

Identificació Precoç de la Infecció Greu del Lloc Quirúrgic en Cirurgia Colo-Rectal Electiva Mitjançant els Marcadors Biològics Proteïna C-Reactiva i Lactat Venós.

Montserrat Juvany Gómez

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

IDENTIFICACIÓ PRECOÇ DE LA INFECCIÓ GREU DEL LLOC QUIRÚRGIC EN CIRURGIA COLO-RECTAL ELECTIVA MITJANÇANT ELS MARCADORS BIOLÒGICS PROTEÏNA C-REACTIVA I LACTAT VENÓS

Tesi Doctoral Universitat Internacional de Catalunya

Doctorand: Montserrat Juvany Gómez

Directors: Xavier Guirao Garriga, Josep Maria Badia Pérez

9 de novembre del 2015

Agraïments

Als Directors d'aquesta Tesi: Dr. Xavier Guirao i Dr. Josep Maria Badia.

Al Dr. Xavier Guirao, per haver confiat en mi i haver despertat les ganes de fer recerca. Pel seu inconformisme, les ganes de saber el perquè de les coses, la seva motivació i per la seva generositat en l'etapa de Tutor de Residents en cedir-nos molta part del seu temps perquè omplíssim les motxilles. Ha estat tot un plaer haver compartit les dues etapes, tant de resident com d'adjunta, i haver pogut absorbir tots els coneixements i esquemes de treball durant aquest temps.

Al Dr. Josep Maria Badia, per ser un fort impulsor d'aquest treball i per haver-me donat l'oportunitat de portar-lo a terme. Per ser un dels motors de la recerca a l'Hospital i per no importar-li invertir temps i recursos. Per la seva ferma visió del cirurgià que fa recerca, que es qüestiona les coses i que no només es dedica a operar bé.

A tots els membres de la Unitat de Colo-Proctologia de l'Hospital per la seva col·laboració en el seguiment postoperatori dels pacients i per facilitar-me la realització de l'estudi. Al Dr. Ruben Hernando per aquelles idees que m'ha donat entre guàrdia i guàrdia. Al Dr. Dídac Ribé per confiar en la PCR tant o més que jo. Al Dr. Antoni Ibáñez pels seus bons consells, la seva paciència i tot el que m'ha ensenyat durant l'etapa de resident. Al Dr. Álvaro Gaspar i Dr. Josep Montero per fer-me molt fàcil la posada en marxa de l'estudi.

Al Servei d'Anestesiologia i Reanimació i molt especialment a les Dres. Gracia Cárdenas, Laura Martínez i Lluïsa Martínez del grup de la cirurgia colo-rectal.

Als membres del Servei de Laboratori i en concret a la Dra. Carme Villà per l'anàlisi de les mostres i les seves apreciacions metodològiques. A les infermeres de quiròfan, Teresa Riu i Cristina Serra, i de la cinquena planta, Lourdes Molero i Olga Silva, per la recollida de mostres.

Als estadístics de la UIC i de l'Hospital Parc Taulí, en especial al Sr. Joan Carles Oliva, per la seva col·laboració en l'estadística d'aquest Treball.

Als residents de l'Hospital, Drs. Miquel Casal, Sara Amador, Mireia Amillo, Ana Ciscar, Fulthon Vela i Orlando Aurazo; perquè, a més a més de companys de feina, hem estat una bona pinya d'amics. Al Dr. Mohammed R. Draki pels tots els seus consells de vida en els bons i no tant bons moments. A la Sara Gordo, secretària del Servei, perquè ha estat i serà el suport de tots.

Als meus actuals companys de feina, Drs. Carlos Hoyuela, Fernando Carvajal, Daniel Troyano, Miguel Trias, Jordi Ardid, Antoni Martrat i Joan Obiols de l'Hospital Plató perquè m'han animat en aquesta última etapa de redacció del treball.

Als amics de tota la vida, a les Guapes, Mercè, Hèlia, Núria i Laia, per ser-hi sempre. I a tots aquells amics que la vida et dóna l'oportunitat de conèixer: Núria, Marta, Esther i Montse.

A la família: als meus pares Joan i Rosalia, pels seus esforços en educar-nos i donar-nos sempre tot allò que necessitàvem; als meus avis Ramon i Montserrat i al meu germà Jordi.

Al Víctor Cobos per tot el suport emocional i logístic en la redacció d'aquest treball i és que *“posa un enginyer a la teva vida!”*.

ÍNDEX

1. Introducció i justificació	1
1.1. Introducció	1
1.2. Justificació	3
2. Fonaments dels estudis	5
2.1. Infecció del lloc quirúrgic	5
2.1.1. Classificació i rellevància clínica de la infecció del lloc quirúrgic	5
2.1.2. Infecció del lloc quirúrgic en cirurgia colo-rectal electiva	10
2.2. Dehiscència d'anastomosi en cirurgia colo-rectal electiva	23
2.2.1. Incidència de la dehiscència d'anastomosi en cirurgia gastro-intestinal	23
2.2.2. Factors de risc que s'associen a la dehiscència d'anastomosi en cirurgia colo-rectal electiva	24
2.2.3. Moment del diagnòstic i tractament.....	26
2.2.4. Conseqüències de la dehiscència d'anastomosi i importància del seu diagnòstic i tractament precoços	26
2.3. Concepte de <i>fast-track</i> en la cirurgia colo-rectal electiva	28
2.3.1. Orígens del <i>fast-track</i>	28
2.3.2. Descripció detallada de les mesures d'un programa de <i>fast-track</i>	28
2.3.3. Revisió bibliogràfica de les mesures en un programa de <i>fast-track</i>	35
2.4. Diagnòstic precoç de la dehiscència d'anastomosi en cirurgia colo-rectal electiva	37
2.4.1. Introducció	37
2.4.2. Paràmetres de SIRS en la detecció precoç d'infecció.....	37
2.4.3. Marcadors biològics per a la detecció precoç de la dehiscència d'anastomosi	42

2.5. Actualització i revisió bibliogràfica de la proteïna C-reactiva (PCR) en la pràctica clínica	46
2.5.1. Patró biològic de la proteïna C-reactiva.....	46
2.5.2. Utilitats de la proteïna C-reactiva en la pràctica clínica	50
2.5.3. Valor de la proteïna C-reactiva en el diagnòstic precoç de complicacions en la cirurgia colo-rectal	51
2.6. Actualització i revisió bibliogràfica del lactat en la pràctica clínica	55
2.6.1. Molècula, fisiologia i valors basals del lactat sèric.....	55
2.6.2. Hiperlactatèmia	58
2.6.3. Valor de la determinació del lactat sèric en el pacient no quirúrgic	61
2.6.4. Valor de la determinació del lactat sèric en el pacient quirúrgic	64
2.6.5. Valor de la determinació del lactat intraperitoneal	70
2.7. Relació entre la hipoperfussió tissular i l'aparició de complicacions postoperatòries	71
3. Estudi de la monitorització dels criteris de SIRS i de la PCR en el diagnòstic precoç de la infecció del lloc quirúrgic major en cirurgia colo-rectal electiva	75
3.1. Hipòtesi	75
3.2. Objectius	76
3.2.1. Objectiu principal.....	76
3.2.2. Objectiu secundari	76
3.3. Material i mètodes	77
3.3.1. Disseny de l'estudi	77
3.3.2. Criteris d'inclusió i d'exclusió.....	77
3.3.3. Mètode de recollida de dades.....	77
3.3.4. Variables de l'estudi	78
3.3.5. Càlcul estadístic	79
3.3.6. Pràctica habitual de mesures en els pacients inclosos	79

3.4. Resultats	81
3.4.1. Descripció epidemiològica i de les complicacions post-quirúrgiques.....	81
3.4.2. Classificació per grups d'estudi	85
3.4.3. Valors postoperatoris de la proteïna C-reactiva (PCR) en funció de l'aparició de ILQ majors	87
3.4.4. Valors de la PCR en pacients sense ILQ majors en funció de la via d'accés quirúrgica (oberta o laparoscòpica)	89
3.4.5. Càlcul del punts de tall dels valors de la PCR en cirurgia oberta i laparoscòpica.....	92
3.4.6. Avaluació dels paràmetres de la SIRS en el diagnòstic de ILQ majors.....	93
4. Estudi de la determinació del lactat venós en el diagnòstic precoç de dehiscència d'anastomosi en cirurgia colo-rectal electiva	95
4.1. Hipòtesi	95
4.2. Objectius	95
4.2.1. Objectiu principal.....	95
4.2.2. Objectius secundaris	95
4.3. Material i mètodes	96
4.3.1. Disseny de l'estudi	96
4.3.2. Criteris d'inclusió i d'exclusió.....	96
4.3.3. Mètode de recollida de dades.....	97
4.3.4. Variables de l'estudi	97
4.3.5. Càlcul estadístic	98
4.3.6. Pràctica habitual de mesures en els pacients inclosos	99
4.4. Resultats	100
4.4.1. Descripció epidemiològica i de les complicacions post-quirúrgiques.....	100
4.4.2. Relació entre infecció òrgan-espai i els marcadors biològics lactat venós i PCR.....	106
4.4.3. Relació entre complicacions generals i els marcadors biològics del lactat venós i la PCR.....	108
4.4.4. Correlació entre els valors de lactat venós postoperatori immediat (L-PO) i proteïna C-reactiva a les 48 hores (PCR-48)	110
4.4.5. Valor de la determinació del lactat venós postoperatori immediat en el diagnòstic d'infecció òrgan-espai: corba ROC	111

4.4.6. Valor de la determinació conjunta del lactat venós postoperatori immediat i la PCR a les 48 hores en el diagnòstic d'infecció òrgan-espai: model de regressió logística i corba ROC del model predictiu.....	113
4.4.7. Correlació entre la reanimació intraoperatòria, els nivells de lactat venós i PCR i l'aparició d' infecció òrgan-espai.....	115
5. Discussió	119
5.1. Complicacions de l'espai quirúrgic: infecció de ferida quirúrgica i òrgan-espai.....	119
5.1.1. Incidència d'infeccions del lloc quirúrgic en les dues parts de l'estudi	119
5.1.2. Epidemiologia de les dues parts de l'estudi	120
5.1.3. Factors de risc d'aparició de ILQ.....	121
5.1.4. Complicacions generals i mortalitat en les dues parts de l'estudi	122
5.2. Utilitat dels paràmetres de SIRS en el diagnòstic d' infecció del lloc quirúrgic	123
5.3. Marcadors biològics en el diagnòstic precoç d'infecció del lloc quirúrgic ...	124
5.3.1. Proteïna C-reactiva.....	124
5.3.2. Lactat venós en el diagnòstic d'infecció òrgan-espai	126
5.3.3. Combinació dels marcadors biològics lactat venós postoperatori immediat i proteïna C-reactiva a les 48 hores en el diagnòstic de IOE	128
5.4. Correlació entre l'hemodinàmica intraoperatòria, els marcadors biològics PCR i lactat venós i la posterior aparició d'infecció òrgan-espai.....	129
5.5. Futures línies de recerca.....	131
6. Conclusions.....	133
7. Bibliografia	135

LLISTAT DE TAULES

Taula 2.1. Tipus de processos quirúrgics en relació al risc d'aparició de ILQ.....	6
Taula 2.2. Classificació del risc de la ILQ segons l'índex de NNIS.....	7
Taula 2.3. Taxa de risc de la ILQ segons l'índex de NNIS tenint en compte la via d'accés quirúrgic.....	8
Taula 2.4. Índex de comorbiditat de Charlson	9
Taula 2.5. Estadiatge tumoral TNM per càncer colo-rectal i supervivència als 5 anys...	12
Taula 2.6. Estadiatge tumoral de Dukes i estadiatge tumoral Astler-Colles.....	13
Taula 2.7. Taxa de dehiscència d'anastomosi gastrointestinal i mortalitat associada (estudi de Pickleman).....	24
Taula 2.8. Planificació postoperatòria d'un programa de <i>fast-track</i> per dies	29
Taula 2.9. Resultats hemodinàmics i complicacions associades (estudi de Mayer)	33
Taula 2.10. Resum de mesures en un programa de <i>fast-track</i>	35
Taula 2.11. Definicions de consens: SIRS, sèpsia, sèpsia severa, xoc sèptic, MODS	38
Taula 2.12. MOD score o escala de disfunció orgànica.....	39
Taula 2.13. Resum d'estudis que correlacionen els nivells de PCR amb aparició de complicacions en cirurgia colo-rectal	54
Taula 2.14. Resum d'estudis entre lactat sèric i cirurgia cardíaca.....	66
Taula 2.15. Resum d'estudis entre cirurgia extracardíaca i lactat sèric.....	69
Taula 2.16. Resum d'estudis entre hipoperfussió tissular i aparició de complicacions...	73
Taula 2.17. Classificació de complicacions quirúrgiques Clavien-Dindo	74
Taula 3.1. Resum de les dades epidemiològiques.....	81
Taula 3.2. Resum de dades del procés quirúrgic.....	82
Taula 3.3. Resum de les complicacions postoperatòries.....	84
Taula 3.4. Dades epidemiològiques i quirúrgiques entre pacients amb i sense ILQ majors	86
Taula 3.5. Valors de PCR dels pacients amb i sense ILQ majors.....	88
Taula 3.6. Valors predictius de la corba ROC de la PCR en el diagnòstic de ILQ majors	89
Taula 3.7. Comparabilitat de dades epidemiològiques i quirúrgiques en cirurgia oberta i laparoscòpica.....	90
Taula 3.8. Valors de PCR en pacients sense ILQ majors en funció de la via d'accés quirúrgic.....	91
Taula 3.9. Valors de corba ROC en el diagnòstic de complicacions majors de la PCR en funció de la via d'accés.....	92
Taula 3.10. Paràmetres de SIRS al segon dia del postoperatori en pacients amb i sense ILQ majors precoces	93
Taula 3.11. Paràmetres de SIRS al cinquè dia en pacients amb i sense ILQ majors tardanes	94

Taula 3.12. Pacients SIRS-positius (presentació de 2 o més criteris de SIRS) en pacients amb i sense ILQ majors	94
Taula 4.1. Incidència de complicacions entre pacients complerts i no complerts	101
Taula 4.2. Dades epidemiològiques de l'estudi del lactat venós	101
Taula 4.3. Resum de dades del procés quirúrgic.....	102
Taula 4.4. Resum de les complicacions postoperatòries.....	103
Taula 4.5. Dades epidemiològiques i quirúrgiques dels pacients amb i sense infecció òrgan-espai.....	105
Taula 4.6. Valors de lactat venós i PCR en pacients amb i sense IOE	106
Taula 4.7. Valors de lactat venós i PCR en pacients amb i sense complicacions generals	108
Taula 4.8. Correlació entre els nivells de lactat venós postoperatori immediat i els nivells de PCR a les 48 hores	110
Taula 4.9. Valors de corba ROC en el diagnòstic de IOE del lactat venós postoperatori immediat	111
Taula 4.10. Model de regressió logística amb el lactat venós postoperatori immediat i la PCR a les 48 hores	113
Taula 4.11. Valors de corba ROC en el diagnòstic de IOE de la regressió logística entre el lactat venós postoperatori immediat i la PCR a les 48 hores	114
Taula 4.12. Percentatge de temps intraoperatori amb hipotensió i taquicàrdia en pacients amb i sense IOE	115
Taula 4.13. Relació entre el volum de fluïdoteràpia administrat i el percentatge de col·loides en funció de l'aparició de IOE	116
Taula 4.14. Comparabilitat entre pacients amb i sense hipotensió intraoperatòria.....	117
Taula 5.1. Resum de dades epidemiològiques, quirúrgiques i resultats del primer estudi (2007-2009) i el segon estudi (2013-2014).....	123

LLISTAT DE FIGURES

Figura 2.1. Representació esquemàtica dels tipus de ILQ (infecció del lloc quirúrgic)...	5
Figura 2.2. Protocol de teràpia guiada per objectius (GDT) intraoperatòria (estudi de Mayer).....	32
Figura 2.3. Protocol de teràpia guiada per objectius (GDT) en el xoc sèptic (estudi de Rivers).....	42
Figura 2.4. Estructura molecular de la PCR humana.....	47
Figura 2.5. Resposta de la PCR enfront a estímuls inflamatoris/infecciosos	49
Figura 2.6. Estructura molecular del lactat	55
Figura 2.7. Esquema del metabolisme cel·lular aerobi i anaerobi.....	56
Figura 2.8. Cicle de Cori.....	57
Figura 2.9. Via metabòlica anaeròbica de l'àcid làctic.....	58
Figura 2.10. Causes d'hiperlactatèmia en estats proinflamatoris	61
Figura 3.1. Valors de PCR en pacients amb i sense ILQ majors tardanes.....	88
Figura 4.1. Evolució temporal del marcador biològic lactat venós en pacients amb i sense IOE.....	107
Figura 4.2. Evolució temporal del marcador biològic PCR en pacients amb i sense IOE	107
Figura 4.3. Evolució temporal del marcador biològic lactat venós en pacients amb i sense complicacions generals	109
Figura 4.4. Evolució temporal del marcador biològic PCR en pacients amb i sense complicacions generals	109
Figura 4.5. Corba ROC del lactat venós postoperatori immediat en funció de l'aparició de IOE	112
Figura 4.6. Corba ROC del model predictiu de regressió logística del lactat venós postoperatori immediat i la PCR a les 48 hores	114

1. Introducció i justificació

1.1. Introducció

La dehiscència d'anastomosi és una de les complicacions més greus en la cirurgia coloproctal. La dehiscència d'anastomosi ocasiona les denominades infecció òrgan-espai (IOE) en cirurgia colo-rectal electiva amb anastomosi intestinal. És per aquest motiu que en aquest treball s'anomena indiferentment la dehiscència d'anastomosi i la IOE. Dins de les anomenades infecció del lloc quirúrgic (ILQ) es divideixen en infecció de ferida quirúrgica (IFQ), que pot ser superficial o profunda, i IOE (IOE). La IOE representa entre un 20-40% de totes les infeccions del lloc quirúrgic (ILQ), en canvi engloba un 93% de la mortalitat de les ILQ. Per tant, la dehiscència d'anastomosi o IOE s'associa a un augment de la morbi-mortalitat, estada hospitalària i costos. Malauradament, el seu diagnòstic és tardà degut a que els clàssics paràmetres de resposta inflamatòria sistèmica (*Systemic Inflammatory Response Syndrome* o SIRS), com ara la febre, no estan presents en el postoperatori immediat en un percentatge rellevant de pacients. La recerca de marcadors biològics que ajudin a identificar els pacients de risc i a detectar les complicacions en relació a l'anastomosi intestinal en la fase precoç en el postoperatori immediat, és d'una importància cabdal.

Aquest treball consta de quatre grans blocs. El primer bloc és l'apartat 2, Fonaments dels estudis, en el que es realitza una revisió bibliogràfica àmplia sobre els temes d'estudi: infecció del lloc quirúrgic (ILQ), programa de rehabilitació multimodal i marcadors biològics en la detecció precoç de complicacions. El segon i el tercer bloc corresponen a l'apartat 3 i el 4. En ells presentem dos estudis observacionals prospectius, en els quals s'han determinat dos marcadors biològics que poden ser útils en el diagnòstic precoç de ILQ greu (en l'apartat 3, la ILQ major i en l'apartat 4, la dehiscència d'anastomosi o

IOE) i en la identificació dels pacients de risc a patir-la. En l'últim bloc s'englobaria l'apartat 5, Discussió, i l'apartat 6, Conclusions. Tal i com indica el seu nom, en l'apartat Discussió es fa menció sobre els resultats dels dos estudis de forma conjunta, comparant-los amb la bibliografia, i en l'apartat Conclusions s'acaba el treball amb els resultats més rellevants d'ambdós estudis.

A l'apartat 2, **Fonaments dels estudis**, es realitza una revisió bibliogràfica àmplia sobre la ILQ en general i, més concretament, sobre la dehiscència d'anastomosi (o IOE) en cirurgia colo-rectal. Es desglossen les mesures aplicades en un programa de rehabilitació multimodal o *fast-track* en el preoperatori, intraoperatori i postoperatori de cirurgia colo-rectal electiva. Finalment, es descriu l'aplicació en la literatura científica dels paràmetres de SIRS i dels marcadors biològics proteïna C-reactiva (PCR) i lactat sèric, en l'àmbit mèdic i quirúrgic.

A l'apartat 3, **Estudi de la monitorització dels criteris de SIRS i de la PCR en el diagnòstic precoç de la infecció del lloc quirúrgic major en cirurgia colo-rectal electiva**, es descriu una primera part de la línia de recerca (2007-2009). En aquesta primera part s'ha analitzat el valor de la PCR en el diagnòstic precoç de les ILQ majors (dins d'aquestes s'englobarien les IFQ profundes i les IOE), observant-se que els nivells significativament més elevats de PCR ja eren presents a les 48 hores del postoperatori en aquells pacients que posteriorment desenvolupaven ILQ major. La troballa d'aquesta inadequada resposta inflamatòria en la fase precoç del postoperatori de la cirurgia colo-rectal en els pacients que posteriorment serien diagnosticats de IOE, va estimular la segona fase d'aquest estudi observacional, per tal de clarificar si aquests pacients presentaven alteracions d'altres marcadors biològics en relació a la fase perioperatòria (intra i postoperatori immediat) i que estiguessin associats amb el posterior increment exagerat de la PCR. Per aquest motiu es va pensar en un segon marcador biològic encara

més precoç com a marcador i/o factor de risc de dehiscència d'anastomosi (o IOE) en context pro inflamatori i d'hipoperfussió mesentèrica: el lactat venós.

A l'apartat 4, **Estudi de la determinació del lactat venós en el diagnòstic precoç de dehiscència d'anastomosi en cirurgia colo-rectal electiva**, s'analitza la segona part de la línia de recerca (2013,2014). En la segona part s'ha determinat, per una banda, la probable relació entre el lactat venós i la dehiscència anastomosi o IOE i, per altra banda, la relació entre ambdós marcadors.

1.2. Justificació

La dehiscència d'anastomosi o infecció òrgan-espai (IOE) és una de les complicacions més greus en la cirurgia colo-rectal electiva, donat que ocasiona una elevada morbi-mortalitat. El diagnòstic en la literatura és tardà ja que els pacients presenten una molt poca resposta clínica a la presència de la complicació i, per aquest motiu, els clàssics paràmetres de SIRS (veure Taula 2.11) no estan presents. La precocitat de diagnòstic i tractament d'aquesta complicació en condiciona el pronòstic. La recerca de marcadors biològics que ajudin al clínic a detectar amb la major precocitat l'aparició de dehiscència d'anastomosi o IOE, pot millorar-ne la seva evolució. Per altra banda, marcadors que ajudin a descartar-la són molt útils en un programa de rehabilitació multimodal (veure Taula 2.8) per a optimitzar altes de forma precoç.

La proteïna C-reactiva ha estat estudiada en l'àmbit de cirurgia colo-rectal i la detecció precoç de dehiscència d'anastomosi (veure Taula 2.13) o IOE.

Pel que fa al lactat (arterial o venós) no s'han identificat estudis que relacionin directament els seus valors en el postoperatori amb la detecció de dehiscència d'anastomosi o IOE. Hi ha estudis de cirurgia cardíaca (veure taula 2.14) i extracardíaca (veure taula 2.15). Són estudis en pacients greus, ingressats a Unitats de Cures Intensives, en els que es correlaciona el marcador amb la mortalitat. No s'han sabut trobar estudis en cirurgia electiva colo-rectal en pacients amb estabilitat hemodinàmica ni tampoc que correlacionin el paràmetre del lactat ni amb la ILQ en general ni amb la dehiscència d'anastomosi o IOE en particular.

2. Fonaments dels estudis

2.1. Infecció del lloc quirúrgic

2.1.1. Classificació i rellevància clínica de la infecció del lloc quirúrgic

La infecció del lloc quirúrgic (ILQ) és aquella que té lloc al llarg de la incisió quirúrgica després d'una intervenció. Al 1992, el *Surgical Wound Infection Task Force* va publicar la definició actualment més utilitzada de la ILQ¹. Es divideix en: incisional o infecció de ferida quirúrgica (IFQ), que a la vegada es divideix en superficial (pell i teixit subcutani) i profunda (fàscia i múscul); i infecció òrgan-espai (IOE) o òrgan-cavitària (que és aquella que afecta a qualsevol estructura anatòmica diferent a la manipulada durant l'acte quirúrgic). Per definició, la ILQ pot aparèixer en qualsevol moment entre 0 i 30 dies després de la intervenció i fins a un any després en presència d'implantació de material estrany.

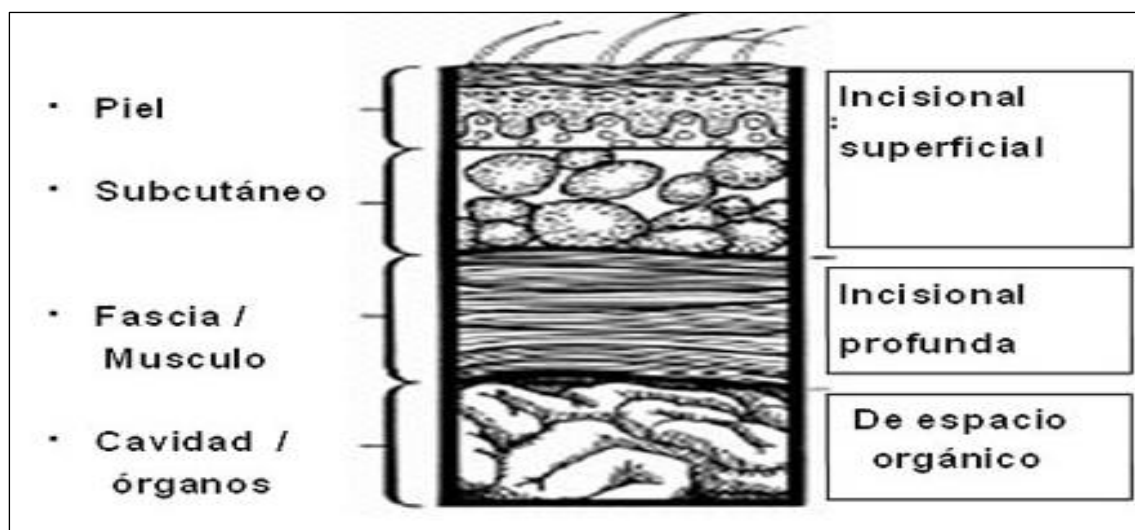


Figura 2.1. Representació esquemàtica dels tipus de ILQ (infecció del lloc quirúrgic)

La ILQ és la infecció nosocomial més freqüent, representant un 38% de totes les infeccions en el pacient quirúrgic. Tant als Estats Units² com a Espanya, la ILQ és la primera infecció nosocomial, suposant el 30 % de les infeccions relacionades amb els

serveis sanitaris. En l'estudi de prevalença d'infecció nosocomial a Espanya de 2013³ (EPINE) es mostren, en les especialitats quirúrgiques, prevalences d'infecció comunitària del 11,61 % i nosocomial del 9,60 %, amb una prevalença de ILQ del 4,27 %.

El tipus de procediment quirúrgic té repercussió en l'aparició de la ILQ. Els procediments quirúrgics es distribueixen en les categories de cirurgia neta, neta-contaminada, contaminada i bruta.

Taula 2.1. Tipus de processos quirúrgics en relació al risc d'aparició de ILQ

Tipus de ferida quirúrgica	Definició	Exemples de cirurgies
Cirurgia neta	Operació en la qual no es troba inflamació aguda, sense entrada en tractes respiratori, gastrointestinal, genital, biliar, urinari no contaminat, amb sutura primària i drenades (si és necessari) amb drenatge tancat.	<ul style="list-style-type: none">- Tiroides, paratiroides- Cirurgia de la mama- Hèrnia de paret no complicada
Cirurgia neta-contaminada	Operació amb entrada controlada a tractes respiratori, gastrointestinal, genital, biliar, urinari no contaminat, sense contaminació inusual.	<ul style="list-style-type: none">- Obesitat mòrbida- Colectomia per colelitiasi- Colo-rectal sense contaminació inusual
Cirurgia contaminada	Ferides recents accidentals. Operació amb violació important de la tècnica estèril o abocament important de contingut gastrointestinal. Trobada d'inflamació aguda no purulenta, o teixit necròtic no purulent.	<ul style="list-style-type: none">- Colectomia per colecistitis aguda no perforada- Colo-rectal amb contaminació inusual
Cirurgia bruta	Ferides traumàtiques no recents amb teixit desvitalitzat. Trobada d'infecció o víscera perforada.	<ul style="list-style-type: none">- Colectomia per colecistitis aguda perforada- Peritonitis- Perforació

Aquesta classificació té una acceptable correlació amb el percentatge de la ILQ, encara que s'han descrit variacions de les taxes d'infecció postoperatòria en procediments inclosos en una mateixa categoria. Això significa que, a més a més del tipus de

procediment específic, en l'equació de la infecció s'han de tenir en compte altres factors. Entre d'altres, són importants el factor pacient, és a dir les comorbiditats i el factor cirurgià, en relació a la tècnica quirúrgica i temps operatori. Aquest concepte ha portat a desenvolupar diferents classificacions, com l'índex *National Nosocomial Infection Surveillance* (NNIS), que permeten predir l'aparició de la ILQ amb més fiabilitat. L'índex NNIS⁴ té en compte l'escala de valoració anestèsica de risc quirúrgic *American Society of Anesthesiologists* (ASA)⁵, el tipus de procediment quirúrgic i la durada de la intervenció.

