



VNIVERSITAT^{IS} VALÈNCIA
Facultat de Medicina i Odontologia

Programa de Doctorado: 040F991 Cirugía y sus Especialidades

TESIS DOCTORAL

**PROCALCITONINA Y PROTEÍNA C-REACTIVA COMO
MARCADORES PRECOCES DE FUGA ANASTOMÓTICA
EN CIRUGÍA COLORRECTAL.**

Tesis presentada por: **ALVARO GARCÍA-GRANERO GARCÍA-FUSTER**

Licenciado en Medicina

2012





VNIVERSITATIS VALÈNCIA
Facultat de Medicina i Odontologia

Programa de Doctorado: 040F991 Cirugía y sus Especialidades

**PROCALCITONINA Y PROTEÍNA C-REACTIVA COMO
MARCADORES PRECOCES DE FUGA ANASTOMÓTICA
EN CIRUGÍA COLORRECTAL.**

Tesis presentada por: **ALVARO GARCÍA-GRANERO GARCÍA-FUSTER**

Licenciado en Medicina

Dirigida por:

Eduardo García-Granero Ximénez

Alejandro Espí Macias

Blas Flor Lorente



D. **EDUARDO GARCÍA-GRANERO XIMÉNEZ**, Doctor en Medicina, Catedrático del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de Valencia, Jefe Clínico del Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

D. **ALEJANDRO ESPÍ MACIAS**, Doctor en Medicina, Profesor Titular del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de Valencia, Jefe Clínico del Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

D. **BLAS FLOR LORENTE**, Doctor en Medicina, Médico Adjunto del Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

CERTIFICAN

Que el licenciado en Medicina y Cirugía **ALVARO GARCÍA-GRANERO GARCÍA-FUSTER** ha realizado bajo nuestra dirección, en el Departamento de Cirugía de la Universidad de Valencia, el trabajo titulado: “PROCALCITONINA Y PROTEÍNA C-REACTIVA COMO MARCADORES PRECOCES DE FUGA ANASTOMOTICA EN CIRUGÍA COLORRECTAL” que se presenta en esta memoria para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que conste, firmamos la presente en Valencia 16 de diciembre 2012.

E. García-Granero Ximénez

A. Espí

B. Flor Lorente





A mis padres

Eduardo y M^aJosé.

A mis hermanos

Gonzalo y Eduardo



AGRADECIMIENTOS



AGRADECIMIENTOS

A mi tutor, Catedrático don Eduardo García Granero Ximénez, ejemplo de dedicación absoluta a la mejora constante. Tu fuerza de voluntad, carácter, humildad, solidaridad y sobre todo gran inteligencia han servido de orientación profesional a muchos cirujanos. Gracias por toda tu ayuda. Sin ti esta tesis no existiría.

A mi padre, Eduardo, ejemplo de que todavía se pueden alcanzar los máximos objetivos personales y profesionales “a pesar de” mantenerte fiel a tus valores. Marcas la definición de hombre. Gracias por guiarme en esta aventura.

A mi madre, Maria José, todos tus sacrificios son reconocidos, valorados y admirados por mí. Ejemplo de la negación absoluta del propio beneficio por sus hijos. Tu gran inteligencia facilita nuestro camino. Sin ti, jamás sentiría como siento.

A mis hermanos, Gonzalo y Edu, compañeros sin tregua. Vuestra compañía facilita el trabajo. Marcáis la diferencia entre vivir y divertirse viviendo.

Al Dr Matteo Frasson, tu apoyo moral e intelectual han sido un pilar básico a lo largo de todo este proyecto. Mi agradecimiento total a tu ayuda incondicional. Sin ti, esta tesis tampoco existiría.

Al Dr Alejandro Espí Macías, por transmitirme diariamente conocimientos profesionales bajo una atmósfera de respeto, compañerismo y cariño. Gracias por ofrecerme siempre tu valiosa experiencia.

Al Dr Blas Flor Lorente. Tutor dentro y fuera del campo operatorio. Tu habilidad quirúrgica y tu cariño profesional son un ejemplo para mí. Siempre agradecido a nuestra complicidad.

Al Dr. Arturo Carratalá, Jefe de Servicio de laboratorio del Hospital Clínico Universitario de Valencia, por su implicación, sin su colaboración no hubiera sido posible el estudio.

A Estefanía Montalvo por su valiosa ayuda en la recogida de datos.

RESUMEN



RESUMEN

Objetivo: Evaluar si la procalcitonina (PCT) y la proteína C-reactiva (PCR) son buenos predictores de fuga anastomótica en cirugía colorrectal.

Métodos: Se analizaron prospectivamente 205 pacientes consecutivos operados de forma programada en cirugía colorrectal a los cuales se les realizó una anastomosis intestinal. Se registraron los datos demográficos y quirúrgicos, ASA, POSSUM y las complicaciones postoperatorias. En los primeros cinco días tras de la intervención se realizó analítica diaria incluyendo hemograma, bioquímica, PCR y PCT y se registraron las constantes vitales.

Las fugas anastomóticas fueron divididas en menores o mayores según la necesidad de tratamiento médico o tratamiento invasivo con drenaje percutáneo o reintervención.

Resultados: 17 (8,3 %) pacientes presentaron una fuga anastomótica; de estos, 11 (5,4 %) presentaron una fuga mayor (necesidad de re-operación o drenaje). Ninguno de los factores analizados (PCT, PCR, leucocitos, neutrófilos, temperatura, plaquetas, frecuencia respiratoria y cardíaca) demostraron ser variables fiables en la detección precoz de FA consideradas globalmente (área bajo de la curva ROC (ABC) < 0.800). Sin embargo, la PCT y la PCR medidas los días 3,4 y 5 postoperatorios resultaron ser indicadores fiables de fuga mayor ($p < 0.0001$ y $ABC > 0.8$).

La mejor combinación resultó ser la PCT medida al quinto día postoperatorio ($ABC = 0.86$) con un valor de corte de 0.31 ng/ml, que presentó una sensibilidad del 100 %, una especificidad del 72%, un valor predictivo negativo del 100% y un valor predictivo positivo del 17%.

Conclusiones: Los valores elevados de PCT y PCR los días postoperatorios 3º, 4º y 5º son indicadores de probable fuga anastomótica y obligarían a una atenta evaluación del paciente antes del alta. La normalidad de la concentración plasmática en estos días postoperatorios descartan el desarrollo de fuga anastomótica mayor y facilitarían el alta hospitalaria precoz con mayor seguridad.

ÍNDICE



ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	23
1. Incidencia e importancia de la fuga anastomótica en cirugía colorrectal...	23
2. Definición de fuga anastomótica.....	24
3. Factores de riesgo de fuga anastomótica.....	27
4. Métodos de predicción peri-operatorios de fuga anastomótica.....	30
5. Manejo diagnóstico de fuga anastomótica en cirugía colorrectal.....	36
6. Marcadores biológicos de fuga anastomótica.....	39
6.1. Proteína C reactiva.....	43
6.2. Procalcitonina.....	45
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	51
III. MATERIAL Y METODOS.....	55
1. Diseño del estudio.....	55
2. Protocolo.....	55
3. Método estadístico.....	59
IV. RESULTADOS.....	63
V. DISCUSIÓN.....	79
VI. CONCLUSIONES.....	89
VII. INDICE TABLAS Y FIGURAS.....	93
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	97



INTRODUCCIÓN



I. INTRODUCCIÓN

1. Incidencia e importancia de la fuga anastomótica en cirugía colorrectal.

Las anastomosis constituyen un gesto terapéutico muy frecuente y habitual en la práctica quirúrgica diaria ligada al tratamiento quirúrgico de patología del colon, benigna y maligna, tanto electiva como urgente. El fracaso de la cicatrización anastomótica ocasiona la fuga anastomótica (FA) que puede ser de distinto grado y tener distintas consecuencias. Así, el rango de mortalidad varía del 5 %¹ al 18%², o incluso hasta el 22%³. Algunos pacientes con FA asintomáticos evolucionaron favorablemente con tratamiento conservador pero los pacientes clínicamente sintomáticos precisarán drenaje radiológico o una re-intervención quirúrgica con la posible necesidad de un estoma que puede ser temporal o permanente, con consecuencias funcionales relevantes⁴. Además, estos pacientes con frecuencia necesitarán la admisión en una unidad de cuidados intensivos y prolongarán la estancia hospitalaria con un elevado coste sanitario⁵. Finalmente, otro aspecto importante de la FA es el impacto pronóstico negativo en el cáncer colorrectal tanto en la recidiva local como en la supervivencia⁶.

El rango de incidencia de FA a nivel colorrectal es amplio y se sitúa, en los últimos 10 años, entre el 2% y el 14 %^{7,8}. Esta variabilidad se debe entre otras causas a las diferencias técnicas entre cirujanos, a la naturaleza retrospectiva de la mayoría de los estudios, a la disparidad de criterios en el concepto y definición de FA, también a la inclusión conjunta en los estudios de las anastomosis del colon y recto o de distintas patologías como cáncer, enfermedad inflamatoria o diverticular⁹.

En las últimas dos décadas, los estudios de series institucionales y los ensayos multicéntricos acerca de la implantación del escisión total del mesorrecto (ETM) han demostrado que las anastomosis colorrectales distales y coloanales están gravadas con un mayor porcentaje de FA, situado alrededor del 11%^{10,11}. Este tipo de estudios han demostrado que la FA es más frecuente cuanto menor es la distancia de la anastomosis al margen anal^{12,13} y que las consecuencias del fallo de sutura pueden mitigarse con el empleo de un estoma de derivación¹⁴ y la colocación de un drenaje pélvico¹⁰.

2. Definición de fuga anastomótica.

La definición de fuga anastomótica es muy variable en la literatura médica al incluir distintos conceptos y términos como: dehiscencia, fuga, fistula; fuga mayor o menor; fuga clínica o subclínica, o fugas radiológicas entre otros. Todo ello, hace difícil establecer comparaciones acerca de la incidencia, métodos diagnósticos y tratamiento de esta complicación.

En 1991 “*The United Kingdom Surgical Infection Study Group (SISG)*” propuso una definición “estándar” de FA con la intención de ser utilizada en auditorías clínicas y establecer las bases para comparaciones objetivas. La FA se definió como el escape de contenido luminal de la unión quirúrgica entre dos vísceras huecas. Este contenido puede emerger a través de la herida o de un drenaje intra-abdominal, o puede coleccionarse cerca de la anastomosis causando fiebre, absceso, septicemia, trastornos metabólicos, y/o fallo multiorgánico. Sin embargo, el escape del contenido luminal desde la zona de la anastomosis hasta un área localizada vecina y detectada sólo mediante pruebas complementarias de imagen en ausencia de signos y síntomas clínicos debería ser registrado como fuga subclínica¹⁵. A pesar de esta propuesta del SISG, esta definición estándar de FA no ha sido prácticamente utilizada. Bruce et al¹⁶ en el año

2001 revisaron de forma sistemática los criterios de definición y evaluación de la FA a distinto nivel del tracto digestivo. A nivel colorrectal, según los autores de los 49 artículos revisados sólo 29 incluían una definición de FA. Respecto a la evaluación de las FA, los signos y síntomas más comúnmente incluidos en los diferentes estudios son signos de irritación peritoneal localizados o generalizados, secreción fecal o purulenta a través de herida o de los diferentes drenajes, abscesos, y fiebre¹⁶. En esta revisión, la mayoría de los estudios utilizaban para la confirmación de FA pruebas de imagen con contraste hidrosoluble de forma rutinaria o ante la sospecha. Asimismo, este artículo señala que no existe una definición universalmente aceptada de FA con respecto a cualquier localización del tracto digestivo y que la definición y los valores de medida de FA varían de forma amplia e impiden las comparaciones entre estudios e instituciones. Por ello proponen una clasificación basada en la SISG y los artículos revisados:

- Fuga anastomótica “radiológica”: aquella detectada tan sólo en estudios complementarios de imagen realizados de forma rutinaria, sin signos ni síntomas clínicos, y que no requiere cambios en el manejo.
- Fuga anastomótica “clínica menor”: aquella confirmada radiológicamente que presenta secreción intestinal o purulenta a través de la herida o de los drenajes intraabdominales, fiebre mayor de 38⁰C, leucocitosis > 10000/L o absceso y que no requieren cambio en el manejo ni reintervención pero alargan la estancia del paciente en el hospital.
- Fuga anastomótica “clínica mayor”: aquella que al igual que la menor debe ser confirmada radiológicamente y que se presenta con los mismos signos y síntomas clínicos pero el grado de disrupción de la anastomosis y sus consecuencias clínicas requiere cambio en el manejo e intervención.

Respecto al límite del seguimiento postoperatorio, según Bruce et al se debe incluir en la definición de fuga anastomótica hasta 30 días postoperatorios. Sin embargo para otros autores el seguimiento debería prolongarse por la existencia de FA de presentación más tardía¹⁷.

Recientemente Rahbari et al¹⁸ publican un documento de consenso respecto a la definición y grado de FA tras las resecciones anteriores del recto. En este estudio la FA se define como la presencia de un defecto de la integridad de la pared intestinal a nivel de la anastomosis colorrectal o coloanal que lleva a la comunicación entre el compartimento intraluminal y extraluminal. Así mismo, la presencia de absceso pélvico cerca de la anastomosis se considera también FA. Estos autores proponen una subdivisión de la FA en tres grupos en relación a su impacto en el manejo clínico: A) FA que no requieren una intervención terapéutica activa. Este tipo corresponde al término utilizado como “fuga radiológica” por distintos autores ya que la mayor parte de las veces la fuga es detectada por exámenes radiológicos de rutina previos al cierre del estoma temporal, no se asocia con síntomas clínicos ni alteración de los parámetros analíticos. B) FA que requieren intervención terapéutica activa sin relaparotomía. Son aquellas que precisan antibioterapia y/o colocación de drenaje percutáneo radiológico o transanal. Los pacientes presentan distress leve o moderado, dolor abdominal o pélvico, distensión y posible salida de material purulento a través de herida, vía rectal o vaginal o del drenaje colocado intraoperatoriamente. Analíticamente suele observarse leucocitosis e incremento de la proteína C-reactiva (PCR). Radiológicamente la fuga suele evidenciarse tras instilación de contraste intrarrectal (enema/TC). Este tipo de FA conlleva retraso en el alta hospitalaria y pueden cursar con reingreso hospitalario por síntomas tardíos. C) FA que requieren relaparotomía. Estos pacientes cursan con signos clínicos peritoníticos y analíticos de infección y pueden presentar drenaje

purulento/fecal. La mayoría de los pacientes, serán tratados mediante resección de la anastomosis y colostomía terminal, incluidos los casos tratados previamente con estoma derivativo. Sin embargo, algunos pueden ser tratados con ileostomía de derivación, con/sin reanastomosis o refuerzo de la línea de sutura.

Según los autores, esta clasificación de FA a nivel rectal podría ser en el futuro una herramienta metodológica aplicable a estudios que traten sobre anastomosis colorrectales.

3. Factores de riesgo.

Diversos estudios han analizado los factores de riesgo de FA, intentando prevenir esta complicación^{7,9,12,13,19}. Kingham et al²⁰ clasifican estos factores de riesgo en factores preoperatorios específicos de los pacientes, factores intraoperatorios y factores específicos de la resección anterior baja de recto.

Dentro de los factores preoperatorios específicos estudiados destacan la obesidad, el sexo del paciente, el consumo de tabaco y alcohol, la diverticulosis, el uso de esteroides, el estado nutricional preoperatorio, la radiación y quimioterapia preoperatorias y el “ASA status”.

Algunos autores, aseguran que la obesidad es un factor de riesgo de FA^{12,21}. La explicación sería que este factor conlleva una mayor dificultad técnica a la hora de confeccionar el cabo proximal de la anastomosis y que un mesenterio grueso y corto provoca tensión e isquemia en la zona de la anastomosis. Por el contrario, otros autores^{13,22} no encuentran relación entre la obesidad y el riesgo de FA.

No existe un consenso respecto a que los pacientes varones presenten mayor riesgo de FA^{21,23,24}, sin embargo, el sexo masculino parece que si se asocia al fallo de

sutura en las anastomosis bajas tras resección de recto debido a que la pelvis masculina suele ser más estrecha, lo que dificulta la disección y la elaboración de la anastomosis.

Existe evidencia de que el consumo de tabaco y alcohol aumentan el riesgo de FA^{11,25,26}. Este efecto podría deberse a la isquemia secundaria a la lesión microvascular y el estado de malnutrición que acompaña al consumo prolongado de alcohol.

Algunos autores como Platell et al⁷ han relacionado la enfermedad diverticular con la FA, ya que si no se realiza una resección adecuada, la zona de anastomosis se puede realizar sobre un área muscular hipertrófica, lo que aumentaría el riesgo de FA.

El tratamiento prolongado con esteroides podría afectar a la correcta cicatrización de una anastomosis, y aunque es difícil encontrar una relación absoluta, uno de los estudios con más fiabilidad estadística que demuestra esta relación fue el trabajo prospectivo publicado por Konishi et al²⁷ en 2006. En este estudio se observa una diferencia estadísticamente significativa en la tasa de FA entre los pacientes sometidos a tratamiento prolongado con esteroides respecto a los que no recibían este tratamiento (11.8% vs. 2.4%).

El estado nutricional deficitario también parece estar relacionado con el aumento de la tasa de FA^{19,28}. Según Makela et al²⁸ la malnutrición, descrita como pérdida reciente de peso mayor a 5 kg y niveles de albúmina por debajo de 35 g/L, son algunos de los factores de riesgo más importantes respecto a la aparición de FA.

El hecho de si la radioterapia preoperatoria aumenta el riesgo de FA no ha sido establecido con claridad. Sólo existen estudios retrospectivos que lo analicen y con resultados dispares. Según Alves et al⁹ la radiación abdominal o pélvica previa a la intervención quirúrgica aumenta el riesgo de FA, mientras otros autores, no encuentran resultados concluyentes al respecto^{12,13,29}. Recientemente, el resultado de un análisis acerca de la posible influencia de la radioterapia preoperatoria en el desarrollo de FA

tras cirugía de cáncer de recto concluye que esta no es un factor de riesgo independiente³⁰.

Algunos quimioterápicos como el Bevacizumab (anticuerpos monoclonales anti-factor de crecimiento del endotelio vascular) utilizados para aumentar la supervivencia global en pacientes con cáncer de colon, han sido relacionados con perforaciones intestinales por isquemia^{31,32}. Por el mismo mecanismo podrían aumentar el riesgo de FA al utilizar este tipo de quimioterápicos de forma preoperatoria. Aunque la evidencia científica es escasa, el tiempo de espera recomendable entre la finalización del tratamiento quimioterápico y la intervención quirúrgica electiva sería de 60 días³³.

