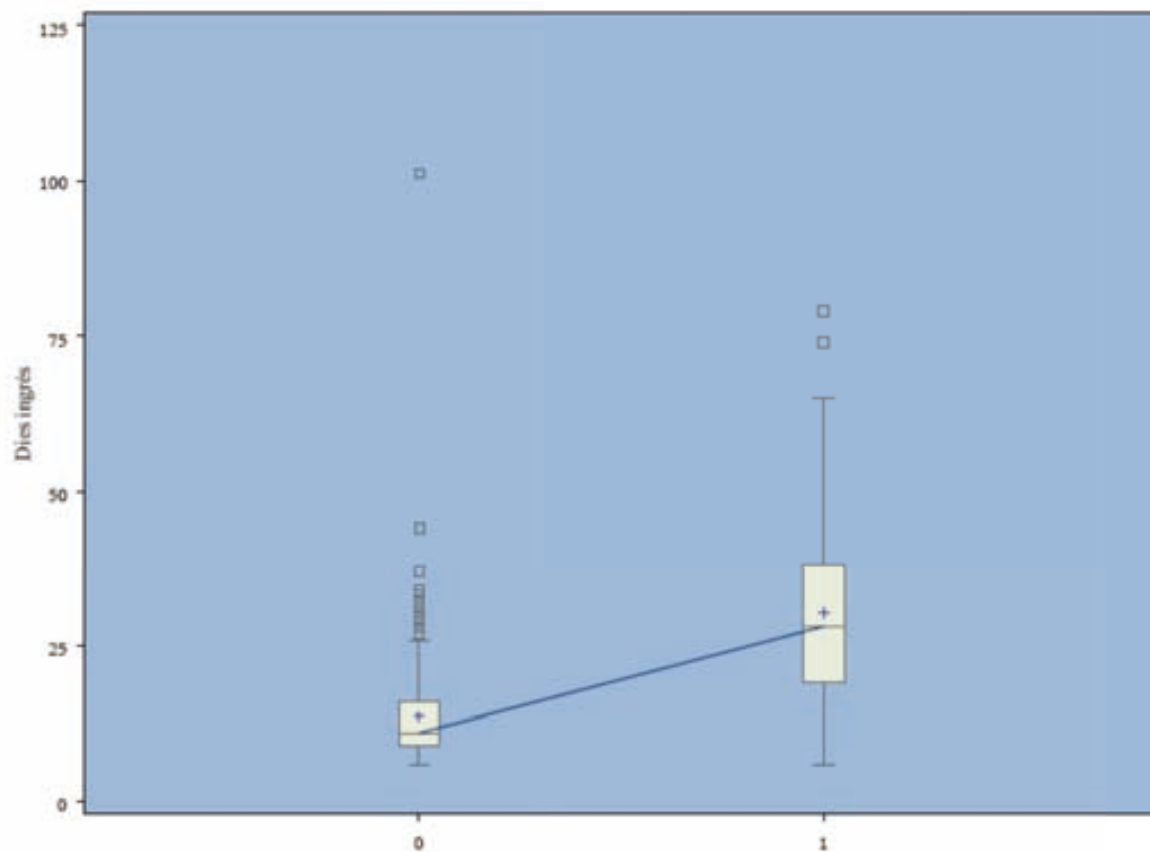
Taula 57: Estades del grup no complicat (ILQ-OE0):

Estada (dies)	Mitjana	SE	Mediana	rang
Postoperatòria	11,552	0,442	11,552	4-100
Hospitalària	13,657	0,501	11,000	6-101

Taula 58: Estades del grup de complicació sèptica intraabdominal (ILQ-OE1):

Estada (dies)	Mitjana	SE	Mediana	rang
Postoperatòria	26,562	1,734	23,000	5-73
Hospitalària	30,260	1,868	28,000	6-79

Figura 21: Diferència de les medians de dies d'ingrés entre el grup ILQ-OE0 i ILQ-OE1 (Xi2; $p < 0,0001$).



El risc de mortalitat dintre del grup ILQ-OE1 és significativament (Xi2; $p < 0,0001$) 5 vegades superior al de no tenir infecció intraabdominal (OR 5,075; IC95% 2,096-12,290), amb 12/73 casos (16,44%) (Xi2; $p < 0,0001$).

Si analitzem la situació al seguiment podem observar una associació de la presència de seqüeles al grup que ha presentat ILQ-OE, amb 17/73 casos (23,29%) (Xi2; $p < 0,0001$), enteses com situacions que comporten un seguiment estret o que requereixen reparació quirúrgica, com ésser portador d'una ostomia secundàriament a una reintervenció, o una fistula crònica (missing: 9).

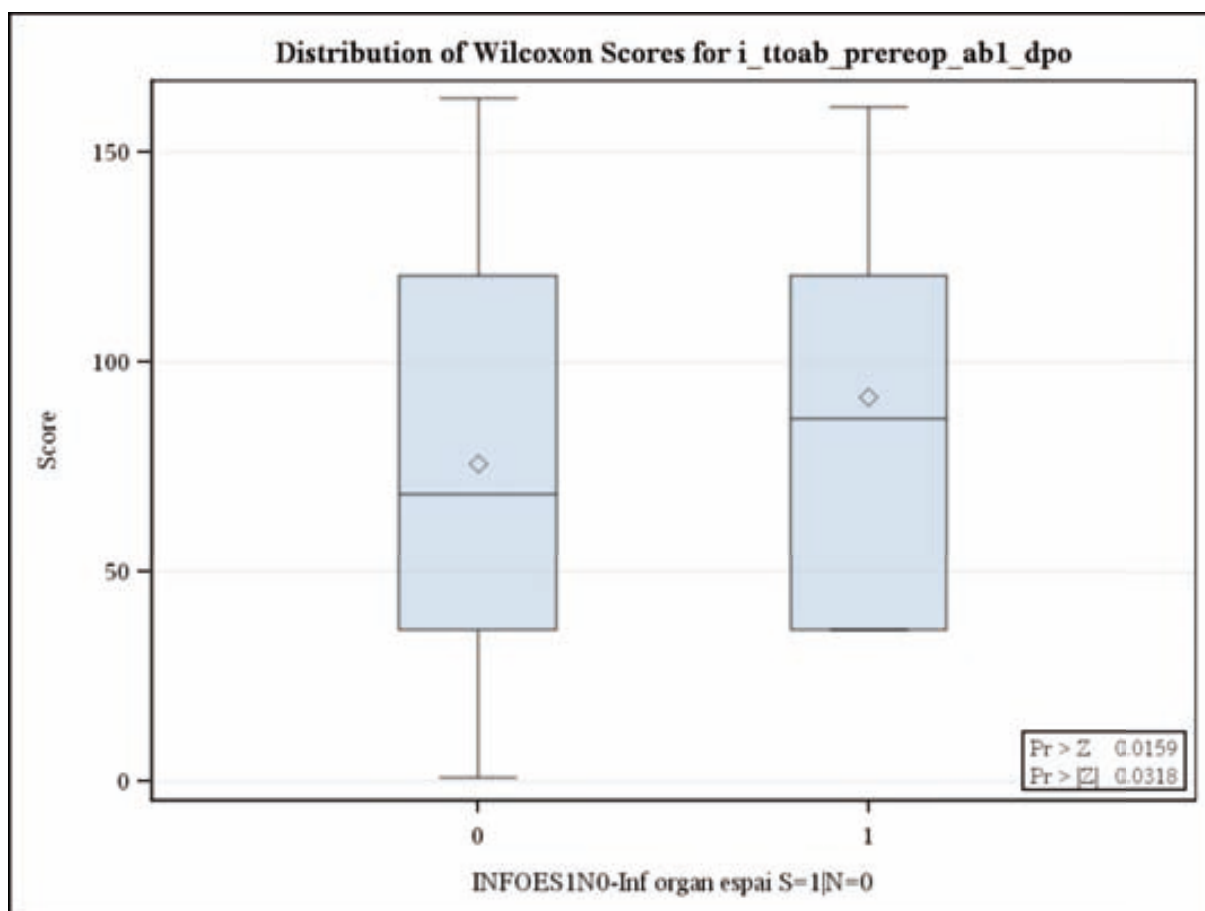
Taula 59: Follow-up dels pacients de la mostra segons han desenvolupat o no una ILQ-OE.

Table of follow_up_actualby INFOE51N0			
follow_up_actual(Follow Up actual)	INFOE51N0(INFOE51N0-Inf organ espacial S=1)(N=0)		
	1	0	Total
èxitus	15 8.7952 20.55	25 31.205 9.65	40
viu	41 60.027 56.16	232 212.97 89.58	273
amb seqüeles	17 4.1777 23.29	2 14.622 0.77	19
Total	73	259	332
Frequency Missing = 9			

I.2.k.2 Antibioteràpia

Globalment s'han administrat antibiòtics fora de la profilaxi a 21 pacients, el que representa el 6,16%, dels que el 52,38% són casos de DS (11 casos).

Figura 22: Diferència de les medianes del consum d'antibiòtics fora de la profilaxi entre el grup ILQ-OE1 i ILQ-OE0.



El tractament antibiòtic empíric abans de la reintervenció ha estat predominantment amb amoxicil·lina-clavulànic (39,67%), seguit de piperacil·lina-tazobactam (27,17%), i ciprofloxacina-metronidazol (9,78%), gentamicina-metronidazol (3,26%), ceftriaxona-metronidazol (2,17%), o imipenem (1,63%). S'ha administrat levofloxacina en 7 casos (3,80%). Altres antibiòtics administrats han estat cefepime, clindamicina, cloxacil·lina (2 casos), cotrimoxazol, ertapenem, imipenem (3 casos). La triple teràpia s'ha administrat en 5 casos, combinació de les anteriors i vancomicina, amikacina, levofloxacina o fluconazol.

En 46 casos es va canviar el tractament empíric inicial (24,73%). La major part per mala evolució clínica (65,85%), seguit de l'antibiograma (26,83%), però també per trasllat a domicili amb

antibioteràpia parenteral (ertapenem, segons el protocol hospitalari de la Unitat d'Hospitalització Domiciliària), i per efectes secundaris en un cas.

Atenent als resultats dels cultius fins al 53,85% dels casos en que es va canviar el tractament empíric, l'antibioteràpia escollida no estava ajustada.

L'antibioteràpia més usada en cas de canviar el tractament empíric inicial ha estat la piperacil·lina-tazobactam (32,56%), seguit d'imipenem (20,93%), amoxi-clavulànic (16,28%), ceftriaxona/metronidazol (6,98%), ciprofloxacino/metronidazol (6,98%), i també vancomicina (2 casos), ceftazidima, clindamicina, daptomicina, gentamicina, levofloxacina, o aztreonam. La triple teràpia s'ha usat en 6 casos després del canvi d'antibiòtic, i la quàdruple, en 2.

La majoria de pacients reintervinguts han rebut antibioteràpia després de la reintervenció (92,50%). El tractament més usat després de la reintervenció ha estat piperacil·lina-tazobactam (64,71%), seguit d'amoxi-clavulànic (23,53%). Altres antibiòtics usats han estat ceftriaxona, ciprofloxacina, imipenem, amikacina (4 casos), aztreonam, ertapenem, fluconazol, metronidazol. S'ha usat triple teràpia en 9 casos (combinació dels previs i vancomicina o imipenem) i quàdruple en 4. En 43 ocasions ha calgut modificar la pauta inicial després de la reintervenció (29,86%).

I.2.k.3 Microbiologia dels cultius

Dels cultius recollits a l'espai quirúrgic, la majoria corresponen a la ferida superficial (56,34%), seguit de l'espai peritoneal (35,21%), i per últim la ferida profunda (8,45%). El 91,04% dels cultius recollits a l'espai quirúrgic són positius.

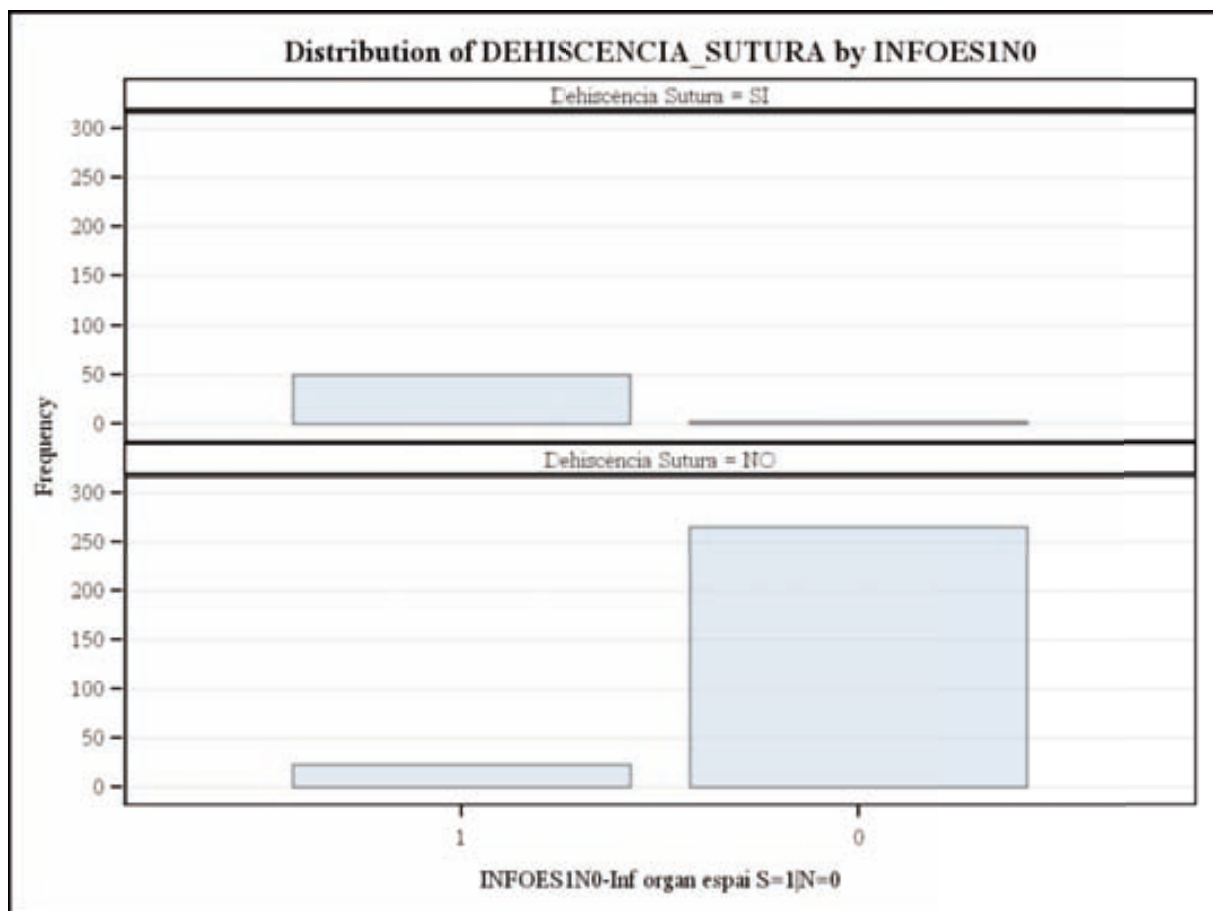
La distribució dels microorganismes aïllats és predominantment polimicrobiana, amb flora aeroanaeròbia mixta en un 19,35%. S'han aïllat majoritàriament dos microorganismes (incloent *E. coli* 30,65%, *S. aureus* 9,68%, *M. morgagnii* 6,45%, *B. fragilis* 4,84%, *E. faecium* 4,84%, *P. aeruginosa* 4,84% i *P. mirabilis* 3,23%), i fins a tres microorganismes en un cas. Als hemocultius predominantment s'ha trobat *E. coli* (20,83%), i *S. aureus* (16,67%), *S. epidermidis* (16,67%), *S. hominis* (12,50%), *C. albicans* i *K. pneumoniae* (8,33%), i menys freqüentment *B. fragilis*, *M. morgagnii*, *P. aeruginosa*, i *S. aureus* (4,17%). En un cas s'han aïllat 2 microorganismes, i en un cas, 3 (amb *E. faecalis*).

I.2.1 Anàlisi descriptiva de la dehiscència de sutura anastomòtica (DS)

I.2.1.1 Generalitats

L'índex de DS dintre de la mostra estudiada ha estat del 15,41% amb 53/341 casos, agafant tant DS clínica com subclínica. La taxa de DS dintre de les ILQ-OE ha estat del 72,60% (53/73 casos). Aquesta relació és significativa (χ^2 ; $p < 0,0001$), de manera que el risc de patir una DS en cas de diagnòstic de ILQ-OE és 192 vegades superior al de no tenir diagnòstic d'ILQ-OE; OR= 192,029 (IC95% 55,543-663,907).

Figura 23: Distribució de freqüències de la DS segons si han presentat o no infecció d'òrgan-espai. La taula mostra l'histograma de DS dintre del grup d'ILQ-OE. Podem observar com el 73% de les DS es troben concentrades al grup d'ILQ-OE, mentre que no se n'observen fora d'aquest.



La incidència de la DS ha estat del 15,54%, amb 53 casos. El dia mediana de diagnòstic ha estat el 7è dia PO (mitjana 8è dia, rang 2-28 dies).

Dels 53 casos, 39 són homes (73,58 %) i 14 són dones. Aquesta relació no mostra diferència estadísticament significativa.

Taula 60: Distribució per sexes del grup de pacients diagnosticats de dehiscència de sutura (DS).

Estadístic	Casos	Percentatge	p
Sexe masculí	39	73,58	0,4259
Sexe femení	14	26,42	

La distribució per edats mostra que el 73,58% té 65 anys o més. Dintre del grup DS1 l'edat mitjana és de 70,55 \pm 1,36 (mediana 71 anys, rang 50 – 92 anys), mentre que al grup DS0 és de 68,82 \pm 0,61 (mediana 70, rang 37 - 89). Aquesta relació no mostra diferència estadísticament significativa. Dintre del grup DS la hepatopatia crònica s'erigeix com l'únic factor significativament relacionat (Fischer, $p=0,0334$).

La distribució per tipus d'abordatge quirúrgic (obert vs laparoscòpic) mostra un lleuger avantatge a favor de la laparoscòpia, encara que sense significació estadística.

Taula 61: Distribució per tipus d'abordatge quirúrgic del grup de pacients diagnosticats de dehiscència de sutura (DS).

Accés	Casos	Percentatge	p
Obert	49/309	15,86	0,7994
Tancat	4/32	12,50	

Per tipus de ressecció, entre còlon i recte, la intervenció que acumula a nivell global més DS ha estat la ressecció de còlon, amb un 71,15% de les DS, encara que proporcionalment la distribució de DS es decanta lleugerament a favor del recte (15,46%) respecte del còlon (15,29%).

Focalitzat, però, l'anàlisi a les reseccions de recte, la resecció anterior de recte baixa a nivell de mostra global pateix el doble d'incidència (2,93%) respecte de l'alta (1,47%). No obstant, ajustant per cirurgies, ambdues mostren incidències similars, encara que amb una predominància respecte la baixa (15,6% vs 15,2%).

Per l'altra banda, la intervenció que menys DS ha associat ha estat la colectomia subtotal, amb un 11,80%, seguida de molt a prop per la dreta, amb un 14,00%. No obstant, si agafem per separat les 2 colectomies totals de la sèrie per CCR, la DS associada seria del 50%, amb un cas de dos, però representant tan sols el 0,29% de les DS de la sèrie. La causa menys freqüent de DS en aquesta sèrie la constitueix la colectomia segmentària, amb 0 casos.

Cal destacar que la resecció de recte sumant alta i baixa (97 cirurgies), acumula 15 casos de DS, el que representa el 28,30% de les DS. Si afegim les reseccions subtotals i totals, que també seccionen recte, obtenim 20 casos de DS, el que representa el 37,74% de les DS i el 5,87% de la sèrie.

Taula 62: Índexs de dehiscència de sutura (DS) segons el grup de cirurgia.

Cirurgia	Casos	DS	Percentatge/ DS (73)
RAR baixa	64	10	15,60
RAR alta	33	5	15,20
Sigmoidectomia	69	12	17,40
Hemicolectomia esquerra	27	5	18,50
Hemicolectomia dreta	107	15	14,00
Colectomia subtotal	34	4	11,80
Colectomia total	2	1	50,00
Colectomia segmentària	3	0	0,00

Dintre de la DS, la mortalitat ha estat 4 vegades superior al grup de DS, del 15,09% al grup de pacients DS1, mentre que la mortalitat ha estat del 4,81% al grup de DS0.

I.2.1.2 DS precoç (DS<5DPO) i tardana (DS>5DPO)

La distribució de la DS precoç i tardana mostra que prop de tres quartes parts s'han diagnosticat a partir del 6è dia PO, aquest inclòs, concretament 38 casos (71,70%).

Taula 63: Distribució per precocitat del grup de pacients diagnosticats de dehiscència de sutura (DS).

DS	Casos	Percentatge
Precoç \leq 5è dia PO	15	28,30
Tardà > 5è dia PO	38	71,70

La distribució per sexes, edat, BMI, ASA, NNIS, CCI, POSSUM, tabaquisme, IQ prèvia, DM, MPOC, estadi neoplàsic, neoadjuvència, stent endoluminal previ, entre la DS precoç i tardana no mostra diferències estadísticament significatives. Tampoc no s'ha observat diferències significatives pel que fa a la distribució dels casos segons el tipus de cirurgia realitzada, tenint en compte l'accés, laparoscòpic o obert, o el tipus i tècnica d'anastomosi ($p>0,05$).

L'anàlisi de biomarcadors preoperatoris no ha ofert diferències estadísticament significatives entre els dos grups. Per altra banda, destaca la relació significativa que ofereix la presència d'hepatopatia crònica entre els antecedents patològics del pacient en el grup DS<5DPO amb un 11,32% (6/53 casos), per un 3,78% de prevalença entre els pacients que no han presentat una DS (Fischer; $p=0,0242$). També mostra diferències significatives la presència de tractament antibiòtic fora de la profilaxi en el mateix grup, així com la realització de TAC abdominal (veure la Taula 64).

La DS precoç ha mostrat una mortalitat (26,67%) doblement superior a la tardana (10,53%), amb 4/15 casos de DS precoç, respecte 4/38 casos de DS tardana.

Taula 64: Factors estadísticament significatius relacionats amb la DS \leq 5è dia PO.

Factor	DS<5DPO (%)	DS>5DPO (%)	p
Hepatopatia crònica*	11,32	3,78	0,0242 (Fischer)
Antibioteràpia PO*	13,21	4,81	0,0207 (Fischer)
TAC abdominal***	67,92	32,08	0,0001 (Xi2)

I.2.1.3 Anàlisi dels criteris diagnòstics de la DS

Dintre dels criteris que han dut als clínics a orientar el diagnòstic de complicació infecciosa intraabdominal trobem, de major a menor prevalència:

1. Ili paralític (41,59%).
2. Febre (22,12%).
3. Abdominàlgia (20,35%).
4. Canvis a la qualitat i quantitat dels drenatges, compatibles amb fistula (19,57%, 27/ 138).
5. Diarrea (10,53%).
6. Alteracions hemodinàmiques (6,19%).
7. Altres alteracions, incloent alteracions analítiques (3,62%, 5/138), dispnea (3,62%), alteracions a la ferida quirúrgica (3,62%), o sagnat pels drenatges o intestinal (3,62%), i alteració de consciència (0,88%).

La gran majoria dels diagnòstics de sospita (97,39%), o indicadors de mala evolució clínica, s'han fet en base a un (62,61%) o dos (34,78%) signes d'alerta, només. Essent excepcional que aquest s'hagi fet en base a 3, 4 o 5 signes diferents (1 cas). Dels signes de sospita, els que han mostrat diferències estadísticament significatives han estat l'ili paralític perllongat (Xi2; $p=0,0182$), i el dèbit fecaloide pel drenatge (Xi2; $p<0,0001$), mentre que la diarrea ha mostrat tendència a la significació (Xi2; $p=0,0576$).

El diagnòstic de certesa de DS amb evidència per dèbit fecaloideu (12 casos) o per evidència a la reintervenció (15 casos) no afecta a tots els casos, sino només a un 43,39% (23/53 pacients), essent la resta diagnòstics NNIS o bé diagnòstics per imatge que no han pogut ser corroborats.

Aplicant la definició de DS de A. Peel ³⁹ efectuada per a l'auditoria encarregada per la *Surgical Infection Study Group* del *Royal College of Surgeons of England* el 1991, doncs, es podria classificar com a dehiscència “clínica” a 23 casos, deixant en 30 aquells casos en què el diagnòstic s’ha efectuat en base a evidències indirectes, el que es podria classificar com dehiscència anastomòtica “subclínica” (Taula 65). D’aquesta manera es podria classificar la ILQ-OE de la següent manera:

Taula 65: Distribució de les ILQ-OE segons la clínica de DS:

ILQ-OE	Casos	Percentatge sobre la mostra
Infeccions d’òrgan-espai no DS	20	5,87
Dehiscència clínica	23	6,74
Dehiscència subclínica	30	8,80
Total ILQ-OE	73	21,41

Atenent a aquest fet, i en ordre d’evitar la micronització dels resultats, l’anàlisi final de biomarcadors s’ha decidit fer-lo sobre les ILQ-OE, de les que el 72,60% han estat diagnosticades de DS, ja sigui clínica o subclínica.

1.2.1.4 Criteris diagnòstics radiològics de la DS

La Rx de tòrax s’ha realitzat en 50 casos de sospita. Només en 2 casos s’ha evidenciat pneumoperitoni (4,17%). El 47,92% de les radiografies de tòrax són informades com a normals.

La Rx d’abdomen s’ha realitzat en 63 casos de sospita. La troballa més freqüent ha estat l’ili paralític, amb 46 casos, un 73,02%. Tan sols en un cas s’ha evidenciat un pneumoperitoni (1,59%). El 25,40% de les radiografies d’abdomen són informades com a normals.

S’ha realitzat TAC en 72 casos (20,93%). Per TC el diagnòstic de DS s’ha fet en 25 casos, el que suposa un rendiment diagnòstic del 35,21% (1 de cada 3 casos es diagnostica per imatge). En 10 casos s’ha observat ili intestinal paralític (14,08%). En 47 casos de DS (62,67%) s’ha realitzat TAC abdominal, mentre que 28 casos de DS no han rebut examen d’imatge.

La DS ha estat la troballa patològica més prevalent, amb el 35,21% (25 casos), sense haver-se documentat falsos positius amb aquest diagnòstic, seguit de l’ili paralític, amb 10 casos (14,08%), dels

quals en 3 casos es tractava d'una DS (VPP 33%), i el flegmó perianastomòtic sense evidència de fuga, amb 7 casos (11,27%), dels quals, tots els casos corresponien a una DS, el que representa un VPP del 100%. La TC ha estat normal en 7 casos (9,86%), i només en un cas de DS (FN 14,28%). En aquest cas de DS, diagnosticada als 32 dies, la TC als 7 dies va ser normal. L'abscés intraabdominal s'ha observat en 7 casos (9,86%), dels quals en 6 casos es tractava d'una DS (VPP 85,71%). En un dels casos d'abscés intraabdominal relacionat amb DS, diagnosticat als 28 dies, existia una primera TC informada com a normal al 8è dia PO.

Taula 66: Troballes més importants a les TAC patològiques.

Troballa	Percentatge
Pneumoperitoni	55,71
Engruiximent peritoneal	48,57
Líquid lliure	45,71
Ili intestinal	38,57
Infiltració inflamatòria perianastomòtica	36,23
Abscés intraabdominal	22,86

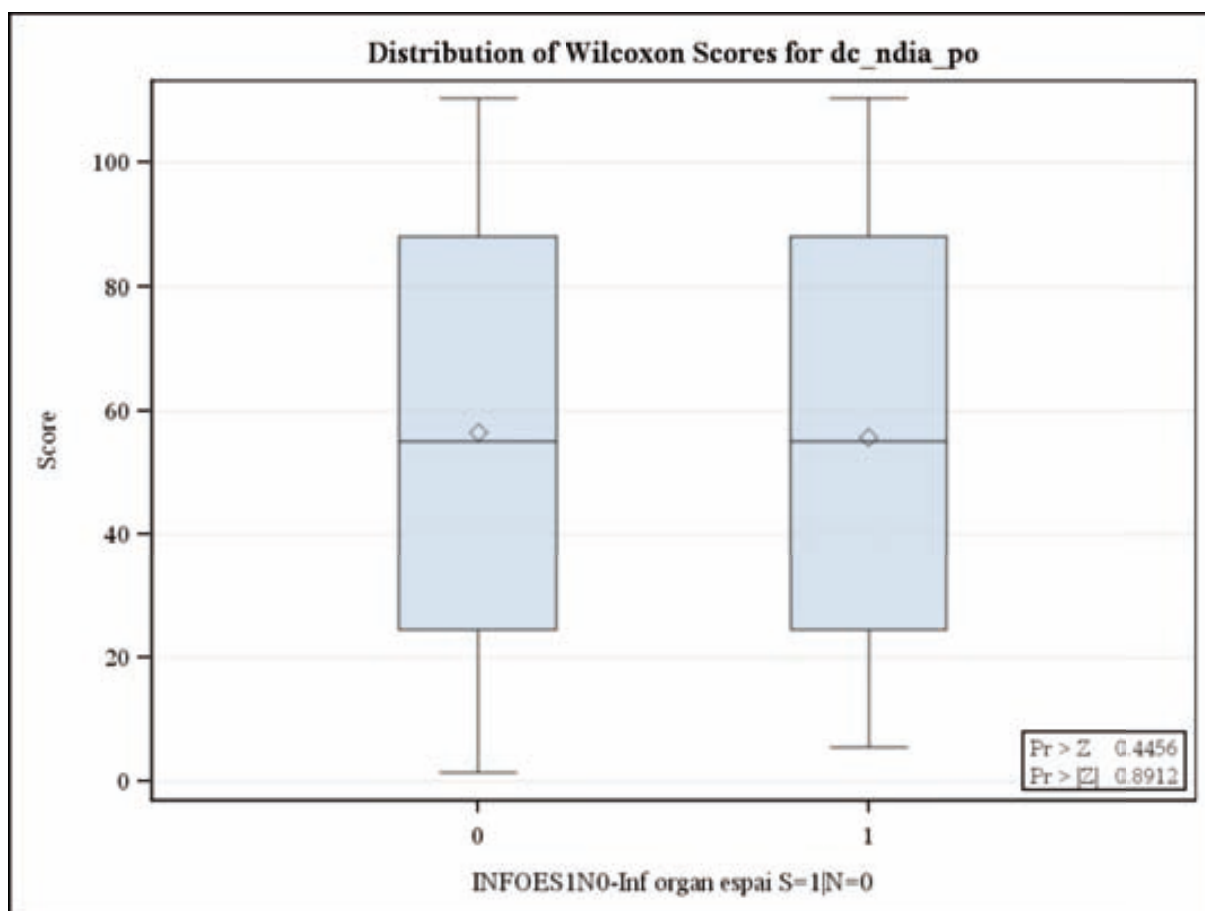
I.2.1.5 Estudi del retard diagnòstic de la DS.

El dia mediana de diagnòstic ha estat el 7è dia postoperatori (rang 2-35 dies). Quan comparem la mediana del dia de primera sospita clínica entre el grup ILQ-OE1 i ILQ-OE0 trobem que és el 6è dia en ambdós casos.

Taula 67: Definició dels dies de sospita clínica de mala evolució entre els grups ILQ-OE0 i ILQ-OE1.

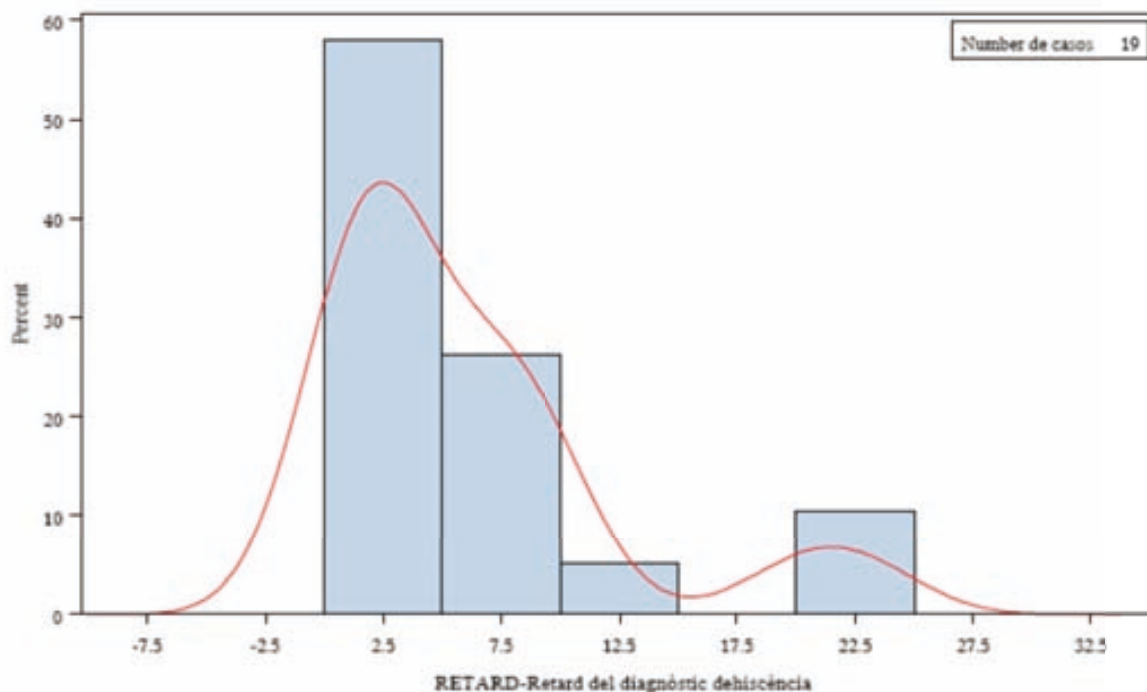
Analysis Variable : dc_ndia_po DC_ndia_PO						
INFOES1N0-Inf organ espai S=1 N=0	N Obs	Mean	Std Error	Median	Maximum	Minimum
0	268	6.278	0.402	6.000	15.000	1.000
1	73	6.281	0.382	6.000	15.000	2.000

Figura 24: Diagrama box-plot que il·lustra les distribucions dels dies de primera sospita clínica entre el grup ILQ-OE0 i ILQ-OE1.



S'han comptabilitzat 19 casos amb retard diagnòstic de DS, definit com la diferència entre el dia de diagnòstic i el de primer dia de sospita, expressat en dies, el que equival al 35,85% dels casos de DS. La distribució dels retards diagnòstics abarca un rang de valors de 30 dies, distribuïts en 2 pics, un de principal entorn els 2,5 dies, i un de més tardà i menor, entorn els 22,5 dies (vegeu la Figura 25).

Figura 25: Diagrama de barres amb campana superposada de la distribució del retard diagnòstic.



2

L'expressió matemàtica del retard es pot expressar mitjançant la fórmula:

$$\text{Retard} = [\text{Paràmetre} \pm \text{ES}] + [\text{Factor} \pm \text{ES}] * (\text{Factor de risc})$$

D'entre els factors estudiats per a totes les ILQ, a l'anàlisi univariant només χ^2 i F van resultar significatius. Els factors de risc que van resultar significatius van ser el sexe i l'ASA. Els resultats dels tests de significació són els següents:

Taula 68: Estudi dels factors de risc potencialment relacionats amb el retard diagnòstic.

Factor de risc	Valor	Paràmetre	ES	Factor	ES	Pr > F
Sexe	1-2	2,968	0,584	- 1,289	0,437	0,0089
ASA	1-2-3-4-5	- 1,267	0,801	1,031	0,309	0,0039

I.2.m Anàlisi descriptiva dels marcadors clínics de mala evolució

I.2.m.1 Generalitats

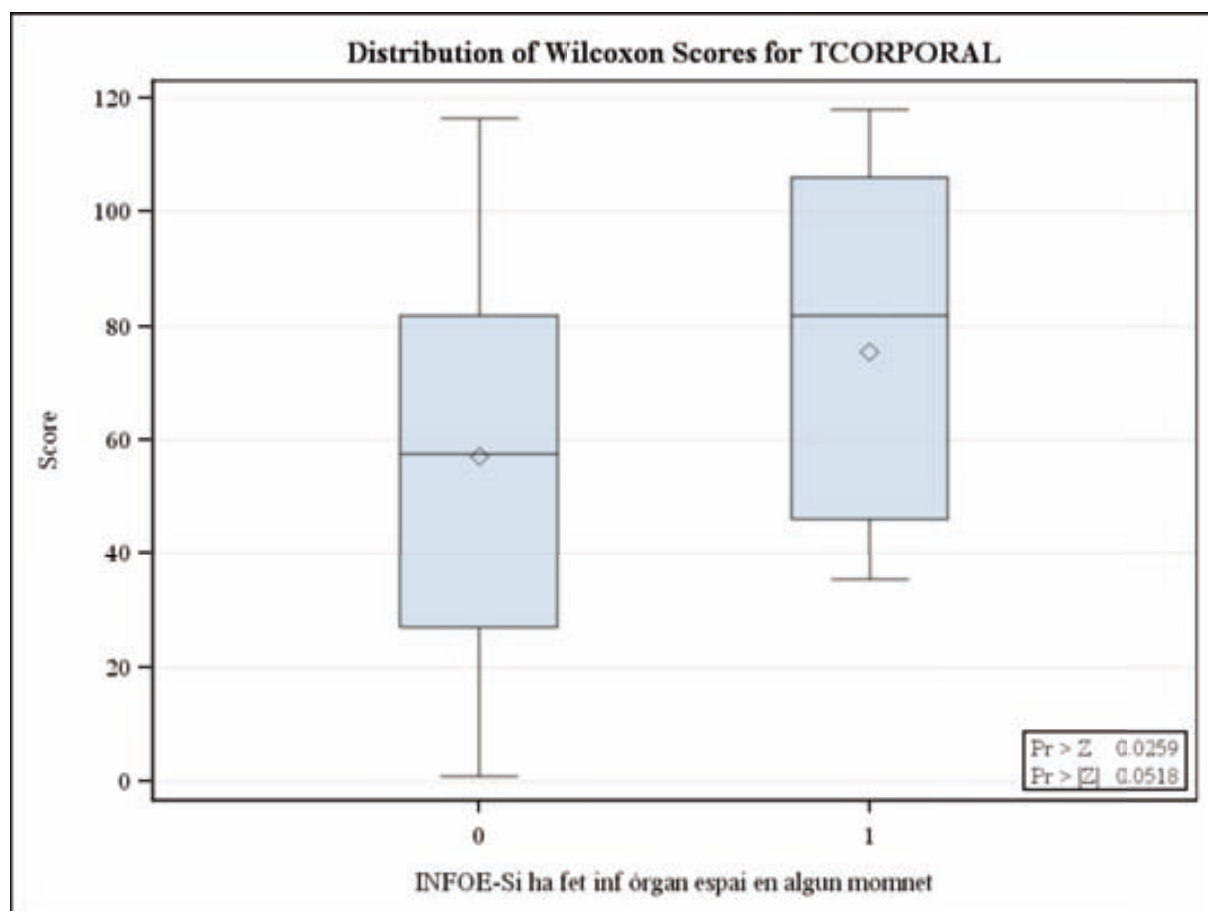
Dintre dels marcadors clínics de mala evolució s'ha diferenciat aquells marcadors inclosos en els registres clínics diaris de l'equip assistencial, per una banda, que són els integrants dels identificadors de mala evolució clínica (IMEC), i per l'altra aquells criteris de sospita que han portat els clínics a sol·licitar proves d'imatge o exàmens complementaris, independentment que el diagnòstic final fós el de complicació sèptica quirúrgica o no. Vegeu l'annex per a la comparativa dels factors clínics de seguiment postoperatori.

I.2.m.2 Constants vitals.

1) Temperatura corporal central

La temperatura corporal central es mostra de mitjana 0,1°C més alta en el grup de complicació sèptica intraabdominal (tendència a la significació).

Figura 26: Diagrama de box plot que mostra la tendència a la significació de l'augment de la temperatura central del grup ILQ-OE1.



Aquesta diferència no es reflecteix a les medianes segons l'aparició o no de la infecció d'òrgan-espai.

Taula 69: Definició dels valors de temperatura corporal central per als grups d'infecció d'òrgan-espai i d'absència d'infecció d'òrgan-espai.

T ^a central	Mitjana	SE	Mediana	Maxim	Mínim
ILQ-OE 0	37.12	0.01	37.10	39.80	35.50
ILQ-OE 1	37.23	0.03	37.10	39.40	35.90

Podem observar diferències significatives a la temperatura corporal al 4t dia PO (Xi2; $p=0,0370$), 6è dia PO (Xi2; $p=0,0249$), i tendència al 8è dia PO (Xi2; $p=0,0781$), a favor d'un augment de temperatura de $0,2^{\circ}\text{C}$ al grup ILQ-OE1 respecte del grup ILQ-OE0.

Figura 27: Diferències entre les temperatures corporals dels grups ILQ-OE0 i ILQ-OE1 al 4t dia PO.

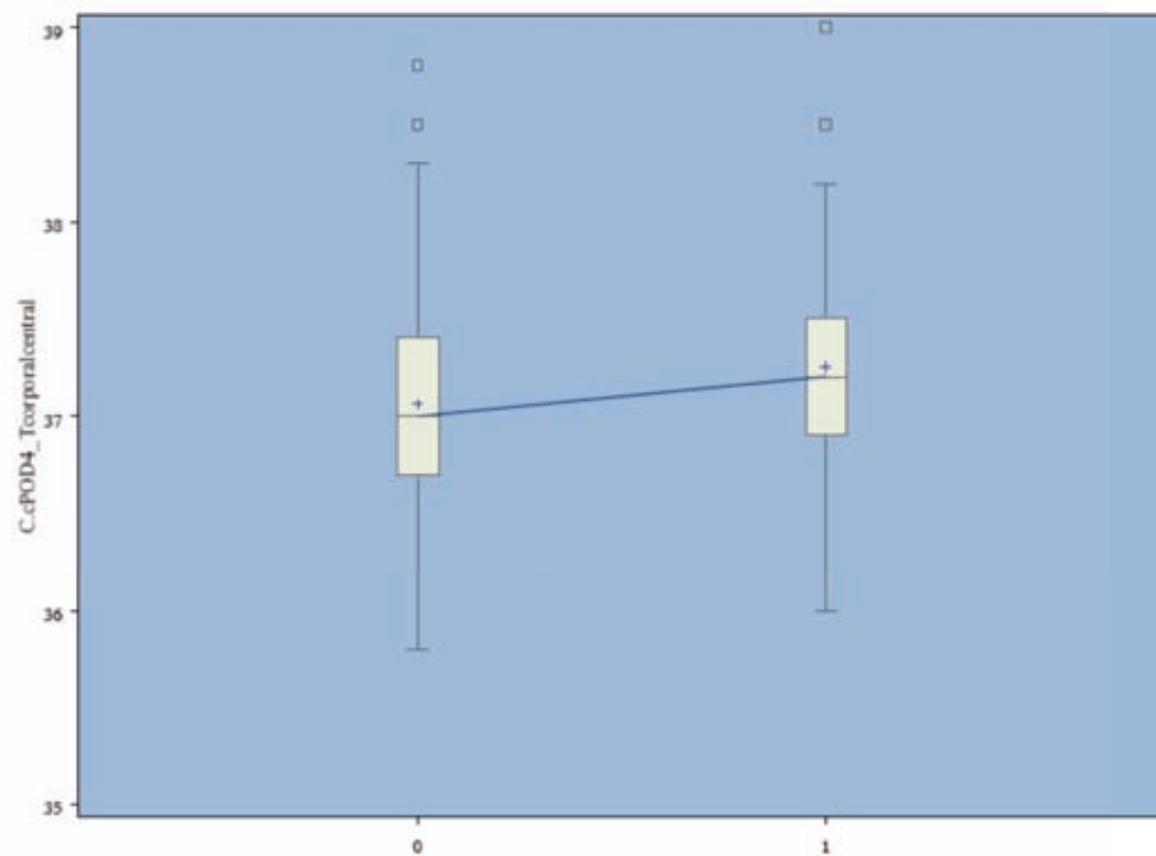
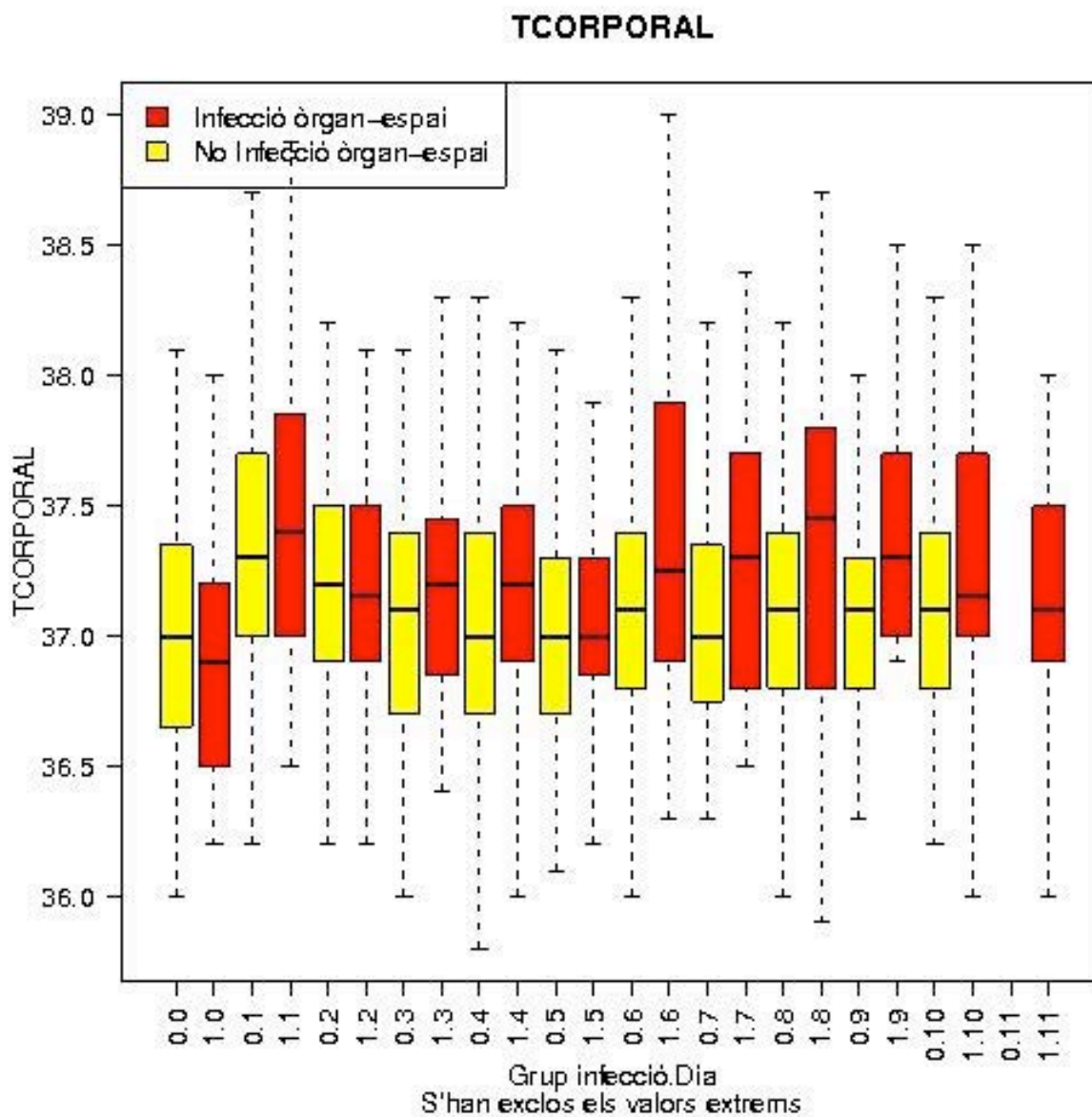


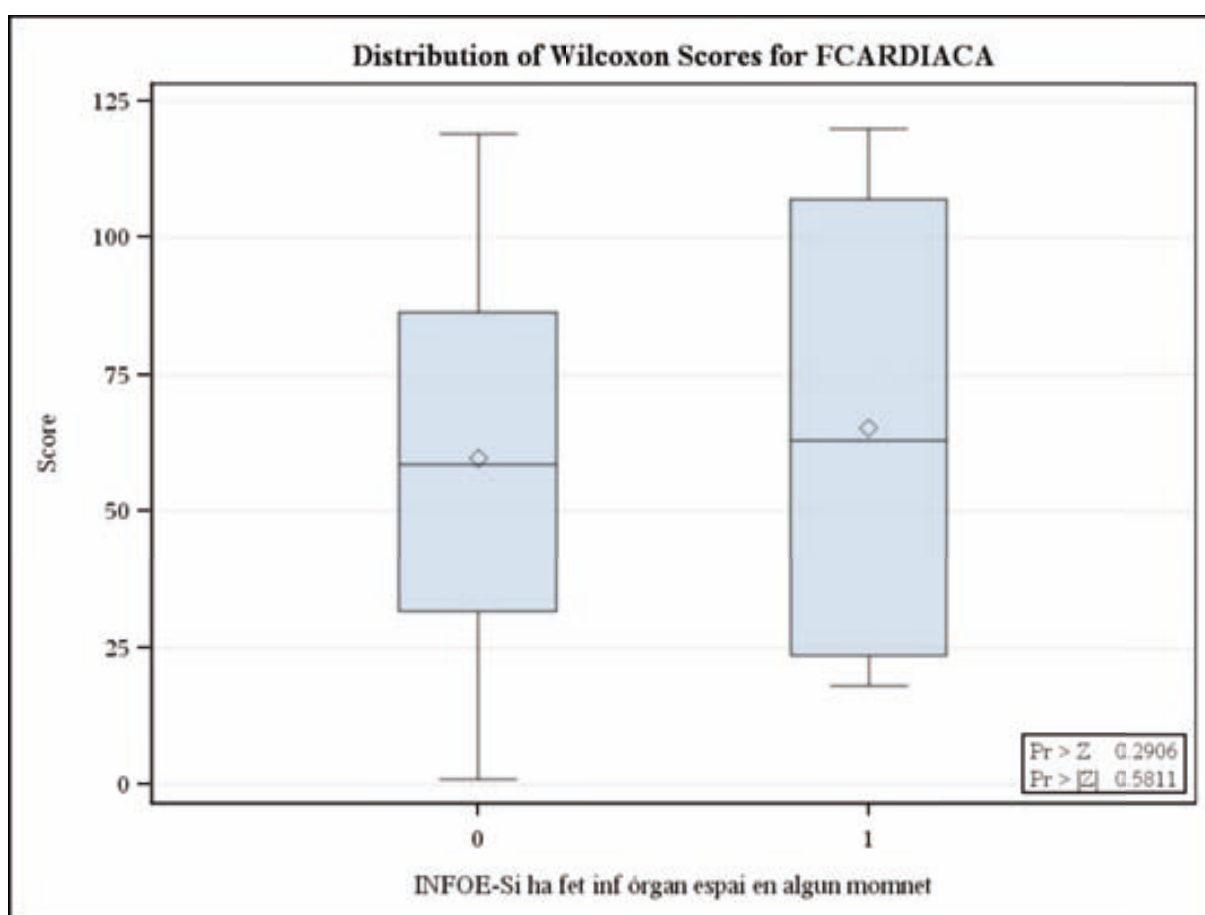
Figura 28: Diagrama de box-plot de les distribucions de les medianes de les temperatures corporals entre el grup ILQ-OE 0 (groc) i ILQ-OE1 (vermell) per a cada dia PO (dia postoperatori després del punt).



2) Freqüència cardíaca

La freqüència cardíaca entre els dos grups mostra una mitjana i mediana superiors al grup de complicació sèptica intraabdominal, encara que sense mostrar diferències estadísticament significatives.

Figura 29: Diagrama de box-plot que il·lustra les diferències de les freqüències cardíaques entre els grups ILQ-OE0 i ILQ-OE1.



Taula 70: Diferències entre les mitjanes i medianes de les freqüències cardiaques entre els grups ILQ-OE0 i ILQ-OE1.

FC	Mitjana	SE	Mediana	Maxim	Mínim
ILQ-OE 0	83.29	0.31	82.00	160.00	36.50
ILQ-OE 1	86.48	0.76	84.00	192.00	42.00

Les diferències significatives es revelen en quant a taquicàrdia al 3er dia PO, a favor d'un augment de freqüència de 8bpm al grup ILQ-OE1 (mediana 88bpm) respecte del grup ILQ-OE0 (mediana 80bpm). Aquestes diferències són estadísticament significatives al 3er dia (χ^2 ; $p=0,0011$), i el 4t dia (χ^2 ; $p=0,0090$).

Figura 30: Diagrama de box-plot que il·lustra la diferència entre les FC dels grups ILQ-OE0 i ILQ-OE1 al 3er dia PO.

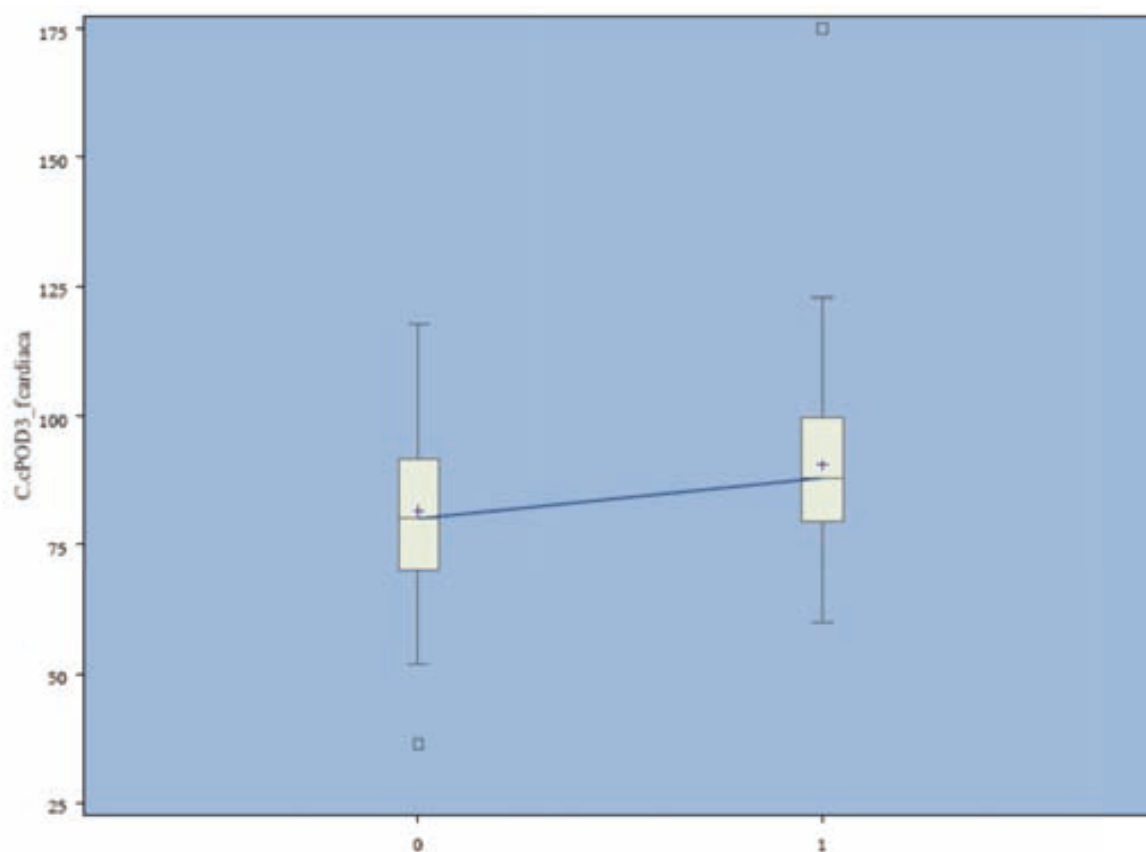


Figura 31: Evolució de la freqüència cardíaca en el temps entre els grups ILQ-OE0 i ILQ-OE1.