Taula 2.2. Classificació del risc de la ILQ segons l'índex de NNIS

<u>Índex NNIS⁴</u>
1. Pacient ASA III o superior (1 punt) 2. Intervenció quirúrgica classificada com a contaminada o bruta (1 punt) 3. Intervenció de durada superior a T hores, la T depèn del tipus de cirurgia realitzada (1 punt)
<u>Claus NNIS</u>
<u>Escala de classificació anestèsica ASA (<i>American Society of Anesthesiologists</i>):⁵</u> I. Pacient sa. II. Malaltia sistèmica lleu. No existeix limitació funcional. III. Malaltia sistèmica greu. Limitació funcional. IV. Malaltia sistèmica greu que comporta una amenaça per a la vida del pacient. V. Pacient moribund, sense esperances de sobreviure més de 24 hores amb o sense intervenció. VI. Pacient amb mort cerebral, sotmès a intervenció per a donació de òrgans.
<u>T: punt de tall de la durada de la cirurgia</u> Apendicectomia 1 hora Cirurgia de pàncrees, fetge o via biliar 4 hores Colecistectomia 2 hores Cirurgia de còlon 3 hores Cirurgia gàstrica 3 hores Cirurgia d'intestí prim 3 hores Laparotomia 2 hores Altres intervencions de l'aparell digestiu 3 hores
<u>Risc d'infecció:</u> 0 punts: 1,5 % 1 punt: 2,9 % 2 punts: 6,8 % 3 punts: 13 %

Donat que la cirurgia per laparoscòpia té menys taxa de ILQ⁶, s'han realitzat modificacions en el càlcul de l'índex NNIS, de manera que en la colecistectomia i cirurgia de còlon realitzades per laparoscòpia es resta 1 punt del resultat final⁷. Això comporta la creació d'una nova categoria “M” (menys 1) quan no existeixen altres factors de risc. Per exemple, una colecistectomia de baix risc en pacient ASA 2, amb durada de 1 hora, seria de categoria 0. En ser realitzada per tècnica per laparoscòpia es resta 1 (0 -1 = -1) i es categoritza com a M. Per a la cirurgia de còlon no s'observen diferències en les taxes d'infecció entre les categories M i 0, per la qual cosa s'especifica com a categoria M,0. Per les apendicectomies i intervencions gàstriques, l'ús de la laparoscòpia només té valor com a determinant de risc d'infecció si el pacient no té cap altre factor, per la qual cosa s'ha dividit la categoria 0 en 0-sí (sí laparoscòpia) i 0-no (no laparoscòpia). Això significa que en una peritonitis apendicular (1 punt per cirurgia bruta), de durada inferior a 1 hora (0 punts), en pacient ASA 1 (0 punts), el resultat final és 1, s'utilitzi o no la tècnica per laparoscòpia.

Taula 2.3. Taxa de risc de la ILQ segons l'índex de NNIS tenint en compte la via d'accés quirúrgic

Tipus de cirurgia	Índex NNIS	Taxa de ILQ (%)
Colecistectomia	M	0,45
	0	0,68
	1	1,78
	2	3,27
	3	5,68
Cirurgia de còlon	M,0	3,98
	1	5,66
	2	8,54
	3	11,25
Apendicectomia	0-sí	0,67
	0-no	1,31
	1	2,55
	2,3	4,85
Cirurgia gàstrica	0-sí	0,68
	0-no	2,58
	1	4,69
	2,3	8,34

A més de l'escala anestèsica de risc quirúrgic ASA, també hi ha altres escales per a determinar la comorbiditat del pacient prèvia a la cirurgia. Cal destacar l'índex de comorbiditat de Charlson⁸, que prediu la mortalitat als 10 anys d'un pacient que presenta comorbiditats com patologia cardiològica, Síndrome d'Immunodeficiència Adquirida (SIDA) o càncer (fins a un total de 22 condicions). Cada condició suma una puntuació de 1, 2, 3 ó 6 punts. L'índex de Charlson també comptabilitza l'edat del pacient. És especialment útil de cara a decidir l'agressivitat en el tractament del pacient de forma prèvia a la cirurgia (així doncs, en un pacient amb molta comorbiditat associada i càncer cal valorar risc-benefici-costs el millor tractament a oferir-li).

Taula 2.4. Índex de comorbiditat de Charlson

<u>Índex de Charlson⁸</u>
1. Cada 10 anys per sobre dels 40 anys (1 punt) 2. Presència de comorbiditat afegida (1,2,3 ó 6 punts)
<u>Claus de comorbiditat de Charlson</u>
Patologies que sumen 1 punt : - Malaltia cardio-vascular (infart agut de miocardi, insuficiència cardíaca congestiva, malaltia vascular perifèrica, malaltia cerebro-vascular) - Demència - Malaltia pulmonar crònica - Úlcera pèptica - Patologia del teixit connectiu - Malaltia hepàtica lleu - Diabetis
Patologies que sumen 2 punts : - Hemiplegia - Malaltia renal moderada o severa - Diabetis amb lesió d'òrgans diana - Tumor - Leucèmia - Limfoma
Patologies que sumen 3 punts : - Malaltia hepàtica moderada o severa
Patologies que sumen 4 punts : - Metàstasi d'un tumor sòlid - SIDA

2.1.2. Infecció del lloc quirúrgic en cirurgia colo-rectal electiva

a) Incidència de la ILQ en cirurgia colo-rectal electiva

En la cirurgia colo-rectal la incidència de la ILQ no és despreciable (11-26%)⁹, degut en part a la naturalesa de la cirurgia, neta-contaminada. Les IFQ són les més freqüents, suposen entre el 60 i el 80% de totes les ILQ i tenen millor pronòstic que les IOE. Les IOE engloben un 93% de la mortalitat relacionada amb la ILQ i estan relacionades amb la dehiscència d'anastomosi¹⁰. A l'hora d'analitzar les ILQ en cirurgia colo-rectal electiva, cal considerar per separat les IFQ de les IOE; doncs les IOE estan relacionades tant amb les característiques de l'hoste com amb la tècnica quirúrgica i tenen una major morbiditat, mortalitat i costos associats¹¹.

b) Indicacions de la cirurgia colo-rectal electiva i incidència de la ILQ associada

Els principals diagnòstics en la cirurgia colo-rectal són neoplàsia colo-rectal, diverticulosi i malaltia inflamatòria intestinal. És interessant remarcar que la incidència de ILQ és diferent en funció del diagnòstic de la cirurgia. En un estudi recent¹², es posa de manifest que els pacients intervinguts amb diagnòstic de malaltia inflamatòria intestinal tenen més ILQ, a expenses de la IFQ, que els intervinguts per diverticulosi i, aquests darrers, més que els que presenten càncer colo-rectal. Es tracta d'un estudi retrospectiu que inclou 74.879 pacients intervinguts de cirurgia colo-rectal, 50,52% per diverticulosi, 43,48% per càncer de còlon i 6,00% per malaltia inflamatòria intestinal. S'analitza com a variable principal la mortalitat intrahospitalària i, com a variables secundàries, els requeriments d'ostomia, les infeccions associades (IFQ, pneumònia i infecció del tracte urinari), l'estada hospitalària i els costos associats. Els pacients amb diagnòstic de càncer colo-rectal tenen edats més avançades que els intervinguts per diverticulosi i malaltia inflamatòria intestinal (65,7 vs. 56,9 vs. 46,2 anys, $p < 0,001$) i presenten un índex de

comorbiditat de Charlson superior (4,52 vs. 0,39 vs. 0,30, $p<0,001$); respectivament. Si s'ajusten els resultats per edat i Charlson: els pacients intervinguts per diverticulosi presenten, en comparació amb el càncer colo-rectal, major mortalitat intrahospitalària (*Odds Ratio*, OR, de 1,90 amb interval de confiança, IC, del 95% de 1,37-2,63, $p<0,001$), major taxa d'infeccions postoperatòries (OR de 1,67 amb IC del 95% de 1,48-1,89, $p<0,001$), més requeriments d'ostomia (OR de 1,87 amb IC del 95% de 1,65-2,11, $p<0,001$), més estada hospitalària (1 dies més, IC del 95% de 0,86-1,14, $p<0,001$) i majors costos associats (£6.678,78 de més per pacient amb IC del 95%: £5.722,12-£7.635,43, $p<0,001$). Els pacients amb diagnòstic de malaltia inflamatòria intestinal tenen taxes superiors a la diverticulosi, probablement perquè són malalts immunocompromesos i amb més percentatge de desnutrició. La reflexió és clara, es tracta d'una mateixa cirurgia en dos contextos mèdics diferents. Probablement la major taxa de complicacions en la diverticulosi s'associa, per una banda a majors dificultats tècniques durant la cirurgia per inflamació crònica i plans fibròtics i, per l'altra, a repetides tandes d'antibiòtics que poguessin haver rebut els pacients amb diverticulitis associada, que es correlacionaria amb un augment de les resistències antibiòtiques i a més infeccions postoperatòries. Per tant, quan s'analitza la morbiditat associada a un procediment cal tenir en compte el diagnòstic que indica el procediment.

Els pacients intervinguts de càncer colo-rectal, diagnòstic més prevalent en el nostre entorn, es classifiquen en funció del sistema d'estadiatge tumoral *Tumors-Nodes-Metastases* (TNM)¹³. En el cas de la cirurgia no es correlaciona amb la morbiditat associada al procediment, però sí que té un valor pronòstic de la mortalitat¹⁴. L'escala de comorbiditat de Charlson també té en compte l'estadiatge tumoral: un tumor de còlon amb metàstasi hepàtica puntua 4 punts i sense metàstasi, 2 punts. L'estadiatge tumoral TNM, de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), assigna un número basat en 3

categories: “T” denota la invasió de la paret intestinal; “N” el nombre de ganglis limfàtics afectats i “M” la presència de metàstasi. Es classifiquen els pacients en 4 números romans (I, II, III i IV), de millor a pitjor pronòstic. A continuació s’adjunta la taula 2.5., amb l’estadiatge TNM i la supervivència als 5 anys de cada estadiatge.

Taula 2.5. Estadiatge tumoral TNM per càncer colo-rectal i supervivència als 5 anys

Estadiatge segons AJCC ¹³		TNM	Criteris de TNM segons criteris d’estadiatge TNM	Supervivència als 5 anys
Estadi 0		TisN0M0	Tis: tumor confinat a la mucosa, càncer in-situ	No aplicable
Estadi I	IA	T1 N0 M0	T1: tumor que envaeix la submucosa	93,2%
	IB	T2 N0 M0	T2: tumor que envaeix la muscular pròpia	93,2%
Estadi II	IIA	T3 N0 M0	T3: tumor que envaeix la subserosa	84,7%
	IIB	T4 N0 M0	T4: tumor que envaeix òrgans adjacents o que perfora el peritoneu visceral	72,2%
Estadi III	IIIA	T1-2 N1 M0	N1: metàstasi ganglionar entre 1 a 3 ganglis regionals	83,4%
	IIIB	T3-4 N1 M0		61,4%
	IIIC	T1-4 N2 M0	N2: metàstasi ganglionar en 4 o més de ganglis regionals	44,3%
Estadi IV		T1-4 N1-2 M1	M1: metàstasi a distància	8,1%

La classificació de Dukes¹⁵ i la de Astler-Colles¹⁶ per a estadiar el càncer colo-rectal són menys utilitzades actualment, es mostren en la Taula 2.6.

Taula 2.6. Estadiatge tumoral de Dukes i estadiatge tumoral Astler-Colles

Estadiatge tumoral de Dukes ¹⁵	
Dukes A	Invasió intestinal però no a través de la paret
Dukes B	Invasió a través de la paret intestinal (penetrant la capa muscular) però sense invasió de ganglis limfàtics
Dukes C	Invasió de ganglis limfàtics
Dukes D	Metàstasis disseminades

Estadiatge d'Astler- Colles ¹⁶	
Estadi A	Limitat a la mucosa
Estadi B1	Extensió a la muscular pròpia però no penetrant a través d'ella, no invasió de ganglis limfàtics
Estadi B2	Penetrant a través de la muscular pròpia, no invasió de ganglis limfàtics
Estadi C1	Extensió a la muscular pròpia, invasió limfàtica
Estadi C2	Penetrant a través de la muscular pròpia, invasió limfàtica
Estadi D	Metàstasis disseminades

c) Resultats en el nostre medi (estudi de VINCat)

En el nostre medi es disposa d'un programa de seguiment de la ILQ en pacients intervinguts de cirurgia colo-rectal electiva: el programa VINCat (Vigilància de les Infeccions Nosocomials als hospitals de Catalunya)¹⁷. Des del 2007 al 2010 s'han analitzat 10.104 procediments quirúrgics en 49 centres. S'han inclòs hospitals de diferents mides i dividit en 3 grups: més de 500 llits (8 centres); entre 200 i 500 llits (16 centres) i menys de 200 llits (25 centres). S'han seguit els pacients durant l'hospitalització i com a mínim una visita postoperatòria als 30 dies després de l'alta. La incidència acumulativa de la ILQ durant aquests 4 anys ha estat del 20,8%, amb un interval de confiança del 95% que va des del 20,03% al 21,63%). Un 63 % de les ILQ han estat IFQ (44% superficials i 19% profundes) i el 37% restant, IOE. Tot i una aplicació estricta de les mesures de prevenció de la ILQ i monitorització dels pacients durant els 4 anys d'observació, no s'han observat diferències de disminució de la ILQ en el període de seguiment. Sí que s'ha observat un augment relatiu de la IOE (del 25% el 2007 al 40% el 2010, $p < 0,001$) i també del percentatge de procediments acabats per cirurgia per laparoscòpia (del 28% el 2007 al 42% el 2010, $p < 0,001$). No s'aprecien

diferències en aquests 4 anys ni en la durada de la cirurgia, ni en l'escala de risc quirúrgic ASA ni en el grau de contaminació quirúrgica. El percentatge de ILQ continua essent elevat si es compara amb altres estudis europeus. Es pensa que un dels motius podria ser incloure la visita posterior de l'alta de cara a calcular el percentatge de ILQ. En contra del que es podria pensar a priori no únicament es diagnostiquen infeccions incisionals superficials en la visita post-hospitalització. En el següent estudi es presenten els resultats del VINCat a 5 anys de seguiment prospectiu i s'analitza el diagnòstic post-hospitalització de la ILQ¹⁸. Un 22,5% de les ILQ es diagnostiquen de forma posterior a l'alta; de les quals un 50% requeriran una readmissió hospitalària. Això és perquè del 22,5% del total, fins a un 5,625% són IOE. Els factors de risc que s'associen a un diagnòstic després de l'alta són: edat jove (OR de 1,57, amb IC del 95% de 1,29-1,91), sexe femení (OR de 1,40 amb IC 95% de 1,16-1,69) i procediments laparoscòpics (OR de 1,88 amb IC del 95% 1,54-2,28). Per tant, cal tenir precaució en donar altes precoces en dones joves intervingudes per via laparoscòpica que tenen molt de risc de presentar una ILQ que, en un 25% dels casos, es tractarà d'una IOE.

d) Mesures amb evidència en la prevenció de la ILQ en cirurgia colo-rectal electiva

Entre les mesures amb evidència científica que prevenen la ILQ es poden dividir en preoperatoris i intraoperatoris. Les preoperatoris són dutxa preoperatoria, bon control de la glicèmia preoperatoria i rasurat de la zona quirúrgica. Les mesures intraoperatoris inclouen: profilaxi preoperatoria antibiòtica; recanvi de material, talles i guants per al tancament de la paret abdominal; rentat de la ferida quirúrgica amb sèrum fisiològic; manteniment de la normotèrmia intraoperatoria i en les següents 3-6 hores i manteniment de la normoglicèmia entre 24 i 48 hores del postoperatori.

Mesures preoperatoris. Pel que fa a la dutxa preoperatoria¹⁹, la dutxa o el bany preoperatoris s'associen a una disminució de la ILQ, però no hi ha diferència en la taxa

d'infecció de ferida entre rentar amb sabó de clorhexidina o sabó no farmacològic. En pacients diabètics, aquells pacients amb nivells d'hemoglobina glicosilada per sobre del 7% presenten un augment del doble de la incidència de ILQ (OR de 2,13 amb IC del 95% de 1,23-3,70; $p=0,007$)²⁰. Es tracta d'un estudi en 490 pacients diabètics intervinguts electivament de cirurgia no cardíaca en el que s'han analitzat amb model de regressió logística els factors de risc de la ILQ. Pel que fa al rasurat de la zona quirúrgica, la menor taxa de ILQ s'aconsegueix quan es talla el pèl: el tall amb maquineta elèctrica amb capçal recanviable té millors resultats que l'afeitat²¹.

Mesures intraoperatòries. En cirurgia colo-rectal, l'administració combinada d'antibiòtics endovenosos enfront microorganismes aerobis i anaerobis redueix la ILQ en un 59%. Algunes de les possibles combinacions són: Cefazolina i Metronidazol o bé Gentamicina i Metronidazol o també Amoxicilina-clavulànic²². S'ha d'administrar l'antibiòtic 30 minuts abans de la incisió cutània i cal repetir la profilaxi si la durada de la cirurgia és superior a dues vegades la vida mitja de l'antibiòtic. El recanvi de material quirúrgic (separadors, porta-agulles,..), les talles del camp quirúrgic (talles de plàstic enlloc de gasses o roba) i els guants també s'associa a una disminució de la ILQ²³. El rentat de la ferida quirúrgica ha disminuït la IFQ, en ferides contaminades en conills de laboratori, del 94% al 37% amb $p<0,001$ ²⁴. En un estudi amb 200 pacients randomitzats en funció de la temperatura corporal intraoperatòria: un primer grup sense mesures extremes per a mantenir normotèrmia, T^a $34,7 \pm 0,6^{\circ}\text{C}$, i en un segon grup s'han utilitzat mesures físiques per a mantenir la temperatura, T^a $36,6 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$). El grup en el que es s'ha mantingut la normotèrmia han presentat menys taxa de ILQ (6% vs. 19%, $p=0,009$) i menys estada hospitalària (2,6 dies menys d'estada, $p=0,01$)²⁵. La hiperglucèmia postoperatòria s'associa a un doble de risc de ILQ en una sèrie de 100 pacients intervinguts de cirurgia cardíaco-toràcica (OR de 2,02 amb $p=0,007$)²⁶.

Una revisió molt recent sobre les mesures de prevenció de la ILQ²⁷ fa esment sobre d'altres accions en aquest camp: forma d'incisió cutània, tipus de material en el tancament de la paret abdominal, profilaxi antibiòtica oral en cirurgia colo-rectal, transfusions de sang i administració de líquids intraoperatoris. La incisió de la pell amb bisturí elèctric augmenta el risc de ILQ, pel que és millor fer-la amb bisturí fred. El tancament de la paret abdominal és més aconsellable amb fils monofilaments que multifilaments, ja que aquests últims tenen més tendència a colonitzar-se. La combinació de profilaxi antibiòtica endovenosa i oral redueix fins a un 26% el risc de ILQ si es compara amb la profilaxi endovenosa aïllada²⁸. La transfusió de sang és un factor de risc independent en l'aparició de ILQ, pel que cal minimitzar-la. La restricció de líquids intraoperatoris s'associa a una menor incidència de ILQ, així com també menor morbimortalitat postoperatòria en concepte d'una millor funció respiratòria, menys ili postoperatori i menys risc de trombosi venosa profunda²⁹, tal i com es descriu en l'apartat 2.3.2.(c) en el que es parla sobre restricció hídrica en un programa de *fast-track*. La revisió de Ruiz-Tovar et al²⁷ també menciona la profilaxi antibiòtica tòpica. Un estudi del 2010³⁰ inclou 602 pacients intervinguts de cirurgia colo-rectal electiva aleatoritzats en funció de l'aplicació d'esponja de col·lagen impregnada amb Gentamicina a la ferida o no inserció. Els pacients en els que se'ls aplica l'esponja han presentat més taxa de ILQ (30% vs. 20,9% amb $p=0,01$), a expenses de més IFQ (20,3 % vs. 13,6%, $p=0,03$). Els resultats poden ser deguts a la presència d'un cos estrany en la ferida d'una cirurgia neta-contaminada. Una revisió bibliogràfica del 2011³¹ menciona que la profilaxi tòpica estaria justificada en procediments específics com l'artoplàstia³², augment mamari³³ o en pacients obeses³⁴, però que es desconeix la seva utilitat en cirurgia colo-rectal electiva. Conclou que no hi ha prou evidència per la utilització de profilaxi tòpica i que falten assaigs clínics controlats.

e) Factors de risc en funció del tipus de ILQ en cirurgia colo-rectal electiva

Blumetti³⁵ et al separen els factors de risc de ILQ en funció del tipus, segons si és IFQ o bé IOE. Es tracta d'un estudi retrospectiu que inclou 428 pacients intervinguts de cirurgia colo-rectal durant 4 anys, que engloba també cirurgia d'urgències i creació d'ostomies. Concretament, s'han acceptat un total de 50 pacients en cirurgia d'urgència, que representaria un 12% del total de la mostra. Aquest fet és important de considerar ja que la cirurgia d'urgències va associada a una major puntuació en l'escala de risc quirúrgic de NNIS. La taxa de ILQ global és del 25%, essent un 17% IFQ i 8% IOE. Són factors de risc de ILQ de forma global: Índex de Massa Corporal ó IMC (OR de 1,05), cirurgia d'urgències (OR de 2,3), creació d'una ostomia (OR de 1,9) i temps quirúrgic perllongat (OR de 1,03). En un anàlisi multivariant els factors independents de risc de IFQ són: IMC (OR de 1,07) i creació d'ostomia (OR de 2,2). L'aparició de IFQ perllonga l'estada hospitalària (de 7 a 8 dies) però no augmenta la mortalitat (5,1% vs. 4,3% amb $p=0,68$). En estudiar aïlladament la IOE els factors de risc són: laparotomia prèvia (OR de 2,5) i transfusió (OR de 2,3). La IOE perllonga l'estada hospitalària (de 7 a 17 dies) i augmenta la mortalitat (4,3% vs. 19%, $p=0,03$). Es conclou que la IFQ i La IOE tenen diferents mecanismes fisiopatogènics i conseqüències molt diferents, pel que s'haurien d'estudiar de forma independent. En aquesta línia es pensa que els factors de prevenció de la ILQ descrits podrien jugar un paper crucial en la prevenció de la IFQ i menys important en l'aparició de IOE, en que la dehiscència de l'anastomosi té molt de pes. En relació al IMC³⁶ mencionat en aquest darrer estudi, és una mesura d'associació entre la massa i la talla d'un individu ideada per l'estadístic belga Adolphe Quetelet (1796-1874), pel que també es coneix com a índex de Quetelet. Es calcula segons l'expressió matemàtica: $IMC = \text{massa}(\text{kg}) / \text{alçada}^2(\text{m}^2)$. El valor obtingut depèn de les proporcions de teixit muscular i adipós i dóna idea de l'estat nutricional. Valors entre 18,5 i 24,9 kg/m^2

indiquen pes normal, per sota de 18,5 kg/m² per sota del normal i per sobre de 30 kg/m², obesitat.

De la mateixa manera que Blummeti et al, Serra et al³⁷ també estudien per separat els factors de risc de les IFQ respecte les IOE. Es tracta d'un estudi prospectiu multi-cèntric realitzat en 19 hospitals catalans en un període de 9 mesos, que inclou 611 pacients intervinguts electivament de còlon i recte. S'analitza l'impacte de l'aplicació de les mesures preventives de la ILQ amb evidència científica (profilaxi antibiòtica la hora prèvia, recanvi de talles i guants, rentats ferida, manteniment normo tèrmia i glucèmia, entre d'altres ja descrites prèviament) en la reducció de la taxa d'infecció així com els factors de risc associats. Els factors de risc estan separats en funció de si és cirurgia de còlon o de recte. És un estudi molt homogeni pel que fa al diagnòstic, ja que únicament s'accepten pacients intervinguts de càncer de còlon i recte. L'aplicació sota protocol de les mesures preventives no ha disminuït significativament el nombre de ILQ. Es posa en evidència que una de cada cinc ILQ es diagnostica de forma ambulatoria, pel que en absència d'un protocol de detecció estan probablement infradiagnosticades. L'aparició de IFQ o IOE augmenta l'estada hospitalària en el còlon i en el recte. En l'estudi multivariant, la via d'accés oberta és factor de risc de IFQ en el còlon (OR de 2,76), mentre que en el recte no es van trobar factors. Pel que fa a la IOE, en el còlon són factors de risc la hiperglucèmia superior a 200 mg/dL a les 48 hores del postoperatori (OR de 4,48), la creació d'ostomia (OR de 10,01) i l'índex NNIS (OR de 7,65); i en el recte, hiperglucèmia superior a 200 mg/dL a les 48 hores (OR de 9,43) i temperatura inferior a 36°C en el moment de la incisió quirúrgica (OR de 18,88). S'emfatitza sobre la importància de les mesures peroperatories en la prevenció de la ILQ.

f) Via d'accés laparoscòpica en cirurgia colo-rectal electiva i incidència de ILQ

La cirurgia laparoscòpica no augmenta el risc de dehiscència d'anastomosi ni d'infecció incisional³⁸. En un estudi multi-cèntric europeu³⁹ que agrupa 4.188 pacients intervinguts de cirurgia colo-rectal laparoscòpica electiva, la taxa de dehiscència ha estat del 3,1%. Són factors de risc l'anastomosi de sigma manual en comparació amb la mecànica (5,8% vs. 2,3%, amb $p=0,014$) i la distància de l'anastomosi al marge anal, essent més freqüent la dehiscència per sota dels 10 cm del marge anal (16,8% vs. 8,2% amb $p=0,038$).

Altres estudis demostren una menor taxa de ILQ en cirurgia laparoscòpica i, és per aquest motiu que, la via d'accés per laparoscòpia disminueix la puntuació de NNIS de risc de presentació de ILQ. Una revisió de la literatura del 2006⁴⁰ que engloba diferents tipus de cirurgia, conclou que en particular la cirurgia de còlon laparoscòpica s'associa a una reducció de les ILQ (5% vs. 9,5%), que aquestes acostumen a ser més lleus i a més a més també s'associa a una disminució de la taxa d'infecció urinària i pneumònia. L'article conclou que aquest fet és degut a que la via d'accés per laparoscòpia disminueix la resposta inflamatòria tissular, pel que és possible una recuperació més precoç.

g) Costos associats a l'aparició de la ILQ en cirurgia colo-rectal electiva

Es presenten tres estudis en relació als costos associats a les complicacions postquirúrgiques en cirurgia electiva: els dos primers són d'Estats Units i el darrer és de Catalunya.

En Dimick et al⁴¹ es descriuen les dades d'un estudi prospectiu d'un hospital privat associat a la Universitat de Colorado i a la *National Surgical Quality Improvement Project* (NSQIP) en el que s'avaluen 1.008 pacients intervinguts de forma electiva de cirurgia general i vascular. S'analitzen les complicacions postoperatòries, així com la durada hospitalària i els costos associats a les complicacions. Es classifiquen en menors i

majors (segons la gravetat del procés); com a complicacions menors s'engloben IFQ superficial, infecció del tracte urinari, trombosi venosa profunda i lesió perifèrica nerviosa; com a majors es poden incloure la IFQ profunda, la IOE, requeriments d'intubació, pneumònia, insuficiència renal aguda, sèpsia, tromboembolisme pulmonar, accident vàsculo-cerebral, coma durant més de 24 hores, sagnat que requereix transfusió i insuficiència cardíaca congestiva. Dels 1.008 pacients inclosos en l'estudi, 64 han presentat complicacions menors (6,3%) i 67, majors (6,7%). Els pacients que han tingut complicacions tenien més comorbiditat (més insuficiència renal crònica, diabetis, albúmina inferior a 3,5 g/dL, història de cardiopatia isquèmica) i estadis de classificació de ASA més avançats. Tots els pacients que han presentat complicacions (tant menors com majors) tenen estades hospitalàries més llargues: no complicacions vs. menors vs. majors (4 vs. 9 vs. 14 dies, $p < 0,01$). Si s'analitzen els costos associats, els pacients que no presenten complicacions tenen costos menors (\$4.487) en comparació amb els que presenten complicacions menors (\$14.094) i complicacions majors (\$28.356), amb $p < 0,001$. Si es té en compte totes les variables de confusió, els pacients que presenten complicacions majors tenen un augment de cost associat de \$11.626 amb interval de confiança del 95% de \$9.419 a \$13.832, amb $p < 0,01$. En canvi, les complicacions menors no s'associen a un augment de cost. Per tant, la prevenció de les complicacions majors s'associa a una disminució dels costos associats en cirurgia general i vascular electiva.