El “ASA *status*” III, IV y V parecen aumentar el riesgo de FA^{22,28}. Esto podría ser debido a que algunas comorbilidades como la diabetes, la hipertensión arterial y las alteraciones cardíacas que marcan el grado de ASA pueden perjudicar la microcirculación y el flujo requerido para una buena cicatrización de la anastomosis.

Los factores intraoperatorios más importantes relacionados con un mayor riesgo de FA son la duración de la intervención mayor de 2-4 horas^{13,27}, la transfusión peroperatoria, la sépsis intraoperatoria⁹, la isquemia tisular en la zona de anastomosis³⁴ y la menor distancia de la zona de anastomosis al margen anal^{12,24}.

La realización de un estoma de protección parece no reducir la incidencia de FA^{35,36}, pero sí que disminuye las consecuencias sépticas tras la aparición de la misma^{24,27,30}. Por lo tanto algunos autores recomiendan la realización de estoma de protección en pacientes con múltiples factores de riesgo de FA y resecciones anteriores bajas de recto^{27,28}. En un análisis multivariante realizado por Alves et al⁹ se demostró que la leucocitosis preoperatoria, la sepsis, la dificultad durante la anastomosis, la anastomosis tipo colo-cólica y la transfusión postoperatoria, eran factores de riesgo independientes asociados a la presencia de FA. El riesgo de FA se incrementaba del

12% al 30% si uno de estos factores estaba presente, al 38% con dos factores y al 50% con tres factores. Por ello, los autores preconizaban realizar un estoma de protección acorde con el riesgo aumentado.

También cabe destacar que en las anastomosis intraperitoneales, a diferencia de las colorrectales ultrabajas, el uso de drenaje no ha mostrado ningún efecto beneficioso en la profilaxis de la FA³⁷. Asimismo, la preparación mecánica intestinal no ha demostrado disminuir el riesgo de FA^{28,38} y no existen diferencias respecto a las tasas de FA entre anastomosis manual o mecánica³⁹, ni entre cirugía abierta y laparoscópica⁴⁰. Por último, en cuanto a la localización de las anastomosis, las íleo-rectales presentan una mayor tasa de FA que otro tipo de anastomosis colorrectales¹⁷.

Por otro lado, el factor cirujano es una variable pronóstica independiente reconocida en los resultados del cáncer colorrectal. En los años ochenta el estudio de Fielding⁴¹ demostró la variabilidad entre cirujanos en la tasa de FA que oscilaba de 0.5% al 30%. Asimismo, en los años noventa McArdle y Hole⁴² constataron que variaba del 0% al 25%. También, recientemente Hyman et al¹⁷ señalan una variabilidad de incidencia de FA del 1,6 al 9.9%, entre cirujanos con alto volumen de anastomosis y recientemente se demuestra que el cirujano especializado en cirugía colorrectal urgente es una variable pronóstica independiente que ocasiona una tasa notablemente distinta de FA del 6.2 % vs. 12.1%⁴³.

4. Métodos de predicción perioperatorios de fuga anastomótica.

Las dos consideraciones básicas en la técnica quirúrgica de las anastomosis intestinales son la integridad mecánica de la misma y la viabilidad tisular. Si la sutura no queda hermética, la anastomosis puede fugar, y si la sutura está demasiado apretada, la viabilidad tisular se ve amenazada por la isquemia⁴⁴. La submucosa es la capa que

retiene los puntos de sutura que permiten la unión de los cabos del intestino de una anastomosis. El corte de la pared intestinal desencadena una reacción de vasoconstricción hemostática inicial, a la que sigue la vasodilatación secundaria y una mayor permeabilidad de vasos, lo que resulta en edema y turgencia de los cabos. La tensión excesiva en los puntos de sutura puede estrangular este tejido turgente y por tanto, inducir necrosis isquémica de la anastomosis⁴⁵. El aporte adecuado de oxígeno es un requisito indispensable para la hidroxilación de lisina y prolina durante la síntesis de colágeno, y por tanto, para la adecuada cicatrización anastomótica⁴⁶.

El patrón básico de cicatrización es similar en todos los tejidos del organismo, y sigue las fases catabólica, anabólica y de maduración definitiva del colágeno⁴⁷. En el tubo digestivo, la capa submucosa es el origen de la cicatrización por su riqueza en fibras de colágeno⁴⁸. La dinámica de la cicatrización intestinal ha sido objeto de diversos estudios^{48,49,50}. En la primera fase se ha observado que la cantidad de colágeno en la anastomosis disminuye un 40%, por lo que la integridad de la misma depende principalmente de los puentes de fibrina entre los cabos intestinales y la propia sutura. Desde el cuarto hasta el séptimo día la cantidad de colágeno y la resistencia a la ruptura se incrementan de forma logarítmica. Entre los días séptimo y decimocuarto del postoperatorio aumenta gradualmente la resistencia, produciéndose la unión definitiva de la anastomosis.

Un aspecto fundamental para la cicatrización anastomótica es la oxigenación-perfusión de los extremos anastomóticos. Los determinantes fisiológicos del aporte de oxígeno a la anastomosis son el volumen sanguíneo, la función cardiopulmonar y la perfusión tisular local. La alteración de cualquiera de estos factores puede afectar negativamente la cicatrización anastomótica. Los estados de bajo flujo por hipovolemia, sepsis o insuficiencia cardíaca, en el postoperatorio, pueden reducir la presión tisular de

oxígeno y contribuir a las dehiscencias anastomóticas^{51,52, 53}. En el año 1980, Gilmour⁵⁴ demostró el efecto de la hipovolemia sobre el flujo sanguíneo del colon en un estudio experimental en perros. Observó que una pérdida del 10% del volumen sanguíneo total apenas afecta la presión sanguínea o la frecuencia cardíaca, mientras que el flujo cólico disminuye un 28% y el aporte de oxígeno un 29%. Este descenso traduce menor aporte de oxígeno a nivel tisular que puede desencadenar problemas de cicatrización. Todo ello, resalta la importancia de mantener los parámetros hemodinámicos durante el postoperatorio, sobre todo el volumen sanguíneo y un gasto cardíaco adecuados.

El aporte sanguíneo a los tejidos depende directamente del gasto cardíaco y del contenido arterial de oxígeno. La medida y el mantenimiento del gasto cardíaco son de gran interés por cuanto es una variable fundamental en la regulación del estado de oxigenación hística. No obstante, numerosos estudios han comprobado la capacidad del tubo digestivo para mantener un flujo sanguíneo relativamente constante frente a los cambios de la presión de perfusión, conocido como fenómeno de autorregulación^{55,56}, mediado por vías reguladoras locales o intrínsecas. En este mecanismo se basan los fundamentos de las técnicas de medición local de oxigenación-perfusión intestinal. En condiciones normales, la circulación sanguínea de la anastomosis depende fundamentalmente de los vasos intrínsecos⁴⁸. En relación con la mayor demanda metabólica de la zona, la sangre puede redistribuirse en el espesor de la pared intestinal para garantizar el flujo local, mediante el mecanismo intrínseco de regulación^{55,56}. La movilización quirúrgica y la manipulación de los tejidos son factores determinantes del riego posterior de la anastomosis. La isquemia resultante crea un medio adverso dentro del entorno de la anastomosis, y por tanto influye de forma decisiva en el fallo de la cicatrización anastomótica.

La valoración de esta perfusión-oxigenación de la zona anastomótica ha sido realizada con distintos métodos:

La **oximetría/capnometría de superficie y la pulso-oximetría** han sido aplicadas en estudios experimentales y clínicos^{57,58,59,60,61}. Shandall y colaboradores⁵⁸, en un estudio experimental sobre anastomosis cólicas en conejos observaron que las anastomosis realizadas con una tensión parcial de oxígeno mayor de 55 mmHg cicatrizaban correctamente, mientras que si se llegaba a una tensión crítica de 25 mm de Hg, todas las anastomosis desarrollaban fallos de sutura graves. Locke et al⁵⁹, usando también la oximetría de superficie en perros observaron que todas las anastomosis de intestino delgado realizadas con valores de PO₂ superiores al 50% de su valor inicial fueron viables. Sin embargo, cuando se efectuaban con valores iguales o inferiores al 30% desencadenaba la aparición de dehiscencias de sutura. Entre estos dos valores, no podían establecer con seguridad los límites de viabilidad anastomótica.

La **fotopletismografía** ha sido utilizada también como método de estudio de la vascularización parietal digestiva en estudios experimentales y clínicos^{62,63,64}. Es un método válido, inocuo y sencillo, con elevada sensibilidad y especificidad, que permite una valoración continuada y repetible; sin embargo, posee el inconveniente de ser cualitativo, al expresar los valores de forma relativa a otra área del tubo digestivo tomada como referencia⁶⁵.

La **ultrasonografía Doppler** se basa en la transformación acústica del cambio de frecuencia producido en un haz ultrasónico al incidir sobre la sangre en movimiento. Ha sido un método muy utilizado para la valoración intraoperatoria del flujo parietal digestivo^{66,67,68,69}. Presenta una sensibilidad alta en la valoración de la viabilidad de las anastomosis digestivas^{66,67,68}, y es reproducible e incruento, pero poco específico⁶⁹. En los últimos años, se ha utilizado la flujometría Doppler con láser (**Láser-Doppler**) en

numerosos estudios para medir el flujo sanguíneo de la mucosa intestinal basándose también en el fenómeno Doppler, intentando mejorar el método anterior⁷⁰. Se transmite luz láser hacia la mucosa intestinal por medio de una sonda, que se encuentra en contacto con la superficie tisular. Cuando la luz entra en contacto con los eritrocitos de la mucosa, se refleja y desvía su longitud de onda. Es posible calcular el flujo sanguíneo de la mucosa al aplicar los principios del análisis espectral a la desviación Doppler^{44,71,72,73}. Este método ha sido utilizado recientemente para la valoración de anastomosis colorrectales⁷⁴ y para predecir el riesgo de fuga anastomótica⁷⁵. La ventaja de este método es que produce un registro continuo de la microcirculación transmural y puede utilizarse de forma intraoperatoria, aunque sus medidas no son cuantitativas y sus unidades son arbitrarias y relativas. Vignali et al⁷⁵ realizaron un estudio clínico en 55 pacientes sometidos a anastomosis rectales mecánicas utilizando medidas de Láser-Doppler, antes de la movilización quirúrgica, y después de la sección rectal. Encontraron una disminución porcentual del 6,2% del flujo del muñón rectal en los pacientes sin FA y una disminución del 16% en los pacientes con fallo de sutura. Así, concluyeron que la reducción del flujo a nivel del muñón se asocia a un mayor riesgo de FA.

La **tonometría intestinal** es una de las técnicas con mayor aceptación para determinar la perfusión gastrointestinal^{76,77}. Constituye un método de medición indirecta del pH intramucoso del tubo digestivo, a partir de la PCO₂ medido en la luz gastrointestinal aplicando la ecuación de Henderson-Hasselbach. Fue Fiddian-Green⁷⁸ quien postuló su posible utilización para medir el pH intramucoso gastrointestinal. Se fundamenta en la teoría de que la hipoperfusión por debajo de un nivel crítico causa una acumulación de dióxido de carbono a nivel tisular (mucoso) y acidosis. De este modo, proporciona una medida cuantitativa del grado de oxigenación de la mucosa intestinal, y

ha sido utilizado para el diagnóstico de la isquemia mesentérica^{79,80}, así como para la monitorización de pacientes críticos^{81,82}. Su aplicación en el colon sigmoideo, tras la cirugía por aneurisma de aorta abdominal constituye un factor predictor de hipoxia y colitis isquémica^{78,83,84,85,86}. El valor absoluto límite entre el pH intramucoso normal y el anormalmente bajo no está claramente establecido y depende de la localización de la determinación. Así, se consideran valores claramente bajos los niveles de pH intramucoso inferiores a 7.30^{87,88} a nivel gástrico. A nivel de colon se han manejado valores de corte entre 7.30 y 7.00^{84,85,86,89,90}.

La aplicación de la tonometría para valorar el efecto de la anestesia-analgésia epidural con bupivacaína sobre las anastomosis colorrectales ha puesto de manifiesto un descenso del pH intramucoso en el área anastomótica en comparación con otras áreas control del tubo digestivo con vascularización intacta como el colon transversal y el estómago⁹¹. Millán et al⁹² en un estudio clínico prospectivo sobre 90 anastomosis colorrectales, demuestra que el valor del pH intramucoso es una variable pronóstica independiente en el desarrollo de FA. Y concluye que un pH intramucoso a nivel de la zona anastomótica menor de 7.28 en las primeras 24 horas postoperatorias supone un aumento del riesgo de FA incrementado 22 veces. En la misma línea de trabajo, en un estudio aleatorizado, se demuestra mediante tonometría simultánea gástrica y anastomótica colorrectal que la administración de oxígeno al 80% durante la intervención y en las primeras 6 horas del postoperatorio se asocia con una mejoría relativa de la hipoperfusión anastomótica⁹³.

Actualmente, en relación a los métodos de valoración de la circulación de la pared gastrointestinal anteriormente citados, persiste el criterio de que no existe un método que reúna todas las condiciones ideales para su aplicación^{94,95}. Las condiciones de un método ideal serían ser incruento, cuantitativo y que permita valorar la distribución

intramural del flujo sanguíneo. Además, ese método ideal, debe de proporcionar una información continua que sea sensible a las variaciones rápidas del flujo y finalmente debe de ser reproducible, de fácil aplicación y de bajo costo⁹⁶. En términos semejantes concluye una reciente revisión al señalar que aunque existen numerosos métodos disponibles para determinar intraoperatoriamente la viabilidad intestinal sólo unos pocos son los aplicados a la cirugía gastrointestinal. En la última década la StO₂ y el Láser-Doppler han sido los métodos más utilizados. La mayoría de los métodos están lejos del ideal y serán necesarias más investigaciones para estandarizar el método y determinar los valores límites de oxigenación y flujo indicativos de complicaciones isquémicas⁹⁷.

5. Manejo diagnóstico de fuga anastomótica en cirugía colorrectal.

Cuando la FA se produce el diagnóstico precoz es importante para minimizar la morbilidad y mortalidad¹⁷. El diagnóstico clínico de la fuga es a menudo difícil y suele hacerse evidente algunos días después de una vigilancia intensa. El intervalo diagnóstico de FA oscila entre los 3 y los 45 días^{17,98}.

Entre las causas de este diagnóstico tardío cabe señalar la frecuente confusión diagnóstica con complicaciones cardíacas⁹⁹ y los falsos negativos de los métodos de imagen para el diagnóstico de FA¹⁰⁰. Nicksa et al¹⁰¹ publican un porcentaje de falsos negativos del 17% para el enema con contraste y del 52% para la tomografía computerizada (TC) con contraste oral, intravenoso y rectal.

En un análisis retrospectivo de 289 pacientes intervenidos en los que se realizó anastomosis colorrectal, de los cuales 36 presentaron FA, las primeras manifestaciones clínicas de FA fueron temperatura superior a 38°C en el 67% de los casos, retraso en el

vaciamiento gástrico en el 67% y taquicardia por encima de 100 pulsaciones/min en el 61%. La primera manifestación analítica observada fue leucocitosis mayor de $10 \times 10^3/\text{mL}$ en el 72%¹⁰⁰. El tiempo transcurrido entre la primera manifestación clínica y la relaparotomía como tratamiento de elección fue de 3.5 ± 5.7 días. Sin embargo, esta cifra aumentó de una manera estadísticamente significativa a 4.5 ± 2.4 días cuando este intervalo incluía el fin de semana o cuando la prueba radiológica solicitada dio como resultado un falso negativo, aumentando en este caso a 4.2 ± 2.4 días. La explicación del retraso por el transcurso en fin de semana podría atribuirse según los autores al aumento de la carga de trabajo, a la ausencia de atención por parte del cirujano que realizó la anastomosis y a la ausencia de comité de discusión de casos clínicos por el “*staff*” quirúrgico. Estos autores destacan que la aparición de signos de irritación peritoneal fue la única manifestación clínica que llevó a una relaparotomía en un periodo de tiempo menor de 24 horas.

Sutton et al⁹⁹ analizaron 379 pacientes en los que 22 presentaron FA y concluyeron que el enmascaramiento por complicaciones cardíacas es otra de las causas por las que puede producirse el retraso en la reintervención de una FA. En este estudio, las primeras manifestaciones clínicas de FA fueron: manifestaciones cardíacas en el 59% de los casos, signos de irritación peritoneal en el 32%, íleo paralítico en el 5% y ascitis también en el 5%. Asimismo, observaron que el número medio de días desde la primera manifestación clínica hasta la reintervención fue de 4 días con un rango de 0 a 11 días, resaltando que el 59% de los pacientes con FA fueron tratados inicialmente como complicaciones cardíacas postoperatorias. Dicho estudio concluye que aquellos pacientes con anastomosis colorrectal que muestren síntomas cardíacos deberían ser sometidos a una prueba diagnóstica de imagen, ya que presentan una probabilidad mayor del 40% de presentar FA.

En un análisis retrospectivo realizado por Khanet al¹ a partir de 1421 pacientes sometidos a cirugía y anastomosis colorrectal se observó que el diagnóstico de FA se establecía hacia el séptimo día con un rango comprendido entre el 3° y el 29° día postoperatorio. En dicho estudio, el diagnóstico de las 34 FA se realizó en el 15% de los casos simplemente por las manifestaciones clínicas y en el resto fue necesario el empleo de técnicas de imagen o examen bajo anestesia. Las pruebas de imagen para el diagnóstico de FA más empleadas han sido el enema con contraste hidrosoluble y la TC con contraste rectal, asociado o no a contraste intravenoso y oral. Ambas técnicas presentan unos rangos de exactitud diagnóstica muy variables^{35,102,103}. El enema con contraste hidrosoluble ha sido utilizado como técnica diagnóstica de FA desde hace más de 30 años. Hoffmann et al¹⁰⁴ describieron para esta técnica una especificidad y sensibilidad del 85 y 20% respectivamente. La amplia variabilidad en la exactitud diagnóstica publicada respecto a esta prueba de imagen podrían ser resultado de la distinta localización de la anastomosis, el momento del estudio y la técnica con la que se administró el contraste^{104,105,106}.

La TC presenta una exactitud diagnóstica de FA entre el 65 y el 89%^{102,107} y además es capaz de detectar posibles hematomas, abscesos intraabdominales y perianastomóticos, cuyos signos y síntomas pueden simular o ser la consecuencia de una FA, así como detectar otros posibles signos indirectos de FA como son el neumoperitoneo o líquido libre intra-abdominal^{107,108}.