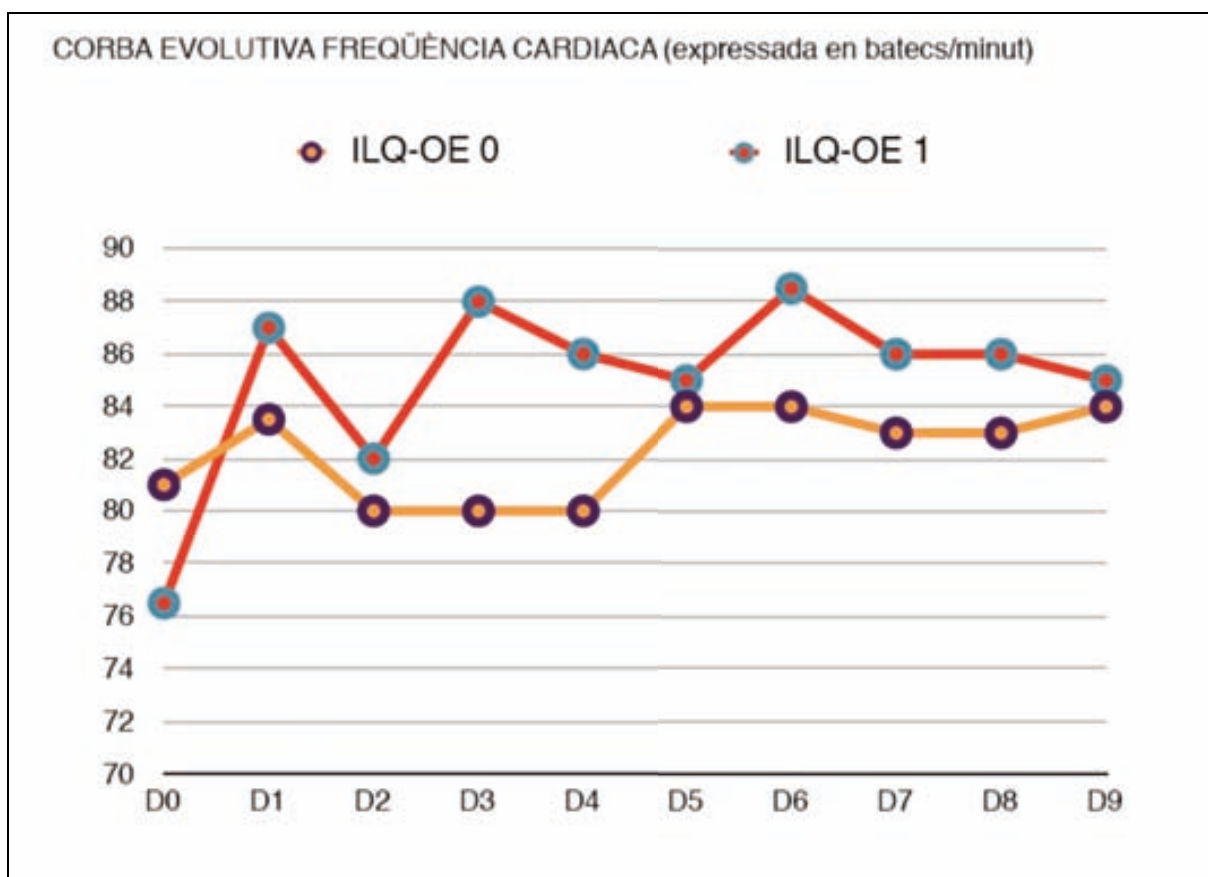
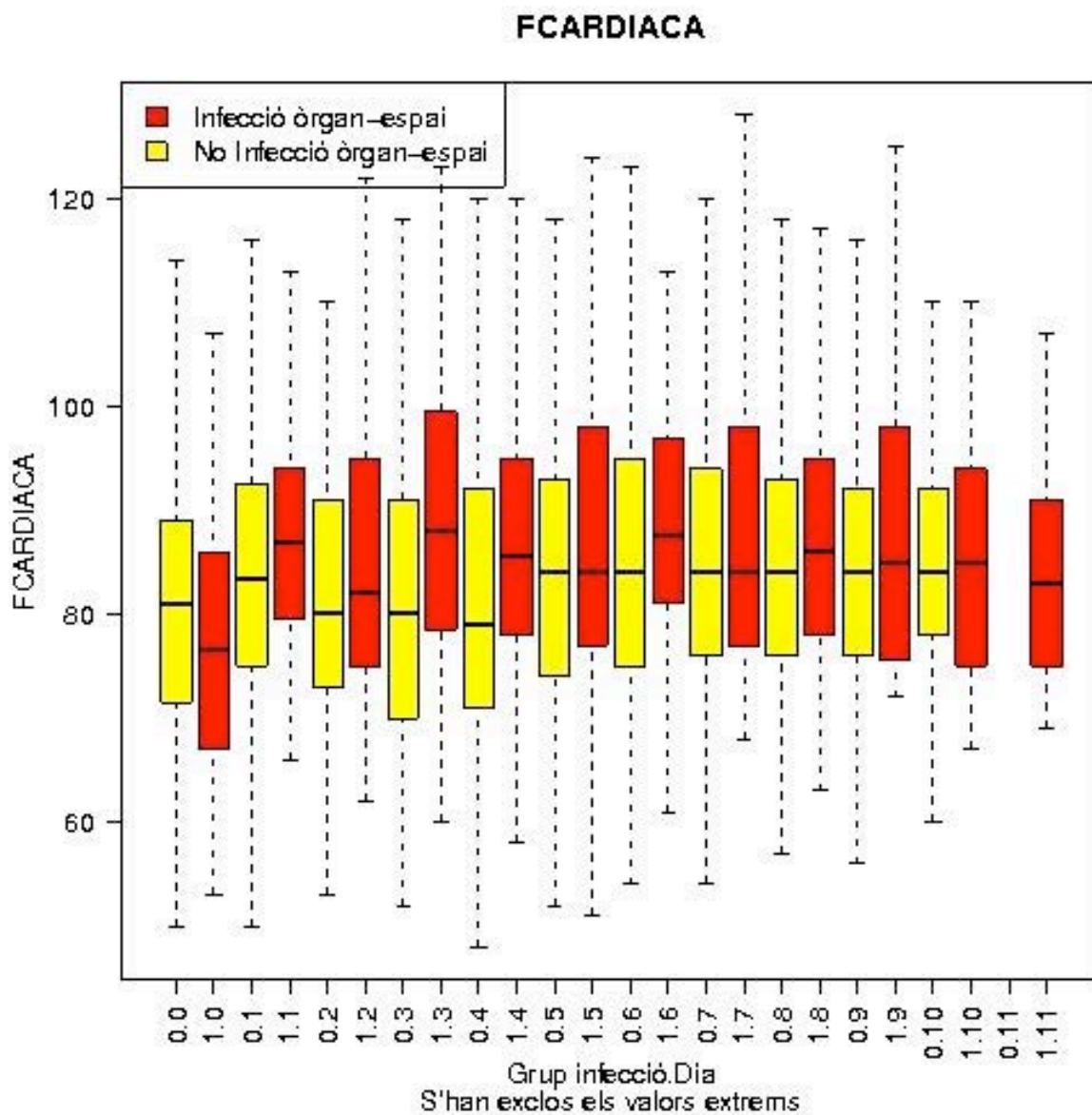


Figura 32: Box-plot. Evolució de la freqüència cardíaca diària entre els grups ILQ-OE0 (groc) i ILQ-OE1 (vermell) (dia postoperatori després del punt).



3) Tensió arterial

Tant la tensió arterial sistòlica (TAS) com la diastòlica (TAD) es mostren més baixes al grup de complicació sèptica intraabdominal, tant en termes de mitjana com de mediana. Diferències no estadísticament significatives.

Taula 71: Diferències entre diferències entre les medianes i mitjanes TAS dels grups ILQ-OE0 i ILQ-OE1.

TAS	Mitjana	SE	Mediana	Maxim	Mínim
ILQ-OE 0	124.89	0.46	124.00	197.00	54.00
ILQ-OE 1	119.91	0.94	118.00	198.00	61.00

Taula 72: Diferències entre diferències entre les medianes i mitjanes TAS dels grups ILQ-OE0 i ILQ-OE1.

TAD	Mitjana	SE	Mediana	Maxim	Mínim
ILQ-OE 0	71.87	0.23	72.00	143.00	30.00
ILQ-OE 1	69.93	0.50	70.00	98.00	30.00

Pel que fa a la tensió arterial sistòlica (TAS), aquesta evoluciona amb diferències de fins a 10mmHg entre els dos grups. Aquestes diferències són estadísticament significatives al 4t dia (χ^2 ; $p=0,010$), 5è dia (χ^2 ; $p=0,0019$), i el 6è dia (χ^2 ; $p=0,0452$). La TAD presenta canvis equiparables als mateixos dies, encara que la diferència és de 5mmHg.

Figura 73: Evolució de la TAS en el temps entre els grups ILQ-OE0 i ILQ-OE1.

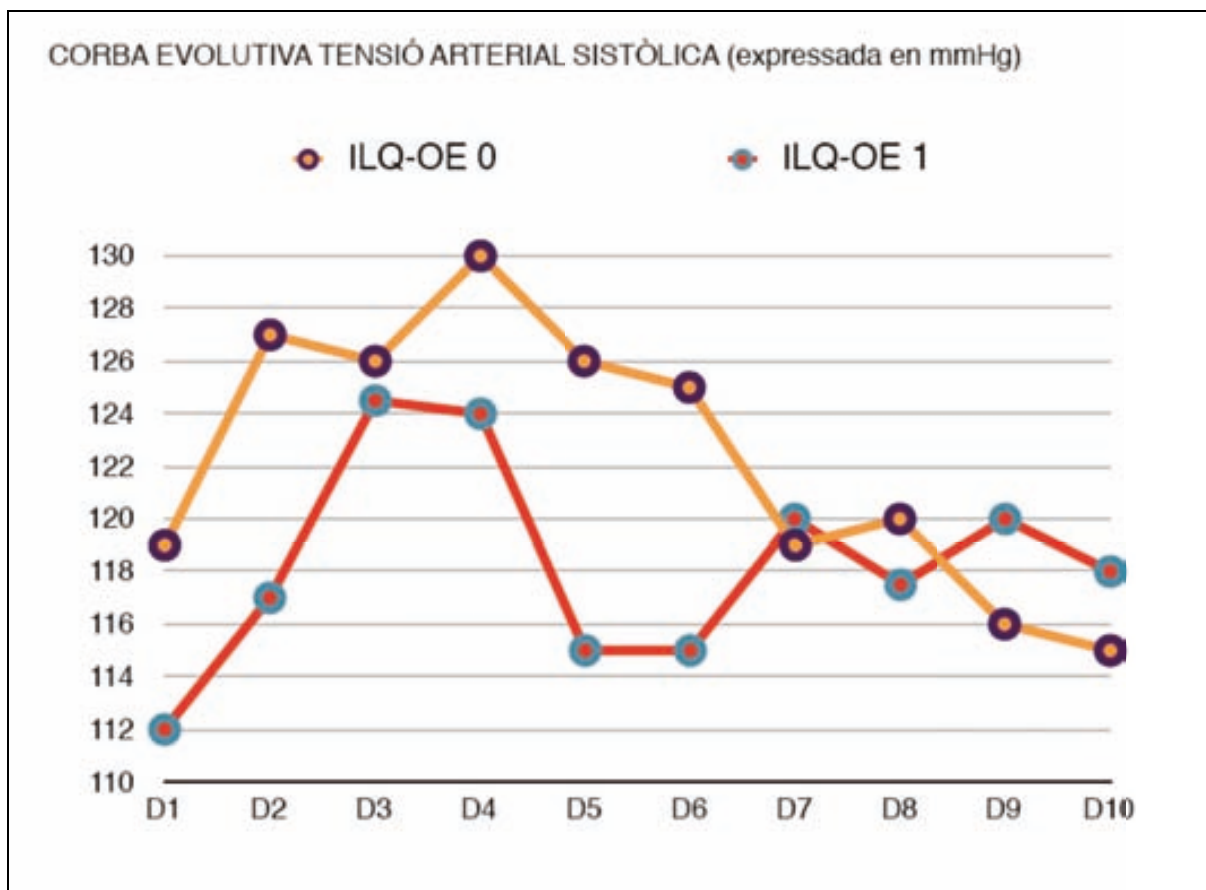
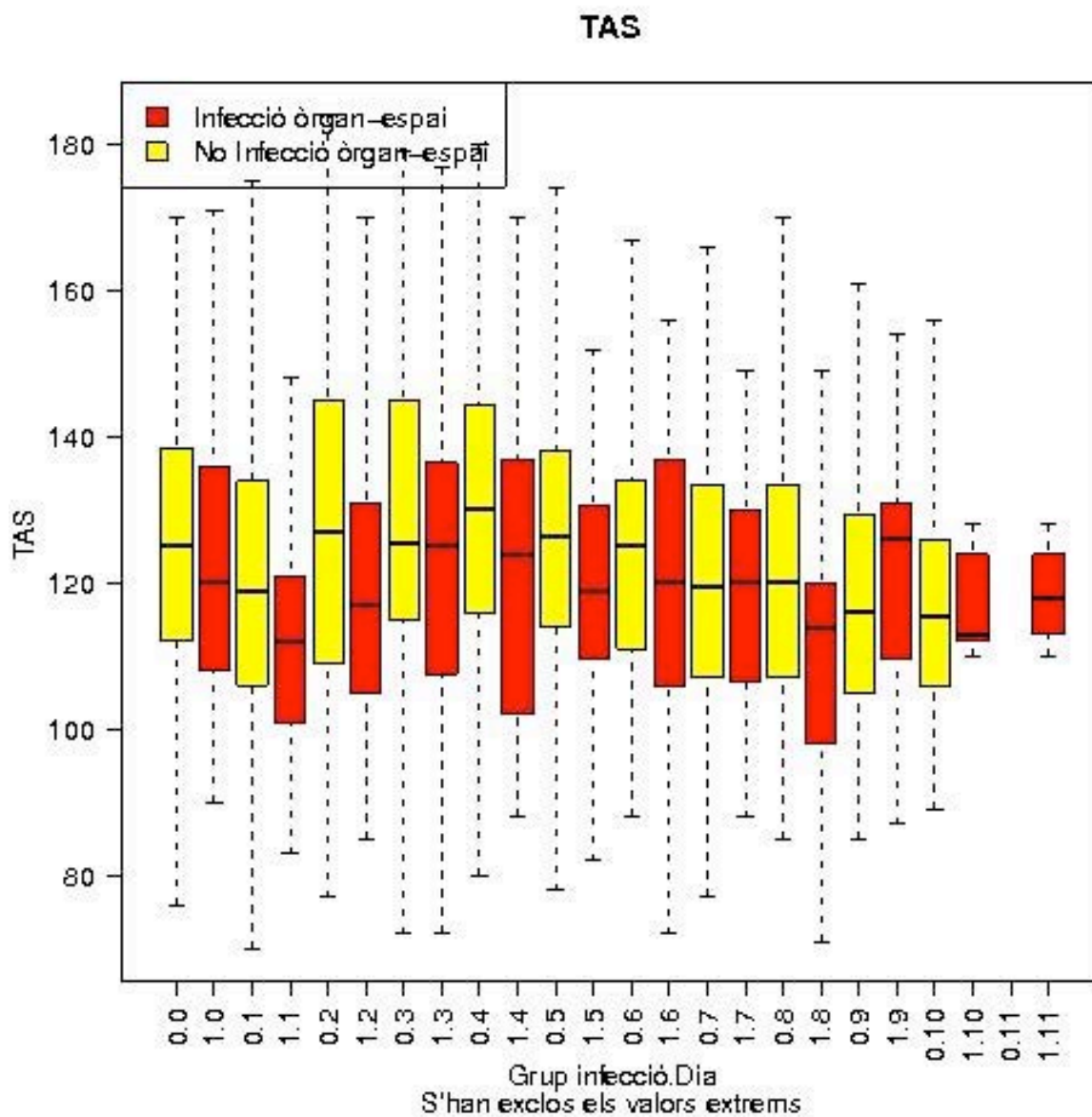


Figura 34: Diagrama de box-plot. Evolució de la TAS en el temps entre els grups ILQ-OE0 i ILQ-OE1 (dia postoperatori després del punt).



4) Balanç

Dintre del capítol dels balanços, es pot observar un balanç diari positiu del grup de complicació sèptica intraabdominal respecte del grup no complicat, tant en termes de mitjana com de mediana.

Taula 74: Definició del balanç diari entre grups segons l'aparició o no de la complicació sèptica intraabdominal.

Balanç diari (ml)	Mitjana	SE	Mediana	Maxim	Mínim
ILQ-OE 0	282.88	32.49	375.00	4200.00	-9457.00
ILQ-OE 1	379.08	63.70	500.00	4300.00	-5515.00

Aquestes diferències són significatives en el balanç diari a partir del 4t dia PO, i fins al 8è dia PO, a favor d'un balanç positiu al grup ILQ-OE1. Podem observar una tendència a la significació a favor d'un balanç d'entrada positiu al 4t dia PO, que es fan significatives a partir del 5è dia PO i fins al desè dia PO.

Figura 35: Diferències entre els balanços de 24h entre els grups ILQ-OE0 i ILQ-OE1 al 4t dia PO (χ^2 ; $p=0,0055$).

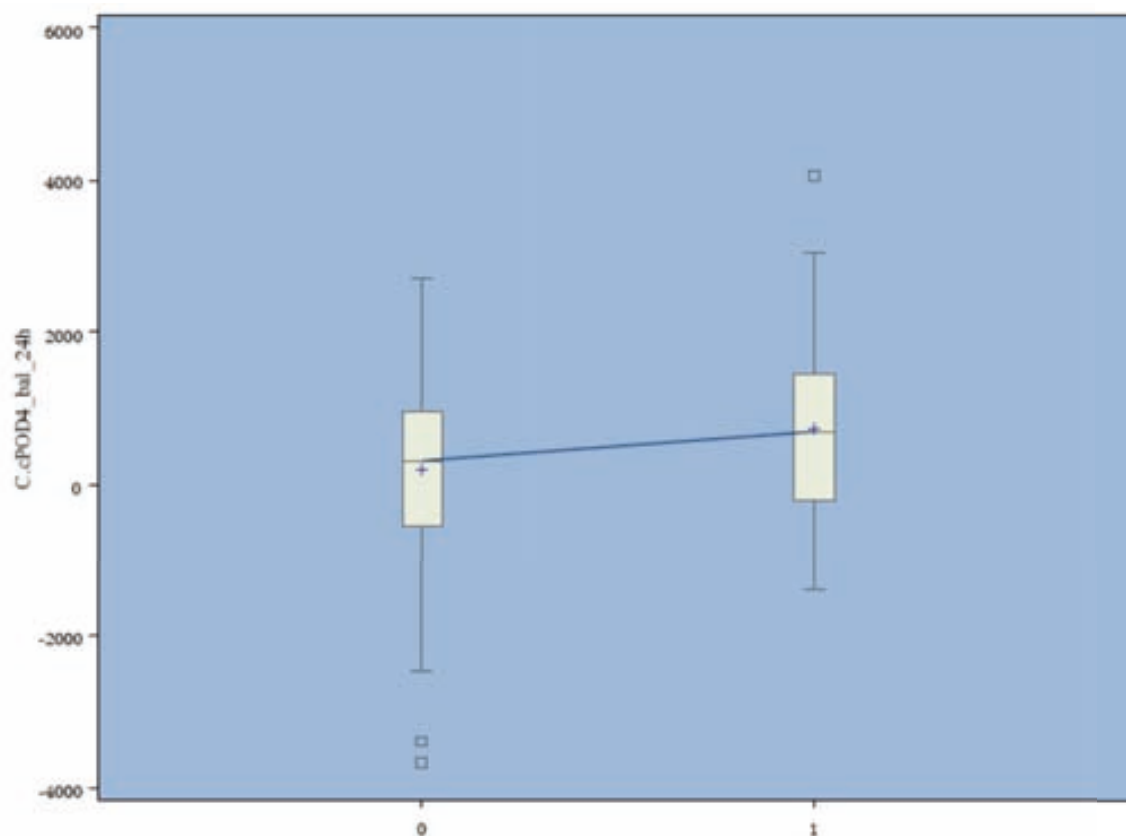
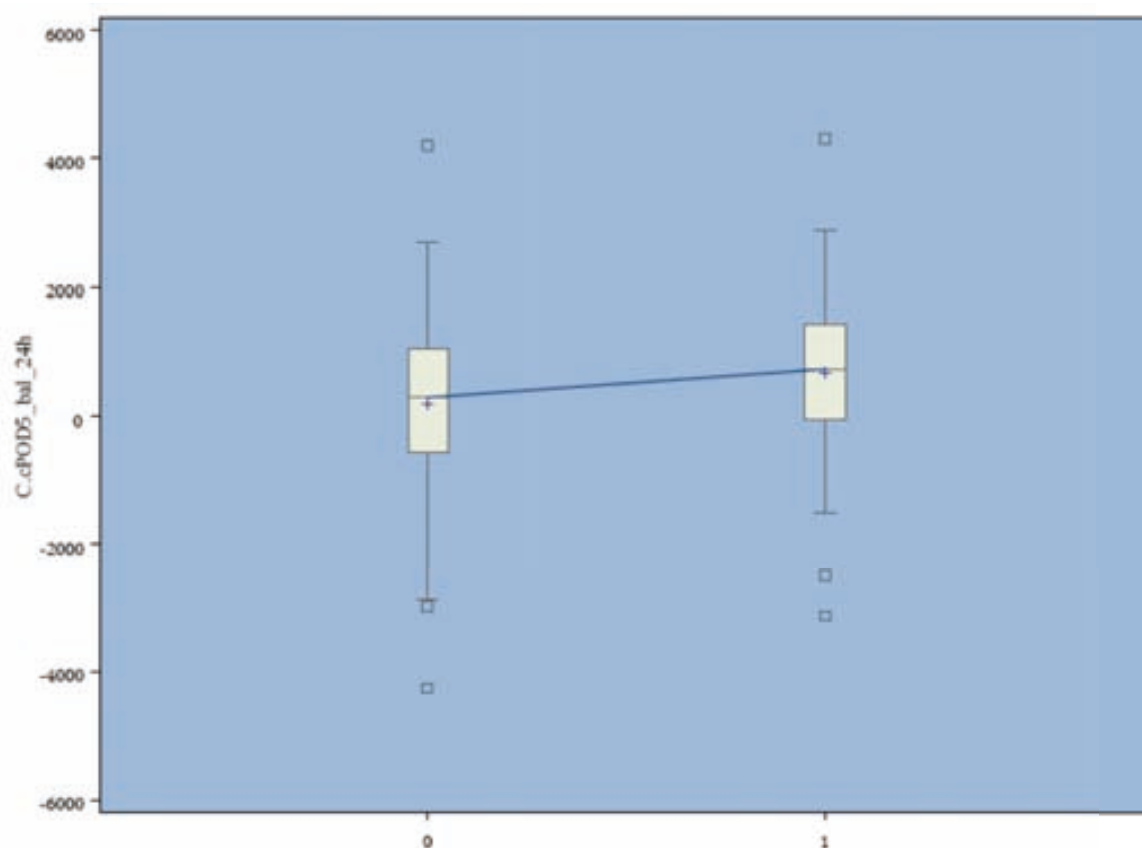


Figura 36: Distribució dels balanços d'entrada al 5è dia entre els grups ILQ-OE0 i ILQ-OE1 (Xi2; p=0,011).

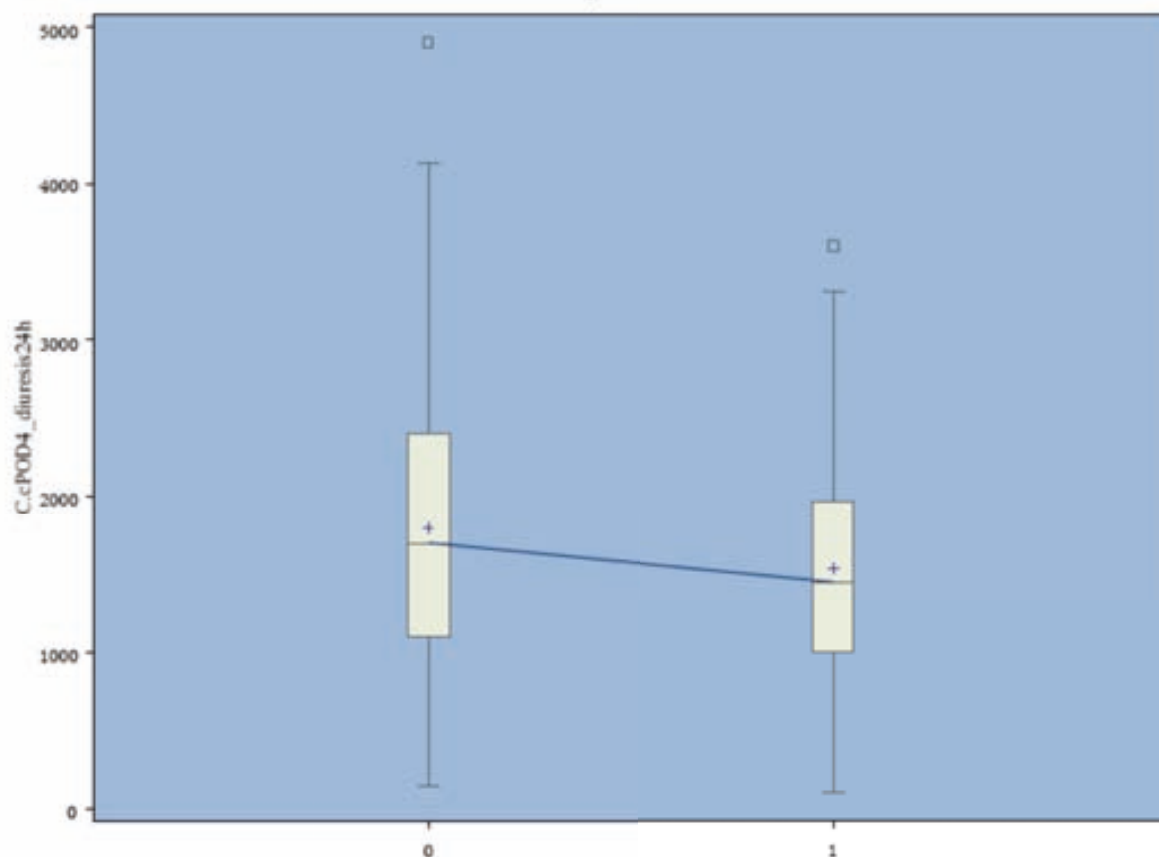


Un efecte invers el podem observar pel que fa a la diuresi, que comença a caure a partir del 4t dia PO, mantenint-se inferior fins el 8è dia PO, moment en el que repunta. Els seus valors es mostren inferiors en el grup de complicació sèptica intraabdominal, tant en termes de mitjana com de mediana.

Taula 75: Diuresi diària entre grups segons l'aparició o no de complicació sèptica intraabdominal.

Diuresi diària (ml/24h)	Mitjana	SE	Mediana	Maxim	Mínim
ILQ-OE 0	1696.20	25.58	1520.00	11200.00	0.00
ILQ-OE 1	1665.85	48.44	1500.00	7105.00	1.00

Figura 37: Distribució de les diuresis al 4t dia PO entre el grup ILQ-OE0 i ILQ-OE1 (Xi2; $p=0,0589$).



Per la seva banda, el volum del dèbit dels drenatges no ofereixen diferències estadísticament significatives entre els dos grups, així com tampoc el dèbit de la SNG. No obstant, podem observar una distribució de valors dels dèbits dels drenatges superiors al grup de complicació sèptica intraabdominal, tant en termes de mitjana com de mediana. Una relació que no es manté per als dèbits de la SNG.

Taula 76: Dèbit del drenatge intraabdominal segons el diagnòstic d'infecció d'òrgan-espai o no. Diferències no significatives.

Dèbit del drenatge (ml)	Mitjana	SE	Mediana	Maxim	Mínim
ILQ-OE 0	137.08	5.45	80.00	2720.00	0.00
ILQ-OE 1	188.89	19.46	100.00	3250.00	0.00

Taula 77: Dèbit de la sonda nasogàtrica segons el diagnòstic d'infecció d'òrgan-espai o no. Diferències no significatives.

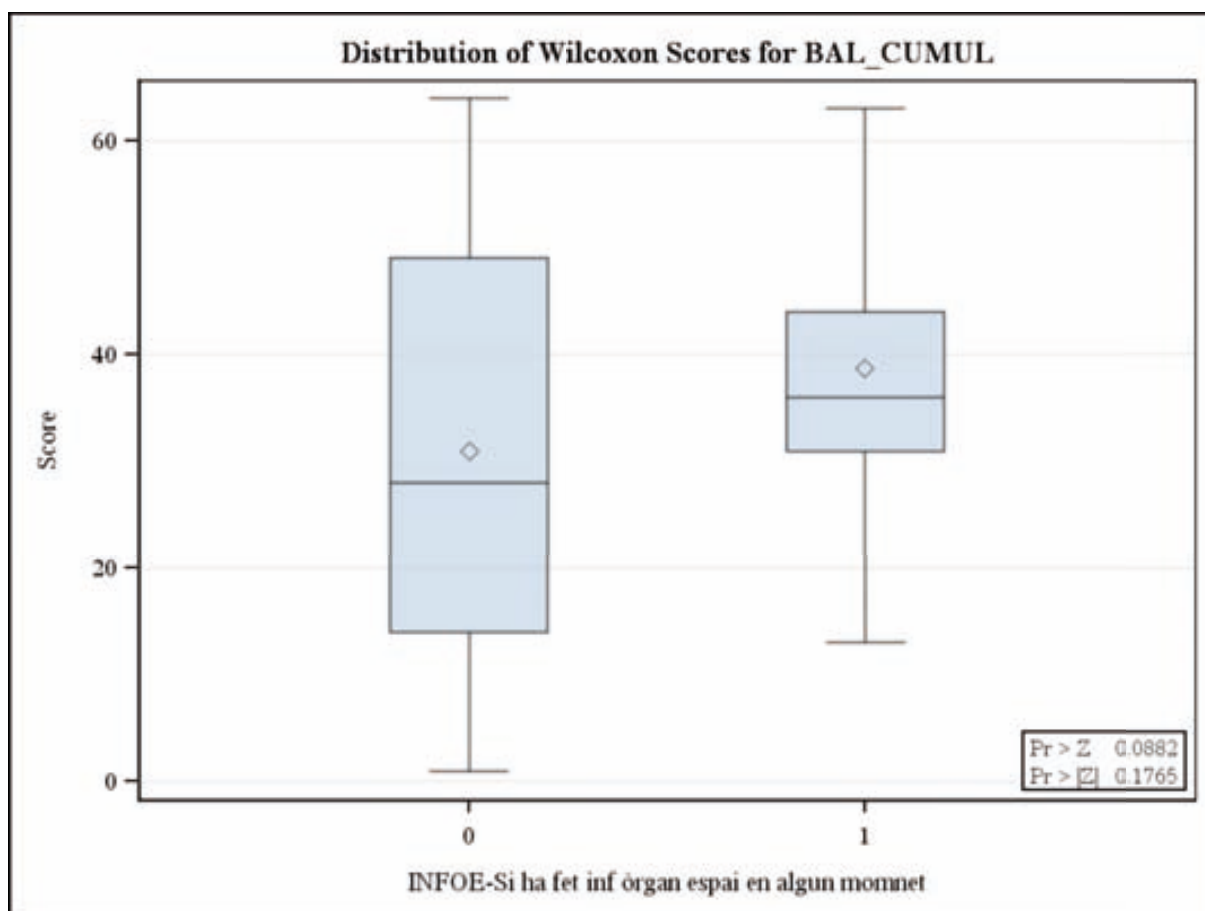
Dèbit de la SNG (ml)	Mitjana	SE	Mediana	Maxim	Mínim
ILQ-OE 0	396.57	66.38	100.00	3400.00	0.00
ILQ-OE 1	409.41	43.07	200.00	7100.00	0.00

Es pot observar que al grup ILQ-OE1 manté dèbit positiu més enllà del 8è dia PO, al contrari del grup ILQ-OE0. Globalment, el balanç acumulat a 10 dies del grup de complicació sèptica intraabdominal mostra valors superiors als del grup no complicat, tant en mitjana com en mediana, mostrant una certa tendència a la significació estadística a favor d'un major balanç acumulat en el grup de complicació sèptica intraabdominal..

Taula 78: Balanç acumulat postoperatori a 10 dies segons el diagnòstic d'infecció d'òrgan-espai o no. Diferències estadísticament no significatives.

Balanç acumulat (ml)	Mitjana	SE	Mediana	Maxim	Mínim
ILQ-OE 0	1531.41	96.40	1240.00	20090.00	-17181.00
ILQ-OE 1	1704.81	179.24	1540.00	12015.00	-12650.00

Figura 38: Diagrama de box plot que mostra les diferències dels balanços acumulats a 10 dies postoperatoris entre el grup ILQ-OE0 i ILQ-OE1.



I.2.m.3 Hematimetria i fòrmula leucocitària

Dintre de l'analítica rutinària s'ha inclòs els valors de la hematimetria, recompte leucocitari i fòrmula, i temps de protrombina.

La gràfica que ofereix la hematimetria no evidencia diferències estadísticament significatives entre els grups ILQ-OE0 i ILQ-OE1, encara que les medianes del grup ILQ-OE1 queden per sota del grup ILQ-OE0 en tots els registres.

Els nivells d'hemoglobina preoperatoria dels pacients mostren una mitjana de 11,653g/dl +/- 0,146g/dl (mediana de 11,7g/dl; rang 7,4g/dl - 16,7g/dl). Si ho comparem per grup de complicació

sèptica intraabdominal o no, podem observar una mitjana i mediana lleugerament inferiors al grup de complicació.

Taula 79: Nivells mitjos d'hemoglobina segons el diagnòstic d'infecció d'òrgan-espai o no.

Diferències no significatives.

Hemoglobina (g/dl)	Mitjana	SE	Mediana	Maxim	Mínim
ILQ-OE 0	10.72	0.04	10.60	17.40	4.90
ILQ-OE 1	10.53	0.07	10.20	16.70	6.60

Figura 39: Diagrama de box-plot dels valors d'hemoglobina entre els grups ILQ-OE0 i ILQ-OE1:

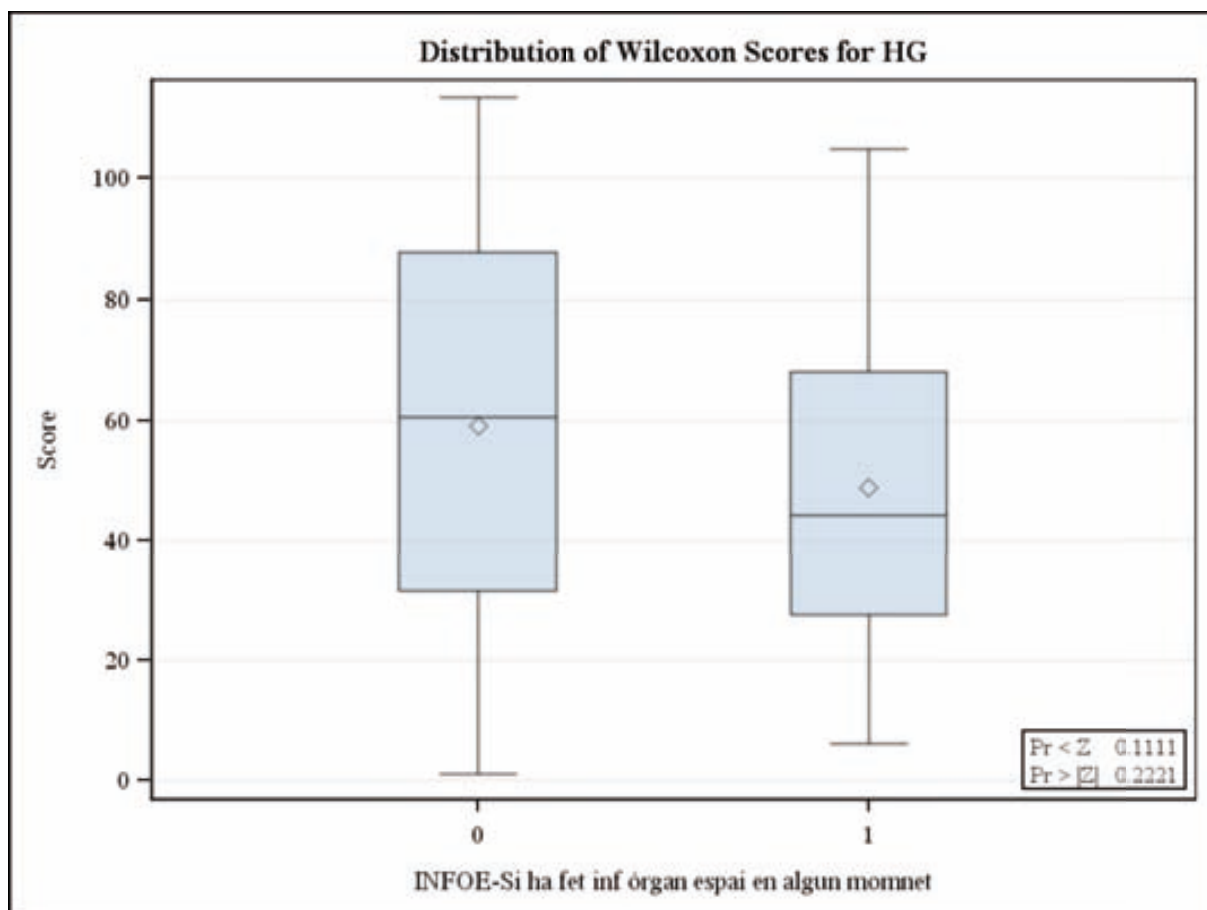
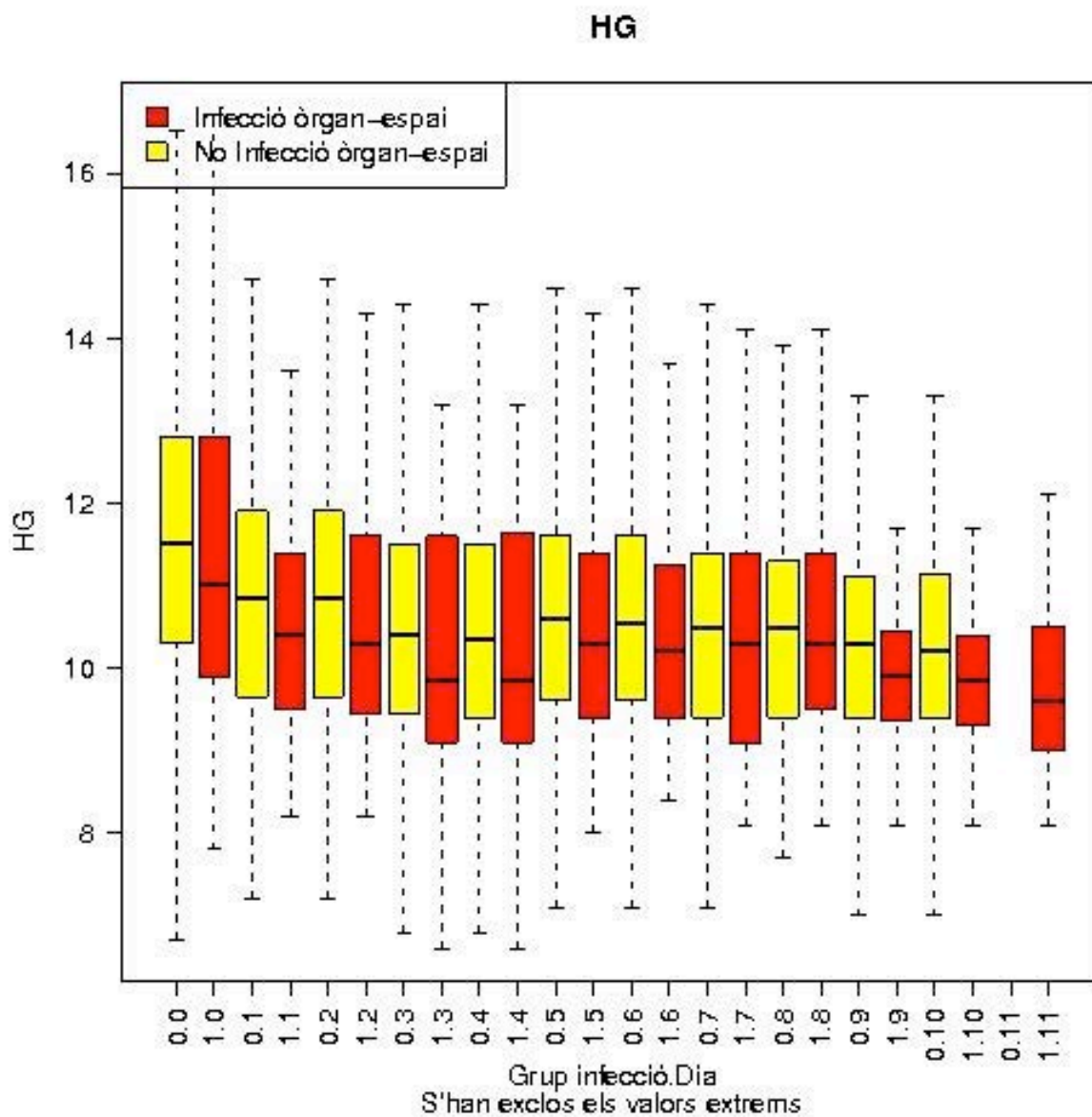
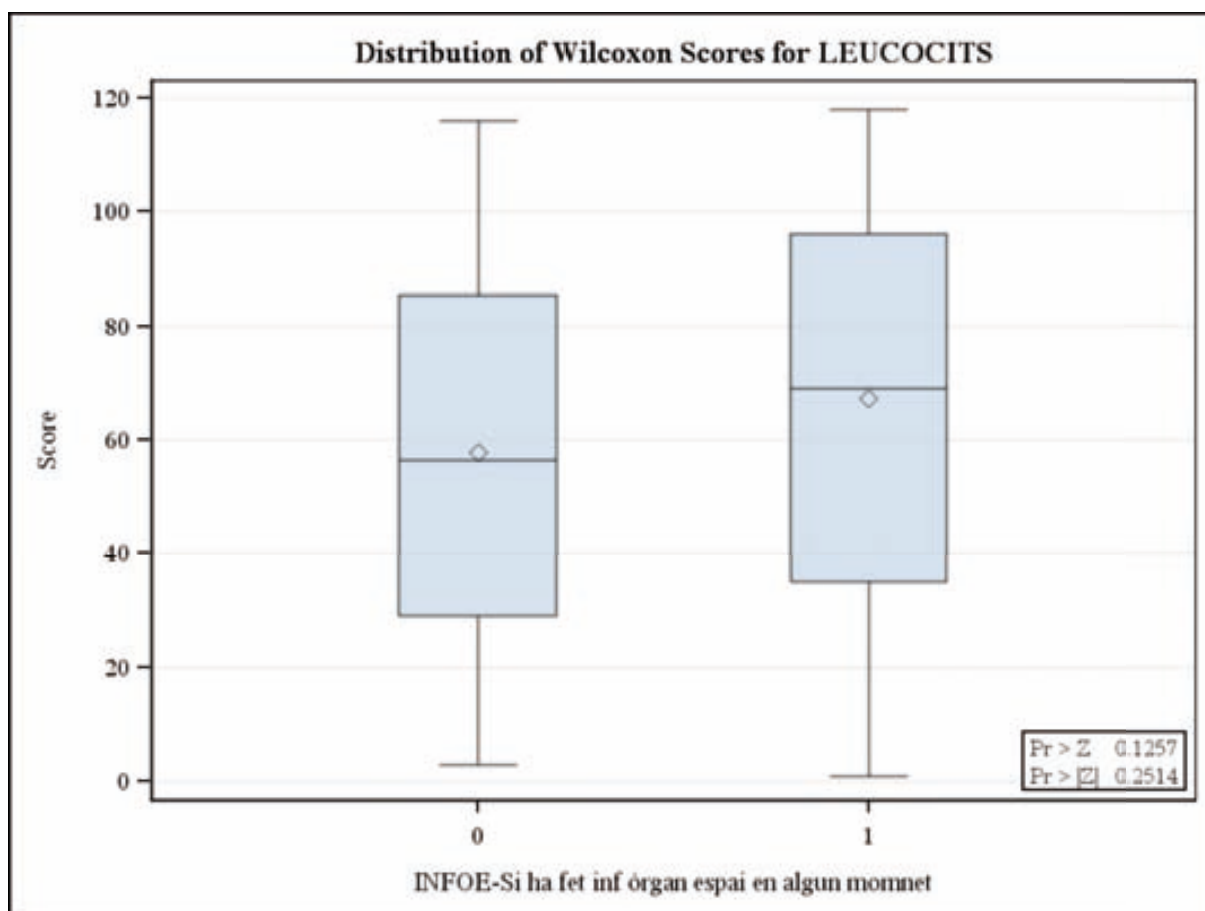


Figura 40: Gràfica de box-plot de les medianes dels valors d'hemoglobina entre els grups ILQ-OE0 i ILQ-OE1 per a cada dia del PO (dia postoperatori després del punt).



Els leucòcits presenten una distribució de valors al grup de complicació sèptica intraabdominal més alta que el grup no complicat, tant en termes de mitjana, com de mediana i també de rang.

Figura 41: Diagrama de box-plot que mostra la diferència entre els valors de leucocitosi entre els Grups ILQ-OE0 i ILQ-OE1, a favor d'un augment de la leucocitosi al grup ILQ-OE1.



Taula 80: Diferències dels recomptes leucocitaris entre grups ILQ-OE0 i ILQ-OE1 en termes de mediana i mitjana.

Recompte leucocitari (10e6/l)	Mitjana	SE	Mediana	Maxim	Mínim
ILQ-OE 0	9217.11	81.94	8400.00	36000.00	820.00
ILQ-OE 1	10781.27	236.91	9900.00	40700.00	121.80

La gràfica ens mostra dos pics diferenciats, al voltant del primer dia, i al voltant del 9è. La gràfica del grup ILQ-OE mostra uns valors paral·lelament augmentats. Aquestes diferències són

estadísticament significatives al 1er dia (Xi_2 ; $p=0,0294$), 3er dia (Xi_2 ; $p=0,0234$), i el 5è dia (Xi_2 ; $p=0,0017$), 7è dia (Xi_2 ; $p=0,0015$), i el 9è dia (Xi_2 ; $p=0,0089$).

Figura 42: Gràfica comparativa de les medians del recompte leucocitari. Comparatiu entre el grup ILQ-OE0 (groc) i ILQ-OE1 (vermell).

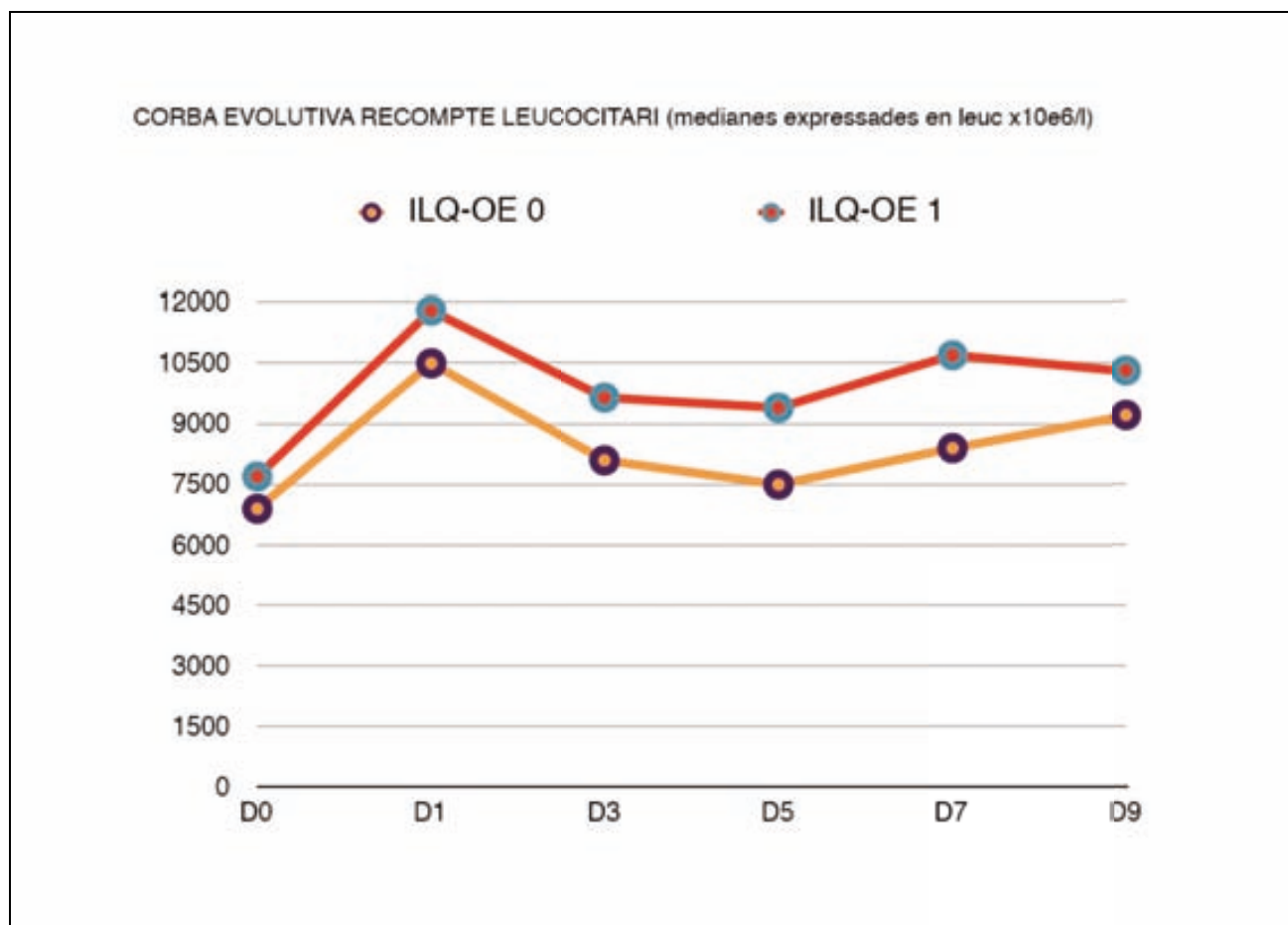
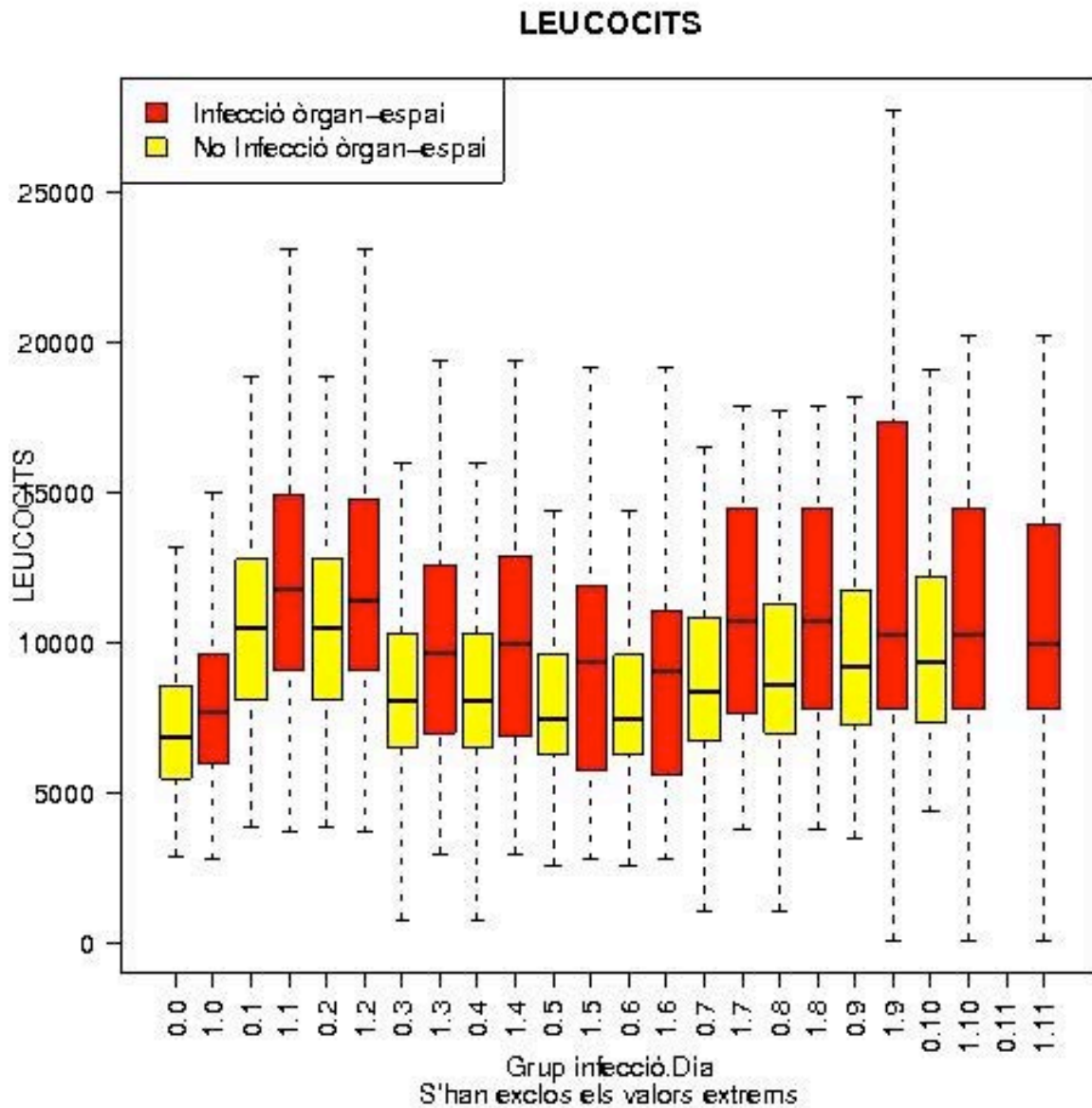
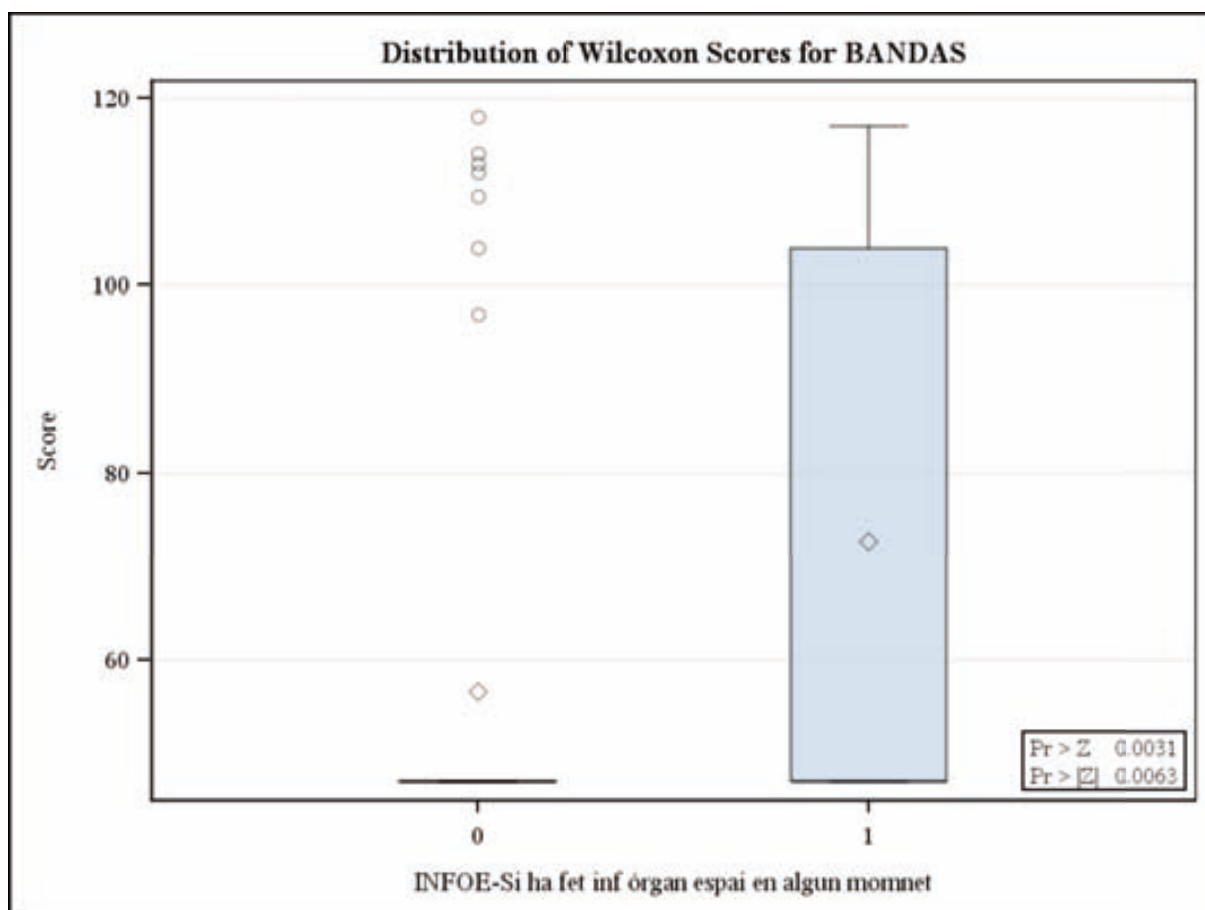


Figura 43: Diagrama box-plot comparatiu de les medians del recompte leucocitari segons el dia PO. Comparatiu diari entre el grup ILQ-OE0 (groc) i ILQ-OE1 (vermell) (dia postoperatori després del punt).



Els leucòcits en banda segueixen a la seva evolució el patró proposat pels leucòcits, si bé el grup ILQ-OE pot mostrar uns valors molt més augmentats (diferències estadísticament significatives). No obstant, els valors mediana són 0 leucòcits en banda a ambdós grups.

Figura 44: Diagrama de box-plot que mostra les diferències entre el recompte de leucòcits en banda del grup ILQ-OE1 respecte el grup ILQ-OE0.

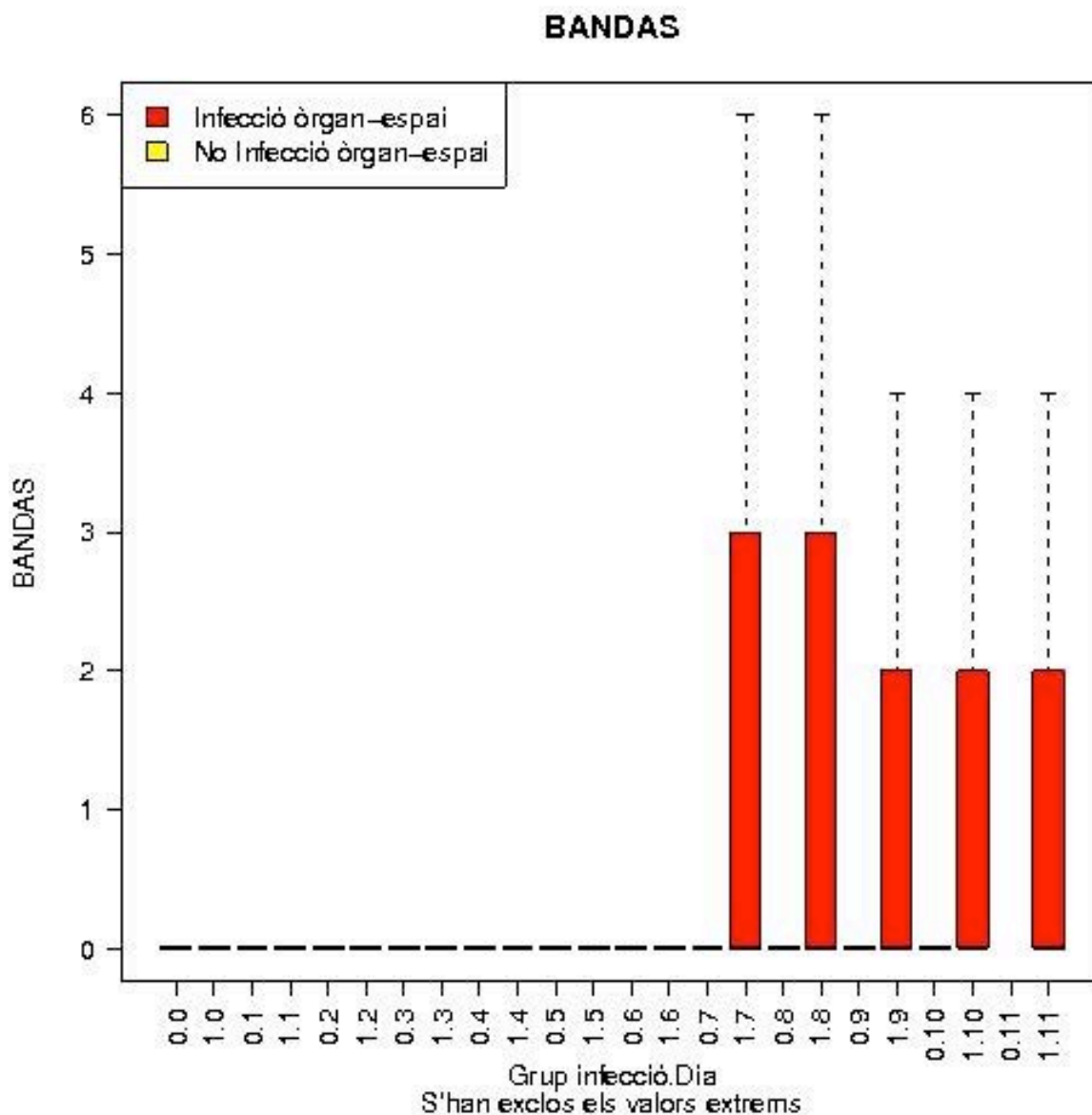


Taula 81: Diferències entre mediana i mitjana dels leucòcits en banda dels grups ILQ-OE i ILQ-OE0.