Un estudi de l'Hospital de Hartford⁴² consta de dues parts: la primera és amb disseny d'estudi de cohorts i la segona, amb cas-control. En la primera, s'analitza la incidència de IFQ profunda i IOE en 1.127 pacients intervinguts electivament de cirurgia colo-rectal, des de l'octubre del 2005 al maig del 2007. En la segona, es comparen els 46 pacients amb diagnòstic de IFQ profunda i/o de IOE (casos) amb 46 pacients sense aquestes complicacions (controls) i s'analitzen els factors de risc d'aparició, l'estada hospitalària i

els costos associats a aquestes dues complicacions. La taxa de IFQ profunda i de IOE és baixa, 46 de 1.127 pacients (4,1%), havent-se pres totes les mesures descrites amb anterioritat per a la profilaxi de la ILQ. En la segona part, amb disseny de cas-control, s'han analitzat mitjançant un model de regressió logística els factors de risc associats a l'aparició de IFQ profunda i de IOE. Els factors de risc han estat: sexe masculí (OR de 3,20, amb IC del 95% de 1,03-9,90, $p=0,044$); diagnòstic de colitis ulcerosa (OR de 23,30, amb IC del 95% de 2,17-250,15, $p=0,003$); durada de la cirurgia superior o igual a 3 hores (OR de 3,49, amb IC del 95% de 1,12-10,93, $p=0,032$); puntuació a l'escala de risc ASA elevada (OR de 3,89, amb IC del 95% de 1,34-11,33, $p=0,013$) i hematòcrit basal mantingut (OR de 0,51, amb IC del 95% de 0,28-0,46, $p=0,036$). L'aparició de ILQ tipus IFQ profunda i IOE s'associa a un augment de l'estada hospitalària ($21,7\pm 15,1$ vs. $6,2\pm 4,0$ dies, $p<0,001$) i dels costos hospitalaris ($\$42.516 \pm \39.972 vs. $\$10.999 \pm \7.122 , $p<0,001$).

L'últim estudi és el més interessant de cara al tema del treball per dos motius: en primer lloc perquè és un estudi local (hospitals de Catalunya en el projecte VINCat) i en segon lloc perquè s'analitza exclusivament la IOE⁴³. Durant el programa s'han monitoritzat 24.832 procediments colo-rectals durant el període 2008-2014, amb una incidència de IOE del 8,2% (IC del 95%: 7,9-8,6%). S'han analitzat els costos extrems que s'associen a l'aparició de la IOE. S'han comptabilitzat costos d'estada hospitalària, costos de reintervenció i costos d'estada a Unitat de Cures Intensives. S'han seleccionat una mostra de 10 hospitals de diferents mides, incloent una mostra de 2.276 pacients amb una incidència de IOE del 8,5% (193 pacients) amb una estada hospitalària de 7 dies (5-12 dies). La incidència de IOE ha estat superior en homes (73% vs. 60%, $p=0,001$), després de cirurgia recte en comparació amb el còlon (43% vs. 31%, $p<0,001$) i en pacients que han presentat un índex de NNIS igual o superior a 1 (43% vs. 34%, $p=0,06$). L'estada

hospitalària mitja ha estat 3 vegades superior en aquells pacients que han presentat IOE (22 dies vs. 7 dies, $p < 0,001$), amb un extra-cost per pacient de 3.052€. Un 60% (117) dels pacients han requerit una reintervenció i un 29% (56) han ingressat a Unitat de Cures Intensives, amb una estada mitja de 5 dies. La reintervenció i l'estada a UCI representa un cost de 2.235€ per pacient. Tenint en compte que 193 pacients han presentat IOE, representa un sobrecost a la Sanitat Catalana de 1.020.391€. Per tant, la IOE és una complicació molt costosa, pel que cal prioritzar el diagnòstic i tractament precoços de cara a millorar-ne el pronòstic i reduir els costos associats.

2.2. Dehiscència d'anastomosi en cirurgia colo-rectal electiva

2.2.1. Incidència de la dehiscència d'anastomosi en cirurgia gastro-intestinal

La incidència de dehiscència d'anastomosi és molt variable en la literatura científica (del 4 al 20%)^{44,45}. Aquest fet s'explica perquè s'han utilitzat diferents criteris per a definir-la: la dehiscència clínica i la dehiscència radiològica amb mitjans de contrast, essent aquesta darrera 2,7 vegades superior a la clínica⁴⁶. Com a dehiscència clínica s'entén aquell pacient que té una clara manifestació d'infecció òrgan-espai, en forma d'abdomen agut o ili perllongat. Com a dehiscència radiològica és aquell pacient que té un postoperatori correcte i en el que es diagnostica la dehiscència en una exploració radiològica rutinària. Aquestes darreres solen associar-se a anastomosis colo-rectals baixes o ultra baixes amb estoma de protecció; en les que en realitzar-se un ènema rectal rutinari, molt sovint es presenta una fuga radiològica a nivell de l'anastomosi sense repercussió clínica.

La mortalitat associada a dehiscència d'anastomosi en cirurgia colo-rectal electiva oscil·la des del 2% en pacients sense dehiscència al 24% en pacients amb dehiscència⁴⁷. En aquest darrer estudi s'analitzen 2.842 pacients intervinguts de cirurgia gastro-intestinal durant 12 anys. S'inclouen pacients intervinguts de cirurgia gastro-intestinal electiva i urgent: esofago-gastrectomia, gastrectomia total, gastrectomia parcial, enterectomia de budell prim, colectomia parcial i colectomia subtotal. Es descriuen les taxes de dehiscència d'anastomosi, la mortalitat associada a dehiscència d'anastomosi i el dia del diagnòstic en funció del nivell de l'anastomosi. La dehiscència de l'anastomosi depèn del nivell (les de més risc són la esofago-gastrectomia i la colectomia subtotal) i, quan es presenta, augmenta la mortalitat associada al procés (veure Taula 2.7.). Cal un diagnòstic molt precoç de la dehiscència d'anastomosi per tal de minimitzar-ne les seves conseqüències.

Taula 2.7. Taxa de dehiscència d'anastomosi gastrointestinal i mortalitat associada (estudi de Pickleman)

Procediment	n	Dehiscència anastomosi		Mortalitat amb dehiscència		Mortalitat sense dehiscència		Dia diagnòstic
		n	%	n	%	N	%	
Esofago-gastrectomia	137	6	4,4	3/6	50	6/131	4,6	9
Gastrectomia total	84	4	4,8	1/4	25	10/80	12,5	7,2
Gastrectomia parcial	318	4	1,3	3/4	75	17/314	5,4	6
Enterectomia	798	9	1,1	3/9	33	11/789	1,4	7,1
Colectomia parcial	1.271	21	1,7	1/21	4,8	9/1.250	0,7	7,5
Colectomia subtotal	234	7	3,0	1/7	14,3	4/227	1,8	8,8
Total	2.842	51	1,8	12/51	24	57/2.791	2,0	6-9

n: nombre de pacients als que se'ls ha realitzat un determinat tipus de cirurgia

Dehiscència d'anastomosi: la primera columna és el nombre absolut de pacients amb la complicació i la segona el percentatge respecte del total

Mortalitat amb dehiscència: la primera columna representa el numerador el nombre absolut i el denominador el total de pacients amb dehiscència dins de cada subgrup i, la segona columna, el resultat del quocient

Mortalitat sense dehiscència: la primera columna, el numerador és el nombre absolut de mortalitat i el denominador el total de pacients sense dehiscència i, la segona columna, el resultat de la divisió

2.2.2. Factors de risc que s'associen a la dehiscència d'anastomosi en cirurgia colo-rectal electiva

Es poden classificar els factors relacionats amb la dehiscència d'anastomosi en tècnics o cirurgia-depenent i aquells en connexió amb el pacient. Els que més influencien en la dehiscència són els cirurgia-depenent, fins al punt de considerar la perícia del cirurgià com un dels principals factors determinants^{48,49}.

El factor tècnic que més es relaciona amb la dehiscència és la distància entre l'anastomosi i el marge anal. En l'estudi de Vignali et al⁴⁹, s'han analitzat 1.014 pacients intervinguts de cirurgia colo-rectal, observant-se una incidència de dehiscència del 7,8% en

anastomosis entre els 3 i els 7 cm del marge anal i del 1% per sobre dels 7 cm , incloent únicament dehiscència d'anastomosi clínica. També s'ha estudiat la relació entre problemes tècnics intraoperatoris (sagnat d'anastomosi, rodets colònics incomplets i test d'estanquitat defectuós) i la presència de dehiscència; no observant-se diferències significatives.

En l'estudi de Mathiessen⁵⁰ amb 6.833 pacients, el nivell de l'anastomosi per sota dels 6 cm del marge anal té una OR de 7,4 de risc de dehiscència d'anastomosi. També el sexe masculí comporta una OR de 2,4, degut a que la pelvis masculina és més profunda i estreta, fet que augmenta les dificultats tècniques. En aquest estudi sí que s'han correlacionat els problemes tècnics intraoperatoris amb augment de risc (OR de 2,8).

És també conegut que la peritonitis local (molt més freqüent en la cirurgia d'urgències) augmenta el risc de dehiscència d'anastomosi 8,4 vegades en la cirurgia colo-rectal⁵¹ i no és tant clar que augmenti el risc en la cirurgia urgent amb anastomosi d'intestí prim⁵².

Pel que fa a la ileostomia de protecció en la cirurgia rectal baixa, Tan et al⁵³ posen de manifest en un meta-anàlisi amb 11.429 pacients que la ileostomia disminueix el risc de dehiscència, la taxa de reintervencions i la taxa de mortalitat (en estudis no randomitzats), pel que es considera justificada la ileostomia rutinària en reseccions de recte baixes.

En quan als factors relacionats amb el pacient, els que tenen més rellevància en relació a la dehiscència són: la transfusió peroperatòria de més de 2 concentrats d'hematies (OR de 7,25), la presa prèvia de corticoides (OR de 6,46)^{48,51} i la radioteràpia neoadjuvant en el recte mig-baix (OR de 4,7)⁵⁰. Altres factors per als que no hi ha prou evidència generalitzada són: malaltia pulmonar obstructiva, diabetis i hipoalbuminèmia (la nutrició parenteral preoperatòria del pacient amb desnutrició no disminueix el risc de dehiscència, però la hipoalbuminèmia en el pacient crític pot comportar-se com a factor de risc)⁵⁴.

2.2.3. Moment del diagnòstic i tractament

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

En l'estudi de Pickleman, descrit a l'apartat 2.2.1. i que inclou 2.842 pacients amb anastomosis a diferents nivells, el dia del diagnòstic se situa entre el sisè i el novè dia. L'article posa de manifest que molts d'aquests pacients han estat donats d'alta abans del diagnòstic⁴⁷.

2.2.4. Conseqüències de la dehiscència d'anastomosi i importància del seu diagnòstic i tractament precoços

Tal i com ja s'ha mencionat, la dehiscència d'anastomosi augmenta la mortalitat associada a la cirurgia. En Mathiessen et al⁵⁵ s'han estudiat els factors associats a mortalitat postoperatòria abans dels 30 dies posteriors a la resecció anterior de recte electiva. Són factors de risc: edat superior a 77 anys (OR de 8), dehiscència d'anastomosi (OR de 5), sexe masculí (OR de 2,2) i estadi tumoral D de Dukes (OR de 2,6). La dehiscència d'anastomosi simptomàtica ha estat la causa més important de mortalitat.

Si bé en la pràctica clínica habitual, el diagnòstic de la infecció intraabdominal complicada, primària o no relacionada amb cirurgia prèvia, es fa sobretot per les troballes clíniques (dolor abdominal, febre, hipotensió, taquicàrdia o oligúria), juntament amb l'increment del recompte leucocitari; aquestes troballes no són tant aparents en la infecció abdominal post-quirúrgica. Aquest fet, és motiu de retard diagnòstic i terapèutic, que es correlaciona amb una major morbi-mortalitat⁵⁶.

Com queda reflectit en l'article de Rivers⁵⁷, l'inici del tractament precoç de la sèpsia severa o xoc sèptic disminueix la mortalitat associada a aquestes dues entitats. Aquest mateix article es troba desglosat en l'apartat 2.4.2. En Alves et al⁵⁸ s'ha apreciat una menor mortalitat en aquells pacients re-intervinguts per dehiscència d'anastomosi abans del cinquè dia del postoperatori en comparació amb després del cinquè dia (0% vs. 22%). És molt important el reconeixement precoç de la dehiscència i actuar sense demora.

El reconeixement de la dehiscència d'anastomosi sovint és tardà en la pràctica clínica habitual: mitjana del tretzè dia del postoperatori⁵⁹. Això significarà que molts pacients ja hauran estat donats d'alta en el moment del diagnòstic. Calen doncs marcadors precoços per tal d'avançar el diagnòstic i iniciar el tractament precoç previ a l'alta del pacient.

2.3. Concepte de *fast-track* en la cirurgia colo-rectal electiva

2.3.1. Orígens del *fast-track*

El concepte de *fast-track*, *Enhanced Recovery After Surgery* (ERAS) o programa de rehabilitació multimodal es basa en la utilització d'una sèrie de mesures destinades a optimitzar el pacient per a la cirurgia. El principi del programa de *fast-track* és que millorant l'estrès de l'organisme a l'estímul quirúrgic, mitjançant una minimització de la resposta inflamatòria a l'agressió que suposaria la cirurgia, es pot aconseguir una disminució en el seu temps de recuperació. Els orígens del *fast-track* en la cirurgia colo-rectal electiva es remunten a fa 16 anys (1999)⁶⁰. Henrik Kehlet va publicar un article en el que es descrivia que mitjançant aquestes mesures s'aconseguia, en una sèrie de 16 pacients intervinguts de cirurgia de sigma oberta, reduir l'estada hospitalària a 2 dies en el 60% dels casos.

2.3.2. Descripció detallada de les mesures d'un programa de *fast-track*

Les mesures que s'apliquen en un programa de *fast-track* es poden classificar segons el moment d'aplicació en preoperatòries, intraoperatòries i postoperatòries. Per motius didàctics, es descriuen a continuació sense estructurar-les temporalment.

a) *Informació i dieta preoperatòria*

La informació del pacient és una mesura bàsica en el concepte de *fast-track*, doncs s'aconsegueix una disminució de la resposta hormonal i inflamatòria secundàries a l'estrès psicològic del pacient. Cal explicar les mesures preoperatòries, la cirurgia i les mesures postoperatòries que s'adoptaran per dies.

Taula 2.8. Planificació postoperatòria d'un programa de *fast-track* per dies

Dia 1	<ul style="list-style-type: none">• Descartar complicacions• Reiniciar fluids ± dieta sòlida• Retirar sonda vesical• Iniciar fisioteràpia respiratòria• Ambulatorització assistida• Educar al pacient en el control del dolor i la cura de la ferida quirúrgica
Dia 2	<ul style="list-style-type: none">• Descartar complicacions• Progressar a dieta sòlida• Assegurar un bon control del dolor• Mobilitzar (exercici de caminar)• Discutir amb el pacient i la família la planificació de l'alta
Dia 3	<ul style="list-style-type: none">• Descartar complicacions• Planificar l'alta• Activar hospitalització a domicili (si fos necessari)• Educar al pacient i a la família en la dieta, cura de la ferida i control del dolor a casa
Dia 4	<ul style="list-style-type: none">• Ambulatorització completa• Alta hospitalària

Pel que fa la dieta líquida preoperatòria, es poden ingerir líquids clars fins a 2 hores abans de la cirurgia sense augmentar el risc de regurgitació i aspiració, fet que ajuda a optimitzar la hidratació preoperatòria⁶¹. Respecte la ingesta prèvia els dies abans, es recomana dieta pobra en residus els 2-3 dies previs a la cirurgia, pobra en greixos i rica en hidrats de carboni: fins i tot, solució amb hidrats de carboni fins a 3 hores abans. És conegut que la cirurgia indueix un estat catabòlic al pacient, caracteritzat per resistència perifèrica a la insulina, augment de les hormones catabolitzants com el glucagó, el cortisol i les catecolamines i balanç nitrogenat negatiu. Per tant, els pacients que presentin un més bon estat nutricional, tindran una millor resposta a l'estrès quirúrgic. En aquesta línia, Kaska et al⁶² han realitzat un assaig clínic controlat amb 221 pacients que s'han distribuït de forma aleatòria en 3 grups: grup dejuni, grup infusió de glucosa endovenosa i grup ingesta de carbohidrats orals fins 3 hores abans. S'observa que els pacients que han rebut carbohidrats orals fins poc abans de la cirurgia, presenten uns millors nivells d'insulina en comparació amb els altres dos grups. És a dir, aquells pacients que han

rebut hidrats de carboni fins a 3 hores, presentaran una menor resposta catabòlica i una millor resposta a l'estrès inflamatori que suposarà la cirurgia.

b) Preparació mecànica del còlon: pros and cons

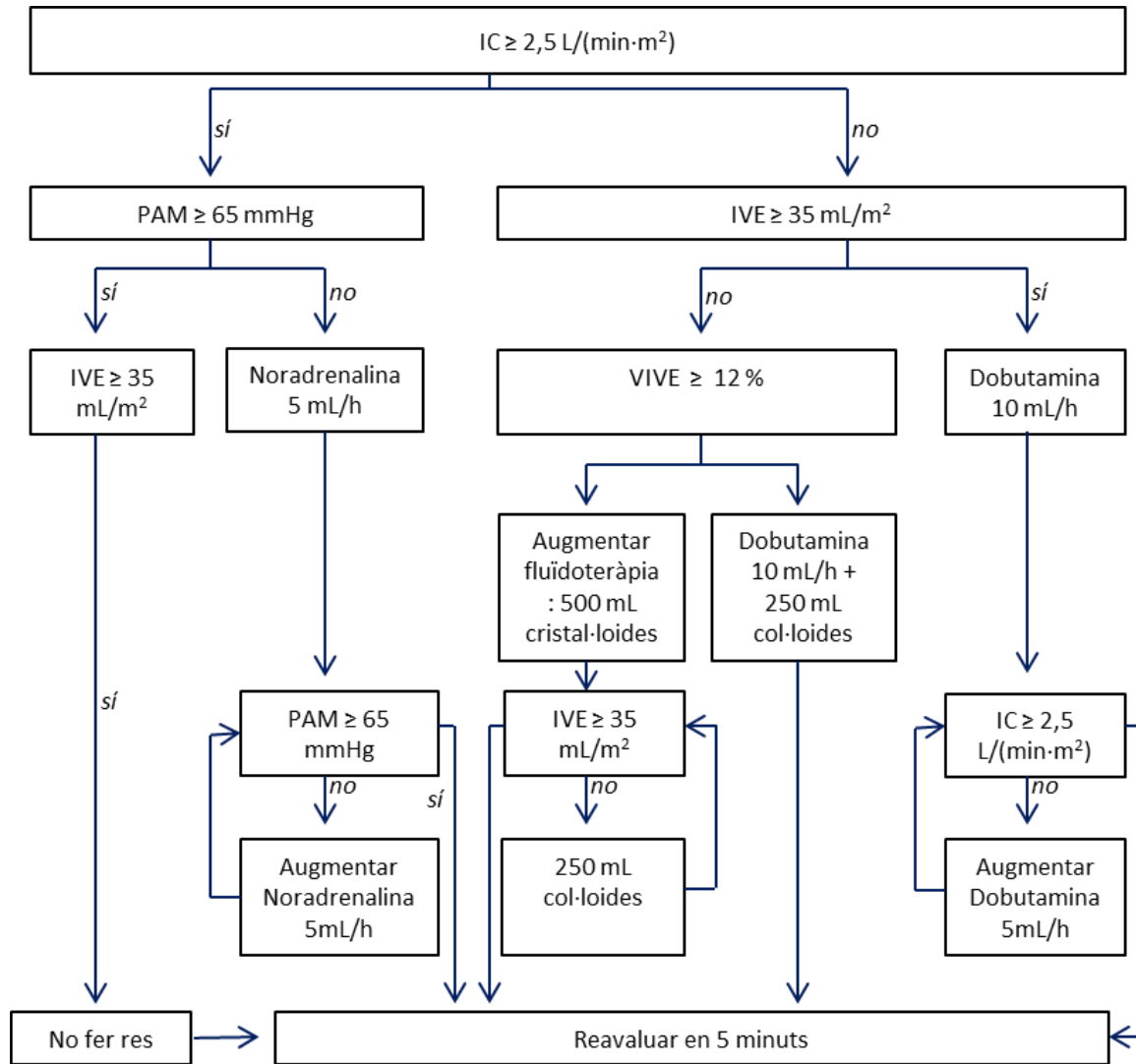
En un meta-anàlisi del 2004⁶³ en el que s'avalua la preparació mecànica amb polietilenglicol es conclou que està associada a major percentatge de dehiscència d'anastomosi: 5,6% vs. 3,2% (OR de 1,75, amb IC al 95% de 1,05-2,90, $p=0,032$). El meta-anàlisi inclou 7 assaigs clínics controlats i 1.454 pacients intervinguts de cirurgia de còlon de forma electiva. No obstant, en un meta-anàlisi del 2011⁶⁴ no s'observen diferències en quan a dehiscència d'anastomosi en pacients amb preparació mecànica de còlon en comparació amb els que no, ni en cirurgia de còlon (2,9% vs. 2,5%, NS) ni en cirurgia de recte (10% vs. 6,6%, NS). S'inclouen 13 assaigs clínics controlats i 4.777 pacients. Es conclou que, donat que la preparació mecànica de còlon s'associa a desequilibris hidroelectrolítics sense beneficis evidents, caldrien més estudis per a determinar si s'ha d'aplicar o no.

c) Fluidoteràpia intraoperatòria: restricció de fluids vs. teràpia guiada per objectius

El programa de *fast-track* en els seus orígens defensa la restricció de fluids intraoperatòria de cara a disminuir l'edema tissular i afavorir una millor recuperació del pacient. En aquesta línia, Nisanevich et al (2005)²⁹ demostren que la restricció de fluids afavoreix una restauració més ràpida del trànsit intestinal i disminueix l'estada hospitalària. Es tracta d'una mostra de 152 pacients intervinguts de cirurgia abdominal electiva, amb estadis de risc quirúrgic no avançats: ASA I, II i III. S'han aleatoritzat en administració lliure de col·loide tipus Ringer Lactat (10 mL/kg en bolus + 12 mL/kg/h) i administració restrictiva (4 mL/kg/h). Els pacients amb teràpia restrictiva comencen a

sentir trànsit intestinal abans [dia 3 (2-7) vs. dia 4 (3-7), $p < 0,001$] i presenten una estada hospitalària més curta [dia 8 (6-21) vs. dia 9 (7-24), $p = 0,01$].

No obstant i en pacients d'alt risc quirúrgic, caldria optimitzar la fluïdoteràpia a administrar en funció de les demandes, pel que en aquests pacients caldria utilitzar la *Goal Directed Therapy* (GDT), (veure apartat 2.4.2.). En l'estudi de Mayer (2010)⁶⁵ s'ha demostrat que amb la GDT o teràpia hemodinàmica guiada per objectius intraoperatòria s'aconsegueix disminuir les complicacions postoperatòries en pacients intervinguts de cirurgia abdominal amb alt risc quirúrgic. Per tal de monitoritzar l'estat hemodinàmic intraoperatori s'ha utilitzat el dispositiu mínimament invasiu FloTrac/Vigileo amb l'objectiu de mantenir un índex cardíac (IC) per sobre de $2.5 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ (Figura 2.2.). L'índex cardíac depèn de la freqüència cardíaca i de l'índex del volum d'ejecció (IVE), que pot veure's alterat per una disminució de la precàrrega (manca de fluïdoteràpia) o alteracions en la contractilitat miocardiàca. Les variacions en l'índex de volum d'ejecció (VIVE) indiquen la resposta de l'organisme a les mesures terapèutiques administrades. La pressió arterial mitja (PAM) es veu influenciada per l'índex cardíac i per les resistències vasculars perifèriques. Tornant a l'estudi, s'han seleccionat 60 pacients ASA-III que com a mínim presentessin 2 criteris segons l'índex cardíac de Lee: (1) cirurgia major; (2) cardiopatia isquèmica; (3) història d'insuficiència cardíaca; (4) història de malaltia cerebrovascular; (5) insulino-teràpia per diabetis; (6) creatinina preoperatòria superior a 2 mg/dL. Han estat randomitzats en 2 grups: en el primer s'ha aplicat la GDT amb el sistema de FloTrac/Vigileo i, en el segon, teràpia convencional guiada per pressió arterial mitja (PAM) i pressió venosa central (PVC). Els pacients del grup GDT han rebut més col·loides que cristal·loides i més quantitat de dobutamina i han tingut PAM i PVC més elevades. Si s'analitzen els resultats a estudi, el grup GDT ha presentat menys complicacions i menys estada hospitalària (Taula 2.9.).



IC: Índex Cardíac
 PAM: Pressió arterial Mitja
 IVE: Índex de Volum d'Ejecció
 VIVE: Variacions en l'Índex de Volum d'Ejecció
 Dosificacions de Noradrenalina (1mg/50mL) o Dopamina (50mg/50mL)

Figura 2.2. Protocol de teràpia guiada per objectius (GDT) intraoperatòria (estudi de Mayer)

Taula 2.9. Resultats hemodinàmics i complicacions associades (estudi de Mayer)

Resultats estudi Mayer et al ⁶⁵		Teràpia GDT (n=30)	Teràpia convencional (n=30)	p
Comportament hemodinàmic intraoperatori	PAM (mm Hg)	81 ± 16	75 ± 16	0,006
	PVC (mm Hg)	12 ± 5	10 ± 4	0,01
	Volum col·loides (cc)	1.188 ± 550	817 ± 467	0,006
	Volum cristal·loides (cc)	2.489 ± 805	3.153 ± 1.264	0,02
	Volum total (cc)	4.528 ± 2.317	4.494 ± 1.561	N.S.
	Requeriments dobutamina (µg/kg/h)	30,4 ± 50,5	4,1 ± 19,0	0,01
Complicacions postoperatories	Dehiscència anastomosi (%)	2 (7%)	6 (20%)	N.S.
	Complicacions generals (%)	6 (20%)	15 (50%)	0,03
Estada hospitalària (dies, IC del 95%)		15 (12-17)	19 (14-23)	0,006

N.S. : diferències estadísticament no significatives

En l'apartat 2.7., en que es descriuen la relació entre l'hemodinàmica del pacient i la posterior aparició de complicacions postoperatories, es descriu un meta-anàlisi⁶⁶ que correlaciona l'aplicació de la GDT en pacients d'alt risc quirúrgic amb menor aparició de dehiscència d'anastomosi.

d) *Altres mesures intraoperatories*⁶⁷

Caldria minimitzar l'ús de catèters, sondes i drenatges, ja que alenteixen el procés de recuperació multimodal. La incisió quirúrgica és millor que sigui horitzontal que vertical, doncs inclou menys dermatomes, cosa que suposaria menys dolor postoperatori i millor recuperació de la funció pulmonar.

e) *Control del dolor postoperatori i inici de la mobilització precoç*⁶⁸

Si el pacient no té dolor postoperatori, s'afavoreix la seva mobilització precoç, que és un prerrequisit bàsic en un programa de *fast-track*, de cara a afavorir la restauració funcional del tracte digestiu. També cal limitar l'ús d'opioides que afavoreixen l'ili postoperatori perllongat. Per tal de minimitzar-ne el seu ús sense que el pacient tingui dolor, hi ha

diferents tècniques anestèsiques en cirurgia de còlon: infiltració local amb anestèsics de llarga durada, bloqueig *tap-block* (*transversus abdominal plane-block*) i el catèter epidural toràcic en bomba. El *tap-block* consisteix en la infiltració d'anestèsic local en el pla per on discorren els nervis ilio-inguinal i ilio-hipogàstric, entre l'oblic menor i la fàscia transversalis. Ha demostrat ser una excel·lent tècnica analgèsica en un protocol de *fast-track* en cirurgia de còlon, tant oberta com laparoscòpica, disminuint el consum de mòrfics i afavorint un trànsit intestinal més precoç⁶⁹. Pel que fa al catèter epidural toràcic, té efectes positius en quan al dolor, ili i nàusees en la cirurgia de còlon obert, però no hi ha evidència de la seva necessitat en la cirurgia de còlon laparoscòpica^{70,71}.

f) Profilaxi anti-emètica i tromboembòlica

Les mesures de profilaxi anti-emètica promouen la no inserció de sonda naso-gàstrica⁷², minimitzar l'ús d'opioides i afavorir la mobilització precoç dels malalts. Pel que fa a la tromboembòlica, és necessària perllongar-la 30 dies, sobretot en pacients amb diagnòstic de càncer colo-rectal i d'alt risc quirúrgic⁷³.

g) Inici de nutrició precoç en el postoperatori

La malnutrició postoperatoria s'associa a un augment de la permeabilitat de l'intestí i a un deteriorament de la funció de la barrera intestinal. En Lewis et al⁷⁴ es realitza una revisió sistemàtica de 13 assaigs clínics controlats i 1.173 pacients. Es demostra que la nutrició enteral precoç disminueix la dehiscència d'anastomosi i la infecció de ferida, a expenses de major incidència de vòmits.