Existen pocos estudios que comparen la exactitud de ambas pruebas a para diagnosticar la FA en cirugía colorrectal. Alves et al¹⁰² tras analizar de forma retrospectiva 39 pacientes que presentaron FA, concluyen que la TC debe ser la primera prueba radiológica a realizar ante la sospecha de FA. Por el contrario, Nicksa et al¹⁰¹ al analizar de forma retrospectiva 36 pacientes que presentaron FA, concluyen

que el enema con contraste hidrosoluble es superior a la TC para detectar la fuga en anastomosis distales. En este artículo se considera anastomosis distal a la realizada tras hemicolectomía izquierda, sigmoidectomía, resección anterior baja de recto, colectomía total y al cierre de ileostomía en un paciente con reservorio ileoanal. Por otro lado, en este mismo artículo no encuentran diferencias entre estas dos pruebas diagnósticas respecto a la fuga en anastomosis proximales, consideradas como tales las realizadas tras una hemicolectomía derecha o una resección ileo-cólica.

En los últimos años ha ganado importancia la endoscopia a la hora de evaluar el estado de una anastomosis intestinal, sobre todo tras intervenciones realizadas en el tracto digestivo proximal¹⁰⁹. En cirugía colorrectal, no existe constancia bibliográfica respecto a la exactitud diagnóstica de la endoscopia en el diagnóstico precoz de la FA. Aunque algunos autores han hecho uso rutinario de esta técnica de forma intraoperatoria para detectar fallos técnicos o sangrado precoz anastomótico, la utilidad real de este proceder esta por demostrar^{110,111}.

6. Marcadores biológicos de fuga anastomótica. Proteína C-reactiva y Procalcitonina.

El término biomarcador es definido como aquel que se puede medir de forma objetiva y que sea indicador de un proceso fisiológico, patológico o de respuesta farmacológica a una intervención terapéutica¹¹². Un biomarcador objetivo de laboratorio ayudaría a disminuir el intervalo entre el inicio del proceso y el diagnóstico clínico de la FA y por tanto a su diagnóstico precoz.

La respuesta del huésped a la infección bacteriana es a través de la activación de complejos mecanismos inmunes y la aparición de numerosos mediadores inflamatorios.

Por ello, se ha sugerido que algunos de estos mediadores podrían ser utilizados como marcadores de la presencia de infección y de su severidad^{113,114}. El marcador biológico perfecto de infección bacteriana sería aquel lo suficientemente sensible para detectar la presencia de infección en pacientes con mínima e incluso sin respuesta, lo suficientemente específico para discriminar infección de otros estímulos que pueden inducir SIRS, debería aparecer de forma temprana en el curso de la infección, que se pudiera medir de forma rápida y debería tener un significado pronóstico¹¹⁵.

Existe un creciente interés en encontrar un marcador biológico con capacidad de detectar precozmente la FA¹¹⁶ y más actualmente con la implantación de los programas de rehabilitación multimodal en la cirugía colorrectal^{117,118} para asegurar el alta precoz de forma segura. En una reciente revisión bibliográfica, los potenciales biomarcadores relacionados con fuga anastomótica han sido divididos en cuatro grupos: parámetros inmunológicos, parámetros de reparación tisular, parámetros de isquemia y parámetros microbiológicos. Algunos de estos biomarcadores propuestos han sido analizados a través de su concentración en fluidos de drenajes intraabdominales perianastomóticos¹¹⁶.

La agresión quirúrgica induce un estado de inmunodepresión generalizada. Las citoquinas producidas por células del sistema inmune y otros tejidos actúan como mediadores de la fase aguda e inmune. El factor de necrosis tumoral, la interleukina 1 y la interleukina 6 son los mayores mediadores de la fase aguda de la respuesta inmune en los humanos. Los niveles postoperatorios de estas citoquinas han sido correlacionados con la magnitud de la cirugía y la presencia de complicaciones y por lo tanto, aceptados como marcadores de agresión tisular tras la cirugía^{119,120}. Así, por ejemplo, ha sido observado un incremento sistémico precoz de las interleukinas 1 y 6 a las dos horas de la intervención en pacientes operados de rectosigmoidectomía por carcinoma, que es

menor en los pacientes intervenidos por cirugía laparoscópica respecto a cirugía abierta¹²¹.

Como respuesta a la agresión quirúrgica, durante las primeras horas tras la cirugía abdominal se observa un incremento local de estos marcadores, superior al sistémico¹²². Estos valores comienzan a normalizarse tras las primeras 24 horas en los pacientes sin complicaciones. Varios estudios han demostrado la correlación entre el incremento de la interleukina 1 y 6 y el FNT- α en el fluido peritoneal y las complicaciones postoperatorias aunque la mayoría de estos trabajos presentan pequeñas series de pacientes con notable heterogeneidad metodológica^{123,124,125,126}.

Sin embargo, sólo existen dos estudios que han analizado los niveles de estos marcadores en el drenaje intraperitoneal en relación con la FA. Herwig et al¹²⁷, en un estudio sobre 24 pacientes detectaron incrementos significativos de interleukina 6 y FNT- α en las primeras 24 horas postoperatorias y de interleukina 1 a partir del tercer día postoperatorio en los pacientes que presentaron FA tras cirugía colorrectal. Por el contrario Bertram et al¹²⁸ en una serie de 22 pacientes concluyen que ni la interleukina 6 ni el FNT- α son útiles en el diagnóstico de FA.

El factor de necrosis tumoral, interleukina IL-1, IL-6, y la proteína C-reactiva, no son específicos para la infección ya que su síntesis puede verse aumentada por otros procesos como la pancreatitis, quemaduras, trauma o lesión aguda de pulmón¹²⁹.

Entre los biomarcadores considerados como parámetros de reparación tisular hay que considerar a las metaloproteinasas. En el proceso de la cicatrización, la degradación y remodelación de la matriz tisular depende del balance entre las proteinasas y sus inhibidores, como es el caso de las metaloproteinasas. Experimentalmente, en anastomosis intestinales, la inhibición de las metaloproteinasas demuestra que mejora parámetros de cicatrización como la presión de ruptura y concentración de

hidroxiprolina^{130,131}. La presencia de metaloproteinasas y sus inhibidores en el fluido de drenaje intraabdominal en pacientes con anastomosis colorrectales ha sido relacionado con las complicaciones intraabdominales postoperatorias¹²³. Sin embargo, el tamaño muestral insuficiente y la falta de definición de las complicaciones postoperatorias son una limitación importante de este estudio. Así, la utilidad práctica de este biomarcador está por confirmar con nuevos estudios¹¹⁶.

El incremento de lactato en el fluido de micro diálisis peritoneal a través de una medición continua ha sido propuesto como marcador de isquemia intestinal en escasos estudios experimentales y clínicos^{132,133}. Sin embargo, este método no ha sido aplicado hasta el momento al estudio de predicción de fuga anastomótica y su utilidad real está todavía por demostrar. Del mismo modo ha sido propuesta la disminución de ph (<7.1) y de la concentración de O₂ y el incremento de la de CO₂, determinados en el líquido peritoneal, en relación al desarrollo de FA¹³⁴. Para estos autores, estas determinaciones muestran una sensibilidad mayor al 94% a partir del segundo día postoperatorio.

La determinación de marcadores microbiológicos en el líquido peritoneal contaminado es otra posibilidad teórica para establecer biomarcadores relacionados con la fuga anastomótica. En este sentido, ha sido propuesta la determinación de liposacáridos provenientes de las bacterias Gram negativas propias del tubo digestivo. Su relación con la FA fue puesta de manifiesto en un estudio de sólo 22 pacientes que demostraba el incremento significativo de liposacáridos en el drenaje peritoneal de los pacientes con FA al tercer día del postoperatorio¹³⁵.

6.1. Proteína C reactiva.

La PCR es una proteína plasmática circulante, miembro de la clase de reactivos de fase aguda, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación y que desempeña un papel importante en la inmunidad innata, como un sistema de defensa temprano contra infecciones. Activa el sistema del complemento y la fagocitosis realizada por los macrófagos (quienes expresan un receptor para la PCR), función que realiza al unirse a la superficie de células próximas a la muerte celular y a algunos tipos de bacterias¹³⁶. Esta proteína es sintetizada por el hígado en respuesta al aumento en la concentración plasmática de IL-6, producida por macrófagos, células endoteliales y linfocitos T. La PCR también es sintetizada por los adipocitos¹³⁷. Al instaurarse el proceso inflamatorio, la PCR aumenta su concentración plasmática dentro de las primeras 6 horas y alcanza el pico máximo dentro de las 24-72 horas, tras el cual disminuye rápidamente al resolverse el proceso inflamatorio¹³⁸.

La PCR puede aumentar ante cualquier alteración que provoque respuesta inflamatoria y no es específica de procesos infecciosos. Otros factores que pueden aumentar los niveles de PCR son la obesidad, el tabaquismo, la osteoartritis degenerativa, la edad elevada, quemaduras, estrés postraumático, alteraciones emocionales y del ciclo menstrual.

Así mismo, es un hecho conocido que tras un procedimiento quirúrgico sin complicaciones, el primer día se observe un aumento de la concentración de la PCR que desciende rápidamente tras el cese de respuesta inflamatoria¹³⁹.

El aumento de la concentración de PCR se ha relacionado con la predicción de la severidad de la pancreatitis aguda^{140,141} y de la peritonitis secundaria¹⁴², con el riesgo cardiovascular incluyendo el infarto agudo de miocardio^{143,144} y como factor pronóstico de supervivencia tras resección de metástasis hepática de origen colorrectal¹⁴⁵. También

ha sido estudiada su relación con complicaciones infecciosas postoperatorias en diferentes procedimientos quirúrgicos como resecciones esofágicas y pancreáticas^{146,147}. Recientemente en un meta-análisis acerca del valor predictivo de la PCR, tanto pronóstico como diagnóstico de infección en pacientes quirúrgicos, se observó un aumento de la concentración de PCR tras la cirugía en todos los pacientes que declinaba el 2º y 3º día postoperatorio en aquellos pacientes que no presentaron complicaciones postoperatorias, mientras que se incrementaba en los pacientes con complicaciones infecciosas¹⁴⁸. Este estudio determinó una sensibilidad media del 85% y una especificidad media del 86%, un área bajo la curva ROC de 0,906. El meta-análisis concluye que la PCR presenta alto valor en el pronóstico y diagnóstico de infección post quirúrgica. Sin embargo, el artículo incluye diferentes especialidades quirúrgicas y no hace referencia a complicaciones infecciosas intra-abdominales ni hace mención a la FA.

Recientemente ha sido sugerida la utilidad de la PCR para detectar precozmente complicaciones infecciosas postoperatorias en cirugía rectal¹⁴⁹; así como en cirugía colorrectal electiva^{150,151} y como un indicador precoz de FA sintomática después de la resección en cirugía colorrectal^{152,153,154}. Matthiessen et al¹⁵² y Woeste et al¹⁵³ concluyen que la elevación temprana de la concentración de PCR y su mantenimiento tras la cirugía es un indicador de FA y que su monitorización tras la cirugía es recomendable para un diagnóstico precoz de la misma. Sin embargo, estos autores no aportan un punto de corte para el valor elevado de PCR. En cambio, Almeida et al¹⁵⁴ publican la misma conclusión y aportan un punto de corte para la PCR de 140 mg/L el 3º día postoperatorio con una sensibilidad del 78% y una especificidad del 86%.

6.2. Procalcitonina.

La PCT Es una pro-hormona de la calcitonina aunque son distintas proteínas. La calcitonina se produce de forma exclusiva por las células C de la glándula tiroidea en respuesta a estímulos hormonales, mientras que la PCT puede estar producida por múltiples tipos de células y órganos. En condiciones normales es sintetizada en pequeñas cantidades en las células C de la glándula tiroides y en células neuroendocrinas del pulmón y su concentración plasmática en pacientes sanos es muy baja (0.01-0.05 ng/ml)¹⁵⁵. Sin embargo, en situaciones de sepsis se sintetiza en tejidos y órganos tan dispares como el bazo, hígado, testículos, grasa o cerebro, por lo que sus niveles en sangre se disparan en respuesta a estímulos pro-inflamatorios como las citoquinas y en particular a productos bacterianos como las endotoxinas. Su mecanismo de actuación no es del todo conocido pero se sabe que juega un papel importante en la patogenia de la sepsis ya que presenta propiedades quimiotácticas para los leucocitos y modula la producción de óxido nítrico por las células endoteliales¹⁵⁶.

Durante el proceso séptico se detecta una elevación significativa en plasma de los niveles de PCT que comienza a partir de las 6-12 horas de su inicio. El incremento plasmático de la PCT es más evidente durante los primeros días ante una situación de sepsis severa y shock séptico debido a infecciones generalizadas bacterianas, parasitarias, o fúngicas con manifestaciones sistémicas. En cambio, en pacientes que presenten “SIRS” de origen no bacteriano, los niveles de PCT se encuentran en rangos muy bajos (<1ng/ml).

Los niveles de PCT pueden elevarse de forma precoz tras cirugía mayor, quemaduras o en neonatos en ausencia de procesos infecciosos. En estos casos, el retorno a los valores basales suele producirse de forma temprana. La razón por la que se elevan los niveles de forma precoz tras agresiones quirúrgicas no está del todo clara, pero existen dos posibles hipótesis. La primera es la liberación de citoquinas proinflamatorias, como

el factor de necrosis tumoral alfa y la IL-2 e IL-6, originadas por el trauma quirúrgico¹⁵⁷ y la segunda es la traslocación bacteriana debida al daño de la mucosa intestinal provocado por la hipoperfusión esplácnica durante la intervención¹⁵⁸.

Otras situaciones como infecciones virales, colonizaciones bacterianas, infecciones locales, alteraciones alérgicas e inmunológicas y reacciones a trasplantes no suelen inducir la producción de PCT (valores < 0.5 ng/ml)^{156,159}.

Cuando los valores se elevan entre 0.5 y 2ng/ml, si existe sospecha de sepsis, deberá realizarse una nueva valoración de la PCT entre las 6-24 horas siguientes; ya que estos valores representan una zona incierta respecto al diagnóstico de proceso infeccioso. Los valores por encima de 2ng/ml son altamente sugestivos de proceso infeccioso con consecuencias sistémicas. Y valores por encima de 10 ng/ml son casi exclusivos de pacientes con sepsis severa o shock séptico¹⁵⁶.

Además de su valor diagnóstico, la PCT también es útil para valorar el curso del paciente séptico y la severidad pronóstica de dicho proceso¹⁶⁰.

Por todo ello, la elevación de la PCT ha sido propuesta como un marcador precoz, sensible y específico de sepsis¹⁶¹. Además, este parámetro ha sido aplicado en distintas situaciones clínicas graves como la detección precoz de la infección en las pancreatitis agudas¹⁶², en las peritonitis secundarias como medida pronóstica¹⁶³ y en la detección precoz de complicaciones sépticas en pacientes operados de cirugía torácica¹⁶⁴, esofágica^{165,166}, cardíaca¹⁶⁷.

La PCT se ha mostrado superior a la PCR como método de detección precoz de infección en pacientes operados de cirugía torácica¹⁶⁴ y cirugía mayor oncológica¹⁶⁸, así como factor pronóstico en los casos de peritonitis secundaria¹⁶³.

Aunque en el ámbito de la cirugía colorrectal la PCT ha sido valorada en las primeras 24 horas del postoperatorio demostrando su capacidad para detectar la

instauración posterior de un SIRS, no ha sido evaluada hasta el momento como marcador biológico para la detección precoz del fallo de sutura, ni tampoco ha sido comparada con la PCR respecto a su utilidad en este sentido.



HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Según lo expuesto en la introducción, el fallo de sutura anastomótica es una complicación relativamente frecuente y potencialmente grave en la cirugía colorrectal. En la mayoría de los casos, ni la evaluación de los factores de riesgo, ni la vigilancia clínica consigue la prevención o la detección precoz de la FA. Tampoco, los métodos de valoración de la oxigenación-perfusión del intestino se han consolidado en la rutina de la práctica clínica. En cambio, la evaluación postoperatoria de algunos marcadores biológicos se presenta como una herramienta potencialmente útil para la detección precoz de la FA.

Hasta el momento existe evidencia sobre la elevación y persistencia de la PCR en pacientes con FA. En cambio, la PCT que *a priori* se presenta como un marcador precoz muy sensible y específico de sepsis, no ha sido investigada en este sentido.

Así, surge **la hipótesis** acerca de la posible utilidad de la elevación de la PCT en los pacientes operados con una anastomosis colorrectal como método de detección precoz del fallo de sutura y el interés en comparar este marcador con la PCR.

A partir de esta hipótesis hemos establecido los siguientes **objetivos**:

- Determinar si la PCT y la PCR pueden predecir de forma precoz el fallo de sutura en pacientes con anastomosis en cirugía colorrectal.
- Comparar la exactitud de la PCT y de la PCR como marcadores de fallo de sutura.



MATERIAL Y MÉTODO



III. MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del estudio:

Se trata de un estudio prospectivo observacional. Se han incluido en el estudio 205 pacientes consecutivos intervenidos de cirugía colorrectal electiva con realización de anastomosis intestinal en el período comprendido entre noviembre 2008 y marzo 2010.

Todos los pacientes fueron operados por los miembros de la Unidad de Coloproctología. Las anastomosis intestinales practicadas fueron el resultado de resecciones de intestino delgado, colon o recto, independientemente de la vía de abordaje: laparotomía o laparoscopia. Los criterios de exclusión fueron: edad menor de 18 años, aquellos pacientes con sepsis preoperatoria o sometidos a quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria. La edad avanzada y la presencia de comorbilidades no fueron considerados criterios de exclusión.

El estudio fue aprobado por el comité ético de nuestra institución y todos los pacientes aceptaron participar en el estudio de forma voluntaria, firmando un consentimiento informado.

Protocolo

Las variables demográficas, ASA y POSSUM scores, índice de masa corporal, variables pre y post operatorias y pruebas de laboratorio incluyendo los valores de PCT y PCR fueron recogidos de forma prospectiva en una base de datos específica.

Todos los pacientes fueron tratados según los principios de rehabilitación multimodal en cirugía colorrectal¹⁶⁹.