Leucòcits en banda (%)	Mitjana	SE	Mediana	Maxim	Mínim
ILQ-OE 0	0.51	0.05	0.00	33.00	0.00
ILQ-OE 1	1.41	0.17	0.00	27.00	0.00

Aquestes diferències són estadísticament significatives al 3er dia ($Xi2$; $p=0,0003$), 5è dia ($Xi2$; $p=0,0023$), 7è dia ($Xi2$; $p<0,0001$), i el 9è dia ($Xi2$; $p=0,0006$).

Figura 45: Comparativa de les medianes dels valors de Leucòcits en Banda. Comparatiu entre el grup ILQ-OE0 (groc) i ILQ-OE1 (vermell) (dia postoperatori després del punt).



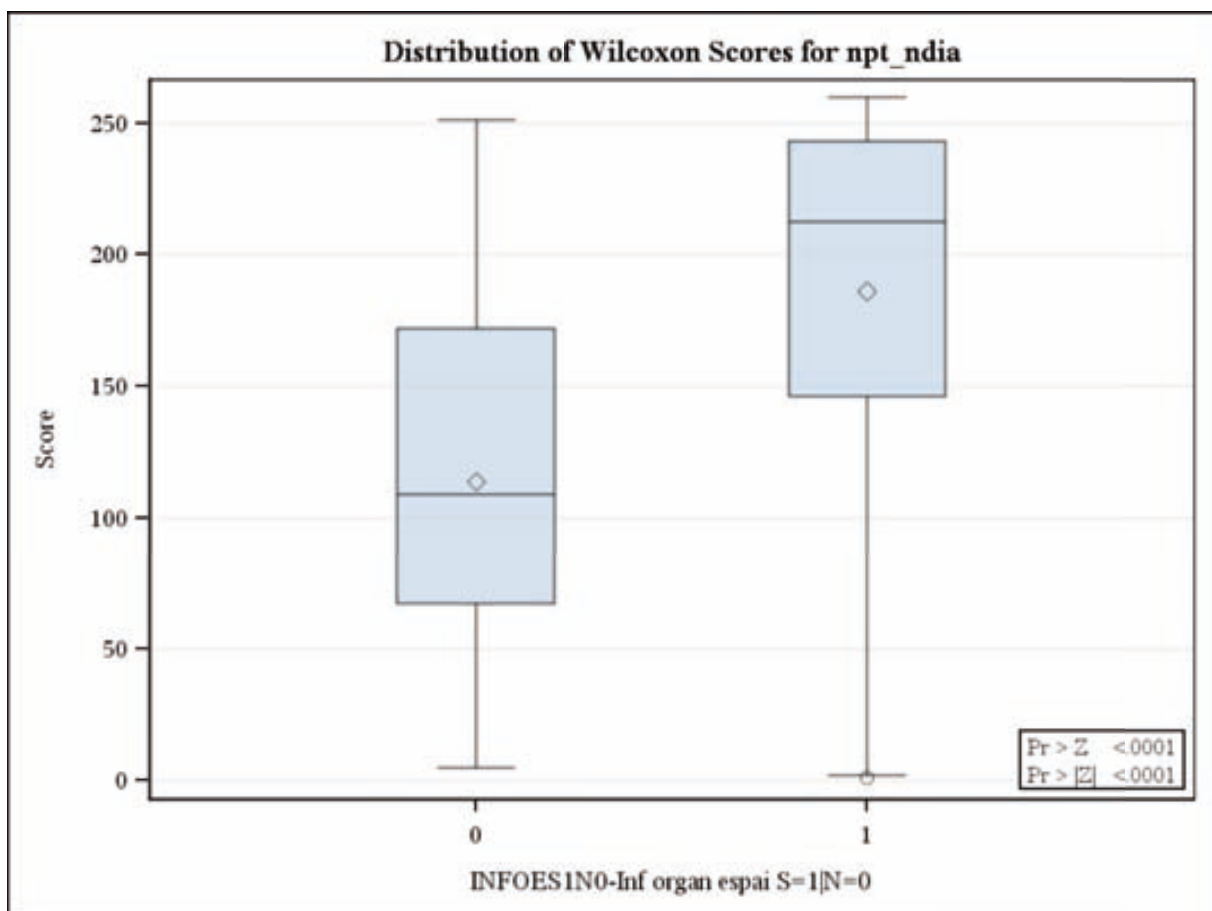
I.2.m.4 Paràmetres nutricionals

L'evolució nutricional agafant com a paràmetre central els nivells d'albúmina mostren que la mitjana preoperatoria mostrada era de 3,745mg/dl +/-0,036mg/dl (mediana de 3,8mg/dl ; rang 2,5 - 4,9 mg/dl). El 10% de la mostra presentaven un albúmina inferior o igual a 3mg/dl, de manera que podem

concloure, que 9 de cada 10 pacients intervinguts de neoplàsia colorectal presentaven un estat nutricional correcte en el moment de la cirurgia (missing: 32).

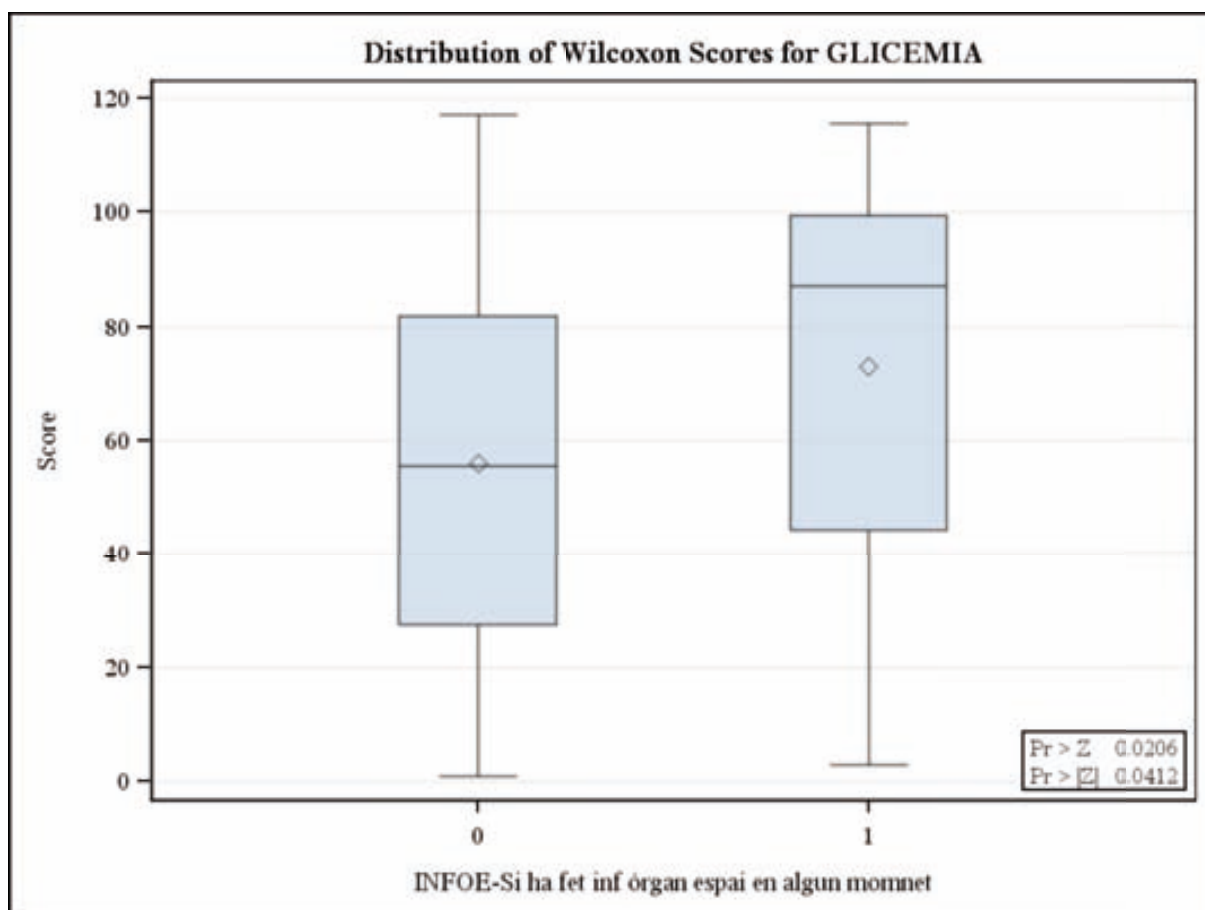
Aquest descens es pot relacionar amb un major consum de NPT en el grup ILQ-OE1 al postoperatori. El grup de complicació sèptica intraabdominal mostra significativament més dies de consum de NPT respecte del grup no complicat. Aquestes diferències són estadísticament significatives ($\chi^2 < 0,0001$).

Figura 46: Diferències de les medianes de dies totals de suplementació nutricional parenteral entre el grup ILQ-OE0 i ILQ-OE1.



La glicèmia, per la seva banda, mostra una corba amb un pic al primer dia que presenta un descens mantingut al llarg del postoperatori immediat, mentre que en el grup ILQ-OE presenta valors més augmentats (diferències estadísticament significatives; $\chi^2, p=0,0412$).

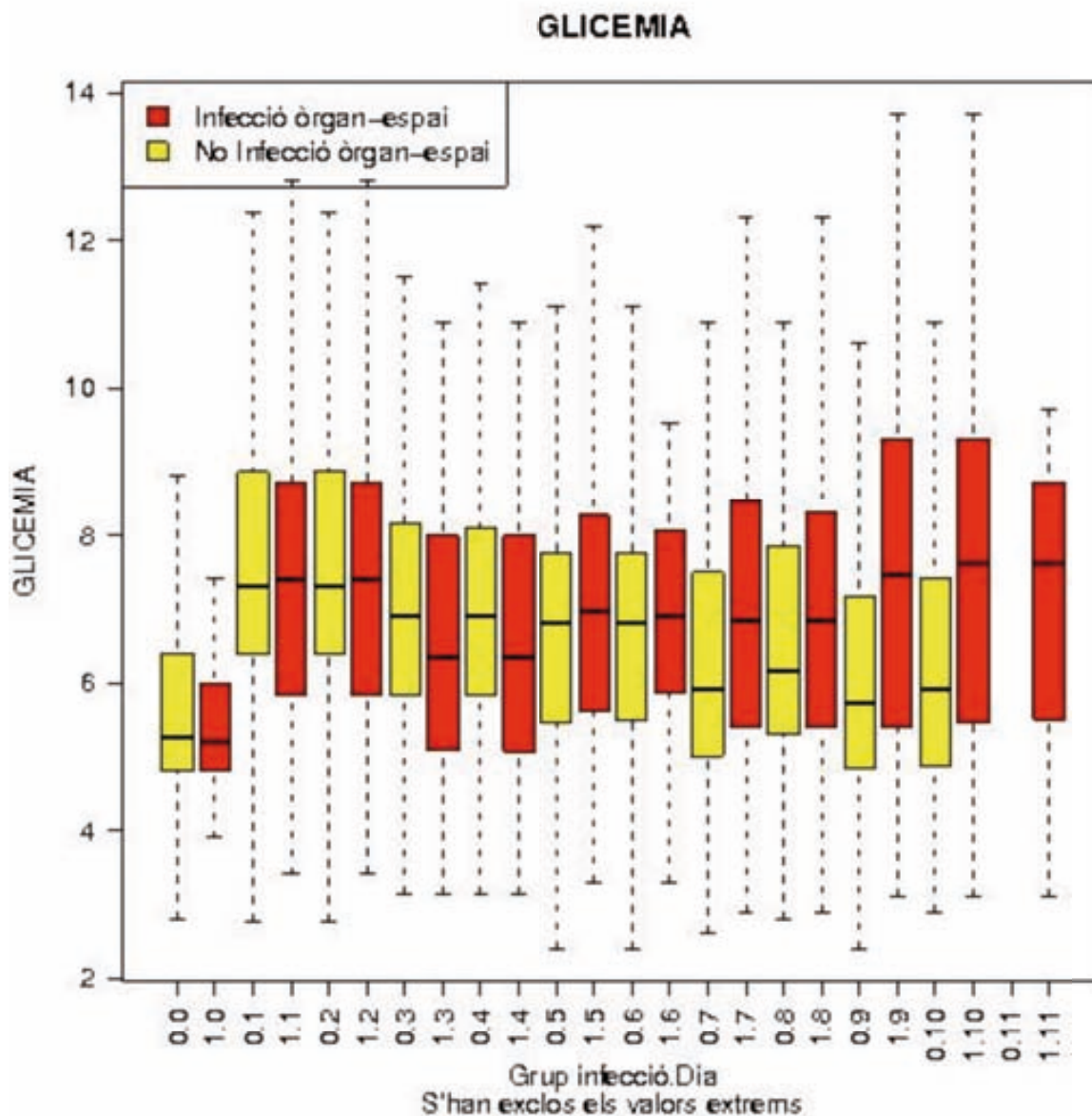
Figura 47: Diagrama de box-plot que mostra les diferències dels valors de glicèmia entre el grup ILQ-OE0 i ILQ-OE1.



Taula 82: Diferències dels valors de mediana i mitjana de glicèmia entre el grup ILQ-OE0 i ILQ-OE1.

Glicèmia (mmol/l)	Mitjana	SE	Mediana	Maxim	Mínim
ILQ-OE 0	7.09	0.06	6.70	21.00	2.40
ILQ-OE 1	7.22	0.12	6.83	20.30	2.90

Figura 48: Gràfica box-plot comparativa de les medians dels valors de Glucosa. Comparatiu entre el grup ILQ-OE0 (groc) i ILQ-OE1 (vermell) (dia postoperatori després del punt).



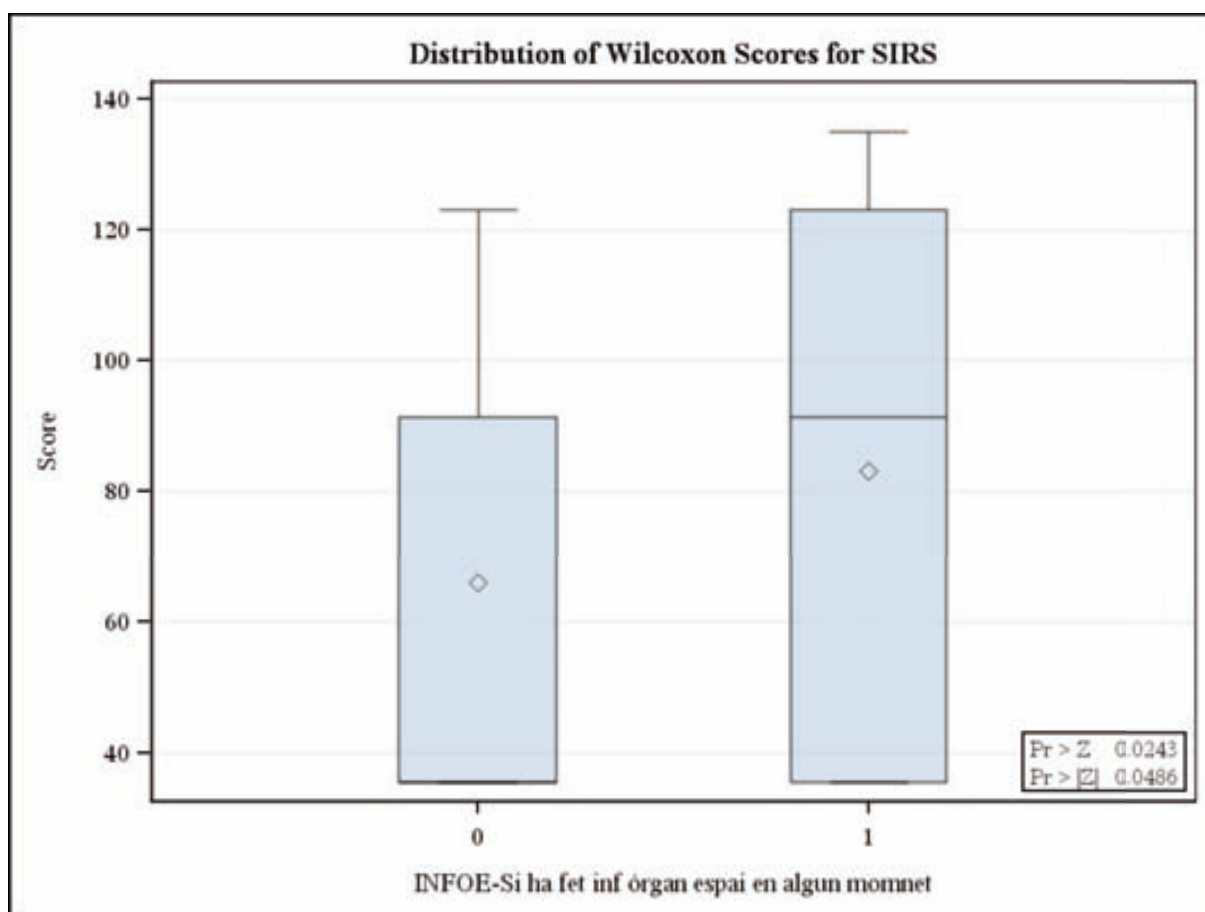
1.2.m.5 Criteris SIRS

Pel que fa als criteris de SIRS, el 69,67% dels casos no presenten criteris el dia abans de la IQ, un percentatge que cau al 41,67% al 1er dia PO, per després recuperar-se. Els dies 7 i 9, però, registren un percentatge de 0 criteris SIRS vora el 54%. Cap pacient ha presentat 4 paràmetres SIRS durant el

seguiment, encara que aquesta dada està fortament esbiaixada a la mostra estudiada, doncs no hi ha registre numèric de les freqüències respiratòries dels pacients a sala d'hospitalització.

El percentatge de pacients que no presenten criteris SIRS des del preoperatori i durant els primers 10 dies del postoperatori fluctua entre els valors 69,67% al dia 0 i el 68,18% al dia 10. Per tant, l'absència de criteris SIRS no mostra una tendència evolutiva característica durant el postoperatori immediat a la mostra analitzada. El 30,33% dels pacients presenten almenys un criteri SIRS el dia abans de la IQ. No obstant, podem observar una distribució estadísticament significativa a favor de la presència de paràmetres SIRS en el grup de complicació sèptica intraabdominal (χ^2 ; $p=0,0486$).

Figura 49: Diagrama de box-plot que mostra la diferència de la distribució del nombre de paràmetres SIRS entre el grup ILQ-OE0 i ILQ-OE1.



La comparació de les distribucions de les medians per cada dia PO entre els dos grups no ofereix diferències estadísticament significatives, alhora que mostra corbes no discriminatives.

Taula 83: Número de criteris SIRS segons el diagnòstic d'infecció d'òrgan-espai o no.

Nº criteris SIRS	Mitjana	SE	Mediana	Maxim	Mínim
ILQ-OE 0	0.44	0.01	0.00	3.00	0.00
ILQ-OE 1	0.66	0.04	0.00	3.00	0.00

Figura 50: Evolució del percentatge del número de criteris SIRS al llarg dels 10 primers dies postoperatoris. Podem observar la oscil·lació que presenten, en percentatge, els pacients amb 0 criteris SIRS al preoperatori immediat, així com als 10 primers dies del postoperatori.

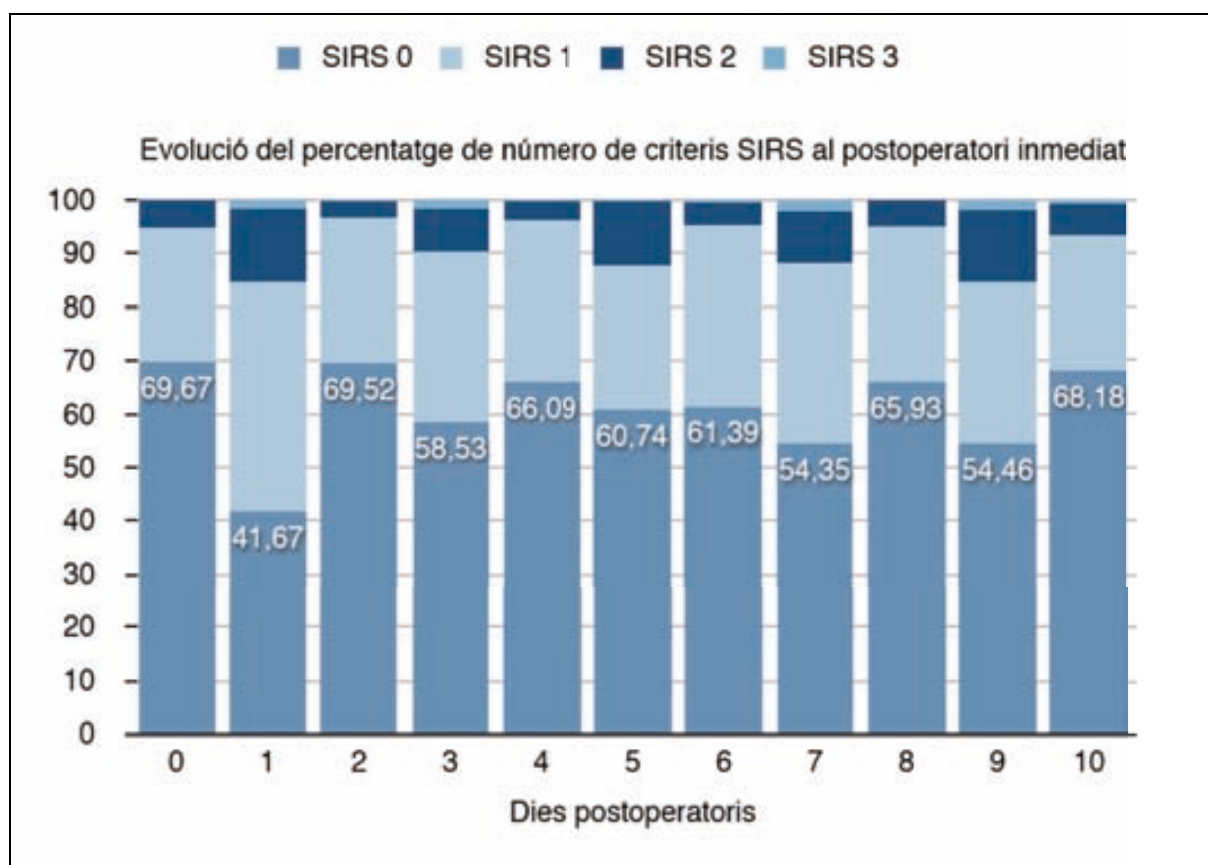
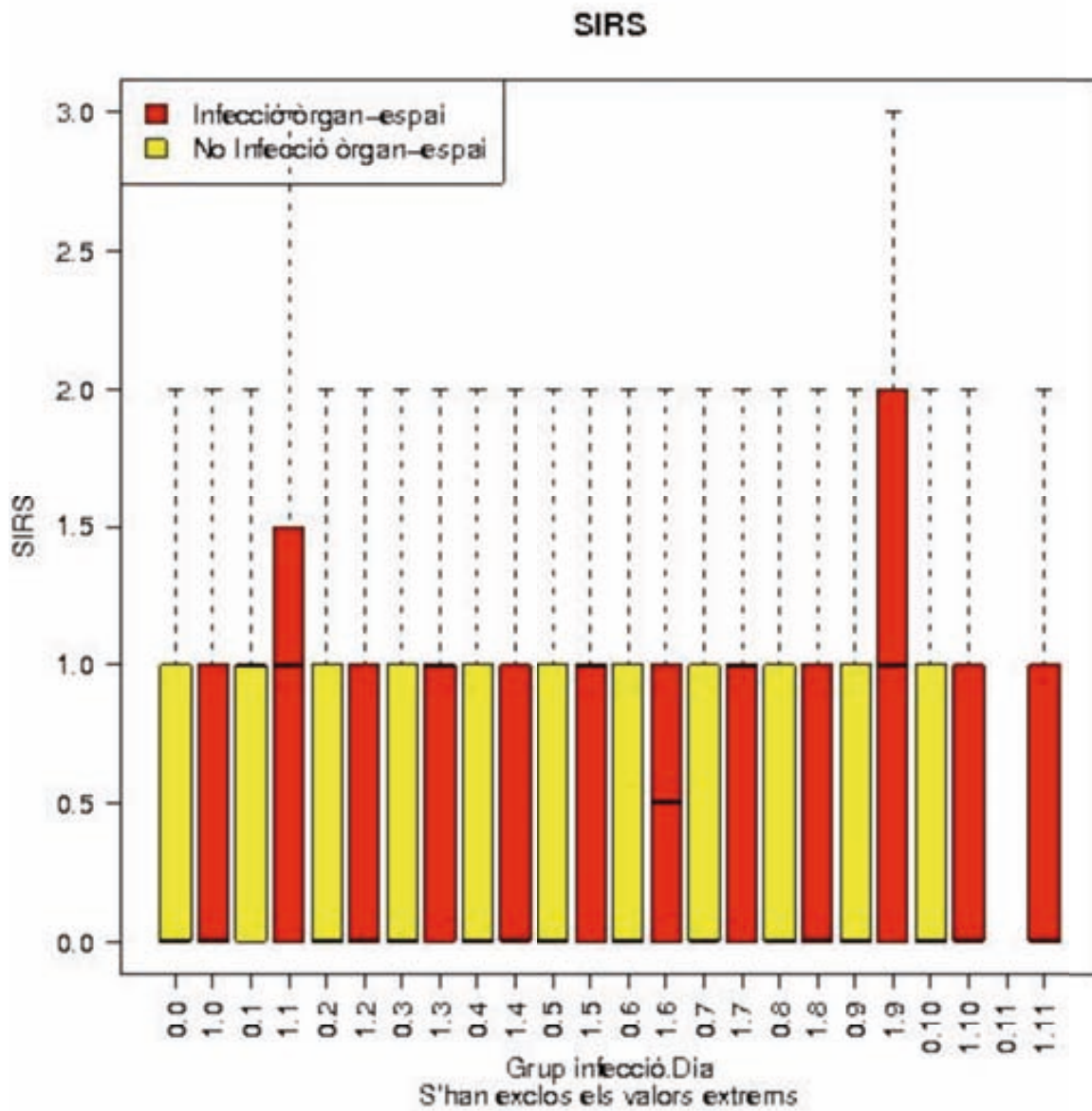


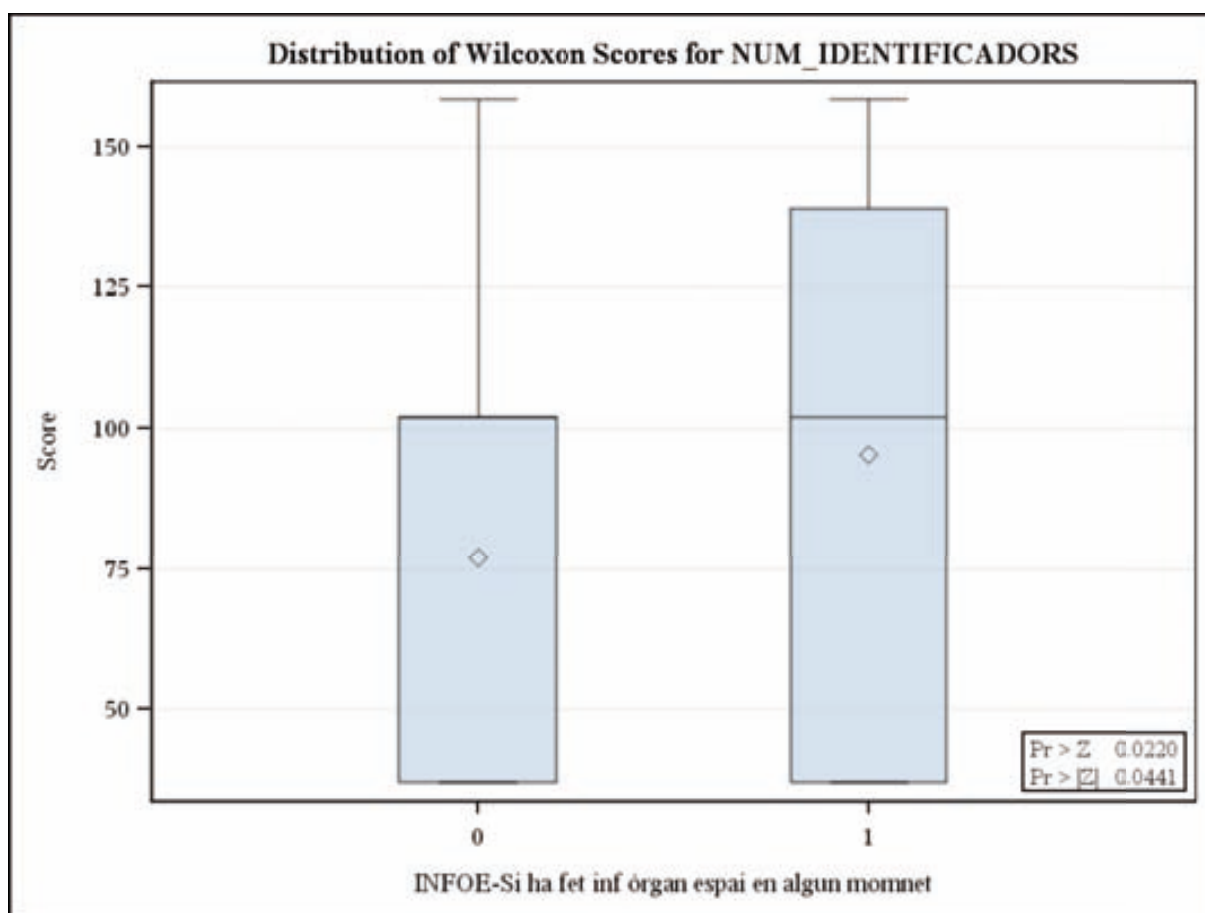
Figura 51: Diagrama box-plot del número de criteris SIRS al llarg dels 10 primers dies postoperatoris entre el grup ILQ-OE0 (groc) i ILQ-OE1 (vermell) (dia postoperatori després del punt).



I.2.m.6 Identificadors clínics de mala evolució clínica (IMEC)

Els IMEC mostren de mitjana un criteri més al grup de complicació sèptica intraabdominal respecte del grup no complicat. Aquesta circumstància no s'ha observat per als criteris SIRS en termes de mitjana i mediana.

Figura 52: Diagrama de box-plot que il·lustra la diferència de la distribució del nombre de paràmetres IMEC entre el grup ILQ-OE0 i ILQ-OE1.



Taula 84: Diferències de les medianes i mitjanes de la distribució del nombre de paràmetres IMEC entre el grup ILQ-OE0 i ILQ-OE1.

Nº criteris IMEC	Mitjana	SE	Mediana	Maxim	Mínim
ILQ-OE 0	0.86	0.02	1.00	6.00	0.00
ILQ-OE 1	1.38	0.06	1.00	7.00	0.00

Respecte de la distribució dels signes d'alarma, la febre mostra un patró d'aparició de tres pics, sobretot al dia 1 (6,69%) i dia 2 (4,07%), però també al dia 4 (3,78%), dia 6 (4,94%), i dia 10 (3,78%).

L'alteració de consciència mostra una distribució homogènia, destacant el dia 3 amb un 4,07%.

El dia en què s'ha registrat més dispnea ha estat el dia 5 (3,78%).

El dolor abdominal mostra una distribució decreixent des del primer dia PO, amb una predominància als 3 primers dies (dia 1, 7,27 %, dia 2, 9,30%, dia 3, 10,17%), coincidint amb el calendari de retirada de l'analgèsia epidural, però mostrant-se més habitualment fins al 6è dia PO (dia 4, 5,81%, dia 5, 6,69%, dia 6, 5,81%, dia 7, 4,94%).

L'ili paralític postoperatori, o ili perllongat, mostra una prevalença creixent fins al 5è dia (18,90%), moment en el que comença a decreixer.

La diarrea és més prevalent entre el 5è i 7è dia (dia 5, 4,65%, dia 6, 5,23%, dia 7, 4,36%, dia 8, 3,49%).

La oligúria mostra una tendència d'aparició clarament decreixent, del primer dia PO (35,76%) fins al 10è (2,33%).

Les alteracions hemodinàmiques són molt prevalents durant els 6 primers dies PO amb un pic al tercer dia (39,53%), per decreixer més endavant (14,83% al dia 10).

El dia en què es demanen més analítiques urgents és el 6è dia (9,30%), i també el primer dia PO (4,94%), encara que s'observa una predominància entre el dia 3 (5,23%), i el dia 9 (6,10%).

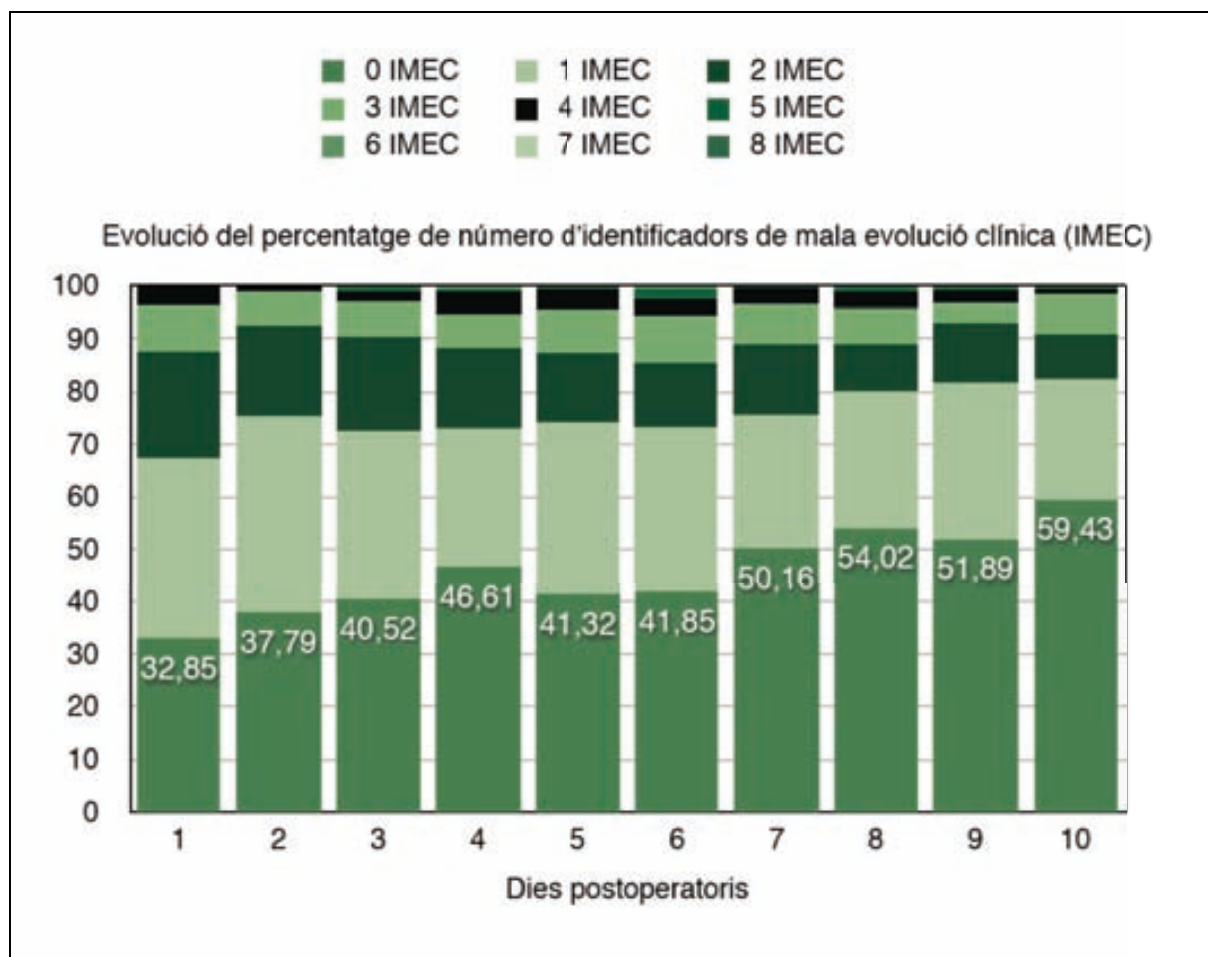
El dia en què s'observen més les alteracions relacionades amb els drenatges són entre el dia 5 (9,59%) i el 8 (8,72%), amb un pic al 6è dia (11,63%).

Si fem una anàlisi en conjunt observant els criteris identificadors de mala evolució clínica (IMEC) es pot veure una disminució progressiva al llarg del postoperatori immediat de la presència d'aquests criteris, i un augment contraposat del percentatge de pacients que no presenten cap criteri, que dobla

des del 32,85% del primer dia fins a un 59,43% al desè. Cal destacar que al voltant del 6è dia és on es concentra la presència del major número d'identificadors, fins a 8.

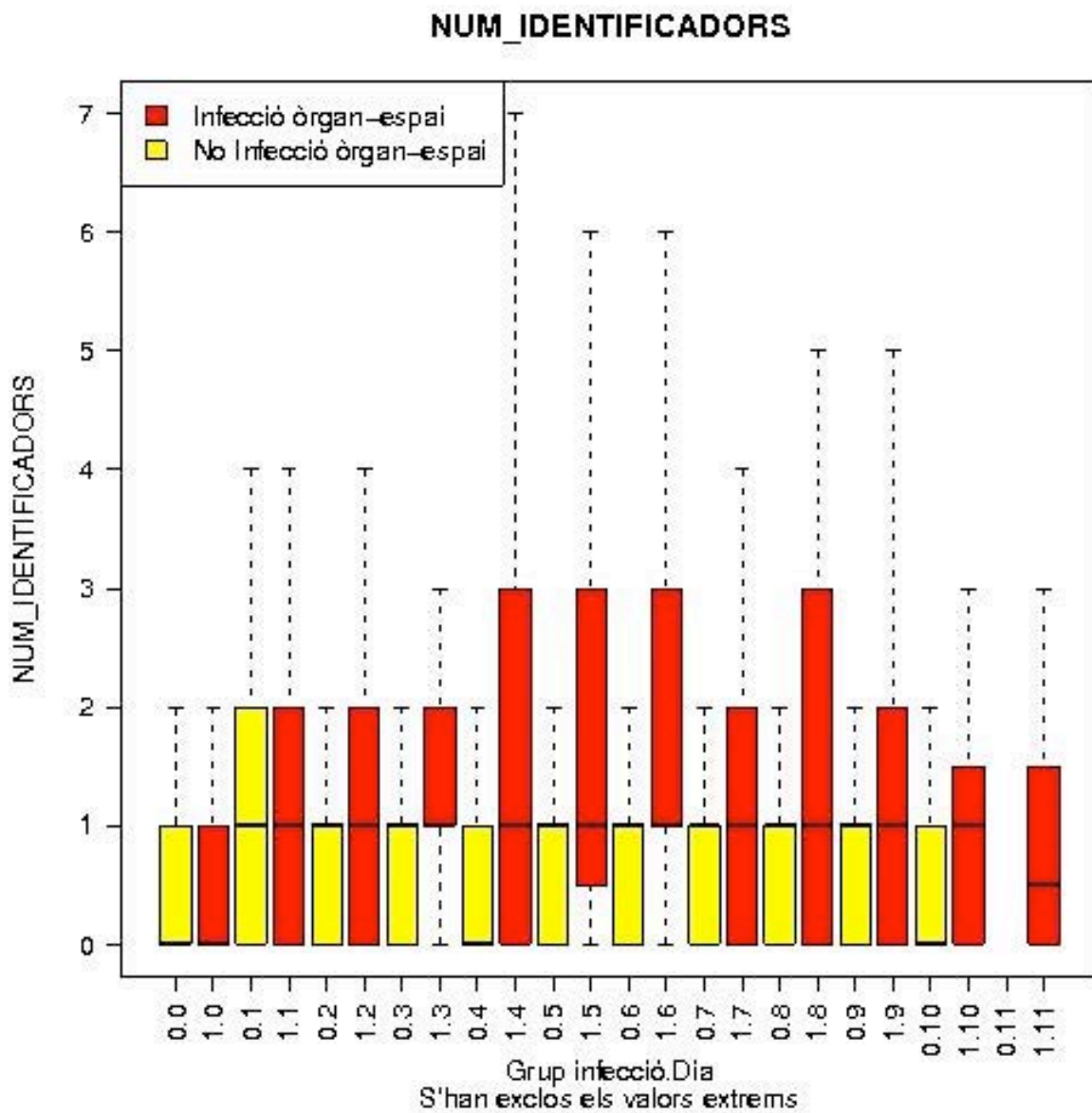
Vegeu l'annex per a una valoració comparativa de les evolucions dels paràmetres clínics de mala evolució clínica.

Figura 53: Evolució del percentatge dels IMEC al llarg dels 10 dies postoperatoris. Podem observar un augment progressiu del percentatge de pacients amb 0 criteris de mala evolució clínica, des del preoperatori immediat, i durant els 10 primers dies postoperatoris.



La gràfica que ofereixen les medianes entre grups per a cada dia mostra una variabilitat més ample que en el cas dels criteris SIRS.

Figura 54: Diagrama box-plot de les medians del nombre d'identificadors o IMEC entre els grups ILQ-OE0 (groc) i ILQ-OE1 (vermell) al llarg dels 10 dies postoperatoris (dia postoperatori després del punt).



I.2.n Anàlisi descriptiva dels biomarcadors

I.2.n.1 Generalitats

Ha calgut excloure 41 casos per manca crítica de valors de biomarcadors, entre els quals no hi ha cap cas de DS. Es considera per tant que l'exclusió d'aquests casos no comporta un biaix de selecció significatiu respecte de la mostra inicial de cara a l'anàlisi dels biomarcadors. L'anàlisi univariant de la presència de BM vàlids per a l'anàlisi respecte de la presència de ILQ-OE no oferia diferències significatives (χ^2 ; $p=0,0662$).

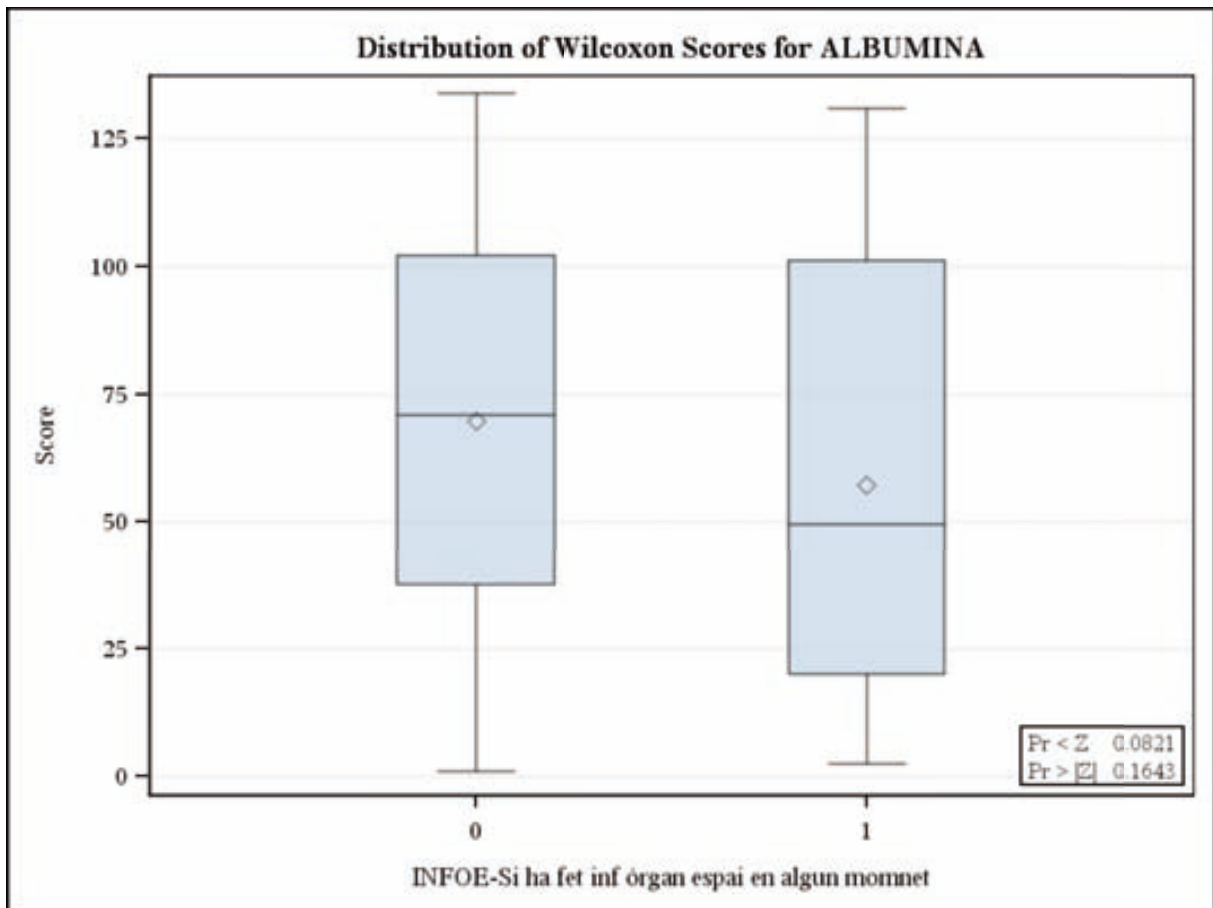
Taula 85: Descripció dels valors mitjana preoperatoris de biomarcadors de la mostra recollida:

Variable biomarcador	Mitjana	Error estàndard	Valor mínim	Valor màxim
Albúmina preoperatòria (g/dl)	3,706	0,029	2,30	6,80
Hemoglobina preoperatòria (g/dl)	11,68	0,108	6,70	17,40
PCR	11,99	1,663	0,32	176,86
PCT	0,168	0,099	0,010	16,28

I.2.n.2 Albúmina

L'albúmina descendeix a partir del primer dia PO, per evolucionar paral·lelament, si bé pot estar més deprimida en el grup ILQ-OE (diferències no significatives).

Figura 55: Diagrama de box-plot que mostra les diferències entre els valors d'albumina entre els grups ILQ-OE0 i ILQ-OE1.



Podem observar una evolució dels valors de les medianes dels nivells d'albumina al grup de complicació sèptica intraabdominal per sota dels del grup no complicat.

Taula 86: Nivells d'albumina plasmàtica segons el diagnòstic d'infecció d'òrgan-espai o no. Diferències no significatives.

Albumina (mg/dl)	Mitjana	SE	Mediana	Maxim	Mínim
ILQ-OE 0	3.18	0.01	3.10	6.80	1.13
ILQ-OE 1	3.05	0.02	3.00	4.60	1.50

L'evolució d'aquests valors al postoperatori mostra una desnutrició més accentuada a partir del 5è dia PO.

Figura 56: Figura 29: Box-plot comparatiu dels valors d'albumina entre el grup ILQ-OE0 i ILQ-OE1 al dia 3. Diferències estadísticament significatives (χ^2 ; $p=0,0205$).

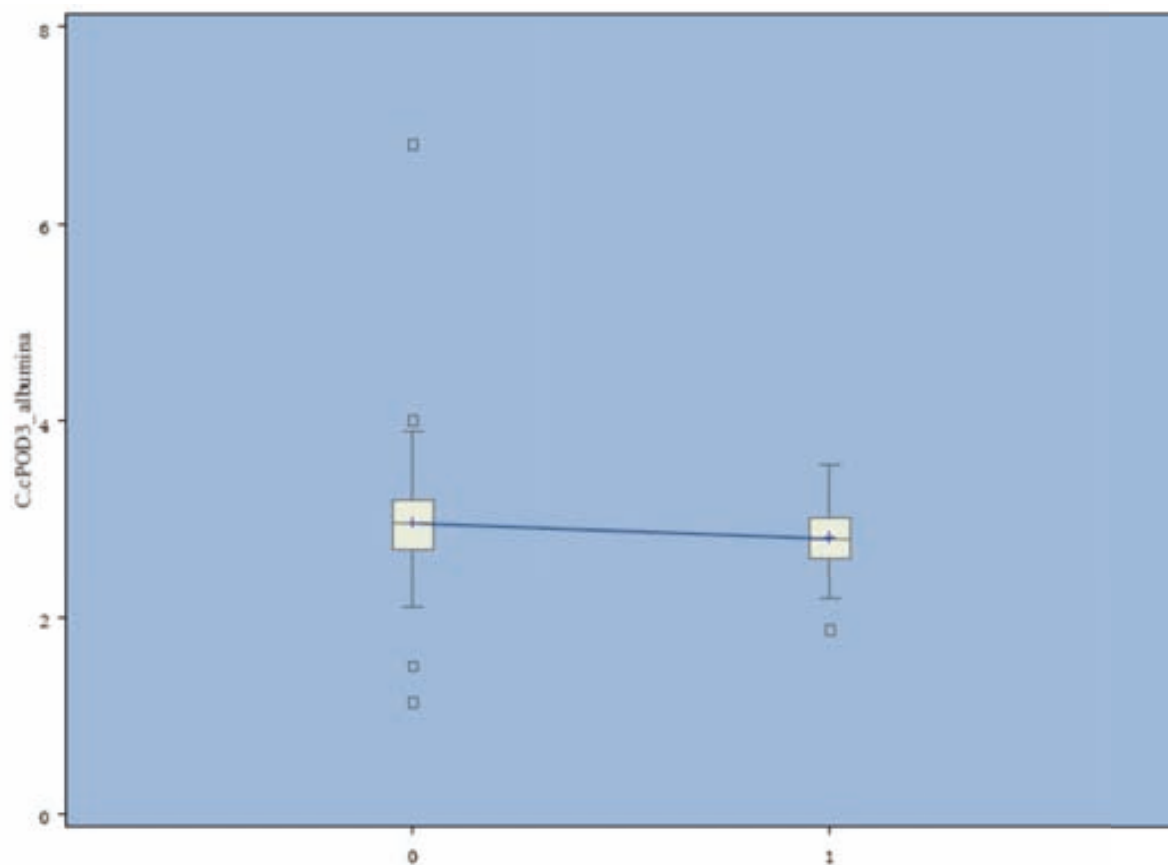


Figura 57: Comparativa de les medianes dels valors d'albumina. Comparatiu entre el grup ILQ-OE0 (groc) i ILQ-OE1 (vermell). Diferències estadísticament significatives al dia 3 ($Xi2$; $p=0,0205$), dia 5 ($Xi2$; $p=0,0005$), dia 7 ($Xi2$; $p<0,0001$), i dia 9 ($Xi2$; $p=0,0002$).

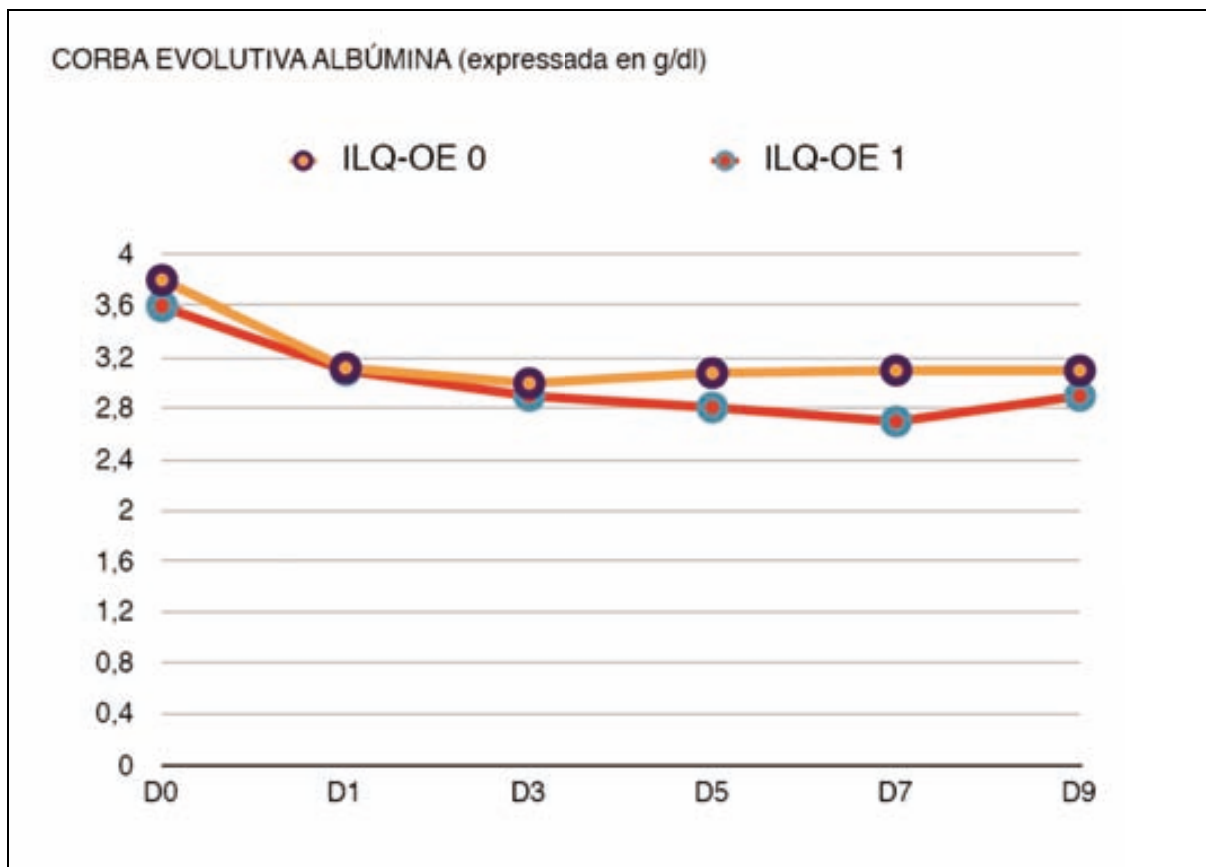


Figura 58: Gràfica comparativa de les medianes dels valors d'albumina. Comparatiu entre el grup ILQ-OE0 (discontínua) i ILQ-OE1 (vermell). Diferències estadísticament significatives al dia 3 (Xi2; $p=0,0205$), dia 5 (Xi2; $p=0,0005$), dia 7 (Xi2; $p<0,0001$), i dia 9 (Xi2; $p=0,0002$).