Taula 2.10. Resum de mesures en un programa de *fast-track*

Preoperatòries	<ul style="list-style-type: none">• Informació• Optimització de fluids (teràpia guiada per objectius)• Optimització de les funcions dels òrgans• Abstinència al tabac i alcohol• No utilització de preparació mecànica de còlon• Guies modernes d'alimentació
Intraoperatòries	<ul style="list-style-type: none">• Optimització de fluids (teràpia guiada per objectius): evitar hipovolèmia i excés de cristal·loides• Anestèsia regional (quan hi hagi evidència)• Tipus d'incisió• Opioides de curta durada• Cirurgia mínimament invasiva
Postoperatòries	<ul style="list-style-type: none">• Multimodal (minimitzar ús opioides)• Profilaxi antiemètica i anti-ili postoperatori• Revisar l'ús de drenatges, tubs, catèters i monitorització• Profilaxi tromboembòlica• Nutrició oral precoç i ambulatorització• Mapes d'actuació diaris, bona definició dels criteris d'alta• Pla de rehabilitació

2.3.3. Revisió bibliogràfica de les mesures en un programa de *fast-track*

En una revisió de la Cochrane del 2011⁷⁵ s'ha analitzat la importància del programa de *fast-track* en la cirurgia colo-rectal electiva. Consta de 4 assaigs clínics controlats amb un total de 237 pacients (119 *fast-track* i 118 convencionals). Com a criteri inclusió són aquells estudis que com a mínim utilitzen 12 de les mesures que s'aplicarien en un programa de *fast-track* en la branca de pacients que el segueixen i com a màxim 2 mesures en la branca que no el segueixen. S'analitzen complicacions majors (dehiscència d'anastomosi, reintervencions, ili persistent i sagnat) i complicacions menors (pneumònia, infecció incisional, trombosi venosa profunda i infecció del tracte urinari). Els pacients que han seguit el programa no presenten més mortalitat (Risc Relatiu o RR del 0,53, IC del 95% de 0,12-2,38), ni més incidència de complicacions majors (RR de 0,45, IC del 95% de 0,09-2,02) ni de complicacions menors (RR de 0,63, IC del 95% de 0,37-1,05) ni tampoc més nombre de reingressos (RR de 0,87, IC del 95% de 0,08-9,3). En canvi, presenten menys estada postoperatòria (RR de -2,94, IC del 95% de -3,88/-

2,19). Les implicacions pràctiques són que l'ús de les mesures del programa de recuperació multimodal en el període peroperatori de cirurgia colo-rectal sembla segur, ja que no augmenta el nombre de readmissions i permet una disminució de l'estada hospitalària. No obstant, no s'observa una reducció de les complicacions, tot i que no es disposa de suficient evidència per provar que sigui superior que el maneig convencional. Per altra banda, la majoria de pacients inclosos en els estudis tenen puntuacions en l'escala de risc quirúrgic ASA I o II i no es disposa de dades de pacients ancians o amb comorbiditat. Les implicacions per recerca són que: (1) hi ha pocs estudis, (2) aquests estudis tenen molts biaixos, ja que no són cecs i en la majoria d'ells no es menciona el compliment del programa i (3) no hi ha estudis directes entre via d'accés quirúrgic i *fast-track*. Les conclusions de la revisió són que encara no hi ha prou evidència que justifiqui la implementació del *fast-track* com a maneig estàndard i que no s'ha trobat resposta al paper que juga la laparoscòpia en el *fast-track*.

2.4. Diagnòstic precoç de la dehiscència d'anastomosi en cirurgia colo-rectal electiva

2.4.1. Introducció

Tal i com ja s'ha comentat prèviament, la dehiscència d'anastomosi en cirurgia colo-rectal electiva s'associa a un augment de la morbi-mortalitat i dels costos associats al procés. És per aquest motiu que és de gran importància la seva identificació amb la major precocitat possible.

2.4.2. Paràmetres de SIRS en la detecció precoç d'infecció

La sèpsia severa és la major causa de mortalitat en la Unitat de Cures Intensives. Fa 23 anys es van definir els paràmetres de *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS) o síndrome de resposta inflamatòria sistèmica com a resposta clínica de l'hoste a la inflamació. En aquest context i en presència de 2 ó més paràmetres de SIRS, la sèpsia severa es va veure com una evolució de la infecció a la sèpsia, la sèpsia severa i el xoc sèptic. Es va codificar en un consens de la *American College of Chest Physicians* (ACCP) i *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) al 1992⁷⁶ (Taula 2.11.). La síndrome de resposta inflamatòria sistèmica pot aparèixer per causa infecciosa o no infecciosa (pancreatitis, isquèmia, politraumatisme, xoc hemorràgic entre d'altres) i es dona quan un pacient presenta 2 o més paràmetres de SIRS. Són paràmetres de SIRS: (1) temperatura corporal superior a 38°C o inferior a 36°C; (2) freqüència cardíaca superior a 90 batecs per minut; (3) freqüència respiratòria superior a 20 respiracions per minut; (4) alteració en el recompte de leucòcits superior a 12.000/cc o inferior a 4.000/cc. Quan la causa de síndrome de resposta inflamatòria sistèmica és una infecció es parla de sèpsia. Quan a més la sèpsia s'associa a disfunció d'un òrgan, hipoperfussió o hipotensió es parla de sèpsia greu. Quan el pacient presenta hipotensió induïda per la sèpsia que no remunta tot i la infusió de fluïdoteràpia, es parla de xoc sèptic. Quan es detecta una disfunció d'òrgans

en un pacient malalt de forma aguda que compromet l'homeòstasi es parla de síndrome de disfunció multiorgànica o *Multiple Organ Dysfunction Syndrome* (MODS).

Taula 2.11. Definicions de consens: SIRS, sèpsia, sèpsia severa, xoc sèptic, MODS

Definicions de consens de la ACCP i SCCM (1992):

- **Infecció:** fenomen microbiològic caracteritzat per una resposta inflamatòria enfront a la presència de microorganismes o a la invasió d'un teixit estèril per aquests microorganismes.
- **Bacterièmia:** presència de bacteries viables a la sang.
- **Síndrome de resposta inflamatòria sistèmica (SIRS):** resposta inflamatòria sistèmica en resposta a diferents estímuls clínics. La resposta es manifesta amb la presència de 2 o més de les següents condicions: (1) temperatura > 38°C o < 36°C; (2) FC > 90bpm; (3) FR > 20rpm o PaCO₂<32mm Hg; (4) recompte leucocitari > 12000/cc o < 4000/cc o > 10% de formes immadures (bandes).
- **Sèpsia:** la resposta inflamatòria en presència d'infecció, que es manifesta per 2 o més de les condicions de la síndrome de resposta inflamatòria sistèmica.
- **Sèpsia severa:** sèpsia associada a disfunció orgànica, hipoperfussió o hipotensió. Hipoperfussió o anormalitats en la perfusió tissular poden incloure (però no estan limitats): acidosi làctica, oligúria o alteració de l'estat mental.
- **Xoc sèptic:** Els pacients que estan rebent fàrmacs inotròpics o vasopressors podria ser que no estiguin hipotensos en el moment d'avaluar la hipoperfussió tissular.
- **Hipotensió induïda per la sèpsia:** pressió arterial sistòlica < 90 mm Hg o bé disminució de ≥ 40 mm Hg de la base del pacient sense altres causes d'hipotensió.
- **Síndrome de disfunció multi orgànica (MODS):** presència d'alteració en la funció d'òrgans en un pacient crític de forma aguda en què l'homeòstasi no pot ser mantinguda sense intervenció.

Per tal de mesurar la disfunció d'òrgans una de les escales que s'utilitza és el *Multiple Organ Dysfunction* o MOD score⁷⁷ (Taula 2.12.), en la que s'avalua la disfunció de sis òrgans: hematologia, fetge, ronyó, cardiovascular, neurologia i respiratori. L'escala de MOD score indica la probabilitat de supervivència en un pacient amb infecció i disfunció orgànica (puntuació del 0 al 24) . Si la puntuació està per sota de 8, la supervivència és del 84%; en canvi, si es compleixen per sobre de 16 punts, la supervivència disminueix al 30%. Altres escales de disfunció orgànica en el pacient de UCI són *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE-II)⁷⁸ i *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III* (APACHE-III)⁷⁹. APACHE-II avalua 12 variables i la seva puntuació va del 0 al 71, APACHE-III n'avalua 20 i la puntuació va del 0 al 299. A major puntuació d'aquestes 2 escales, pitjor evolució i més elevada mortalitat.

Taula 2.12. MOD score o escala de disfunció orgànica

Escala de MOD score (disfunció multi orgànica) ⁷⁷		0	+1	+2	+3	+4
Hematologia	Recompte plaquetari (x103/mm ³)	>120	81-120	51-80	21-50	≤20
Fetge	Bilirubina total (μmol/L)	≤20	21-60	61-120	121-240	>240
Ronyó	Creatinina (μmol/L)	≤100	101-200	201-350	351-500	>500
Cardiovascular	PAR *	≤10	10,1-15	15,1-20	21-30	>30
Neurologia	Escala coma Glasgow (punts:p) ‡	15	13-14	10-12	7-9	≤6
Respiratori	PaO ₂ /FiO ₂ #	>300	226-300	151-225	76-150	≤75

*PAR (Pressure Adjusted heart Rate). $PAR = (FC \times PVC)/PAM$ [FC=freqüència cardíaca; PVC= pressió venosa central; PAM= pressió arterial mitja].

‡ Escala de coma de Glasgow. 3 camps: (1) *obertura ocular*: espontània: 4p; estimul verbal:3p; dolor:2p; no:1p; (2) *resposta motora*: obeeix ordres: 6p; localitza dolor:5p;flexió normal:4p; flexió anormal:3p; extensió:2p; no:1p; (3) *resposta verbal*: orientada:5p; desorientada:4p; inapropiada:3p; incompreensible:2p; no:1p.

PaO₂ (pressió parcial arterial d'oxigen en sang); FiO₂ (fracció inspirada d'oxigen: del 21% al 100%)

En Rangel-Frausto et al⁸⁰, publicat a l'any 1995, s'avalua la resposta a la infecció en 2.527 pacients ingressats en tres Unitats de Cures Intensives. Es classifiquen els pacients en les quatre etapes de resposta inflamatòria: presència de criteris de SIRS, sèpsia, sèpsia severa i xoc sèptic. La variable principal a estudi és la mortalitat als 28 dies (es presenta en percentatge): pacients que no han presentat criteris de SIRS o 1 criteri (3%); 2 criteris de SIRS (7%); 3 criteris de SIRS (10%); 4 criteris de SIRS (17%); sèpsia severa (20%); xoc sèptic (46%). Es descriu clarament una progressió clínica des del SIRS al xoc sèptic que defineix la història natural de la resposta inflamatòria a la infecció.

Recentment, en Kaukonen et al⁸¹ es descriu la incapacitat de predir l'evolució cap al xoc sèptic de la classificació de criteris de SIRS, que es defineix com a presentar 2 o més paràmetres de SIRS. En l'estudi es descriu que, en un de cada vuit pacients, tot i no presentar criteris de SIRS en el moment de l'ingrés, evolucionen posteriorment cap al xoc sèptic, amb una elevada mortalitat associada. Durant un període de 13 anys s'han analitzat en 172 Unitats de Cures Intensives a Nova Zelanda i Austràlia, aquells pacients que presentessin infecció i disfunció orgànica en el moment d'entrada a la UCI i durant

les primeres 24 hores (s'ha utilitzat l'escala APACHE-III, la presència de signes d'hipoperfussió perifèrica o hipotensió mantinguda). S'han classificat els pacients en SIRS-positius (aquells que presenten dos o més paràmetres de SIRS amb infecció i disfunció orgànica) i SIRS-negatius (aquells que no presenten paràmetres de SIRS o bé en presenten un, amb infecció i disfunció orgànica). Dels 109.663 pacients inclosos en l'estudi, un 87,9% han estat SIRS-positius i el 12,1%, SIRS-negatius (dels quals: un 80% presentaven 1 criteri i un 20%, 0). Els pacients SIRS-positius són més joves (65,8 vs. 68,3 anys, $p < 0,001$), menys proporció d'homes (55% vs. 57%, $p < 0,001$), tenen menys indicacions quirúrgiques (19% vs. 39%, $p < 0,001$) i presenten més mortalitat (24,5% vs. 16,1%, $p < 0,001$). Encara que no s'ha identificat un llindar pronòstic entre presentar 1 o 2 paràmetres de SIRS (que és el que s'accepta per a la definició de sèpsia) sí que per cada paràmetre de SIRS afegit hi ha un increment lineal del 13% en la mortalitat (OR per cada criteri addicional de 1,13, amb IC del 95%: 1,11-1,15, $p < 0,01$). Els paràmetres de SIRS que més s'han presentat en el grup SIRS-positiu han estat la freqüència cardíaca (84% dels pacients) i la freqüència respiratòria (64%) i en el grup SIRS-negatiu ha estat el recompte leucocitari (26%). Els dos grups representen diferents fenotips clínics d'un mateix procés. En aquest context caldria disposar de marcadors biològics que ens alertessin de pacients en risc de desenvolupar xoc sèptic en absència de criteris de SIRS. En l'article de Mikkelsen et al⁸², descrit en l'apartat de revisió bibliogràfica del lactat sèric (apartat 2.6.3), s'estudia el paper del lactat sèric en el diagnòstic precoç de pacients en risc de desenvolupar xoc sèptic.

Quan la infecció s'acompanya de disfunció orgànica, és molt important el diagnòstic i el tractament amb la major precocitat, és el que s'anomena hores d'or en el tractament del xoc sèptic. En el contínuum d'aparició descrit anteriorment entre SIRS-sèpsia greu-xoc sèptic-disfunció multi orgànica, és d'extrema urgència una actuació precoç en la

reanimació del pacient (abans que el disbalanç entre les demandes i els requeriments d'oxigen es manifestin amb severitat extrema). En Rivers et al⁵⁷ s'han aplicat les mesures de la teràpia *Goal Directed Therapy* (GDT) en el tractament del xoc sèptic, veure apartat 2.3.2.(c). El tractament GDT consisteix en administrar d'entrada 500 ml en bolus de cristal·loides cada 30 minuts fins a aconseguir una pressió venosa central (PVC) de 8 a 12 mm Hg. Si la pressió arterial mitja (PAM) és inferior a 65 mm Hg, s'inicien vasopressors i si és superior a 90 mm Hg, vasodilatadors. Si la pressió parcial d'oxigen venós és inferior al 70%, es transfonen concentrats d'hematies fins a assolir un hematòcrit del 30%. Un cop optimitzada la PVC, la PAM i l'hematòcrit al 30%, si la pressió parcial d'oxigen venós continua inferior al 70%, s'inicia Dobutamina fins a aconseguir que augmenti per sobre del 70% (2,5µg/kg/minut, augmentant 2,5µg/kg/minut cada 30 minuts). Durant les primeres 6 hores, s'analitza contínuament la temperatura, la freqüència cardíaca, diüresi, pressió arterial i la PVC. L'escala APACHE-II, MOD score i lactat arterial es determinen cada 3 hores. Se segueixen les primeres 72 hores (veure Figura 2.3.). La variable principal a estudi és la mortalitat. L'estudi inclou 263 pacients aleatoritzats per rebre GDT, 130 pacients, o el tractament habitual (no-GDT), 113 pacients. Els pacients que han rebut GDT han presentat menys mortalitat (30,5 % vs. 46,5%, $p=0,009$). També han tingut nivells de lactat sèric més baixos a les 6 hores ($3,0\pm 4,4$ vs. $3,9\pm 4,4$ mmol/L, $p<0,02$). La conclusió és clara: la reanimació precoç guiada per objectius o GDT en el xoc sèptic millora el pronòstic dels pacients.

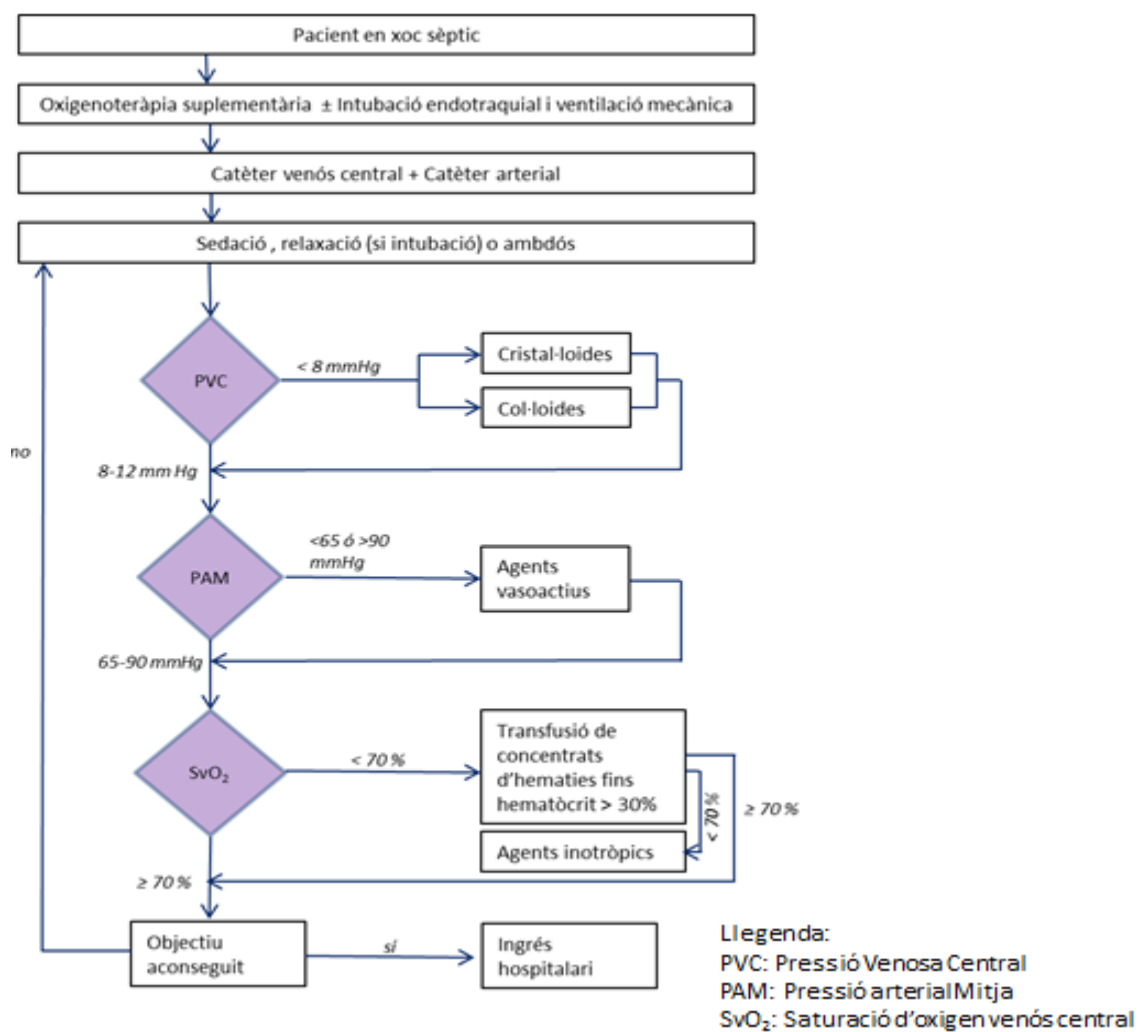


Figura 2.3. Protocol de teràpia guiada per objectius (GDT) en el xoc sèptic (estudi de Rivers)

2.4.3. Marcadors biològics per a la detecció precoç de la dehiscència d'anastomosi

Dins dels marcadors biològics que s'han utilitzat en cirurgia colo-rectal electiva se'n destacaran dos en aquest treball: la proteïna C-reactiva (PCR) i la procalcitonina (PCT). El lactat sèric, tal i com s'ha mencionat en l'apartat previ, és un marcador d'utilitat en el diagnòstic del xoc sèptic ocult, però manquen estudis pel que fa al diagnòstic precoç de la ILQ en cirurgia abdominal.

2.4.3.1. Procalcitonina

a) Patró biològic de la procalcitonina

La procalcitonina (PCT) és una proteïna formada de 116 aminoàcids que es produeix a les cèl·lules C de la glàndula tiroides. Es produeix com a part de la resposta sistèmica a endotoxines bacterianes (lipopolisacàrids) i citocines (IL-6 i TNF- α). És un marcador de resposta inflamatòria d'origen infeccios. La PCT és detectable en sang a les 2-3 hores de l'estímul i presenta un pic entre les 6-12 hores. La seva vida mitja és de 20-24 hores. En l'adult sa els nivells de PCT són inferiors a 0,1 ng/mL. Els seus valors quantitius es correlacionen amb la severitat de la sèpsia: 0,5 – 2 ng/mL (infecció bacteriana localitzada, sèpsia poc probable); 2 – 10 ng/mL (infecció bacteriana sistèmica, sèpsia probable); > 10 ng/mL (xoc sèptic)⁸³.

b) Procalcitonina en Unitat de Cures Intensives

En el pacient ingressat a Unitat de Cures Intensives, la PCT ha demostrat ser el paràmetre més útil per a predir la severitat i el pronòstic en el pacient amb diagnòstic de sèpsia. A més, els seus nivells es correlacionen amb la gravetat de la infecció⁸⁴. Els valors de la PCT i la proteïna C-reactiva en el pacient amb sèpsia es correlacionen amb la supervivència, essent la PCT un marcador més precoç⁸⁵.

c) Procalcitonina en el pacient quirúrgic

Pel que fa al pacient quirúrgic, la PCT no ha resultat ser tant útil com en el pacient ingressat a Unitat de Cures Intensives. Els seus valors en el postoperatori immediat estan clarament relacionats amb el tipus de cirurgia en pacients que no han presentat complicacions. A l'estudi de Meisner, que inclou 117 pacients sotmesos a diferents tipus de cirurgia sense complicacions postoperatories, el percentatge de pacients en els que s'eleva la PCT depèn del tipus de cirurgia: cirurgia menor o asèptica (32%),

cardiotoràcica (59%) i colo-rectal (95%)⁸⁶. Resultats similars mostra l'estudi de Molter⁸⁷. En un altre estudi de cirurgia colo-rectal, els valors de PCT en pacients que no presenten complicacions es relacionen significativament amb la presència de criteris de SIRS, mentre que això no passa amb la proteïna C-reactiva (els seus valors són independents de la presència de criteris de SIRS)⁸⁸.

En pacients quirúrgics la PCT és un bon marcador bioquímic en el postoperatori en l'estudi de Chromik et al⁸⁹. En ell es presenta un estudi prospectiu en 250 pacients intervinguts de cirurgia colo-rectal. Com a mètode de screening d'aparició de complicacions s'han determinat els nivells de PCT del primer al tercer dia del postoperatori (ambdós inclosos). Aquells pacients que han presentat un mínim de 2/3 determinacions de PCT > 1,5 ng/mL es tracten profilàcticament amb Ceftriaxona. Dels 20 pacients que han presentat nivells de PCT elevats, 10 han rebut antibiòtics i 10, no. El grup que han rebut antibioticoteràpia presenten una disminució de la incidència i de la severitat de complicacions infeccioses, de la durada d'antibiòtics, de l'ús de catecolamines i d'estada hospitalària. En definitiva, el valor predictiu negatiu d'aparició de complicacions infeccioses de la PCT els tres primers dies del postoperatori és del 98% i l'ús d'antibiòtics en aquests pacients està justificat.

En Garcia-Granero et al⁹⁰ s'estudien els marcadors biològics PCT i PCR en el diagnòstic de dehiscència d'anastomosi en cirurgia colo-rectal electiva. S'analitzen els dos marcadors els cinc primers dies del postoperatori. S'inclouen prospectivament 205 pacients intervinguts electivament de cirurgia colo-rectal, dels quals 17 (8,3% de la mostra) presenten dehiscència d'anastomosi. Sis dels 17 pacients amb dehiscència d'anastomosi no requereixen cirurgia ni drenatge (Clavien-Dindo¹³⁴ I-II) i s'anomenen dehiscència d'anastomosi menor. Els 11 restants requereixen o bé drenatge o bé cirurgia (Clavien-Dindo III-IV) i es denominen dehiscència d'anastomosi major. El percentatge

de cirurgia oberta de la mostra és molt elevat, un 79% dels pacients s'han operat per via d'accés obert. S'han realitzat múltiples *Receiver Operating Characteristic curves* o corbes ROC per a establir quina és la millor de les variables i en quin dia del postoperatori. L'anàlisi amb corba ROC constitueix un mètode estadístic per a determinar l'exactitud diagnòstica de tests que utilitzen escales contínues. Es fa servir amb 3 propòsits: (1) determinar el punt de tall amb millor relació sensibilitat/especificitat; (2) avaluar la capacitat discriminativa del test (és a dir, la capacitat d'un test de diferenciar entre pacients sans i malalts) i (3) comparar la capacitat discriminativa entre 2 o més tests diagnòstics que expressen els seus resultats com a variables contínues. Per tal d'avaluar la capacitat discriminativa d'un test diagnòstic mitjançant una corba ROC, el paràmetre que es calcula és l'ària sota la corba o *Area Under Curve* (AUC). Un test diagnòstic es considera no discriminatiu quan la AUC és de 0,50 i, a mesura que la AUC s'apropi a 1,00 (test diagnòstic perfecte), millor serà la seva capacitat discriminativa. En relació a l'estudi de Garcia-Granero⁹⁰, si s'inclouen totes les dehiscències d'anastomosi, tant les menors com les majors, la AUC de les corbes és sempre inferior a 0,80. És per aquest motiu i de cara a millorar la capacitat discriminativa de les variables, s'engloba únicament la dehiscència d'anastomosi major. Els màxims nivells s'obtenen amb la PCT al cinquè dia del postoperatori (punt de tall: 0,31 ng/ml, AUC 0,867, sensibilitat 1, especificitat 0,72, valor predictiu positiu 1 i valor predictiu negatiu 0,17) i amb la PCR al cinquè dia (punt de tall: 135 mg/L, AUC 0,850, sensibilitat 0,73, especificitat 0,83, valor predictiu positiu 0,20 i valor predictiu negatiu 0,98). Els dos marcadors són d'utilitat en el diagnòstic de dehiscència d'anastomosi major i poden ser d'utilitat en un programa de *fast-track*.