Preoperatorio:

Preparación estándar según los protocolos de la Unidad de Coloproctología que incluye profilaxis antibiótica (Amoxicilina-clavulánico 2gr/IV/30min antes de la cirugía) y profilaxis tromboembólica el día de antes de la intervención y durante 20 días tras la intervención con heparina de bajo peso molecular (Fraxiparina® 0.3 ml/sc /24h)

Postoperatorio inmediato:

- Cuidados postoperatorios habituales, según los protocolos de la Unidad.
- Registro diario de datos clínicos y constantes vitales desde el primer día postoperatorio hasta el alta.
- Determinación analítica postoperatoria los días 1 a 5 que incluye: hemograma, bioquímica (Na^+ , K^+ , Cl^- , glucosa, urea y creatinina), PCR y PCT.

El método empleado para determinar la PCT fue: *The electrochemiluminescence immunoassay Elecsys BRAHMS PCT* (Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim, Germany).

El método empleado para determinar la PCR fue: *latex-immunoturbidimetric method with a Roche/Hitachi Cobas c 501 analyzer*.

- Evaluación en el paciente operado de la presencia de uno o más criterios de sépsis¹⁷⁰:
 - Fiebre (mayor de 38.5°C)
 - Hipotermia (< 36°C)
 - Frecuencia cardiaca > 90 pulsaciones / min.
 - Taquipnea > 20 respiraciones / min.

-
- Alteración estado mental
 - Edema significativo (balance hídrico positivo)
 - Hiperglucemias (glucemia plasma > 120 mg/dl)
 - Leucocitosis (> 12.000 μL^{-1})
 - Leucopenia (< 4.000 μL^{-1})
 - Recuento leucocitario normal con más de un 10% de formas inmaduras.
 - Elevación de la PCR (por encima del doble de su valor normal)
 - Elevación de la PCT (por encima del doble de su valor normal)
- En caso de cumplir criterios de sepsis se procederá a la investigación del posible foco séptico:
 - Infección de herida (exploración y muestra para microbiología)
 - Infección pulmonar (radiografía/TC)
 - Infección urinaria (sedimento/cultivo)
 - Infección abdominal o pélvica. Descartar fallo de sutura (TC abdomino-pélvico con contraste / enema con contraste hidrosoluble). Exploración rectal con rectoscopia.
 - Otros según datos clínicos.
- Definición de complicaciones:
 - Infección de herida: Presencia de claros signos inflamatorios en el margen de la herida o drenaje purulento a través de la misma.

-
- Infección pulmonar: Diagnosticada por infiltración pulmonar en la radiología convencional o TC torácico, acompañado de síntomas clínicos, signos físicos o de laboratorio.
 - Infección urinaria (sedimento/cultivo): Resultado positivo en el sedimento urinario acompañado de síntomas o signos clínicos o de laboratorio.
 - Infección abdominal o pélvica:
 - Fuga clínica “menor”: las detectadas radiológicamente, que no condicionan la necesidad de gestos agresivos (reintervención y/o drenaje percutáneo), aunque prolonguen la estancia. (Grados I-II de la clasificación de Clavien-Dindo¹⁷¹).
 - Fuga clínica “mayor” cuando precisan reintervención o drenaje percutáneo.(Grados III-IV-V de la clasificación de Clavien-Dindo¹⁷¹).

Criterios para alta hospitalaria:

- Expulsión aires y/o heces.
- Ausencia de signos de sepsis.
- Analgesia oral suficiente.
- Independencia para actividades de la vida diaria (deambulación, alimentación, aseo...).
- Haber tolerado 3 o más comidas sólidas.
- Mostrarse de acuerdo con el alta.
- En pacientes portadores de estoma, débito controlado.

Seguimiento en postoperatorio tardío:

El seguimiento incluye el periodo de perioperatorio inmediato (30 días) para la evaluación final de las posibles complicaciones sépticas y su correlación con las variaciones de la PCT y PCR.

Método Estadístico

Las variables continuas fueron expresadas mediante las medias y las desviaciones estándar, mientras que las categóricas lo fueron mediante el número de pacientes y el porcentaje.

En el análisis univariante, las diferencias entre variables continuas se analizó con el test t-Student. Cuando fue necesario un análisis no paramétrico se utilizó el test de la U de Mann-Whitney y el test de Kruskal-Wallis. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Para analizar la fiabilidad de las diferentes variables clínicas (frecuencia cardíaca y respiratoria, temperatura) y analíticas (PCT, PCR, leucocitos, neutrófilos, plaquetas) como posibles tests diagnósticos para la detección precoz de FA y FA mayor, se analizaron las curva ROC (*receiver operating characteristic curve*) y se calculó el área bajo la curva (ABC) para cada una de las dichas variables¹⁷². El análisis de la curva ROC solo se realizó para las variables con diferencias estadísticamente significativas tras el análisis univariante.

Según la clasificación de Swets¹⁷³ se ha considerado test no diagnóstico aquel que presente un ABC de 0.5, test poco fiable cuando se presente entre 0.5 y 0.7, moderadamente fiable entre 0.7 y 0.9, muy fiable entre 0.9 y 1, y test perfecto cuando el ABC sea igual a 1. (**Figura 1**)

El mejor valor como punto de corte fue seleccionado mediante el índice de Youden (sensibilidad + especificidad -1)¹⁷⁴.

Los datos fueron analizados utilizando el *Statistical Program for Social Science* (SPSS, Chicago, IL, USA, Versión 15.0).

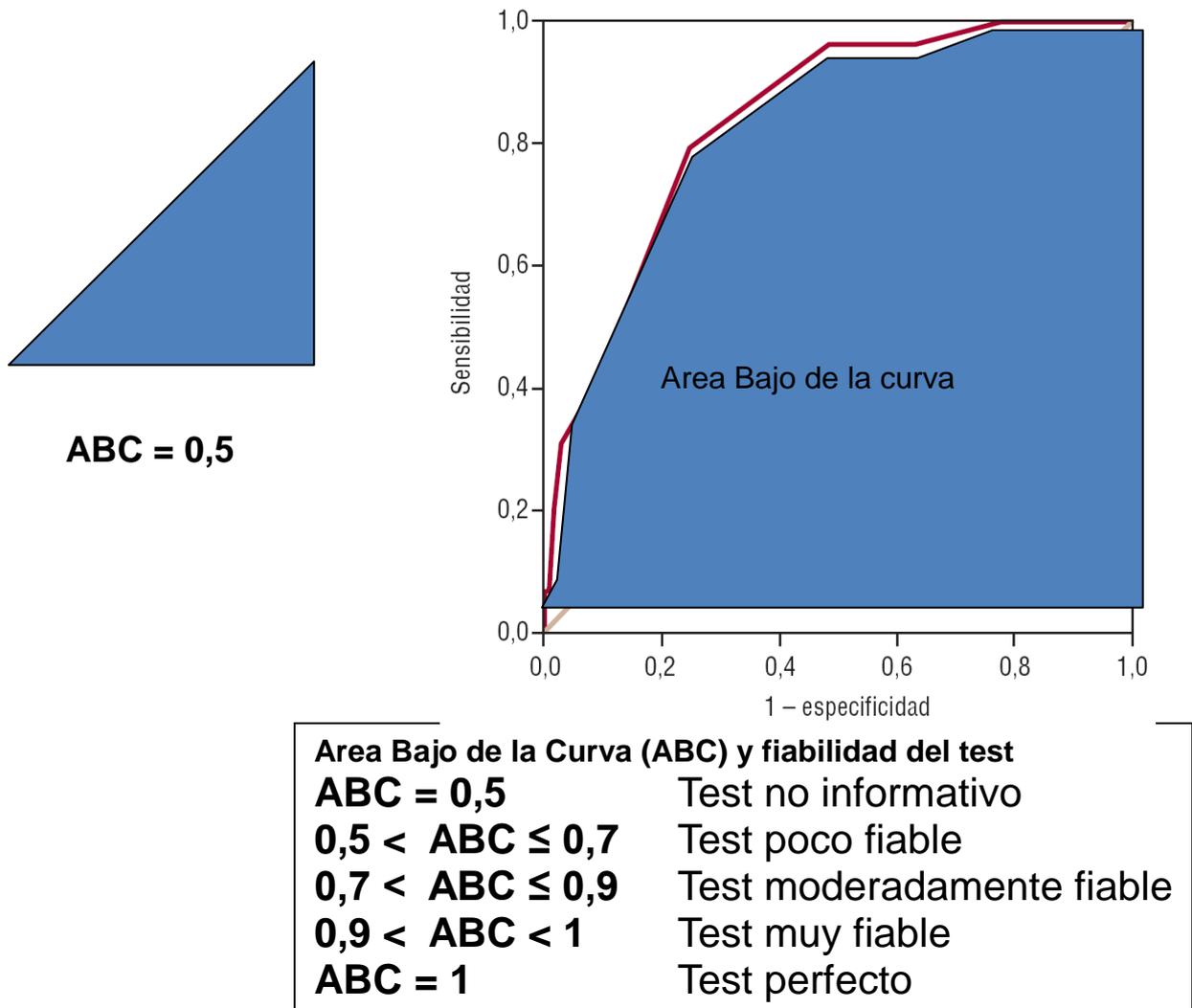


Figura 1. Clasificación de Swets: fiabilidad del test según el Area Bajo la Curva.

RESULTADOS



IV. RESULTADOS

Un total de 205 pacientes fueron incluidos en el presente estudio. Las características demográficas preoperatorias y quirúrgicas de los pacientes quedan recogidas en la **tabla 1**.

La morbilidad global fue del 22.9%. En particular se detectó FA en 17 pacientes (8.3%). Once de éstas (5.4 %) fueron clasificadas como fuga mayor y 6 (2.9 %) como fuga menor. Los detalles de las complicaciones postoperatorias se muestran en la **tabla 2**. En ella puede observarse que la estancia media postoperatoria de los pacientes sin complicaciones fue de 7.1 días mientras que en aquellos que presentaron FA fue de 18.5 días. Las diversas FA observadas en el estudio fueron detectadas entre el 3° y 17° día postoperatorio.

El valor medio de la PCT durante los primeros 5 días postoperatorios fue significativamente diferente ($p = 0.002$) acorde con la presencia o no de complicaciones postoperatorias, con un valor máximo en el grupo de FA (5.24 ng/mL) y un valor mínimo en los pacientes no complicados (0.81 ng/mL). Similares resultados fueron observados al analizar el valor medio de la PCR durante los primeros 5 días postoperatorios (**Tabla 3**).

Los valores de PCT y PCR se incrementaron, respecto a los valores normales, de una manera inmediata tras la cirugía. El incremento del valor de la PCT regresaba hacia a la normalidad en el 4°-5° día postoperatorio en todos los pacientes, excepto en aquellos con FA mayor. Comparativamente, el incremento inicial de la PCR descendió en pacientes no complicados sin alcanzar valores considerados dentro de la normalidad, mientras que sus valores se mantuvieron elevados en pacientes con FA. Las diferencias

entre pacientes no complicados y pacientes con FA mayor fueron más evidentes para los valores medios de la PCT comparados con los de la PCR (**Figuras 2a, 2b**).

A través de la aplicación del test de la curva ROC y el cálculo de la área bajo de la curva (ABC), se ha realizado un análisis de la fiabilidad de los distintos parámetros clínicos y biológicos considerados potencialmente útiles en la detección precoz de FA en cada uno de los 5 DPO.

Para las fugas analizadas globalmente (FA menor y mayor), ninguno de los factores analizados (PCT, PCR, leucocitos, neutrófilos, temperatura, plaquetas, frecuencia respiratoria y cardíaca) demostraron ser variables fiables en la detección precoz de FA (área bajo de la curva ROC (ABC) < 0.800 en cada uno de los 5 DPO(**Tabla 4**).

Sin embargo, al analizar tan sólo la FA mayor, se observa que las variables PCT y PCR presentan un ABC > 0.8 a partir del tercer día, alcanzando el máximo valor ABC en el quinto día con carácter estadísticamente significativo (**tabla 5**). El ABC de la PCT al tercer, cuarto y quinto día es superior al de la PCR (ABC el 5 día postoperatorio: 0.867 para PCT y 0.850 para PCR). (**Figura 3a, 3b**). El análisis detallado del resto de las variables estudiadas queda reflejado en la **tabla 5**. Pueden observarse algunas diferencias estadísticamente significativas en otras variables distintas a la PCT y PCR; sin embargo, sólo los neutrófilos los días 4 y 5 postoperatorios alcanzan valores de ABC superiores a 0.8.

El cálculo del índice de Youden ha determinado el mejor punto de corte para la predicción de fuga mayor en estas tres variables (PCT, PCR y neutrófilos) en el 3º, 4º y 5DPO (**Tabla 6**). La mejor combinación fue la PCT medida el 5 DPO, con un punto de corte de 0.31 ng/mL, mostrando una sensibilidad del 100%, una especificidad del 72%, un valor predictivo negativo del 100% y un valor predictivo positivo del 17%.

En la **Tabla 7** se puede observar un resumen individual de cada uno de los casos que presentaron FA mayor, detallando sus valores de PCT y PCR.

		PACIENTES (N=205)
EDAD (años)		63.3 (15.5)
SEXO	MASCULINO	112 (54.6%)
	FEMENINO	93 (45.4%)
<i>AMERICAN SOCIETY ANESTHESIOLOGISTS' SCORE</i>	I	24 (11.7%)
	II	112 (54.6%)
	III	63 (30.7%)
	IV	6 (2.9%)
<i>POSSUM PHYSIOLOGY SEVERITY SCORE</i>		16.2 (4.9)
<i>POSSUM OPERATIVE SEVERITY SCORE</i>		11.4 (3.7)
DIAGNOSTICO	NO CANCER	55 (26.8%)
	CANCER	150 (73.2%)
INTENCIÓN QUIRÚRGICA	CURATIVA	202 (98.5%)
	PALIATIVA	3 (1.5%)
TIPO DE OPERACIÓN	HEMICOLECTOMÍA DCHA	58 (28.3%)
	COLECTOMÍA IZQDA	62 (30.2%)
	RESECCIÓN RECTAL	61 (29.8%)
	RECONS. HARTMANN	7 (3.4%)
	CIERRE ESTOMA	17 (8.3%)
ABORDAJE QUIRÚRGICO	ABIERTA	162 (79%)
	LAPAROSCOPICA	43 (21%)
TIPO DE ANASTOMOSIS	LATERO-LATERAL	69 (33.7%)
	TERMINO-TERMINAL	124 (60.5%)
	TERMINO-LATERAL	7 (3.4%)
	LATERO-TERMINAL	5 (2.4%)
TECNICA ANASTOMÓTICA	MANUAL	85 (41.5%)
	MECÁNICA	120 (59.5%)
ESTOMA		23 (11.2%)
TIEMPO OPERATORIO (minutos)		172 (75)

Tabla 1. Características demográficas preoperatorias y quirúrgicas de los pacientes. Datos expresados como medias, desviación estándar, número de pacientes y porcentaje (%).

		PACIENTES (N=205)	ESTANCIA MEDIA (días)
SIN COMPLICACIONES		158 (77.1%)	7.1 (2.7)
CON COMPLICACIONES		47 (22.9%)	14.1 (9.1)
COMPLICACIONES NO INFECCIOSAS		11 (5.4%)	10.2 (6.0)
COMPLICACIONES INFECCIOSAS	TOTAL	19 (9.3%)	12.5 (6.0)
	HERIDA	15 (7.3%)	
	RESPIRATORIAS	5 (2.4%)	
	TRACTO URINARIO	2 (1.0%)	
FUGA ANASTOMOSIS	TOTAL	17 (8.3%)	18.5 (12.9)
	FA MENOR	6 (2.9%)	14.8 (9)
	FA MAYOR	11 (5.4%)	20.6 (13.2)
MORTALIDAD POSTOPERATORIA		5 (2.4%)	-

Tabla 2. Morbilidad y mortalidad en los 60-días postoperatorios. Los datos son expresados como número de pacientes (%) o media (DE). FA: fuga anastomótica.

	PCT (ng/ml)	PCR (mg/L)
NO COMPLICACIONES	0.81 (1.61)	104.5 (51.1)
FUGA ANASTOMÓTICA	5.24 (11.22)	178.7 (69.0)
COMPLICACIONES INFECCIOSAS	1.24 (2.12)	146.9 (46.3)
COMPLICACIONES NO INFECCIOSAS	2.37 (4.56)	147.8 (62.1)
<i>p</i>	0.002	< 0.0001

Tabla 3. Valores medios de Procalcitonina (PCT) y proteína C-reactiva (PCR) durante los primeros cinco días postoperatorios, según la evolución postoperatoria.

Los datos son expresados como media (DE), mg/L, o valor-p.

	DPO	GRUPO NO FA (n = 188)	GRUPO FA (n = 17)	p	ABC	p ABC
PROCALCITONINA (ng/ml)	1	1.2 (2.2)	2.6 (5.3)	.07	NA	NA
	2	1.4 (3.5)	2.4 (4.1)	.31	NA	NA
	3	1.0 (2.5)	5.3 (14.4)	.001	.735	.01
	4	0.5 (0.8)	9.4 (25.4)	< .0001	.725	.002
	5	0.4 (0.6)	5.3 (12.5)	< .0001	.738	.001
PROTEINA C- REACTIVA (mg/l)	1	89.4 (46.8)	137.3 (51.1)	.001	.781	.001
	2	150.4 (66.7)	196.0 (73.1)	.012	.689	.015
	3	135.2 (72.6)	192.6 (77.5)	.002	.711	.004
	4	102.8 (68.9)	171.8 (102.5)	< .0001	.694	.008
	5	77.1 (63.2)	177.0 (102.2)	< .0001	.789	< .0001
LEUCOCITOS (unidades/ml)	1	10150 (3680)	12440 (3830)	.04	.681	.04
	2	9240 (3440)	10360 (3550)	.21	NA	NA
	3	8060 (3100)	9430 (4030)	.11	NA	NA
	4	7100 (2800)	9200 (2900)	.005	.717	.004
	5	6730 (2500)	8860 (3230)	.002	.719	.004
NEUTROFILOS (unidades/ml)	1	8340 (3510)	10450 (3250)	.04	.687	.03
	2	7400 (3100)	8500 (3200)	.16	NA	NA
	3	6140 (2830)	7700 (3750)	.05	.634	.08
	4	5080 (2460)	7300 (2900)	.001	.740	.001
	5	4500 (2050)	7050 (3070)	< .0001	.771	< .0001
TEMPERATURA (°C)	1	36.9 (0.5)	37.0 (0.5)	.44	NA	NA
	2	36.8 (0.4)	36.9 (0.5)	.31	NA	NA
	3	36.8 (0.5)	37.0 (0.4)	.15	NA	NA
	4	36.8 (0.5)	37.4 (0.9)	< .0001	.712	.004
	5	36.8 (0.5)	37.3 (0.9)	.001	.684	.045
PLAQUETAS (unidades/ml)	1	245300 (92760)	251500 (62390)	.82	NA	NA
	2	229900 (87700)	234562 (75250)	.83	NA	NA
	3	242092 (85621)	262933 (94687)	.37	NA	NA
	4	270292 (98924)	291500 (124152)	.42	NA	NA
	5	287755 (96677)	283812 (131870)	.88	NA	NA
FRECUENCIA RESPIRATORIA (respiración/minuto)	1	12.5 (0.8)	13.8 (3.8)	< .0001	.603	.17
	2	12.3 (0.8)	13.5 (2.9)	< .0001	.612	.14
	3	12.4 (0.8)	13.5 (3.4)	< .0001	.559	.43
	4	12.4 (0.9)	13.5 (2.8)	.001	.563	.40
	5	12.3 (0.7)	14.6 (6.0)	< .0001	.587	.25
FRECUENCIA CARDÍACA (latidos/minuto)	1	82.3 (12.5)	92.1 (19.0)	.004	.658	.03
	2	83.4 (12.6)	96.3 (19.4)	< .0001	.701	.008
	3	83.3 (14.5)	94.0 (18.3)	.007	.673	.02
	4	82.3 (12.3)	95.5 (18.7)	< .0001	.771	.004
	5	81.5 (12.0)	96.0 (22.6)	< .0001	.696	.008

Tabla 4. Valor medio (DE) de las diferentes variables en los días postoperatorios 1-5 en pacientes con o sin fuga anastomótica. Datos expresados como media (DE), valor p o ABC: área bajo la curva. DPO: día postoperatorio. FA: fuga anastomótica. ABC: área bajo la curva. NA: no analizado.