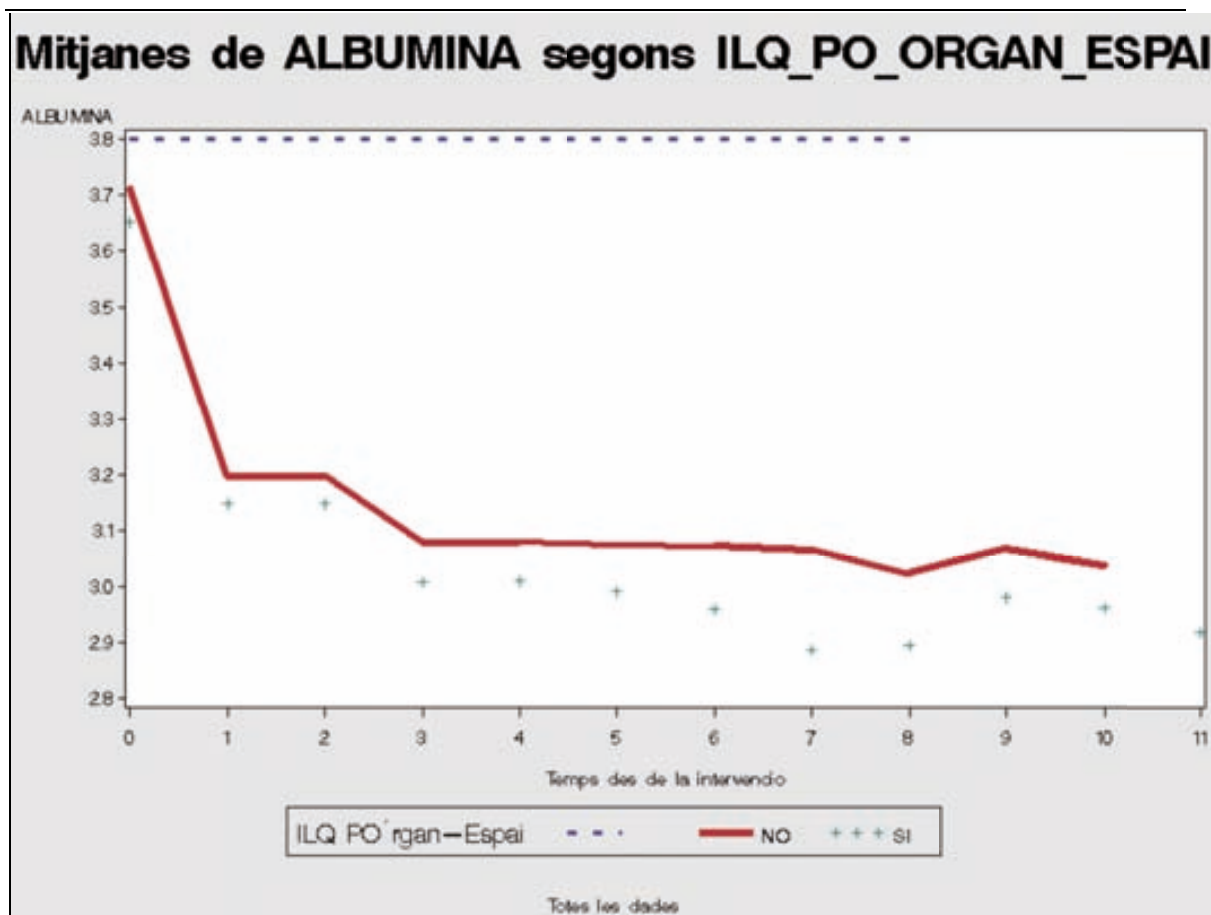
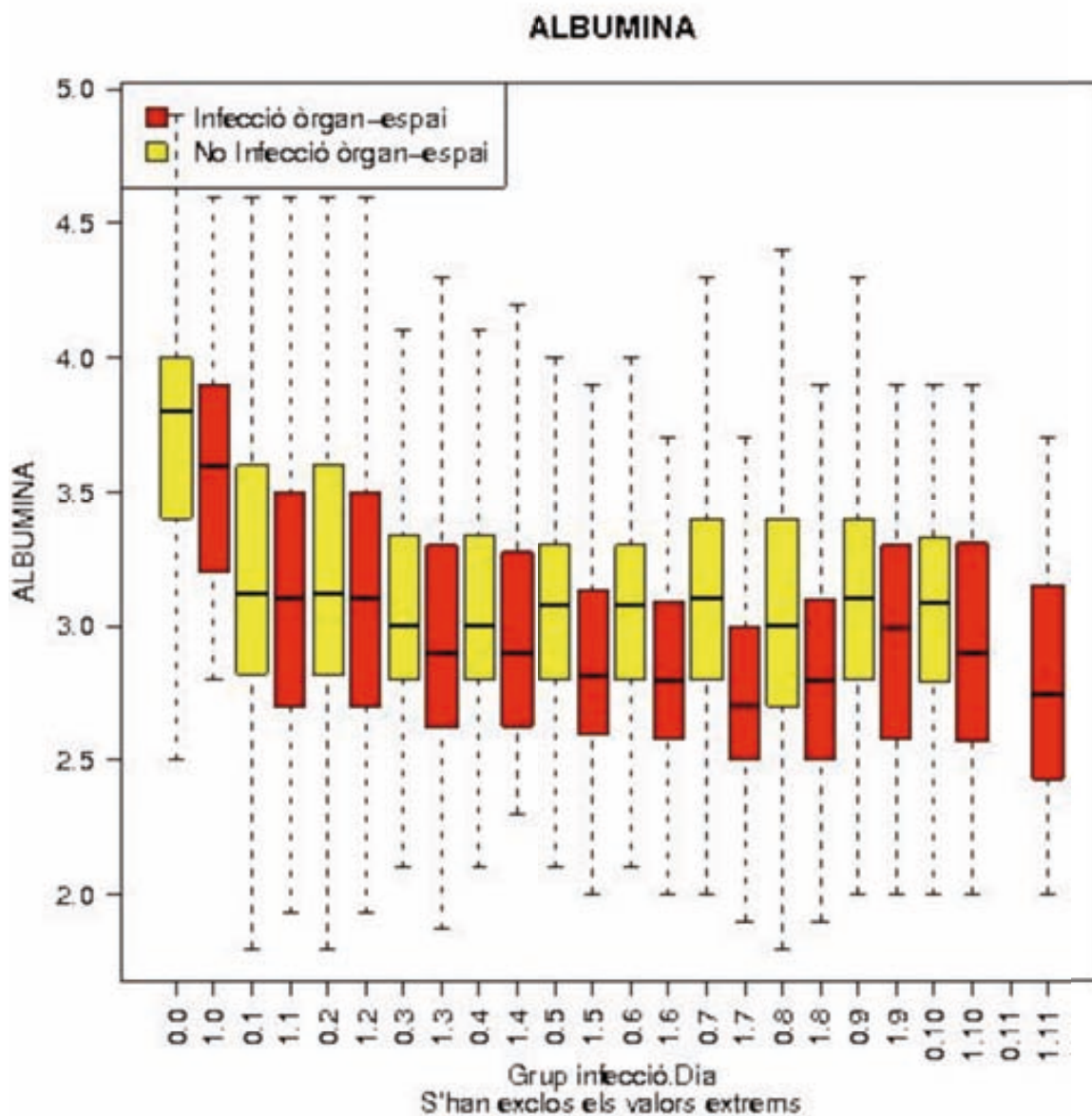


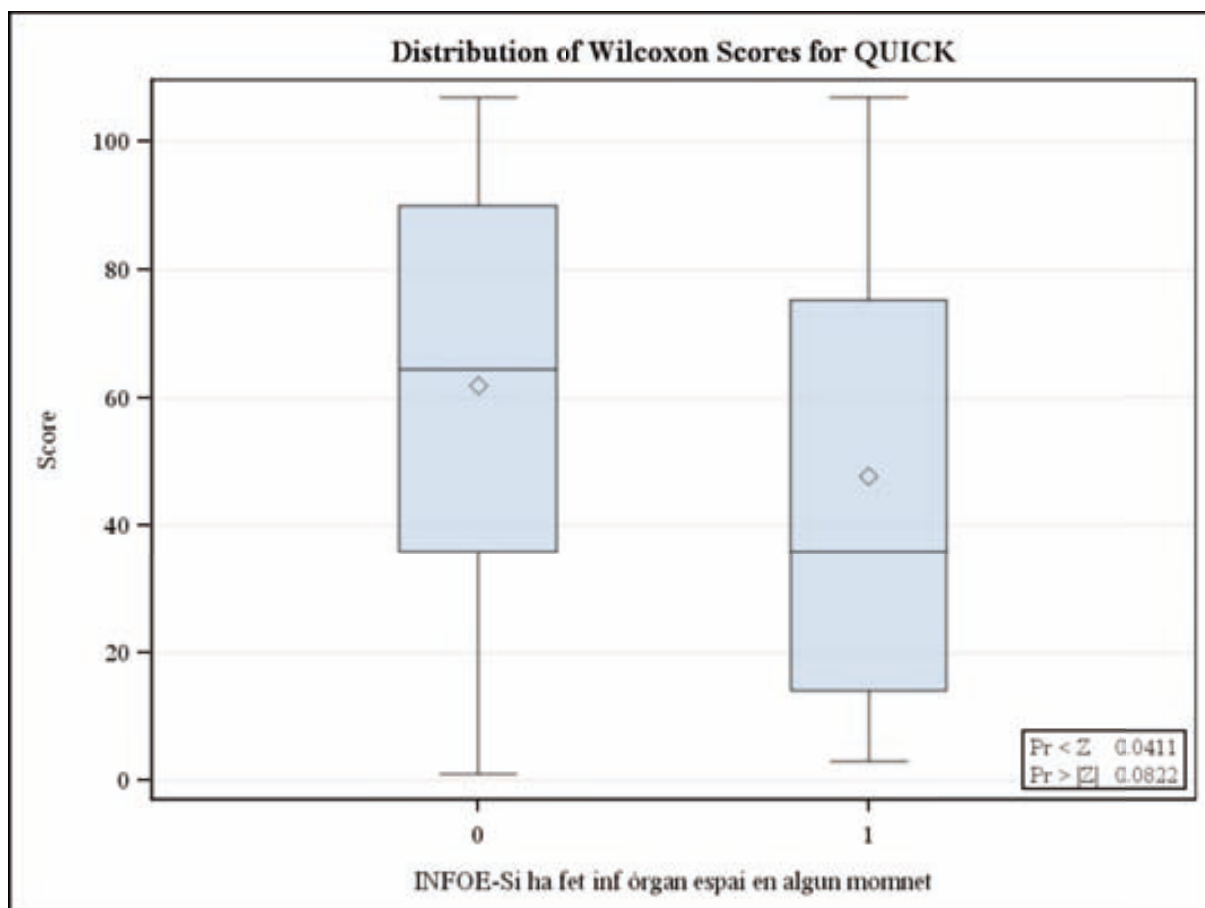
Figura 59: Box-plot de les mediances dels valors d'albumina. Comparatiu entre el grup DS0 (groc) i DS1 (vermell). Diferències estadísticament significatives al dia 3 (Xi2; $p=0,0205$), dia 5 (Xi2; $p=0,0005$), dia 7 (Xi2; $p<0,0001$), i dia 9 (Xi2; $p=0,0002$) (dia postoperatori després del punt).



I.2.n.3 Temps de protrombina

Els temps de protrombina de Quick (TP) mostra valors inferiors al grup de complicació sèptica intraabdominal respecte del grup no complicat amb tendència a la significació (χ^2 ; $p=0,0822$).

Figura 60: Diagrama de box-plot que mostra la diferència del temps de protrombina de Quick (TP) del grup de complicació sèptica intraabdominal respecte del grup no complicat.



Taula 87: Diferències de les mitjanes i medians del temps de protrombina de Quick (TP) del grup de complicació sèptica intraabdominal respecte del grup no complicat.

TP (%)	Mitjana	SE	Mediana	Maxim	Mínim
ILQ-OE 0	85.00	0.29	87.00	100.00	16.00
ILQ-OE 1	79.08	0.68	80.00	100.00	35.00

El TP pateix un descens acusat entre el primer i el tercer dia, per recuperar-se a nivell del 5è dia. El grup ILQ-OE1 no mostra aquesta recuperació. Diferències estadísticament significatives al dia 3 (Xi2; $p=0,0022$), dia 5 (Xi2; $p=0,0004$), dia 7 (Xi2; $p<0,0001$), i dia 9 (Xi2; $p<0,0001$).

Figura 61: Comparativa box-plot de les mediances dels valors de TP. Comparatiu entre el grup ILQ-OE0 i ILQ-OE1 al dia 3 PO (Xi2; $p=0,0022$).

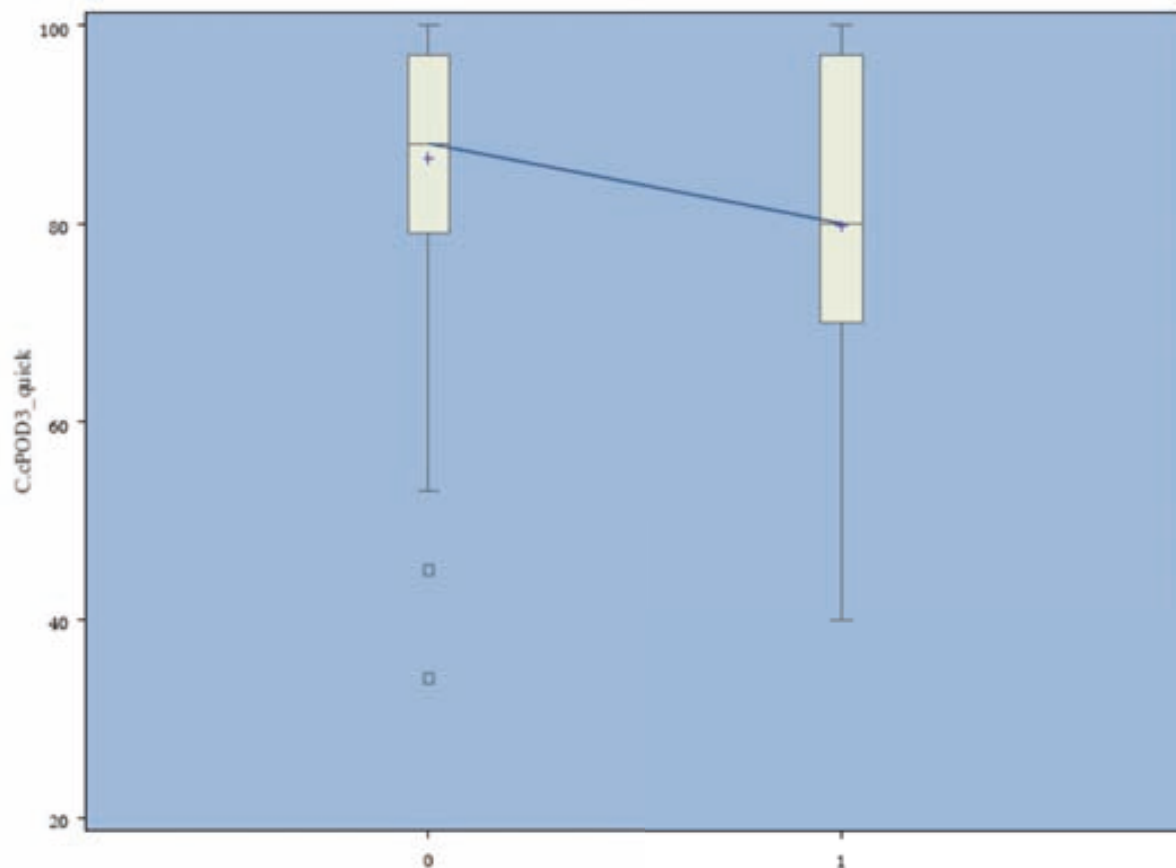


Figura 62: Comparativa de les mediances dels valors de TP. Comparatiu entre el grup ILQ-OE0 (groc) i ILQ-OE1 (vermell).

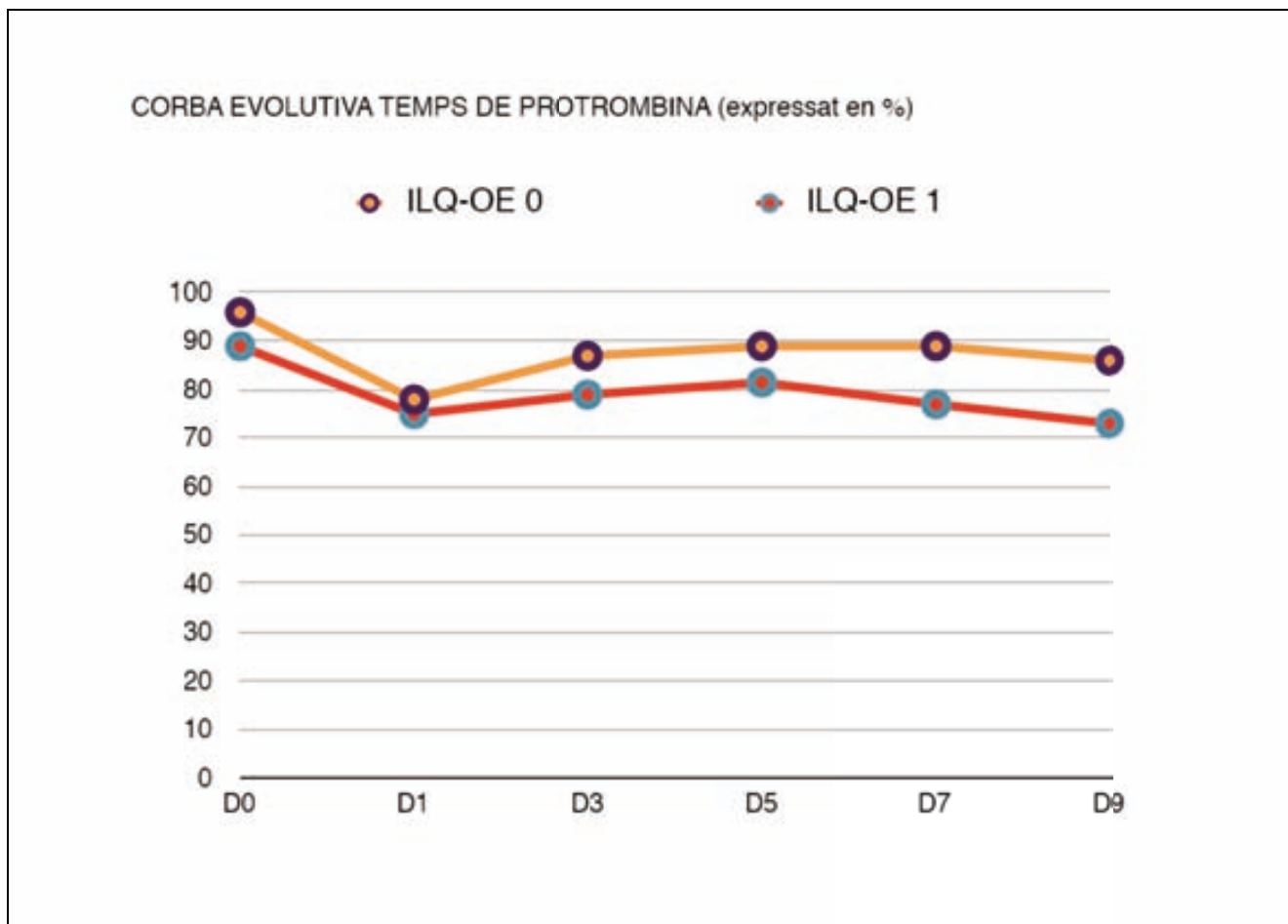
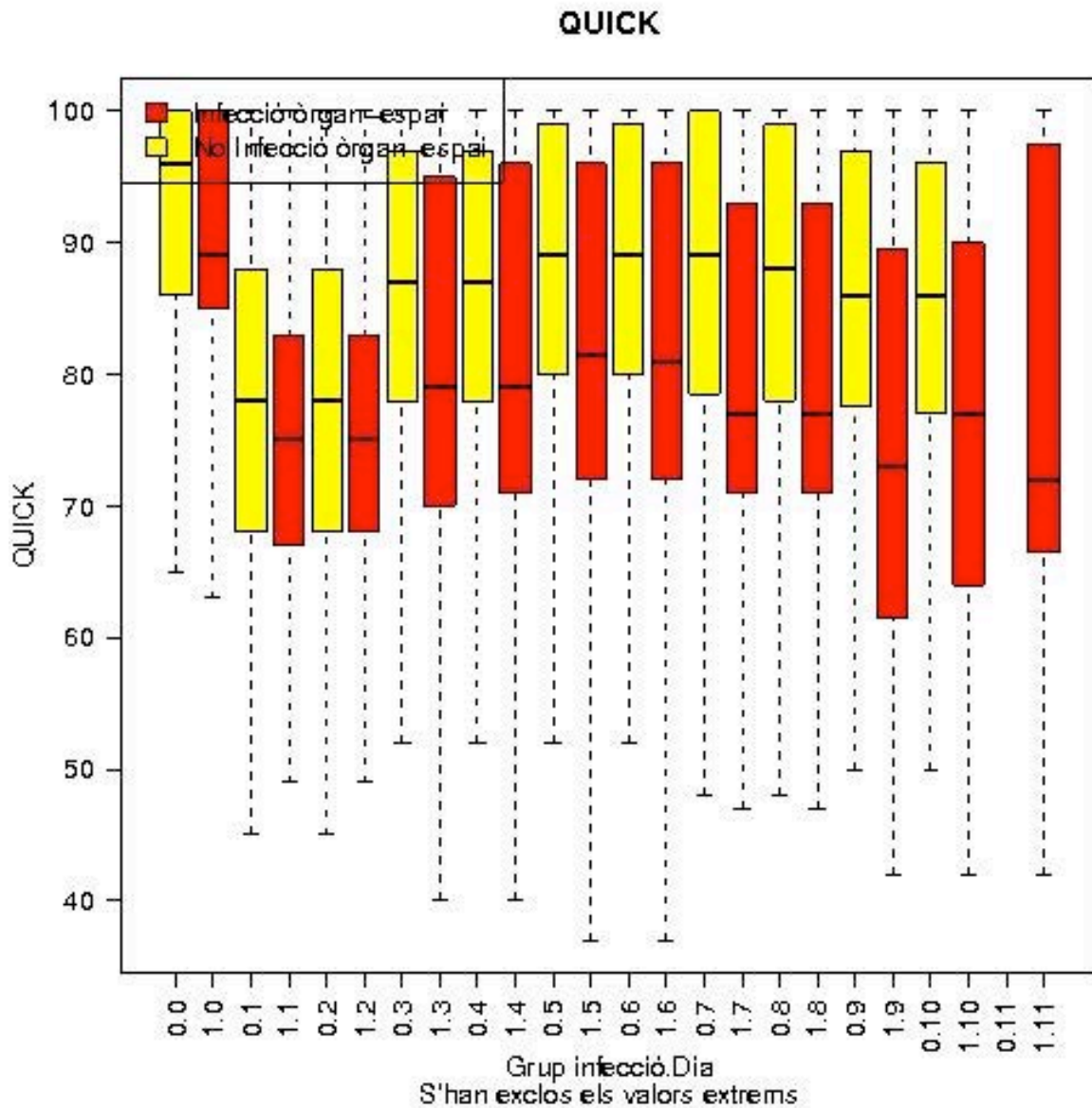


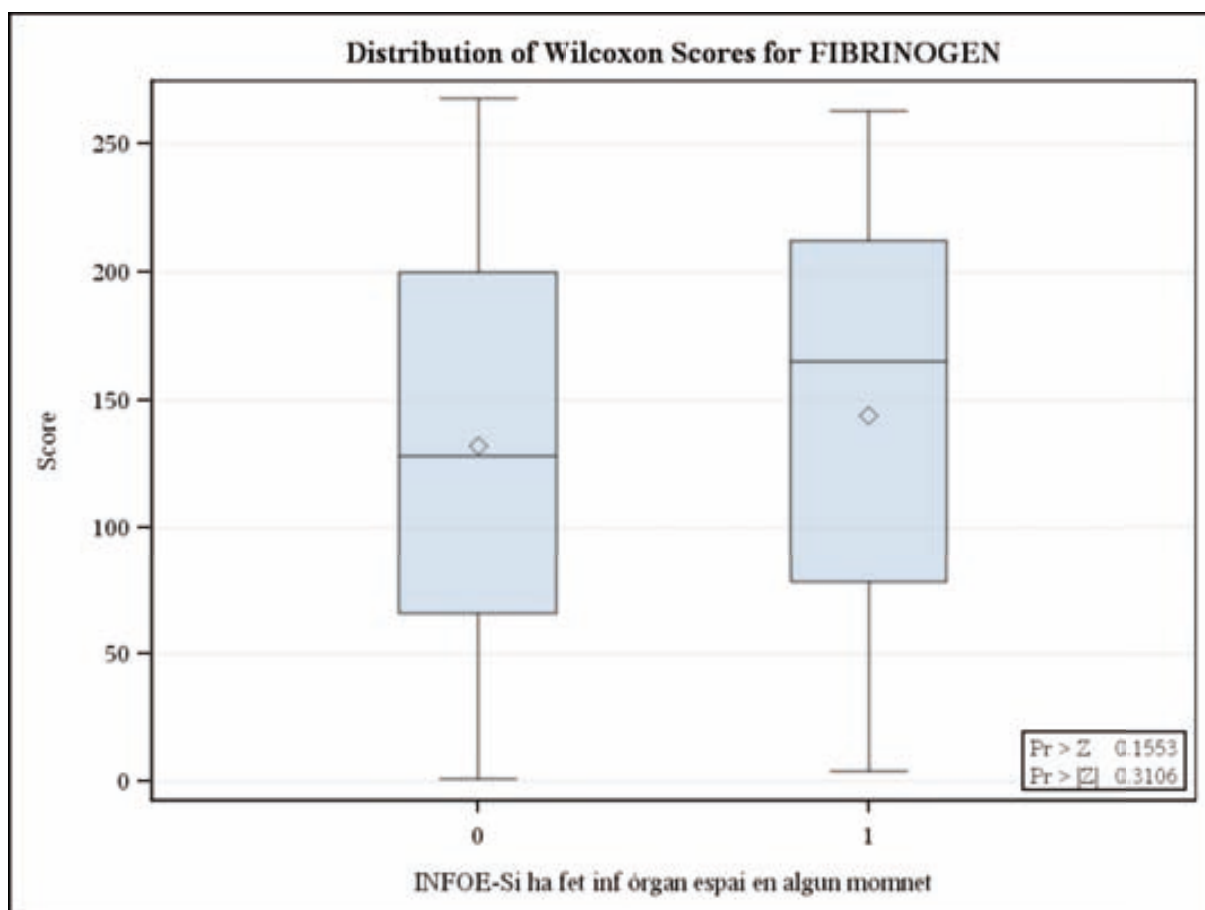
Figura 63: Diagrama de box-plot de les distribucions de les medians dels valors de TP. Comparatiu entre el grup ILQ-OE0 (groc) i ILQ-OE1 (vermell) (dia postoperatori després del punt).



I.2.n.4 Fibrinogen

El fibrinogen expressa valors de mitjana i mediana superiors al grup de complicació sèptica intraabdominal respecte del grup no complicat. No obstant, on es destaca més la diferència és a la comparació del valor mínim entre grups (diferències no significatives, $\chi^2 p=0,3106$).

Figura 64: Diagrama de box-plot que mostra les diferències de les distribucions dels valors de fibrinogen entre els grups ILQ-OE0 i ILQ-OE1.



Taula 88: Diferències de les distribucions de les medianes i mitjanes dels valors de fibrinogen entre els grups ILQ-OE0 i ILQ-OE1.

Fibrinogen (mg/dl)	Mitjana	SE	Mediana	Maxim	Mínim
ILQ-OE 0	650.14	4.32	633.00	1627.00	75.00
ILQ-OE 1	678.48	10.54	653.00	1341.00	152.00

El fibrinogen arriba al màxim sobre el 3er dia, i es manté alt durant tot el postoperatori immediat. Els valors del grup ILQ-OE no es distancien molt dels normals.

Figura 65: Diagrama de box-plot comparativa de les medianes dels valors de Fibrinogen entre el grup ILQ-OE0 i ILQ-OE1. Diferències estadísticament significatives al dia 5 (χ^2 ; $p=0,0167$).

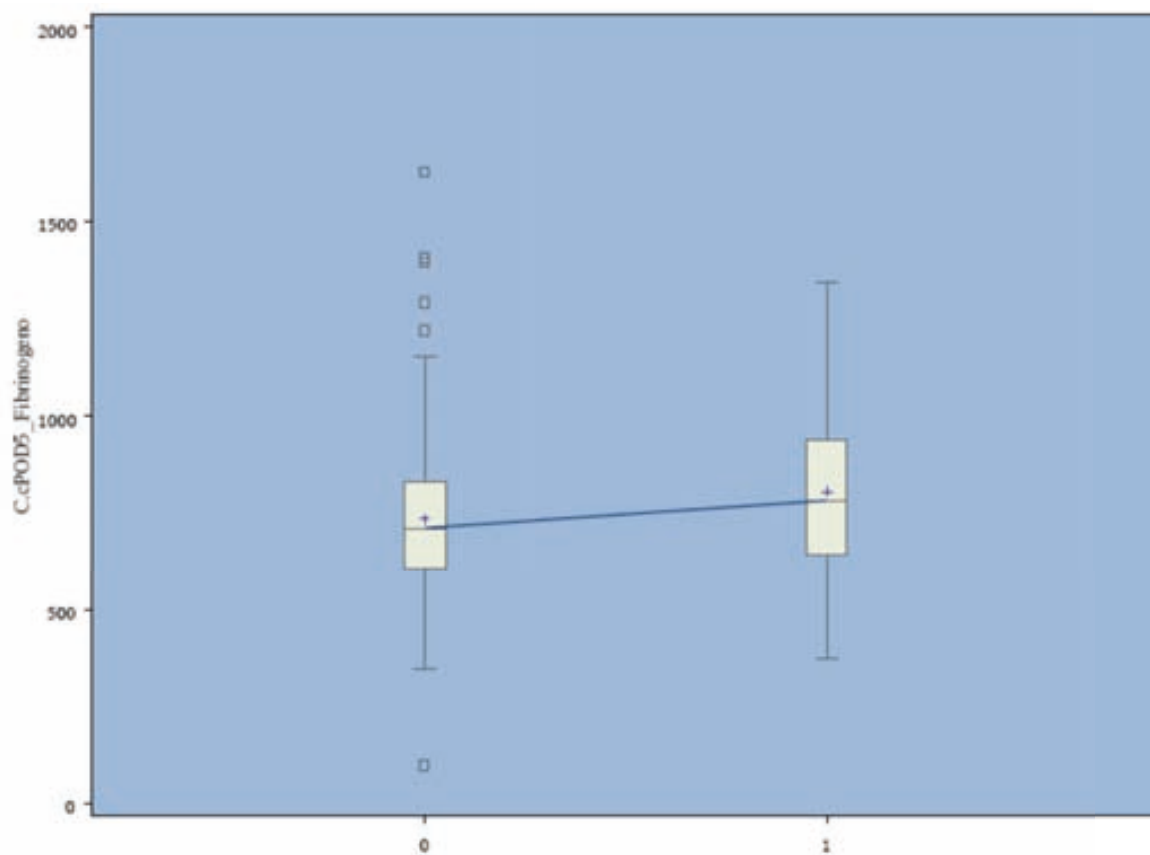


Figura 66: Comparativa de les medians dels valors de Fibrinogen. Comparatiu entre el grup ILQ-OE0 (groc) i ILQ-OE1 (vermell). Diferències estadísticament significatives al dia 5 (Xi2; p=0,0167), i dia 9 (Xi2; p=0,0011).

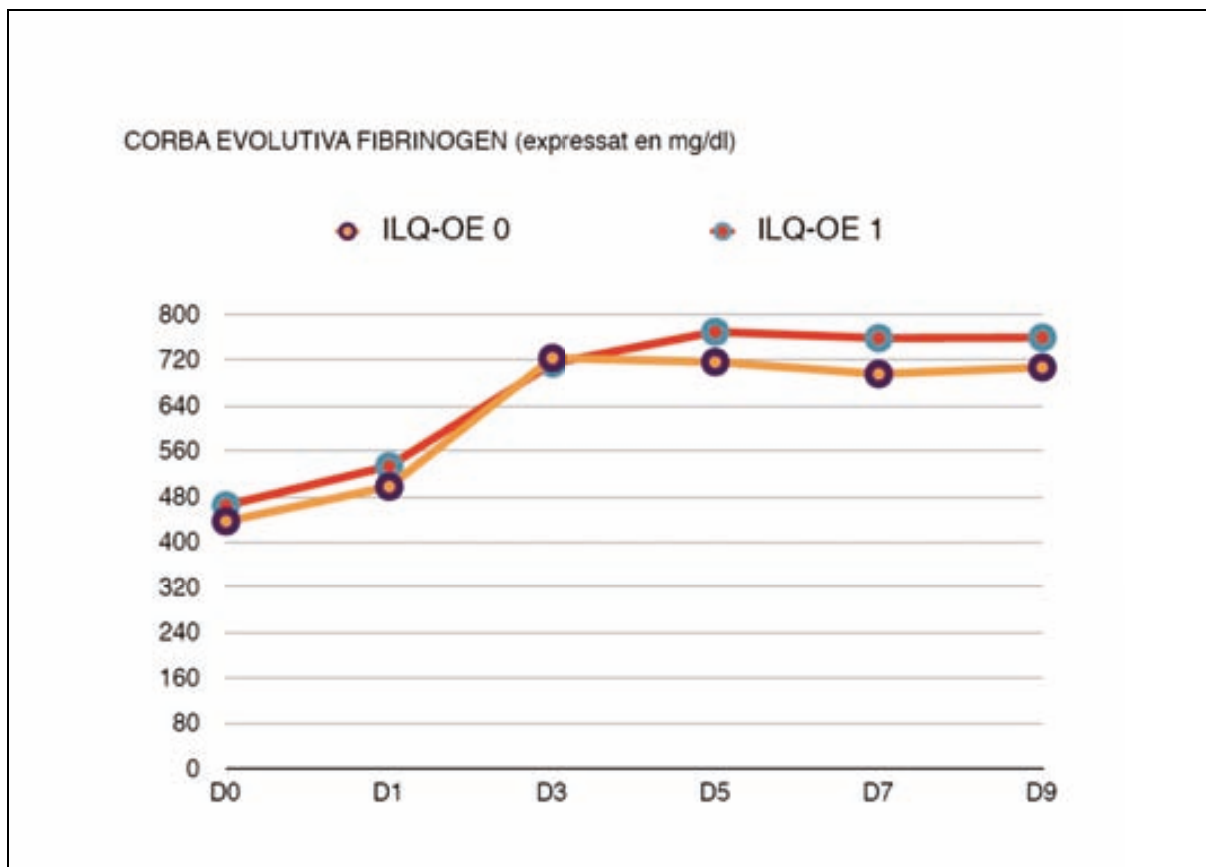
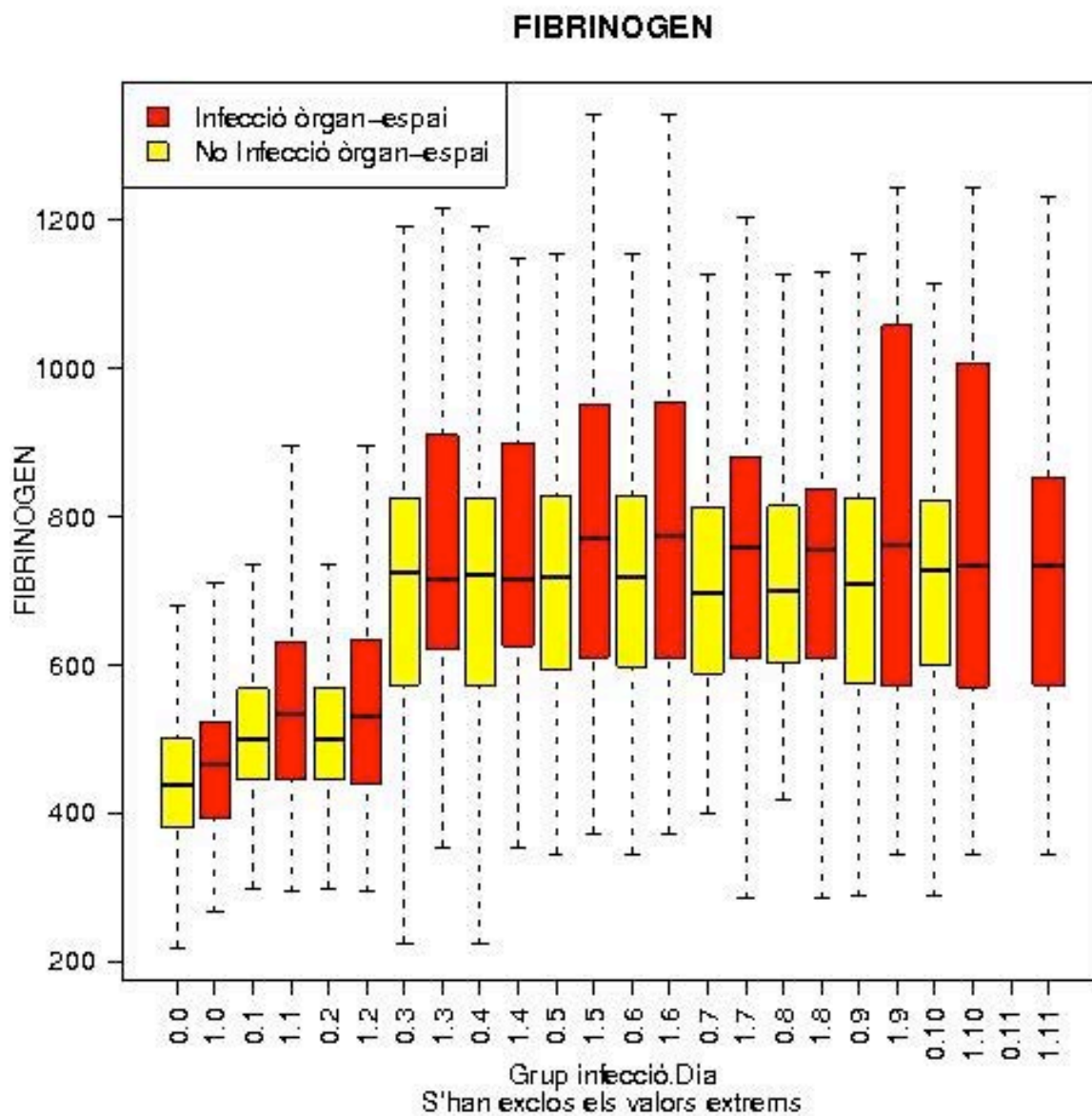


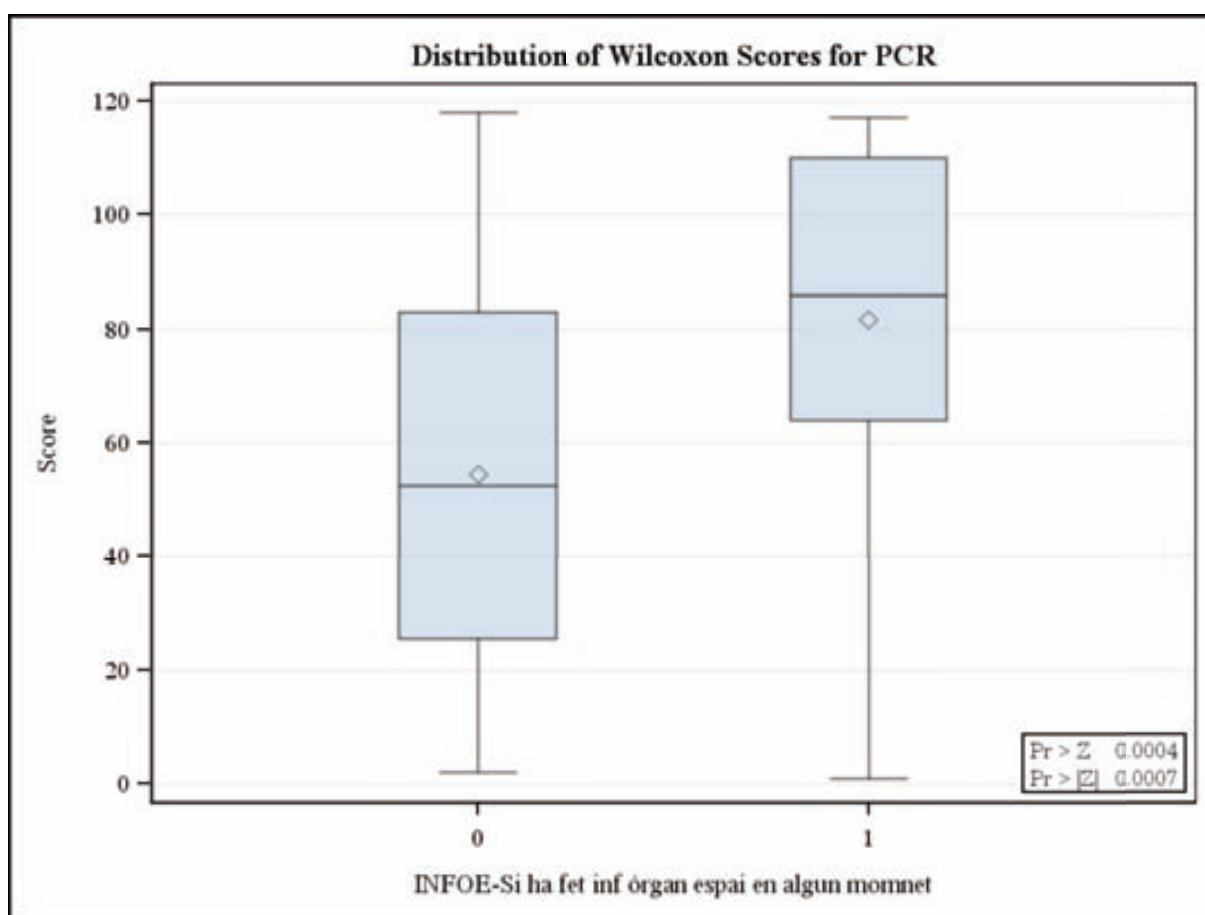
Figura 67: Diagrama de box-plot de les medians dels valors de Fibrinogen. Comparatiu entre el grup ILQ-OE0 (groc) i ILQ-OE1 (vermell). Diferències estadísticament significatives al dia 5 (Xi2; $p=0,0167$), i dia 9 (Xi2; $p=0,0011$) (dia postoperatori després del punt).



I.2.n.5 Proteïna C reactiva (PCR)

La PCR mostra valors augmentats al grup de complicació sèptica intraabdominal, tant en termes de mitjana, com de mediana, amb unes diferències que arriben als 50 punts (diferència de medianes de 40 punts). Diferències molt significatives (χ^2 ; $p=0,0007$).

Figura 68: Diagrama de box-plot que mostra les diferències de les distribucions dels valors de proteïna C reactiva entre els grups ILQ-OE0 i ILQ-OE1.



Taula 89: Diferències de la mitjana i mediana de les distribucions dels valors de proteïna C reactiva entre els grups ILQ-OE0 i ILQ-OE1.

PCR (mg/dl)	Mitjana	SE	Mediana	Maxim	Mínim
ILQ-OE 0	77.01	1.43	67.05	617.87	0.32
ILQ-OE 1	129.20	4.59	108.00	453.13	0.13

Analitzant-ne la gràfica evolutiva, la PCR mostra un pic al 3er dia, per després patir un descens suau, que, en el cas del grup ILQ-OE1 segueix augmentant. Aquest comportament és també similar al reportat en altres estudis. Diferències estadísticament significatives al dia 3er (Xi_2 ; $p < 0,0001$), 5è (Xi_2 ; $p < 0,0001$), 7è (Xi_2 ; $p < 0,0001$), i dia 9è (Xi_2 ; $p < 0,0001$).

Figura 69: Diagrama box-plot de les medianes dels valors de la PCR al dia 3 entre els grup ILQ-OE0 (90mg/dl) i ILQ-OE1 (160mg/dl), diferència estadísticament significativa (Xi_2 ; $p < 0,0001$).

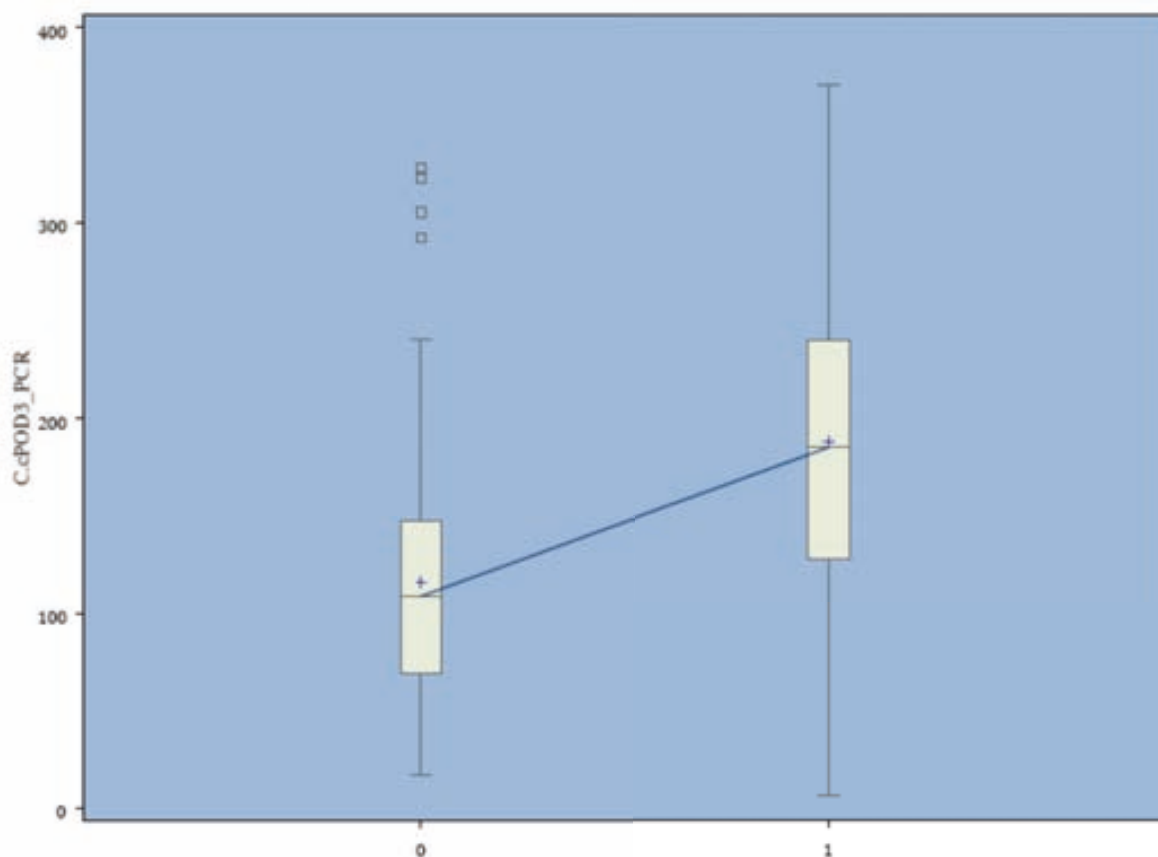


Figura 70: Comparativa de les medianes dels valors de PCR. Comparatiu entre el grup ILQ-OE0 (groc) i ILQ-OE1 (vermell).

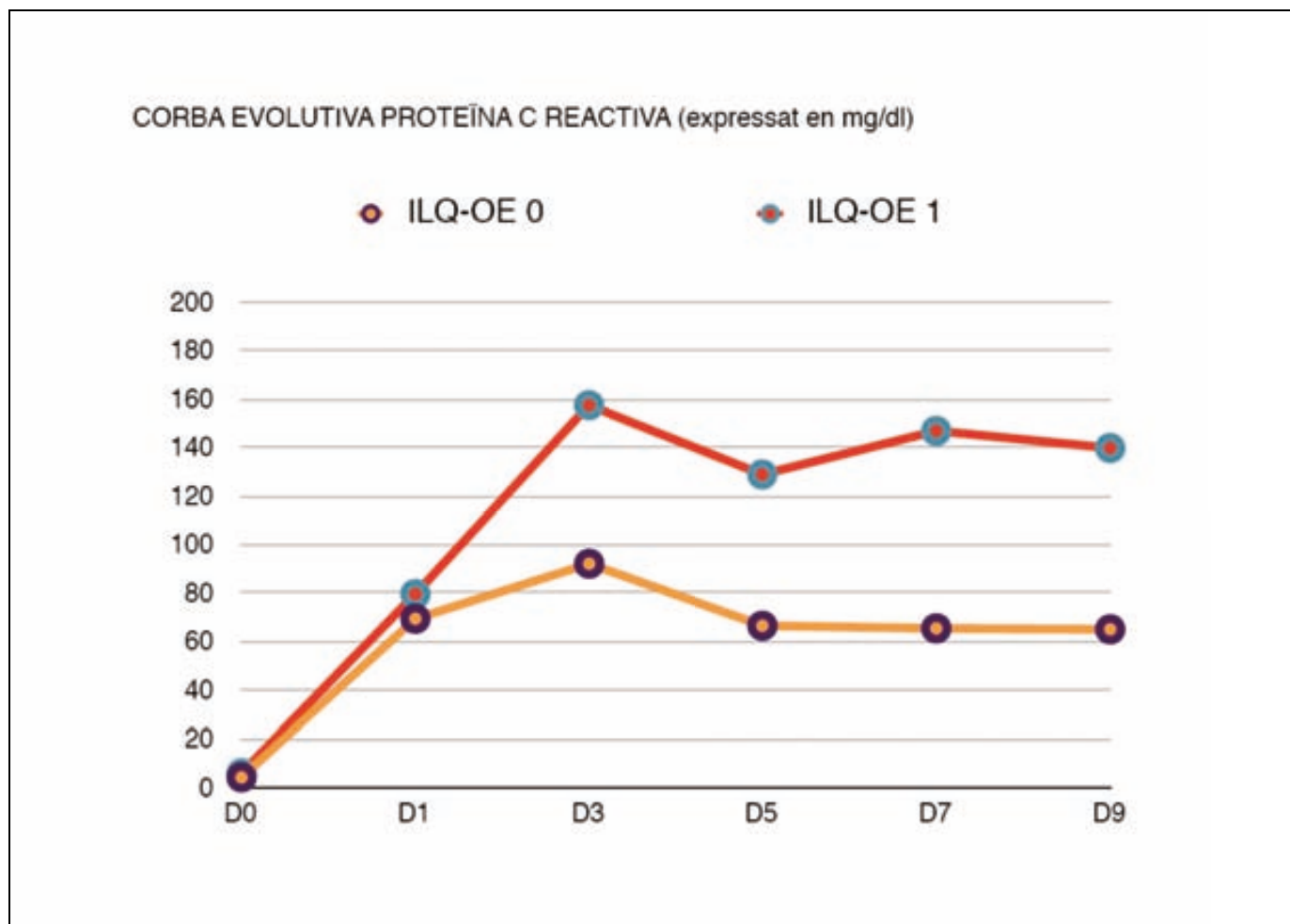
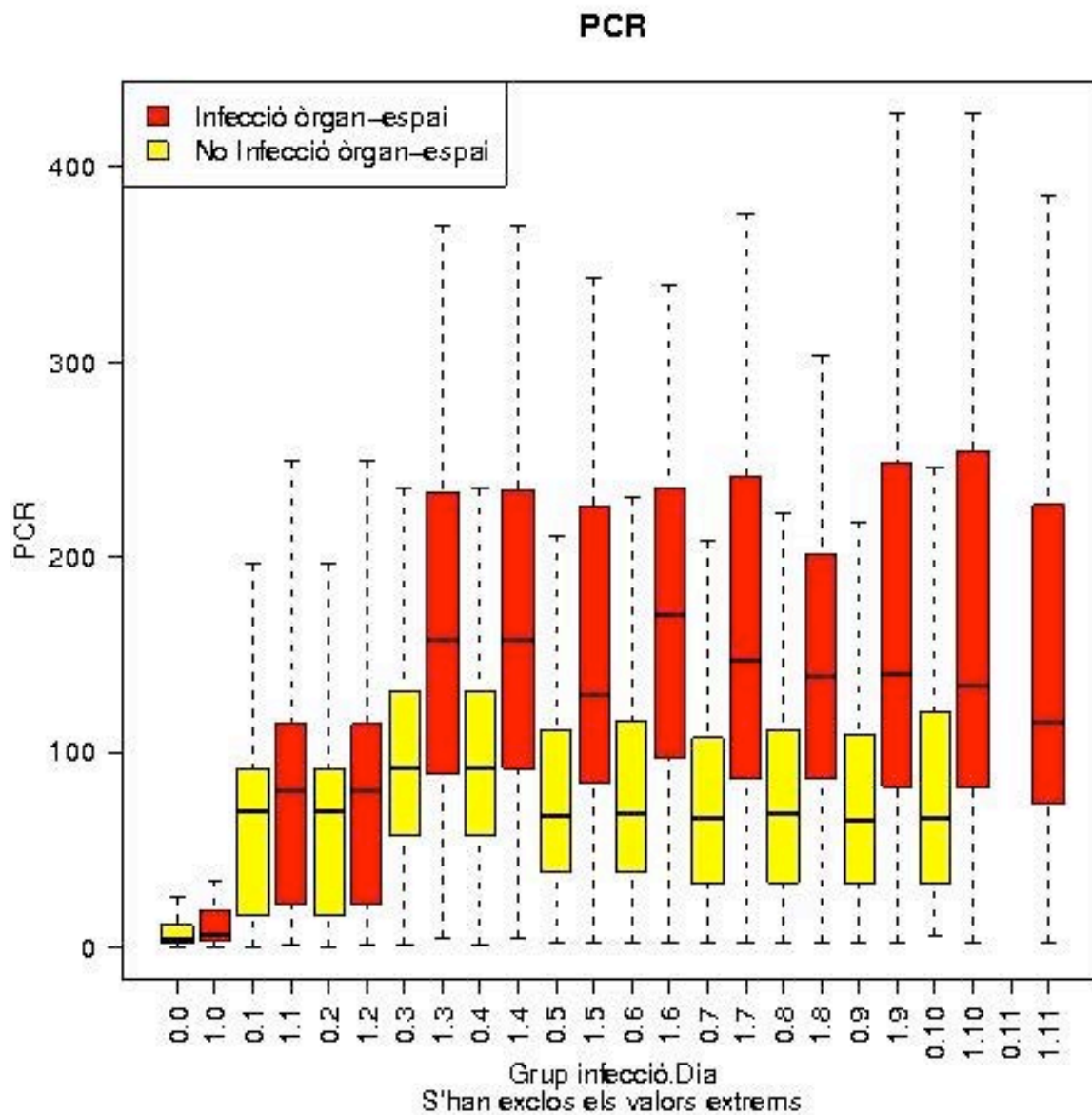


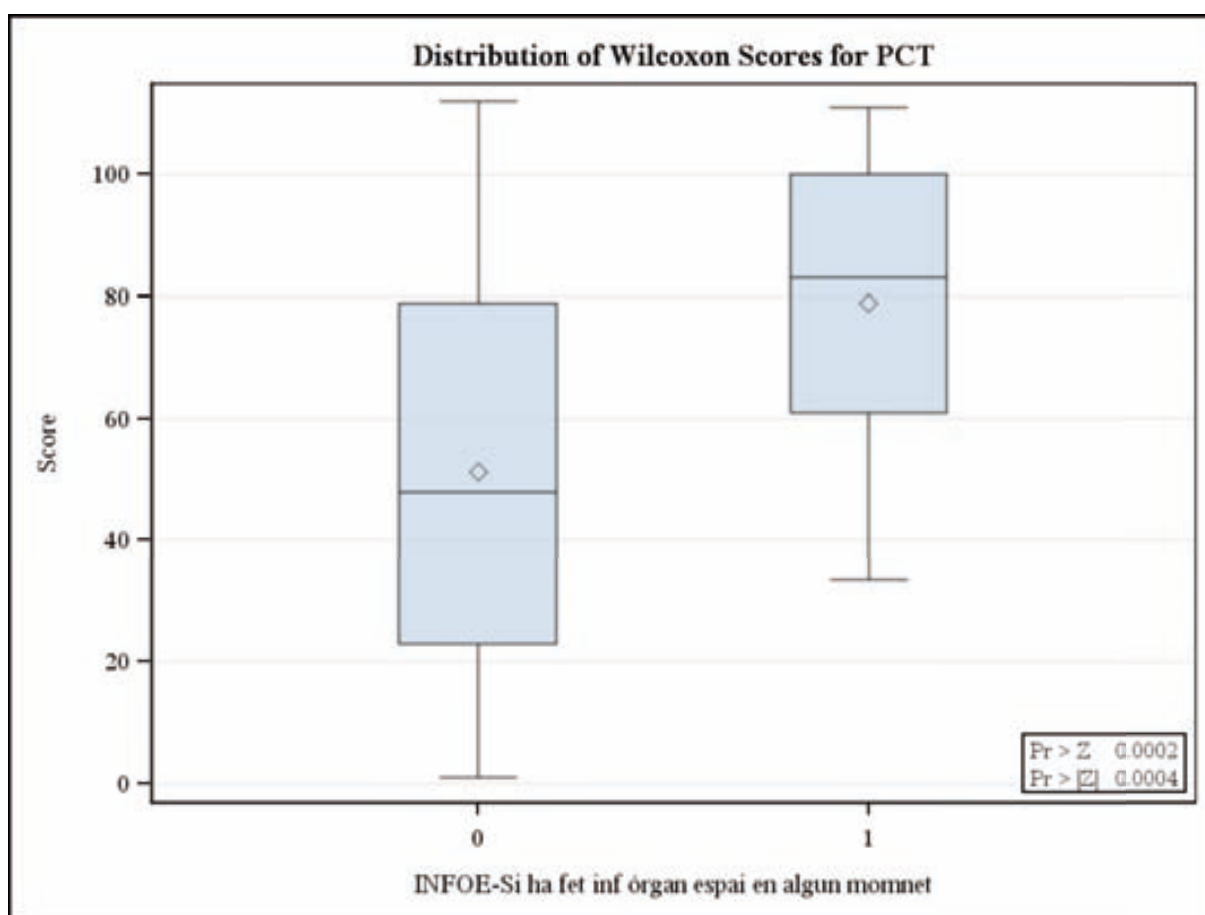
Figura 71: Diagrama box-plot de les medianes dels valors de PCR per a cada dia PO entre el grup ILQ-OE0 (groc) i ILQ-OE1 (vermell).



I.2.n.6 Procalcitonina (PCT)

La PCT mostra valors doblement augmentats al grup de complicació sèptica intraabdominal, tant en termes de mitjana, com de mediana (diferència de medianes de 0,15 punts). Diferències molt significatives (χ^2 ; $p=0,0004$).

Figura 72: Diagrama de box-plot que mostra les diferències de les distribucions dels valors de procalcitonina entre els grups ILQ-OE0 i ILQ-OE1.



Taula 90: Diferències de les medianes i mitjanes de les distribucions dels valors de procalcitonina entre els grups ILQ-OE0 i ILQ-OE1.

PCT (ng/ml)	Mitjana	SE	Mediana	Maxim	Mínim
ILQ-OE 0	0.70	0.09	0.15	78.58	0.01
ILQ-OE 1	1.16	0.12	0.32	23.53	0.01

La PCT mostra una gràfica bifàsica amb un pic al tercer dia que descendeix fins al 7è dia, moment en el que pateix un augment secundari. Aquest comportament és similar al descrit en altres treballs. Diferències estadísticament significatives al dia 3er ($Xi2$; $p=0,002$), 5è ($Xi2$; $p<0,0001$), 7è ($Xi2$; $p<0,0001$), i 9è ($Xi2$; $p<0,0001$).

Figura 73: Diagrama box-plot de les medianes dels valors de la PCR al dia 3 entre els grup ILQ-OE0 i ILQ-OE1.

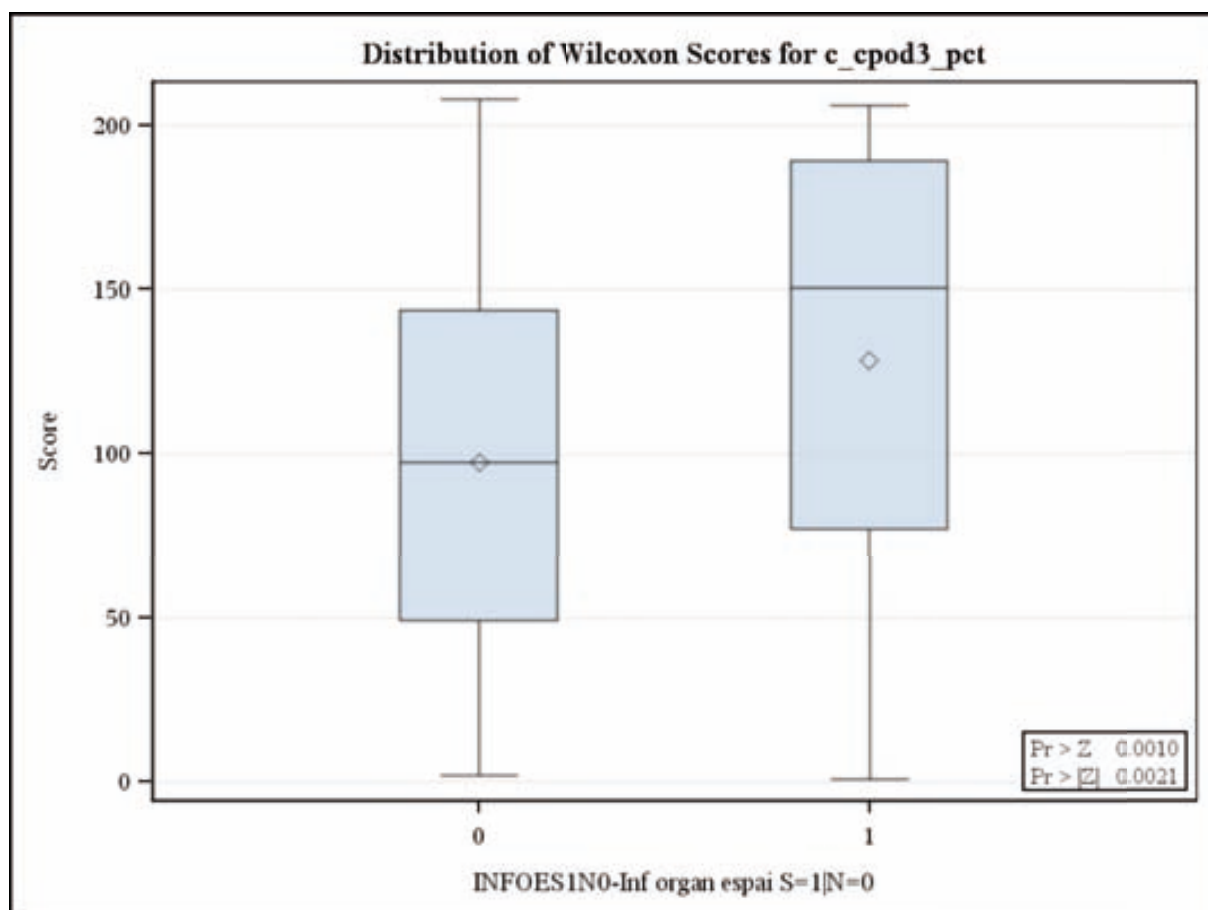


Figura 74: Comparativa de les medianes dels valors de PCT. Comparatiu entre el grup ILQ-OE0 (groc) i ILQ-OE1 (vermell).