2.5. Actualització i revisió bibliogràfica de la proteïna C-reactiva (PCR) en la pràctica clínica

2.5.1. Patró biològic de la proteïna C-reactiva

a) Resposta en la fase aguda

La proteïna C- reactiva (PCR)⁹¹ és la primera proteïna de fase aguda que es va descriure, al 1920. Es va anomenar d'aquesta manera perquè és capaç de precipitar el polisacàrid C de *Streptococcus pneumoniae*. És un marcador molt sensible d'inflamació i de dany tissular. La resposta de fase aguda compromet una resposta fisiològica inespecífica i una resposta bioquímica en animals endotèrmics a la majoria de formes de dany tissular; que inclouen infecció, inflamació i neoplàsia maligna. En particular, la síntesi d'un gran nombre de proteïnes es regula ràpidament, principalment a nivell de l'hepatòcit, sota el control de les citocines que s'originen en el lloc de la patologia. Una altra proteïna que juga una capacitat dinàmica i de resposta similar a la PCR és la proteïna amiloide A.

b) PCR circulant

En voluntaris sans la concentració mitja de PCR és 0,8 mg/L, el percentil 90 és 3,0 mg/L i el percentil 99 és 10 mg/L. Ara bé, després d'un estímul de fase aguda, els seus valors poden augmentar des de menys de 50 µg/L fins a més de 500 mg/L (això és multiplicar-se per 10.000). La PCR plasmàtica se sintetitza únicament a nivell dels hepatòcits, predominantment sota el control transcripcional de la citocina IL-6. La síntesi de novo hepàtica comença molt ràpidament després de l'estímul, augmentant les concentracions de PCR per sobre de 5 mg/L a les 6 hores i presentant un pic a les 48 hores. La vida mitja plasmàtica de la PCR és de 19 hores i és constant sota condicions de salut i malaltia, pel que la PCR circulant reflexa la seva síntesi, que donaria idea de la intensitat de l'estímul. Les concentracions de PCR són estables per cada individu (únicament hi ha un

component hereditari sobre els nivells basals de PCR, que s'explica en els següents apartats), no presenten variacions estacionals ni tampoc variacions diürnes ni amb el menjar.

c) Estructura i filogènia de la PCR

La PCR pertany a la família de les pentraxines, proteïnes plasmàtiques amb ensamblatge dependent del calci. La molècula de PCR humana està formada per 5 subunitats polipeptídiques de 206 aminoàcids cada una, que espacialment delimiten 2 zones: (1) la *zona d'efecte invers*, que conté una α hèlix i actua de connexió amb el component C1q i amb el receptor Fc γ R; (2) la *zona d'ensamblatge* que conté 2 ions de calci i és on s'uneixen els lligands⁹². A la Figura 2.4. es representa l'estructura molecular de la PCR humana: *cara A*, zona d'efecte invers, en vermell es representa la α hèlix; *cara B*, zona d'ensamblatge, en blau es mostra molècula de fosfocolina i en verd, 2 molècules de calci.

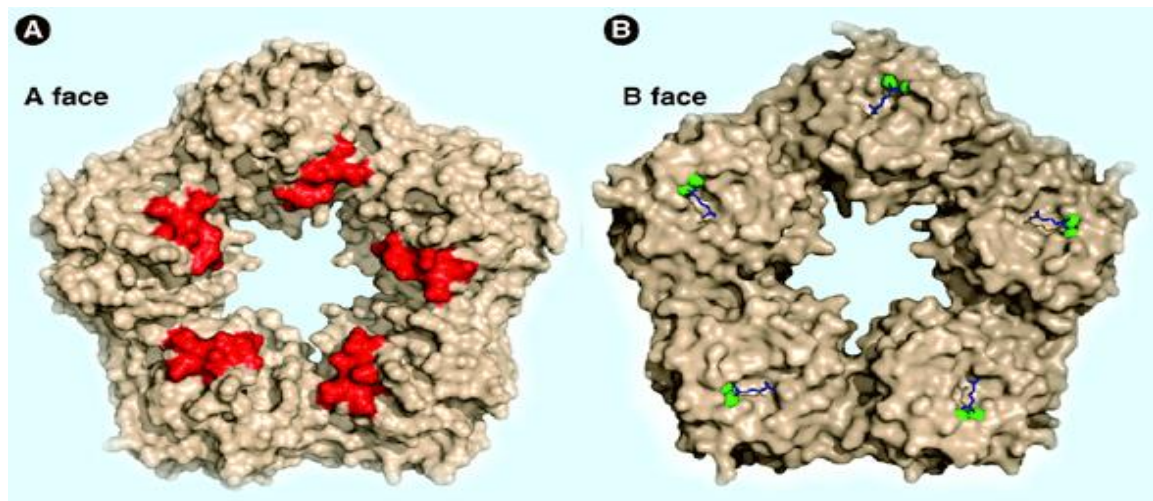


Figura 2.4. Estructura molecular de la PCR humana

La família de les pentraxines està molt conservada en l'evolució, doncs són proteïnes homòlogues molt similars entre les diferents espècies de vertebrats; amb excepció de la zona d'ensamblatge i la capacitat d'activar la cascada del complement. Les diferències en

la zona d'ensamblatge li donen a la PCR la possibilitat d'activar-se com a proteïna de fase aguda, per exemple la PCR dels ratolins no s'eleva en fase aguda. La capacitat d'activar la cascada del complement és exclusiva de la PCR humana i no és dóna en altres espècies de vertebrats.

d) Zona d'ensamblatge i rol biològic de la PCR

La PCR humana s'activa amb residus de fosfocolina, però també amb una àmplia varietat de lligands autòlegs (lipoproteïnes, membranes de cèl·lules danyades, fosfolípids i partícules de ribonucleoproteïnes) i extrínsecs (glicans, fosfolípids i altres components de bacteris, fongs, paràsits i plantes). Quan qualsevol d'aquestes partícules activen la zona d'ensamblatge de la PCR, la PCR és reconeguda per C1q i activa la clàssica cascada del complement (C3) que porta a la formació del complex d'atac de membrana C5-C9. La cascada del complement és una via evolutivament molt antiga, que forma part de la immunitat innata (aquella de resposta immediata, que no produeix anticossos, com ho faria la immunitat adquirida). La PCR també actua com a mediador proinflamatori, estimulant la fagocitosi dels neutròfils i la síntesi de citocines. Es pensa que filogenèticament ha tingut un valor de supervivència en les espècies: no s'ha identificat cap deficiència de PCR en humans, cosa que suggereix el paper crucial per sobreviure. No obstant, s'han identificat com a mínim 31 polimorfismes en el gen de la PCR que es correlacionen amb la mortalitat en pacients amb bacterièmia⁹³. Les pentraxines promouen la resposta inflamatòria enfront de les infeccions, però no en l'autoimmunitat (els pacients amb lupus eritematós sistèmic no eleven els nivells de PCR). La PCR té molt elevada afinitat per la fosfocolina, que és un lligand que es troba en la majoria de cèl·lules procariotes i en totes les cèl·lules eucariotes; fet que li dóna capacitat de defensa de l'hoste enfront a noxes externes i neteja de components apoptòtics propis de l'hoste. A la Figura 2.5. es posa de manifest que la PCR té capacitat per activar la cascada del

complement quan reconeix un lligand de paret bacteriana, estimula la fagocitosi de cèl·lules apoptòtiques i estimula la resposta inflamatòria a través de monòcits i neutròfils.

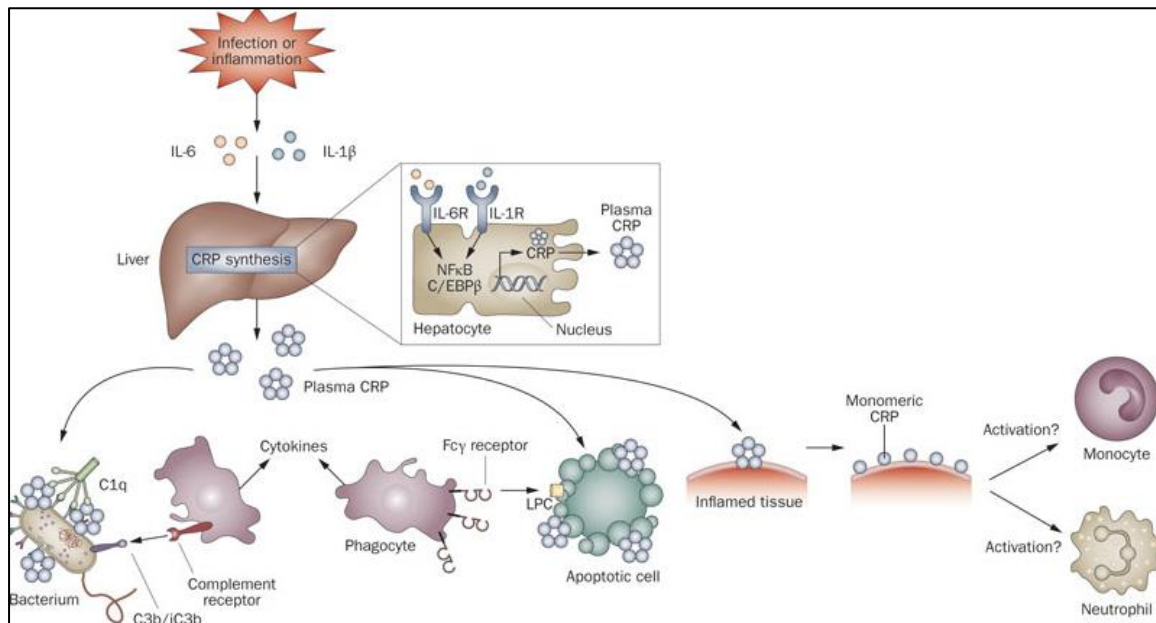


Figura 2.5. Resposta de la PCR enfront a estímuls inflamatoris/infecciosos

e) Paper de la PCR

La PCR és un marcador bioquímic inespecífic d'inflamació, mesura que pot contribuir a :
(1) la recerca de patologia orgànica; (2) monitorització de la resposta a la inflamació i la infecció; (3) detecció d'infecció intercurrent en pacients immunocompromesos.

f) Paper de la PCR en la immunitat adaptativa

En un estudi del 2007⁹⁴ s'ha arribat a la conclusió que la PCR també jugaria un paper en la immunitat adaptativa (formació d'anticossos), en contra del que es pensava prèviament que la PCR només estava implicada en la immunitat natural. La PCR està implicada en la presentació d'antígens al receptor FcγR de les cèl·lules dendrítiques, que estimularan posteriorment la formació d'anticossos.

2.5.2. Utilitats de la proteïna C-reactiva en la pràctica clínica

La PCR s'ha utilitzat en nombrosos camps de la pràctica clínica: (1) marcador pronòstic i de mortalitat en fase aguda en la malaltia cardiovascular; (2) identificador de sèpsia en pacients ingressats a Unitat de Cures Intensives; (3) predictor d'evolució clínica en el pacient amb diagnòstics mèdics diferents, així com de colecistitis aguda i pancreatitis aguda i (4) assenyalador de supervivència en el càncer de còlon.

Un metanàlisi de l'any 2000 que inclou 1.953 pacients amb algun accident coronari, mostra que aquells pacients amb nivells més elevats de PCR tenen un risc relatiu augmentat dues vegades de tenir un altre esdeveniment coronari⁹⁵.

En l'àmbit del pacient ingressat a Unitat de Cures Intensives, la PCR ha resultat ser un bon marcador d'inadequació antibiòtica i d'utilitat en el diagnòstic precoç de la sèpsia. En la inadequació antibiòtica, Schmit et al⁹⁶ demostren en 50 pacients amb diagnòstic de sèpsia de diferents orígens (pneumònia, infecció del tracte urinari i infecció intraabdominal) que aquells pacients amb bona adequació antibiòtica presenten nivells de PCR significativament més baixos. També s'ha descrit que un augment de la PCR de més de 22 mg/L en les primeres 24 hores està associat a fracàs terapèutic, en relació a corba ROC amb AUC de 0,72, sensibilitat de 0,77 i especificitat de 0,67. Com a marcador precoç de sèpsia⁹⁷, la determinació d'una PCR de més de 80 mg/L en les primeres 24 hores en pacients ingressats a Unitats de Cures Intensives que presenten criteris de síndrome de resposta inflamatòria sistèmica és marcador de sèpsia, segons corba ROC amb AUC de 0,94, sensibilitat de 0,94 i especificitat de 0,87.

En l'àmbit del pacient mèdic i amb diferents diagnòstics que inclouen insuficiència cardíaca congestiva, accident vascular-cerebral i insuficiència renal crònica; una PCR en les primeres 12 hores de l'ingrés de més de 120 mg/L és un predictor independent de

mortalitat amb un RR de 2,98; que en els pacients ancians és encara més potent, essent un RR de 5,41⁹⁸. En pacients amb diagnòstic de colecistitis aguda, s'ha observat que valors de PCR superiors a 120 mg/L s'han relacionat amb colecistitis més greus i una freqüència de reconversió de la via laparoscòpica més alta⁹⁹. En pacients amb pancreatitis aguda la monitorització de la PCR s'ha definit com a patró d'or en la predicció de la severitat del procés¹⁰⁰.

Com a marcador pronòstic neoplàsic hem sabut identificar dos estudis que correlacionen PCR i pronòstic neoplàsic. En el primer estudi¹⁰¹, s'han relacionat els nivells preoperatoris de PCR de més de 10 mg/L en pacients que van a ser intervinguts de càncer de còlon amb intenció curativa, amb una pitjor supervivència. Els autors pensen que aquest fet és degut a que hi ha un compromís de la resposta autoimmunitària cel·lular secundària al tumor que condiciona el pitjor pronòstic. El segon estudi¹⁰² és retrospectiu, amb 50 pacients diagnosticats de carcinomatosi peritoneal d'origen colo-rectal. S'ha vist que nivells basals de PCR superiors a 35 mg/L s'associen a una menor supervivència (22 mesos vs. 8 mesos) i a menys taxa de ressecabilitat. La PCR podria ser un bon marcador per a seleccionar pacients candidats a cirurgia cito-reductora i quimioteràpia intraoperatòria.

2.5.3. Valor de la proteïna C-reactiva en el diagnòstic precoç de complicacions en la cirurgia colo-rectal

S'han identificat set estudis (veure Taula 2.13.) que correlacionen els nivells de la PCR en el postoperatori immediat amb l'aparició de complicacions infeccioses majors¹⁰³⁻¹⁰⁹. La majoria d'aquests estudis són retrospectius, excepte dos que són prospectius: Mathiessen¹⁰⁴ inclou 33 pacients i Ortega-Deballon¹⁰⁸, 133 pacients; ambdós en cirurgia colo-rectal electiva. Per qüestions metodològiques els dos estudis prospectius en comparació amb els retrospectius presenten una taxa de dehiscència d'anastomosi superior i un moment de diagnòstic més precoç. El percentatge de dehiscència

d'anastomosi oscil·la des del 5,1% al 27,2%; el dia mitjà de diagnòstic de dehiscència des del sisè dia del postoperatori al novè dia i el percentatge de mortalitat als 30 dies se situa entre el 0% al 4,5%. Dels set estudis, dos únicament inclouen cirurgia rectal i la resta, de còlon i recte. Pel que fa al diagnòstic, la majoria d'estudis inclouen únicament pacients amb càncer, excepte Korner¹⁰⁵ (63% càncer, 7% malaltia inflamatòria intestinal i 30% malaltia diverticular) i Woeste¹⁰⁷ (48% càncer, 20% diverticulosi, 7% inflamatòria intestinal). La via d'accés més utilitzada en la cirurgia és oberta. Dels set estudis, quatre presenten cirurgia laparoscòpica de forma minoritària: Mackay¹⁰⁶ (un 30% de laparoscòpia), Woeste¹⁰⁷ (27%), Ortega-Deballon¹⁰⁸ (12%) i Korner¹⁰⁵ (4.5%). Cap dels estudis, no para atenció al paper de la cirurgia mínimament invasiva en la resposta inflamatòria en l'organisme i en el fet que en ella caldria esperar un menor augment de la proteïna C-reactiva. Un estudi recent fa esment que la cirurgia laparoscòpica augmenta menys la PCR que la cirurgia oberta¹¹⁰. És un estudi que inclou 344 pacients, un 55% d'accés obert. Els valors de PCR són superiors en els pacients intervinguts per cirurgia oberta del dia 1 al dia 3 del postoperatori. En canvi, si s'analitzen únicament aquells pacients que han presentat complicacions infeccioses, els nivells de PCR dels dies 3 i 4 són iguals.

En quatre dels set estudis mencionats, es calcula una corba ROC per tal d'establir el valor de la PCR com a test diagnòstic de complicacions postoperatories. Les corbes ROC que presenten una millor AUC són de la PCR al quart dia^{103,106,108} del postoperatori en tres estudis i en l'últim al tercer dia¹⁰⁵. A continuació es descriuen els estudis que determinen la corba ROC, els valors de PCR determinats com a millor punt de tall en la corba i el valor predictiu negatiu (VPN) de cara a descartar complicacions en aquells pacients amb test diagnòstic negatiu. En el treball de Welsch³⁵ et al es calcula que una PCR de menys de 140 mg/L (AUC de 0,88) al quart dia del postoperatori exclou l'aparició de

complicacions infeccioses en el 91% dels pacients de la mostra (VPN de 0,91). Valors superiors són predictors d'aparició de complicació postoperatòria infecciosa, especialment dehiscència d'anastomosi, sempre i quan s'hagi exclòs pneumònia i infecció de ferida. En el de Mackay et al¹⁰⁶ se selecciona com a punt de tall la PCR de 145 mg/L al quart dia (AUC de 0,87), valors inferiors exclouen complicacions infeccioses postoperatòries en el 96% dels casos (VPN de 0,96). En l'anàlisi d'Ortega-Deballon¹⁰⁸ s'opta per una PCR de 125 mg/L al quart dia (AUC de 0,80, VPN de 0,96). Els pacients que presentin valors de PCR superiors no han de ser donats d'alta (sensibilitat de 0,82 per a predir dehiscència): un 82% dels pacients que presenten dehiscència tenen al quart dia una PCR superior a 125 mg/L. En un anàlisi multi-variant, una PCR de més de 125 mg/L representa un OR de dehiscència de 18,15 i OR de complicacions infeccioses de 14,27. Ja per acabar, en l'estudi de Korner¹⁰⁵ s'adopta la PCR al tercer dia del postoperatori, amb valors de 190 mg/L (AUC de 0,82, sensibilitat de 0,82) per al diagnòstic d'infecció intraabdominal. Els altres estudis no determinen un punt de tall en una corba ROC, tant sols expressen la correlació entre valors anormalment elevats de PCR i aparició de complicacions infeccioses majors.

Tots els estudis excepte el de Mackay¹⁰⁶ correlacionen els valors de la PCR amb el recompte leucocitari en el postoperatori, arribant a la conclusió (tal i com s'ha descrit prèviament) que el recompte leucocitari no és un bon marcador de complicació intraabdominal post-quirúrgica. No obstant, cap dels estudis fa menció a la utilitat dels altres tres paràmetres restants de resposta inflamatòria sistèmica ó SIRS (taquicàrdia de més de 90x', taquipnea de més de 20x' i febre >38°C o hipotèrmia <36°C) en la detecció de complicacions en el postoperatori.

Taula 2.13. Resum d'estudis que correlacionen els nivells de PCR amb aparició de complicacions en cirurgia colo-rectal

Estudi (any)	Tipus	N	Còlon/ Recte	Urgent/ Electiu	% Cirurgia oberta	Dia IOE	% IOE	% mort
Welsch ¹⁰³ (2007)	Retr	383	R	E	100 %	N.E.	6,4	0,5
Mathiessen ¹⁰⁴ (2008)	Prosp	33	R	E	100 %	8	27,2	0
Korner ¹⁰⁵ (2009)	Retr	231	C+R	E	96,5 %	8	7,8	3,4
Mackay ¹⁰⁶ (2010)	Retr	156	C+R	E	70 %	N.E.	5,1	1,3
Woeste ¹⁰⁷ (2010)	Retr	342	C+R	E+U	73 %	8,7	7,6	3,5
Ortega- Deballon ¹⁰⁸ (2010)	Prosp	133	C+R	E	88 %	6	15,5	4,5
Warschkow ¹⁰⁹ (2011)	Retr	1.187	C+R	E+U	100 %	9	8	2,2

Retr / Prosp: estudi retrospectiu / estudi prospectiu

n: nombre de pacients de l'estudi

R: estudi que inclou únicament pacient en cirurgia de recte; C+R: pacients en cirurgia de còlon i de recte

E: estudi amb només cirurgia electiva; E+U: estudi amb cirurgia electiva i urgent

% Cirurgia oberta: percentatge de pacients en l'estudi intervinguts per via d'accés obert

Dia IOE: dia del postoperatori en el que es diagnostica la infecció òrgan-espai; N.E.: No especificat en l'estudi

% IOE: percentatge d'infecció òrgan-espai

% mort: percentatge de mortalitat en l'estudi

2.6. Actualització i revisió bibliogràfica del lactat en la pràctica clínica

2.6.1. Molècula, fisiologia i valors basals del lactat sèric

a) Molècula del lactat sèric

L'àcid làctic és una molècula monocarboxílica orgànica de 3 carbonis (la seva estructura química és $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{OH})-\text{COOH}$ ($\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_3$). L'àcid làctic en solució (és a dir a nivell de l'organisme) perd l'hidrogen unit al grup carboxil i es converteix en l'anió lactat, amb la següent estructura química: $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{OH})-\text{COO}^-$ ($\text{C}_3\text{H}_5\text{O}_3$). El lactat sèric, tal i com s'explica en els següents apartats, és la principal molècula per a obtenció d'energia en condicions d'anaerobiosi.

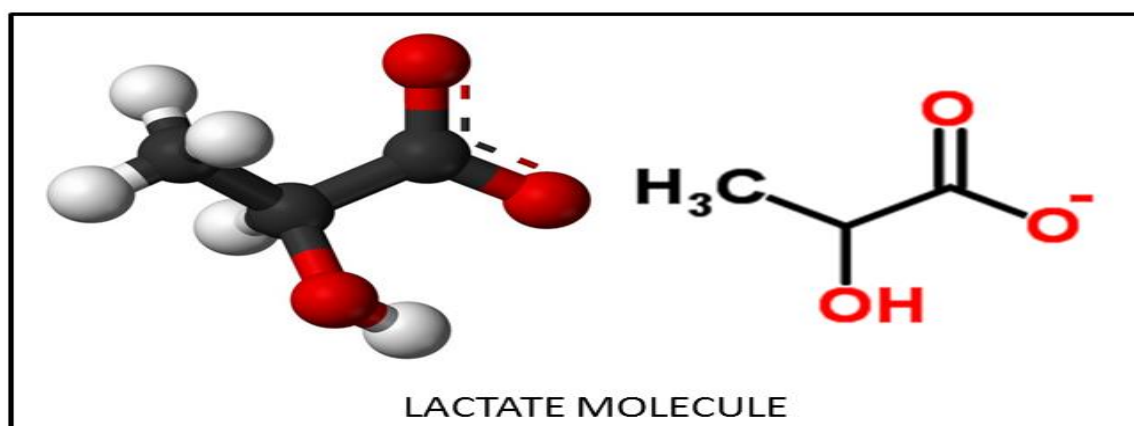


Figura 2.6. Estructura molecular del lactat

b) Fisiologia del lactat sèric

La principal font d'obtenció d'energia per a les cèl·lules de l'organisme és a través d'un procés bioquímic que s'anomena glucòlisi. La glucòlisi és el procés d'obtenir energia a partir de molècules de glucosa, que té lloc en totes les cèl·lules de l'organisme. La quantitat d'energia obtinguda en reaccions catabòliques es mesura en el nombre de molècules de trifosfat d'adenosina (ATP) obtingudes per cada molècula de glucosa.

2. Fonaments

En condicions d'aerobiosi (bons nivells d'oxigenació tissular), la glucòlisi es fa a través del cicle de Krebs o cicle de l'àcid cítric o cicle dels àcids tricarboxílics o *Tricarboxylic Acid cycle* (TCA cycle). Per aquesta via s'obté molta més energia, concretament s'aconsegueixen 36 molècules de ATP per cada molècula de glucosa) i es realitza a nivell de la mitocòndria de la cèl·lula.

No obstant això, en el cas d'isquèmia tissular, la glucòlisi es fa a través de la via anaeròbia del lactat, que permet seguir amb l'aport de nutrients a la cèl·lula, però obté molta menys energia que el cicle de Krebs (2 molècules de ATP per molècula de glucosa). La via de l'àcid làctic es produeix sobretot en teixits amb alts requeriments energètics i constants en el temps (múscul esquelètic, cervell i medul·la renal). Aquesta via té lloc al citoplasma cel·lular.

A la Figura 2.7. es representen les 2 vies d'obtenció energètica en una mateixa cèl·lula. La banda de l'esquerra representa el metabolisme aerobi (a l'interior de la mitocòndria, amb obtenció de 36 ATP's), la banda de la dreta és el metabolisme anaerobi (al citoplasma de la cèl·lula, obtenció de 2 ATP's).

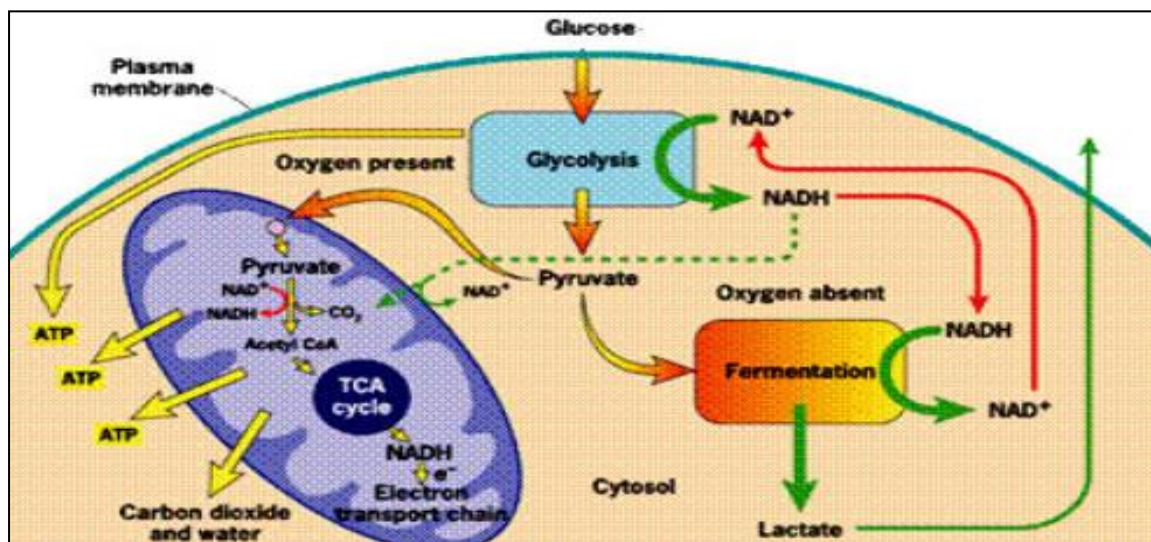


Figura 2.7. Esquema del metabolisme cel·lular aerobi i anaerobi

A nivell del múscul esquelètic i en situacions d'exercici extenuant, es produeix el que s'anomena el cicle de Cori. El cicle de Cori s'inicia a nivell del múscul esquelètic, en el qual s'obté energia a través de metabolisme anaerobi i es generen molècules de lactat, que posteriorment passaran al torrent sanguini i arribaran al fetge. A nivell del fetge, es realitza la gluconeogènesi a partir del lactat: amb 2 molècules de lactat es pot obtenir 1 molècula de glucosa.

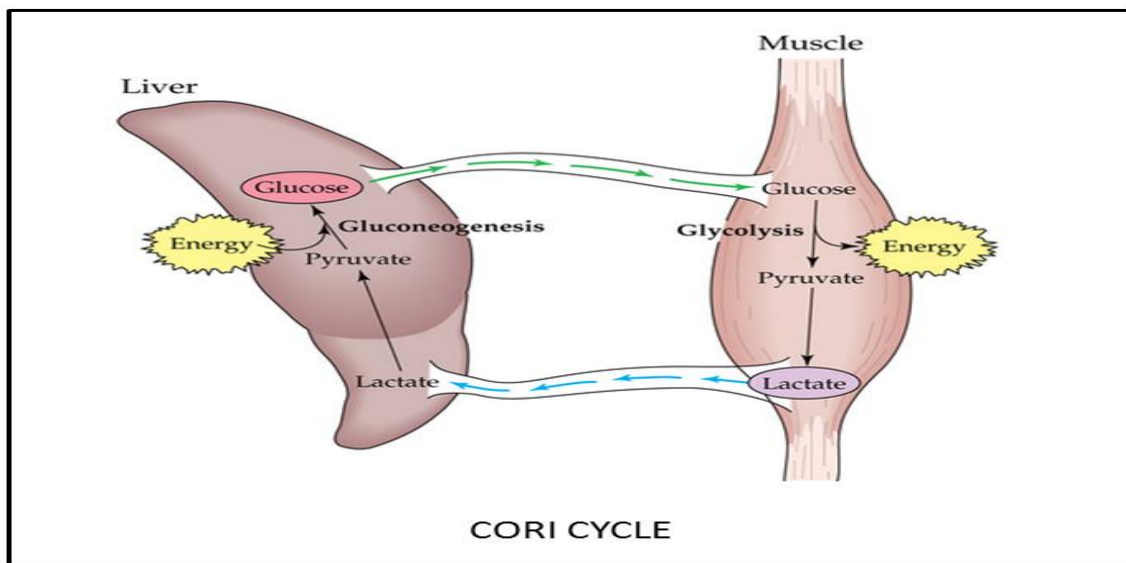


Figura 2.8. Cicle de Cori

Hi ha però altres cèl·lules en l'organisme que també es nodreixen de la via de l'àcid làctic: eritròcits (no disposen de mitocondries per a poder fer el cicle de Krebs) i leucòcits (encara que sí que tenen mitocondries, fan servir la via de l'àcid làctic en un 90% dels casos).