	DPO	GRUPO NO FA MAYOR (n = 194)	GRUPO FA MAYOR (n = 11)	p	ABC	p ABC
PROCALCITONINA (ng/ml)	1	1.2 (2.2)	4.1 (7.2)	.006	.708	.08
	2	1.4 (3.5)	3.5 (5.1)	.08	NA	NA
	3	1.0 (2.5)	8.0 (17.7)	< .0001	.843	< .0001
	4	0.5 (0.8)	14.4 (31.0)	< .0001	.859	< .0001
	5	0.4 (0.6)	7.8 (15.2)	< .0001	.867	< .0001
PROTEINA C- REACTIVA (mg/l)	1	91.3 (48.9)	125.1(19.7)	.07	NA	NA
	2	151.4 (67.9)	206.8 (50.6)	.01	.744	.014
	3	135.5 (73.0)	218.1 (58.5)	< .0001	.808	.001
	4	103.2 (70.0)	201.4 (91.8)	< .0001	.805	.001
	5	78.9 (64.7)	204.9 (102.3)	< .0001	.850	< .0001
LEUCOCITOS (unidades/ml)	1	10160 (3652)	13914 (3916)	.008	.786	.01
	2	9261 (3408)	10650 (4190)	.21	NA	NA
	3	8074 (3099)	10100 (4551)	.06	NA	NA
	4	7143 (2828)	9580 (2816)	.009	.758	.006
	5	6788 (2547)	9100 (3406)	.007	.741	.01
NEUTROFILOS (unidades/ml)	1	8346 (3478)	11797 (3180)	.01	.794	.008
	2	7417 (3099)	8752 (3784)	.19	NA	NA
	3	6147 (2836)	8476 (4018)	.01	.697	.046
	4	5110 (2483)	7998 (2603)	< .0001	.819	.001
	5	4576 (2132)	7389 (2840)	< .0001	.817	.001
TEMPERATURA (°C)	1	36.9 (0.5)	37.0 (0.5)	.29	NA	NA
	2	36.8 (0.5)	36.9 (0.6)	.77	NA	NA
	3	36.8 (0.5)	37.0 (0.5)	.26	NA	NA
	4	36.8 (0.5)	37.2 (1.0)	.02	.608	.23
	5	36.8 (0.5)	37.3 (1.0)	.003	.666	.078
PLAQUETAS (unidades/ml)	1	245938 (92254)	240714 (52537)	.88	NA	NA
	2	230391 (87863)	234562 (75247)	.84	NA	NA
	3	243063 (86511)	256333 (84476)	.65	NA	NA
	4	272106 (99671)	270300 (129738)	.95	NA	NA
	5	289114 (97859)	257800 (131618)	.33	NA	NA
FRECUENCIA RESPIRATORIA (respiracion/minuto)	1	12.4 (0.8)	14.7 (4.7)	< .0001	.622	.19
	2	12.3 (0.8)	14.2 (3.6)	< .0001	.614	.22
	3	12.4 (0.8)	14.3 (4.2)	< .0001	.591	.33
	4	12.4 (0.9)	14.1 (3.4)	< .0001	.547	.62
	5	12.3 (0.8)	16.0 (7.4)	< .0001	.615	.22
FRECUENCIA CARDÍACA (latidos/minuto)	1	82.8 (12.6)	90.2 (23.2)	.07	NA	NA
	2	83.9 (12.8)	94.1 (24.0)	.02	.591	.33
	3	83.8 (14.6)	92.1 (21.2)	.09	NA	NA
	4	83.0 (12.7)	92.5 (22.0)	.02	.606	.24
	5	81.9 (12.3)	96.9 (27.1)	< .0001	.642	.11

Tabla 5. Valor medio (DE) de las diferentes variables en los días postoperatorios 1-5 en pacientes con o sin fuga anastomótica mayor. Datos expresados como media (DE), valor p o área bajo la curva. DPO: día postoperatorio. FA: fuga anastomótica. ABC: área bajo la curva. NA: no analizado.

	DPO	ABC	PUNTO CORTE	SENSIBILIDAD PUNTO CORTE (95% CI)	ESPECIFICIDAD PUNTO CORTE (95% CI)	VALOR PREDICTIVO POSITIVO (%)	VALOR PREDICTIVO NEGATIVO (%)
PROCALCITONINA (ng/mL)	3	.843	0.64	0.91 (0.74-1.08)	0.72 (0.65-0.78)	15%	99%
	4	.859	0.41	0.91 (0.74-1.08)	0.71 (0.64-0.77)	15%	99%
	5	.867	0.31	1 (1-1)	0.72 (0.66-0.78)	17%	100%
PROTEINA C-REACTIVA (mg/L)	3	.808	147	0.91 (0.74-1.08)	0.61 (0.54-0.68)	12%	99%
	4	.805	101	0.91 (0.74-1.08)	0.60 (0.53-0.67)	11%	99%
	5	.850	135	0.73 (0.46-0.99)	0.83 (0.78-0.88)	20%	98%
NEUTROFILOS (unidades/mL)	3	.697	8240	0.55 (0.25-0.84)	0.84 (0.79-0.89)	16%	97%
	4	.819	5520	0.91 (0.74-1.08)	0.64 (0.57-0.71)	13%	99%
	5	.817	5910	0.91 (0.74-1.08)	0.77 (0.71-0.83)	19%	99%

Tabla 6. Mejor punto de corte para la predicción de fuga anastomótica mayor para la procalcitonina, la proteína C-reactiva y los neutrófilos los días postoperatorios 3-4-5 y su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo.

Caso	Tipo Anastomosis	PCT 3-4-5 DPO	PCR 3-4-5 DPO	FA diagnost. DPO	Test diagnóstico	Drenaje (DPO)	Reoperación (DPO)	Alta previa a diagnost. FA (DPO)	Alta definitiva/ Exitus (DPO)
1	Ileo-rectal TT mecanica.	6.40 6.42 5.40	270 260 270	5	TC sin CI (alérgico)	NO	SI (5)	NO	Alta definitiva (47)
2	Colo-rectal TT mecanica.	4.17 42.79 -	294 316 -	4	TC iv/er CI	NO	SI (4)	NO	Alta definitiva (15)
3	Ileo-ilealLLmanual	0.75 0.42 0.33	188 102 31	7	TC iv/er CI	NO	SI (7)	SI (5)	Alta definitiva (77)
4	Ileo-colic LLmanual	0.80 0.58 0.40	269 267 241	17	TC iv/oral/er CI	SI (23)	NO	SI (8)	Alta definitiva (49)
5	Reservorio ileal "J"	0.42 0.24 0.61	221 245 211	9	TC iv/er CI	NO	SI (9)	NO	Alta definitiva (20)
6	Ileo-rectal TT mecanica	4.00 3.00 -	168 168 -	4	TC iv/er CI	SI (12)	NO	NO	Alta definitiva (26)
7	Ileo-colic LLmanual	0.66 0.59 0.34	255 278 343	8	Exploración física	NO	SI (8)	NO	Alta definitiva (31)
8	Ileo-rectal TT mecanica	0.65 0.50 0.31	150 120 89	9	TC iv/er CI	SI (2)	NO	NO	Alta definitiva (34)
9	Ileo-rectal TT mecanica	60.79 - -	264 - -	3	TC iv CI	NO	SI (3)	NO	EXITUS (7)
10	Colo-colic LLmanual	1.61 0.93 0.94	211 111 120	11	TC iv CI	NO	SI (11)	SI (8)	EXITUS (16)
11	Ileo-colic LLmanual	8 3.36 4.02	110 56 137	6	TC iv CI	NO	NO	NO	EXITUS (7)

Tabla 7. Detalles anastomóticos, valores analíticos de la PCT y PCR y evolución clínica de los 11 pacientes con FA mayor. En rojo están recogidos los valores por encima del punto de corte y en verde los que se encuentran por debajo del punto de corte. PCT : procalcitonina; PCR: proteína C-reactiva; FA : fuga anastomótica; DPO: día postoperatorio; TT: termino-terminal; LL: latero-lateral; TC: tomografía computerizada; CI: contraste iodado; IV: intravenoso; ER: endorrectal.

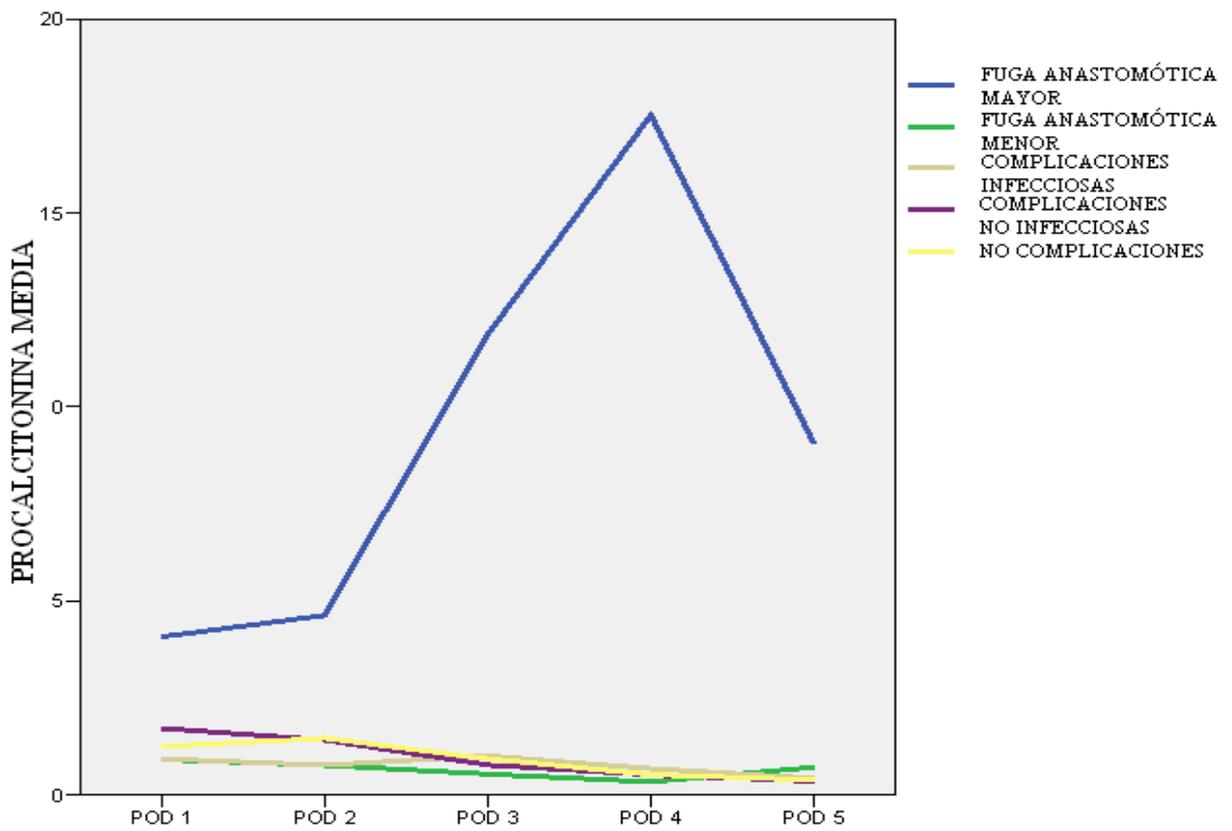


Figura 2a. Valor medio de la procalcitonina expresada en ng/mL según la evolución postoperatoria.

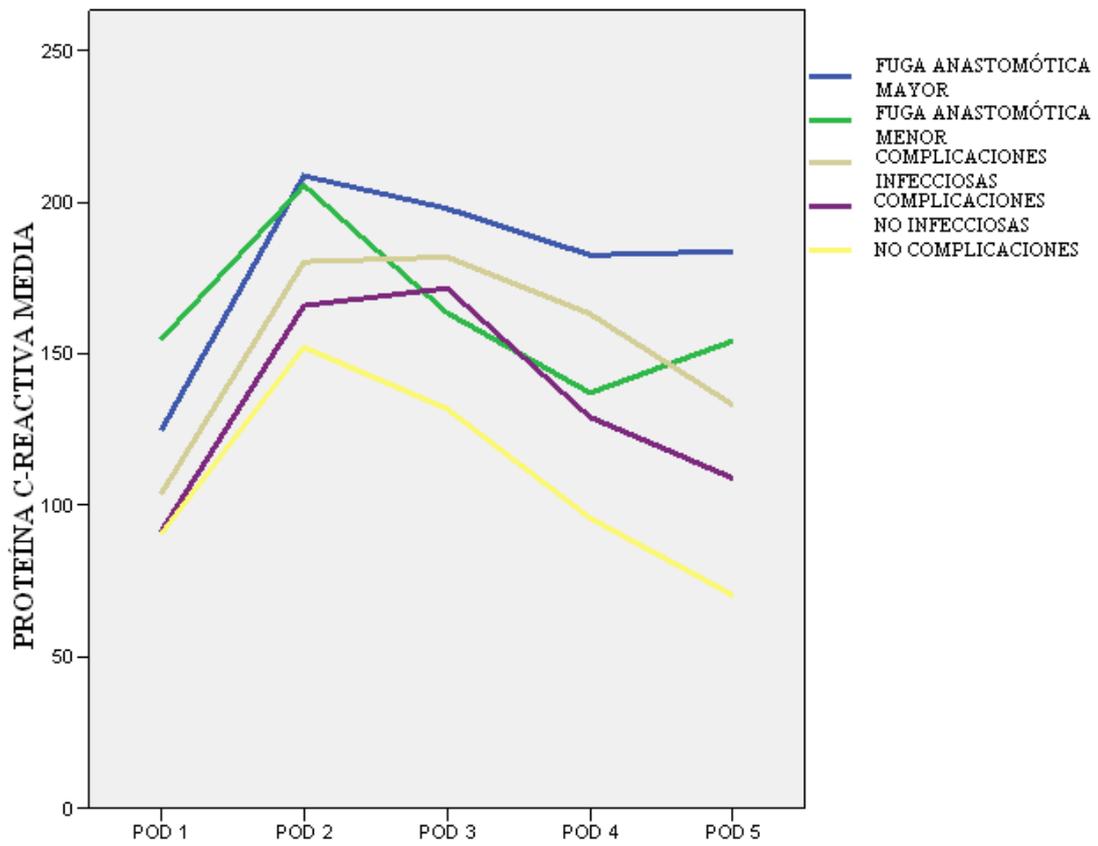


Figura2b. Valor medio de la proteína C-reactiva expresada en mg/L según la evolución postoperatoria.

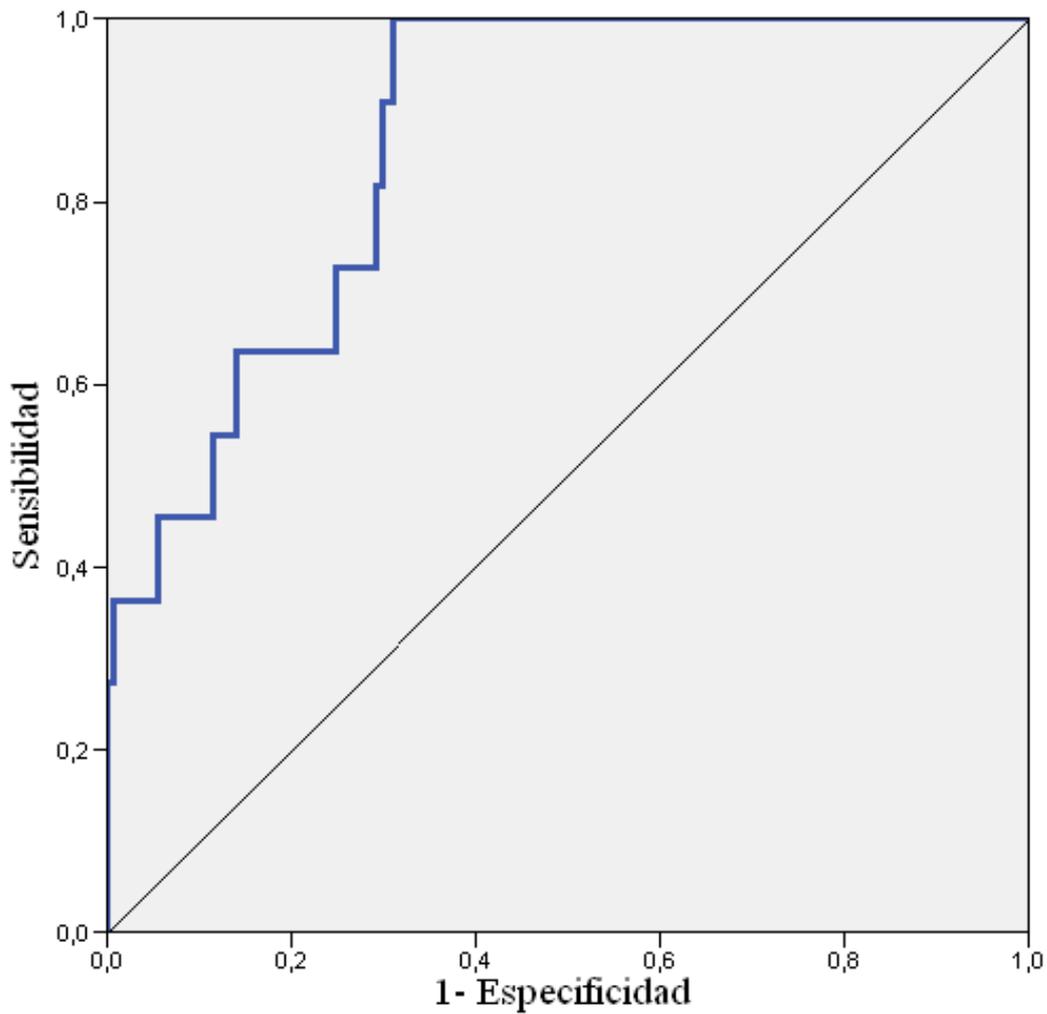


FIGURA 3a. Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic Curve*) del valor de la Procalcitonina el día 5º postoperatorio como test diagnóstico de fuga anastomótica mayor. Area bajo la curva: 0.867.