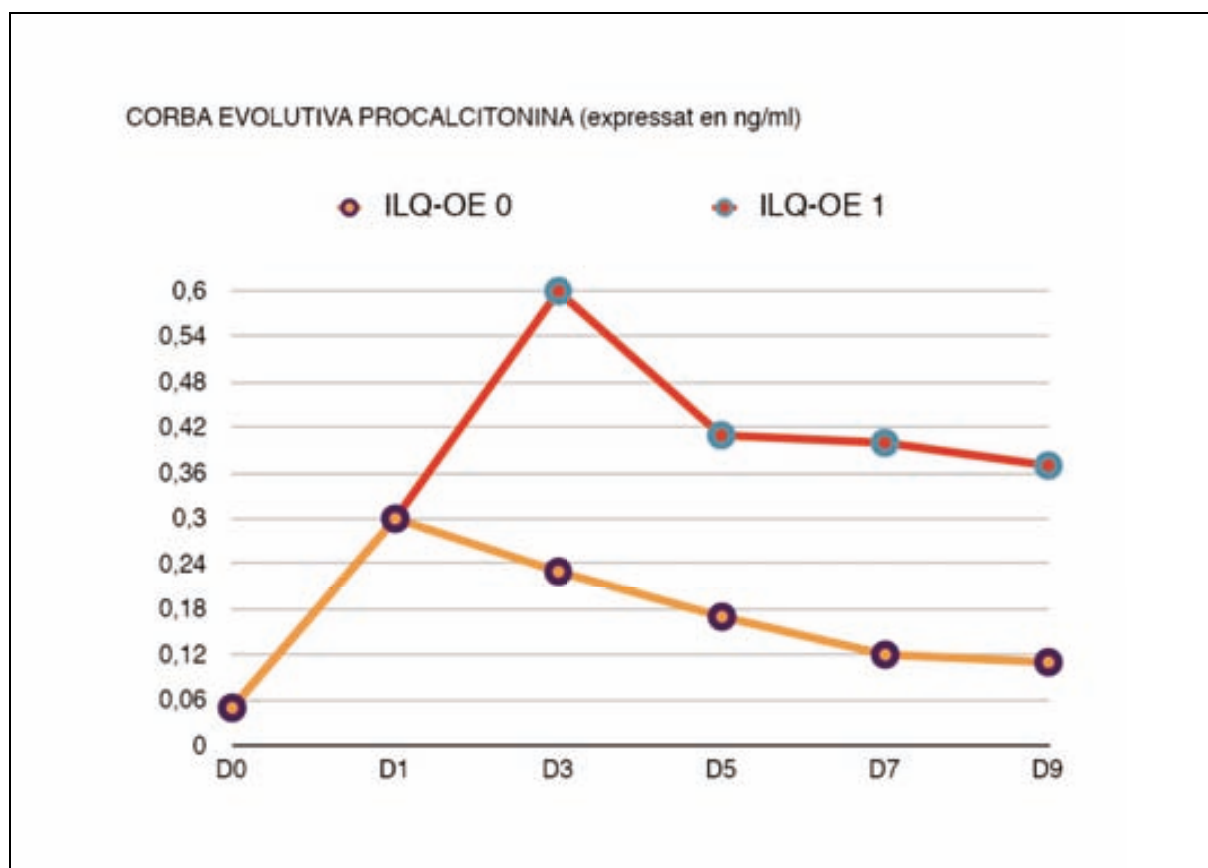
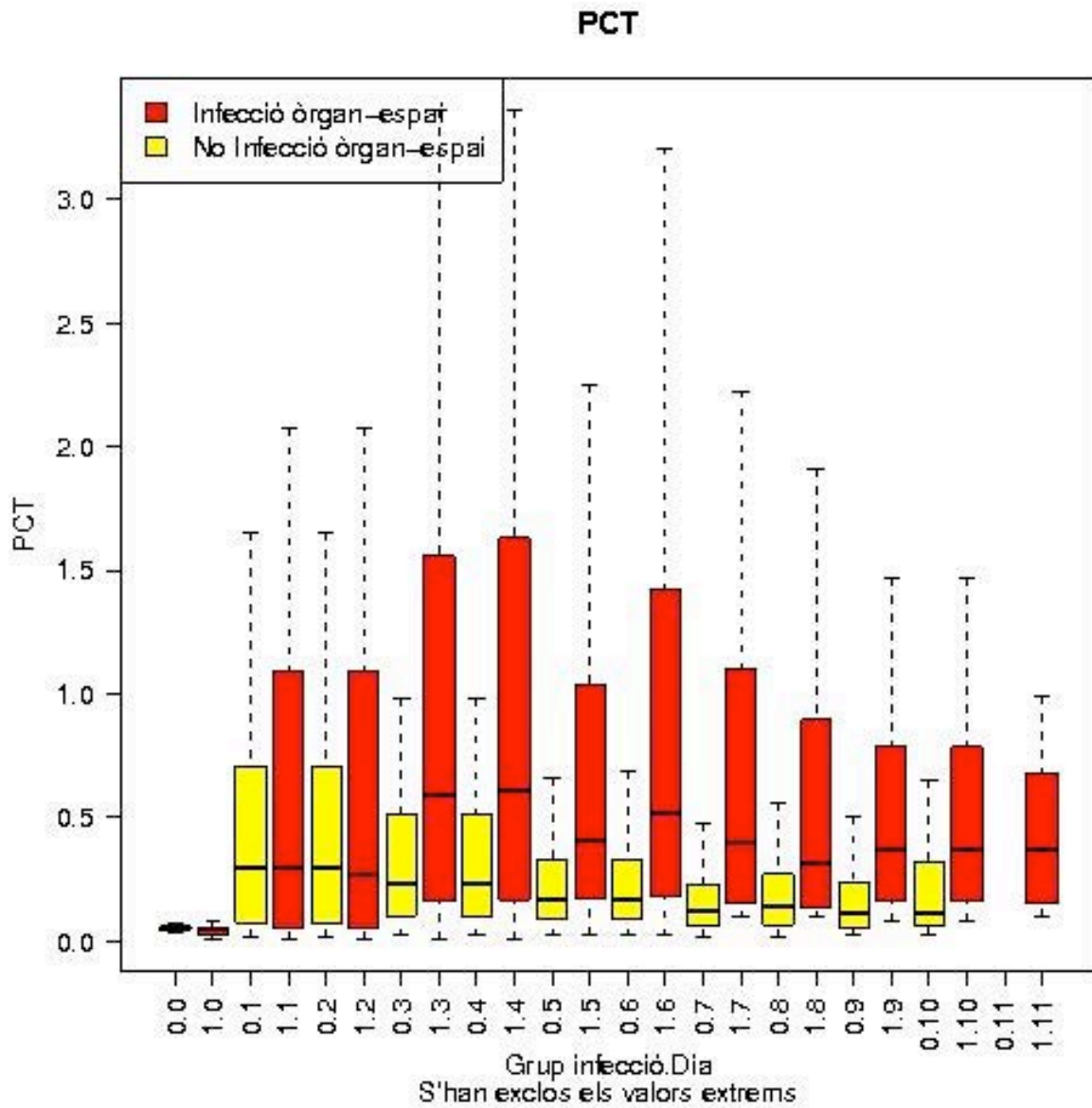


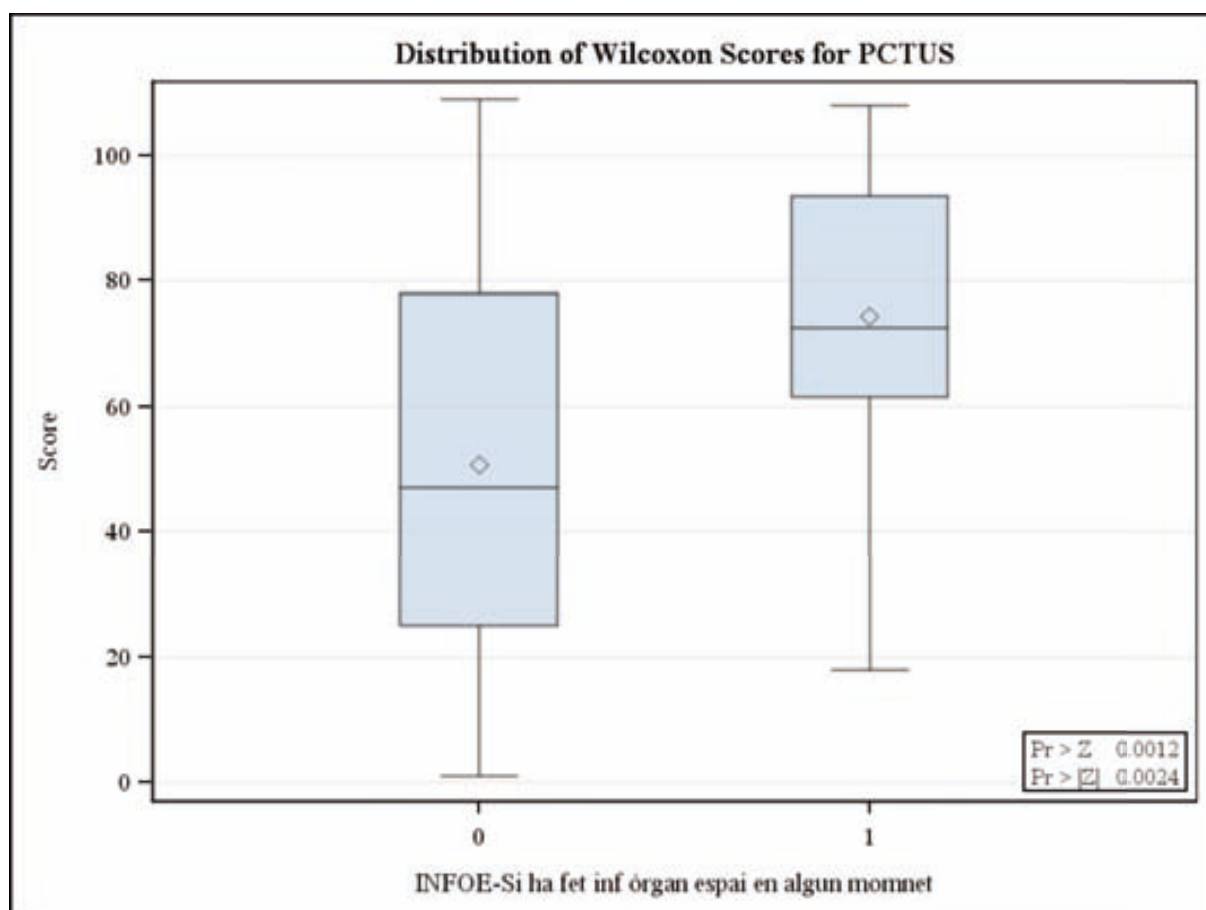
Figura 75: Diagrama box-plot de la distribució dels valors de les medians dels valors de PCT. Comparatiu entre el grup ILQ-OE0 (groc) i ILQ-OE1 (vermell).



I.2.n.7 Procalcitonina ultrasensible (PCT-US)

La PCT-US mostra també valors augmentats al grup de complicació sèptica intraabdominal, tant en termes de mitjana, com de mediana (diferència de medianes de 0,05 punts), unes diferències que són molt significatives (χ^2 ; $p=0,0024$).

Figura 76: Diagrama de box-plot que mostra les diferències de les distribucions dels valors de procalcitonina ultrasensible entre els grups ILQ-OE0 i ILQ-OE1.



Taula 91: Diferències de les distribucions dels valors de la mediana i mitjana de la procalcitonina ultrasensible entre els grups ILQ-OE0 i ILQ-OE1.

PCT-US (ng/ml)	Mitjana	SE	Mediana	Maxim	Mínim
ILQ-OE 0	0.42	0.05	0.11	65.79	0.01
ILQ-OE 1	0.69	0.08	0.16	11.67	0.01

La PCT-US, per analogia molecular amb la PCT, també registra una gràfica similar. Diferències estadísticament significatives al dia 3er (Xi2; p=0,0157), 5è (Xi2; p=0,0004), 7è (Xi2; p<0,0001), i 9è (Xi2; p<0,0001).

S'ha estudiat també el valor del risc relatiu de l'increment de la PCR i la PCT entre sí en valors absoluts, basant-se en la diferència de valor observada entre el grup ILQ-OE 0 i ILQ-OE 1 al dia 3 del postoperatori.

Taula 92: Incrementos de PCR, PCT i PCT-US, i el seu risc relatiu.

Biomarcador	Increment (unitats)	RR (hr)	IC95%	Risc afegit (%)
PCR	50	1.375	1.195 - 1.582	37,5
PCR/PCT	50/1.6082	1.604	1.347 - 1.909	60,4
PCR/PCT US	50/2.0989	1.622	1.364 - 1.930	62,2

Figura 77: Diagrama box-plot de les medianes dels valors de la PCT-US al dia 3 entre els grup ILQ-OE0 i ILQ-OE1.

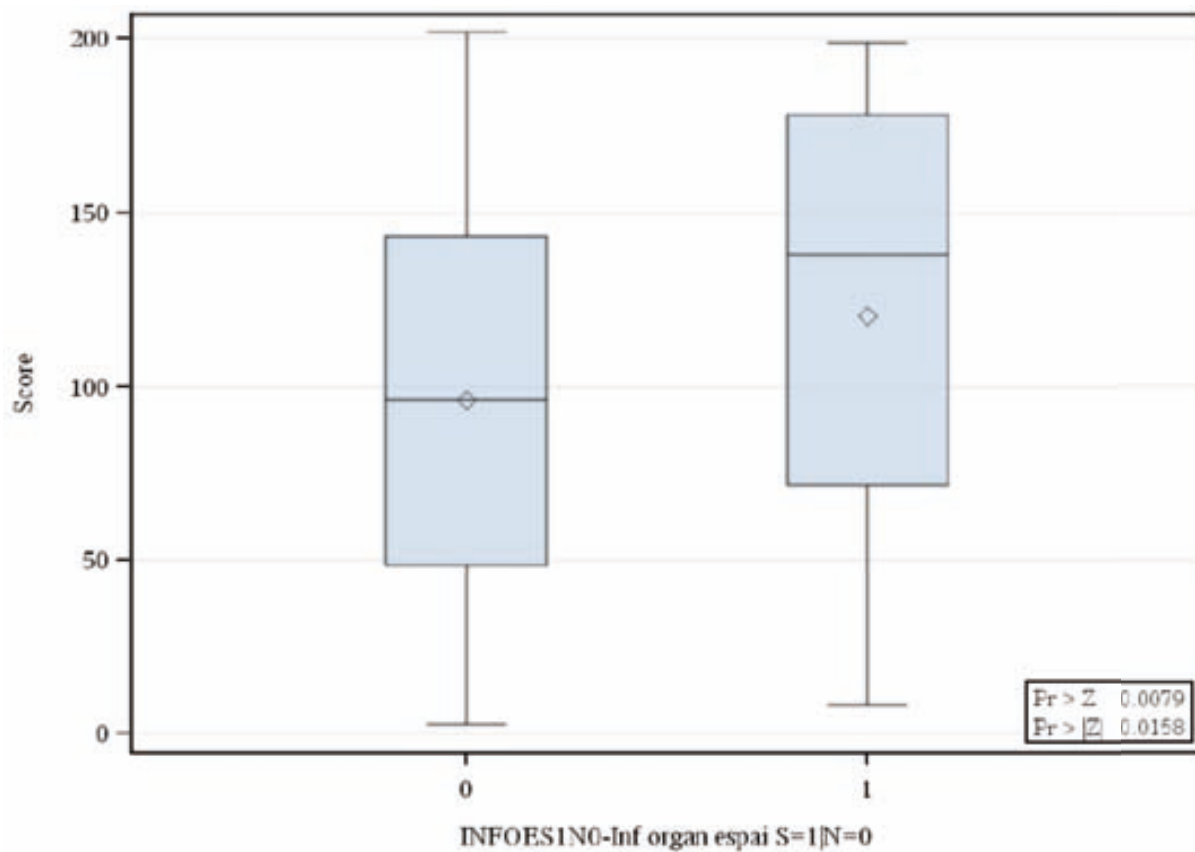


Figura 78: Comparativa de les medianes dels valors de PCT-US. Comparatiu entre el grup ILQ-OE0 (groc) i ILQ-OE1 (vermell).

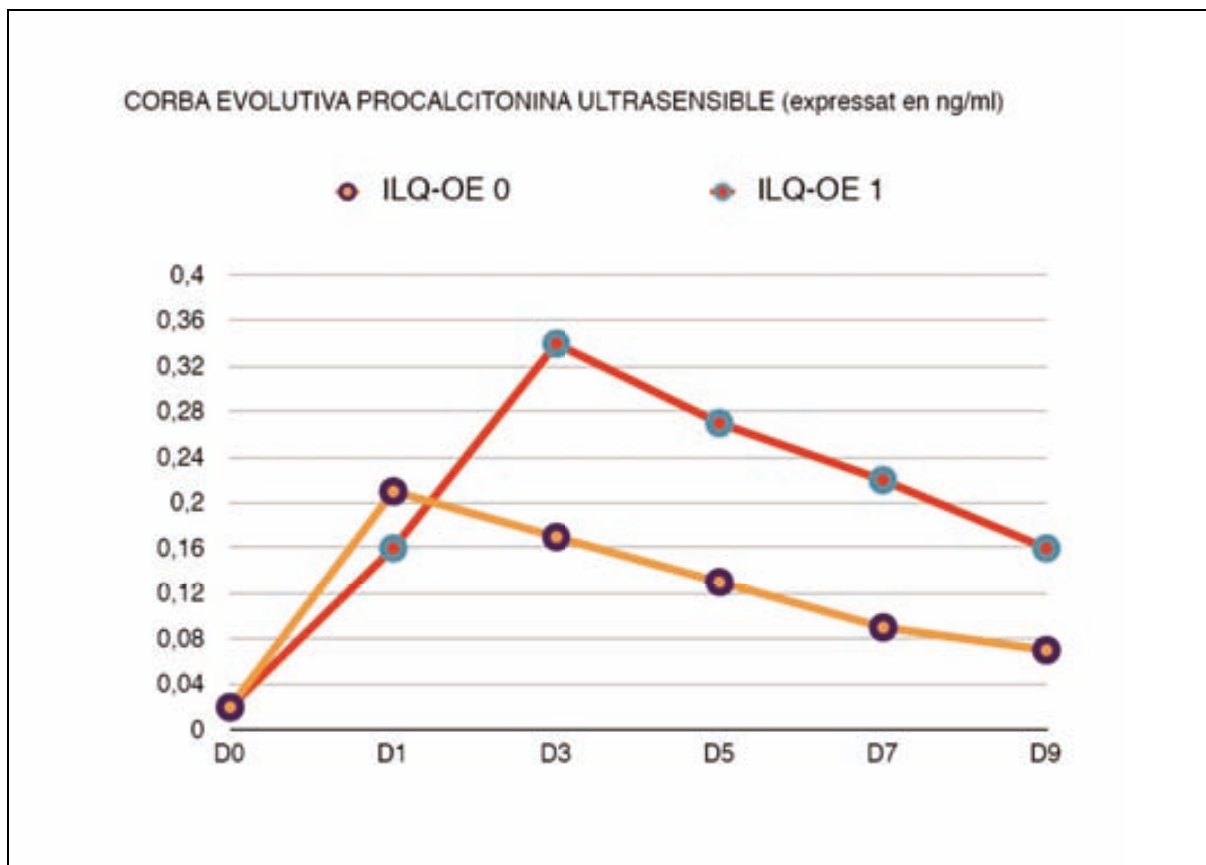
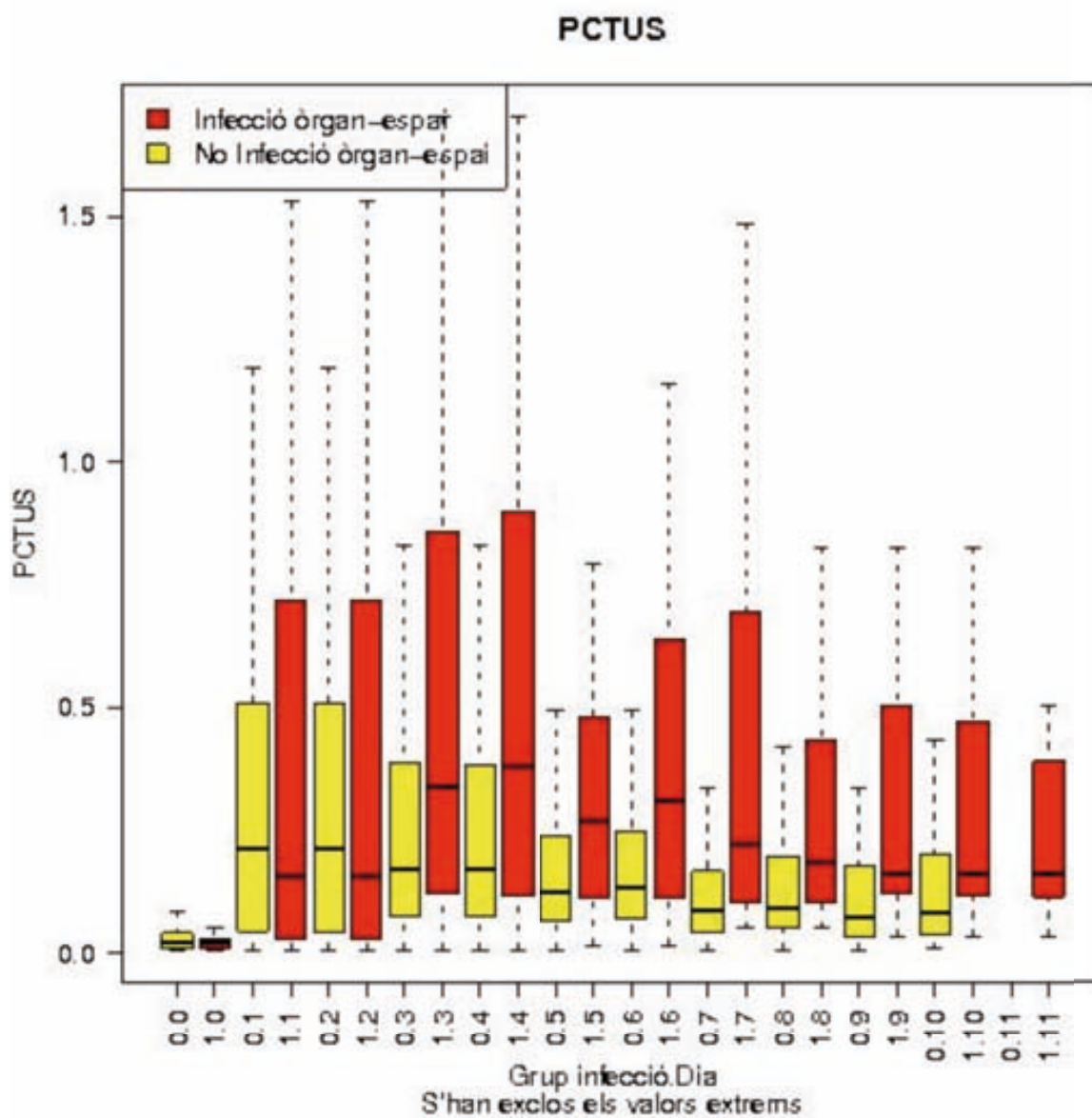


Figura 79: Diagrama box-plot de les distribucions de les mediances dels valors de PCT-US. Comparatiu entre el grup ILQ-OE0 (groc) i ILQ-OE1 (vermell).

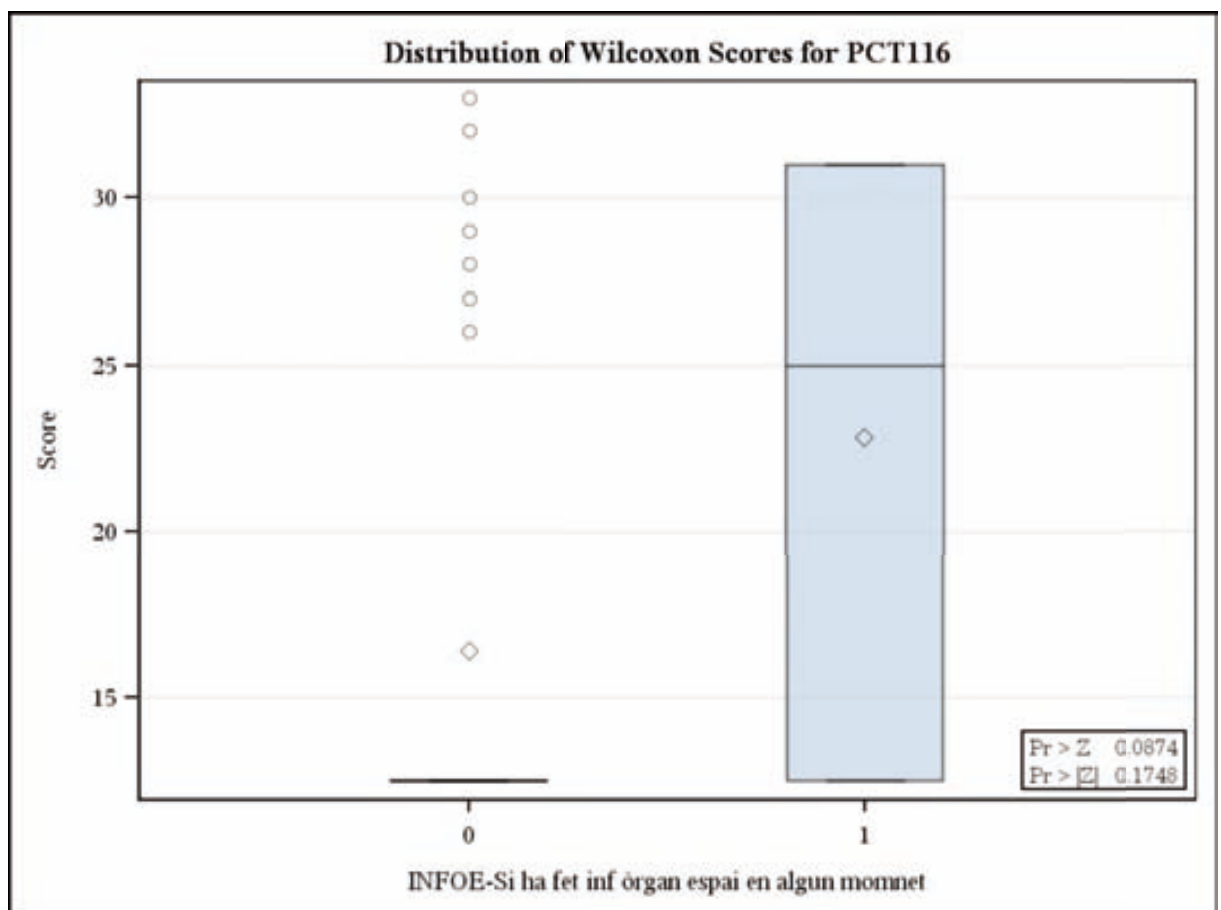


I.2.n.8 Pre-procalcitonina 1-116 (pPCT 1-116)

La pre-procalcitonina, en canvi, registra un comportament molt més plà en absència de complicacions, expressant una alteració del doble dels seus valors de mitjana en presència de complicació sèptica intraabdominal, i un retorn molt més precoç als valors de referència.

Aquests valors es troben condicionats perquè l'anàlisi s'ha realitzat sobre 90 individus en comptes de 298 com en el cas dels altres BM (n=90), fet que pot alterar la seva significació estadística (χ^2 ; p= 0,1748).

Figura 80: Diagrama de box-plot que mostra les diferències de les distribucions dels valors de pre-procalcitonina 1-116 entre els grups ILQ-OE0 i ILQ-OE1.



Taula 93: Diferències de les medianes i mitjanes de les distribucions dels valors de pre-procalcitonina 1-116 entre els grups ILQ-OE0 i ILQ-OE1.

pPCT 1-116 (ng/ml)	Mitjana	SE	Mediana	Maxim	Mínim
ILQ-OE 0	0.08	0.00	0.03	1.14	0.03
ILQ-OE 1	0.16	0.03	0.03	2.23	0.03

No obstant, malgrat la manca de mostra útil per a l'anàlisi, aquestes diferències es mostren estadísticament significatives al dia 5è (Xi2; $p=0,0252$), i 7è (Xi2; $p=0,0019$).

Figura 81: Diagrama box-plot de les medianes dels valors de la pPCT 1-116 al dia 5 entre els grup ILQ-OE0 i ILQ-OE1.

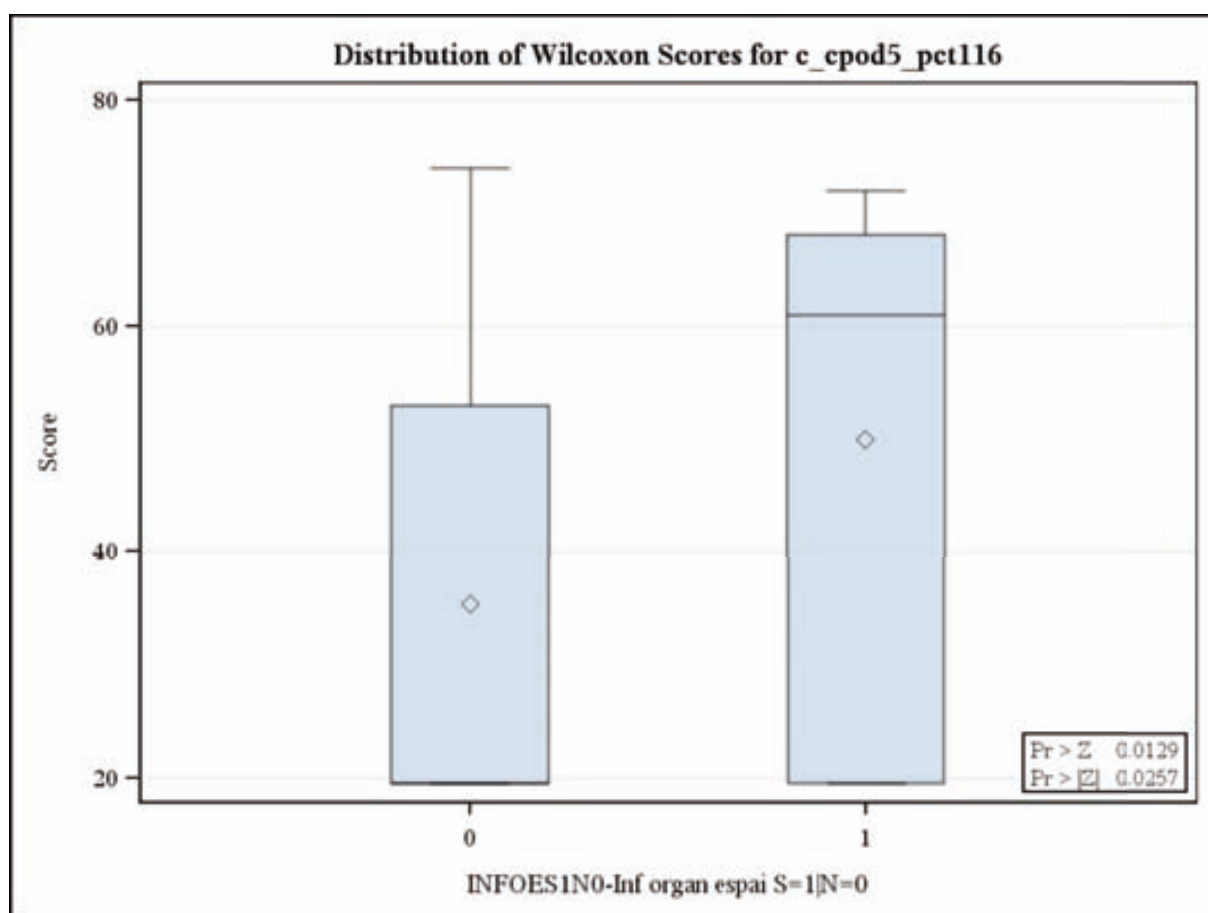


Figura 82: Comparativa de les medianes dels valors de pPCT 1-116. Comparatiu entre el grup ILQ-OE0 (groc) i ILQ-OE1 (vermell).

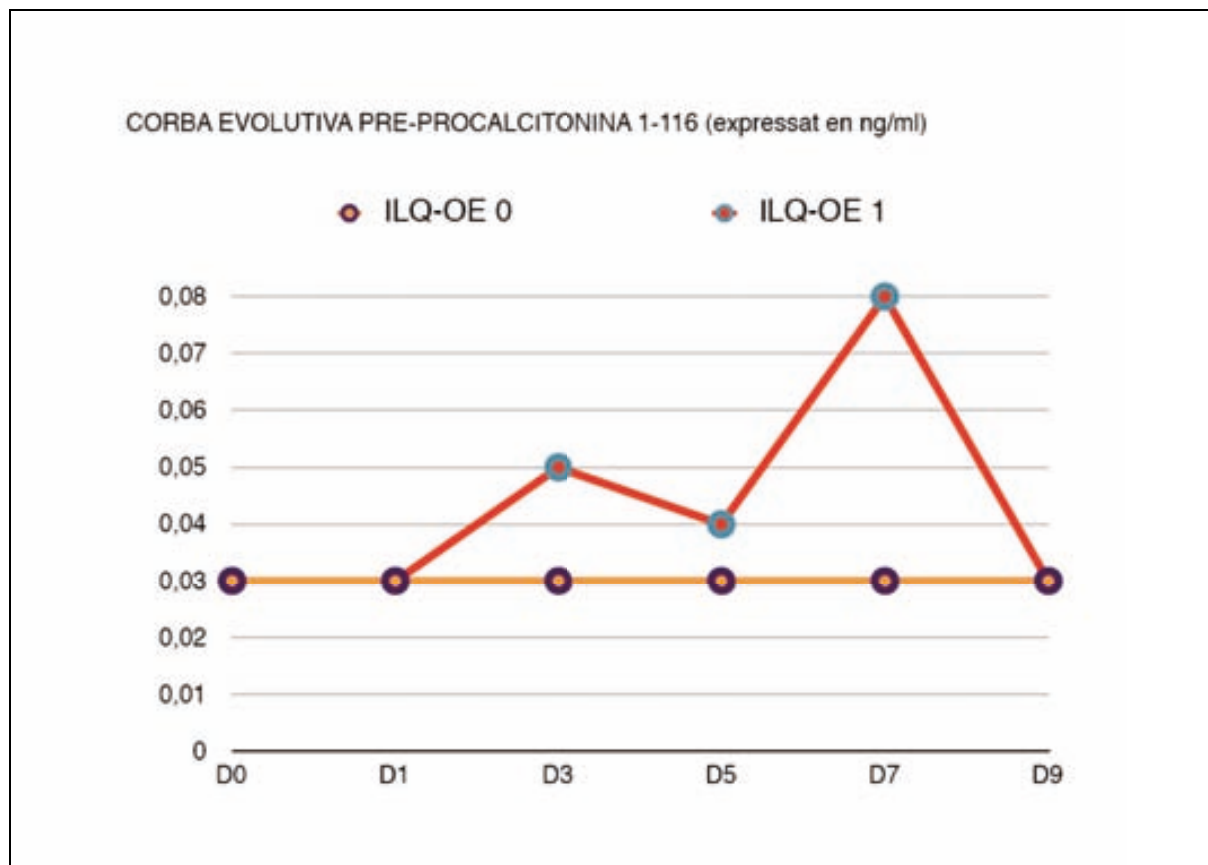
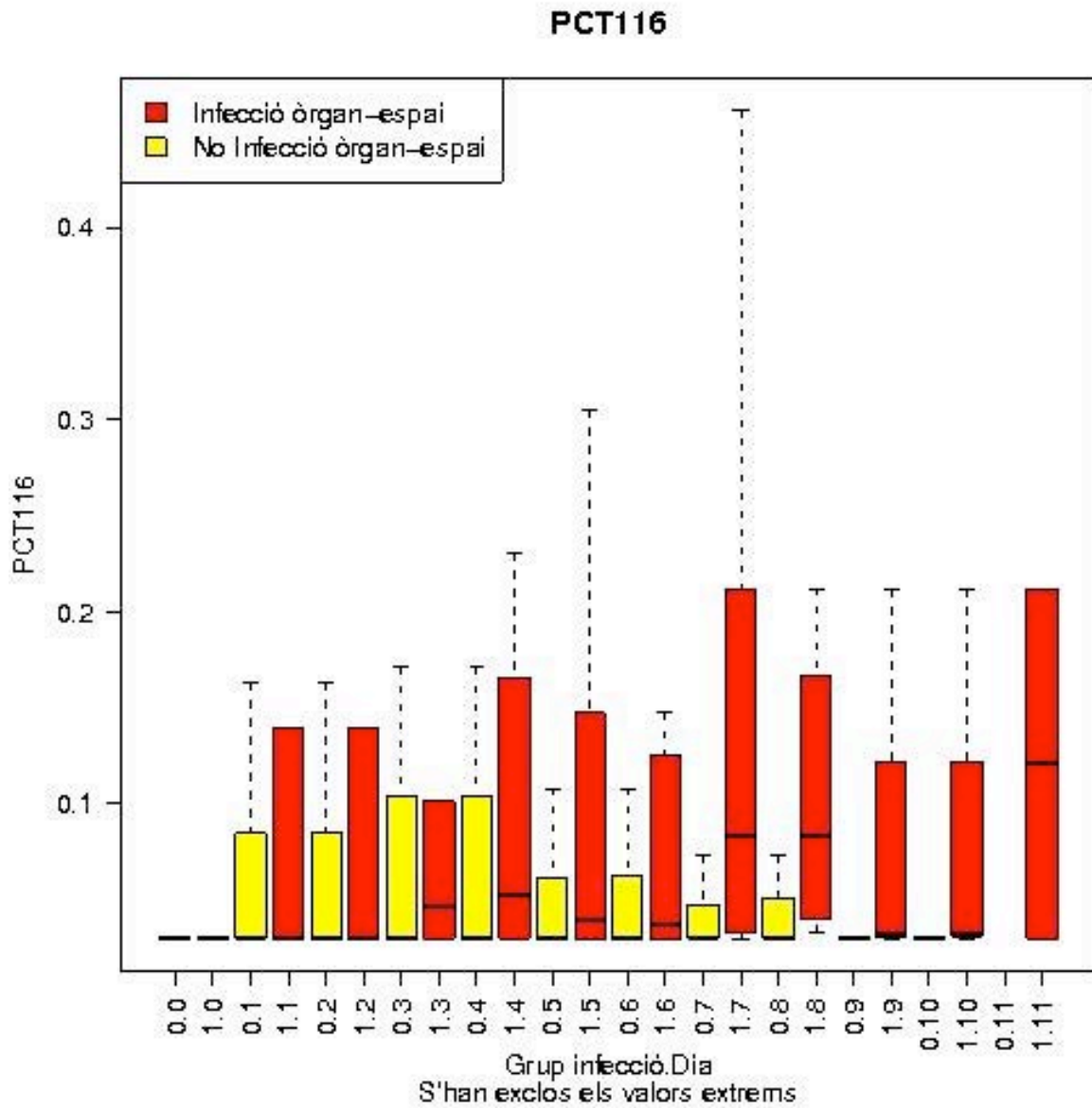


Figura 83: Diagrama box-plot de les distribucions de les medians dels valors de pPCT 1-116. Comparatiu entre el grup ILQ-OE0 (groc) i ILQ-OE1 (vermell).



D'entre els ítems de mala evolució que mostren relació estadísticament significativa a favor de presentar una ILQ-OE podem seleccionar els següents:

1. Febrícula al 4t dia PO.
2. Tendència a la taquicàrdia al 3er dia PO.
3. Descens de 10mmHg de la TAS a partir del 4t dia PO.
4. Balanç positiu de +0,5l al 5è dia PO.
5. Leucocitosi a partir del 1er dia PO.
6. Desviació esquerra amb bandes al 3er dia PO.
7. Tendència a la hiperglicèmia a partir del 5è dia PO.
8. Presència de 3 criteris SIRS al 9è dia PO.
9. Presència de 3 criteris IMEC al 6è dia PO.
10. Tendència a la hipoalbuminèmia <3g/dl el 3er dia PO.
11. Descens del TP <80% al 3er dia PO.
12. Fibrinogen >720mg/dl al 5è dia PO.
13. PCR >150mg/dl al 3er dia PO.
14. PCT >0,5ng/ml al 3er dia PO.
15. PCT-US >0,3ng/ml al 3er dia PO.

1.2.n.9 Anàlisi de les corbes per segments d'increment

S'ha fraccionat l'evolució dels biomarcadors en increments (Δ) de 48 hores per valorar-ne el caràcter predictiu en relació al diagnòstic de la ILQ-OE. El càlcul dels increments s'ha efectuat sobre increments proporcionals, a partir de la fracció del valor a les 48h d'un biomarcador, partit pel valor de partida, sense percentatge. Aquest càlcul expressa una magnitud que permet calcular l'evolució d'un biomarcador per a un període de temps de 48hores.

Taula 94: Mediane dels increments dels biomarcadors en el grup DS. L'increment entre els dies 3 i 5 s'informa Δ 3-5, l'increment entre els dies 5 i 7 s'informa Δ 5-7, i el dels dies 7 a 9, Δ 7-9.

Increment	Mediana	Mitjana	SE	Mínim	Màxim
Hemoglobina Δ 3-5	0.022	0,028	0.008	-0.219	0.735
Hemoglobina Δ 5-7	-0.023	-0.018	0.005	-0.212	0.230
Hemoglobina Δ 7-9	-0.010	-0.001	0.008	-0.245	0.439
Glucosa Δ 3-5	-0.024	0.039	0.022	-0.646	1.501

Glucosa $\Delta 5-7$	-0.088	-0.047	0.022	-0.684	1.939
Glucosa $\Delta 7-9$	-0.073	-0.020	0.028	-0.688	1.501
Leucòcits $\Delta 3-5$	-0.070	0.035	0.043	-0.631	9.000
Leucòcits $\Delta 5-7$	0.122	0.165	0.027	-0.908	2.333
Leucòcits $\Delta 7-9$	0.057	0.269	0.120	-0.980	15.545
Leucòcits en banda $\Delta 3-5$	-1.000	-0.580	0.199	-1.000	3.333
Leucòcits en banda $\Delta 5-7$	-1.000	1.324	1.298	-1.000	32.000
Leucòcits en banda $\Delta 7-9$	-1.000	-0.538	0.125	-1.000	2.167
Albúmina $\Delta 3-5$	0.023	0.028	0.012	-0.544	1.301
Albúmina $\Delta 5-7$	-0.003	0.005	0.010	0.609	-0.379
Albúmina $\Delta 7-9$	0.038	0.050	0.012	-0.310	0.707
TP $\Delta 3-5$	0.012	0.024	0.013	-0.420	1.050
TP $\Delta 5-7$	-0.011	-0.006	0.013	-0.603	0.538
TP $\Delta 7-9$	-0.013	-0.017	0.015	-0.738	0.549
Fibrinogen $\Delta 3-5$	-0.037	0.004	0.023	-0.847	2.632
Fibrinogen $\Delta 5-7$	-0.052	-0.002	0.031	-0.433	5.100
Fibrinogen $\Delta 7-9$	0.009	0.038	0.018	-0.580	0.775
PCR $\Delta 3-5$	-0.396	-0.117	0.130	-0.840	17.538
PCR $\Delta 5-7$	-0.091	0.131	0.068	-0.781	7.260
PCR $\Delta 7-9$	-0.138	0.132	0.081	-0.794	5.398
PCT $\Delta 3-5$	-0.394	0.899	0.485	-0.967	53.361
PCT $\Delta 5-7$	-0.288	1.312	0.892	-0.780	140.742
PCT $\Delta 7-9$	-0.268	1.493	0.931	-0.940	107.727
PCT US $\Delta 3-5$	-0.355	0.832	0.544	-0.926	76.491
PCT US $\Delta 5-7$	-0.328	1.397	0.918	-0.794	146.138
PCT US $\Delta 7-9$	-0.296	1.556	0.987	-0.944	102.330
pPCT 1-116 $\Delta 3-5$	-0.367	0.186	0.247	-0.785	6.967
pPCT 1-116 $\Delta 5-7$	-0.160	0.485	0.462	-0.722	16.790
pPCT 1-116 $\Delta 7-9$	-0.326	0.454	0.578	-0.944	12.424

Taula 95: Medianes dels increments dels biomarcadors en el grup ILQ-OE. L'increment entre els dies 3 i 5 s'informa Δ 3-5, l'increment entre els dies 5 i 7 s'informa Δ 5-7, i el dels dies 7 a 9, Δ 7-9.

Llegenda: * indica IC95% OR >1.

Increment	Mediana	Mitjana	SE	Mínim	Màxim
Hemoglobina Δ 3-5	0.028	0,042	0.022	-0.219	0.424
Hemoglobina Δ 5-7	-0.023	-0.023	0.014	-0.212	0.198
Hemoglobina Δ 7-9	-0.024	-0.001	0.023	-0.245	0.439
Glucosa Δ 3-5*	-0.205	0.212	0.057	-0.517	1.501
Glucosa Δ 5-7	-0.073	-0.035	0.062	-0.511	1.939
Glucosa Δ 7-9*	-0.055	-0.092	0.054	-0.413	1.097
Leucòcits Δ 3-5	-0.010	0.043	0.043	-0.520	1.324
Leucòcits Δ 5-7*	0.245	0.277	0.088	-0.874	2.333
Leucòcits Δ 7-9	0.114	0.494	0.287	-0.980	12.667
Leucòcits en banda Δ 3-5	-1.000	-0.573	0.220	-1.000	1.000
Leucòcits en banda Δ 5-7	-1.000	2.928	3.638	-1.000	32.000
Leucòcits en banda Δ 7-9	-0.935	-0.362	0.226	-1.000	2.167
Albúmina Δ 3-5	-0.023	-0.009	0.021	-0.213	0.270
Albúmina Δ 5-7	-0.056	-0.052	0.025	-0.379	-0.273
Albúmina Δ 7-9	-0.011	0.061	0.040	-0.310	0.707
TP Δ 3-5	0.022	0.036	0.037	-0.420	1.050
TP Δ 5-7	-0.031	-0.019	0.031	-0.440	0.538
TP Δ 7-9	-0.014	-0.020	0.028	-0.427	0.482
Fibrinogen Δ 3-5*	-0.033	0.103	0.065	-0.324	2.632
Fibrinogen Δ 5-7	-0.054	-0.027	0.030	-0.408	0.574
Fibrinogen Δ 7-9*	0.059	0.118	0.042	-0.232	0.775
PCR Δ 3-5*	-0.126	0.640	0.508	-0.725	17.538
PCR Δ 5-7	0.086	0.245	0.103	-0.619	2.271
PCR Δ 7-9	-0.091	0.158	0.158	-0.778	3.853
PCT Δ 3-5	-0.386	2.578	1.712	-0.813	53.361
PCT Δ 5-7	-0.221	5.263	3.711	-0.757	140.742
PCT Δ 7-9	-0.385	4.536	3.477	-0.743	107.727

PCT US Δ 3-5	-0.315	3.155	2.313	-0.871	76.491
PCT US Δ 5-7	-0.247	5.590	3.995	-0.738	146.138
PCT US Δ 7-9	-0.253	5.488	3.889	-0.815	102.330
pPCT 1-116 Δ 3-5	-0.360	0.783	0.589	-0.565	2.447
pPCT 1-116 Δ 5-7	-0.122	0.319	0.406	-0.553	3.057
pPCT 1-116 Δ 7-9	-0.475	-0.374	0.182	-0.875	0.161

Mitjançant un estudi de regressió logística univariant agafant els increments de 48 hores, i calculant el risc relatiu de cada increment, obtenim una taula dels increments estadísticament més significatius.

Taula 96: Regressió logística de Cox dels increments de 48 hores dels biomarcadors. L'increment entre els dies 3 i 5 s'informa Δ 3-5, l'increment entre els dies 5 i 7 s'informa Δ 5-7, i el dels dies 7 a 9, Δ 7-9. El RR s'expressa en intervals de 95% de confiança. Llegendada: * equival a $p < 0,05$, ** equival a $p < 0,01$, *** equival a $p < 0,001$, **** equival a $p < 0,0001$.

Increment	Risc Relatiu (hr)	IC 95%	Pr > ChiSq
Glucosa Δ 3-5	3,539**	1,588 – 7,890	0,0020
Glucosa Δ 5-7	2,330	1,028 – 5,280	0,0428
Glucosa Δ 7-9	2,287	0,866 – 6,039	0,0948
Leucòcits Δ 7-9	1,107	0,985 – 1,243	0,0875
Leucòcits en banda Δ 5-7	1,091	1,000 – 1,190	0,0510
Albúmina Δ 5-7	0,097	0,006 – 1,589	0,1019
TP Δ 7-9	0,120	0,014 – 1,002	0,0502
Fibrinogen Δ 7-9	8,528	1,705 – 42,648	0,0091
PCR Δ 3-5	1,165	1,049 – 1,294	0,0044
PCT Δ 3-5	1,039	0,992 – 1,087	0,1029
PCT Δ 5-7	1,024	1,011 – 1,037	0,0003
PCT Δ 7-9	1,027	1,009 – 1,046	0,0033
PCT-US Δ 3-5	1,045	1,015 – 1,077	0,0037
PCT-US Δ 5-7	1,023	1,010 – 1,036	0,0005
PCT-US Δ 7-9	1,027	1,010 – 1,045	0,0024

Taula 97: Comparació de les medianes dels biomarcadors segons el test de Wilcoxon. Expressió de la oportunitat d'esdeveniment segons Odds ratio (OR). L'increment entre els dies 3 i 5 s'informa Δ 3-5, l'increment entre els dies 5 i 7 s'informa Δ 5-7, i el dels dies 7 a 9, Δ 7-9. Llegendra: * equival a $p < 0,05$, ** equival a $p < 0,01$, *** equival a $p < 0,001$, **** equival a $p < 0,0001$.

Marcador	OR	IC95%	Pr > Z
Glucosa Δ 3-5	7,138***	2,559-19,909	0,0001
Glucosa Δ 5-7	2,515	0,987-6,407	0,3934
Glucosa Δ 7-9	3,325*	1,114-9,927	0,0122
Hemoglobina Δ 3-5	4,026	0,269-60,363	0,2403
Hemoglobina Δ 5-7	0,297	0,004-23,705	0,6183
Hemoglobina Δ 7-9	1,037	0,024-45,498	0,3366
Leucòcits Δ 3-5	1,023	0,663-1,579	0,9229
Leucòcits Δ 5-7	2,178	1,082-4,381	0,2826
Leucòcits Δ 7-9	1,112	0,912-1,356	0,0920
Leucòcits en banda Δ 3-5	1,105	0,454-2,266	0,0939
Leucòcits en banda Δ 5-7	1,059	0,925-1,212	0,5203
Leucòcits en banda Δ 7-9	1,599	0,758-3,372	0,0579
Albúmina Δ 3-5	0,116	0,007-1,867	0,1130
Albúmina Δ 5-7	0,010*	<0,001-0,172	0,0285
Albúmina Δ 7-9	1,902	0,138-26,196	0,0836
TP Δ 3-5	1,760	0,242-12,794	0,8163
TP Δ 5-7	0,487	0,052-4,595	0,9803
TP Δ 7-9	0,848	0,073-9,807	0,1334
Fibrinogen Δ 3-5	3,846	1,169-12,655	0,0720
Fibrinogen Δ 5-7	0,790	0,275-2,270	0,6117
Fibrinogen Δ 7-9	9,299*	1,677-51,557	0,0288
PCR Δ 3-5	4,376****	1,879-10,194	<0,0001
PCR Δ 5-7	1,165	0,829-1,637	0,0187
PCR Δ 7-9	1,038	0,685-1,573	0,4131
PCT Δ 3-5	1,049	0,992-1,111	0,4180
PCT Δ 5-7	1,049	0,980-1,123	0,0758

PCT Δ 7-9	1,041	0,980-1,106	0,2073
PCTus Δ 3-5	1,071	0,978-1,174	0,3759
PCTus Δ 5-7	1,041	0,988-1,096	0,0535
PCTus Δ 7-9	1,038	0,991-1,087	0,9496
pPCT 1-116 Δ 3-5	1,304	0,811-2,099	0,2369
pPCT 1-116 Δ 5-7	0,970	0,704-1,336	0,3804
pPCT 1-116 Δ 7-9	0,440	0,061-3,169	0,2777

D'entre els increments que mostren relació estadísticament significativa a favor de presentar una ILQ-OE trobem els següents:

1. Increment de glicèmia de 6.90 ± 0.34 a 7.62 ± 0.45 entre els dies 3 i 5 al grup ILQ-OE1 respecte 7.41 ± 0.17 a 7.14 ± 0.17 al grup ILQ-OE0.
2. Increment de glicèmia de 7.52 ± 0.63 a 7.49 ± 0.55 entre els dies 7 i 9 al grup ILQ-OE1 respecte 6.65 ± 0.20 a 6.44 ± 0.24 al grup ILQ-OE0.
3. Increment del recompte leucocitari de 11236.36 ± 880.59 a 14005.30 ± 2093.17 entre els dies 7 i 9 al grup ILQ-OE1 respecte 9158.70 ± 288.85 a 10362.07 ± 432.98 al grup ILQ-OE0.
4. Decrement d'albumina de 2.90 ± 0.06 a 2.77 ± 0.10 entre els dies 5 i 7 al grup ILQ-OE1 respecte 3.10 ± 0.03 a 3.09 ± 0.03 al grup ILQ-OE0.
5. Increment de fibrinogen de 768.76 ± 38.67 a 791.65 ± 56.17 entre els dies 7 i 9 al grup ILQ-OE1 respecte 704.31 ± 11.57 a 720.96 ± 17.71 al grup ILQ-OE0.
6. Decrement de PCR de 165.09 ± 13.16 a 160.08 ± 13.74 entre els dies 3 i 5 al grup ILQ-OE1 respecte 99.20 ± 4.22 a 83.33 ± 4.20 al grup ILQ-OE0.

És a dir, que respecte el comportament incremental dels biomarcadors en el postoperatori, els canvis que més significativament es relacionen amb la presència d'una complicació sèptica intraabdominal són: l'increment glicèmic entre els dies 3 i 5 per sobre dels $7,6\text{mmol/l}$, el manteniment de la hiperglicèmia entre els dies 7 i 9 per sobre dels $7,4\text{mmol/l}$, l'increment del recompte leucocitari per sobre dels nivells de sèpsia, $12000\text{ leuc.} \times 10^6/\text{l}$ entre els dies 7 i 9, la hipoalbuminèmia progressiva entre els dies 5 i 7 per sota de $3,0\text{g/dl}$, l'increment dels valors de fibrinogen entre els dies 7 i 9 per sobre dels 790mg/dl , i la manca de decrement de la PCR entre els dies 3 i 5, amb manteniment per sobre dels 150mg/dl .

Figura 84: Box Plot de Wilcoxon per a les diferències dels increments de glicèmia entre els dies 3 i 5 entre els grups ILQ-OE0 i ILQ-OE1 (χ^2 ; $p < 0,0001$).

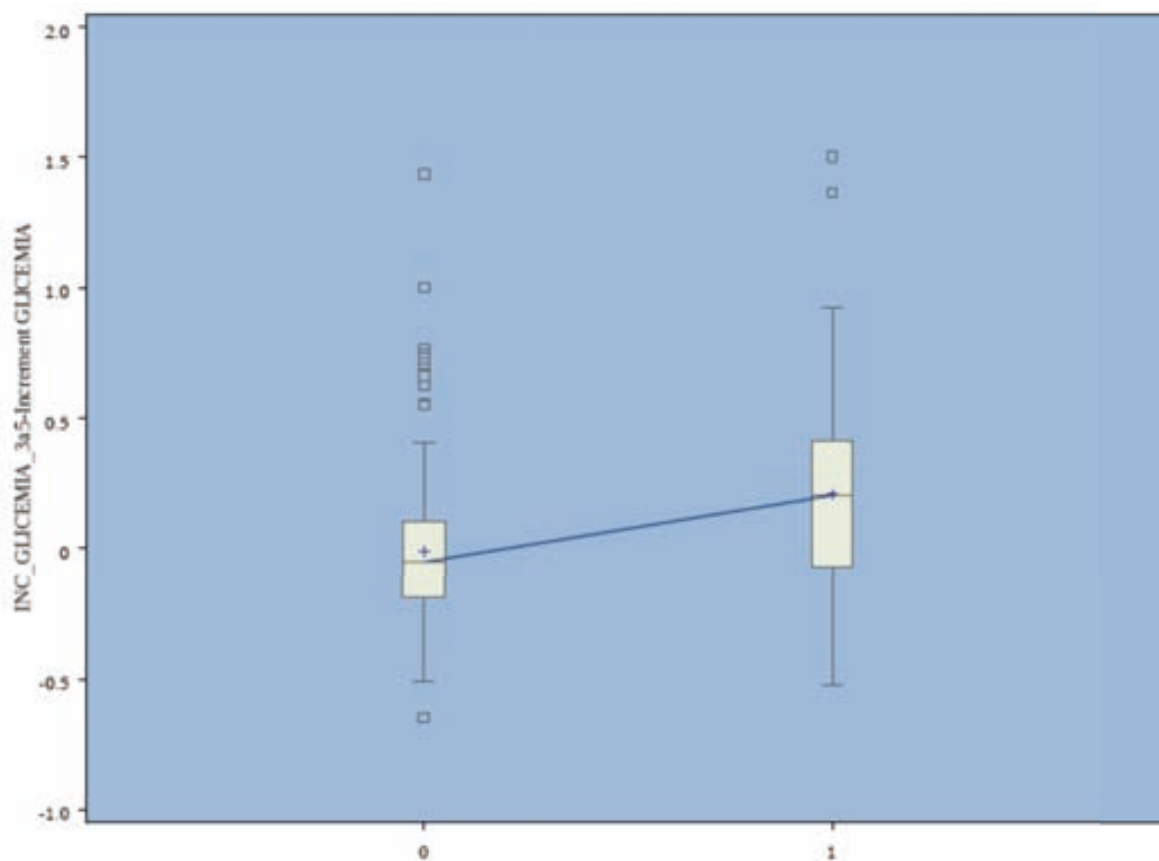


Figura 85: Box Plot de Wilcoxon per als increments de glicèmia entre els dies 7 i 9 entre els grups ILQ-OE0 i ILQ-OE1.