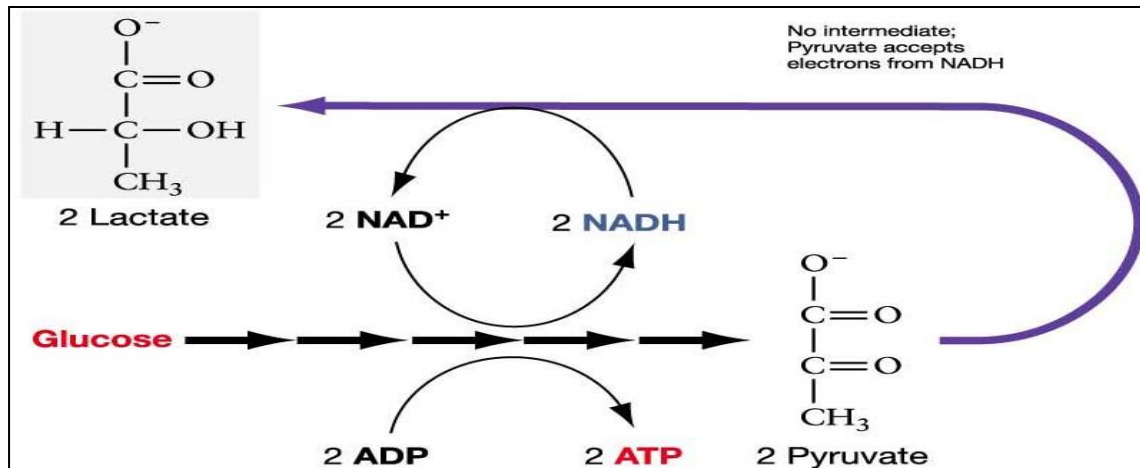


Figura 2.9. Via metabòlica anaeròbica de l'àcid làctic

c) Valors basals del lactat sèric

Els valors de lactat sèric en repòs són difícils de determinar, degut a que és una molècula que és sintetitzada constantment; oscil·len però entre 0,7-1 mmol/L. Els valors de lactat arterial i venós són pràcticament iguals¹¹¹. Se sintetitza principalment al múscul esquelètic, al cervell i a la medul·la renal ja que són molt sensibles a la manca de glucosa i, en situacions basals, s'elimina al fetge (50%), al ronyó (20%) i el 30% restant al múscul estriat, cor i cervell.

2.6.2. Hiperlactatèmia

Es denomina hiperlactatèmia a l'elevació dels valors de lactat sèric per sobre de 2 mmol/L. La hiperlactatèmia de forma mantinguda és causa de mort cel·lular, doncs el metabolisme anaeròbic és poc sostenible en el temps ja que aporta molt poca energia a la cèl·lula.

a) Causes d' hiperlactatèmia

La hiperlactatèmia, tal i com es podria suposar en un primer moment, no és deguda únicament a la isquèmia tissular. El metabolisme anaeròbic produeix una quantitat d'energia molt baixa en comparació amb el metabolisme aeròbic i, és per aquest motiu,

que no és perllongable en el temps sense causar mort cel·lular. Així doncs, en un pacient hemodinàmicament estable que manté nivells d'hiperlactatèmia de 2-4 mmol/L, molt probablement la causa de la hiperlactatèmia no sigui per isquèmia tissular i s'hauran de buscar altres etiologies.

b) Hiperlactatèmia en estats proinflamatoris

La hiperlactatèmia mantinguda en estats proinflamatoris pot ser deguda o bé a un augment en la producció del lactat o bé a una disminució del seu aclariment¹¹² (Figura 2.10.).

L'augment en la producció del lactat pot ser per via anaeròbia o bé per via aeròbia. Per via anaeròbia podria ser per isquèmia tissular o també per augment dels leucòcits, que fan servir aquesta via en un 90% dels casos. Per via aeròbica és degut a un augment de la producció endògena del lactat i a un augment dels mediadors proinflamatoris que inhibeixen la glicòlisi tissular i l'enzim piruvat deshidrogenasa, que és l'enzim que catabolitza l'últim pas molecular previ a l'entrada al cicle de Krebs.

La disminució en el seu aclariment pot ser per disfunció hepàtica o bé per disminució del flux sanguini hepàtic, secundari a la hipovolèmia relativa per vasoespasme de l'eix espleno-portal en estats proinflamatoris.

c) Ubicació de la síntesi de lactat en estat proinflamatori

Estudis experimentals en ratolins han demostrat que l'administració d'endotoxines i la lligadura cecal provoquen una inhibició de l'enzim piruvat deshidrogenasa. Aquest enzim catabolitza el pas de piruvat a acetil-coA (que és la molècula que inicia el cicle de Krebs). Per tant, amb la inhibició d'aquest enzim, el piruvat es derivarà cap a la via anaeròbica per a obtenir energia. Tot i així, no és conegut el mecanisme ja que en un altre estudi en

pacients sèptics, l'administració de dicloroacetat, by-passejant la piruvat dehidrogenasa, piruvat DHG, no augmenta clínicament els valors del lactat sèric¹¹³.

En models animals i, com a resultat de l'activació de la cascada inflamatòria, el pulmó en distrès produeix uns nivells de lactat, a través de la via aeròbia, molts superiors als globals de l'organisme. Els nivells de lactat es correlacionen amb la severitat del distrès i, en canvi, no tenen relació amb l'edema cardiogènic de pulmó ni amb la pneumònia¹¹⁴.

Pel que fa a la producció intestinal de lactat és molt difícil d'avaluar clínicament per dos motius. Per una banda, només es podria determinar amb una punció portal en un quiròfan i, per l'altra banda, perquè l'aclariment hepàtic és immediat. Sí que s'ha observat en models experimentals que en la sèpsia la producció de lactat portal està augmentada i que aquest augment és a expenses de la via anaeròbia¹¹⁵.

Referent als leucòcits, en condicions basals únicament el 10% de la producció de ATP té un origen mitocondrial o aerobi. De la mateixa manera, quan els leucòcits s'activen, la glicòlisi anaeròbia proporciona la major part de l'energia i es produeixen abundants nivells de lactat. Tot i generar grans quantitats de lactat, aquest metabolisme no és conseqüència de la deprivació d'oxigen¹¹⁶.

Finalment, la funció hepàtica pot alterar el clearance de lactat únicament quan les produccions són molt altes i en presència de nivells elevats de forma perllongada en el temps (2-4mm/L). El què sí que és conegut és que en pacients amb hepatopatia severa però sense estímul proinflamatori que augmenti la síntesi de lactat, els nivells en sang de lactat no s'eleven únicament per la disfunció hepàtica¹¹⁷.

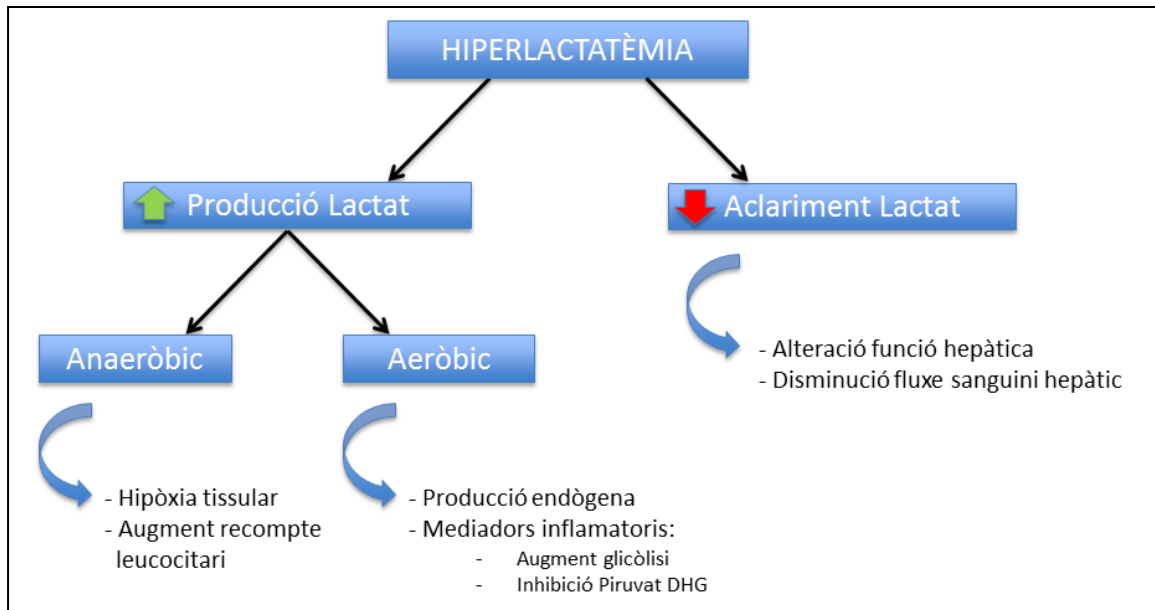


Figura 2.10. Causes d'hiperlactatèmia en estats proinflamatoris

d) Valor pronòstic i terapèutic de la monitorització de la hiperlactatèmia

L'aparició d'acidosi làctica, tant de forma basal com la falta d'aclariment en 24 hores, té valor pronòstic; en tant que s'associa a una disminució de la supervivència. El reconeixement precoç de la hiperlactatèmia és essencial per a la detecció d'isquèmia oculta i reanimació precoç, així com també per a monitoritzar els efectes terapèutics.

Els dos mecanismes de reanimació precoç són l'aport d'oxigenoteràpia de cara a augmentar l'oxigen tissular i minimitzar la isquèmia i un bon aport amb fluidoteràpia per a augmentar el flux hepàtic. Aquests dos mecanismes permeten un millor aclariment del lactat i, per tant, tractar l'estat acidòtic.

2.6.3. Valor de la determinació del lactat sèric en el pacient no quirúrgic

El valor pronòstic i terapèutic del lactat ha estat especialment validat en el pacient que ingressa a Unitat de Cures Intensives en xoc sèptic. A continuació es presenten cinc estudis del valor del lactat sèric en el xoc sèptic i, per últim, un darrer sobre el paper d'aquest marcador en el pacient politraumàtic.

En Broder et al¹¹⁸ es va observar en un estudi de l'any 1964 que els valors de lactat tenen un valor pronòstic en pacients ingressats a UCI en xoc sèptic. Només van sobreviure un 11% dels pacients que van presentar d'entrada nivells de lactat superiors a 4 mmol/L.

En Vicent et al¹¹⁹ van introduir-se, a l'any 1983, el concepte de l'aclariment del lactat, definint així l'evolució temporal del lactat i la seva eliminació durant la reanimació. Es va determinar que el descens del 5% o més en la primera hora permetia establir si s'estava realitzant un tractament adequat de la sèpsia.

En Treciak et al¹²⁰ s'analitza post-hoc dades recollides prospectivament de pacients ingressats a UCI amb el diagnòstic de sèpsia severa i es determina la correlació entre els nivells de lactat i la mortalitat intrahospitalària. Els nivells de lactat es classifiquen en baixos (< 2,0 mmol/L), intermitjos (2,1-3,9 mmol/L) i alts (\geq 4 mmol/L). De 1.117 pacients, la mortalitat global és del 19%. La mortalitat intrahospitalària es correlaciona amb els nivells de lactat a l'inici essent del 15% (baixos), 25% (intermitjos) i 38% (alts). Aquells pacients que presenten un lactat inicial igual o superior a 4 mmol/L a l'ingrés tenen 6 vegades més de probabilitat de mortalitat intrahospitalària.

En Howell et al¹²¹ s'estudia retrospectivament els nivells de lactat venós a la Unitat d'Urgències en pacients amb elevada sospita d'infecció i que han presentat mortalitat als 28 dies. De 1.200 pacients, 73 han estat èxits (mortalitat del 5,7%). En pacients normotensos, nivells de lactat \geq 4 mmol/L s'associen a una taxa de mortalitat del 15,0% (IC del 95%: 6,0-24%); en el pacients hipotensos amb lactat \geq 4 mmol/L, la taxa de mortalitat és del 28,3% (IC del 95%: 21,3-35,3%). Es realitza una corba ROC (AUC 0,87) per a determinar l'augment de risc de mortalitat als 28 dies en funció dels nivells de lactat venós: lactat venós inicial de 2,5-4,0 mmol/l presenta un OR de 2,2 (1,1-4,2) i

nivells superiors 4,0 mmol/l un OR de 7,1 (3,6-13,9). Per tant, el lactat venós inicial té correlació amb la mortalitat als 28 dies en pacients amb sospita d'infecció.

En Mikkelsen et al⁸² s'ha demostrat, en la mateixa línia que en l'estudi de Howell, que els valors de lactat sèric inicials tenen un valor pronòstic, amb independència de l'estat hemodinàmic del pacient. S'han inclòs prospectivament tots aquells pacients admesos a UCI amb el diagnòstic de sèpsia i s'han separat en dos grups: els que presenten sèpsia sense xoc sèptic i els que presenten xoc sèptic (hipotensió amb tensions arterials inferiors 90 mm Hg després de la infusió de 1500 cc de cristal·loides). S'ha determinat el lactat sèric a l'arribada del pacient a urgències i s'han estratificat els pacients en 3 grups en funció dels seus nivells: nivells baixos (< 2mmol/L); nivells intermitjos (2-3,9 mmol/L) i nivells alts (\geq 4 mmol/L). La variable principal a estudi ha estat la mortalitat als 28 dies. S'han inclòs un total de 830 pacients: 634 en el grup de sèpsia sense xoc i 196 en el grup de xoc sèptic. La mortalitat als 28 dies ha estat significativament més elevada en els pacients amb nivells de lactat intermitjos i alts en comparació amb els baixos. Aquestes diferències han estat igualment manifestes en el dos grups d'estudi: grup sense xoc sèptic i en xoc sèptic. Si s'analitza únicament els grup de pacients sense xoc sèptic, aquells pacients que presenten nivells més alts de lactat tenen un OR de 4,87 (IC del 95% de 2,56-9,27, $p < 0,001$) de mortalitat als 28 dies i el grup amb nivells intermitjos, OR de 2,33 (IC 95%: 1,23-4,39, $p = 0,009$); en comparació amb els pacients amb nivells de lactat baixos. El lactat sèric seria doncs un marcador de xoc sèptic ocult, molt important de cara a l'inici precoç de la GDT en pacients sense xoc però amb valors elevats de lactat.

En Nguyen et al¹²² s'ha determinat que l'aclariment del lactat inicial s'associa significativament amb el descens dels altres marcadors de la sèpsia, en una sèrie de 220 pacients ingressats a UCI en xoc sèptic. Hi ha una correlació entre els nivells d'aclariment de lactat i la presència de citocines antiinflamatòries (IL-10) i factors

procoagulants (Ddímer). La patogènesi de la sepsi severa i el xoc sèptic es descriu com una interacció entre citocines proinflamatòries i antiinflamatòries. Quan una senyal de la membrana d'una bactèria, com per exemple un lipopolisacàrid, dóna senyal al TL-4 resulta en la translocació de NF- β i activació de citocines inflamatòries, induint la formació de trombina i fibrina. Són necessàries les citocines antiinflamatòries per tal de regular l'estat de trombosi responsable d'un flux inadequat tissular, hipoperfussió d'òrgans, hipòxia i mort cel·lular. L'aclariment dels marcadors de la sèpsia gràcies a la resposta contrareguladora de les citocines antiinflamatòries permet una millor resolució de la hipòxia tissular global i secundàriament es tradueix amb una disminució dels nivells de lactat sèric. Per tant, l'aclariment del lactat durant les primeres 6 hores es correlaciona amb la resolució de la sèpsia.

Un altre camp en que també es determinen els nivells del lactat i el seu aclariment és en el pacient politraumàtic. Montmany et al¹²³, en un estudi amb 342 pacients, es conclou que l'aclariment del lactat en el pacient politraumàtic durant les primeres 24 hores es correlaciona amb la mortalitat i el fracàs multiorgànic en pacients amb estabilitat hemodinàmica.

2.6.4. Valor de la determinació del lactat sèric en el pacient quirúrgic

S'han pogut identificar un total de set articles que correlacionen els nivells de lactat en sang, arterial o venós, en pacients quirúrgics amb aparició de complicacions. D'aquests set estudis, dos d'ells són en pacients intervinguts de cirurgia cardíaca i els altres cinc en cirurgia extracardíaca, sobretot abdominal. Els pacients d'aquests estudis són majoritàriament pacients ingressats a la Unitat de Cures Intensives.

a) *Lactat sèric i cirurgia cardíaca*

A la Taula 2.14. es presenta un resum d'estudis de lactat sèric i cirurgia cardíaca.

S'han identificat dos estudis, el primer d'ells és en cirurgia cardíaca complexa en nens i el segon és cirurgia cardíaca en adults.

En Seear et al¹²⁴ s'ha dissenyat un estudi prospectiu observacional en 52 nens intervinguts de cirurgia cardíaca amb alt risc quirúrgic per anatomies complexes o bé per prematuritat. L'anàlisi dels resultats s'ha realitzat en tres grups: aquells que tenien requeriments de drogues vasoactives a dosis baixes (2 o menys drogues); a dosis altes (3 o més drogues) i que presentaven un efecte advers major, definit com a requeriment quirúrgic les primeres 24 hores, absència de polsos perifèrics, oligúria, hipotensió arterial o arrest cardíac. S'ha analitzat el lactat arterial postoperatori immediat a les 3, a les 6, a les 9, a les 12 i a les 24 hores del postoperatori immediat i s'ha fet una mitjana entre els cinc temps. Els nivells del lactat arterial han estat significativament diferents en els tres grups, essent més elevat en el grup de drogues a dosis altes ($4,86 \pm 2,04$ mmol/L) i encara més en el grup d'aparició d'efecte advers major ($9,22 \pm 3,27$ mmol/L), en comparació amb el grup drogues a dosis baixes ($2,31 \pm 1,57$ mmol/L). S'arriba a la conclusió que un lactat arterial en el postoperatori de més de 8 mmol/L prediu l'aparició d'un efecte advers major, amb una sensibilitat de 0,74, especificitat de 0,96 i valor predictiu positiu de 0,63.

En Kogan et al¹²⁵ es presenta un estudi prospectiu observacional en 1.820 pacient intervinguts de cirurgia cardíaca en el que s'analitza els valors de lactat de forma seriada a l'arribada dels pacients a Unitat de Cures Intensives. Es determinen les dades en grups en funció dels nivells de lactat en el postoperatori immediat en: grup 1 (lactat $\leq 2,2$ mmol/L, n=332); grup 2 (lactat 2,3-4,3 mmol/L, n=1.054) i grup 3 (lactat $> 4,3$,

n=434). S'aprecia que nivells de lactat superiors a 4,3 mmol/L de forma mantinguda en les primeres 10 hores del postoperatori es correlaciona amb ventilació mecànica perllongada, augment de l'estada a UCI i augment de mortalitat. Així doncs, es conclou que la hiperlactatèmia superior a 4,3 mmol/L en les primeres 10 hores s'associa a un augment de la mortalitat.

Taula 2.14. Resum d'estudis entre lactat sèric i cirurgia cardíaca

Estudi (any)	Tipus estudi	n	Tipus cirurgia	Variable depenent
Seear ¹²⁴ (2008)	Prospectiu (UCI)	52	Cirurgia cardíaca complexa en nens	Efecte major advers
Kogan ¹²⁵ (2012)	Prospectiu (UCI)	1.820	Cirurgia cardíaca	Mortalitat

n = nombre de pacients de l'estudi

b) Lactat sèric i cirurgia extracardíaca

A la Taula 2.15. es presenta el resum dels estudis que correlacionen el lactat sèric i la cirurgia extracardíaca. Pel que fa a la cirurgia abdominal, en tres dels estudis es fa servir el lactat com a marcador de mortalitat en pacient greu ingressat en Unitat de Cures Intensives. Els altres dos estudis són sèries molt més curtes de pacients, en millor estat hemodinàmic i sense comorbiditat associada. En aquests dos darrers estudis s'analitza com a variable depenent, en un d'ells, la correlació entre el lactat i la pressió aplicada en realitzar el pneumoperitoni en colecistectomies laparoscòpiques i, en el segon, l'associació entre lactat i via d'accés quirúrgic.

En Meregalli¹²⁶ et al es presenta un estudi amb 44 pacients d'alt risc quirúrgic, intervinguts de forma tant urgent com electiva, amb diagnòstics molt diversos: cirurgia esofàgica, peritonitis, pancreatitis, traumatologia, urologia, vascular, cirurgia d'hepato-bilio-pancreàtica i cirurgia de còlon. Tots els pacients estan estables hemodinàmicament,

definit com a manteniment de tensió arterial sistòlica per sobre de 90 mm Hg sense requeriments de fluïdoteràpia ni drogues vasoactives. Es determinen els lactats en quatre moments del postoperatori: el postoperatori immediat, a les 12, a les 24 i a les 48 hores. Set dels 44 pacients inclosos en l'estudi han estat èxits, representant una mortalitat del 16%. Es comparen els nivells de lactats en el temps entre supervivents i no supervivents. Els lactats postoperatoris són més alts en no supervivents, essent únicament nivells estadísticament significatius a les 12hs ($2,9\pm 1,7$ vs. $1,6\pm 0,9$ mmol/L, $p=0,012$). En les tres determinacions restants, els pacients que no sobreviuen també presenten valors més elevats, però sense significació estadística (en el postoperatori immediat, $3,1\pm 2,3$ vs. $2,2\pm 1,0$ mmol/L; el primer dia, $2,1\pm 0,6$ vs. $1,5\pm 0,7$ mmol/L i el segon dia, $2,7\pm 1,8$ vs. $1,9\pm 1,4$ mmol/L). Les conclusions són que en el pacient d'alt risc quirúrgic i hemodinàmicament estable, el lactat és un bon marcador de mortalitat.

En Li et al¹²⁷ es descriu un estudi prospectiu observacional en 139 pacients intervinguts de cirurgia abdominal major amb requeriments de UCI. Es determinen puntualment els nivells de lactat venós a la seva arribada a UCI i s'analitzen les dades en funció de si els pacients presenten complicacions. Quaranta-set dels 139 pacients inclosos en l'estudi han presentat complicacions, que representen un 34% de la sèrie. Els pacients amb complicacions han tingut nivells de lactat significativament més elevats ($1,7$ mmol/L vs. $1,2$ mmol/L, $p=0,01$). Tenir un lactat postoperatori immediat superior a $2,7$ mmol/L s'associa a un risc nou vegades superior de complicacions, OR de 9,3 ($2,9-30,4$ amb interval de confiança del 95%, $p<0,001$).

La sèrie més llarga de pacients és de Lobo et al¹²⁸, en que s'inclouen 587 pacients. Es tracta d'un estudi observacional, prospectiu i multicèntric de pacients d'alt risc quirúrgic, ingressats un mínim de 24 hores a UCI en el postoperatori de cirurgia no cardíaca. Es determina el lactat venós postoperatori immediat. Cent vint-i-un pacients de 587 han estat

èxitus, un 21% del total. Els pacients que han estat èxitus presenten nivells de lactat venós postoperatori immediat superiors ($4,0\pm 2,4$ mmol/L vs. $2,4\pm 2,1$ mmol/L, $p<0,0001$) així com també més taquicàrdia, PVC més baixes i PH més acidòtics. La conclusió és que el lactat venós, la freqüència cardíaca, la PVC i el PH en el postoperatori immediat són paràmetres de gravetat en el postoperatori del pacient d'alt risc quirúrgic.

En Ibraheim et al¹²⁹ es randomitzen 20 pacients sense comorbiditat (ASA I –II) intervinguts electivament de colecistectomia laparoscòpica en 2 grups de 10 pacients en funció de la pressió del pneumoperitoni durant la laparoscòpia. En el primer grup es realitza la intervenció amb altes pressions de pneumoperitoni (pressions intraabdominals de 12-15 mm Hg) i, en el segon, a pressions baixes, de 6-8 mm Hg. Es determinen els nivells de lactat arterial preoperatoris, intraoperatoris (10 minuts i 30 minuts després del pneumoperitoni), postoperatori immediat i una hora després d'acabar la cirurgia. Els nivells de lactat arterial són significativament més elevats en el grup d'altres pressions 30 minuts després del pneumoperitoni ($1,7\pm 0,5$ vs. $1,1\pm 0,2$ mmol/L, $p=0,006$), en el postoperatori immediat ($2,8\pm 0,6$ vs. $1,3\pm 0,5$ mmol/L, $p<0,001$) i a la primera hora d'haver acabat la cirurgia ($2,9\pm 0,9$ vs. $1,3\pm 0,4$ mmol/L, $p<0,001$). Per tant, el grup de cirurgia laparoscòpica que utilitza altes pressions presenta nivells de lactat intraoperatoris i postoperatoris superiors, en probable relació amb hipoperfussió mesentèrica per hiperpressió.

En Kwak et al¹³⁰ s'inclouen 27 pacients de forma prospectiva i observacional intervinguts de cirurgia abdominal. Es divideixen en funció de la via d'accés quirúrgic, 13 pacients intervinguts per cirurgia oberta i 14 per via laparoscòpica. Es determina el lactat venós, el PH i la pressió parcial de CO₂ en el preoperatori, intraoperatori (40 minuts després de la incisió), en el postoperatori immediat i una hora després de la cirurgia. Els valors de lactat venós només estan significativament més elevats en els pacients intervinguts per

cirurgia oberta en el postoperatori immediat ($1,7\pm 0,7$ vs. $0,9\pm 0,4$ mmol/L, $p<0,05$). Els pacients intervinguts per cirurgia laparoscòpica presenten iguals nivells de PH en el postoperatori immediat que els de cirurgia oberta, però es mantenen elevats menys temps: el PH està normal una hora després de la cirurgia en els intervinguts via laparoscòpica i no en els de via oberta. Aquest fet que fa pensar que el descens del PH en la laparoscòpia és degut a un augment del PCO₂ per la insuflació de gasos en el pneumoperitoni, mentre que en la cirurgia oberta el descens és degut a causes metabòliques i és per aquest motiu que es mantindria elevat una hora després de la cirurgia. Els majors nivells de lactat venós en el postoperatori immediat en la cirurgia oberta podria traduir més hipoperfussió i més resposta metabòlica en relació a major agressió quirúrgica.

Taula 2.15. Resum d'estudis entre cirurgia extracardíaca i lactat sèric

Estudi (any)	Tipus estudi	n	Tipus cirurgia	Variable dependent
Meregalli ¹²⁶ (2004)	Prospectiu (UCI)	44	Cirurgia abdominal, vascular, urologia i traumatologia	Mortalitat
Li ¹²⁷ (2008)	Prospectiu (UCI)	138	Cirurgia abdominal	Complicacions
Lobo ¹²⁸ (2011)	Prospectiu (UCI)	587	Cirurgia no cardíaca	Mortalitat
Ibraheim ¹²⁹ (2006)	Prospectiu randomitzat	20	Colecistectomia laparoscòpica	Pressió pneumoperitoni
Kwak ¹³⁰ (2009)	Prospectiu	27	Cirurgia abdominal	Via d'accés

n : nombre de pacients de l'estudi

UCI : Unitat de Cures Intensives

2.6.5. Valor de la determinació del lactat intraperitoneal

S'ha identificat un article (Daams et al¹³¹) en el que es correlacionen els nivells de lactat intraperitoneals amb la posterior aparició de dehiscència d'anastomosi. Es presenta una sèrie prospectiva de pacients intervinguts de cirurgia colo-rectal en la que es determinen els nivells de lactat intraperitoneal (mitjançant un catèter de microdiàlisi) cada 4 hores durant els cinc primers dies del postoperatori. S'inclouen 24 pacients que han presentat 3 dehiscències d'anastomosi (13% dels pacients). S'ha determinat la mitja de tots els valors de lactat intraperitoneal i realitzat una corba de ROC amb aquests valors. Els pacients amb dehiscència d'anastomosi presenten una mitja de nivells de lactat intraperitoneal més alts ($4,4 \pm 1,5$ mmol/L vs. $3,2 \pm 0,9$, $p=0,03$). Probablement la isquèmia local perianastomòtica jugui un paper en la dehiscència en aquests pacients, però faltarien estudis posteriors per a corroborar aquests resultats.

2.7. Relació entre la hipoperfussió tissular i l'aparició de complicacions postoperatòries

En la literatura hi ha diferents articles en els que es correlaciona la hipoperfussió tissular amb la posterior aparició de complicacions en el postoperatori immediat. Cal destacar-ne dos de publicats en el 2009 que citen aquesta relació (Taula 2.16.).