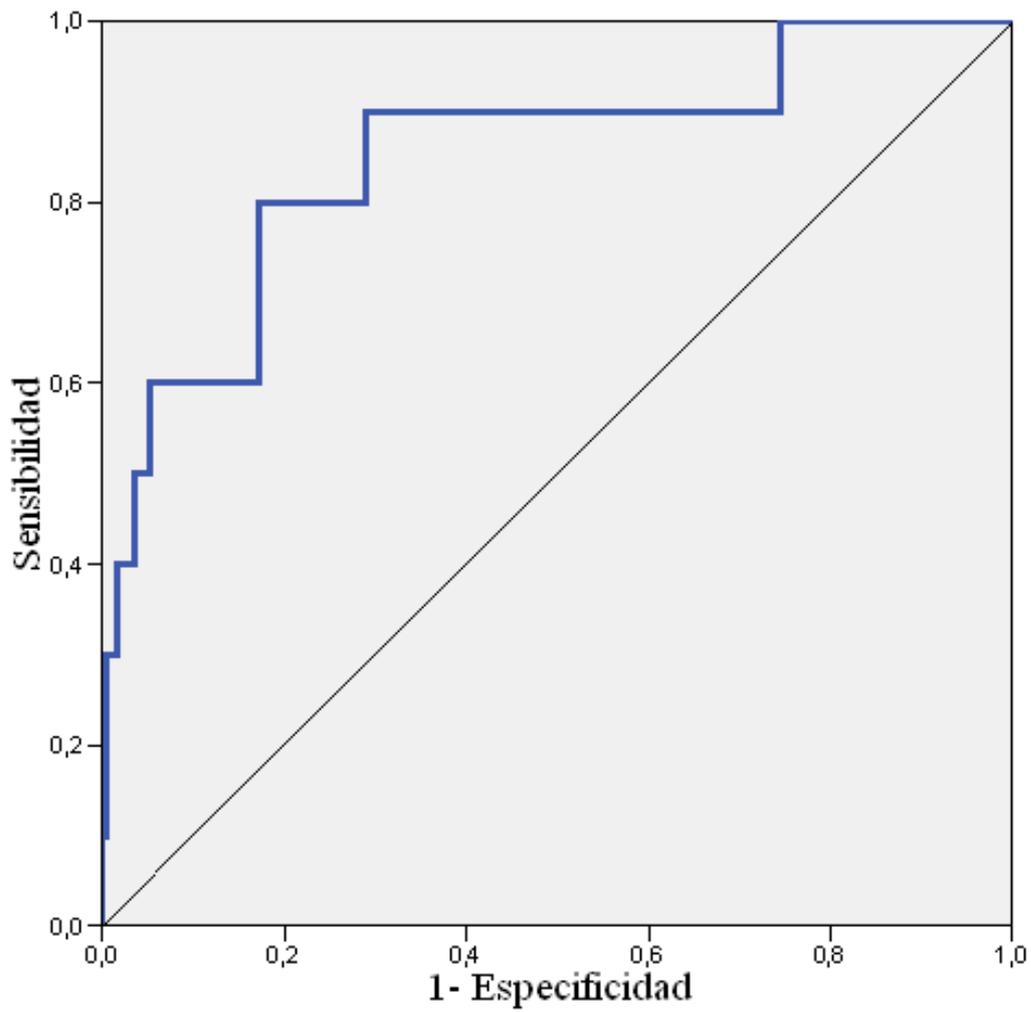


FIGURA 3b. Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic Curve*) del valor de la Proteína C-reactiva el día 5° postoperatorio como test diagnóstico de fuga anastomótica mayor. Area bajo la curva: 0.850.

DISCUSIÓN



V. DISCUSIÓN

Existe un creciente interés en encontrar un marcador biológico con capacidad de detectar precozmente la FA¹¹⁶ y más aún con la implantación de los programas de rehabilitación multimodal en cirugía colorrectal^{117,118}. El presente estudio demuestra que tanto de la PCR como la PCT son marcadores útiles para la detección precoz de FA sintomáticas clasificadas como “fuga mayor”, con un alto valor predictivo negativo al tercer, cuarto y quinto DPO. Además, el incremento significativo de la PCT en los pacientes con FA mayor es un hallazgo original no descrito hasta el momento. La elevación del PCT parece más fiable que la PCR ante la presencia de una FA “mayor”, pero no cuando se considera la globalidad de las fugas anastomóticas, ya que ambos marcadores estudiados carecen de valor predictivo.

La división de las FA ha demostrado su utilidad en relación al presente estudio. El criterio empleado de “mayor” o “menor” en relación a la necesidad o no de aplicar medidas terapéuticas invasivas, drenaje radiológico o quirúrgico, ha servido en el presente estudio para establecer la gravedad y consecuencias de la FA y el análisis estadístico demuestra que el valor predictivo del incremento de estos marcadores solo alcanza significación estadística para la FA “mayor”.

Existen diversos criterios para clasificar las fugas anastomóticas^{1,16,18}. Los criterios de fuga “menor” o “mayor” aplicados se basan en los establecidos por Bruce et al¹⁶ quienes revisaron de forma sistemática los criterios de definición y evaluación de la FA a distinto nivel del tracto digestivo. A nivel colorrectal, según los autores de los 49 artículos revisados sólo 29 incluían una definición de FA. Asimismo, este artículo señala que no existe una definición universalmente aceptada de FA con respecto a cualquier localización del tracto digestivo y que la definición y los valores de medida de

FA varían de forma amplia e impiden las comparaciones entre estudios e instituciones. Por ello proponen una clasificación basada en la SISG y los artículos revisados: Fuga anastomótica “radiológica”, fuga anastomótica “clínica menor”, fuga anastomótica “clínica mayor”, tal como queda reflejado en la introducción.

En el presente estudio la FA “radiológica” no ha sido considerada como un subgrupo ya que no se han realizado de forma rutinaria estudios de imagen en pacientes asintomáticos. Por otra parte también se ha considerado un periodo de seguimiento postoperatorio de 30 días como defienden otros autores para no omitir la existencia de FA de presentación más tardía^{16,17}.

La fiabilidad en la detección precoz de FA sintomáticas, clasificadas como “fuga mayor”, con un alto valor predictivo negativo al tercer, cuarto y quinto DPO puede tener relevancia clínica. Por un lado para descartar de forma precoz la presencia de FA “mayor” y así evitar las consecuencias clínicas del retraso diagnóstico como son el incremento de la morbi-mortalidad^{2,4,17} y los costes sanitarios^{5,175} y por otro lado, contribuir a la práctica del alta precoz con mayor seguridad para el paciente según los programas actuales de Rehabilitación Multimodal¹¹⁸. La determinación de estos marcadores previa al alta parece razonable en este tipo de protocolos.

La utilidad de la PCR como marcador de complicaciones infecciosas tras la cirugía colorrectal ha sido señalada previamente por otros autores^{149,150,151,152}. Coincidente con el presente estudio, distintos autores señalan que en cirugía colorrectal la PCR aumenta de forma significativa en el postoperatorio inmediato a partir del DPO1^{149,150,151,152} con tendencia a la normalización a partir del DPO3 en los pacientes no complicados.

McKay et al¹⁵¹, recientemente, señalan que la PCR es un marcador eficaz en la predicción de complicaciones sépticas tras cirugía colorrectal electiva cuando en el

DPO 4 se detecta un valor de PCR mayor a 145 mgr/l, pero no analiza la utilidad de este parámetro respecto las FA.

Según Wells et al¹⁴⁹, la PCR aumenta en el primer y segundo día del postoperatorio y desciende progresivamente en ausencia de complicaciones sépticas o inflamatorias. En cambio su elevación persistente mayor de 140 mg/dl como punto de corte en el tercer y cuarto día postoperatorio tendría un valor predictivo de complicaciones infecciosas del 85.7 y 90.5 % respectivamente. Sin embargo, señala que la elevación la PCR es inespecífica para diferenciar entre las distintas posibles complicaciones infecciosas.

Para Matthiessen et al¹⁵², la elevación persistente de la PCR sería un signo de alarma de FA, tras la resección anterior del recto, y aconsejaría la monitorización de este marcador para la detección temprana de FA sintomática. Sin embargo, ese estudio no establece un punto de corte para el valor elevado de PCR. En el presente estudio han sido aplicadas la curva ROC y el índice de Youden por considerarlos más apropiados para establecer la exactitud de la prueba como test de predicción de FA. El estudio de Ortega-Deballón et al¹⁵⁰ señala que la PCR es un buen marcador de FA con una ABC mayor de 0.8 el DPO 4 y establece un valor de corte de 125 mgr/l para el DPO 4 con una sensibilidad del 81.8%, especificidad del 64.4% y un valor predictivo negativo del 95.8%.

Recientemente Warschkow et al¹⁷⁶, han publicado un meta-análisis a partir de 6 estudios y un total de 1832 pacientes, en el que se analiza el valor predictivo de la PCR respecto a las complicaciones infecciosas postoperatorias tras cirugía colorrectal. Este estudio concluye que la PCR medida el 4º día postoperatorio, con un punto de corte de 135 mg/dl tiene un valor predictivo negativo de 89%. Sin embargo tampoco se analiza la utilidad de este parámetro específicamente respecto a la FA.

En el presente estudio la PCR demuestra ser un marcador útil para el diagnóstico precoz de FA “mayor” en el DPO3, DPO4 y DPO5 con un ABC máxima de 0.85 el DPO5 y un punto de corte de 135 mg/dl con un valor predictivo negativo del 98%.

En cambio, hasta el momento no existen datos bibliográficos respecto a la utilidad de PCT como marcador de fuga anastomótica en cirugía colorrectal. La PCT es un marcador de sepsis bacteriana como ha sido demostrado en distintas situaciones clínicas como en la detección precoz de la infección en las pancreatitis agudas¹⁶², en las peritonitis secundarias como medida pronóstica¹⁶³ y en la detección precoz de complicaciones sépticas en pacientes operados de cirugía torácica¹⁶⁴, esofágica^{165,166} y cardíaca¹⁶⁷. También, en cirugía colorrectal la PCT ha sido valorada durante las primeras 24 horas y se ha mostrado eficaz como un marcador significativo del desarrollo ulterior de SIRS pero no se ha utilizado para predecir el desarrollo de FA¹⁷¹.

Esta información previa es consecuente con el presente estudio al demostrar la mayor elevación de PCT en los pacientes con fuga mayor que en los que presentaron fugas subclínicas o menores donde los datos de sepsis no suelen estar presentes.

En estudios previos, como Welsch et al¹⁴⁹ y Komen et al¹¹⁶ se señala, hipotéticamente, que el papel de la PCT como posible marcador de FA colorrectal está por establecer y hasta el momento presente, no tenemos constancia bibliográfica de que exista algún estudio en este sentido.

El incremento precoz postoperatorio de la PCT en pacientes sin complicaciones postoperatorias, ha sido referido previamente alcanzando al 95% de los pacientes sometidos a cirugía intestinal y es atribuido, hipotéticamente, a la contaminación transitoria bacteriana durante la preparación y realización de la anastomosis¹⁶⁰. En el presente estudio hemos observado que en la globalidad de los pacientes la PCT aumenta en el DPO1, con tendencia a normalizarse hacia el DPO4. Sin embargo, el

incremento es claramente discriminativo en los pacientes con FA “mayor” en el DPO3, DPO4 y DPO5 como muestra la curva ROC.

También el estudio de Mokart et al¹⁶⁸ demuestra que la PCT es mas sensible y especifica que la PCR para detectar complicaciones sépticas precoces en pacientes intervenidos por cáncer. No obstante, la PCR y la PCT, podrían ser complementarios para establecer la sospecha de la presentación de una FA mayor de forma precoz. El presente estudio demuestra que la PCT se comporta como un test diagnóstico mejor que la PCR para la predicción de FA “mayor“ como demuestra la comparación del ABC en los DPO 3, DPO 4 y DPO 5. En este sentido, la presencia de un ABC mayor a 0.8 el DPO3 tanto para la PCR como para la PCT abogarían por tener en cuenta estos marcadores para la exclusión precoz de una FA. En este estudio, la PCT presenta un ABC mayor al 0.8 los DPO 3, DPO 4 y DPO 5, alcanzando el valor máximo el DPO5 (ABC de 0.86). El punto de corte en estos días oscila entre 0.64 y 0.31 mg/mL y permite establecer un valor predictivo negativo entre el 99% y el 100%, a expensas de un valor predictivo positivo solo del 15-17%. La relevancia clínica del estudio deriva de la demostración de la utilidad de PCT y PCR para establecer la sospecha e iniciar el diagnóstico de FA de una forma precoz y disminuir la morbilidad y la mortalidad de un diagnóstico tardío¹⁷.

La historia natural de la FA tras cirugía colorrectal electiva sin estoma de protección demuestra que los pacientes con FA presentan mas frecuentemente, de forma significativa, fiebre > a 38° el DPO2, ausencia de movimiento intestinal el DPO4, diarrea antes del DPO7, drenaje superior a 400 ml desde el DPO1 al DPO 4, fallo renal el DPO3 y leucocitosis después del DPO7¹⁰². Según estos autores, el 75% de los casos con FA tenían presente uno de estos datos antes del DPO5, aumentando el riesgo de FA del 18% cuando estaban presentes 2 datos, al 67% cuando estaban tres. El promedio del

diagnóstico de FA fue de 8 días con un rango de 4 a 25 días y consecuentemente la mortalidad del 13% en este grupo de pacientes se incrementaba al 22% en los reoperados después del DPO5. El estudio demuestra que los datos clínicos y analíticos convencionales pueden ser útiles para el diagnóstico precoz de FA; sin embargo, la mayoría de los autores reconocen los problemas del diagnóstico de FA y el retraso del mismo con sus consecuencias en la morbi-mortalidad y los costes sanitarios.^{1,5,6,17,98,99,100,177}

En nuestro estudio el diagnóstico de FA fue realizado alrededor del DPO 8 (mediana de diagnóstico) con un rango de 3-17 días y cabe destacar que tres de once casos fueron dados de alta antes del diagnóstico de FA realizado en el reingreso posterior. De los parámetros tradicionales analizados sólo el incremento de los neutrófilos al DPO4 y DPO 5 alcanzaron una área bajo de la curva ROC superior a 0,8. La taquicardia, taquipnea, fiebre y leucocitosis han demostrado carecer de poder predictivo de FA mayor.

La PCT está considerada como un marcador temprano, sensible y específico de sepsis¹⁶¹ y el presente estudio demuestra que se adelanta al diagnóstico clínico y acortaría el plazo de la posible reintervención quirúrgica. Por otra parte, el incremento del valor de la PCT podría tener interés para establecer una estrategia de “*Pre-emptive*” antibioterapia en pacientes sometidos a cirugía colorrectal con sospecha de complicaciones sépticas para disminuir la morbilidad y mortalidad como ha sido demostrado en otros estudios¹²⁹.

Otro aspecto importante de este estudio sería su potencial aplicación al proceso de rehabilitación multimodal o “*fast track*” en cirugía colorrectal. Bajo la perspectiva del tratamiento postoperatorio tradicional existe constancia bibliográfica de que el 7.7% de los pacientes operados de resección anterior baja del recto desarrollaban FA tardía

tras el alta hospitalaria y obligaba al reingreso hospitalario. Estos pacientes desarrollaron clínicamente un curso postoperatorio semejante a los que no desarrollaron FA y en ambos casos la estancia media hospitalaria inicial fue de 10 días, muy larga según los estándares actuales¹⁷⁷. En ese estudio los propios autores señalan el potencial interés de haber descartado la posible FA a través de las variaciones postoperatorias de la PCR dada la poca utilidad de los datos clínicos para el diagnóstico precoz.

Actualmente, la implantación de los protocolos de rehabilitación multimodal en esta cirugía consigue el alta precoz alrededor del tercer o cuarto día postoperatorio en un número elevado de pacientes¹⁷⁸. En el año 2008, Kehlet et al¹¹⁸ publicaron una guía clínica sobre rehabilitación multimodal en cirugía colorrectal que conseguía una mediana de estancias de 2 días, y un retorno a la función gastrointestinal en 2-3 días en más del 90% de los pacientes, sin complicaciones cardiopulmonares y con una tasa de readmisiones del 15% en un grupo de 60 pacientes. Así, el valor predictivo negativo para la detección de FA mayor, próximo al 100%, observado en nuestro estudio demuestra que la normalidad del valor de la PCR y la PCT a partir del DPO3 sería muy útil para establecer el alta precoz con seguridad respecto a la aparición más tardía de una FA mayor. Este dato también hace reflexionar acerca de los costes. Los precios oficiales para la Consellería de Sanidad Valenciana son: PCR: 7.11 y PCT: 29.5 euros, por cada determinación analítica. Estos precios se abaratan de forma muy notable en los concursos de precios actuales pero sobre todo habría que relativizarlos con el coste de cada día de estancia prolongada, el coste de los cuidados intensivos y el de la mortalidad evitable gracias a un diagnóstico y reintervención precoz por fuga anastomótica.



CONCLUSIONES



VI. CONCLUSIONES

1. Tanto la procalcitonina como la proteína C-reactiva son marcadores fiables de predicción precoz de fuga anastomótica mayor en cirugía colorrectal.
2. La comparación de ambos marcadores demuestra que la procalcitonina tiene mayor exactitud en dicha predicción.
3. Los valores elevados de PCT y PCR los días postoperatorios 3º, 4º y 5º son indicadores de probable fuga anastomótica y obligarían a una atenta evaluación del paciente antes del alta. La normalidad de la concentración plasmática en estos días postoperatorios descartan el desarrollo de fuga anastomótica mayor y facilitarían el alta hospitalaria precoz con mayor seguridad.