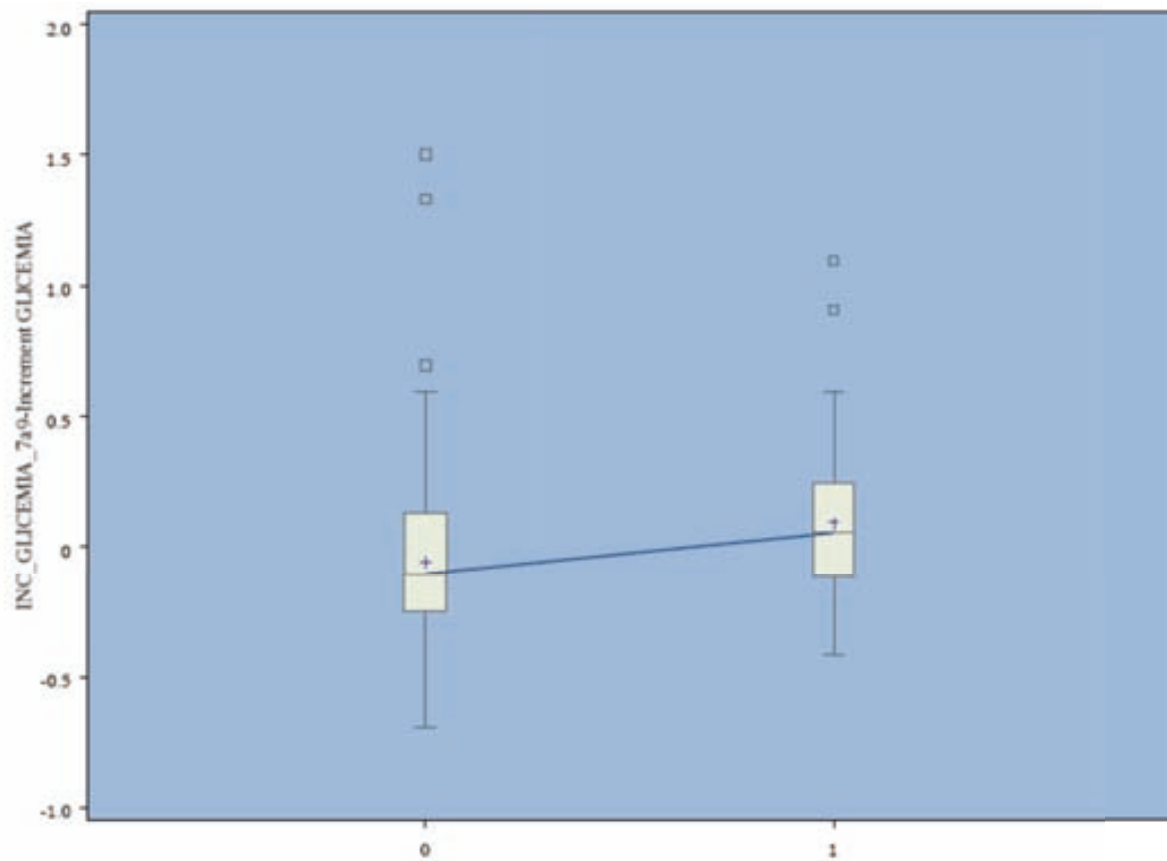


Figura 86: Box Plot de Wilcoxon per als increments de leucòcits entre els dies 7 i 9 entre els grups ILQ-OE0 i ILQ-OE1.

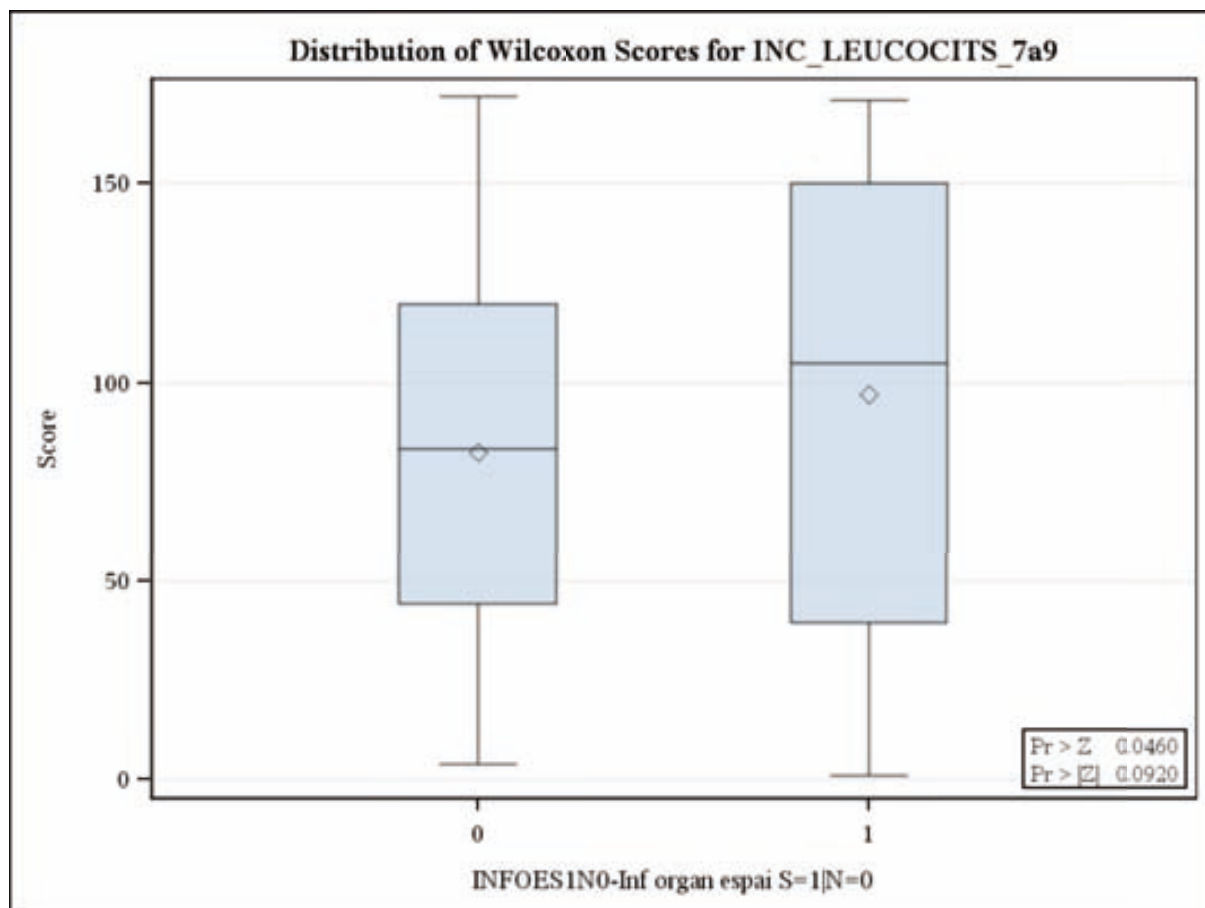


Figura 87: Box Plot de Wilcoxon per als increments de albúmina entre els dies 5 i 7 entre els grups ILQ-OE0 i ILQ-OE1 (X^2 ; $p=0,0032$).

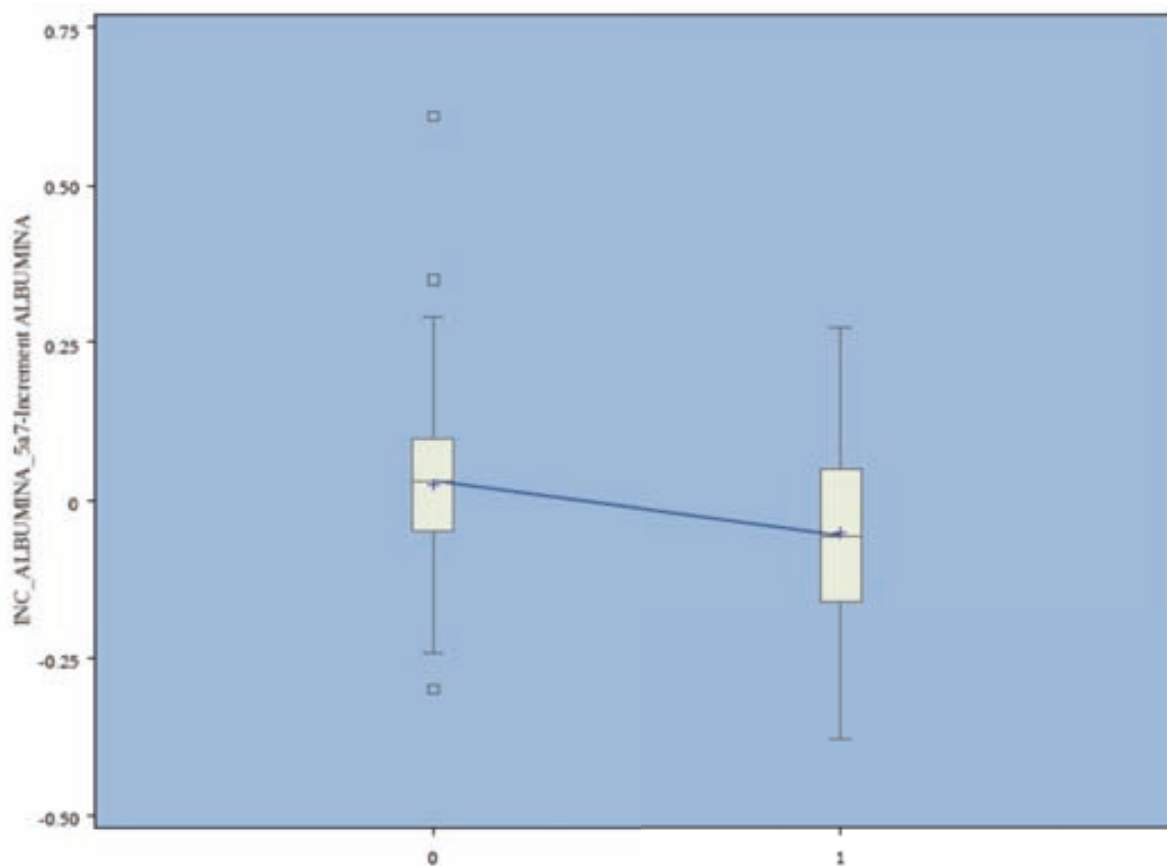


Figura 88: Box Plot de Wilcoxon per als increments de fibrinogen entre els dies 7 i 9 entre els grups ILQ-OE0 i ILQ-OE1 (Xi2; p=0,0286).

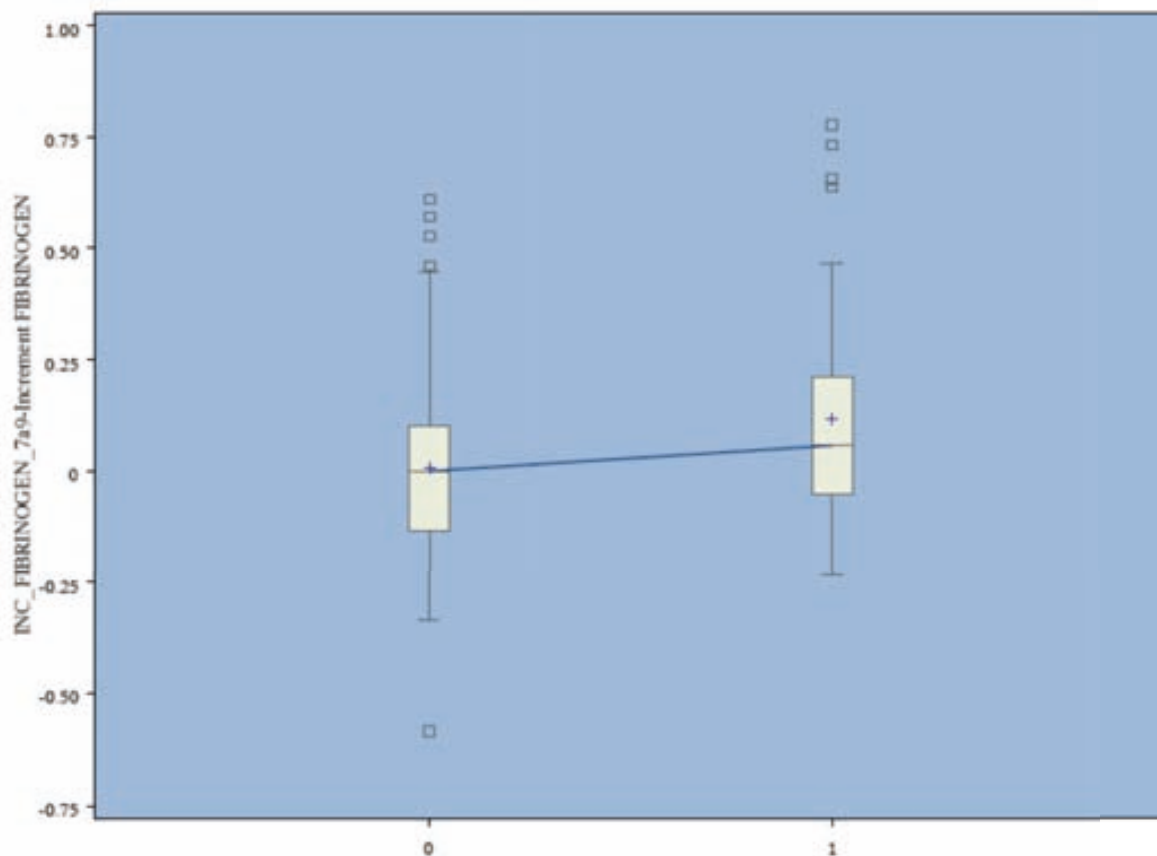
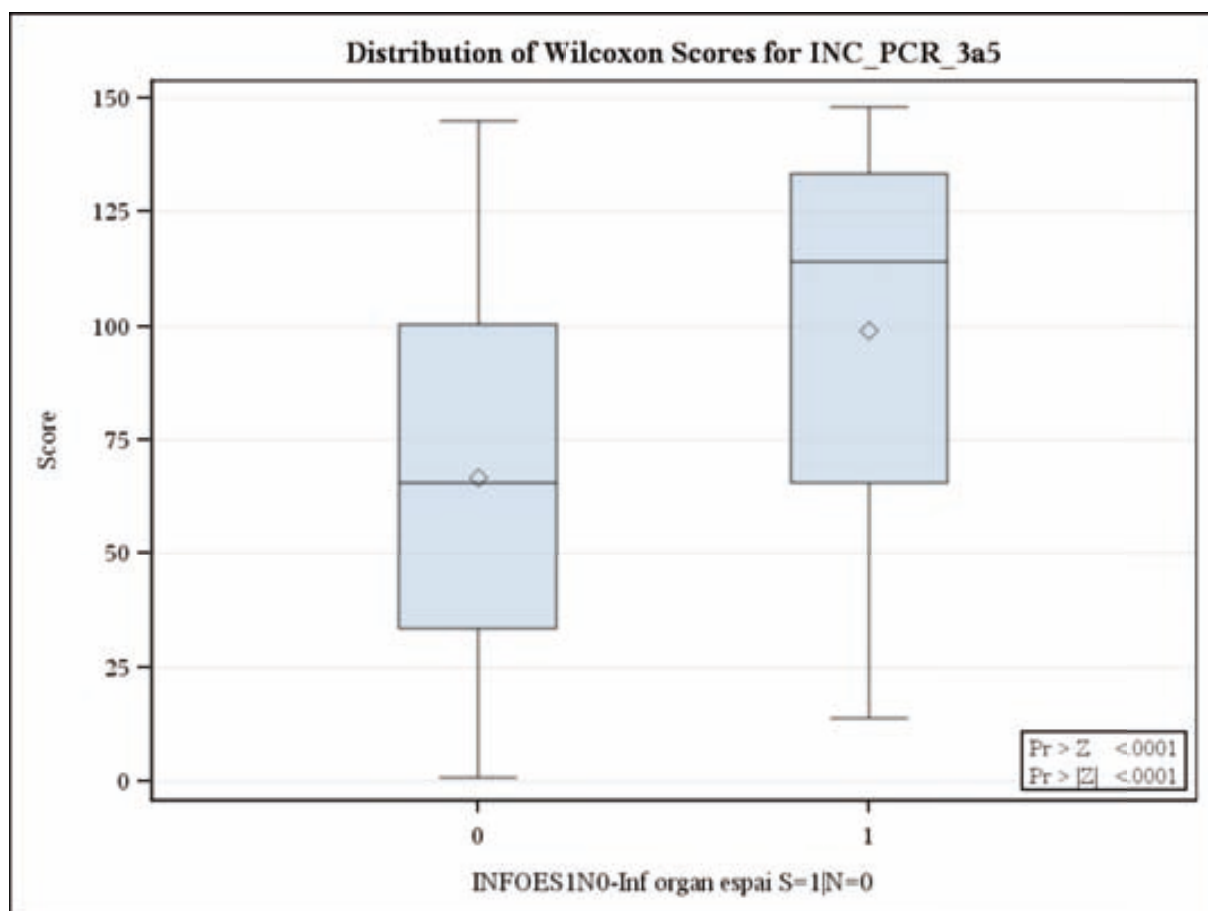


Figura 89: Box Plot de Wilcoxon per als increments de PCR entre els dies 3 i 5 entre els grups ILQ-OE0 i ILQ-OE1.



I.2.o Anàlisi univariant dels factors epidemiològics relacionats amb la infecció intraabdominal postoperatoria

S'ha avaluat el pes relatiu de cada factor epidemiològic sobre la presència de ILQ-OE, per poder-ne ajustar l'efecte predictor dels BM, en entendre que poden tenir un efecte de tipus confusió sobre els valors dels mateixos. Aquest anàlisi és d'especial importància, com es veurà més endavant, per poder ajustar la precisió diagnòstica de l'score de risc elaborat a partir dels BM.

Taula 98: Correlació entre els diferents factors preoperatoris potencialment relacionats amb el desenvolupament de la complicació sèptica intraabdominal. ILQ-OE1: Grup de pacients diagnosticats de complicació sèptica intraabdominal, ILQ-OE0: Grup de pacients no diagnosticats de complicació sèptica intraabdominal. Percentatge: Percentatge del grup ILQ-OE1 sobre el subgrup. QT: Quimioteràpia, RT: Radioteràpia. Significació: Significació estadística (χ^2 , valor de $p < 0,05$).

Factor	Categoria	ILQ-OE1	ILQ-OE0	Percentatge	Significació (p)
Sexe	Home	52	182	71,23	0,5876
	Dona	21	86	28,77	
Edat	<65	21	88	28,00	0,7777
	65-79	28	155	56,00	
	>80	8	42	16,00	
Tabaquisme	No	30	125	41,10	0,1685
	Si	5	34	6,85	
	Ex	38	101	52,05	
Diabetis	No	52	196	71,23	0,7464
	Si	21	72	28,77	
MPOC	No	45	183	61,64	0,2853
	Si	28	85	24,191	
Hepatopatia crònica*	No	65	259	89,04	0,0082 (Fischer, 0,0141)
	Si	8	9	10,96	
IQ prèvia	No	30	134	41,10	0,1771 (Fischer, 0,1886)
	Si	43	134	58,90	
Estadi neoplàsic	0	3	10	4,11	

	I	12	40	16,44	0,9666
	II	24	92	32,88	
	III	24	92	32,88	
	IV	10	29	13,70	
Neoadjuvència	No	55	216	77,46	0,4469
	Quimioteràpia	3	11	4,23	
	Radioteràpia	0	5	0	
	QT + RT	13	34	18,31	
Stent endoluminal	No	67	260	94,74	0,1361
	Si	4	6	5,63	

Destaca el pes de la presència d'hepatopatia crònica sobre el risc de presentar una ILQ-OE, la OR del qual es 3,542 (IC95% 1,316-9,536).

Taula 99: Correlació entre els diferents scores quirúrgics i el desenvolupament de la complicació sèptica intraabdominal. ILQ-OE1: Grup de pacients diagnosticats de complicació sèptica intraabdominal, ILQ-OE0: Grup de pacients no diagnosticats de complicació sèptica intraabdominal. Percentatge: Percentatge del grup ILQ-OE1 sobre el subgrup. Significació: Significació estadística (Xi2, valor de $p < 0,05$ es considera significatiu).

Factor	Categoria	ILQ-OE1	ILQ-OE0	Percentatge	Significació (p)
ASA	I-II	33	116	47,92	0,1613
	III-IV-V	37	145	52,08	
NNIS	-1-0-1	33	136	47,14	0,0737
	2-3	37	125	52,86	
Charlson	< 7	30	107	41,10	0,1069
	≥ 7	43	154	58,90	
Mortalitat POSSUM	≤ 5	20	107	28,99	0,0523
	5-15	20	77	28,99	
	>15	29	71	42,03	
Morbiditat POSSUM	≤ 5	6	13	8,70	0,5289
	5-15	15	58	21,74	
	> 15	48	184	69,57	

CR-POSSUM	≤ 5	54	208	78,26	0,8014
	5-15	11	33	15,94	
	> 15	4	14	5,80	

Taula 100: Correlació entre els diferents factors quirúrgics postoperatoris potencialment relacionats amb el desenvolupament de la complicació sèptica intraabdominal. ILQ-OE1: Grup de pacients diagnosticats de complicació sèptica intraabdominal, ILQ-OE0: Grup de pacients no diagnosticats de complicació sèptica intraabdominal. Percentatge: Percentatge del grup ILQ-OE1 sobre el subgrup. Significació: Significació estadística (Xi2, valor de $p < 0,05$ indica significació estadística).

Factor	Categoria	ILQ-OE1	ILQ-OE0	Percentatge	Significació (p)
Mecanisme d'anastomosi	Manual	15	40	21,43	0,2506
	Mecànica	55	216	78,57	
Antibioteràpia postoperatòria*	No	43	280	86,00	0,0207
	Si	7	14	14,00	
Accés	Obert	69	240	94,52	0,0884
	Laparoscòpic	4	28	5,48	
Ostomia	No	58	218	79,45	0,9056
	Iliostomia	11	35	15,07	
	Colostomia	4	15	5,48	

Taula 101: Variables quantitatives contínues que poden expressar risc preoperatori de DS (Kruskal-Wallis).

Factor	Mitjana casos DS	Mitjana casos no DS	Significació (p)
Edat (anys)	69,47	68,89	0,6602
Pes (Kg)	73,75	71,83	0,3013
Talla (m)	1,64	1,63	0,4585
BMI (Kg/m ²)	27,34	27,20	0,9368
CCI	7,52	7,39	0,5875
Albúmina (g/dl)	3,71	3,70	0,3174
Hemoglobina (g/l)	11,50	11,69	0,5153

Temps quirúrgic (min)	149,13	145,00	0,3836
-----------------------	--------	--------	--------

La comparació entre les freqüències de distribució poblacional entre els grups ILQ-OE0 i ILQ-OE1, i el seu anàlisi per associació univariant no aporten diferències estadísticament significatives.

Taula 102: Comparació de les medianes del marcadors clínics de balanç segons el test de Wilcoxon.

Marcador	Mediana ILQ-OE 0	Mediana ILQ-OE 1	Pr > Z
Balanç d'entrada 24 hores (ml)	2650	2800	0,2056
Balanços acumulats (ml)	1240	1540	0,4682
Diuresi 24 hores (ml)	1520	1500	1,0000
Dèbit dels drenatges (ml)	80	100	0,7827

Taula 103: Comparació de les medianes de constants clíniques segons el test de Wilcoxon.

Marcador	Mediana ILQ-OE 0	Mediana ILQ-OE 1	Pr > Z
Temperatura corporal (°C)	37.10	37.10	0,9676
Freqüència cardíaca (bpm)	82	84	0,3438
Tensió arterial sistòlica (mmHg)	124	118	0,3376
Tensió arterial diastòlica (mmHg)	72	70	0,5374
SIRS	0	0	0,6702
IMEC	1	1	0,3518

No s'han trobat diferències estadísticament significatives entre els paràmetres de biomarcadors al preoperatori immediat. En canvi, sí que s'han trobat diferències significatives a l'hora de comparar les diferències dels valors mediana dels BM a les seves corbes en el temps durant el postoperatori.

Taula 104: Comparació de les medianes dels marcadors clínics analítics preoperatoris segons el test de Wilcoxon.

Marcador	Mediana ILQ-OE 0	Mediana ILQ-OE 1	Pr > Z (Wicoxon)
Hemoglobina preoperatòria	10,6	10,2	0,0863
Albúmina preoperatòria	3,1	3,0	0,0966
PCT preoperatòria	0,05	0,05	0,1425
PCT-US preoperatòria	0,02	0,02	0,1425
Pre-PCT 1-116	0,02	0,02	0,1425
PCR preoperatòria	4,43	6,11	0,0767
Fibrinogen preoperatori	437	465	0,8612

Taula 105: Comparació de les medianes dels biomarcadors segons el test de Wilcoxon. Valors significatius.

Marcador	Pr > Z
PCT-US	0,0208
PCT	0,0013
PCR	< 0,0001
TP	0,0197
Leucòcits	0,0431

I.2.p Anàlisi univariant de la dehiscència anastomòtica precoç i tardana

Dels factors relacionats amb un diagnòstic de DS anterior al sisè dia, no s'ha trobat relació estadísticament significativa ($p > 0,05$) amb els factors sexe, edat, ASA, NNIS, CCI, estadi neoplàsic, neoadjuvència, mortalitat-POSSUM, morbiditat-POSSUM, CR-POSSUM, tabaquisme, IQ prèvia, DM, MPOC, hepatopatia crònica, ostomia de derivació, accés laparoscòpic, anastomosi mecànica, escala Clavien. Per altra banda, la localització i la ressecció de còlon esquerre i recte sí es relacionen amb un diagnòstic tardà, a partir del 6è dia, de la DS.

Taula 106: Correlació entre el factor neoplàsia i el diagnòstic precoç ($DS \leq 5$: casos diagnosticats abans del 6è dia) o tardà ($DS > 5$ a partir del 6è dia) de la DS.

Factor	Categoria	$DS \leq 5$	$DS > 5$	Percentatge DS	Significació ($p > \text{ChiSq}$)
Localització	Recte*	0	12	0,00	0,0273
	Còlon esquerre*	8	12	61,54	
	Còlon dret	4	13	30,77	
	Neoplàsia doble	0	1	7,69	
Ressecció	Recte*	1	14	7,69	0,0313
	Còlon esquerre*	8	8	61,54	
	Còlon dret	2	11	15,38	
	Colectomia subtotal	2	3	15,38	
Stent endoluminal	No	10	36	83,33	0,0585
	Si	2	0	16,67	

Taula 107: Correlació entre el factor de risc i la DS precoç (DS \leq 5: casos diagnosticats abans del 6è dia) o tardà (DS $>$ 5 a partir del 6è dia) de la DS.

Factor	Estadístic	DS \leq 5 (n=13)	DS $>$ 5 (n=35)	Significació (p>ChiSq)
Edat (anys)	mediana	69,69	70,73	0,7398
BMI (Kg/m ²)	mediana	29,85	26,41	0,0703
CCI	mediana	7,31	7,59	0,6803
Albúmina preop (g/dl)	mediana	3,62	3,74	0,4501
Hemoglobina preop (mg/dl)	mediana	10,68	11,80	0,0843
Temps quirúrgic (min)	mediana	135,33	154,00	0,3870

Taula 108: Correlació entre el factor de risc i la DS precoç (DS \leq 5: casos diagnosticats abans del 6è dia) o tardà (DS $>$ 5 a partir del 6è dia) de la DS. Càlcul del odds ratio.

Factor	DS \leq 5 (%)	DS $>$ 5 (%)	OR	IC 95%	Pr>ChiSq
Sexe masculí	61,54	78,38	-	-	0,2807
Sexe femení	38,46	21,62	2.2656	0.5790 - 8.8647	
Edat > 65 anys	30,77	27,03	-	-	0,7950
Edat \leq 65 anys	69,23	72,97	1,143	0,419 – 3,116	
ASA I-II	66,67	41,67	-	-	0,1866
ASA III-IV	33,33	58,33	0,3571	0,907 – 1,407	
NNIS (-1 - 1)	58,33	36,36	-	-	0,3063
NNIS (2-3)	41,67	63,64	0,4082	0,1059 – 1,573	
CCI > 7	53,85	59,46	0,7955	0,2228 – 2,8401	0,7539
CCI \leq 7	46,15	40,54	-	-	
IQ prèvia 0	46,15	37,84	-	-	0,7443
IQ prèvia 1	53,85	62,16	0,7101	0,1981 – 2,5462	
DM 0	84,62	64,86	-	-	0,2938
DM 1	15,38	35,14	0,3357	0,0644 – 1,7494	
MPOC 0	76,92	56,76	-	-	

MPOC 1	23,08	43,24	0,3938	0,0928 – 1,6700	0,3203
Hepatopatia 0	92,31	89,19	-	-	1,0000
Hepatopatia 1	7,69	10,81	0,6875	0,0697 – 6,7805	

Taula 109: Correlació entre el factor de risc quirúrgic i la DS precoç (DS \leq 5: casos diagnosticats abans del 6è dia) o tardà (DS $>$ 5 a partir del 6è dia) de la DS. Càlcul del risc relatiu.

Factor	DS \leq 5 (%)	DS $>$ 5 (%)	RR	IC 95%	Pr $>$ ChiSq
Accés obert	100,00	94,59	0,729	0,614 – 0,866	0,5437
Accés tancat	0,00	5,41	-	-	
Temps quirúrgic \leq 180min*	100,00	73,53	0,676	0,541 – 0,845	0,0476
Temps quirúrgic $>$ 180min	0,00	26,47	-	-	
Stent 0	83,33	100,00	0,217	0,126 – 0,376	0,0585
Stent 1	16,67	0,00	-	-	

I.2.q Anàlisi multivariant dels factors epidemiològics i dels biomarcadors

En un primer anàlisi multivariant s'han obtingut els següents factors de risc de ILQ-OE amb significació estadística o tendència a la significació.

Taula 110: Anàlisi multivariant mitjançant regressió de Cox.

Factor de risc	Risc Relatiu (hr)	IC 95%	Pr > ChiSq
Edat \geq 65 anys	2,550	0,848 – 7,668	0,0956
ASA 3-4-5	0,263**	0,101 – 0,687	0,0064
Morbiditat POSSUM > 5	0,241	0,049 – 1,186	0,0800
Hepatopatia crònica	2,947	0,927 – 9,370	0,0670
PCR	1,008***	1,004 – 1,012	0,0002
PCT	0,631*	0,400 – 0,993	0,0466
TAD	0,945**	0,905 – 0,986	0,0089
IMEC	1,449*	1,079 – 1,946	0,0137

Sotmetent aquestes dades a un segon anàlisi per regressió, s'obtenen els següents paràmetres (excepte la PCT, que s'exclou per presentar valor de risc relatiu paradoxal, mostrant-se com a factor de protecció quan augmenta, amb comportament invers al de la PCR, que segueix apareixent en el model com a factor de risc). La relació paradoxal entre la PCR i la PCT quan s'inclouen alhora en un mateix model de risc evita que puguin fer-se servir conjuntament en un mateix *score* de risc.

Taula 111: Pes relatiu dels factors epidemiològics en conjunció amb els biomarcadors, segons un segon anàlisi per regressió.

Factor epidemiològic	Risc Relatiu (hr)	IC 95%	Pr > ChiSq
ASA 3-4-5	0,431*	0,197 – 0,941	0,0348
Hepatopatia crònica	2,796	0,952 – 8,215	0,0615
PCR	1,004*	1,001 – 1,007	0,0201
TAD	0,968	0,935 – 1,002	0,0647
IMEC	1,564***	1,201 – 2,036	0,0009

Taula 112: A l'anàlisi multivariant les variables que mostren relació estadísticament significativa amb el desenvolupament d'una ILQ-OE són (Xi2):

Variable	Pr>ChiSq
PCR	0.0005***
IMEC	0.0448*
Hepatopatia crònica	0.0009***
SIRS 3 criteris	0.0002***

I.2.r Model de predicció diagnòstic de la infecció intraabdominal postoperatòria

La construcció d'un *score* amb aquestes eines es veu condicionat per la presència de factors de risc independents a l'anàlisi univariat, com ara la presència d'hepatopatia crònica, que a nivell estadístic actuaria com a un factor de confusió. D'entre els estadístics epidemiològics que han mostrat significació estadística a l'anàlisi univariant destaca la presència d'hepatopatia crònica. D'aquesta manera, la inclusió de la hepatopatia crònica dóna lloc a un score molt més fiable.

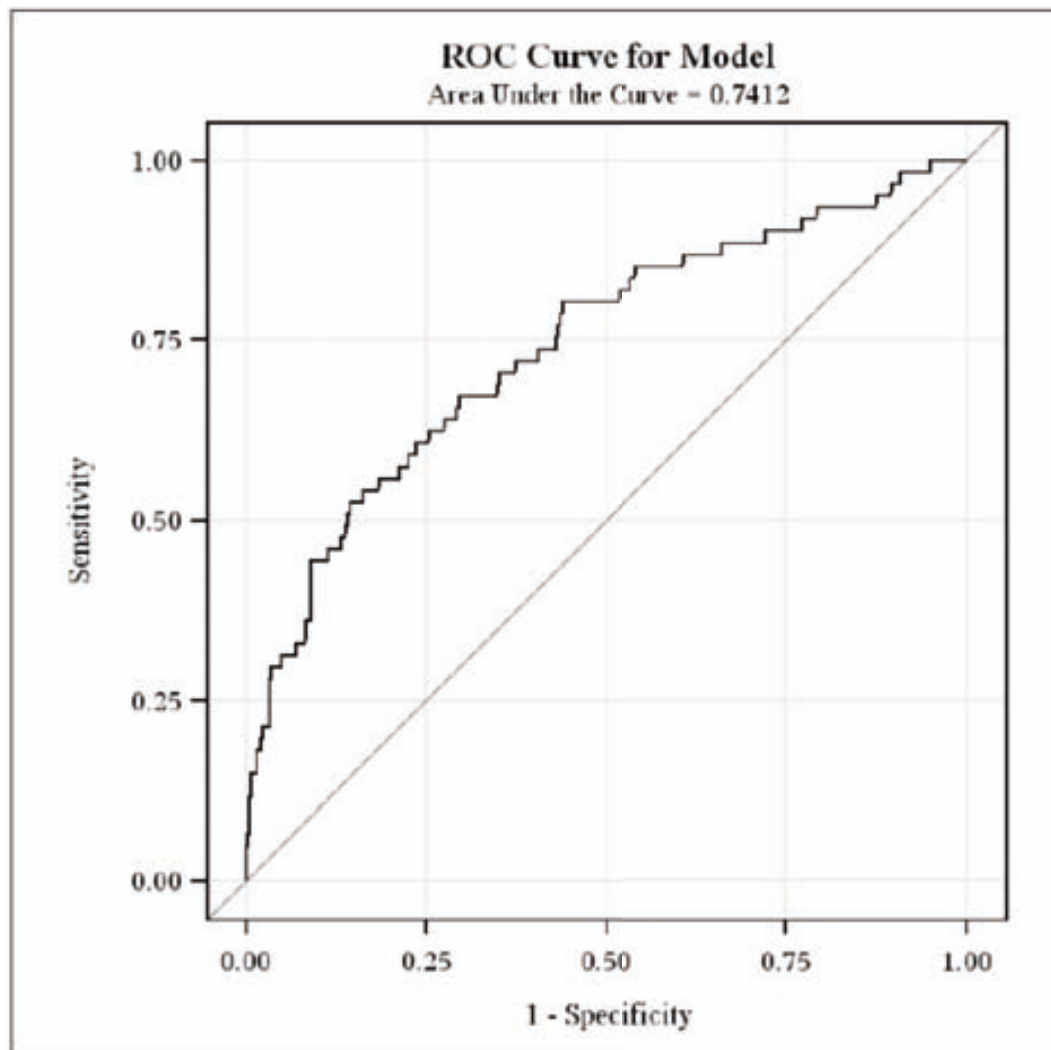
L'anàlisi multivariant seqüencial aïlla les variables PCR, IMEC i hepatopatia crònica. El valor de la PCR (sobretot en valors superiors a 150mg/dl, o un increment del seu valor en 50mg/dl en 48h), el número d'identificadors de mala evolució sobre 10 ítems (sobretot a partir de 2 ítems), i la presència d'hepatopatia crònica (representada pel valor 1 o 0) són els factors més estadísticament significatius relacionats amb l'existència d'una complicació sèptica intraabdominal postoperatòria.

Taula 113: Estadístics estadísticament significatius segons l'anàlisi multivariant i el seu pes estadístic en un score de risc de presència d'infecció intraabdominal postoperatòria (ILQ-OE).

Analysis of Maximum Likelihood Estimates										
Parameter		DF	Parameter Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	95% Hazard Ratio Confidence Limits		Label
PCR		1	0.00666	0.00143	21.6524	< .0001	1.007	1.004	1.010	PCR-Proteïna C reactiva
NUM_IDENTIFICADORS		1	0.36198	0.11281	10.2966	0.0013	1.436	1.151	1.792	
hepatopatia	1	1	1.55741	0.42808	13.2361	0.0003	4.747	2.051	10.984	Hepatopatia 1

El valor resultant del logaritme neperià de la suma dels 3 factors multiplicats pel seu pes estadístic, obté un estadístic binari de comportament parabòlic que permet una construcció tipus corba ROC (receiver operating characteristic curve).

$$\text{Score} = \ln[(0,00666 * \text{PCR}) + (0,36198 * \text{IMEC}) + (1,55741 * \text{Hepatopatia})]$$

Taula 90: Corba ROC del *score* de risc

L'*score*, en representació gràfica, troba el seu punt d'òptima relació entre detecció i descartament de la ILQ-OE en un punt equivalent a un estadístic de referència de 1,153, punt de concordància entre la sensibilitat i especificitat màximes. Introduïnt les dades dels valors de la PCR, els IMEC i la presència o no d'hepatopatia s'obté un estadístic major o menor de 1,153. Una prova positiva equival a un resultat major a 1,153, i una de negativa equival a un valor inferior a 1,153.

Aquesta distribució binària permet quantificar la sensibilitat i especificitat del *score* aplicant-lo a la mostra. Amb aquest mètode, s'obté una taula amb els veritables positius i negatius.

Taula 114: Taula 2x2 del resultat de l'score segons diagnòstic de complicació sèptica intraabdominal.

Table of PROVA_POS by INFOES1N0			
PROVA_POS(PROVA_POS-Prova positiva: > 1.15)	INFOES1N0(INFOES1N0-Inf organ espai S=1 N=0)		
	1	0	Total
1	61	127	188
0	12	141	153
Total	73	268	341

A la taula podem observar la distribució dels positius i dels negatius en relació amb el seu resultat a l'score de risc a la mostra seleccionada (n=341), on:

- Veritables Positius = 61
- Falsos Positius = 127
- Veritables Negatius = 141
- Falsos Negatius = 12

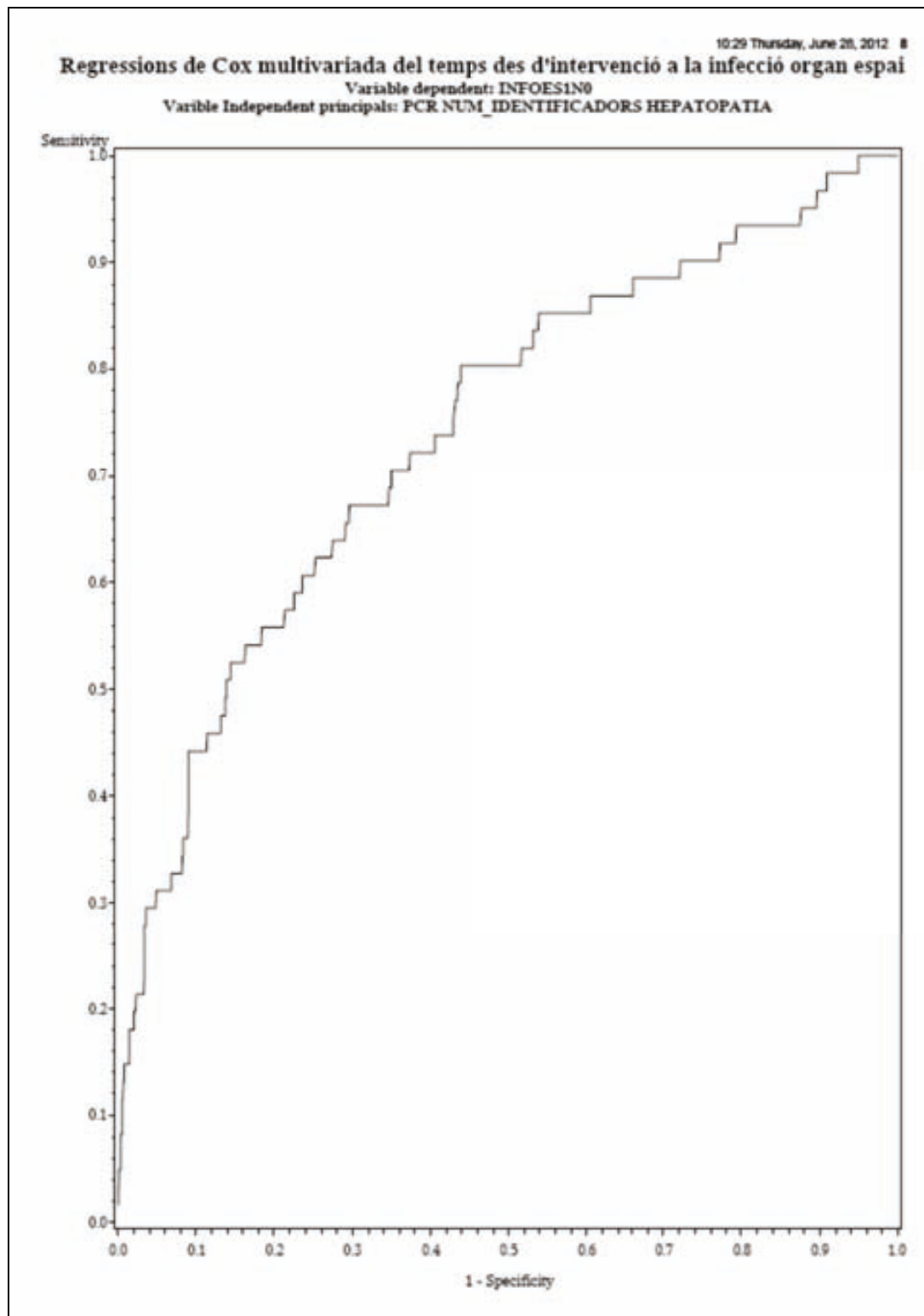
	ILQ-OE 1	ILQ-OE 0	
Score POSITIU	VP	FP	P(+)
Score NEGATIU	FN	VN	N(-)
	P(1)	N(0)	n

A partir d'aquesta taula calculem:

Sensibilitat (S)	83,56%
Especificitat (E)	52,61%
Valor Predictiu Positiu (VPP)	32,45%
Valor Predictiu Negatiu (VPN)	92,16%

L'*score*, un cop aplicat a la mostra objecte d'estudi, obté una mitjana de dies guanyats al diagnòstic de 6,95 dies (mediana de 6,0, mínim de 0 dies, màxim de 32 dies).

Figura 91: Relació entre el primer dia de puntuació elevada i el dia de diagnòstic clínic. Anàlisi multivariant i regressió de Cox.



J. PART V: DISCUSSIÓ DELS RESULTATS OBTINGUTS

J. 1. *Discussió per apartats*

J.1.a El concepte de sèpsia

El terme “sèpsia” es coneix des de l’antiguetat, ja els grecs havien encunyat el terme “pepsis” com a estat complementari al de “sepsis”, o desequilibri dels fluïds interns. Els antics egipcis també havien identificat el quadre, anomenant-lo “n-khad-u”, o “malaltia de l’intestí que enverina el cor a través de la sang”.

Malgrat ser un terme tant antic, el concepte de septicèmia va ser usat fins a ben entrat el segle XX més o menys relacionat amb la bacterièmia que acompanya una sèpsia.

No va ser fins el 1992, a la conferència conjunta que van celebrar la Societat de Medicina Intensiva i el Col·legi Americà de Medicina Cardiopulmonar, que es van sentar les bases d’uns criteris estancs amb els que identificar i classificar els pacients amb sèpsia, definida com aquella síndrome de resposta sistèmica, o SIRS, deguda a infecció bacteriana.

Aquests criteris SIRS inclouen el compliment de dos o més criteris d’entre: taquicàrdia, taquipnea, febre o hipotèrmia, i leucocitosi o leucopenia o desviació esquerra. Així, doncs, una sèpsia queda definida com una SIRS deguda a infecció, una sèpsia greu com una sèpsia amb disfunció o fallida mutiorgànica (MOF), i un shock sèptic com aquella sèpsia que s’acompanya de hipotensió arterial refractària a la reposició de volum. La MOF també queda definida pel compliment de 2 o més criteris d’insuficiència pulmonar, cardiocirculatòria, hematològica, gastrointestinal, renal o neurològica (Marshall 1995)²⁰¹.

Ben aviat, a partir de la seva classificació, van aparèixer estudis que relacionaven el nivell de sèpsia segons aquesta escala amb la gravetat i la mortalitat (Rangel-Frausto 1995, Angus 2001, Moerer 2002)^{24, 202, 203}. La mortalitat experimenta un increment exponencial des de la fase de SIRS al shock septic, d’un 10% a un 50%. Mirat des del punt de vista del número d’òrgans en fallida en situació de

MOD, l'increment, d'1 a 3, és geomètric del 15% al 75% (Rangel-Frausto 1995, Angus 2001, Moerer 2002)^{24, 202, 203}.

No solament per la gravetat és un procés important, sino que també ho és per la seva prevalència. Es calcula que pot representar fins a un terç dels ingressos hospitalaris provinents d'urgències. A les unitats de crítics pot significar fins a un 50% dels ingressos a la unitat, i si ho acotem als malalts postoperats que ingressen a la UCI, pot arribar a suposar el 80%. La incidència a USA és del voltant de 3casos per mil i any, amb una despesa de 22.000\$ de mitja (Brun-Buisson 2000, Mullier 2003)^{28, 204}.

J.1.b Importància del diagnòstic diferencial

En aquest marc, es fa doncs importantíssim distingir la SIRS amb disfunció orgànica de la disfunció secundària a una sèpsia.

Molts grups han investigat biomarcadors que puguin donar llum en aquesta diferenciació. En el nostre hospital, l'equip del Dr. Ausina, a través de la Dra. Prat, ha publicat nombrosos articles en revistes indexades sobre el tema, en situació de meningitis, pneumònia, o neutropènia febril (Prat 2006)¹¹².

Un dels exemples propers en cirurgia general en l'ús de biomarcadors en clínica el trobem en la pancreatitis aguda necrohemorràgica. La pancreatitis aguda greu és una entitat potencialment mortal, a la que es poden distingir dues etapes principals. Una primera etapa, l'etapa precoç, a les dues primeres setmanes, on el pacient pateix SIRS i MOD causats pels alts nivells circulants d'agents proinflamatoris, i una segona etapa, a partir de la segona setmana, on el pacient pateix els efectes sèptics de la complicació infecciosa de la necrosi pancreàtica (Angood 1999, Solomkin 2003)^{83, 205}.

Clàssicament el mètode emprat per distingir un procés de l'altre ha estat la punció directa de la necrosi per fer-ne una tinció de Gram que en pugui identificar la contaminació bacteriana. El problema està en que la punció mateixa comporta un risc de contaminació de la necrosi, si és que aquesta no ho està d'entrada, de manera que també resulta una maniobra limitada, a més d'arriscada. En aquest sentit s'ha apuntat també a l'ús de biomarcadors com a criteris identificadors de la infecció de la necrosi, proteïna C reactiva o procalcitonina (Oller 1992, Rau 2000)^{11, 206}.

J.1.c La peritonitis postoperatòria

La peritonitis postoperatòria en cirurgia colo-rectal constitueix un exemple paradigmàtic de diagnòstic diferencial, doncs és de cabdal importància poder diferenciar-la d'un ili paralític postoperatori simple, doncs aquesta es manifesta sovint com a tal. Mentre que en el cas de l'ili postoperatori el que tenim darrera és una paràlisi reflexa del sistema nerviós vegetatiu, en el cas de la peritonitis postoperatòria el que tenim darrera és en un 60% dels casos una dehiscència de sutura (Mulier 2003)²⁸.

La dehiscència de sutura és una situació de potencial gravetat, doncs implica la sortida massiva de gèrmens a la cavitat peritoneal, amb la subseqüent infecció disseminada. La seva incidència se situa entorn el 5 o 30% segons la sèrie, comportant fins en un 60% dels casos un shock sèptic. El pic mode de diagnòstic es troba entorn del 8è dia, i el seu diagnòstic per imatge entorn l'11è. Es calcula que en gairebé el 40% el diagnòstic es fa en un reingrés. Clàssicament es parla, en relació a aquest punt, d'una dehiscència "precoç", evident abans del 6è dia, més relacionada amb problemes tècnics durant la confecció de l'anastomosi, i una altra de "tardana", a partir del 6è dia, més relacionada amb els fenòmens inflamatoris que engloben a la cicatrització de la mateixa. Amb tot, el que està clar és que es tracta d'una entitat amb alta morbimortalitat i baixa sospita (Power 2007, Hyman 2007)^{67, 73}.

El còlon té quatre porcions principals: ascendent, transvers, descendent, sigma i recte. El motiu més freqüent de resecció electiva de còlon és la neoplàsia colo-rectal electiva, sobretot cec i sigma. En el cas d'una resecció de còlon dret la reconstrucció inclou una anastomosi ilio-còlica, mentre que en el cas d'una resecció de còlon esquerre n'inclou una de colo-còlica. Les anastomosis poden ser realitzades de forma mecànica amb pistoles automàtiques o manualment. Els estudi comparatius entre un i altre mètode van demostrar que no hi havia diferències a nivell de resultats i dehiscències.

L'estanqueïtat de la sutura depèn de la cicatrització de la mateixa, que al seu temps està influenciada per la tensió, la vascularització i la oxigenació a la que es troba sotmesa. Una fallida en el procés de cicatrització comportarà una fuga de material fecal més enllà dels límits de la mucosa, el que comportarà la infecció de la sutura i facilitarà la manca de cicatrització que comporti, per tant, la sortida massiva de material fecal a la cavitat peritoneal. Al seu torn, aquest vessament ocasionarà una infecció disseminada i massiva que acabarà afectant a tota la cavitat peritoneal. Les vísceres, recobertes de peritoni visceral, un cop inundades d'exudat polimicrobià, experimentaran una reacció d'hipervascularització, edematització i dipòsit de fibrina, que constitueix la PPO. La solució quirúrgica en aquesta situació usualment inclou la desconexió de la sutura, i l'abocament d'un o dos

extrems a la paret abdominal, en forma d'ostomia, ja sigui ileostomia o colostomia. Aquesta mesura permet controlar el focus sèptic a l'espera que l'estat del pacient permeti una reintervenció i una reconstrucció del trànsit.

La reintervenció en cas de peritonitis postoperatoria, encara que tècnicament factible, precipita la fallida multiorgànica del pacient i el xoc sèptic. Aquest fet s'explica clàssicament amb el model teòric del “*two-event model*”, o de doble agressió. Segons aquest model, en el postoperatori el pacient ha iniciat ja un estat de resposta inflamatori sistèmica en resposta a la cirurgia major. Un cop iniciada la peritonitis, o primera agressió, l'estat del pacient passa a ser el d'hiperinflamació sistèmica, però com que l'estat del mateix postoperatori es confón amb els signes inicials de la peritonitis, aquesta no s'adverteix fins que no apareixen signes d'alarma (que és el que desperta sospita en l'equip mèdic), de manera que el pacient es diagnostica en fase de sèpsia greu. Una reintervenció en aquest moment resulta ser una segona agressió, que de forma inevitable precipitarà la fallida multiorgànica i el xoc hemodinàmic, i incrementarà la mortalitat.

Des d'un altre punt de vista, es pot interpretar que el temps que passa des de l'inici de la peritonitis i que aquesta es diagnostica i s'inicien les maniobres terapèutiques convenients, s'estableix un temps de retard diagnòstico-terapèutic, en el que es reduiràn les possibilitats de supervivència dràsticament.

J.1.d Importància del control precoç del focus sèptic

Si ens guiem per aquesta seqüència de fets, és fàcil entendre que s'apunti a la relaparotomia precoç com a mesura més eficaç per controlar el focus sèptic (Pickleman 1999, Mulier 2003)^{28, 46}, i que els factors determinants de la mortalitat postoperatoria en cas de complicació sèptica intraabdominal siguin el diagnòstic tardà i el retard en el control del focus sèptic. A més dels dos darrers, l'edat i la comorbiditat del pacient s'afegeixen als citats factors de risc de mortalitat, però, a diferència d'aquests, són factors sobre els que no podem actuar.

J.1.e Hipòtesi de treball

Així, doncs, la nostra hipòtesi de treball és que el control precoç del focus sèptic permet millorar la supervivència en pacients amb complicació infecciosa postoperatoria, el que es traduirà en menor morbimortalitat, menor estada i menor despesa hospitalàries.

La primera idea derivada d'aquest principi serà doncs, trobar aquells marcadors de mala evolució que permetin millorar el rendiment diagnòstic de les eines actuals per detectar abans i més fidelment la complicació sèptica postoperatòria intraabdominal.

Una de les propostes amb millor projecció, i que ja gaudeix de suport d'evidència científica, el constitueix l'ús de biomarcadors de sèpsia com a paràmetres d'utilitat en clínica (Reith 1998)¹⁶¹.

En efecte, si identifiquem el control precoç del focus sèptic amb la detecció precoç i el tractament precoç, i els analitzem per separat, veurem que recolzen la necessitat de desenvolupar eines que actualment no es tenen.

En quant a la detecció precoç, si prenem els criteris SIRS com a marcadors diagnòstics, aquests resulten inespecífics, doncs els pacients després d'una cirurgia major, acostumen a presentar tant febre, taquicàrdia, taquipnea, com leucocitosi. Per altra banda, si busquem signes de peritonitis, aquests resulten ser massa poc sensibles, doncs en la fase del postoperatori precoç es presenten de forma subclínica. En quant a les evidències de complicació sèptica si es basen les proves d'imatge estaràn sotmeses al criteri a l'hora de sol·licitar-les del clínic, que estarà usant els paràmetres abans citats, i els drenatges només en un 30% dels casos delaten fugues anastomòtiques. Per la seva banda també, els cultius sovint són lents i negatius.

Pel que fa al tractament precoç, si ens referim al quirúrgic o invasiu, aquest depèn d'una indicació precoç, i si ens referim al tractament antibiòtic, tampoc disposem de biomarcadors que ens monitoritzin fidelment la resposta a l'antibiòtic.

Amb tot, podem dir que ens manquen marcadors prou sensibles i específics que ens permetin millorar la capacitat de resposta en cas de l'aparició d'una complicació sèptica intraabdominal postoperatòria.

J.1.f Els biomarcadors de sèpsia

Per trobar els biomarcadors que ens ajudin ens fixem en la cascada de senyalització inflamatòria que segueix a una sèpsia bacteriana.

A partir d'un insult sèptic s'alliberen endotoxines (PAMP: patrons moleculars associats a patògen, que poden incloure tant LPS com PG o superAg) que immediatament activen la via del complement,

activant també els macròfags, que via els receptors del reconeixement innat de la immunitat (CD14, TLR) processen els PAMP generant una resposta inflamatòria a través d'interleucines, molècules d'adhesió o proteïnes de fase aguda. Al seu torn, aquest estímul s'encarregarà d'activar els neutròfils i de regular les cèl·lules endotelials, que seran les encarregades de secretar els efectors finals de la cascada inflamatòria (radicals d'oxigen, monòxid de nitrogen NO, metabolits de l'àcid araquidònic, factors de la cascada de la coagulació), responsables finals de la lesió tissular, en forma de destrucció tissular, vasodilatació, microtrombosi, isquèmia i fuga capil·lar. D'aquesta manera determinar els mediadors intermitjos és una manera de detectar la sèpsia un pas abans de que aquesta es materialitzi en lesió tissular (i per tant en signes clínics).

Als biomarcadors, doncs, els demanarem poder de discriminació entre processos sèptics i inflamatoris d'origen no infecciosos, i n'explorarem diferents punts de tall per poder destriar uns casos dels altres (Clec'h 2006)²⁰⁷.

De biomarcadors possibles n'hi ha potencialment molts i variats, i la seva recerca encara no s'ha tancat, com en donen testimoni els anàlisis per proteòmica. En el còmput global d'una cascada inflamatòria sèptica s'alliberen multitud de molècules proinflamatòries i antiinflamatòries. No obstant, a nivell de detectar nivells plasmàtics per raons de laboratori, podem fer dos grups: un de proteïnes que augmenten la seva concentració en sèrum davant de l'estímul inflamatori, i un altre de molècules que disminueixen la seva concentració en sèrum davant de l'estímul. Amb tot, els criteris que es busquen per a l'ús en clínica d'un biomarcador són que tingui ràpid increment en plasma abans de la clínica, una alta sensibilitat i especificitat per a la infecció bacteriana, un alt poder VPP i VPN per a complicació sèptica intraabdominal, una bona correlació cinètica amb la resposta al tractament antiibòtic, i finalment simplicitat de mesura (accessibilitat i rapidesa de determinació). És innegable que aquest darrer tret determina i condiciona a la realitat no solament el present estudi, sinó també l'ús dels biomarcadors a la clínica pràctica diària.

Així, en clínica, s'han testat amb èxit dos grups de biomarcadors, els de pic precoç i els de pic retardat. Els biomarcadors de pic precoç (2 hores després de l'estímul sèptic) són bàsicament interleucines (IL-6, IL-10, TNF α), com a avantatge presenten la seva immediatesa respecte de l'estímul, doncs són els primers efectors que apareixen després de l'aparició dels PAMP, però presenten un desavantatge determinant, doncs tenen una alta inestabilitat plasmàtica, que fa que no siguin vàlids per a un seguiment clínic. Per la seva banda, els biomarcadors de pic retardat (12 a 48 hores després de l'estímul sèptic) com són les proteïnes de fase aguda (proteïna C reactiva) i les

hormocines (procalcitonina), a pesar d'aparèixer de forma més tardana després de l'estímul sèptic inicial (se secreten per estímul de les interleukines, principalment), presenten una estabilitat plasmàtica que les fa especialment aptes per al seguiment en clínica. Aquestes presenten un increment en sèrum i plasma en resposta a infecció o dany tissular fàcilment detectable, gràcies a la seva vida mitja més llarga, i presenten menys variació en els nivells diaris, essent estables tant *in vivo* com *in vitro*.

Aquesta característica cinètica dels reactants de fase aguda i les hormocines és precisament el que facilita el seu ús en quant a seguiment en clínica.

De fet, si comparem la tendència cinètica dels marcadors clínics (incloent recompte leucocitari i paràmetres SIRS, i escales de gravetat com APACHE II o SOFA) en el temps, després d'un estímul de sèpsia severa d'origen bacterià, podem observar com aquests es comporten de forma erràtica, dibuixant una gràfica en el temps que no s'aparta de forma significativa de la línia horitzontal, mentre que tant la gràfica que dibuixa la PCR com la PCT tenen un curs d'ascens-descens típic i repetible, amb una pendent característica que es desmarca de la línia horitzontal d'una manera reconeixible. És aquest comportament, doncs, en el temps, a partir del primer dia de l'estímul el que les fa útils per al seguiment en clínica (Tschaikowsky 2002)²⁰⁸.