En models experimentals, la relació entre hipoperfussió i dehiscència ja havia estat descrita prèviament en un treball de l'any 1985¹³². En Jhanji et al¹³³ s'observa prospectivament pacients d'alt risc quirúrgic intervinguts de cirurgia abdominal major. S'ha analitzat la perfussió tissular mitjançant un mètode no invasiu per a la detecció de microcirculació, anomenat *Sidestream Dark Field Imaging* (SDFI). El SDFI es realitza a nivell sublingual i els resultats a nivell de capil·laritat sublingual és una aproximació vàlida a la circulació esplànica. Es detecta la capil·laritat sublingual mitjançant el mètode SDFI en el preoperatori, el postoperatori immediat, a les 2, a les 6 i a les 8 hores. S'inclouen 25 pacients, dels quals 14 presenten algun tipus de complicació: 10 de tipus infeccions, 2 cardio-respiratòries i 2 gastro-intestinals. Els pacients que s'han complicat han presentat un menor flux de perfussió microvascular pel mètode SDFI en el postoperatori immediat i en la resta de determinacions del postoperatori. Les conclusions són: (1) la perfussió tissular en el postoperatori immediat és crucial en els pacients d'alt risc de desenvolupar complicacions perquè tenen preoperatòriament un menor flux microvascular; (2) probablement la utilització de fluidoteràpia ajustada als requeriments i/o drogues vasoactives podria ajudar la perfussió tissular i, en conseqüència, disminuir la incidència de complicacions postoperatòries.

El segon article que és obligat mencionar en aquest camp és un meta-anàlisi de Giglio⁶⁶ et al en el que es correlaciona l'aplicació de la GDT o teràpia dirigida per objectius amb l'aparició de complicacions gastrointestinals en pacients d'alt risc intervinguts de cirurgia

major no cardíaca. La GDT va ser descrita al 2001 per Rivers⁵⁷ en el pacient en sèpsia greu i xoc sèptic i consisteix en l'aplicació de fluïdoteràpia i/o drogues vasoactives guiada per l'estat hemodinàmic del pacient (veure apartat 2.2.3). En l'estudi de Giglio, es revisen 16 articles (amb un total de 3.410 pacients) i es recullen les complicacions gastrointestinals en funció de la classificació Clavien-Dindo. La classificació Clavien-Dindo es va descriure al 2004 i estratifica les complicacions quirúrgiques en funció de la repercussió i gravetat sobre el pacient en 5 graus¹³⁴ (Taula 2.17.). Segons aquesta classificació, les I i II s'etiqueten com a menors i són nàusees, vòmits, ili postoperatori i diarrea infecciosa; i les III i IV s'etiqueten com a majors i són dehiscència d'anastomosi i pancreatitis necrotitzant. Tornant a l'estudi de Giglio et al⁶⁶, els pacients que han rebut GDT han presentat posteriorment menys incidència de complicacions gastrointestinals majors; que en l'anàlisi del subgrup de cirurgia abdominal va representar un OR=0,37 [0,16-0,87] amb una $p=0,02$. És a dir, els pacients als que se'ls ha administrat teràpia guiada per objectius han presentat menys risc de dehiscència d'anastomosi. Posteriorment, s'ha realitzat un subanàlisi de la presentació de complicacions gastrointestinals majors en funció del risc quirúrgic, alt o baix, que s'ha classificat segons si era cirurgia d'urgència, classificació *Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity* (POSSUM)¹³⁵, risc quirúrgic segons ASA i edat superior a 60 anys. Pel que fa a la classificació de POSSUM es tracta d'una escala de risc quirúrgic de morbi-mortalitat elaborada per Copeland. Va ser descrita com a mètode de quantificar dades de pacients de cara a permetre una millor comparació dels resultats. Té en compte variables fisiològiques del pacient en el moment de la cirurgia (edat, Glasgow, tensió arterial sistòlica) així com variables quirúrgiques (tipus de procediment, transfusió sanguínia, malignitat), entre d'altres. Totes les variables s'inserten en una fórmula que ajuda en la predicció de la morbiditat i mortalitat associades a un

pacient i procediment quirúrgic. En Giglio et al⁶⁶, les diferències en quan a l'aparició de complicacions gastrointestinals majors amb la GDT es mantenen en els pacients d'alt risc quirúrgic, factor protector amb OR de 0,40 [0,24-0,65] amb $p < 0,001$. En canvi, en els pacients de baix risc quirúrgic, la GDT no aporta beneficis com a factor protector de complicacions gastrointestinals majors: OR de 0,40 [0,18-1,34] amb $p = 0,17$. Pel que fa a les complicacions gastrointestinals menors, també és efectiu l'aplicació del protocol GDT, amb un OR de 0,25 [0,14-1,43] amb $p < 0,001$; no es realitza anàlisi per subgrups. L'aplicació del protocol GDT o teràpia guiada per objectius en cirurgia abdominal i en el pacient d'alt risc quirúrgic actuaria com a factor protector de l'aparició de complicacions gastrointestinals. La hipoperfussió secundària a la hipovolèmia intraoperatòria afavoriria l'aparició de complicacions gastrointestinals, sobretot en el pacient d'alt risc quirúrgic que presentaria una mala resposta a la hipotensió sistèmica. Per tant, la prevenció de la hipotensió podria jugar un paper important en l'aparició de complicacions gastrointestinals majors, principalment la dehiscència d'anastomosi, que molt probablement té relació amb la hipoperfussió esplànica i perianastomòtica que té lloc en la cirurgia abdominal major.

Taula 2.16. Resum d'estudis entre hipoperfussió tissular i aparició de complicacions

Estudi (any)	Tipus d'estudi	n	Tipus de cirurgia	Variable depenent	Variable independent
Jhanji ¹³³ (2009)	Prospectiu	25	Cirurgia abdominal major	Complicacions en general (infeccioses, cardio-respiratòries i gastrointestinals)	SDFI
Giglio ⁶⁶ (2009)	Meta-anàlisi	3.410	Cirurgia major no cardíaca	Complicacions gastrointestinals	GDT

n : nombre de pacients de l'estudi

SDFI: Sidestream Dark Field (mètode no invasiu per a la detecció de capil·laritat sublingual com a mesura indirecta de microcirculació sistèmica)

GDT: Goal Directed Therapy o teràpia guiada per objectius

Taula 2.17. Classificació de complicacions quirúrgiques Clavien-Dindo

	Definició
Grau I	Qualsevol desviació del curs postoperatori normal sense requeriment de tractaments farmacològics ni tractaments quirúrgics, endoscòpics ni radiològics Tractaments permesos: antiemètics, antipirètics, analgèsics, diürètics, fisioteràpia i desbridament d'infecció de ferida quirúrgica
Grau II	Requeriments de tractaments farmacològics diferents dels descrits al grau I Tractaments també inclosos: transfusió sanguínia i nutrició parenteral
Grau III	Requeriments d'intervenció quirúrgica, endoscòpica o radiològica
Grau IIIa	Intervenció no realitzada sota anestèsia general
Grau IIIb	Intervenció sota anestèsia general
Grau IV	Complicacions que amenacen la vida que requereixen maneig per part de l'equip d'Unitat de Cures Intensives
Grau IVa	Disfunció d'un sol òrgan (pot incloure la diàlisi)
Grau IVb	Disfunció multiorgànica
Grau V	Èxitus

També caldria destacar en aquest apartat l'article de Mayer (2010)⁶⁵, descrit a l'apartat 2.3., en que es posa de manifest que els pacients d'alt risc quirúrgic que reben GDT presenten menys complicacions postoperatories en general, però no menys dehiscència d'anastomosi, molt probablement per mostra insuficient (60 pacients).

3. Estudi de la monitorització dels criteris de SIRS i de la PCR en el diagnòstic precoç de la infecció del lloc quirúrgic major en cirurgia colo-rectal electiva

3.1. Hipòtesi

La monitorització de la PCR en el postoperatori immediat de cirurgia colo-rectal electiva és un marcador biològic útil en el diagnòstic precoç de complicacions infeccioses majors de lloc quirúrgic.

3.2. Objectius

3.2.1. Objectiu principal

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

3.2.2. Objectiu secundari

Determinar

- (1) Els valors postoperatoris de PCR en pacient sense complicacions en funció de la via d'accés quirúrgic,
- (2) La utilitat de la determinació dels paràmetres de SIRS en en la detecció d'infecció del lloc quirúrgic major en comparació amb la monitorització de la PCR.

3.3. Material i mètodes

3.3.1. Disseny de l'estudi

Estudi prospectiu observacional de cohorts, desenvolupat en un hospital de nivell assistencial 2. Recollida de forma prospectiva dels valors de PCR en la fase basal (PCR-B) i al segon (PCR-2) i cinquè dia (PCR-5) i els paràmetres de SIRS al segon i cinquè dia, en pacients intervinguts de cirurgia colo-rectal electiva. S'ha dividit la mostra en dos grups, en funció de l'aparició de complicacions infeccioses majors o no.

3.3.2. Criteris d'inclusió i d'exclusió

El criteri d'inclusió ha estat tots aquells pacients majors de 18 anys intervinguts de cirurgia colo-rectal electiva amb anastomosi intestinal per via laparoscòpica o oberta. S'han exclòs de l'estudi aquells pacients que presentaven una neoplàsia infectada o perforada i aquells que han requerit colostomies, és a dir, intervenció de Hartmann o les amputacions abdomino-perineals de Miles.

3.3.2.1. Període d'inclusió

Des del Gener del 2007 al Setembre del 2009 (37 mesos).

3.3.3. Mètode de recollida de dades

Recollida prospectiva dels paràmetres analítics al segon i cinquè dies del postoperatori, així com els paràmetres clínics diaris durant els set primers dies del postoperatori. Aquestes dades han estat introduïdes en la base de dades de *File-Maker Pro 8*.

3.3.4. Variables de l'estudi

a) Variables independents

Com a variable principal s'ha triat la concentració plasmàtica de PCR al segon i cinquè dies del postoperatori. Els valors de la PCR s'han determinat per assaig immunoturbimètric (COBAS INTEGRA 400, *Roche Laboratory*, reactants Tina-quant CRP N° 1 859 de *Boshringher Mannheim*). S'han considerat valors normals per sota de 5 mg/L.

Com a variables secundàries, s'han analitzat els paràmetres de classificació de la SIRS (que han estat puntuats seguint els criteris de consens del 1992 de la American College of Chest Physicians i Society of Critical Care Medicine⁷⁶ i són: temperatura corporal superior a 38°C o inferior a 36°C; freqüència cardíaca superior a 90 batecs per minut; freqüència respiratòria superior a 20 respiracions per minut i alteració en el recompte de leucòcits superior a 12.000/cc o inferior a 4.000/cc), la tensió arterial, la classificació de risc quirúrgic ASA⁵, l'índex de Clarlson⁸, el IMC³⁶, la via d'abordatge i l'estadiatge de la neoplàsia segons la classificació del TNM¹³.

b) Variable dependent

La variable dependent principal ha estat la infecció del lloc quirúrgic major (ILQ major), que inclou infecció òrgan-espai i infecció profunda de ferida.

3.3.5. Càlcul estadístic

La significació de les diferències observades a la corba de valors de la PCR entre grups (contrast d'hipòtesi) s'ha avaluat amb el test de la *t* de Student per a dades independents. Les dades de les variables quantitatives s'han expressat com a mitja \pm desviació estàndard. Els valors predictius dels possibles punts de tall de valor diagnòstic de la PCR s'han avaluat amb l'anàlisi de l'ària sota la corba (AUC) de la tècnica del *receiver operative characteristics* (ROC). S'ha considerat la significació estadística una $p < 0,05$. Es presenten els valors amb l'interval de confiança al 95%.

3.3.5.1. Càlcul de la mida mostral

La mida mostral s'ha calculat amb poder estadístic del 0,8 i significació estadística de $p < 0,05$ (distribució bilateral). S'ha estimat prospectivament que les diferències entre ILQ major i no, hauria de ser 0,8 vegades la desviació estàndard de la PCR al cinquè dia, pel que es requeririen un mínim de 20 pacients que presentessin la complicació. Si es pensa en una taxa del 10%, es necessita una mida mostral mínima de 200 pacients.

3.3.6. Pràctica habitual de mesures en els pacients inclosos

S'han aplicat les següents mesures de prevenció de la ILQ amb evidència científica: dutxa preoperatòria amb sabó de clorhexidina¹⁹, esquilat de la zona quirúrgica amb maquineta elèctrica de capçal recanviable²¹, aplicació de profilaxi antibiòtica endovenosa 30 minuts abans²², recanvi de material, de talles i de guants per al tancament de la paret abdominal de la incisió²³, rentat de la ferida amb 500 cc de sèrum fisiològic²⁴, preservació de la normotèrmia intraoperatòria i en les següents 3-6 hores (mantes tèrmiques connectades a escalfadors)²⁵ i manteniment de la normoglucèmia entre 24 i 48 hores del postoperatori²⁶.

Dins de les mesures del programa de *fast-track*: no s'ha realitzat preparació mecànica del còlon^{63,64} (no s'ha administrat tampoc profilaxi antibiòtica oral). De la resta de mesures s'ha aplicat: no inserció de sonda naso-gàstrica⁷², inici de dieta enteral precoç⁷⁴, inici de mobilització precoç⁶⁸, evitar l'ús d'opioides⁶⁹, profilaxi antitrombòtica⁷³ i inserció de catèter epidural analgèsic^{70,71} com a mètode d'analgèsia postoperatòria a criteri de l'anestesiòleg.

3.4. Resultats

3.4.1. Descripció epidemiològica i de les complicacions post-quirúrgiques

S'han inclòs prospectivament un total de 208 pacients. Dins les Taules 3.1 i 3.2. s'inclouen les principals dades epidemiològiques i del procés quirúrgic d'aquesta part de l'estudi.

Taula 3.1. Resum de les dades epidemiològiques

Característiques	Valors
Total pacients	208
Sexe home/dona (%)	126/82 (61/39)
Edat (anys)	68 ± 11
IMC (Kg/cm ²)	27 ± 4
ASA (%)	I: 9 (4) II: 121 (59) III: 68 (33) IV: 8 (4)
Diagnòstic (%)	Càncer colo-rectal : 187 (90) Diverticulosi : 10 (5) Reconstrucció Hartmann: 10 (5)
Índex de Charlson	5,1 ± 2,4
Índex de NNIS (%)	0: 26 1: 51 2: 23 3: 0

IMC: Índex de Massa corporal (IMC = pes en kg/ (talla en cm)² x100)

ASA: escala de risc quirúrgic de la *American Society of Anesthesiologists*

Índex de NNIS (%): percentatge de pacients del total de la mostra que puntuen 0,1,2 i 3 en l'índex NNIS de risc d'aparició de ILQ

Taula 3.2. Resum de dades del procés quirúrgic

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

Com a via d'abordatge oberta s'inclouen tots aquells pacients intervinguts per via d'accés obert i aquells convertits de cirurgia laparoscòpica a cirurgia oberta

QTRT neoadjuvant (%): percentatge de pacients que han rebut quimioteràpia i radioteràpia prèvies a la cirurgia

TNM (%): percentatge d'estadis tumorals segons la classificació TNM (Tumors-Node-Metastases). E: classificació per estadiatsges, del 0 al 4 segons la classificació del TNM

Un 47 % dels pacients han presentat algun tipus de complicació postoperatoria. La més freqüent és infecció del lloc quirúrgic (29%) i, entre aquestes, la infecció òrgan-espai (18%). El dia mitjà de diagnòstic de la infecció òrgan-espai ha estat el sisè dia del postoperatori. El nombre de re-intervencions ha estat 19 pacients, que representen un 50% de les infeccions òrgan-espai. La resta de complicacions estan descrites a la Taula 3.3. La mortalitat als 30 dies ha estat de 3 pacients (1,4%), degudes a aturada cardio-respiratòria abans del cinquè dia del postoperatori per infart agut de miocardi massiu, pneumònia massiva secundària a broncoaspiració de contrast radiològic i insuficiència cardíaca congestiva. Un pacient ha estat èxitus al dia 34 del postoperatori per complicacions derivades de la dehiscència d'anastomosi.

Taula 3.3. Resum de les complicacions postoperatòries

Complicacions	Nombre (%)	Dia diagnòstic
Complicacions infeccioses	81 (39)	
Infecció lloc quirúrgic	60 (29)	
Majors		
Infecció òrgan-espai	38 (18)	6 (2-28)
Infecció incisional profunda	10 (5)	7 (4-21)
Menors		
Infecció incisional superficial	12 (6)	5 (2-20)
No relacionades amb el lloc quirúrgic	21 (1)	
Majors		
Pneumònia	2	4
Sèpsia per catèter	1	4
Menors		
Infecció tracte urinari	13	6 (2-8)
Flebitis	3	5 (3-7)
Conjuntivitis	1	2
Discitis post punció lumbar	1	7
Complicacions no infeccioses	16 (8)	
Majors		
Insuficiència càrdio-respiratòria	5	2 (1-3)
Menors		
Síndrome confusional	1	2
Ili postoperatori	10	3 (1-7)
Total complicacions	97 (47)	
Èxitus als 30 dies	3 (1,4)	
Èxitus durant l'ingrés	4 (1,9)	

3.4.2. Classificació per grups d'estudi

S'han comparat els nivells de proteïna C-reactiva (PCR) entre el grup de pacients amb i sense ILQ majors. Amb l'objectiu que no interferissin en la variable dependent principal (ILQ major), s'han exclòs de l'anàlisi principal nou pacients amb complicacions majors no relacionades amb l'espai quirúrgic: dues pneumònies, una sèpsia per catèter, cinc insuficiències cardio-respiratòries i una discitis.

Un cop el pacient ha presentat una ILQ major, no s'analitzen les dades posteriors en el temps. És per aquest motiu que aquells pacients que han presentat una complicació abans del cinquè dia, no tenen dades al cinquè dia de proteïna C-reactiva. S'han classificat els pacients amb complicacions majors en: precoces, aquelles diagnosticades abans del cinquè dia, i tardanes, al cinquè o després.

A la Taula 3.4. es mostren les dades epidemiològiques i quirúrgiques dels pacients amb o sense ILQ majors. S'observa que els pacients amb ILQ majors presenten una major puntuació en l'índex de Charlson, un percentatge de cirurgia oberta més elevat i major temps quirúrgic.

Taula 3.4. Dades epidemiològiques i quirúrgiques entre pacients amb i sense ILQ majors

Paràmetres	No ILQ majors (n=151)	ILQ majors (n=48)	<i>p</i>
Edat (anys)	67,1 ± 11,7	70,3 ± 9,8	0,089
Sexe (home/dona)	88 / 63	34 / 14	N.S.
IMC (kg/cm ²)	27,3 ± 4,3	27,5 ± 4,0	N.S.
ASA	I: 9; II: 95; III: 43; IV:4	I: 1; II: 23; III: 20; IV:4	0,058
Índex de Charlson	4,89 ± 2,34	5,82 ± 2,08	0,009
PCR preoperatòria (mg/L)	15,6 ± 28,9	9,6 ± 12,8	N.S.
Albúmina (g/dL)	4,1 ± 0,5	4,1 ± 0,4	N.S.
Via abordatge: obert/laparoscòpic	68 / 83	31 / 17	0,012
Durada cirurgia (minuts)	199 ± 65	233 ± 88	0,009
Èxitus	0/151 (0%)	2/48 (4%)	0,099

N.S.: diferències estadísticament no significatives

3.4.3. Valors postoperatoris de la proteïna C-reactiva (PCR) en funció de l'aparició de ILQ majors

Per tal de determinar el valor de la PCR en la predicció l'aparició de ILQ majors en el postoperatori s'han comparat els nivells de PCR en funció si el pacient ha presentat ILQ major precoç (diagnòstic abans del cinquè dia) o ILQ major tardana (al cinquè o després). Els pacients que han presentat ILQ majors precoces (10: 7 IOE i 3 IFQ profunda), s'han analitzat els valors de PCR al segon dia. En els que han presentat ILQ majors tardanes (38: 31 IOE i 7 IFQ profunda) s'ha determinat el valor de la PCR al segon i al cinquè i la diferència percentual entre els dos valors temporals de PCR.

Els pacients amb ILQ majors precoces han tingut valors de PCR al segon dia significativament més elevats que els que no han presentat ILQ majors. Els pacients amb ILQ majors tardanes tenen una PCR al segon i al cinquè dia significativament més altes que els que no les han presentat. La diferència en percentatge de la PCR entre el segon i el cinquè dia en els pacients que presenten ILQ majors tardanes és positiva mentre que no, és negativa (Taula 3.5. i Figura 3.1.).

Taula 3.5. Valors de PCR dels pacients amb i sense ILQ majors

	ILQ majors (n=48)	No ILQ majors (n=151)	P
ILQ majors precoces (n=10)			
PCR dia 2 (mg/L)	241±109	156±76	0,0001
ILQ majors tardanes (n=38)			
PCR dia 2 (mg/L)	215± 92	157±48	0,0001
PCR dia 5 (mg/L)	222±85	57± 48	0,0001
Δ PCR (dies 2-5)	8±52	- 63± 24	0,0001

Δ PCR (dies 2-5) = Diferències en percentatge dels valors de PCR entre el segon i el cinquè dia

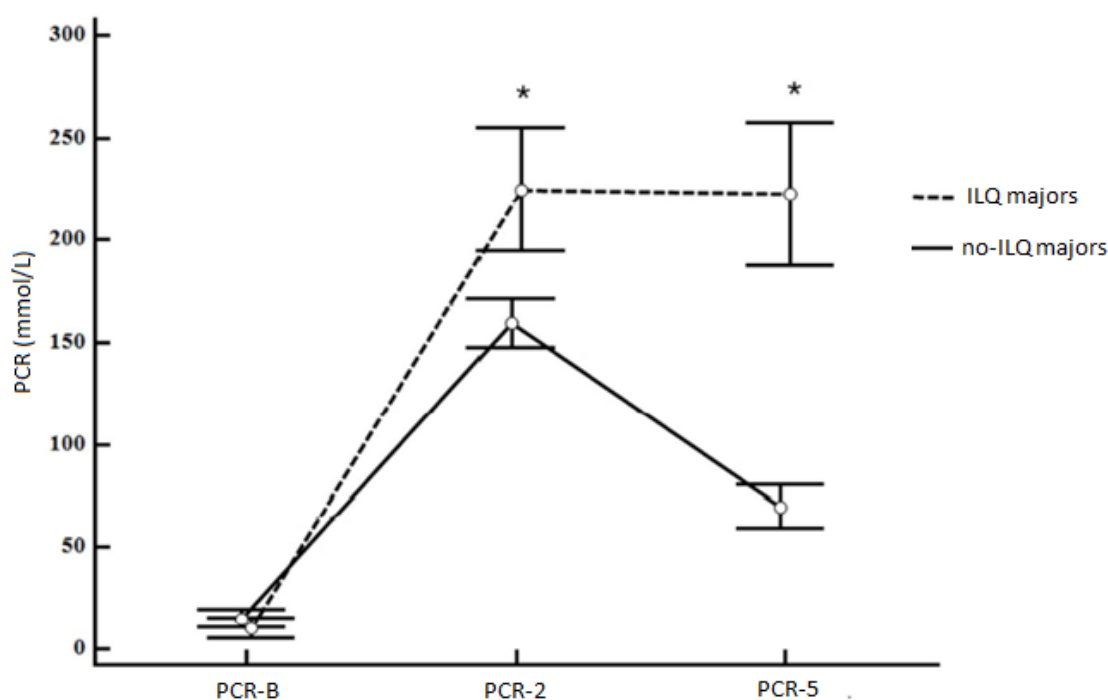


Figura 3.1. Valors de PCR en pacients amb i sense ILQ majors tardanes

Determinacions de la PCR: PCR-B (basal); PCR-2 (segon dia); PCR-5 (cinquè dia).

Els corsets de la gràfica no representen la desviació estàndard sinó que és l'error estàndard de la mitjana (que té en compte el tamany mostral a diferència de la desviació estàndard).

La PCR preoperatòria no té una distribució normal, però és comparable entre els dos grups (la seva mitjana és 5 i l'interval interquartílic és 11).

ILQ majors: pacients que han presentat infecció del lloc quirúrgic major; no-ILQ majors: pacients que no han presentat infeccions del lloc quirúrgic majors.

* Diferències estadísticament significatives, $p < 0,05$ (entre PCR en pacients amb i sense ILQ majors).

3. SIRS i PCR en el diagnòstic precoç de ILQ majors

Posteriorment, a partir de l'anàlisi de la corba ROC, s'han calculat els punts de tall dels valors de la PCR, per obtenir els millors valors predictius i la millor relació sensibilitat-especificitat en la predicció de l'aparició de les ILQ majors tardanes (Taula 3.6.). S'ha determinat la corba ROC de la PCR al segon, del cinquè dia i de la diferència en percentatge de la PCR entre el cinquè i segon dia.

Taula 3.6. Valors predictius de la corba ROC de la PCR en el diagnòstic de ILQ majors tardanes

Paràmetre	PCR dia 2(mg/L)	PCR dia 5 (mg/L)	Δ PCR (dies 2-5) (%)
Punt de tall	> 238	> 123	> -39
AUC	0,719 (0,645-0,785)	0,946 (0,901-0,974)	0,938 (0,891-0,990)
Sensibilitat	0,51 (0,35-0,65)	0,86 (0,72-0,94)	0,89 (0,76-0,95)
Especificitat	0,86 (0,80-0,90)	0,92 (0,87-0,95)	0,88 (0,82-0,92)
VPP	0,45 (0,39-0,62)	0,71 (0,59-0,84)	0,63 (0,52-0,77)
VPN	0,89 (0,81-0,92)	0,97 (0,92-0,98)	0,97 (0,93-0,99)

AUC: Area Under Curve ; VPP: Valor Predictiu Positiu; VPN: Valor Predictiu Negatiu

Δ PCR (dies 2-5) = diferències en percentatge de PCR entre el segon i el cinquè dia
Entre parèntesi està calculat l'interval de confiança del 95%

3.4.4. Valors de la PCR en pacients sense ILQ majors en funció de la via d'accés quirúrgica (oberta o laparoscòpica)

Teòricament, l'abordatge laparoscòpic provoca en l'organisme una menor resposta inflamatòria en relació a la menor mida de l'ària incisional i, per tant, caldria esperar una menor elevació dels marcadors biològics com la PCR.

Hem observat que els pacients operats via oberta, en comparació amb els laparoscòpics, presentaven uns valors preoperatoris significativament més elevats de l'edat, l'ASA, l'índex de Charlson, el TNM, l'albumina i la PCR. La durada de la cirurgia (aquest estudi

3. SIRS i PCR en el diagnòstic precoç de ILQ majors

es va començar en la corba d'aprenentatge de la cirurgia laparoscòpica), ha estat major en el grup de laparoscòpia. Pel que fa a la infecció del lloc quirúrgic, els pacients operats per via oberta, han presentat una major incidència, tant d'infecció incisional com d'infecció òrgan-espai, encara que aquesta última no és estadísticament significativa (Taula 3.7.).

Taula 3.7. Comparabilitat de dades epidemiològiques i quirúrgiques en cirurgia oberta i laparoscòpica

Paràmetre	Oberta (n=104)	Laparoscòpica (n=104)	P
Edat (anys)	71 ± 11	64 ± 36	0,002
Sexe (home/dona)	57/43	64 / 36	N.S.
IMC (Kg/cm ²)	27,3 ± 4,8	27,5 ± 3,8	N.S.
ASA	I (2); II (51); III (44); IV (7)	I (7); II (67); III (27); IV (3)	0,004
Índex Charlson	5,58 ± 2,15	4,72 ± 2,38	0,008
TNM (%)	E0 (3); E1 (11); E2 (31); E3 (43); E4 (12)	E0 (5); E1 (25); E2 (35); E3 (33); E4 (2)	0,009
PCR preoperatòria (mg/L)	20,3 ± 33,4	8,4 ± 13	0,001
Albúmina preoperatòria (g/dL)	4,0 ± 0,4	4,2 ± 0,5	0,002
Durada cirurgia (min)	198 ± 76	218 ± 65	0,039
Infecció òrgan-espai (%)	23,1	13,5	0,076
Infecció ferida (%)	20,2	8,8	0,020

N.S.: diferències estadísticament no significatives

Per tal d'evidenciar la resposta inflamatòria que provoca en l'organisme en funció de la via d'accés s'han comparat els valors de PCR al segon i al cinquè dia en els pacients que no han presentat ILQ majors, observant-se que la cirurgia laparoscòpica ha ocasionat un menor augment de la PCR al segon i el cinquè dia. Si s'analitza el percentatge de disminució de la PCR entre el segon i el cinquè dia en funció de la via d'accés quirúrgic, no s'aprecien diferències en funció de la via d'accés (Taula 3.8.).