INDICE DE TABLAS Y FIGURAS



VII. INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

1. TABLAS

Tabla 1. Características demográficas preoperatorias y quirúrgicas de los pacientes.
(Página 66).

Tabla 2. Morbilidad y mortalidad en los 60-días postoperatorios .(Página 67).

Tabla 3. Valores medios de Procalcitonina (PCT) y proteína C-reactiva (PCR) durante los primeros cinco días postoperatorios, según la evolución postoperatoria.(Página 68).

Tabla 4. Valor medio (DE) de las diferentes variables en los días postoperatorios 1-5 en pacientes con o sin fuga anastomótica. (Página 69).

Tabla 5. . Valor medio (DE) de las diferentes variables en los días postoperatorios 1-5 en pacientes con o sin fuga anastomótica mayor.(Página 70).

Tabla 6. Mejor punto de corte para la predicción de fuga anastomótica mayor para la procalcitonina, la proteína C-reactiva y los neutrófilos los días postoperatorios 3-4-5 y su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo. (Página 71).

Tabla 7. Detalles anastomóticos, valores analíticos de la PCT y PCR y evolución clínica de los 11 pacientes con FA mayor. (Página 72).

2. FIGURAS

Figura 1. Clasificación de Swets: fiabilidad del test según el Area Bajo la Curva.
(Página 60).

Figura 2a. Valor medio de la procalcitonina expresada en ng/mL según la evolución postoperatoria. (Página 73).

Figura 2b. Valor medio de la proteína C-reactiva expresada en mg/L según la evolución postoperatoria. (Página 74).

Figura 3a: Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic Curve*) del valor de la Procalcitonina el día 5° postoperatorio como test diagnóstico de fuga anastomótica mayor. (Página 75).

Figura 3b: Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic Curve*) del valor de la Proteína C-reactiva el día 5° postoperatorio como test diagnóstico de fuga anastomótica mayor. (Página 76).

BIBLIOGRAFÍA



VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Khan AA, Wheeler JM, Cunningham C, George B, Kettlewell M, Mortensen NJ. The management and outcome of anastomotic leaks in colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2007; 10:587-592.
2. Branagan G, Finnis D. Prognosis after anastomotic leakage in colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1021-1026.
3. Alberts JC, Parvaiz A; Moran BJ. Predicting risk and diminishing the consequences of anastomotic dehiscence following rectal resection. *Colorectal Dis* 2003; 5: 478-482.
4. Nesbakken A, Nygaard K, Lunde OC. Outcome and late functional results after anastomotic leakage following mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2001; 88: 400-404.
5. Frye J, Bokey EL, Chapuis P.H, Sinclair G, Dent OF. Anastomotic leakage after resection of colorectal cancer generates prodigious use of hospital resources. *Colorectal Dis* 2009; 11: 917–920.
6. Mirnezami A, Mirnezami R, Chandrakumaran K, Sasapu K, Sagar P, Finan P. Increased local recurrence and reduced survival from colorectal cancer following anastomotic leak: systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2011; 253: 890-899.

-
7. Platell C, Barwood N, Dorfmann G, Makin G. The incidence of anastomotic leaks in patients undergoing colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2006; 9: 71-79.
 8. Phitayakorn R, Delaney C.P, Reynolds H.L, Champagne B.J, Heriot A.G, Neary P, Senagore A.J. Standardized algorithms for management of anastomotic leaks and related abdominal and pelvic abscesses after colorectal surgery. *World J Surg* 2008; 32: 1147-1156.
 9. Alves A, Panis Y, 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; 26: 499-502.
 10. Peeters KC, Tollenaar RA, Marijnen CA, Klein Kranenbarg E, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, van de Velde JH, for the Dutch Colorectal Cancer Group. Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer. *Br J Surg* 2005; 211-216.
 11. Bertelsen CA, Andreassen AH, Jorgensen T, Harling H, on behalf of the Danish Colorectal Cancer Group. Anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer: risk factors. *Colorectal Disease* 2010; 10: 37-1043.
 12. Rullier E, Laurent C, Garrelon JL, Michel P, Saric J, Parneix M. Risk factors for anastomotic leakage after resection of rectal cancer. *Br J Surg* 1998; 85: 355-358.

-
13. Vignali A, Fazio VW, Lavery IC, Milsom JW, Church JM, Hull TL, Strong SA, Oakley JR. Factors associated with the occurrence of leaks in stapled rectal anastomoses: a review of 1,014 patients. *J Am Coll Surg* 1997; 185: 105-113.
14. Tan WS, Tang CL, Shi L, Eu W. Meta-analysis of defunctioning stomas in low anterior resection for rectal cancer. *Br J Surg* 2009; 96: 462-472.
15. Peel AL, Taylor EW. Proposed definitions for the audit of postoperative infection: a discussion paper. Surgical Infection Study Group. *Ann R Coll Surg Engl* 1991; 73: 385–388.
16. Bruce J, Krukowski ZH, Al-Khairiy G, Russell EM, Park KG. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. *Br J Surg* 2001; 88: 1157-1168.
17. Hyman N, Manchester TL, Osler T, Burns B, Cataldo PA. Anastomotic leaks after intestinal anastomosis: it's later than you think. *Ann Surg* 2007; 245: 254-258.
18. Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, Heald RJ, Moran B, Ulrich A, Holm T, Wong WD, Tiet E, Moriya Y, Laurberg S, den Dulk M, van de Velde C, Büchler MW. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery* 2010; 147: 339-351.

-
19. Golub R, Golub RW, Cantu R Jr, Stein HD. A multivariate analysis of factors contributing to leakage of intestinal anastomoses. *J Am Coll Surg* 1997; 184: 364–372.
 20. Kingham TP, Pachter HL. Colonic anastomotic leak: risk factors, diagnosis, and treatment. *J Am Coll Surg* 2009; 208: 269-278.
 21. Biondo S, Parés D, Kreisler E, Martí-Ragué J, Fracalvieri D, Garcia Ruiz A, Jaurrieta E. Anastomotic dehiscence after resection and primary anastomosis in left-sided colonic emergencies. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 2272-2280.
 22. Choi HK, Law WL, Ho JW. Leakage after resection and intraperitoneal anastomosis for colorectal malignancy: analysis of risk factors. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 1719–1725.
 23. Law WI, Chu KW, Ho JW, Chan CW. Risk factors for anastomotic leakage after low anterior resection with total mesorectal excision. *Am J Surg* 2000; 179: 92–96.
 24. Lipska MA, Bissett IP, Parry BR, Merrie AE. Anastomotic leakage after lower gastrointestinal anastomosis: men are at a higher risk. *ANZ J Surg* 2006; 76: 579–585.
 25. Sorensen LT, Jorgensen T, Kirkeby LT, Skovdal J, Vennits B, Wille-Jørgensen P. Smoking and alcohol abuse are major risk factors for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Br J Surg* 1999; 86: 927–931.

-
26. Eriksen MT, Wibe A, Norstein J, Haffner J, Wiig JN; Norwegian Rectal Cancer Group. Anastomotic leakage following routine mesorectal excision for rectal cancer in a national cohort of patients. *Colorectal Dis* 2005; 7: 51-57.
27. Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, Nagawa H. Risk factors for anastomotic leakage after surgery for colorectal cancer: results of prospective surveillance. *J Am Coll Surg* 2006; 202: 439-444.
28. Mäkelä JT, Kiviniemi H, Laitinen S. Risk factors for anastomotic leakage after left-sided colorectal resection with rectal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 653-660.
29. Chambers WM, Mortensen NJ. Postoperative leakage and abscess formation after colorectal surgery. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004; 18: 865-880.
30. Nisar PJ, Lavery IC, Kiran RP. Influence of neoadjuvant radiotherapy on anastomotic leak after restorative resection for rectal cancer. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 1750-1757.
31. Heinzerling JH, Huerta S. Bowel perforation from bevacizumab for the treatment of metastatic colon cancer: incidence, etiology and management. *Curr Surg* 2006; 63: 334-337.
32. Saif MW, Elfiky A, Salem RR. Gastrointestinal perforation due to bevacizumab in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1860-1869.

-
33. Genentech. Avastin prescribing information. June 2006.
34. Boyle NH, Manifold D, Jordan MH, Mason RC. Intraoperative assessment of colonic perfusion using scanning laser Doppler flowmetry during colonic resection. *J Am Coll Surg* 2000; 191: 504–510.
35. Pakkaste TE, Ovaska JT, Pekkala ES, Luukkonen PE, Järvinen HJ. A randomised study of colostomies in low colorectal anastomoses. *Eur J Surg* 1997; 163:929–933.
36. Gastinger I, Marusch F, Steinert R, Wolff S, Koeckerling F, Lippert H; Working Group 'Colon/Rectum Carcinoma'. Protective defunctioning stoma in low anterior resection for rectal carcinoma. *Br J Surg* 2005; 92: 1137–1142.
37. Merad F, Yahchouchi E, Hay JM, Fingerhut A, Laborde Y, Langlois-Zantain O, for the French Associations for Surgical Research. Prophylactic abdominal drainage after elective colonic resection and supra promontory anastomosis. A multicenter study controlled by randomization. *Arch Surg* 1998 ; 133: 309-331.
38. Ram E, Sherman Y, Weil R, Vishne T, Kravarusic D, Dreznik Z. Is mechanical bowel preparation mandatory for elective colon surgery? A prospective randomized study. *Arch Surg* 2005; 140: 285–288.

-
39. Docherty JG, McGregor JR, Akyol AM, Murray GD, Galloway DJ. Comparison of manually constructed and stapled anastomoses in colorectal surgery. West of Scotland and Highland Anastomosis Study Group. *Ann Surg* 1995; 221: 176–184.
40. Patankar SK, Larach SW, Ferrara A, Williamson PR, Gallagher JT, De Jesus S, Narayanan S. Prospective comparison of laparoscopic vs open resections for colorectal adenocarcinoma over a ten year period. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 601-611.
41. Fielding LP, Stewart-Brown S, Blesovsky L, Kearney. Anastomotic integrity after operation for large-bowel cancer: a multicentre study. *BMJ* 1980 ; 291: 411-413.
42. McArdle CS, Hole D. Impact of variability among surgeons on postoperative morbidity and mortality and ultimate survival. *BMJ* 1991; 302: 1501-1505.
43. Biondo S, Kreisler E, Millán M, Fraccalvieri D, Golda T, Frago R, Miguel B. Impact of surgical specialization on emergency. colorectal surgery outcomes. *Arch Surg* 2010; 145: 79-86.
44. Chung RF. Blood flow in colonic anastomosis. Effect of stapling and suturing. *Ann Surg* 1987; 206: 335-339.
45. Thornton FJ, Barbul A. Healing in the gastrointestinal tract. *Surg Clin North Am* 1997; 7: 549-573.

-
46. Hunt TK, Zederfelt B, Goldstick TK. Oxygen and healing. *Am J Surg* 1969; 118: 521-527.
47. Jackson DS, Flickinger DB, Dunphy JE. Biochemical studies of connective tissue repair. *Ann NY Acad Sci* 1960; 86:943-947.
48. Wise L, McAlister W, Stein T. Studies on the healing of anastomoses of small and large intestines. *Surg Gynecol Obstet* 1975; 141: 190-195.
49. Hendriks T, Mastboom WJB. Healing of experimental intestinal anastomoses. Parameters for repair. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 891-901.
50. Jiborn H, Ahonen J, Sederfelt B. Healing of experimental colonic anastomoses. The effect of suture technique on collagen concentration of the colonic wall. *Am J Surg* 1978; 135: 330-340.
51. Clark MA, Plank LD, Hill GL. Wound healing associated with severe surgical illness. *World J Surg* 2000; 24: 648-654.
52. Foster ME, Laycock JRD, Silver IA, Leaper DJ. Hypovolemia and healing in colonic anastomoses. *Br J Surg* 1985; 72: 831-334.
53. Ruukonen E, Takala J, Kari A, Saxen H, Mertsola J, Hansen EJ. Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Crit Care Med* 1993; 21: 1296-1303.

-
54. Gilmour DG, Aitkenhead AR, Hothersall AP, Ledingham IM. The effect of hypovolemia on colonic blood flow in the dog. *Br J Surg* 1980; 67: 82-84.
55. Grum CM. Tissue oxygenation in low flow states and during hypoxemia. *Crit Care Med* 1993; 21: S44-S49.
56. Kiel JW, Riedel GL, Shepherd AP. Autoregulation of canine gastric mucosal blood flow. *Gastroenterology* 1987; 93: 12-20.
57. Uribe N, García-Granero E, Belda J, Calvete J, Alós R, Martí F, Gallen T, Lledó S. Evaluation of residual vascularization in oesophageal substitution gastroplasty by surface oximetry-capnography and photoplethysmography. An experimental study. *Eur J Surg* 1995; 161: 569-573.
58. Shandall A, Lowndes R, Young HL. Colonic anastomotic healing and oxygen tension. *Br J Surg* 1985; 72: 606-609.
59. Locke R, Hauser CJ, Shoemaker WC. The use of surface oximetry to assess bowel viability. *Arch Surg* 1984; 119: 1252-1256.
60. DeNobile J, Guzzette P, Patterson K. Pulse oximetry as a means of assessing bowel viability. *J Surg Res* 1990; 48: 21-28.
61. Van Esbroeck G, Gys T, Hubens A. Evaluation of tissue oximetry in perioperative monitoring of colorectal surgery. *Br J Surg* 1992; 79: 584-587.

-
62. Alós R, García-Granero E, Roig JV, Uribe N, Sala C, Lledó S. Intraoperative photoplethysmographic diagnosis of ischemic colitis. *Am Surg* 1997; 9: 765-768.
63. Calvete J, García-Granero E, Alós R, Campos JC, Serra J, Uribe N, Carbonell C. Etude photoplethysmographique de la circulation pariételle du tube digestif en conditions basales et de distensión. *Lyon Chir* 1988; 84: 247-251.
64. García-Granero E, Calvete J, Serra J, Alós R, Campos JC, Carbonell C. La fotopletismografía como método de estudio de la circulación parietal, arterial y venosa del tubo digestivo. *Cir Esp* 1987; 41: 63-70.
65. Pearce WH, Jones DN, Warren GH, Bartle EJ, Whitehill TA, Rutherford RB. The use of infrared photoplethysmography in identifying early intestinal ischemia. *Arch Surg* 1987; 122: 308-310.
66. Cooperman M, Martin EW, Evans WE, Carey LC. Assessment of anastomotic blood flow supply by Doppler ultrasound in operations upon the colon. *Surg Gynecol Obstet* 1979; 149: 15-16.
67. Cooperman M, Martin EW, Carey LC. Determination of intestinal viability by Doppler ultrasound in venous infarction. *Ann Surg* 1980; 191: 57-58.
68. Wright CB, Hobson RW. Prediction of intestinal viability using Doppler ultrasound technics. *Am J Surg* 1975; 129: 642-645.

69. Mann A, Fazio VW, Lucas FV. A comparative study of the use of fluorescein and Doppler device in the determination of intestinal viability. *Surg Gynecol Obstet* 1982; 154: 53-55.

70. Roterig RH Jr, Dixon JA, Holloway GA Jr, McCloskey DW. A comparison of He Ne laser and ultrasound Doppler systems in the determination of viability of ischemic canine intestine. *Ann Surg* 1982; 196: 705-708.

71. Ahn H, Lindhagen J, lundgren O. Measurement of colonic blood flow with laser Doppler flowmetry. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 871-880.

72. DiResta GR, Corbally MT, Sigurdson ER, Haumschild D, Ridge R, Brennan MF. Infrared laser Doppler flowmeter in the determination of small bowel perfusion after ischemic injury: comparison with the clearance of locally generated hydrogen and fluorescein angiography. *J Pediatr Surg* 1994; 29: 1352-1355.

73. Krohg Sorensen K, Lunde OC. Perfusion of the human distal colon and rectum evaluated with endoscopic laser doppler flowmetry. Methodologic aspect. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 104-108.

74. Hallböök O, Johansson K, Sjö Dahl R. Laser Doppler blood flow measurement in rectal resection for carcinoma- comparison between straight and colonic J pouch reconstruction. *Br J Surg* 1996; 83: 389-392.

-
75. Vignali A, Gianotti L, Braga M, Radaelli G, Malvezzi L, Di Carlo V. Altered microperfusion at the rectal stump is predictive for rectal anastomotic leak. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 76-82.
76. Ackland G, Grocott MPW, Mythen MG. Understanding gastrointestinal perfusion in critical care: so near, and yet so far. *Crit Care* 2000; 4: 269-281.
77. Kolkman JJ, Otte JA, Groeneveld BJ. Gastrointestinal luminal PCO₂ tonometry: an update on physiology, methodology and clinical applications. *Br J Anaesth* 2000; 84: 74-86.
78. Fiddian-Green RG. Tonometry: theory and applications. *Intensive Care World* 1992; 9-20.
79. De Tomás J, Turégano F, Bardina A, Perea J. Utilidad de la tonometría por aire en el diagnóstico de la isquemia intestinal experimental. *Cir Esp* 2001; 70: 129-132.
80. Myers MB, Cherry G, Gesser J. Relationship between surface pH and pCO₂ and the vascularity and viability of intestine. *Surg Gynecol Obstet* 1972; 134: 787-789.
81. Gomersall CD, Joynt GM, Freebairn RC, Hung V, Buckley TA, Oh TE. Resuscitation of critically ill patients based on the results of gastric tonometry: A prospective, randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 2000; 28: 607-614

-
82. Gys T, Hubens A, Neels H, Lauwers LF, Peeters R. Prognostic value of gastric intramucosal pH in surgical intensive care patients. *Crit Care Med* 1988; 16: 1222-1224
83. Bjorck M, Hedberg B. Early detection of major complications after abdominal aortic surgery: predictive value of sigmoid colon and gastric intramucosal pH monitoring. *Br J Surg* 1994; 81: 25-30.
84. Vahl AC, Ozkayak-Yilmaz EN, Nauta SH, Scheffer GJ, Felt-Bersma RJ, Brom HL, Rauwerda JA. Endoluminal pulse oximetry combined with tonometry to monitor the perfusion of the sigmoid during and after resection of abdominal aortic aneurysm. *Cardiovasc Surg* 1997; 5: 65-70.
85. Soong CV, Halliday MI, Hood JM, Rowlands BJ, Barros D'Sa AAB. Effect of low-dose dopamine on sigmoid colonic intramucosal pH in patients undergoing elective abdominal aortic aneurysm repair. *Br J Surg* 1995; 82: 912-915.
86. Klok T, Moll FL, Leusink JA, Theunissen DJ, Gerrits CM, Keijer C. The relationship between sigmoidal intramucosal pH and intestinal arterial occlusion during aortic reconstructive surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 11: 304-7.
87. Sugrue M, Jones F, Lee A, Buist MD, Deane S, Bauman A, Hillman K. Intraabdominal pressure and gastric intramucosal pH: is there an association? *World J Surg* 1996; 20: 988-991.