La proteïna C reactiva (PCR), l'exponent més destacat de les proteïnes de fase aguda, és una pentraxina, o macroproteïna pentamèrica, i va ser descrita ja el 1930, però no va ser fins els anys noranta que va recobrar el protagonisme en clínica, a partir dels estudis com a marcador de gravetat en el sí de les unitats de cures intensives. La seva secreció depèn de la mediació de les interleukines IL-1, de forma destacada la IL-6, i el TNF α . Se sintetitza sobretot al fetge, però també a múscul esquelètic i el budell. La seva acció bàsicament és la opsonització bacteriana i activar el sistema del complement (Matson 1991, Meisner 1998)^{151, 153}. La seva cinètica, a l'igual que la PCT, dibuixa una gràfica repetible en un postoperatori no complicat d'ascens-descens sostingut. La PCR inicia la seva excreció a partir de les 4-6 primeres hores posteriors a l'estímul sèptic, marcant el pic entorn les primeres 36-72 hores, mentre que la PCT inicia la seva secreció a les 4 hores de l'estímul sèptic, experimentant el seu pic plasmàtic entorn les 8-18 hores. En aquest sentit s'encreuen les seves respectives corbes cinètiques, el que, a l'hora de combinar els seus resultats, podrien resultar d'utilitat, en termes de S i E.

La PCT, per la seva banda, és una hormocina, propèptid de la calcitonina, també sintetitzada a múltiples teixits en situació d'estímul sèptic sistèmic bacterià, principalment a partir de pre-procalcitonina a les cèl·lules C del teixit tiroïdal, tenint menys alteració en situació d'infecció viral, o

d'inflamació crònica, i per tant, és una mica més específica i precoç que la PCR. Actualment ja es té una metaanàlisi de 10 estudis, que recullen fins a 905 pacients, on la PCT demostra tenir poder de diferenciació d'infecció bacteriana versus inflamació sistèmica i de monitorització de la resposta al tractament antibiòtic (PCT S88%, E81%; PCR S75%, E67%) (Simon 2004)²⁰⁹. La relació entre els nivells plasmàtics i evolutius de la sèpsia es fa palesa a nivells molt baixos en plasma, per sobre 0,05ng/ml la sensibilitat de complicació sèptica bacteriana és ja del 80%, i entre 2 i 10 permet pràcticament assegurar que el pacient es troba en sèpsia bacteriana i no en SIRS.

Un magnífic exemple de la utilitat en clínica de la PCT l'ofereix l'estudi experimental de Chromik de 2005 sobre 250 pacients sotmesos a cirurgia colo-rectal electiva, en el que mesura els valors de PCT els 3 primers dies, identificant 20 pacients amb un valor al 3er dia del postoperatori de PCT superior a 1,5ng/ml però sense signes de mala evolució clínica, i els randomitza en dos grups, administrant 2g de ceftriaxona iv a 10 pacients, o a demanda a 10 més, en funció de l'aparició de signes clínics de mala evolució. El resultat mostra diferències estadísticament significatives a favor del grup al que s'han administrat antibiòtics d'entrada i en base només als valors de la PCT, en quant a incidència de complicació sèptica i també en gravetat experimentada de la complicació sèptica quan aquesta s'ha detectat.

No obstant, el diagnòstic de la complicació sèptica postoperatoria no es pot basar actualment en l'ús de biomarcadors, donades les limitacions citades en quant a sensibilitat i especificitat. Són precisament aquestes limitacions el que fan aquest camp un camp d'investigació clínica encara obert. En aquest sentit s'estan proposant altres biomarcadors més nous, buscant sempre aquesta sensibilitat i especificitat òptimes en cada cas respecte . Podem citar el pro-pèptid natriurètic atrial, la coceptina, la proadrenomedul·lina, o l'endotelina-I. Tots ells i fins i tot altres s'estan estudiant actualment en clínica. La proposta actual del nostre grup de recerca, representat pels Drs. Ausina, Prat i Oller, és explorar les possibilitats d'estabilitat plasmàtica de les pro-hormocines, en concret la pre-procalcitonina, així com la determinació ultrasensible de PCT (Morgenthaler 2004, Struck 2009, Schuetz 2010)^{176, 177, 184}.

J.1.a Estudi preliminar

Previ a l'anàlisi definitiu es va fer una aproximació estadística, agafant 20 casos de peritonitis postoperatoria amb mínima pèrdua de dades i 20 casos amb absència de complicacions i mínima pèrdua de dades. L'anàlisi preliminar observava una distribució per patologies coherent amb el resultat global, amb un 75% de casos de neoplàsia de còlon i recte (sobretot neoplàsia de còlon dret i esquerre,

amb un 40%, seguit de la neoplàsia de recte, amb un 35%), i un 25% d'altres etiologies (incloent diverticulosis, MII quiescent, i tancaments d'intervencions d'Hartmann).

Tots els casos van rebre profilaxi antibiòtica preoperatoria, encara que el 62,2% dels pacients (de 110 casos recollits fins aleshores) van rebre antibioteràpia fora de la profilaxi i abans d'una reintervenció (13 d'ells reintervinguts). La complicació infecciosa es va presentar en el 50%. La infecció del Lloc Quirúrgic (ILQ) es va presentar en un 36% (52 ILQ/any), mentre que la infecció a distància del lloc quirúrgic (IDLQ) va ser del 14%. La distribució de la IDLQ va ser de 20 ITU, 15 pneumònies i 14 infeccions per catèter.

Dintre de la ILQ la més freqüent va ser la ILQ superficial (54%, amb 70 casos), seguit de la ILQ d'òrgan-espai (41%, amb 54 casos), deixant com a més infreqüent la ILQ profunda (5%, amb 6 casos). Dintre la ILQ d'òrgan-espai el 68% responia a dehiscència de sutura (DS), mentre que el 42% restant obeïa a altres causes, com l'abscess intraabdominal o la perforació incidental inadvertida. Es van comptabilitzar fins a 36 casos de DS (28% de totes les ILQ), de les quals s'havien reintervingut 15 casos, i havien mort 3, un d'ells reintervingut. La mortalitat havia estat del 5%, amb 18 casos, 7 amb infeccions a distància, 11 amb ILQ (8 amb ILQ d'òrgan-espai, 3 amb DS), i 6 reintervinguts (només un d'aquests amb DS).

La comparació que es va fer fet entre els 20 casos DS i 20 casos no-DS mostrava una distribució del recompte leucocitari en el postoperatori immediat (10 dies) no significativa, encara que amb una dispersió de les dades més gran al 9è dia per al grup DS. Per la seva banda, els altres criteris SIRS i la tensió arterial, tampoc no ofereixen diferències entre grups. En canvi, l'aparició de bandes (en rang no SIRS, és a dir, per sota inclús del 10%) sí resulta significativa al 7è i 9è dia (χ^2 , $p=0,0181$), el que reforçava la tesi de que si el diagnòstic de la DS es feia entorn el 8è dia la vigilància de les variables clíniques no oferia una eina de diagnòstic precoç ni fiable. No obstant, el recompte de signes de mala evolució clínica (sumant 10 ítems de mala evolució per dia) sí resultava ja significatiu.

En comparar els biomarcadors obtinguts (fibrinogen, PCR i PCT) aquests sí mostraven diferències estadísticament significatives entre el grup DS i nDS ja al 3er dia del postoperatori (en concret PCR χ^2 $p=0,0308$; i PCT χ^2 $p=0,0109$). Globalment, l'anàlisi preliminar no mostrava significació en els registres de TAS, TAD, T^a ax, FC, criteris SIRS, Hb, TP, recompte leucocitari, i albúmina; en canvi sí en mostrava en quant al recompte de signes de mala evolució per dia, el recompte de bandes, i els valors de fibrinogen, PCR i PCT.

En conclusió, l'anàlisi preliminar va mostrar que la incidència d'infecció postoperatoria del nostre centre és comparable a la de la literatura internacional, validant per tant la mostra recollida com a un marc vàlid d'investigació en biomarcadors.

J.1.b Anàlisi descriptiva de la mostra recollida final

S'han recollit 406 casos, de forma prospectiva consecutiva, incloent tots els casos de neoplasia colo-rectal intervinguts a l'Hospital Germans Trias i Pujol des del 7 d'octubre de 2008 fins al 17 de juny de 2011. La mostra resultant vàlida per a l'estudi descriptiu compta amb 341 subjectes. La mostra definitiva per a l'anàlisi de biomarcadors és de 298 pacients. Aquesta mostra inclou 45 casos de DS, i 67 casos de ILQ-OE.

S'observa un predomini del sexe masculí, amb 234 homes (68,62%). L'edat mitjana supera els 65 anys de mitjana (69,091±0,555 anys amb un rang d'entre 37 i 92 anys), el temps mitjà de les cirurgies és inferior als 180 minuts de risc de l'escala NNIS (145,6 ± 2,5 minuts), l'IMC mitjà mostra predominància del sobrepès >25, l'*score* ASA és predominantment de grau 3 (46,80%), seguit del grau 2 (42,60%). La categoria NNIS més freqüent és la categoria d'1 punt, amb 156 pacients (47,1% del total), és a dir, pacients que presenten un dels 3 factors possibles (temps quirúrgic >180 minuts, cirurgia contaminada-bruta o ASA >2). Cal destacar que, malgrat de que l'accés laparoscòpic representa un factor de protecció xifrat en -1, cap pacient mostra una puntuació NNIS igual a -1, doncs com a mínim es troba compensat per algun dels altres 3 criteris. De la distribució dels antecedents patològics recollits al CCI cal destacar un 54% de tabaquisme, un 27,27% de diabetes, un 33,43% de MPOC, un 5% d'hepatopatia crònica, i un 51,91% d'intervenció quirúrgica abdominal prèvia. Segons l'escala ASA i Charlson, es pot observar un índex de comorbiditat superiors al d'altres sèries (ASA III, Charlson 7). Aquesta característica radica en el caràcter de referència del nostre hospital, al que es remeten de tota l'àrea sanitària 6 de la seguretat social de Catalunya (que engloba l'àrea del Barcelonès Nord i el Maresme, i que agrupa una població d'aproximadament 700.000 habitants) tots aquells pacients que presenten comorbiditat i que, per tant, no es poden assumir en els altres centres.

El diagnòstic predominant ha estat la neoplàsia de còlon dret, amb el 37,83%. L'estadi neoplàsic predominant han estat el II (34,52%), i el III (34,52%). La distribució dels estadis neoplàsics TNM orienta al fet que per regla general els pacients s'intervenien en situació de malaltia localment avançada (48,66% de T3) però sense extensió ganglionar ni metastàsica. El 19,41% ha rebut neoadjuvència. El tractament neoadjuvant predominant ha estat el combinat amb radioteràpia i quimioteràpia (13,95%).

L'anàlisi de les cirurgies mostra que la intervenció més freqüent ha estat la hemicolectomia dreta, amb el 31,87%, seguida de la hemicolectomia esquerra (29,24%), resecció anterior de recte (28,36%) i colectomia subtotal (10,53%). Les anastomosis han estat majoritàriament mecàniques, amb un 82,98%. El tipus d'anastomosi ha estat majoritàriament tèrmino-terminal (57,32%), el que es correspon amb que les anastomosis siguin predominantment mecàniques, doncs s'apliquen especialment en anastomosis baixes, pel que són més freqüents a les intervencions del còlon esquerre i el recte, que acumulen el major gruix d'aquestes cirurgies, amb el 59,07%. El 9,30% de les intervencions han estat realitzades per laparoscòpia, el que representa 32 casos.

J.1.c Anàlisi de morbimortalitat

La morbiditat mèdica inclou 146 complicacions mèdiques no sèptiques (42,82%). La morbiditat infecciosa global ha estat del 47,51%, amb 162 casos entre ILQ i IDLQ.

L'índex de complicació postoperatòria de Clavien mostra un predomini del grau II (69%), el que implica que fins un 80,52% dels pacients intervinguts de càncer colo-rectal no presenten al postoperatori complicacions significatives (sumatori dels graus I i II de l'escala de Clavien). L'índex de mortalitat ha estat del 6,40%, amb 22 casos de mort postoperatòria. S'han donat 15 casos de FMO (4,36%), i 8 de xoc sèptic PO (2,33%). Cal destacar que, d'entre els factors de risc preoperatoris, tant l'ASA (Xi²; p=0,0438), com el Charlson (Fischer; p=0,0022), com el NNIS (Fischer; p=0,0418) han mostrat relació estadísticament significativa amb el desenllaç d'èxitus, reforçant la impressió de que l'alta comorbiditat dels pacients de la sèrie pot ser un dels factors determinants de la relativament alta morbimortalitat en aquesta sèrie.

La majoria de les altes (274) s'han donat a domicili (85,63%). En 40 casos (12,50%) s'ha recorregut al servei d'Hospitalització Domiciliària. El seguiment a l'alta és de fins a 943 dies, amb fins a un 82,39% de supervivència lliure de seqüeles.

J.1.d Anàlisi descriptiva de la complicació no sèptica

La morbiditat mèdica inclou 146 complicacions mèdiques no sèptiques (42,82%), que afecten el 27,85% de la mostra. Les complicacions no sèptiques amb major prevalença han estat l'arritmia cardíaca, la insuficiència respiratòria aguda, la retenció aguda d'orina, la síndrome confusional aguda, o l'hemorràgia digestiva baixa, encara que la més prevalent, amb diferència ha estat l'ili intestinal

paralític, amb un 20,33%, el que converteix a l'ili en una complicació d'alt interès clínic, doncs pot enmascarar la complicació quirúrgica postoperatoria. L'índex d'evisceració ha estat del 2,62%, superior a revisions anteriors, encara que no focalitzades a la cirurgia colo-rectal (Rodríguez-Hermosa 2005)²¹⁰.

J.1.e Anàlisi descriptiva de la complicació sèptica no quirúrgica

La complicació sèptica quirúrgica i no quirúrgica global (ILQ i/o IDLQ) és del 47,51%, el que equival a afirmar que gairebé la meitat dels pacients presenten algun tipus de complicació infecciosa durant el postoperatori, ja sigui major o menor. La IDLQ ha estat del 17,30%, i la ILQ de la mostra estudiada ha estat del 37,24%, notablement per sobre del 22,7% d'infecció nosocomial del registre EPINE en el període 1990-2005, i del 25% d'estudis del nostre àmbit (Serra-Aracil 2011)^{34, 210}. S'ha registrat un 8,16% d'ITU, un 6,10% d'IC, i un 5,23% d'ITRI, el que posa per davant la infecció per catèter de la infecció respiratòria, fet que contradia alguns treballs de revisió. No obstant, podria estar en relació als protocols específics del centre.

J.1.f Anàlisi descriptiva de la complicació sèptica quirúrgica

La morbiditat sèptica quirúrgica global (o grup que ha presentat alguna infecció de lloc quirúrgic, o ILQ) de la mostra estudiada ha estat del 37,24% (127/341 casos). Dintre de les ILQ predomina la infecció PO d'òrgan-espai (ILQ-OE), que ha experimentat un percentatge del 21,41%, amb 73 casos, seguida de prop per la infecció de ferida superficial (19,06%) i profunda (4,69%). Dintre dels 73 casos d'ILQ-OE s'han comptabilitzat 53 dehiscències, el que suposa que de les ILQ-OE, el 72,60% han estat diagnosticades de DS, i el que deixa també l'índex de DS en aquest estudi en el 15,54%. Aquestes dades són destacadament superiors a altres revisions sobre el tema, però cal destacar que aquest estudi ha estat focalitzat en el registre de la complicació sèptica postoperatoria, pel que pot existir una tendència d'exhaustivitat i de rigurositat a l'hora de fer-ne el registre (heurística d'exhaustivitat).

Cal observar que, tenint en compte aquesta heurística d'exhaustivitat, en aquest estudi els resultats s'analitzen segons la definició donada de DS per aquest estudi, que té en compte les 27 definicions diferents comptabilitzades per l'estudi encarregat per l'NHS britànic (Bruce 2001)⁴⁹, acceptant-la com a un procés clínic mòrbid sèptic que segueix a una cirurgia colo-rectal amb construcció d'una anastomosi, caracteritzat per una síndrome clínic atribuïble a sèpsia intraabdominal amb mala evolució clínic, i que associa el requeriment necessari de maniobres terapèutiques pel seu tractament, ja siguin mèdiques, intervencionistes o quirúrgiques.

L'anàlisi de la DS segons la definició del UK SISG (Peel 1991)³⁹, en canvi, que la defineix en termes d'evidència de fuga de contingut intraluminal a través de la unió entre dues vísceres buides, relegant aquelles fugues detectades per imatge "en absència de símptomes o signes clínics" com a fugues "subclíniques" podria deixar el recompte de les DS en aquest estudi en 23 casos, el que suposaria un índex de DS del 6,74%, deixant, per tant, en 50 casos la infecció d'òrgan-espai (deixant a banda les dehiscències "clíniques"), el que deixaria l'índex d'ILQ-OE en el 14,66%. Per altra banda, en el grup de cirurgia laparoscòpica, el recompte podria quedar en un cas, el que suposaria un índex de DS en el grup d'accés laparoscòpic del 3,13%. No obstant, acceptar aquesta definició és donar massa marge a la interpretació "clínica", el que suposaria un biaix de cara a l'anàlisi dels BM, doncs deixaria massa casos al costat del grup DS0 i, per tant, del grup ILQ-OE0, a part de minimitzar la ILQ-OE en cas de no comptabilitzar les DS com a ILQ-OE. Aquest fet posa de manifest la importància de les definicions en aquest apartat, obrint la porta a la hipòtesi de que la infecció d'òrgan-espai sigui, en realitat, molt més freqüent del que s'accepta en els estàndards internacionals, aspecte que també donaria consistència a la idea de que no s'hagin trobat encara la combinació de marcadors clínics i analítics que puguin diagnosticar aquests casos de forma precoç i, per tant, permetre l'aplicació de mesures diagnòstico-terapèutiques precoces que millorin la morbimortalitat en aquest grup de pacients.

J.1.g Anàlisi descriptiva de la complicació sèptica quirúrgica d'òrgan-espai

La ILQ-OE presenta un percentatge del 21,41%, amb 73/341 casos. Dels 73 casos, 52 són homes (71,23%). La distribució per tipus d'abordatge quirúrgic (obert vs laparoscòpic) mostra un lleuger avantatge a favor de la laparoscòpia (tancat 12,50% vs obert 22,33%), encara que sense significació estadística. El dia mediana de diagnòstic de la complicació sèptica intraabdominal o d'òrgan-espai (ILQ-OE) ha estat el 7è dia PO (rang 2-35 dies). La que ha patit més ILQ-OE ha estat la hemicolectomia esquerra, amb un 25,93% de les ILQ-OE, per davant del còlon dret, amb un 15,89%, congruent amb dades de la literatura (Degrate 2011), encara que a nivell global la intervenció que acumula més casos de ILQ-OE és la hemicolectomia dreta, amb 17 casos, el que representa el 23,61% de les ILQ-OE. La resecció de recte alta i baixa acumula 21 casos d'ILQ-OE, el que representa el 28,77% de les ILQ-OE. Per cirurgia la causa més freqüent de ILQ-OE és la neoplàsia de còlon esquerre. Per població la causa més freqüent de ILQ-OE és la hemicolectomia dreta. Per anastomosi la causa més freqüent de ILQ-OE és la resecció de recte.

La mitjana del dia de diagnòstic (globalment situat en els 8 dies) és més alt a les cirurgies de recte (12 dies), que sobre el còlon (10 dies), un efecte que es pot posar en relació a aspectes de caire anatòmic, doncs en el cas del recte l'anastomosi queda per sota de la reflexió peritoneal, afavorint-ne l'aplastrament i per tant, el seu diagnòstic tardà. Cal destacar també que el màxim de dies del diagnòstic de la complicació sèptica intraabdominal supera (exceptuant la colectomia subtotal i la segmentària) el període postoperatori clàssic de 30 dies, el que suggereix que el seguiment d'aquestes cirurgies ha de ser superior als 30 dies per poder evitar biaixos de seguiment en els treballs de revisió.

La ILQ-OE és, segons aquesta sèrie un factor de risc de complicació mèdica postoperatòria associada, de reintervenció, de seqüeles postoperatòries, d'allargament de l'estada hospitalària i de mortalitat postoperatòria. El grup de ILQ-OE presenta de forma significativa 1,85 vegades (OR 1,852; IC95% 1,099-3,122) més complicacions mèdiques que el grup que no presenta infecció intraabdominal (Xi²; p=0,0196). Per altra banda, i tenint en compte que el grup de complicació sèptica intraabdominal pateix una estada postoperatòria i hospitalària més llarga que el grup no complicat, no és d'extranyar que presenti diferències significatives en quant a una més i més tardana infecció per catèter (Xi²; p=0,0123), així com major consum d'NPT i albúmina parenteral.

El tractament de la ILQ-OE ha estat predominantment mèdic, amb un 61,11%. La mortalitat per ILQ-OE és del 16,44%. La mortalitat entre el grup que presenta ILQ-OE és del 16%, mentre que la mortalitat del grup de dehiscència tardana (DS>5DPO) és del 18%. La oportunitat d'event de mortalitat dintre del grup ILQ-OE1 és significativament (Xi²; p<0,0001) 5 vegades superior al de no tenir infecció intraabdominal (OR 5,075; IC95% 2,096-12,290), amb 12/73 casos (16,44%) (Xi²; p<0,0001). També es pot observar una associació de la presència de seqüeles al grup que ha presentat ILQ-OE, amb 17/73 casos (23,29%) (Xi²; p<0,0001). La reintervenció global ha estat del 12,17% amb 41 casos (41/341). El risc de reintervenció és 12 vegades el de no presentar infecció intraabdominal (OR 12,336; IC95% 5,935-25,638). El tractament quirúrgic predominant ha estat el desmuntatge de l'anastomosi prèvia i la confecció d'una ostomia, amb 12 casos (48,00%). L'estada hospitalària es veu significativament augmentada en cas de que es presenti una ILQ-OE, amb 13,657 +- 0,501 dies, mediana 11 dies, rang 6-101 dies al grup no complicat, respecte de 30,260 +- 1,868 dies, mediana 28 dies, rang 6-79 dies al grup no complicat (Xi²; p<0,0001).

S'han administrat antibiòtics fora de la profilaxi a 21 pacients, el que representa el 6,16%, dels que el 52,38% són casos de DS (11 casos). El tractament antibiòtic postoperatori fora de la profilaxi (21/344) sí mostra relació estadísticament significativa amb la DS, encara que aquest efecte es troba

sota el biaix de la prescripció per sospita de complicació. La distribució dels microorganismes aïllats és predominantment polimicrobiana, amb flora aero-anaeròbia mixta en un 19,35%. S'han aïllat majoritàriament dos microorganismes (incloent *E coli* 30,65%, *S aureus* 9,68%, *M morgagnii* 6,45%, *B fragilis* 4,84%, *E faecium* 4,84%, *P aeruginosa* 4,84% i *P mirabilis* 3,23%), i fins a tres microorganismes en un cas.

Els factors epidemiològics que han mostrat algun nivell de relació amb el resultat d'ILQ-OE han estat la presència d'hepatopatia crònica als antecedents patològics, intervenció quirúrgica prèvia abdominal, o stent endoluminal previ ($p < 0,05$). Dintre de la ILQ-OE la hepatopatia crònica s'erigeix com l'únic factor significativament relacionat (Fischer, $p = 0,0082$).

J.1.h Anàlisi descriptiva de la dehiscència de sutura anastomòtica

L'índex de DS global s'ha situat en aquesta sèrie en el 15,54%, un número una mica superior als reportats a la literatura però congruent amb la sensació que alguns autors han expressat en revisions sobre el tema (Íñigo 2006), més tenint en compte que s'inclou la DS clínica i subclínica. La distribució per cirurgies de les DS no mostra diferències estadísticament significatives, amb uns índexs de DS que abarquen un rang de valors entre el 14,00% per al còlon dret, i el 50,00% per a la colectomia total. Ajustat per tipus de resecció, la distribució de DS es decanta lleugerament a favor del recte (15,46%) respecte del còlon (15,29%), i amb una predominància a la RAR baixa respecte l'alta (15,60% vs 15,20%). La intervenció que menys DS ha associat ha estat la colectomia subtotal, amb un 11,80%, seguida de molt a prop per la dreta, amb un 14,00%, mentre que les reseccions que pateixen el major percentatge de DS (exceptuant el 50,00% de la colectomia total, que és amb 1 cas de 2 cirurgies) són les de recte (28,30% de les RAR, i el 37,74% de les anastomosis rectals). Aquesta dada implica que la mortalitat és 4 vegades més alta en el cas d'una ILQ-OE.

L'associació d'una ostomia de derivació no s'ha traduït en aquesta sèrie en una reducció de l'índex de DS. L'accés obert o laparoscòpic tampoc no s'ha acompanyat de diferències estadísticament significatives en quant a l'índex de DS, encara que s'ha registrat un percentatge inferior a la cirurgia laparoscòpica (12,50%) respecte la oberta (15,86%) que, encara que no assoleix rang de significació estadística, presenta dades congruents amb la selecció dels pacients per a la cirurgia laparoscòpica. No obstant aquesta dada s'ha d'agafar amb molta prudència atesa la reduïda mostra de cirurgia laparoscòpica, que representa un 10% de totes les cirurgies en aquesta sèrie. El tipus d'anastomosi, segons sigui làtero-lateral, làtero-terminal, tèrmino-lateral, tèrmino-terminal, mostra una tendència a la significació en detriment de la construcció làtero-terminal (37,5%), enfront de la tèrmino-lateral, que és

la que associa menys DS (8,16%). No obstant, aquesta dada es troba sotmesa a una escassa representació de la construcció làtero-terminal, de la que només hi ha 8 casos en aquesta sèrie.

La taxa de DS dintre de les ILQ-OE ha estat del 72,60% (53/73 casos). Això implica que 3 de cada 4 casos d'ILQ-OE es relacionen amb una DS. L'índex de DS dintre de la mostra estudiada ha estat del 15,41%, més de 5 punts per sobre de l'acceptat per a centres d'excel·lència (Hyman 2009). Dintre de la DS, la mortalitat ha estat 4 vegades superior al grup de DS, del 15,09% al grup de pacients DS1, mentre que la mortalitat ha estat del 4,81% al grup de DS0, una dada que es correspon amb altres estudis fets sobre DS (Alves 2002).

La comparació entre sexes no ofereix diferències significatives, encara que el sexe femení compta menys de la meitat de DS (test exacte de Fischer), mostrant una tendència a la significació ($p=0,0951$). Malgrat que el 56% de les DS es concentren a la franja d'edat entre 65 i 79 anys, aquesta també és la franja d'edat que acumula més pacients a la mostra global, pel que les diferències entre segments d'edat no són significatives. Dintre del grup DS la hepatopatia crònica s'erigeix com l'únic factor epidemiològic significativament relacionat (Fischer, $p=0,0334$). L'índex NNIS mostra una tendència significativa entre l'alt grau (2-3) i la consecució d'una DS. L'escala POSSUM de mortalitat no mostra correlació estadística amb la consecució de la DS, però en canvi l'escala de morbiditat mostra una correlació una mica més significativa, però sense arribar a una correlació significativament estadística. Destaca fortament que l'escala POSSUM colo-rectal (CR-POSSUM), hagi mostrat tant baixa correlació estadística amb la DS, acumulant el 82,22% dels casos en valors de l'escala > 5 .

J.1.a Anàlisi de la DS precoç

La DS tardana representa quasi unes $\frac{3}{4}$ parts del grup de dehisccències, essent 3 vegades més freqüent la DS tardana que la precoç (71,7% vs 28,3%). La DS precoç (diagnòstic més enllà del 5è dia PO, és a dir, a partir del 6è dia PO, aquest inclòs) ha mostrat una mortalitat (26,67%) doblement superior a la tardana (10,53%), amb 4/15 casos de DS precoç, respecte 4/38 casos de DS tardana. Destaca la relació significativa que ofereix la presència d'hepatopatia crònica entre els antecedents patològics del pacient en el grup $DS < 5DPO$, amb un 11,32% (6/53 casos), per un 3,78% de prevalença entre els pacients que no han presentat una DS (Fischer; $p=0,0242$). Aquesta relació es manté per al conjunt d'ILQ-OE, revelant-se com un aspecte discriminatiu a l'hora de posar-ho en comú en un score de risc.

La DS precoç també es relaciona amb un major percentatge de tractament antibiòtic fora de la profilaxi, alhora que amb una major índex de TAC abdominal. Aquest fet podria estar en relació a una fallida del tractament conservador en aquest subgrup de pacients, el que recolzaria la idea de promoure una actuació agressiva quan la DS és precoç. Pel que fa a l'anàlisi dels factors que convergeixen en un diagnòstic de DS precoç o tardana, destaca la observació d'una relació estadísticament significativa temps quirúrgic <180 minuts i la DS precoç, així com la presència d'una tendència a la significació a favor de l'stent endoluminal previ, el que pot recolzar la teoria que la DS precoç respon a causes més tècniques que metabòliques.

En quant al diagnòstic tardà de la DS, la localització i la resecció de còlon esquerre i recte sí es relacionen amb un diagnòstic tardà, a partir del 6è dia, de la DS ($p < 0,05$).

J.1.b Anàlisi dels criteris diagnòstics

El conjunt de signes i símptomes més usats al diagnòstic de DS han estat l'ili paralític, la febre, l'abdominàlgia, i els canvis a la qualitat i quantitat dels drenatges. Dels signes de sospita, els que han mostrat significació estadística han estat l'ili paralític perllongat (χ^2 ; $p = 0,0182$), i el dèbit fecaloide pel drenatge (χ^2 ; $p < 0,0001$). Per TC el diagnòstic de DS s'ha fet en 25 casos, el que suposa un rendiment diagnòstic del 35,21%. La distribució de la DS per tipus d'abordatge quirúrgic (obert 15,86% vs laparoscòpic 12,50%) mostra un lleuger avantatge a favor de la laparoscòpia, encara que sense significació estadística.

El dia de diagnòstic ha estat el dia 7 de mediana, encara que tres quartes parts s'han diagnosticat a partir del 6è dia PO, aquest inclòs, concretament 38 casos (71,70%). No obstant, el dia de diagnòstic se situa a partir del 6è dia a la majoria de treballs recents (Bellows 2009, Telem 2010, Ortega-Deballon 2010, Thornton 2011)^{55, 59, 70, 71}. Destaca de forma notable en aquest estudi que la DS precoç ha mostrat una mortalitat (26,67%) doblement superior a la tardana (10,53%), reforçant el concepte de DS precoç diferenciat de DS tardana, un concepte poc abordat a la literatura (Hyman 2007).

J.1.a Anàlisi del retard diagnòstic

La mediana del dia de primera sospita clínica entre el grup ILQ-OE1 i ILQ-OE0 trobem que és el 6è dia en ambdós casos (rang 1-15 al grup ILQ-OE0; rang 2-15 dies al grup ILQ-OE1). Aquest fet posa de manifest que els criteris que segueix l'equip assistencial no discriminen entre pacients amb

complicació sèptica intraabdominal i pacients no complicats, deixant tot el pes de la identificació a les proves complementàries.

S'han detectat 19 casos amb retard diagnòstic, definit com la diferència entre el dia de diagnòstic i el de primer dia de sospita, expressat en dies. La distribució dels retards diagnòstics abarca un rang de valors de 30 dies, distribuïts en 2 pics, un de principal entorn els 2,5 dies, i un de més tardà i menor, entorn els 22,5 dies

L'anàlisi del retard diagnòstic per regressió logística mostra diferència estadísticament significativa a favor del sexe i l'escala ASA. El sexe femení es diagnostica abans en relació a la seva tolerància al dolor, mentre que el risc ASA 3 a 5 es diagnostica més tard en relació a les manifestacions subclíniques que presenta la DS.

Aquest fet podria significar que existeix un subgrup de població que pot patir més fàcilment retard diagnòstic, pel que seria important identificar-lo de cara a seleccionar-lo a la pràctica clínica i poder-li realitzar els exàmens dels biomarcadors. D'aquesta manera, no solament seria important analitzar quins biomarcadors i quan són més útils sinó també quin tipus de pacient i en quin punt del postoperatori hi ha més risc de cometre un retard diagnòstic.

J.1.b Anàlisi dels paràmetres clínics de mala evolució

Els criteris de la síndrome de resposta inflamatòria sistèmica (SIRS) no han mostrat un caràcter discriminatiu respecte el diagnòstic de la complicació sèptica intraabdominal com els indicadors de mala evolució clínica d'aquest estudi (IMEC).

El 30,33% dels pacients presenten almenys un criteri SIRS el dia abans de la IQ. El percentatge de pacients que no presenten criteris SIRS des del preoperatori i durant els primers 10 dies del postoperatori fluctua entre els valors 69,67% al dia 0 i el 68,18% al dia 10. Per tant, l'absència de criteris SIRS no mostra una tendència evolutiva característica durant el postoperatori immediat a la mostra analitzada. La comparació de les distribucions de les medianes per cada dia PO entre els dos grups no ofereix diferències estadísticament significatives, alhora que mostra corbes no discriminatives.

L'absència dels IMEC mostra un progrés ascendent del dia 1 fins al 10, doblant el percentatge del 30% al 60% entre un i altre, amb una línia de progressió amb progressió geomètrica. La presència de signes identificadors de mala evolució clínica al postoperatori immediat a 10 dies ha de tendir per tant

al mínim. Si fem una anàlisi observant els criteris identificadors de mala evolució clínica (IMEC) es pot veure una disminució progressiva al llarg del postoperatori immediat de la presència d'aquests criteris, i un augment contraposat del percentatge de pacients que no presenten cap criteri, que dobla des del 32,85% del primer dia fins a un 59,43% al desè.

El 6è dia PO és on es concentra la presència del major número d'identificadors de mala evolució clínica (fins a 8), un dia abans del dia mediana de diagnòstic clínic més freqüent d'infecció d'òrgan-espai, el 7è.

La comparació de les medianes dels marcadors clínics de balanç, agafant la serumteràpia d'aports de 24 hores com a balanç d'entrada i acumulats, i els debits dels drenatges com a sortida mostren una tendència del grup de ILQ-OE 1 a presentar uns balanços d'entrada diaris i acumulats i uns debits dels drenatges més alts que els del grup ILQ-OE 0, mentre que els de diuresi són més baixos al grup ILQ-OE 1. Aquestes diferències no assoleixen significació estadística ($p > 0,05$). En el grup de pacients amb ILQ-OE s'han trobat diferències significatives a la temperatura corporal al 4t dia PO, 6è dia PO, i 8è dia PO, a favor d'un augment de temperatura de $0,2^\circ$. També destaca taquicàrdia a partir del 3er dia PO, tensió arterial sistòlica (TAS) amb diferències de fins a 10mmHg entre els dos grups. Aquestes diferències són estadísticament significatives al 4t dia. El balanç diari mostra diferències a partir del 4t dia PO, i fins al 8è dia PO, a favor d'un balanç positiu al grup ILQ-OE1, un fet que també té traducció en els registres de la diuresi, que comença a caure a partir del 4t dia PO, mantenint-se inferior fins el 8è dia PO. Els leucòcits presenten dos pics diferenciats, al voltant del primer dia, i al voltant del 9è. La gràfica del grup DS1 mostra uns valors paral·lelament augmentats. Aquestes diferències són estadísticament significatives al 1er dia (Xi^2 ; $p=0,0294$), 3er dia (Xi^2 ; $p=0,0234$), i el 5è dia (Xi^2 ; $p=0,0017$), 7è dia (Xi^2 ; $p=0,0015$), i el 9è dia (Xi^2 ; $p=0,0089$).

En resum podem esmentar com a ítems significatius de mala evolució clínica en relació a una complicació sèptica intraabdominal la presència de febrícula al 4t dia PO, tendència a la taquicàrdia al 3er dia PO, descens de 10mmHg de la TAS a partir del 4t dia PO, balanç positiu de +0,5l al 5è dia PO, leucocitosi a partir del 1er dia PO, desviació esquerra amb bandes al 3er dia PO, tendència a la hiperglicèmia a partir del 5è dia PO, presència de 3 criteris SIRS al 9è dia PO, i presència de 3 criteris IMEC al 6è dia PO.

J.1.c Anàlisi dels biomarcadors

Entre els BM que mostren tenir corbes de comportament amb relació estadísticament significativa amb la presència d'infecció d'òrgan-espai, trobem la glicèmia, el temps de protrombina, fibrinogen, proteïna C reactiva, procalcitonina, PCT-US i pPCT 1-116.

La comparació de les medianes dels valors preoperatoris dels biomarcadors no ofereix diferències estadísticament significatives, si bé el valor d'hemoglobina i albúmina preoperatoris tendeixen a ser més alts en el grup ILQ-OE 0.

L'anàlisi dels increments de valors de biomarcadors entre els dies 3 i 5, 5 i 7, i 7 i 9, ofereix una visió una mica més detallada del moment en què els biomarcadors poden ser més adequats per al diagnòstic de la complicació sèptica intraabdominal.

D'entre els biomarcadors estudiats, destaca la hiperglicèmia relativa de l'increment $\Delta 3-5$ del grup DS1 respecte el DS0, i a l'inrevés en el període $\Delta 7-9$, el que pot traduir una predisposició a patir una DS aquells pacients que es trobin en situació d'hiperglicèmia al 3er dia PO, mentre que per al període 7 a 9 estigui traduït un consum de glucosa major com a conseqüència de la sèpsia en curs. Aquesta relació, estadísticament significativa, obre la porta a hipotetitzar que un mal control de la glicèmia al postoperatori podria relacionar-se amb el desenvolupament de la complicació sèptica.

Un altre increment detectat significatiu és el $\Delta 7-9$ dels leucòcits, que pot traduir també leucocitosi instaurada com a resultat d'una sèpsia en curs, i no ben bé un predictor de complicació com a tal, doncs, com a mínim, seria tardà.

Una altra de les diferències estadísticament significatives la trobem al $\Delta 7-9$ de l'albúmina, on el valor del grup DS0 es troba per sobre del valor DS1, i que podria estar traduït un estat hipercatabòlic als pacients complicats respecte dels no complicats, on el viratge cap a una situació d'anabolisme pot haver començat ja.

En l'apartat de biomarcadors estrictament dits, cal destacar el $\Delta 3-5$ de la PCR, on es mostra significativament més elevada al grup ILQ-OE1 que el ILQ-OE0. Aquesta troballa ja ha estat detectada per altres grups, que ho proposen com a un indicador precoç de la DS (Guirao 2012)¹⁶⁴. Cal destacar que, a diferència de la PCR, cap altre biomarcador no ha mostrat un increment significatiu en aquest tipus d'anàlisi, ja sigui la PCT, com la PCT-US.

La PCR mostra un pic al 3er dia, Diferències estadísticament significatives al dia 3er (Xi2; $p < 0,0001$), 5è (Xi2; $p < 0,0001$), 7è (Xi2; $p < 0,0001$), i dia 9è (Xi2; $p < 0,0001$). La PCT mostra una gràfica bifàsica amb un pic al tercer dia que descendeix fins al 7è dia, moment en el que pateix un augment secundari. Aquest comportament és similar al descrit en altres treballs. Diferències estadísticament significatives al dia 3er (Xi2; $p = 0,002$), 5è (Xi2; $p < 0,0001$), 7è (Xi2; $p < 0,0001$), i 9è (Xi2; $p < 0,0001$). La PCT-US, per analogia molecular amb la PCT, també registra una gràfica similar. Diferències estadísticament significatives al dia 3er (Xi2; $p = 0,0157$), 5è (Xi2; $p = 0,0004$), 7è (Xi2; $p < 0,0001$), i 9è (Xi2; $p < 0,0001$). La pre-procalcitonina, en canvi, registra un comportament molt més pla en absència de complicacions, expressant alteració dels seus valors només en presència de complicació sèptica intraabdominal, així com un retorn molt més precoç als valors de referència. Diferències estadísticament significatives al dia 5è (Xi2; $p = 0,0252$), i 7è (Xi2; $p = 0,0019$). L'anàlisi dels increments mostra associació de risc amb la presència de complicació sèptica amb Glucosa Δ 3-5, Glucosa Δ 7-9, Leucòcits Δ 7-9, Albúmina Δ 5-7, Fibrinogen Δ 7-9, PCR Δ 3-5.

Una de les hipòtesis sotmeses a estudi era valorar reactius ultrasensibles amb un límit de detecció PCT $< 0,045 \pm 0,010 \mu\text{g/l}$, tot esperant una detecció més sensible dels valors de PCT, que podrien traduir-se en una detecció més precoç de la complicació sèptica suclínica. La valoració comparativa entre les corbes dels diferents BM en aquest sentit mostren de forma inesperada que com més sensible és la determinació de la PCT, més estret és el rang de valors de les determinacions. Aquest efecte fa que la major significació estadística (i el major poder discriminatiu, cal inferir) s'obtingui precisament amb l'ús de BM de major rang. En el cas del present estudi, concretament, es fa palès amb l'ús de la PCR, que és la que més significació estadística pren, fins i tot en anàlisi seqüencial multivariant, i que és el que ha acabat, en el nostre model, donant lloc a l'score diagnòstic final.

Podem resumir que, a l'apartat de marcadors analítics i biomarcadors, els ítems de mala evolució en relació a la presència d'una complicació sèptica intraabdominal postoperatòria són la tendència a la hipoalbuminèmia $< 3\text{g/dl}$ al 3er dia PO, el descens del TP $< 80\%$ al 3er dia PO, uns valors de fibrinogen $> 720\text{mg/dl}$ al 5è dia PO, uns valors de PCR $> 150\text{mg/dl}$ al 3er dia PO, uns valors de PCT $> 0,5\text{ng/ml}$ al 3er dia PO (o bé de PCT-US $> 0,3\text{ng/ml}$ al 3er dia), un increment de glicèmia de 6.90 ± 0.34 a 7.62 ± 0.45 entre els dies 3 i 5, un increment de glicèmia de 7.52 ± 0.63 a 7.49 ± 0.55 entre els dies 7 i 9, un increment del recompte leucocitari de 11236.36 ± 880.59 a 14005.30 ± 2093.17 entre els dies 7 i 9, un decrement d'albúmina de 2.90 ± 0.06 a 2.77 ± 0.10 entre els dies 5 i 7, un increment de fibrinogen de

768.76 \pm 38.67 a 791.65 \pm 56.17 entre els dies 7 i 9, un decrement de PCR de 165.09 \pm 13.16 a 160.08 \pm 13.74 entre els dies 3 i 5.

En general els nous biomarcadors inflamatoris (PCR, PCT, PCT-US, i pPCT 1-116) sí tenen valor com a eina diagnòstica complementària de la complicació sèptica intraabdominal postoperatòria en cirurgia colo-rectal electiva, agafats per separat i en combinació amb els criteris clínics de mala evolució clínica, podent-se integrar en un score de risc que és capaç d'avançar el diagnòstic en una mediana de 6 dies. Tenint en compte que la mortalitat de la DS precoç abans del 5è dia PO és el doble de la tardana, aquesta eina s'erigeix com a potencial arma terapèutica, en permetre iniciar maniobres diagnòstico-terapèutiques agressives de forma precoç en el grup de pacients complicats de major mortalitat.

J.1.d Anàlisi multivariant

L'anàlisi multivariant mitjançant la regressió de Cox per al càlcul del risc relatiu dels diferents factors relacionats amb la DS obté diferències estadísticament significatives amb un grau ASA major de 2, la presència d'hepatopatia crònica, els valors de proteïna C reactiva, la TAD, i els IMEC. Destaca el pes de la presència d'hepatopatia crònica sobre el risc de presentar una ILQ-OE, la OR del qual es 3,542 (IC95% 1,316-9,536).

És interessant veure com els identificadors clínics de mala evolució clínica, a partir dels criteris d'observació postoperatòria, els IMEC, agafen tant de valor en un anàlisi multivariant com ho pot fer un biomarcador.

Una de les revelacions més destacables del present estudi ha estat observar que en el model estadístic multivariant, la PCT no ofereix avantatges de diagnòstic tant clares com la PCR. En aquest sentit cal recordar que segons els treballs de la Dra. Prat, el terreny on la PCT es mostra clarament superior a la PCR és a la distinció entre infecció vírica i bacteriana, o entre infecció bacteriana i inflamació no infecciosa (Prat 2006)¹¹². Si bé la diferenciació entre sèpsia vírica o bacteriana no és l'objectiu del present treball sí cal destacar que en distinció entre inflamació bacteriana i no bacteriana, la PCR ha oferit millors resultats a l'anàlisi multivariant que la PCT. La PCT aportaria informació sobre la infecció però també sobre la resposta inflamatòria de l'hoste. Per contra, augmenta discretament quan la infecció es troba confinada o limitada i no sistèmica, essent poc útil en aquests tipus d'infeccions, que és on precisament la PCR aportaria més informació, una observació que coincidiria amb els resultats presentats al present treball, si tenim en compte que la DS es pot

comportar com una infecció localitzada si la fuga es mínima, autolimitada, o es veu compartimentada. A l'anàlisi multivariant les variables que mostren relació estadísticament significativa amb el desenvolupament d'una ILQ-OE són (Xi²) PCR, IMEC, hepatopatia crònica, SIRS.

Les infeccions clínicament aparents són massa complexes a nivell d'interacció microorganisme-hoste com per pretendre un diagnòstic basant-se solament en la mesura d'un determinat BM. Una de les hipòtesis sotmeses a estudi és que la òptima eficàcia es pogués obtenir amb una combinació de marcadors en funció dels factors de risc o de la comorbiditat i el context clínic. L'anàlisi multivariant, integrant en un mateix model d'anàlisi a dos BM diferents, fa que un dels dos BM perdi significació estadística. És a dir, el model amb PCR, IMEC i hepatopatia dóna significació estadística per a tots tres elements, de la mateixa manera, encara que menor nivell de significació, per al model amb PCT, IMEC i hepatopatia. No obstant, quan s'intenta fer coincidir en el mateix model els valors de PCR i PCT, el model dóna error en forma de factor de protecció envers el BM de menor significació, en aquest cas la PCT. No s'ha pogut esbrinar a nivell matemàtic el perquè d'aquest comportament, però sembla indicar que l'ús de més d'un BM en un mateix model, no afegeix significació al mateix. Aquest fet no solament elimina el requeriment d'un segon BM, sino que alhora simplifica el model, tant en termes de càlcul, com de requeriment de mostres.

J.1.e Score diagnòstic de complicació sèptica intraabdominal

A l'anàlisi multivariant les variables que mostren relació estadísticament significativa amb el desenvolupament d'una ILQ-OE són (Xi²) un augment de 50 punts al valor de la PCR, la presència de 3 identificadors IMEC, i 3 criteris SIRS. La construcció d'un score amb aquestes eines es veu condicionat per la presència de factors de risc independents a l'anàlisi univariat, com ara la presència d'hepatopatia crònica, que a nivell estadístic actuaria com a un factor de confusió. D'aquesta manera, la inclusió de la hepatopatia crònica dóna lloc a un score més sensible.

L'*score*, un cop aplicat a la mostra objecte d'estudi, obté una mitjana de dies guanyats al diagnòstic de 6,95 dies (mediana de 6,0, mínim de -2 dies, màxim de 32 dies) al diagnòstic d'ILQ-OE. L'aplicació a la mostra obté una sensibilitat (S) de 83,56%, i una especificitat (E) del 52,61%. El VPP de l'*score* és de 32,45%, ben similar al de la TAC en aquest mateix estudi (33,00%). En canvi, el VPP de la prova és del 92,16%, el que suposa que aquest score pot tenir un valor discriminatiu molt rellevant, en tenir molta capacitat de descartar una complicació sèptica intraabdominal postoperatòria, i, conseqüentment, donar peu a que es duguin a terme les exploracions complementàries per poder-la descartar en els pacients en qui més probable és trobar una complicació d'aquesta índole.

L'aplicació d'aquesta eina a les sales d'hospitalització obriria la porta a poder iniciar les maniobres específiques per a prevenir la morbiditat infecciosa fins a 6 dies abans del que es fa en clínica habitual, permetent la identificació dels pacients abocats a una ILQ-OE (i, per tant, molt probablement a una DS) el mateix primer dia postoperatori, permetent un maneig individualitzat i fins i tot amb previsió de revisió quirúrgica.

J. 2. Limitacions i biaixos de l'estudi

El biaix més important que ha de fer front aquest estudi és la inespecificitat dels marcadors inflamatoris respecte dels processos infecciosos. Per aquest motiu s'ha recollit informació sobre aquells processos que potencialment poden provocar un augment no previst de tals marcadors, com són la infecció de ferida, la infecció urinària, la pneumònia i la infecció per catèter. Similarment, cal tenir en compte que els BM poden veure afectats els seus valors per la comorbiditat dels pacients o el tractament previ que hagin rebut.

Un altre possible biaix relacionat amb l'anterior el constitueix l'homogeneïtat de la mostra escollida, doncs es desconeix *a priori* la influència que pot tenir incloure exclusivament pacients provinents d'intervencions electives. Aquest mètode de mostreig pretèn evitar la influència que la situació d'emergència per si mateixa pugui tenir sobre els marcadors inflamatoris. Precisament s'ha enumerat la intervenció urgent com a un factor independent de mortalitat en cirurgia colo-rectal, formant part del *score* AFC desenvolupat pels cirurgians colo-rectals francesos (Alves 2007)⁹³.

Per altra banda, en tractar-se d'ingressos programats, es considera mínima la pèrdua de dades durant el seguiment. De fet cal destacar que aquest estudi ha estat focalitzat en el registre de la complicació sèptica postoperatòria en un context de dades clíniques complertes, pel que pot existir una tendència d'exhaustivitat i de rigurositat a l'hora de fer-ne el registre (heurística d'exhaustivitat).

El disseny prospectiu pot redundar en una detecció més precoç de la complicació sèptica postoperatòria respecte d'altres estudis observacionals on no hi ha hagut seguiment prospectiu, doncs el registre pot precipitar una detecció més acurada de l'aparició de tals complicacions i, per tant, avançar-ne el registre, pel que el dia de diagnòstic de la complicació sèptica postoperatòria pot ser abans del que comuniquen altres estudis. No obstant, cal afegir que en tot moment els clínics han estat cecs respecte del resultat de les determinacions dels BM durant l'atenció al PO.

No s'ha inclòs a la recollida de dades si el cirurgià responsable de la IQ és un cirurgià supervisat o no. No obstant, s'ha comunicat a la literatura que les intervencions realitzades per especialistes en formació no s'associen de forma estadísticament significativa a un increment ni de la durada de la IQ ni a una major incidència de ILQ (Shaked 1991)²¹¹.

En quant a les variables usades cal esmentar la manca de quantificació de la freqüència respiratòria, reduïnt-la a la presència clínicament observable de taquipnea, doncs és una variable que el col·lectiu d'infermeria no recull habitualment si no s'esmenta específicament a les ordres mèdiques. Tenint en compte el comportament que han tingut les altres variables clíniques es podria inferir que el pes de la seva determinació, en un postoperatori electiu de cirurgia colo-rectal, no presenta diferències respecte de la presència de taquipnea clínica.

La temperatura també presenta un biaix de determinació, doncs la mesura dels *scores* s'ha fet amb la temperatura central, la qual només pot ser obtinguda a la sala de reanimació per determinació oral, òtica o intraesofàgica. En molts casos, la única temperatura a l'abast del pacient és la temperatura axil·lar, doncs és la que es determina a sala de forma rutinària en absència d'especificació al respecte. En aquests casos s'ha afegit un factor de correcció de +0,5°C.

La classificació de Clavien de les complicacions postoperatories arrossega un biaix en aquest estudi, doncs atesa la incidència d'aport nutricional parenteral administrat a pacients que han rebut nutrició parenteral durant menys d'una setmana i que no han rebut antibiòtics, s'ha magnificat el seu grau de complicació, que hauria de ser I i és II al haver rebut nutrició parenteral.

Un biaix en quant al seguiment postoperatori el constitueix la manca de seguiment del nivell d'oxigenació de la ferida o el pacient. No obstant val a dir que tots els pacients reben durant les primeres 24 hores oxigenoteràpia amb ulleres nasals.

Pot existir un biaix en quant al balanç hídric total, en no comptabilitzar-se el balanç intraoperatori. En tot cas es tractaria d'un biaix sistemàtic, doncs no s'ha pres en cap cas, i el seguiment es troba dirigit al maneig a sala, minimitzant l'efecte d'un possible hiperaport o hipoaport per part d'anestesiologia. Per altra banda aquest no interfereix en el balanç diari acumulatiu, que sí que s'ha comptabilitzat.

S'ha tingut en compte que la infecció de lloc quirúrgic d'òrgan-espai o intraperitoneal no coincideix estrictament amb una DS, pel que els abscessos intraabdominals no s'han classificat deliberadament com a tals, malgrat que alguns treballs així ho recomanen (Rahbari 2010)⁵⁶. Això podria infraestimar el nombre total de DS si ens basem en les citades definicions. No obstant, s'ha classificat com a abscess intraabdominal tota aquella col·lecció que no presenta clínica sistèmica atribuïble a dehiscència i que no presenta continuïtat amb l'anastomosi, demostrable per estudis

d'imatge. Es considera que qualsevol col·lecció no drenada o no ben drenada pot quedar contaminada i generar un abscess posteriorment, sense que obligatòriament impliqui una DS. També s'ha descrit el drenatge espontani dels abscessos intraperitoneals a través de l'anastomosi, fet que sí que evidenciaria l'existència d'una DS (Kingham 2009)⁷⁸. Per la seva banda, tota DS s'ha classificat com a ILQ-OE, pel que les estadístiques descriptives de les ILQ-OE reflecteixen aquestes dades de forma inclosa.

No s'ha efectuat un anàlisi diferenciat de les corbes dels BM per al grup de pacients intervinguts per via laparoscòpica a pesar de saber que els pacients d'aquest grup presenten, segons estudis recents (Guirao 2012), nivells de BM significativament inferiors. Aquesta decisió ha vingut motivada per l'escassa mostra de pacients intervinguts per laparoscòpia (9,4%), que no ofereix diferències significatives, i no permet, doncs, un anàlisi diferenciat en aquest estudi. D'aquesta manera, s'ha prioritzat la preservació de dades per a un sol estudi.

En l'apartat metodològic, el tractament de dades ha evidenciat la presència dels següents valors outlier:

- 4 valors outlier per sobre dels 20.000 leucòcits al dia 9.
- 1 cas outlier superior a les 60 bandes el dia 3.
- 1 cas outlier per sota del 40% de TP al dia 3.
- 2 casos outlier per sota del 30% de TP al dia 9.
- 1 cas outlier per sobre de 1600mg/dl de fibrinogen al dia 5.
- 2 casos outlier per sota de 500mg/dl de fibrinogen al dia 9.
- 1 cas outlier superior a 600mg/dl de PCR el dia 9.
- 4 casos outlier per sota de 100mg/dl de PCR el dia 9.
- 2 casos outlier per sobre de 190ng/ml de PCT el dia 3.
- 1 cas outlier per sobre de 60ng/ml de PCT-US el dia 3.
- 1 cas outlier per sobre de 11ng/ml de PCT el dia 3.

Aquesta variabilitat a les dades no permeten descartar errors a la inclusió de les dades. Un disseny d'entrada doble de dades podria corregir aquest problema en dissenys futurs. Dels outliers descrits, només 2 han estat exclosos de l'anàlisi de biomarcadors, els valors per sobre de 190ng/ml de PCT el dia 3 del postoperatori, per representar un biaix de distribució dels valors de la PCT que podria interferir en una correcta apreciació del llindar de significació patològica del mateix.

Pel que fa al calendari de determinacions, les observacions analítiques han estat programades amb talls de 48 hores, a diferència dels talls de dades clíniques, que presenten talls de 24 hores. Aquest fet resta exactitud a l'anàlisi de les corbes de BM, alhora que ha permès dilatar-ne l'anàlisi més enllà del 5è dia PO, estalviant també la punció diària dels pacients, amb la pèrdua de sang que això comportaria.

Per altra banda, a l'apartat de laboratori, cal tenir en compte que obtenir dades de més qualitat redunten en un error estàndar menor. En aquest sentit, cal esperar que al millorar els mètodes de determinació, millorin també la qualitat de les determinacions, el que permetrà reduir l'error estàndar de les determinacions. En relació al nombre de mostres usat per a l'anàlisi, cal destacar que s'han descartat 45 pacients per manques de mostres útils per a l'anàlisi. L'anàlisi de la pPCT 1-116 s'ha vist fortament afectat en haver disposat tan sols de 90 reactius, pel que el seu anàlisi es troba deliberadament esbiaixat, doncs per utilitzar la quantitat reduïda de reactius es va seleccionar els 90 pacients que comptaven amb el màxim nombre de mostres viables, en número de 45 per cada braç. Cal doncs, concloure que l'anàlisi de la pPCT 1-116 no pot comparar-se amb la resta de BM.

L'anàlisi incremental dels biomarcadors no compta amb l'anàlisi dels increments entre els dies 1 i 3. Inicialment es va descartar per no oferir diferències estadísticament significatives entre els BM a dia 1 PO. No obstant, el seu anàlisi podria afegir evidències sobre la precocitat de l'ús dels mateixos en el PO inicial, pel que està previst realitzar-ho en una nova fase de la investigació.

Aquest estudi no es centra en l'estudi dels factors de risc que poden definir una subpoblació de major risc per a una consecució més probable de la complicació sèptica intraabdominal, pel que l'aplicabilitat de l'score final es troba supeditada a un anàlisi dels mateixos i a un assaig clínic en conseqüència.

J. 3. Contribucions d'aquest estudi i rellevància

L'evidència d'aquest estudi es pot situar en un nivell III, amb una grau de recomanació grau B, en tractar-se d'un estudi clínic prospectiu de cohorts, i obre la porta a fer-ne una validació estadística i posteriorment clínica de les conclusions assolides a l'apartat de l'ús de BM en clínica pràctica diària, amb el desenvolupament de protocols específics.

La contribució d'aquest estudi al diagnòstic precoç de la dehiscència anastomòtica es fa palès per al diagnòstic en absència de criteris clínics diagnòstics de dehiscència, el que pot incloure les proves d'imatge. No obstant, val a dir que la indicació de les proves d'imatge diagnòstiques poden veure's retrassades per manca de sospita clínica, un "gap" o retard diagnòstic que pot ser aprofitat indiscutiblement per la mesura repetida de biomarcadors de sèpsia.

És doncs a la conjunció de dades clíniques i biològiques, que els biomarcadors troben el seu espai de validesa diagnòstica, una evolució en diagnòstic clínic que ja es va viure amb la irrupció de la determinació de troponines al diagnòstic de l'infart agut de miocardi, que va passar de clínic a clínic-biològic durant els anys vuitanta (Katagiri 1977; Katus 1989)^{212, 213}.

Un potencial interès per al present estudi l'ofereix la recent hipòtesi desenvolupada al NIH britànic per donar solució a la fragmentada provisió sanitària dels usuaris nord-americans, segons la qual com més proper és el mètode diagnòstic al punt d'atenció (*point of care*) del pacient més es redueix aquesta fragmentació de l'atenció i més millora la mateixa (Price 2007)²¹⁴. Un ús "*point-of-care test*" de tècniques de detecció senzilles de biomarcadors en diferents àrees, com serien l'atenció primària i els departaments d'urgències (Lacoma 2011)¹⁰¹, o la sala d'hospitalització, en el nostre cas, podrien millorar l'atenció del pacient, i en concret, del pacient postoperat, en reduir el requeriment de processament de mostres amb l'estalvi de temps que això suposaria, una aplicació que ja es proposa en altres àrees de la pràctica clínica, com el trasplant hepàtic (Lladó 2010)²¹⁵. Per assolir aquesta fita seria necessari desenvolupar kits de mesura de BM a peu de llit, i estudis prospectius que valoressin correctament l'impacte que tindria això a l'atenció del pacient hospitalitzat a sala.