-
88. Egun A, Carroll P, Eddleston J, MacLennan I. Gastric mucosal pH predicts outcome in elective colonic surgery. *Br J Surg* 2000; 87:641-42.
89. Kienle P, Weitz J, Reinshagen S, Magener A, Autschbach F, Benner A, Stern J, Herfarth C. Association of decreased perfusion of the ileoanal pouch mucosa with early postoperative pouchitis and local septic complications. *Arch Surg* 2001; 136:1124-1130.
90. Bergqvist D, Björck M. Bowel ischemia after aortoiliac surgery. *Br J Surg* 1997; 84: 593-594.
91. Sala C, García-Granero E, Molina MJ, García JV, Lledo S. Effect of epidural anesthesia on colorectal anastomosis: a tonometric assessment. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 958-61.
92. Millan M, García-Granero E, Flor B, García-Botello S, Lledo S. Early prediction of anastomotic leak in colorectal cancer surgery by intramucosal pH. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 595-601.
93. García-Botello SA, García-Granero E, Lillo R, López-Mozos F, Millán M, Lledó S. Randomized clinical trial to evaluate the effects of perioperative supplemental oxygen administration on the colorectal anastomosis. *Br J Surg* 2006; 93: 698-706.
94. Wechsler RL. Methodological problems in measuring gastrointestinal blood flow. *Dig Dis Sci* 1984; 29: 1060-1061.

-
95. Granger DN, Kviety's PR. Recent advances in measurement of gastrointestinal blood flow. *Gastroenterology* 1985; 88: 1073-1076.
96. Jacobson ED. Criteria for an ideal method of measuring blood flow to a splanchnic organ. En: Grnger DN; Bulkley GB. *Measurement of blood flow. Application to the splnchnic circulation*. Baltimore, 1981, Ed. Williams & Wilkins, pp. 5-7
97. Urbanavičius L, Pattyn P, de Putte DV, Venskutonis D. How to assess intestinal viability during surgery: A review of techniques. *World J Gastrointest Surg* 2011; 27: 59-69.
98. Karanjia ND, Corder AP, Bearn P, Heald RJ. Leakage from stapled low anastomosis after total mesorectal excision for carcinoma of the rectum. *Br J Surg* 1994; 81: 1224–1226.
99. Sutton C. D, Marshall L. J, Williams N., Berry D. P, Thomas W. M. and M. J. Kelly. Colo-rectal anastomotic leakage often masquerades as a cardiac complication. *Colorectal Dis* 2004; 6: 21–22.
100. Doeksen A, Tanis PJ, Vrouenraets BC, Lanschot van JJB, Tets van WF. Factors determining delay in relaparotomy for anastomotic leakage after colorectal resection. *World J Gastroenterol* 2007;13:3721-3725.

-
101. Nicksa GA, Dring RV, Johnson KH, Sardella WV, Vignati PV, Cohen JL. Anastomotic leaks: what is the best diagnostic imaging study? *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 197-203.
102. Alves A, Panis Y, Pocard M, Regimbeau JM, Valleur P. Management of anastomotic leakage after nondiverting large bowel resection. *J Am Coll Surg* 1999; 189: 554–559.
103. Cherukuri R, Levine MS, Maki DD, Rubesin SE, Laufer I, Rosato EF. Hartmann's pouch: radiographic evaluation of postoperative findings. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171: 1577–1582.
104. Hoffmann J, Jensen RH, Hosein Shoukhouh-Amiri M, Damm P. Clinical value of water-soluble contrast enema in assessing the integrity of left colonic anastomoses. *J R Coll Surg Edinb* 1988; 33: 23–24.
105. Akyol AM, McGregor JR, Galloway DJ, George WD. Early postoperative contrast radiology in the assessment of colorectal anastomotic integrity. *Int J Colorectal Dis* 1992; 7: 141–143.
106. Alfisher MM, Scholz FJ, Roberts PL, Counihan T. Radiology of ileal pouch-anal anastomosis: normal findings, examination pitfalls, and complications. *Radiographics* 1997; 17: 81–98.

107. DuBrow RA, David CL, Curley SA. Anastomotic leaks after low anterior resection for rectal carcinoma: evaluation with CT and barium enema. *Am J Roentgenol* 1995; 165: 567–571.

108. McLean TR, Thornby J, Svensson LG. Predicting the results and outcome of patients who undergo abdominal CT scanning while in the surgical intensive care unit. *Am Surg* 1993; 59: 610–614.

109. Low DE. Diagnosis and management of anastomotic leaks after esophagectomy. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 1319-1322.

110. Shamiyeh A, Szabo K, Ulf Wayand W, Zehetner J. Intraoperative endoscopy for the assessment of circular-stapled anastomosis in laparoscopic colon surgery. *Laparosc Endosc Percutan Tech* 2012; 22: 65-67.

111. Li VK, Wexner SD, Pulido N, Wang H, Jin HY, Weiss EG, Noguerras JJ, Sands DR. Use of routine intraoperative endoscopy in elective laparoscopic colorectal surgery: can it further avoid anastomotic failure? *Surg Endosc* 2009 ; 23: 2459-2465.

112. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 89–95.

113. Galley HF, Webster NR: The immuno-inflammatory cascade. *Br J Anaesth* 1996; 77: 11-16.

-
114. Moscovitz H, Shofer F, Mignott H, Behrman A, Kilpatrick L: Plasma cytokine determinations in emergency department patients as a predictor of bacteremia and infectious disease severity. *Crit Care Med* 1994; 22: 1102-1107.
115. Chan Y, Tseng C, Tsay P, Chan S, Chiu T. Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study. *Critical Care* 2004; 8: R12-R20.
116. Komen N, De Bruin RWF, Kleinrensink GJ, Jeekel J, Lange JF. Anastomotic leakage, the search for a reliable biomarker. A review of the literature. *Colorectal Dis* 2008; 10: 109–117.
117. Connor D, Massarat PZ, Senagore A J, Remzi F H, Hammel J, Fazio V W. Prospective, randomized, controlled trial between a pathway of controlled rehabilitation with early ambulation and diet and traditional postoperative care after laparotomy and intestinal resection. *Dis Colon Rectum*. 2003; 46: 851-859.
118. Kelhet H, Wilmore DW. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Ann Surg* 2008; 248:189-198.
119. Baigrie RJ, Lamont PM, Kwiatkowski D, Dallman MJ, Morris PJ. Systemic cytokine response after major surgery. *Br J Surg* 1992; 9:757–760.

-
120. Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJ, Van Damme J, Shenkin A. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci (Colch)* 1990; 79: 161–165.
121. Leung KL, Lai PBS, Ho RLK, Meng WCS, Yiu RYC, Lee JFY, Lau WY. Systemic cytokine response after laparoscopic-assisted resection of rectosigmoid carcinoma. A prospective randomized trial. *Ann Surg* 2000; 231: 506–511.
122. Wiik H, Karttunen R, Haukipuro K, Syrjala H. Maximal local and minimal systemic cytokine response to colorectal surgery: the influence of perioperative filgrastim. *Cytokine* 2001; 14:188–192.
123. Baker EA, Gaddal SE, Aitken DG, Leaper DJ. Growth factor profiles in intraperitoneal drainage fluid following colorectal surgery: relationship to wound healing and surgery. *Wound Repair Regen* 2003; 11: 261–267.
124. Tsukada K, Katoh H, Shiojima M, Suzuki T, Takenoshita S, Nagamachi Y. Concentrations of cytokines in peritoneal fluid after abdominal surgery. *Eur J Surg* 1993; 159: 475–479.
125. Tsukada K, Takenoshita S, Nagamachi Y. Peritoneal interleukin- 6, interleukin-8 and granulocyte elastase activity after elective abdominal surgery. *APMIS* 1994; 102: 837–840.

-
126. Van Berge Henegouwen MI, van der Poll T, van Deventer SJ, Gouma DJ. Peritoneal cytokine release after elective gastrointestinal surgery and postoperative complications. *Am J Surg* 1998; 175: 311–316.
127. Herwig R, Glodny B, Kuhle C et al. Early identification of peritonitis by peritoneal cytokine measurement. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 514–521.
128. Bertram P, Junge K, Schachtrupp A, Gotze C, Kunz D, Schumpelick V. Peritoneal release of TNF-alpha and IL-6 after elective colorectal surgery and anastomotic leakage. *J Invest Surg* 2003; 16: 65–69.
129. Chromik AM, Endter F, Uhl W, Thiede A, Reith HB, Mittelkotter U. Pre-emptive antibiotic treatment vs ‘standard’ treatment in patients with elevated serum procalcitonin levels after elective colorectal surgery: a prospective randomised pilot study. *Langenbecks Arch Surg* 2006; 391: 187–194.
130. de Hingh IH, Siemonsma MA, de Man BM, Lomme RM, Hendriks T. The matrix metalloproteinase inhibitor BB-94 improves the strength of intestinal anastomoses in the rat. *Int J Colorectal Dis.* 2002; 17: 348-354.
131. Kiyama T, Onda M, Tokunaga A, Efron DT, Barbul A. Effect of matrix metalloproteinase inhibition on colonic anastomotic healing in rats. *J Gastrointest Surg.* 2001; 5: 303-311.

-
132. Deeba S, Corcoles EP, Hanna GB, Pareskevas P, Aziz O, Boutelle MG, Darzi A. Use of rapid sampling microdialysis for intraoperative monitoring of bowel ischemia. *Dis Colon Rectum* 2008; 51: 1408-1413.
133. Birke-Sorensen H, Andersen NT. Metabolic markers obtained by microdialysis can detect secondary intestinal ischemia: an experimental study of ischemia in porcine intestinal segments. *World J Surg* 2010; 34: 923-932.
134. Simmen HP, Battaglia H, Giovanoli P, Blaser J. Analysis of pH, pO₂ and pCO₂ in drainage fluid allows for rapid detection of infectious complications during the follow-up period after abdominal surgery. *Infection* 1994; 22: 386-389.
135. Junger W, Junger WG, Miller K, Bahrami S, Redl H, Schlag G, Moritz E. Early detection of anastomotic leaks after colorectal surgery by measuring endotoxin in the drainage fluid. *Hepatogastroenterology*. 1996; 43: 1523-1529.
136. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. *Structure*. 1999; 15: 169-177.
137. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111:1805-1812.
138. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol* 2001;38:189-197.

139. Fransen EJ, Maessen JG, Elenbaas TWO, van Aarnhem EE, van Dieijen-Visser MP. Increased preoperative C-reactive protein plasma levels as a risk factor for postoperative infections after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 134-138.

140. Makela JT, Eila H, Kiviniemi H, Laurila J, Laitinen S. Computed tomography severity index and C-reactive protein values predicting mortality in emergency and intensive care units for patients with severe acute pancreatitis. *Am J Surg* 2007; 194:30-34.

141. de Beaux AC, Goldie AS, Ross JA, Carter DC, Fearon KCH. Serum concentrations of inflammatory mediators related to organ failure in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 1996; 83:349-353.

142. Karamarkovic A, Radekovic D, Milic N et al. Protein C as an early marker of severe septic complications in diffuse secondary peritonitis. *World J Surg* 2005; 29:759–765.

143. Best LG, Zhang Y, Lee ET, Yeh JL. C-reactive protein as a predictor of cardiovascular risk in a population with a high prevalence of diabetes: the Strong Heart Study. *Circulation* 2005; 112:1289–1295.

144. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, Lowe GD, Pepys MB, Gudnason V. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1387–1397.

-
145. Wong VK, Malik HZ, Hamady ZZ, Al-Mukhtar A, Gomez D, Prasad K, Toogood GJ, Lodhe JP. C-reactive protein as a predictor of prognosis following curative resection for colorectal liver metastases. *Br J Cancer* 2007; 96: 222–225.
146. Welsch T, Frommhold K, Hinz U, Weigand MA, Kleeff J, Friess H, Buchler MW, Schmid J. Persisting elevation of C-reactive protein after pancreatic resections can indicate developing inflammatory complications. *Surgery* 2008; 143: 20–28.
147. Deitmar S, Anthoni C, Palmes D, Haier J, Senninger N, Brüwer M. Are leukocytes and CRP early indicators for anastomotic leakage after esophageal resection? *Zentralbl Chir* 2009; 134:83–89.
148. Nunes BK, Lacerda RA, Jardim JM. Systematic review and meta-analysis of the predictive value of C-reactive protein in postoperative infections. *Rev Esc Enferm USP* 2011; 45: 1488-1494.
149. Welsch T, Muller SA, Ulrich A, Kischlat A, Hinz U, Kienle P, Büchler MW, Schmidt J. C-reactive protein as early predictor for infectious postoperative complications in rectal surgery. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 1499-1507.
150. Ortega-Deballon P, Radais F, Facy O, d'Athis P, Masson D, Charles P E, 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: 808–814.

151. Mackay GJ, Molloy RG, O'Dwyer PJ. C-reactive protein as a predictor of postoperative infective complications following elective colorectal resection. *Colorectal Dis* 2011; 13: 583-587.

152. Matthiessen P, Henriksson M, Hallböök O, Grunditz E, Norén B, Arbman G. Increase of serum C-reactive protein is an early indicator of subsequent symptomatic anastomotic leakage after anterior resection. *Colorectal Dis* 2008; 10: 75-80.

153. Woeste G, Müller C, Bechstein WO, Wullstein C. Increased serum levels of C-reactive protein precedes anastomotic leakage in colorectal surgery. *World J Surg* 2010; 34: 140-146.

154. Almeida AB, Faria G, Moreira H, Pinto-de-Sousa J, Correia-da-Silva P, Maia JC. Elevated serum C-reactive protein as a predictive factor for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Int J Surg* 2012; 10: 87-91.

155. Meisner M: Procalcitonin. A new, innovative infection parameter 3rd edition. Thieme: New York; 2000.

156. Guide for the Clinical Use of PCT In Diagnosis and Monitoring of Sepsis. Third edition: December 2004.

157. Oberhoffer M, Stonans I, Ruoswurn S, Stanane E, Vogilsong H, Juncker V, Jager L, Reinhart K. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells

and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med* 1999; 134: 49-55.

158. Buttenschoen K, Buttenschoen DC, Berger D, Vasilescu C, Schafheutle S, Goeltenbolt B, Swidelmann M, Beger HG. Endotoxemia and acute-phase proteins in major abdominal surgery. *Am J Surg* 2001; 181: 36-43.

159. Meisner M, Lohs T, Huettemann E, Schmidt J, Hueller M, Reinhart K. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18: 79-87.

160. Meisner M, Tschalkowsky K, Palmaers T, Schmidt J. Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS. *Crit Care* 1999; 3:45–50.

161. 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: 515-518.

162. Rau BM, Kemppainen EA, Gumbs AA, Büchler MW, Wegscheider K, Bassi C, Puolakkainen PA, Beger HG. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT). *Ann Surg* 2007; 245: 745–754.

-
163. Rau BM, Frigerio I, Buchler M, Wegscheider WK, Bassi C, Puolakkainen PA., Beger HG, Schilling MK. Evaluation of procalcitonin for predicting septic multiorgan failure and overall prognosis in secondary peritonitis. *Arch Surg* 2007; 142: 134-142.
164. Falcoz PE, Laluc F, Toubin MM, Puyraveau M, Clement F, Mercier M, Chocron S, Etievent JP. Usefulness of procalcitonin in the early detection of infection after thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 1074-1078.
165. Ito S, Sato N, Kojima M, Yaegashi Y, Suzuki Y, Suzuki K, Endo S. Serum procalcitonin levels are elevated in esophageal cancer patients with postoperative infectious complications. *Eur Surg Res* 2005; 37: 22-28.
166. Bogar L, Molnar Z, Tarlosy P, Kenyeres P, Marton S. Serum procalcitonin level and leukocyte anti sedimentation rate as early predictors of respiratory dysfunction after oesophageal tumour resection. *Crit Care* 2006; 10: R110
167. Jebali MA, Hausfater P, Abbes Z, Aouni Z, Riou B, Ferjani M. Assesment of the accuracy of procalcitonin to diagnose postoperative infection after cardiac surgery. *Anesthesiol* 2007; 107: 232-238.
168. Mokart D , Merlin M, Sannini A, Brun JP, J. R. Delpero JR, Houvenaeghel G,V. Moutardier V, Blache JL. Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery. *Br J Anaest* 2005; 94: 767–773.

-
169. Garcia-Botello S, Canovas de Lucas R, Tornero C, Escamilla B, Espí-Macias A, Esclapez-Valero P, Flor-Lorente B, Garcia-Granero E. Implementation of a perioperative multimodal rehabilitation protocol in elective colorectal surgery. A prospective randomised controlled study. *Cir Esp* 2011; 89: 159-166.
170. Criterios sepsis: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2008.
171. Dindo L, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications. A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240: 205-213.
172. Beck JR, Shultz EK: The use of receiver operating characteristic (ROC) curves in test performance evaluation. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110: 13-20.
173. Swets J.A. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 1998; 240, 1285-1293.
174. Youden WJ: Index rating for diagnostic tests. *Cancer* 1950; 3: 32-35.
175. Sarbinowski R, Arvidsson S, Tylman M, Öresland T, Bengtsson A. Plasma concentration of procalcitonin and systemic inflammatory response syndrome after colorectal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 191-196.

176. Warschkow R, Beutner R, Steffen T, Muller S, Schmied B, Guller U, Tarantino I. Safe and early discharge after colorectal surgery due to C-reactive protein. A diagnostic meta-analysis of 1832 patients. *Annals of Surgery* 2012; 256: 245-250.

177. Matthiessen P, Lindgren R, Hallböök O, Rutegård J, Sjødahl R; Rectal Cancer Trial on Defunctioning Stoma Study Group. Symptomatic anastomotic leakage diagnosed after hospital discharge following low anterior resection for rectal cancer. *Colorectal Dis* 2010; 12: e82-87.

178. Basse L, Jakobsen DH, Billesbolle P, Werner M, Kehlet H. A clinical pathway to accelerate recovery after colonic resection. *Ann Surg* 2000; 232: 51-57.