El desenvolupament d'aquest score per a la seva utilització a peu de llit a les sales de cirurgia de ben segur que tindria un impacte directe en clínica, traduïble en estalvi de morbiditat i fins i tot de mortalitat.

J. 4. CONCLUSIONS DE L'ESTUDI

J.4.a Conclusió general

Els nous biomarcadors inflamatoris (PCR, PCT, PCT-US, i pPCT 1-116) sí tenen, sobre la mostra estudiada, valor com a eina diagnòstica complementària de la complicació sèptica intraabdominal postoperatòria en cirurgia colo-rectal electiva, agafats per separat i en combinació amb els ítems de mala evolució clínica (IMEC).

J.4.b Conclusions específiques

J.4.b.1 Conclusions específiques a l'apartat de clínica

S'ha observat un índex d'infeccions d'òrgan-espai del 21,14%, amb un 15,54% de dehiscències de sutura clínica o subclínica. L'índex de mortalitat brut ha estat del 6,45%, i el de la infecció del lloc quirúrgic del 14,96%, mentre que la dehiscència de sutura precoç, abans del 6è dia postoperatori ha mostrat una mortalitat del 26,67%, doblement superior a la tardana, o a partir del 6è dia, amb un 10,53%.

J.4.b.2 Conclusions específiques a l'apartat dels marcadors de mala evolució clínica

L'aparició de 3 criteris IMEC durant el postoperatori mostra relació estadísticament significativa amb una infecció d'òrgan-espai (χ^2 ; $p < 0,0001$), de la mateixa manera que l'aparició de 3 paràmetres SIRS (χ^2 ; $p < 0,001$), correlacionant-se amb la probabilitat d'infecció d'òrgan-espai amb un risc relatiu del 1,564 per ítem.

J.4.b.3 Conclusions específiques a l'apartat dels biomarcadors

Aquest estudi és el primer en avaluar el comportament de la pre-procalcitonina 1-116 en clínica, i també el primer en avaluar la procalcitonina ultrasensible en cirurgia colo-rectal. A l'anàlisi multivariant, les variables que mostren significativament més probabilitat de relació amb el desenvolupament d'una infecció intraabdominal postoperatòria són: un increment de 50 punts sobre el valor previ de la PCR, la presència de 3 identificadors IMEC, o la presència d'hepatopatia crònica. Aquestes dades, cohesionades en un *score* de risc predictiu d'infecció

d'òrgan-espai, es tradueixen en paràmetres de sensibilitat (83,56%), i especificitat (52,61%), amb un valor predictiu negatiu del 92,16%. La simulació sobre la mostra estudiada de l'*score* obté una mediana de 6 dies guanyats al diagnòstic clínic.

J. 5. LÍNIES DE FUTUR

- 1. Aprofundiment de la investigació entorn els biomarcadors no avaluats en clínica, nous biomarcadors, incloent proteòmica, i l'estudi de BM en els debits dels drenatges, com l'amilasa en els drenatges.**
- 2. Identificació dels principals factors de risc en els pacients sotmesos a cirurgia coloproctal electiva, per a seleccionar aquells pacients en els que aplicar l'score de detecció de PPO i que més es poden beneficiar de l'ús dels BM. Estudi dels factors de risc estadísticament relacionats amb la ILQ-OE per ajustar la població diana de l'aplicació de l'score.**
- 3. Depuració d'un score de risc de complicació sèptica intraabdominal per via oberta i per via laparoscòpica, així com per ressecció de còlon i ressecció de recte.**
- 4. Desenvolupament d'una prova d'screening amb determinació de BM en sang capil·lar que pugui ser d'ús diari en un PO per fer una aproximació del risc a peu de llit.**
- 5. Desenvolupament de protocols hospitalaris assistencials amb arbres de decisió basats a les detereminacions dels BM i dels IMEC.**

K. ANNEX

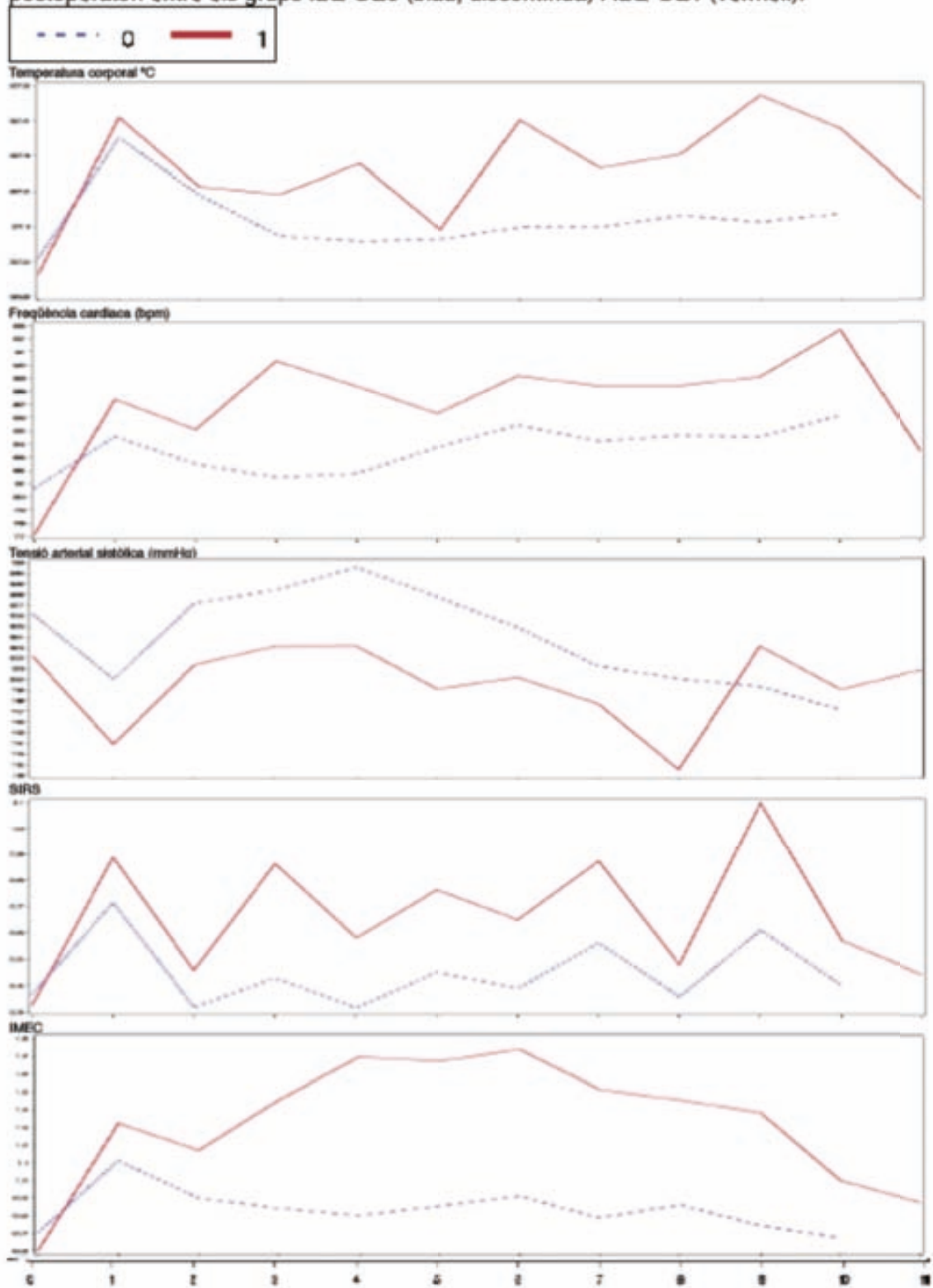
Gràfiques comparatives dels valors dels diferents marcadors clínics, analítics i biomarcadors al llarg dels 10 primers dies del postoperatori entre els grups ILQ-OE0 (blau, discontinua) i ILQ-OE1 (vermell).

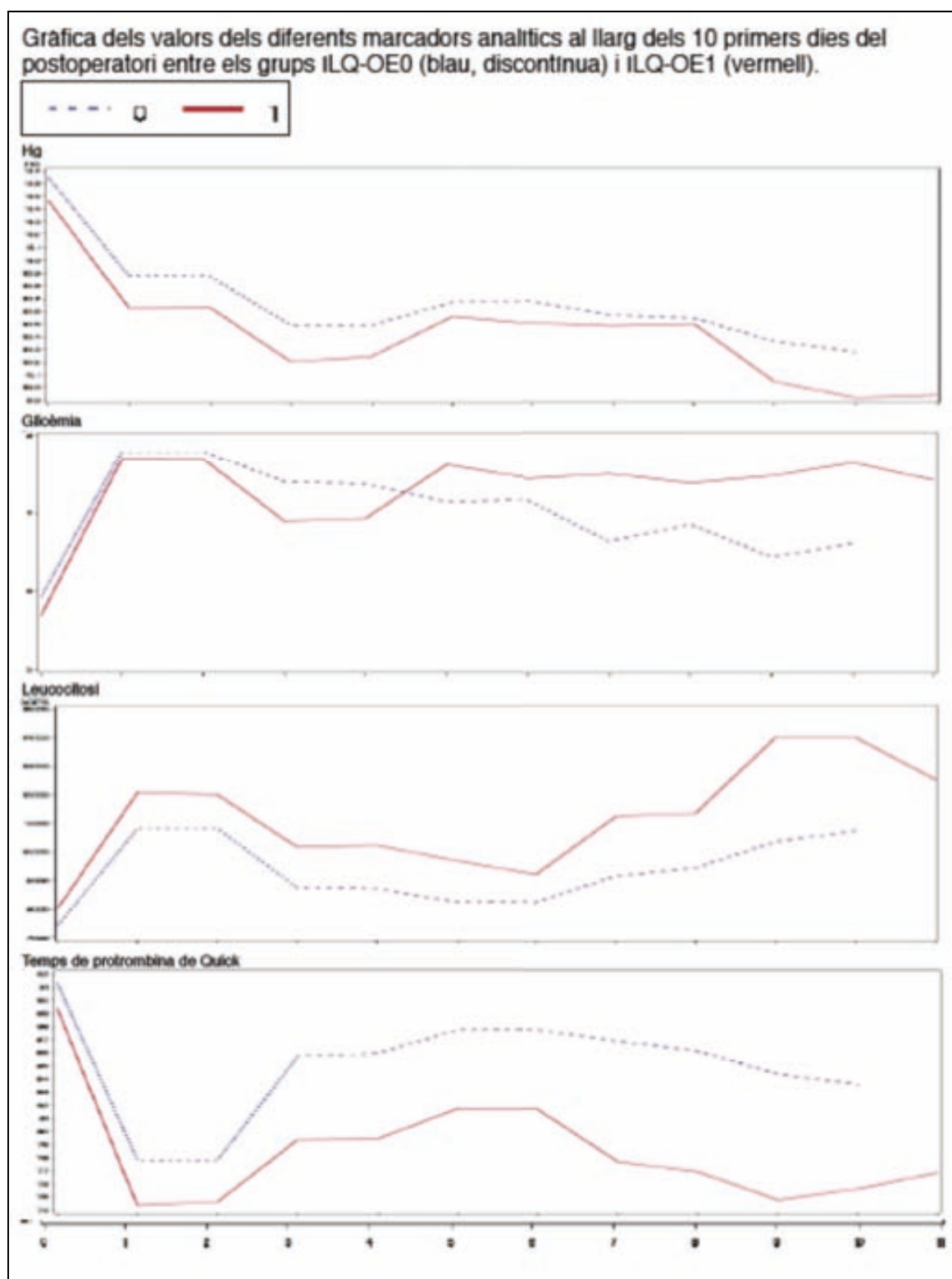
1- Gràfica dels valors dels diferents marcadors clínics al llarg dels 10 primers dies del postoperatori entre els grups ILQ-OE0 i ILQ-OE1. Comparativa entre temperatura central, freqüència cardíaca, tensió arterial sistòlica, paràmetres SIRS, paràmetres IMEC.

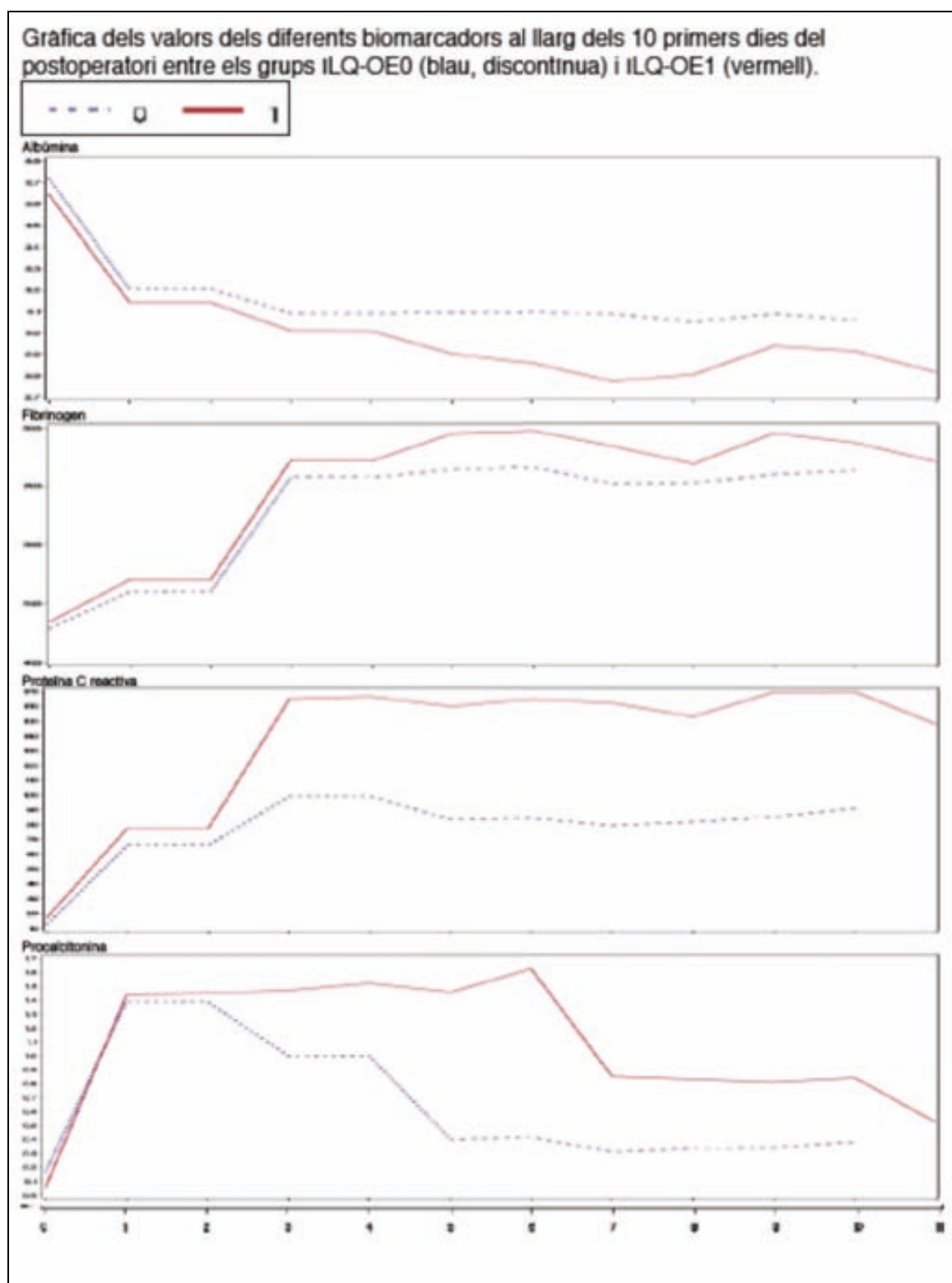
2- Gràfica dels valors dels diferents marcadors analítics al llarg dels 10 primers dies del postoperatori entre els grups ILQ-OE0 i ILQ-OE1. Comparativa entre hemoglobina, glicèmia, recompte leucocitari, temps de protrombina.

3- Gràfica dels valors dels diferents biomarcadors clínics al llarg dels 10 primers dies del postoperatori entre els grups ILQ-OE0 i ILQ-OE1. Comparativa entre temperatura albúmina, fibrinogen, PCR, PCT.

Gràfica dels valors dels diferents marcadors clínics al llarg dels 10 primers dies del postoperatori entre els grups ILQ-OE0 (blau, discontinua) i ILQ-OE1 (vermell).







L. BIBLIOGRAFIA

1. Iversen L, Nørgaard M, Jacobsen J, Laurberg S, Sørensen H. The impact of comorbidity on survival of Danish colorectal cancer patients from 1995 to 2006. A population-based cohort study. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(1):71-8.
2. Collier M. Recognition and management of wound infections. 2004 Dec 29, 2011.
3. NNIS. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control*. 2004(32):470-85.
4. Haley R, Culver D, Morgan W, White J, Emori T, Hooton T. Identifying patients at high risk of surgical wound infection. A simple multivariate index of patient susceptibility and wound contamination. *Am J Epidemiol*. 1985 Feb;121(2):206-15.
5. Emori TG CD, Horan TC, Jarvis WR, White JW, Olson DR, Banerjee S, Edwards JR, Martone WJ, Gaynes RP, et al. National nosocomial infections surveillance system (NNIS): description of surveillance methods. *Am J Infect Control*. 1991 Feb;19(1):19-35.
6. Horan T, Gaynes R, et al. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1992;13(10):606-8.
7. Oller-Sales B, Rodríguez-Conde N. Cirugía colorrectal: monodosis antibiótica preoperatoria o prolongación del tratamiento después de la cirugía. *Med Clin (Barc)*. 2007 Feb;129(4):137-9.
8. SIS. Consensus paper on the surveillance of surgical wound infections. The Society for Hospital Epidemiology of America; The Association for Practitioners in Infection Control; The Centers for Disease Control; The Surgical Infection Society. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1992 Oct;13(10):599-605.
9. Mangram A, Horan T, Pearson M. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee: Guidelines for prevention of surgical site infection-1999. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999(20):247.
10. Wick E, Gibbs L, Indorf L, Varma M, Garcia-Aguilar J. Implementation of quality measures to reduce surgical site infection in colorectal patients. *Dis Colon Rectum*. 2008 Jul;51(7):1004-9. Epub 2008 Apr 16.
11. Oller-Sales B. Infecciones urinarias en el postoperatorio de cirugía general y del aparato digestivo. *Cir Esp*. 1992(3):57-9.
12. Serra-Aracil X, García-Domingo MI, Parés D, Basany EE, Biondo S, Garriga XG, et al. Estudi prospectiu multicèntric sobre la freqüència de la infecció de l'espai quirúrgic en cirurgia electiva de càncer de còlon i recte després de l'aplicació de mesures de prevenció. *Annals de Medicina*. 2010(93):154-7.
13. Schein M, Yenumula G. Postoperative pneumonia. *Current Surgery*. 2002;59(6):540-8.
14. Arozullah AM, Khuri SF, Henderson WG, Daley J. Development and Validation of a Multifactorial Risk Index for Predicting Postoperative Pneumonia after Major Noncardiac Surgery. *Annals of Internal Medicine*. 2001 20 Nov;135(10):847-58.
15. Smetana G, Lawrence V, Cornell J. Preoperative Pulmonary Risk Stratification for Noncardiothoracic Surgery: Systematic Review for the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*. 2006(144):581-95.
16. Torrington K, Henderson C. Perioperative respiratory therapy (PORT): a program of preoperative risk assessment and individualized care. *Chest*. 1988;93:946-51.
17. Arias-Díaz J, Zuloaga-Bueno J. Capítulo 21. Infección urinaria. In: Guirao-Garriga X, Arias-Díaz J, editors. *Infecciones quirúrgicas*. Madrid: Arán; 2006. p. 387-98.

18. Oller-Sales B A-CM, Roig-Cutillas J, de-Castro-Gutierrez J, Valero-Millan J, Julian-Ibañez J, et al. Lower respiratory tract infections after abdominal operations: epidemiology and risk factors. . *Eur J Surg*. 1992;158(2):105-8.
19. Monreal M, Oller B, Rodríguez N, Vega J, Torres T, Valero P, et al. Infusion phlebitis in post-operative patients: when and why. *Haemostasis*. 1999(29):247-54.
20. Horan T, White J, Jarvis W, Emori T, Culver D, Munn V, et al. Nosocomial infection surveillance, 1984. *MMWR CDC Surveill Summ* 1986;35(1):17SS-29SS.
21. Arias-Diaz J, Guirao-Garriga X. Capítulo 16. Infecciones de partes blandas. In: Guirao-Garriga X A-DJ, editor. *Infecciones quirúrgicas*. Madrid: Aran; 2005. p. 297.
22. 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 Jun;20(6):864-74.
23. Marik PE. Definition of sepsis: not quite time to dump SIRS? *Crit Care Med*. 2002 Mar;30(3):706-8.
24. Rangel-Frausto M, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis C, Wenzel R. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA*. 1995;273(2):117-23.
25. Pittet D, Rangel-Frausto S, Li N, Tarara D, Costigan M, Rempe L, et al. Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis and septic shock: incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients. *Intensive Care Med*. 1995;21(4):302-9.
26. Rubulotta F, Marshall J, Ramsay G, Nelson D, Levy M, Williams M. Predisposition, insult/infection, response, and organ dysfunction: A new model for staging severe sepsis. *Crit Care Med*. 2009 Apr;37(4):1329-35.
27. Biffi WL OT, Cioffi WG. *Surgical Critical Care*. In: Townsend B, Evers, Mattox, editor. *Sabiston Textbook of Surgery*. Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 613-39.
28. Mulier S, Penninckx F, Verwaest C, Filez L, Aerts R, Fieuws S, et al. Factors affecting mortality in generalized postoperative peritonitis: multivariate analysis in 96 patients. *World J Surg*. 2003 Apr;27(4):379-84.
29. Póvoa P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med*. 2002(28):235-43.
30. Lissovoy G, Fraeman K, Hutchins V, Murphy D, Song D, Vaughn B. Surgical site infection: incidence and impact on hospital utilization and treatment costs. *Am J Infect Control*. 2009;37(5):387-97.
31. Sancho-Insenser J. Epidemiología y etiología quirúrgica de las complicaciones infecciosas postoperatorias. In: Alvarez-Lerma F, editor. *Complicaciones infecciosas en el postoperatorio de cirugía abdominal*. Madrid: Ediciones Ergon, S.A.; 2000. p. 3-21.
32. Íñigo JJ, Bermejo B, Oronoz B, Herrera J, Tarifa A, Pérez F, et al. Infección de sitio quirúrgico en un servicio de cirugía general. Análisis de cinco años y valoración del índice National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS). *Cir Esp*. 2006;79(4):224-30.
33. Llanos-Méndez A, Díaz-Molina C, Fernández-Crehuet-Navajas R. Infección quirúrgica en un hospital de tercer nivel. Estudio de vigilancia prospectivo (2001–2004). *Cir Esp*. 2010;88(5):319-27.
34. Serra-Aracil X, García-Domingo M, Parés D, Espin-Basany E, Biondo S, Guirao X, et al. Surgical site infection in elective operations for colorectal cancer after the application of preventive measures. *Arch Surg*. 2011;146(5):606-12.
35. Berenguer C, Ochsner-Jr M, Lord S, Senkowski C. Improving surgical site infections: using National Surgical Quality Improvement Program data to institute Surgical Care Improvement Project protocols in improving surgical outcomes. *J Am Coll Surg*. 2010;210(5):737-43.
36. Degrate L, Garancini M, Misani M, Poli S, Nobili C, Romano F, et al. Right colon, left colon, and rectal surgeries are not similar for surgical site infection development. Analysis of 277 elective and urgent colorectal resections. *Int J Colorectal Dis*. 2011;26(1):61-9.

37. Wick E, Vogel J, Church J, Remzi F, Fazio V. Surgical site infections in a "high outlier" institution: are colorectal surgeons to blame? *Dis Colon Rectum*. 2009;52(3):374-9.
38. Tang R, Chen H-H, Wang Y-L, Changchien C-R, Chen J-S, Hsu K-C, et al. Risk Factors For Surgical Site Infection After Elective Resection of the Colon and Rectum: A Single-Center Prospective Study of 2,809 Consecutive Patients. *Ann Surg*. 2001;234(2):181-9.
39. Peel A, Taylor E. Proposed definitions for the audit of postoperative infection: a discussion paper. Surgical Infection Study Group. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1991;73:385-8.
40. Parc Y, Frileux P, Dehni N, Ollivier J, Tiret E, Parc R. Techniques chirurgicales - Appareil digestif. Réinterventions pour complications infectieuses intrapéritonéales postopératoires. In: Médicales ESe, editor. *Encycl Méd Chir*. Paris: Elsevier SAS; 2003. p. 40-080;1-24.
41. Karanjia N, Corder A, Bearn P, Heald R. Leakage from stapled low anastomosis after total excision for carcinoma of the rectum. *Br J Surg*. 1994;81(8):1224-6.
42. Pakkastie T, Ovaska J, Pekkala E, Luukkonen P, Jarvinen H. A randomised study of colostomies in low colorectal anastomoses. *Eur J Surg*. 1997;163(12):929-33.
43. Vignali A, Fazio V, Lavery I, Milsom J, Church J, Hull T, et al. Factors associated with the occurrence of leaks in stapled rectal anastomoses: a review of 1,014 patients. *J Am Coll Surg*. 1997;185(2):105-13.
44. Rose J, Schneider C, Yildirim C, Geers P, Scheidbach H, Köckerling F. Complications in laparoscopic colorectal surgery: results of a multicentre trial. *Tech Coloproctol*. 2004 Nov;8 Suppl 1:s25-8.
45. Schneider JI. Rapid infectious killers. *Emerg Med Clin North Am*. 2004 Nov;22(4):1099-115.
46. Pickleman J, Watson W, Cunningham J, Fisher SG, Gamelli R. The failed gastrointestinal anastomosis: an inevitable catastrophe? *J Am Coll Surg*. 1999 May;188(5):473-82.
47. Hutchins RR, Gunning MP, Lucas DN, Allen-Mersh TG, Soni NC. Relaparotomy for suspected intraperitoneal sepsis after abdominal surgery. *World J Surg*. 2004 Feb;28(2):137-41.
48. Guirao-Garriga X, Badia-Perez J. Profilaxis antibiótica en cirugía. In: Guirao-Garriga X, Arias-Diaz J, editors. *Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos: Infecciones Quirúrgicas*. Madrid: Aran; 2006. p. 121-44.
49. Bruce J, Krukowski Z, Al-Khairi G, Russell E, Park K. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. *Br J Surg*. 2001 Sep;88(9):1157-68.
50. Hyman N. Managing anastomotic leaks from intestinal anastomoses. *Surgeon*. 2009 feb;7(1):31-5.
51. Chambers WM MN. Postoperative leakage and abscess formation after colorectal surgery. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004 Oct;18(5):865-80.
52. Alves A, Panis Y, Pocard M, Regimbeau J, Valleur P. Management of anastomotic leakage after nondiverted large bowel resection. *J Am Coll Surg*. 1999;189(6):554-9.
53. Bruce J, Russell E, Mollison J, Krukowski Z. The measurement and monitoring of surgical adverse events. *Health Technol Assess*. 2001;5(22).
54. den Dulk M NS, Hendriks ER, Brouwers MA, van der Vlies CH, Oostenbroek RJ, Menon AG, Steup WH, van de Velde CJ. Improved diagnosis and treatment of anastomotic leakage after colorectal surgery. *Eur J Surg Oncol*. 2009 Apr;35(4):420-6.
55. Bellows C, Webber L, Albo D, Awad S, Berger D. Early predictors of anastomotic leaks after colectomy. *Tech Coloproctol*. 2009 Mar;13(1):41-7.
56. Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, Heald RJ, Moran B, Ulrich A, et al. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: A proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery*. 2010 Mar;147(3):339-51.
57. Pickleman J, Watson W, Cunningham J, Fisher S, Gamelli R. The failed gastrointestinal anastomosis: an inevitable catastrophe? *J Am Coll Surg*. 1999 May(5):473-82.

58. Alves A PY, Trancart D, Regimbeau JM, Pocard M, Valleur P. Factors associated with clinically significant anastomotic leakage after large bowel resection: multivariate analysis of 707 patients. *World J Surg.* 2002 Apr;26(4):499-502.
59. Telem DA, Sur M, Tabrizian P, Chao TE, Nguyen SQ, Chin EH, et al. Diagnosis of gastrointestinal anastomotic dehiscence after hospital discharge: Impact on patient management and outcome. *Surgery.* 2010(147):127-33.
60. Komen N, Klitsie P, Dijk J, Slieker J, Hermans J, Havenga K, et al. Calcium score: a new risk factor for colorectal anastomotic leakage. *Am J Surg.* 2011 Jun;201(6):759-65. Epub 2010 Sep 27.
61. Platell C, Barwood N, Dorfmann G, Makin G. The incidence of anastomotic leaks in patients undergoing colorectal surgery. *Colorectal Disease.* 2007 Jan;9(1):71-9.
62. 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;34:140-6.
63. Kracht M. The best anastomoses after colonic resection. *Ann Chir.* 1991;45(4):295-8.
64. Karanjia N, Corder A, Bearn P, Heald R. Leakage from stapled low anastomosis after total mesorectal excision for carcinoma of the rectum. *Br J Surg.* 1994;81:1224-6.
65. Fouda E ENA, Magdy A, Hammad EA, Othman G, Farid M. Early detection of anastomotic leakage after elective low anterior resection. *J Gastrointest Surg.* 2011 Jan;15(1):137-44.
66. Wheeler JMD, Gilbert JM. Controlled intraoperative water testing of left-sided colorectal anastomoses: are ileostomies avoidable? *Ann R Coll Surg Engl.* 1999;81:105-8.
67. Hyman N, Manchester TL, Osler T, Burns B, Cataldo PA. Anastomotic Leaks After Intestinal Anastomosis. It's Later Than You Think. *Ann Surg.* 2007 Feb;245(2):254-8.
68. Buchs N, Gervaz P, Secic M, Bucher P, Mugnier-Konrad B, Morel P. Incidence, consequences, and risk factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: a prospective monocentric study. *Int J Colorectal Dis.* 2008;23(3):265-70. Epub 2007 Nov 22.
69. denDulk M, Marijnen C, Collette L, Putter H, Pahlman L, Folkesson J, et al. Multicentre analysis of oncological and survival outcomes following anastomotic leakage after rectal cancer surgery. *British Journal of Surgery.* 2009(96):1066-75.
70. Ortega-Deballon P RF, Facy O, d'Athis P, Masson D, Charles PE, Cheynel N, Favre JP, Rat P. C-reactive protein is an early predictor of septic complications after elective colorectal surgery. *World J Surg.* 2010;34(4):808-14.
71. Thornton M, Joshi H, Vimalachandran C, Heath R, Carter P, Gur U, et al. Management and outcome of colorectal anastomotic leaks. *Int J Colorectal Dis.* 2011 Mar;26(3):313-20. Epub 2010 Nov 25.
72. 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 Disease.* 2008 Jan;10(1):75-80. Epub 2007 Jul 30.
73. Power N, Atri M, Ryan S, Haddad R, Smith A. CT assessment of anastomotic bowel leak. *Clin Radiol.* 2007 Jan;62(1):37-42.
74. Katoh H YK, Wang G, Sato T, Nakamura T, Watanabe M. Anastomotic leakage contributes to the risk for systemic recurrence in stage II colorectal cancer. *J Gastrointest Surg.* 2011;15(1):120-9.
75. Arenal JJ, Benito C, Concejo MP, Ortega E. Colorectal resection and primary anastomosis in patients aged 70 and older: prospective study. *Eur J Surg.* 1999 Jun;165(6):593-7.
76. 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 May;49(5):595-601.
77. Oller-Sales B, Armengol-Carrasco M, Iglesias-Castro C, Escudero-Almazan L, Decastro-Gutierrez J, Mazo Sanchez V, et al. Infecciones intraabdominales postoperatorias. Factores de riesgo. *Cirugía Española.* 1990;47(1):40-6.
78. Kingham TP, Pachter HL. Colonic Anastomotic Leak: Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *J Am Coll Surg.* 2009 Feb;208(2):269-78.

79. Dayton MT. Capítulo 14: Complicaciones Quirúrgicas. In: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, editors. *Sabiston Tratado de Cirugía*. 17th ed. Madrid: Elsevier; 2005. p. 297-332.
80. Weigelt J, Dryer D, Haley R. The necessity and efficiency of wound surveillance after discharge. *Arch Surg*. 1992(127):77-82.
81. Matthiessen P, Lindgren R, Hallböök O, Rutegård J, Sjødahl R. Symptomatic anastomotic leakage diagnosed after hospital discharge following low anterior resection for rectal cancer. *Colorectal Disease*. 2010 Jul(12(7 online)):e82-7. Epub 2009 Jul 7.
82. Wilmore DW, Kehlet H. Management of patients in fast track surgery. *BMJ*. 2001 24 feb;322:473-6.
83. Solomkin J. Intraabdominal infections. In: Schwartz S, editor. *Principles of surgery*. New York: McGraw-Hill; 1999. p. 1515-50.
84. Guirao X, Arias J, Badía J, García-Rodríguez J, Mensa J, Álvarez-Lerma F, et al. Recomendaciones en el tratamiento antibiótico empírico de la infección intraabdominal. *Rev Esp Quimioter*. 2009;22(3):151-72.
85. Alonso-Gonçalves S, Sitges-Serra A. Capítulo 15. Pautas de antibioticoterapia en la infección intraabdominal. In: Guirao-Garriga X A-DJ, editor. *Infecciones quirúrgicas*. Madrid: Aran; 2005. p. 281-92.
86. Krobot K, Yin D, Zhang Q, Sen S, Altendorf-Hofmann A, Scheele J, et al. Effect of inappropriate initial empiric antibiotic therapy on outcome of patients with community-acquired intra-abdominal infections requiring surgery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004 Sep;23(9):682-7.
87. Sitges-Serra A. Protocolo de actuación del cirujano ante la sospecha de complicaciones infecciosas en el postoperatorio de cirugía abdominal. In: Álvarez-Lerma F, editor. *Complicaciones infecciosas en el postoperatorio de cirugía abdominal*. Madrid: Ediciones Ergon, S.A.; 2000. p. 45-56.
88. Petrowsky H. Evidence-based value of prophylactic drainage in gastrointestinal surgery: A systematic review and meta-analyses. *Ann Surg*. 2004 Dec;240(6):1074-85.
89. Barreras-Ortega JC, Valdés-Jiménez JM, Mederos-Curbelo ON, del-Campo-Abad R, Hung-Chang KC. Diagnóstico de las peritonitis postoperatorias. *Archivos de Cirugía General i Digestiva*. 2004 24/6/10.
90. Levy M, Fink M, Marshall J, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003 Apr;29(4):530-8. Epub 2003 Mar 28.
91. Karliczek A, Harlaar N, Zeebregts C, Wiggers T, Baas P, Dam Gv. Surgeons lack predictive accuracy for anastomotic leakage in gastrointestinal surgery. *Int J Colorectal Dis*. 2009 May;24(5):569-76.
92. Pusajó JF, Bumashny E, Doglio GR, Cherjovsky MR, Lipinszki AI, Hernández MS, et al. Postoperative Intra-abdominal Sepsis Requiring Reoperation. *Arch Surg*. 1993;128(2):218-23.
93. Alves A, Panis Y, Manton G, Slim K, Kwiatkowski F, Vicaud E. The AFC Score: Validation of a 4-Item Predicting Score of Postoperative Mortality After Colorectal Resection for Cancer or Diverticulitis. Results of a Prospective Multicenter Study in 1049 Patients. *Ann Surg*. 2007;246(1):91-6.
94. vanRuler O, Lamme B, deVos R, Obertop H, Reitsma J. Decision Making for Relaparotomy in Secondary Peritonitis. *Dig Surg*. 2008(25):339-46.
95. Spiegel CA, Malangoni MA, Condon RE. Gas-Liquid Chromatography for Rapid Diagnosis of Intra-abdominal Infection. *Arch Surg*. 1984;119(1):28-32.
96. Kushner I. The acute fase response: An overview. *Methods Enzymol*. 1988(163):373.
97. Hasselgren P-O. Chapter 6. Protein Metabolism in Surgery. In: Norton JA, Bollinger RR, Chang AE, Lowry SF, Mulvihill JJ, Pass HI, et al., editors. *Surgery: Basic Science and Clinical Evidence*. New York: Springer-Verlag; 2001. p. 105-21.
98. Badia J, Whawell S, Scott-Coombes D, Abel P, Williamson R, Thompson J. Peritoneal and systemic cytokine response to laparotomy. *Br J Surg*. 1996;83(3):347-8.

99. Herwig R, Glodny B, Kuhle C, Schluter B, Brinkmann OA, Strasser H, et al. Early identification of peritonitis by peritoneal cytokine measurement. *Dis Colon Rectum*. 2002 Apr;45(4):514-21.
100. Ugras B, Giris 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 Feb;6(1):28-35.
101. Lacoma A. Utilitat de la determinació sistèmica de nous biomarcadors en el maneig de les infeccions respiratòries. Badalona: Universitat Autònoma de Barcelona; 2011.
102. Doeksen A, Tanis P, Vrouenraets B, van-Lanschot J, van-Tets W. Factors determining delay in relaparotomy for anastomotic leakage after colorectal resection. *World Journal of Gastroenterology*. 2007 Jul;13(27):3721-5.
103. Nesbakken A, Nygaard K, Lunde O, Blücher J, Gjertsen Ø, Dullerud R. Anastomotic leak following mesorectal excision for rectal cancer: true incidence and diagnostic challenges. *Colorectal Disease*. 2005 Nov;7(6):576-81.
104. Drebin J, Mundy L, Drebin JA *MLTmopwiICST*, 6th Edition. Cameron J, ed. Philadelphia: Mosby-Year Book, 1998, 1078-1082. The management of postoperative wound infections. In: Cameron J, editor. *Current Surgical Therapy*, 6th Edition. Philadelphia: Mosby; 1998. p. 1078-82.
105. Badia J, Torres J, Tur C, Sitges-Serra A. Saline wound irrigation reduces the postoperative infection rate in guinea pigs. *J Surg Res*. 1996;63(2):457-9.
106. Guenaga K, Matos D, AA C, Atallah A, Wille-Jorgensen P. Preparación mecánica del intestino para la cirugía colorectal electiva (revisión Cochrane traducida). Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>; 2006.
107. Rullier E, Le Toux N, Laurent C, Garrelon J, Parneix M, Saric J. Loop ileostomy versus loop colostomy for defunctioning low anastomoses during rectal cancer surgery. *World J Surg*. 2001;25(3):274-7.
108. 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. *Crit Care Med*. 2008 Jan;36(1):296-327.
109. Lamme B, Mahler CW, vanRuler O, Gouma DJ, Reitsma JB, Boermeester MA. Clinical Predictors of ongoing infection in secondary peritonitis: systematic review. *World J Surg*. 2006;30:2170-81.
110. Heinrich P, Castell J, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J*. 1990;265:621-36.
111. Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, Hermanns HM, Muller-Newen G, Schaper F. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J*. 2003 Aug 15;374(Pt 1):1-20.
112. Prat-Aymerich C. Importància diagnòstica i pronòstica dels marcadors d'inflamació en patologia infecciosa. Noves molècules antiinflamatories bacterianes. [article]. Badalona: Universitat Autònoma de Barcelona; 2006.
113. Gruys E, Toussaint M, Niewold T, Koopmans S. Acute phase reaction and acute phase proteins. *J Zhejiang Univ SCI*. 2005;6B(11):1045-56.
114. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999 Feb 11;340(6):448-54.
115. Miller L, Bly C, Watson M, Bale W. The dominant role of the liver in plasma protein synthesis. *J Exp Med*. 1951;94:431-53.
116. Sganga G SJ, Brown G, et al. Repriorization of hepatic plasma protein release in trauma and sepsis. *Arch Surg*. 1985(120):187-99.
117. Clemens MG BM, Gingalewski C, et al. Hepatic intracellular communication in shock and inflammation. *Shock*. 1994;2(1).
118. Reinhart K, Bayer O, Brunkhorst F, Meisner M. Markers of endothelial damage in organ dysfunction and sepsis. *Crit Care Med*. 2002 May;30(5 Suppl):S302-12.

119. Kushner I, Gewurtz H, Benson M. C-reactive protein and the acute-phase response. *J Lab Clin Med.* 1981 Jun;97(6):739-49.
120. Blackburn WJ. Validity of acute phase proteins as markers of disease activity. *J Rheumatol Suppl.* 1994 oct(42):9-13.
121. Ingenbleek Y, Young V. Transthyretin (prealbumin) in health and disease: nutritional implications. *Annu Rev Nutr.* 1994(14):495-533.
122. Férard G, Gaudias J, Bourguignat A, Ingenbleek Y. C-reactive protein to transthyretin ratio for the early diagnosis and follow-up of postoperative infection. *Clin Chem Lab Med.* 2002;40(12):1334-8.
123. Lesko L, Atkinson-Jr A. Use of biomarkers and surrogate endpoints in drug development and regulatory decision making: criteria, validation, strategies. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2001;41:347-66.
124. 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. *Langenbeck's Arch Surg.* 2006(391):187-94.
125. Damas P, Ledoux D, Nys M, Vrindts Y, De Groote D, Franchimont P, et al. Cytokine serum level during severe sepsis in human IL-6 as a marker of severity. *Ann Surg.* 1992 Apr;215(4):356-62.
126. Kibe S, Adams K, Barlow G. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *Antimicrob Chemother.* 2011 Apr;66(Supl 2):ii33-40.
127. Gutiérrez M SA, Mazo L, et al. Interleucinas, quimiocinas y otras citocinas que intervienen en las respuestas inmunitarias e inflamatorias. . In: Farreras P, Rozman B, editors. *Medicina Interna.* Madrid: Elsevier España; 2004.
128. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, et al. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Aug 1;164(3):396-402.
129. Steinbach G, Bölke E, Schulte am-Esch J, Peiper M, Zant R, Schwarz A, et al. Comparison of whole blood interleukin-8 and plasma interleukin-8 as a predictor for sepsis in postoperative patients. *Clin Chim Acta.* 2007 Mar;378(1-2):117-21.
130. Matthiessen P SI, Jansson K, Törnquist C, Andersson M, Rutegård J, Norgren L. 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 Nov;50(11):1918-27.
131. Gery I, Gershon R, Waksman B. Potentiation of the T-lymphocyte response to mitogens. I. The responding cell. *J Exp Med.* 1972;136(1):128-42.
132. Dinarello C. IL-1 α . In: Durum S, Oppenheim J, Feldmann M, editors. *Cytokine reference: a compendium of cytokines and other mediators of host defense.* Boston: Academic Press; 2001. p. 307-18.
133. Tudela P, Lacomá A, Prat C, Modol J-M, Giménez M, Barallat J, et al. Predicción de bacteriemia en los pacientes con sospecha de infección en urgencias. *Med Clin (Barc).* 2010;135(15):685-90.
134. Ritchie D, Fuller G. Hepatocyte-stimulating factor: a monocyte-derived acute-phase regulatory protein. *Ann N Y Acad Sci.* 1983;408:490-502.
135. Novotny A, Emmanuel K, Matevossian E, Kriner M, Ulm K, Bartels H, et al. Use of procalcitonin for early prediction of lethal outcome of postoperative sepsis. *Am J Surg.* 2007;194(1):35-9.
136. Vlahopoulos S BI, Casola A, Brasier AR. Nuclear factor-kappaB-dependent induction of interleukin-8 gene expression by tumor necrosis factor alpha: evidence for an antioxidant sensitive activating pathway distinct from nuclear translocation. *Blood.* 1999 Sep 15;94(6):1878-89.
137. Chuang D PJ, Booth RJ, Hill AG. Differential production of cytokines following colorectal surgery. *ANZ J Surg.* 2006 Sep;76(9):821-4.

138. Roncarolo M-G, Battaglia M, Gregori S. The role of interleukin 10 in the control of autoimmunity. *Journal of Autoimmunity*. 2003;20(4):269-72.
139. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol*. 2001;19:683-765.
140. Kim S, Han S, Azam T, Yoon D, Dinarello C. Interleukin-32: a cytokine and inducer of TNFalpha. *Immunity*. 2005;22(1):131-42.
141. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1975 Sep;72(9):3666-70.
142. Pennica D, Nedwin GE, Hayflick JS, Seeburg PH, Derynck R, Palladino MA, et al. Human tumour necrosis factor: precursor structure, expression and homology to lymphotoxin. *Nature*. 1984 Dec 20-1985 Jan 2;312(5996):724-9.
143. Beutler B, Greenwald D, Hulmes JD, Chang M, Pan YC, Mathison J, et al. Identity of tumour necrosis factor and the macrophage-secreted factor cachectin. *Nature*. 1985 Aug 8-14;316(6028):552-4.
144. Tracey KJB, Bruce; Lowry, Stephen F.; Merryweather, James; Wolpe, Stephen; Milsark, Ian W.; Hariri, Robert J.; Fahey, Thomas J.; Zentella, Alejandro; Albert, James D.; Shires, G. Tom; Cerami, Anthony. Shock and Tissue Injury Induced by Recombinant Human Cachectin. *Science*. 1986;234(4775):470-4.
145. Töllner B RJ, Störr B, Martin D, Voigt K, Zeisberger E. The role of tumor necrosis factor (TNF) in the febrile and metabolic responses of rats to intraperitoneal injection of a high dose of lipopolysaccharide. *Pflugers Arch*. 2000;440(6):925-32.
146. Guo Z, Wang S, Jiao Q, Xu M, Xu Z. Soluble TNFR II/IgG1 Fc fusion protein treatment in the LPS-mediated septic shock of rats. *Biomed Pharmacother*. 2009;63(7):537-42.
147. Conrad U, Plagmann I, Malchow S, Sack M, Floss DM, Kruglov AA, et al. ELPylated anti-human TNF therapeutic single-domain antibodies for prevention of lethal septic shock. *Plant Biotechnology Journal*. 2011(9):22-31.
148. Osmand A, Friedenson B, Gewurz H, Painter R, Hofmann T, Shelton E. Characterization of C-reactive protein and the complement subcomponent C1i as homologous proteins displaying cyclic pentameric symmetry (pentraxins). *Proc Natl Acad Sci USA*. 1977;74(2):739-43.
149. Ying S, Marchalonis J, Gewurz A, Siegel J, Jiang H, Gewurz B, et al. Reactivity of anti-human C-reactive protein (CRP) and serum amyloid P component (SAP) monoclonal antibodies with limulin and pentraxins of other species. *Immunology*. 1992;76:324-20.
150. Cox M, Rudd A, Gallimore R, Hodgkinson H, Pepys M. Real-time measurement of serum C-reactive protein in the management of infection in the elderly. *Age Ageing*. 1986(15):257-66.
151. Matson A, Soni N, Sheldon J. C-reactive protein as a diagnostic test of sepsis in the critically ill. *Anaesth Intensive Care*. 1991(19):182-6.
152. Bickel C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, Espinola-Klein C, Schlitt A, Rippin G, et al. Relation of markers of inflammation (C-reactive protein, fibrinogen, von Willebrand factor, and leukocyte count) and statin therapy to long-term mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2002 Apr 15;89(8):901-8.
153. Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schuttler J. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med*. 1998 Jul;24(7):680-4.
154. Semple S. C-reactive protein — biological functions, cardiovascular disease and physical exercise. *SAJSM*. 2006;18(1):24-8.
155. Lindberg M, Hole A, Johnsen H, Asberg A, Rydning A, Myrvold H, et al. Reference intervals for procalcitonin and C-reactive protein after major abdominal surgery. *Scand J Clin Lab Invest*. 2002;62(3):189-94.
156. Woloshin S, Schwartz L. Distribution of C-Reactive Protein values in the United States. *N Engl J Med*. 2005;352:1611-3.

157. Vincent J. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction / failure. *Intensive Care Med.* 1996(22):707-10.
158. Peres-Bota D, Mélot C, Lopes-Ferreira F, Vincent J. Infection Probability Score (IPS): A method to help assess the probability of infection in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2003 Nov;31(11):2579-84.
159. Rubin C, Wood P, Archer T, Rowe DF. Changes in serum ferritin and other "acute phase" proteins following major surgery. *Ann Clin Biochem.* 1984(21):290-4.
160. Shakespeare PG, Ball AJ, Spurr ED. Serum protein changes after abdominal surgery. *Ann Clin Biochem.* 1989(26):49-57.
161. Reith HB, Mittelkötter U, Debus ES, Kussner C, Thiede A. Procalcitonin in early detection of postoperative complications. *Dig Surg.* 1998;15(3):260-5.
162. Buttenschoen K, Buttenschoen DC, Berger D, Vasilescu C, Schafheutle S, Goeltenboth B, et al. Endotoxemia and acute-phase proteins in major abdominal surgery. *The American Journal of Surgery.* 2001(181):36-43.
163. Welsch T MS, Ulrich A, Kischlat A, Hinz U, Kienle P, Büchler MW, Schmidt J, Schmied BM. C-reactive protein as early predictor for infectious postoperative complications in rectal surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2007;22(12):1499-507.
164. Guirao X, Juvany M, Franch G, Navinés J, Amador S, Badia J. The value of C-reactive protein in the assessment of organ-spce surgical site infections after elective open and laparoscopic colo-rectal surgery. *Surg Infect Accepted for publication.* 2012.
165. Dutta S FG, Forshaw MJ, Horgan PG, McMillan DC. Persistent elevation of C-reactive protein following esophagogastric cancer resection as a predictor of postoperative surgical site infectious complications. *World J Surg.* 2011 May;35(5):1017-25.
166. Vincent JL DK, Schmit X. Biomarkers in the critically ill patient: C-reactive protein. *Crit Care Clin.* 2011 Apr;27(2):241-51.
167. Tennent GA, Brennan SO, Stangou AJ, O'Grady J, Hawkins PN, Pepys MB. Human plasma fibrinogen is synthesized in the liver. *Blood.* 2007 Nov;109(5):1971-4.
168. Koenig W. Fibrin(ogen) in cardiovascular disease: an update. *Thromb Haemost.* 2003;89(4):601-9.
169. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.* 1993(341):515-8.
170. Reith HB, U.Mittelkötter, R.Wagner, A.Thiede. Procalcitonin (PCT) in patients with abdominal sepsis. *Intensive Care Med.* 2000(26):S165-S9.
171. Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Hellman A, Reinhart K. Procalcitonin: a new indicator of the systemic response to severe infections. *Infection.* 1997(6):329-34.
172. Heyland DK, Johnson AP, Reynolds SC, Muscedere J. Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: A systematic review and an economic evaluation. *Crit Care Med.* 2011;39(7):1792-9.
173. Becker K, Snider R, Nysten E. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: Clinical utility and limitations. *Crit Care Med.* 2008(36):941-52.
174. Jones A, Fiechtl J, Brown M, Ballew J, Kline J. Procalcitonin test in the diagnosis of bacteremia: A meta-analysis. *Ann Emerg Med.* 2007(50):34-41.
175. Tang B, Eslick G, Craig J, McLean A. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: Systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007(7):210-7.
176. Schuetz P, Albrich W, Christ-Crain M, Chastre J, Mueller B. Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010 May;8(5):575-87.
177. Struck J, Strebelow M, Tietz S, Alonso C, Morgenthaler NG, vanderHoeven JG, et al. Method for the Selective Measurement of Amino-Terminal Variants of Procalcitonin. *Clinical Chemistry.* 2009(55):1672-9.
178. Longo W, Virgo K, Johnson F, Oprian C, Vernava A, Wade T, et al. Risk factors for morbidity and mortality after colectomy for colon cancer. *Dis Colon Rectum.* 2000;43(1):83-91.

179. Ruot B BD, Rambourdin F, Bayle G, Capitan P, Obled C. Synthesis rate of plasma albumin is a good indicator of liver albumin synthesis in sepsis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000 Aug;279(2):E244-51.
180. Polin RA, Randi TM. Biomarkers for late-onset neonatal sepsis. *Genome Medicine.* 2010;2(9):58-61.
181. Berdowska A, Zwirska-Korczala K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. *J Clin Pharm Ther.* 2001 Oct;26(5):319-29.
182. Propst T, Propst A, Herold M, Schauer G, Judmaier G, Braunsteiner H, et al. Spontaneous bacterial peritonitis is associated with high levels of interleukin-6 and its secondary mediators in ascitic fluid. *Eur J Clin Invest.* 1993 dec;23(12):832-6.
183. Holzheimer R, Schein M, Wittmann D. Inflammatory response in peritoneal exudate and plasma of patients undergoing planned relaparotomy for severe secondary peritonitis. *Arch Surg.* 1995 dec;130(12):1314-9; discussion 9-20.
184. Morgenthaler NG, Struck J, Christ-Crain M, Bergmann A, Müller B. Pro-atrial natriuretic peptide is a prognostic marker in sepsis, similar to the APACHE II score: an observational study. *Crit Care.* 2004 dec;9:R37-45.
185. Müller B, Morgenthaler N, Stolz D, Schuetz P, Müller C, Bingisser R, et al. Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections. *Eur J Clin Invest.* 2007 feb;37(2):145-52.
186. Maisel A MC, Nowak RM, Peacock WF, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AH, Richards M, Clopton P, Filippatos GS, Di Somma S, Anand I, Ng LL, Daniels LB, Neath SX, Christenson R, Potocki M, McCord J, Hartmann O, Morgenthaler NG, Anker SD. Midregion prohormone adrenomedullin and prognosis in patients presenting with acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011 aug 30;58(10):1057-67.
187. Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. Cutting Edge: Inflammatory Responses Can Be Triggered by TREM-1, a Novel Receptor Expressed on Neutrophils and Monocytes. *J Immunol.* 2000(164):4991-5.
188. Zhang J, She D, Feng D, Jia Y, Xie L. Dynamic changes of serum soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) reflect sepsis severity and can predict prognosis: a prospective study. *BMC Infectious Diseases.* 2011;11(53):1-7.
189. Echtenacher B, Freudenberg MA, Jack RS, Mannel DN. Differences in innate defense mechanisms in endotoxemia and polymicrobial septic peritonitis. *Infect Immun.* 2001 Dec;69(12):7271-6.
190. Miller WL, Hartman KA, Grill DE, Struck J, Bergmann A, Jaffe AS. Serial measurements of midregion proANP and copeptin in ambulatory patients with heart failure: incremental prognostic value of novel biomarkers in heart failure. *Heart.* 2011 Dec;22: [Epub ahead of print].
191. Katan M, Christ-Crain M. The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. *Swiss Med Wkly.* 2010 Sept;140(w13101):1-6.
192. Colletti LM. Chapter 5. Cytokines. In: Greenfield LJ, Mulholland MW, Oldham KT, Zelenock GB, Lillemoe KT, editors. *Surgery Scientific principles and practice.* Third ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2001. p. 111-33.
193. Gotlieb AI, Butany J. The academic autopsy: a patient safety issue. *Cardiovasc Pathol.* 2005 Mar-Apr;14(2):47-8.
194. Grybowski M, Younger JG. Statistical Methodology: III. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curves. *Acad Emerg Med.* 1997;4(8):818-26.
195. Swets JA. Measuring the Accuracy of Diagnostic Systems. *Science.* 1988 3 june;240:1285-93.
196. Hooper V, Andrews J. Accuracy of noninvasive core temperature measurement in acutely ill adults: the state of the science. *Biol Res Nurs.* 2006;Jul; 8(1):24-34.
197. Beldi G, Bisch-Knaden S, Banz V, Mihlemann K, Candinas D. Impact of intraoperative behavior on surgical site infections. *Am J Surg.* 2009 Aug;198(2):157-62. Epub 2009 Mar 12.

198. Anthony T, Murray B, Sum-Ping J, Lenkovsky F, Vornik V, Parker B, et al. Evaluating an evidence-based bundle for preventing surgical site infection: a randomized trial. *Arch Surg.* 2011 Mar;146(3):263-9.
199. Charlson ME, Pompei P, Ales JL, Mackenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis.* 1987;40(5):373-83.
200. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *Journal of Clinical Epidemiology.* 1994 Nov;47(11):1245-51.
201. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple Organ Dysfunction Score: A reliable score of a complex clinical outcome. *Crit Care Med.* 1995(23):1638-52.
202. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med.* 2001 Jul;29(7 Suppl):S109-16.
203. Moerer O, Schmid A, Hofmann M, Herklotz A, Reinhart K, Werdan K, et al. Direct costs of severe sepsis in three German intensive care units based on retrospective electronic patient record analysis of resource use. *Intensive Care Med.* 2002 Oct;28(10):1440-6.
204. Brun-Buisson C. The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med.* 2000;26 Suppl 1:S64-74.
205. Angood PB. Pancreatitis inflammatory response syndrome (PIRS)? Can there be another inflammatory response syndrome? *Crit Care Med.* 1999 Dec;27(12):2832-3.
206. Rau B, Steinbach G, Baumgart K, Gansauge F, Grunert A, Beger HG. The clinical value of procalcitonin in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Intensive Care Med.* 2000 Mar;26 Suppl 2:S159-64.
207. Clec'h C, Fosse JP, Karoubi P, Vincent F, Chouahi I, Hamza L, et al. Differential diagnostic value of procalcitonin in surgical and medical patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2006 Jan;34(1):102-7.
208. Tschaikowsky K, Hedwig-Geissing M, Schiele A, Bremer F, Schywalsky M, Schuttler J. Coincidence of pro- and anti-inflammatory responses in the early phase of severe sepsis: Longitudinal study of mononuclear histocompatibility leukocyte antigen-DR expression, procalcitonin, C-reactive protein, and changes in T-cell subsets in septic and postoperative patients. *Crit Care Med.* 2002 May;30(5):1015-23.
209. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum Procalcitonin and C-Reactive Protein Levels as Markers of Bacterial Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases.* 2004(39):206-17.
210. Rodriguez-Hermosa JJ, Codina-Cazador A, Ruiz B, Roig J, Girones J, Pujadas M, et al. Risk factors for acute abdominal wall dehiscence after laparotomy in adults. *Cir Esp.* 2005 May;77(5):280-6.
211. Shaked A, Calderom I, Durst A. Safety of surgical procedures performed by residents. *Arch Surg.* 1991 May;126(5):559-60.
212. Katagiri T. Changes of cardiac structural proteins in myocardial infarction. *Jpn Heart J.* 1977 Sep;18(5):711-21.
213. Katus H, Remppis A, Looser S, Hallermeier K, Scheffold T, Kübler W. Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients. *J Mol Cell Cardiol.* 1989 Dec;21(12):1349-53.
214. Price C, Kricka L. Improving healthcare accessibility through point-of-care technologies. National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering/National Heart, Lung, and Blood Institute/National Science Foundation Workshop Faculty. *Clin Chem.* 2007 Sep;53(9):1665-75.
215. Llado L, Ramos E. Use of biological markers in the differential diagnosis of sepsis after liver transplant. *Cir Esp.* 2012 Feb;90(2):85-90.