Taula 3.8. Valors de PCR en pacients sense ILQ majors en funció de la via d'accés quirúrgic

	No ILQ majors (n=151)		P
	Oberta (n=68)	Laparoscòpica (n=83)	
PCR dia 2 (mg/L)	189 ± 77	130 ± 64	0,0001
PCR dia 5 (mg/L)	67 ± 49	48 ± 45	0,003
Δ % PCR (2 i 5) (%)	-63,7 ± 17,5	-62,1 ± 28,6	N.S.

N.S.: diferències estadísticament no significatives

Δ PCR (dies 2-5) = diferències de PCR entre el segon i el cinquè dia, en percentatge

3.4.5. Càlcul del punts de tall dels valors de la PCR en cirurgia oberta i laparoscòpica

S'han determinat mitjançant una corba ROC els millors punts de tall dels valors de la PCR al cinquè dia i de la disminució relativa de la PCR entre el segon i el cinquè dia per a predir l'aparició de ILQ majors tardanes (Taula 3.9.). S'han analitzat les variables PCR dia 5 i Δ % PCR (2 i 5) i s'han subclassificat en funció de la via d'accés quirúrgic. El punt de tall dels valors de la PCR al cinquè dia per a predir ILQ majors tardanes és més baix en la cirurgia laparoscòpica, en canvi la disminució relativa entre el segon i el cinquè dia és lleument superior.

Taula 3.9. Valors de corba ROC en el diagnòstic de complicacions majors de la PCR en funció de la via d'accés

Paràmetre	PCR dia 5 (mg/L)		Δ PCR (2 i 5) (%)	
	Oberta	LPS	Oberta	LPS
Punt de tall	> 120	> 66	> -36	> -48
AUC	0,942 (0,870-0,981)	0,951 (0,882-0,985)	0,944 (0,871-0,982)	0,941 (0,867-0,980)
Sensibilitat	0,91 (0,79-0,98)	0,93 (0,73-0,98)	0,86 (0,79-0,98)	1 (0,82-1,00)
Especificitat	0,91 (0,82-0,96)	0,86 (0,85-0,96)	0,94 (0,75-0,95)	0,79 (0,70-0,87)
VPP	0,77 (0,67-0,92)	0,53 (0,52-0,86)	0,82 (0,59-0,85)	0,44 (0,34-0,65)
VPN	0,96 (0,89-0,99)	0,99 (0,93-1,00)	0,95 (0,89-0,99)	1 (0,94-1,00)

Δ PCR (dies 2-5) = diferències de PCR entre el segon i el cinquè dia, en percentatge
AUC = Area Under Curve; VPP = Valor Predictiu Positiu; VPN = Valor Predictiu Negatiu
Entre parèntesi està calculat l'interval de confiança del 95%

3. SIRS i PCR en el diagnòstic precoç de ILQ majors

3.4.6. Avaluació dels paràmetres de la SIRS en el diagnòstic de ILQ majors

S'ha comparat l'expressió dels paràmetres de la SIRS en els pacients operats, en funció de que hagin o no presentat ILQ majors. Pel que fa a les ILQ majors precoces, els paràmetres de la SIRS que més es presenten són la freqüència cardíaca i la freqüència respiratòria. S'expressa els paràmetres en valors absoluts (Taula 3.10.).

Taula 3.10. Paràmetres de SIRS al segon dia del postoperatori en pacients amb i sense ILQ majors precoces

Dia 2 del postoperatori	ILQ majors precoces (n=10)	No ILQ majors precoces (n=151)	<i>p</i>
Freqüència cardíaca (batecs per minut)	100 ± 19	81 ± 15	0,0002
Freqüència respiratòria (respiracions per minut)	23 ± 8	21 ± 2	0,026
Temperatura (°C)	36,9 ± 0,5	36,7 ± 0,5	N.S.
Recompte leucocitari (leucòcits/cc)	9.650 ± 3.198	8.921 ± 2.699	N.S.

N.S.: diferències estadísticament no significatives

En relació a les ILQ majors tardanes, els paràmetres de la SIRS que més s'han manifestat són també la freqüència cardíaca i la respiratòria. La temperatura ha puntuat significativament més en pacients amb complicacions tardanes. De vuit pacients que han puntuat, en cinc d'ells (63%) en forma d'hipotèrmia (disminució de la temperatura per sota de 36°C). La Taula 3.11. presenta el percentatge de pacients en els que es va expressar cada un dels paràmetres de la SIRS durant el seguiment clínic al cinquè dia del postoperatori.

Taula 3.11. Paràmetres de SIRS al cinquè dia en pacients amb i sense ILQ majors tardanes

Dia 5 del postoperatori	ILQ majors tardanes (n=38)	No ILQ majors tardanes (n=151)	P
Freqüència cardíaca (%)	46	23	0,014
Freqüència respiratòria (%)	44	25	0,029
Temperatura (%)	22	6	0,009
Recompte leucocitari (%)	12	8	N.S.

N.S.: diferències estadísticament no significatives

Paràmetres de SIRS que puntuen: freqüència cardíaca > 90 batecs per minut; freqüència respiratòria > 20 respiracions per minut; temperatura > 38°C o < 36°C i recompte leucocitari > 12000/cc o < 4000/cc o > 10% de formes immadures (bandes)

No obstant, el percentatge de pacients que presenten criteris de SIRS (2 o més paràmetres de SIRS) és molt baix tant el segon com el cinquè dia. Al cinquè dia s'aprecien diferències significatives i no al segon (es comptabilitzen tant les complicacions precoces com les tardanes), pel que probablement aniria en relació que els paràmetres de SIRS es manifesten poc i tard en el postoperatori de cirurgia colo-rectal electiva en pacients ILQ majors (Taula 3.12.).

Taula 3.12. Pacients SIRS-positius (presentació de 2 o més criteris de SIRS) en pacients amb i sense ILQ majors

	ILQ majors (n=48)	No ILQ majors (n=151)	P
Dia 2 del postoperatori (%)	22	14	N.S.
	ILQ majors (n=38)	No ILQ majors (n=151)	
Dia 5 del postoperatori (%)	25	9	0,010

N.S.: diferències estadísticament no significatives

4. Estudi de la determinació del lactat venós en el diagnòstic precoç de dehiscència d'anastomosi en cirurgia colo-rectal electiva

4.1. Hipòtesi

La determinació del lactat venós en el postoperatori de cirurgia colo-rectal electiva és un marcador biològic potencialment útil en el diagnòstic precoç de dehiscència d'anastomosi (o infecció òrgan-espai).

4.2. Objectius

4.2.1. Objectiu principal

Avaluar si els nivells de lactat venós postoperatoris presenten una bona correlació amb la posterior aparició de dehiscència d'anastomosi (o infecció òrgan-espai).

4.2.2. Objectius secundaris

Determinar:

- (1) La utilitat de la determinació del lactat venós postoperatori immediat en la detecció precoç de dehiscència d'anastomosi (o infecció òrgan-espai),
- (2) L'aplicabilitat de la valoració conjunta dels marcadors lactat venós postoperatori immediat i la PCR a les 48 hores en el diagnòstic de dehiscència d'anastomosi (o infecció òrgan-espai),
- (3) La relació entre la reanimació intraoperatòria i la posterior aparició de dehiscència d'anastomosi (o infecció òrgan-espai).

4.3. Material i mètodes

4.3.1. Disseny de l'estudi

Estudi prospectiu observacional de cohorts, comparant els valors de lactat, PCR i paràmetres hemodinàmics peroperatoris entre els pacients operats amb i sense infecció òrgan-espai. Recollida dels valors del lactat venós: basal (L-B), postoperatori immediat (L-PO), a les 6 (L-6) i a les 24 hores (L-24); així com de proteïna C-reactiva: basal (PCR-B), al segon (PCR-48), al tercer (PCR-72) i al cinquè dia (PCR-120) del postoperatori. S'han analitzat els valors hemodinàmics de la reanimació intraoperatòria: percentatge de temps intraoperatori amb tensions arterials sistòliques inferiors a 100 mm Hg (% temps amb hipotensió), percentatge de temps intraoperatori amb freqüència cardíaca superior a 90 batecs per minut (% temps amb taquicàrdia), infusió de volum endovenós en forma de seroteràpia (volum total) i determinació de la relació entre administració de col·loides i cristal·loides (% volum en col·loides).

4.3.2. Criteris d'inclusió i d'exclusió

El criteri d'inclusió ha estat tots aquells pacients majors de 18 anys operats electivament de cirurgia de còlon i recte, via laparoscòpica o oberta.

S'han exclòs els pacients en els que no s'ha realitzat ressecció intestinal, els que han requerit colostomia (cirurgia de Hartmann o Miles) i aquells pacients en que no s'ha determinat un o més dels valors temporals del lactat venós.

4.3.2.1. Període d'inclusió

Des del Març del 2013 a l'Agost del 2014 (17 mesos).

4.3.3. Mètode de recollida de dades

Recollida dels paràmetres analítics els dies descrits amb anterioritat. Aquestes dades han estat introduïdes prospectivament en la base de dades de *File-Maker Pro 8*.

4.3.4. Variables de l'estudi

a) Variables independents

Com a variable principal s'ha determinat el lactat venós. Els seus valors s'han analitzat amb un test enzimàtic colorimètric amb el reactiu LACT2 de *Roche Diagnostics* en un equip Cobas Integra 400 plus de *Roche Diagnostics*. Els valors normals han estat 0,7-1 mmol/L.

Com a variables secundàries, s'han recollit la proteïna C-reactiva. Els valors de la PCR s'han determinat per assaig immunoturbimètric (COBAS INTEGRA 400, *Roche Laboratory*, reactants Tina-quant CRP N° 1 859 de *Boshringer Mannheim*). S'han considerat valors normals per sota de 5 mg/L. També s'ha avaluat la classificació de risc quirúrgic ASA, la via d'abordatge i l'estadiatge de la neoplàsia segons TNM. Per altra banda, s'han considerat els paràmetres de monitorització hemodinàmica intraoperatòria descrits: percentatge de temps amb hipotensió, percentatge de temps amb taquicàrdia, volum total i percentatge de col·loides administrats.

b) Variable depenent

La variable depenent principal ha estat l'aparició de dehiscència d'anastomosi o d'infecció òrgan-espai.

4.3.5. Càlcul estadístic

La significació de les diferències observades a la corba de valors de lactat venós i proteïna C-reactiva entre grups (contrast d'hipòtesi) s'ha avaluat amb el test de la t de Student per a dades independents. Les dades de les variables quantitatives s'han expressat com a mitja \pm desviació estàndard.

La capacitat predictiva de les determinacions del lactat venós postoperatori immediat sobre la aparició/presència de infecció òrgan-espai s'ha portat a terme pel valor de l'AUC de la respectiva corba ROC, per la qual es dona la seva estimació puntual.

S'ha realitzat un model de regressió logística multivariant amb el lactat venós postoperatori immediat (L-PO) i la PCR a les 48 hores (PCR-48) per tal de calcular la probabilitat de presentar una infecció òrgan-espai tenint en compte aquests dos valors. Posteriorment, s'ha realitzat una corba ROC per saber quin és el millor punt de tall que maximitza alhora la sensibilitat i l'especificitat (test de Youden) de la variable probabilitat de presentar una infecció òrgan-espai. Es presenten els valors amb l'interval de confiança al 95%.

S'ha computat quin augment de risc de presentar infecció òrgan-espai (OR) tenen aquells pacients que es presenten amb més temps d'hipotensió intraoperatòria.

4.3.5.1. Càlcul de la mida mostral

La mida mostral s'ha calculat amb poder estadístic del 0,8 i significació estadística de $p < 0,05$ (distribució bilateral). S'ha estimat prospectivament que les diferències entre IOE i no, hauria de ser 0,5 vegades la desviació estàndard del lactat postoperatori immediat (assumint com a desviació estàndard 1,7), pel que es requeriria una mostra mínima de 91 pacients.

4.3.6. Pràctica habitual de mesures en els pacients inclosos

S'han aplicat les següents mesures de prevenció de la ILQ amb evidència científica aplicades en l'estudi previ: dutxa preoperatòria amb sabó de clorhexidina¹⁹, esquilat de la zona quirúrgica amb maquineta elèctrica de capçal recanviable²¹, aplicació de profilaxi antibiòtica endovenosa 30 minuts abans²², recanvi de material, de talles i de guants per al tancament de la paret abdominal de la incisió²³ i rentat de la ferida amb 500 cc de sèrum fisiològic²⁴, preservació de la normotèrmia intraoperatòria i en les següents 3-6 hores (mantes tèrmiques connectades a escalfadors)²⁵ i manteniment de la normoglucèmia entre 24 i 48 hores del postoperatori²⁶. Com a mesura addicional s'ha aplicat profilaxi antibiòtica tòpica³¹ (Amoxicil·lina-clavulànic 1g dissolt en 500 cc de sèrum fisiològic, aplicat amb gasses humides a la ferida durant un mínim de 2 minuts).

Dins de les mesures del programa de *fast-track*, en aquest cas, no s'han seguit les mesures recomanades i s'ha realitzat preparació mecànica del còlon^{63,64}: s'ha administrat solució de polietilenglicol. Aquest fet ha coincidit amb l'inici de la profilaxi antibiòtica oral²⁸ (Neomicina 1g i Eritromicina 1 g, el dia abans de la cirurgia), que podem considerar-la com una altra mesura extra en la prevenció de la ILQ. La resta de mesures del programa són idèntiques al primer estudi.

4.4. Resultats

4.4.1. Descripció epidemiològica i de les complicacions post-quirúrgiques

a) Descripció epidemiològica de la mostra de pacients

S'han inclòs tots aquells pacients intervinguts de cirurgia colo-rectal electiva en el període d'inclusió mencionat. Un total de 149 pacients eren possibles candidats a l'estudi, dels quals 12 s'han exclòs per manca d'anastomosi: 11 per realització de cirurgia de Hartmann amb colostomia i un per manca de resecció degut a que el pacient es va diagnosticar intraoperatòriament de carcinomatosi peritoneal. Dels 137 pacients que resten, 37 s'han eliminat de l'anàlisi definitiu per manca de dades de determinacions del lactat venós (pacients incomplets). S'ha considerat que el pacient era incomplet quan no s'havia determinat un o més dels quatre valors de lactat venós. Els pacients complets i incomplets han presentat incidències iguals pel que fa a l'aparició de complicacions i, més concretament, infecció òrgan-espai (Taula 4.1.). Si s'analitzen exclusivament els pacients complets, tots ells han rebut profilaxi preoperatòria prèvia a la cirurgia. Un 72% dels pacients se'ls ha realitzat, a més de la profilaxi endovenosa, profilaxi antibiòtica tòpica sobre la ferida quirúrgica (Amoxicil·lina-clavulànic, 1g diluït en 500 cc de sèrum fisiològic). El diagnòstic principal ha estat càncer colo-rectal (94%). Les intervencions més freqüents han estat sigmoidectomia (37%) i resecció anterior de recte (26%). La via d'abordatge és accés laparoscòpic (44%), reconversió a cirurgia oberta (21%) i accés obert d'inici (35%). El tipus de procediments destinats a un millor control del dolor intra i postoperatori han estat: anestèsia toràcica epidural (48 pacients), tap-block (42 pacients) i analgèsia endovenosa exclusiva (10 pacients). No s'han observat diferències en l'aplicació de l'anestèsia epidural en funció de la via d'accés: 56% vs. 42% en oberta i laparoscòpica, respectivament.

4. Lactat venós en el diagnòstic precoç de dehiscència d'anastomosi

A la Taula 4.2. i a la 4.3. es presenta el resum de dades epidemiològiques i del procés quirúrgic.

Taula 4.1. Incidència de complicacions entre pacients complerts i no complerts

	Incomplerts (n=37)	Complerts (n=100)	<i>p</i>
Complicacions no infeccioses (%)	13 (35)	33 (33)	N.S.
Complicacions infeccioses (%)	9 (24)	17 (17)	N.S.
Infecció òrgan-espai (%)	2 (5)	11 (11)	N.S.

N.S.: diferències estadísticament no significatives

Taula 4.2. Dades epidemiològiques de l'estudi del lactat venós

<i>Característiques</i>	<i>Valors</i>
Total pacients	100
Sexe: home/dona (%)	64 / 36
Edat (anys)	69 ± 11
IMC (Kg/cm ²)	26 ± 4
ASA (%)	II: 64 III: 32 IV: 4
Diagnòstic (%)	Càncer colo-rectal: 94 Diverticulosi: 5 Endometriosi: 1
Índex Charlson	5,9 ± 2,1
Índex de NNIS (%)	0: 39 1: 46 2: 15 3: 0

Índex de NNIS (%): percentatge de pacients del total de la mostra que puntuen 0,1,2 i 3 en l'índex NNIS de risc d'aparició de ILQ

Taula 4.3. Resum de dades del procés quirúrgic

<i>Paràmetres</i>	<i>Valors</i>
Profilaxi antibiòtica endovenosa (%)	Metronidazol + Gentamicina: 98 Metronidazol + Ceftriaxona: 1 Metronidazol + Ciprofloxacino: 1
Via abordatge (%)	Oberta: 35 Laparoscòpica: 44 Conversió: 21
Temps operatori (minuts)	172 ± 52
Tipus de cirurgia (%)	Sigmoidectomia: 37 Resecció anterior de recte: 26 • Alta: 8 • Baixa: 18 Hemicolectomia dreta: 19 Hemicolectomia esquerra: 12 Reconstrucció de Hartmann: 3 Colectomia total: 2 Colectomia subtotal: 1
Tipus anastomosi (%)	Mecànica: 83 Manual: 17
Ileostomia de protecció (%)	18
Tractament neoadjuvant (%)	14
Transfusió peroperatòria (%)	8
TNM (%)	No avaluable*: 4/94 E0: 7/94 E1: 18/94 E2: 31/94 E3: 27/94 E4: 7/94

* No és avaluable el TNM perquè no pot calcular-se la N o Nodes per ganglis insuficients a la peça quirúrgica

b) Descripció de les complicacions postoperatòries

S'han detectat un total de 50 complicacions en 40 pacients, pel que 10 pacients han presentat dues complicacions (Taula 4.4.). Les més freqüents han estat ili postoperatori (18 pacients) i infecció òrgan-espai (11 pacients). El dia mitjà de diagnòstic d'infecció òrgan-espai ha estat el cinquè dia del postoperatori, amb rang de diagnòstics del dia 1 al dia 13 del postoperatori. S'han reoperat 7 pacients per infecció òrgan-espai, que representen un 67% de les infeccions òrgan-espai. La mortalitat als 30 dies ha estat 2 pacients (2%), degudes a xoc sèptic d'origen intraabdominal i peritonitis terciària.

Taula 4.4. Resum de les complicacions postoperatòries

<i>Complicacions</i>	<i>Nombre (%)</i>
Complicacions infeccioses	17 (17)
Infecció lloc quirúrgic	15 (15)
Infecció òrgan-espai	11 (11)
Infecció de ferida (superficial / profunda)	4 (2 / 2) (4)
No relacionades amb el lloc quirúrgic	2 (2)
Pneumònia	1 (1)
Infecció del tracte urinari	1 (1)
Complicacions no infeccioses	33 (33)
Ili postoperatori	18 (18)
Rectorràgies	7 (7)
Diarrea	1 (1)
Evisceració	1 (1)
Altres *	6 (6)
Total de complicacions	50 (50)
Èxitus als 30 dies	2 (2)

* Les altres complicacions han estat 6: 3 cardiopaties isquèmiques reaguditzades, 1 arrítmia cardíaca per fibril·lació auricular ràpida, 1 accident vascular cerebral i 1 hematoma de ferida quirúrgica

c) Comparabilitat de pacients amb i sense infecció òrgan-espai

La taula 4.5. mostra les dades epidemiològiques d'ambdós grups d'estudi. No s'han observat diferències significatives pel que fa a l'edat, el sexe, el IMC, l'índex de Charlson, el diagnòstic, l'estadi tumoral TNM, el tipus de cirurgia ni en la durada quirúrgica. D'altra banda, es va observar una significativa major puntuació ASA en el grup de pacients complicats. Si es considera la via d'accés quirúrgic per intenció de tractament, no hi ha diferències estadísticament significatives entre els dos grups. No obstant, els pacients que posteriorment han presentat infecció òrgan-espai, han presentat major taxa de reconversió. També s'observa, tal i com ha estat descrit en estudis previs, que els pacients amb infecció òrgan-espai tenen una estada hospitalària més llarga i un augment en la mortalitat.

d) Comparabilitat de pacients amb i sense complicacions generals

La definició de complicació general inclou qualsevol de les descrites amb anterioritat, no infeccioses i infeccioses i, dins d'aquestes últimes, del lloc quirúrgic o no relacionades amb el lloc quirúrgic. Ambdós grups són comparables pel que fa a l'edat, el IMC, l'escala ASA, l'índex de Charlson, el diagnòstic, l'estadi tumoral TNM, el tipus de cirurgia i la via d'accés quirúrgic per intenció de tractament. Respecte la durada quirúrgica, els pacients amb complicacions han tingut intervencions més llargues: 187 ± 52 vs. 162 ± 51 minuts ($p=0,019$). Els pacients que presenten complicacions, igual que passa amb les infeccions òrgan-espai, tenen una estada hospitalària més llarga (16 ± 13 vs. 7 ± 3 dies, $p<0,0001$) i un augment en la mortalitat (5% vs. 0%, $p=0,08$)

4. Lactat venós en el diagnòstic precoç de dehiscència d'anastomosi

Taula 4.5. Dades epidemiològiques i quirúrgiques dels pacients amb i sense infecció òrgan-espai

Paràmetres	No infecció òrgan-espai (n=89)	Infecció òrgan-espai (n=11)	p
Edat (anys)	70 ± 11	68 ± 12	N.S.
Sexe (home/dona) (%)	55 (62) / 34 (38)	9 (82) / 2 (18)	N.S.
IMC (kg/cm ²)	24 ± 6	27 ± 4	0,087
ASA (%)	II: 56 (63) III: 31 (35) IV: 2 (2)	II: 8 (73) III: 1 (9) IV: 2 (18)	0,036
Índex Charlson	6 ± 3	6 ± 2.	N.S.
Diagnòstic (%)	Càncer colo-rectal: 84 (94) Patologia benigna: 5 (6)	Càncer colo-rectal: 10 (91) Patologia benigna: 1 (9)	N.S.
Estadi tumoral segons TNM (%)	0: 6 (7) I: 17 (20) II: 27 (32) III: 24 (29) IV: 6 (7) No avaluable*: 4 (5)	0: 1 (10) I: 1 (10) II: 4 (40) III: 3 (30) IV: 1(10)	N.S.
Procediment quirúrgic (%)	Sigmoidectomia: 33 (37) Resecció anterior de recte: 25 (28) Hemicolectomia dreta: 16 (18) Hemicolectomia esquerra: 11 (13) Colectomia total: 1 (1) Segon temps de Hartmann: 3 (3)	Sigmoidectomia: 4 (36) Resecció anterior de recte: 1 (9) Hemicolectomia dreta: 3 (28) Hemicolectomia esquerra: 1 (9) Colectomia subtotal: 1 (9) Colectomia total: 1 (9)	N.S.
Via d'accés quirúrgic per intenció de tractament (%)	Obert: 29 (33) Laparoscòpic: 60 (67)	Obert: 6 (55) Laparoscòpic (45)	N.S.
Via d'accés quirúrgic definitiva (%)	Obert: 29 (33) Laparoscòpic: 43 (48) Convertit: 17 (19)	Obert: 6 (55) Laparoscòpic: 1 (9) Convertit: 4 (36)	0,046
Durada cirurgia(minuts)	170 ± 52	191 ± 57	N.S.
Estada hospitalària (dies)	9 ± 4	28 ± 21	0,0001
Èxitus (%)	0 (0)	2 (18)	0,0001

N.S. : diferències estadísticament no significatives

* No és avaluable el TNM perquè no pot calcular-se la N o Nodes per ganglis insuficients a la peça quirúrgica

4. Lactat venós en el diagnòstic precoç de dehiscència d'anastomosi

4.4.2. Relació entre infecció òrgan-espai i els marcadors biològics lactat venós i PCR

S'han avaluat els valors de lactat venós i PCR entre els pacients que posteriorment han desenvolupat infecció òrgan-espai (Taula 4.6.). Pel que fa al lactat venós, el lactat basal (L-B), el postoperatori immediat (L-PO) i el de les 24 hores, han estat més elevats en els pacients que posteriorment han presentat infecció òrgan-espai. No obstant, els pacients amb infecció òrgan-espai, han tingut nivells similars de lactat venós a les 6 hores. Els pacients que han presentat infecció òrgan-espai han tingut valors significativament més elevats de PCR en totes les determinacions. A les Figures 4.1. i 4.2. es representa l'evolució temporal del lactat venós i de la PCR en funció de l'aparició de IOE.

Taula 4.6. Valors de lactat venós i PCR en pacients amb i sense IOE

Variables	No infecció òrgan-espai (n=89)	Infecció òrgan-espai (n=11)	<i>p</i>
Lactat venós (mmol/L)			
L-B	1,2 ± 0,4	1,6 ± 0,8	0,014
L-PO	1,5 ± 0,7	3,2 ± 2,5	0,0001
L-6	2,0 ± 1,2	2,3 ± 1,4	N.S.
L-24	1,2 ± 0,4	1,8 ± 1,2	0,0002
PCR (mg/L)			
PCR-B	10 ± 22	36 ± 65	0,008
PCR-48	74 ± 52	183 ± 77	0,0001
PCR-72	64 ± 54	207 ± 92	0,0001
PCR-120	40 ± 41	199 ± 76	0,0001

N.S. : diferències estadísticament no significatives

Determinacions de la proteïna C-reactiva (PCR): PCR-B (PCR basal o preoperatoria); PCR-48 (PCR a les 48 hores del postoperatori); PCR-72 (PCR a les 72 hores del postoperatori); PCR-120 (PCR a les 120 hores del postoperatori).
Determinacions del lactat venós (L): L-B (lactat venós basal o preoperatori); L-PO (lactat venós postoperatori immediat); L-6 (lactat venós a les 6 hores del postoperatori); L-24 (lactat venós a les 24 hores del postoperatori).

4. Lactat venós en el diagnòstic precoç de dehiscència d'anastomosi

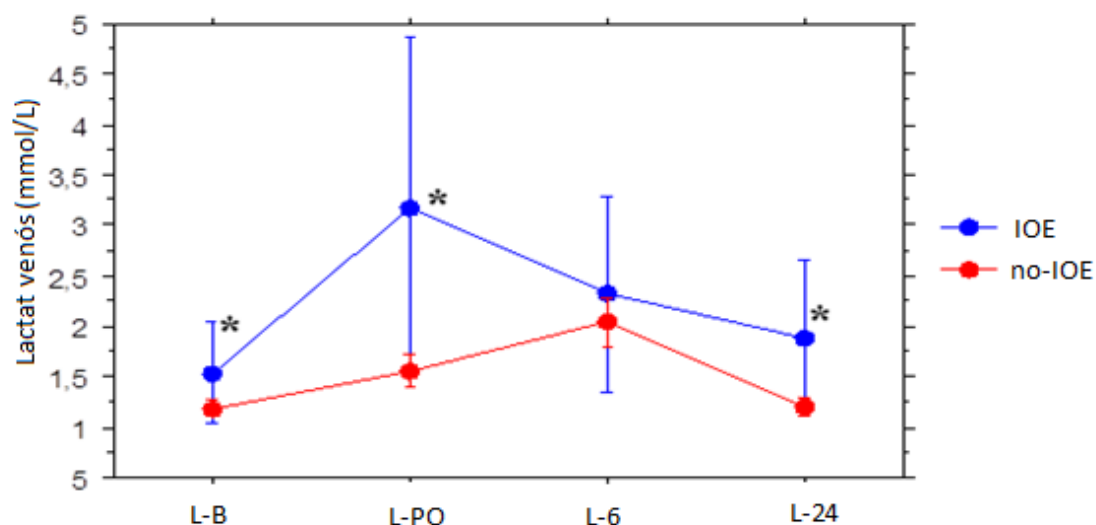


Figura 4.1. Evolució temporal del marcador biològic lactat venós en pacients amb i sense IOE

Determinacions del lactat venós: L-B (basal); L-PO (postoperatori immediat); L-6 (6 hores); L-24 (24 hores).

Els punts de la gràfica representen la mitja i els corxets, la desviació estàndard.

IOE: pacients que han presentat infecció òrgan-espai; no-IOE: pacients que no han presentat infecció òrgan-espai.

* Diferències estadísticament significatives, $p < 0,05$ (entre lactat venós en pacients amb i sense infecció òrgan-espai).

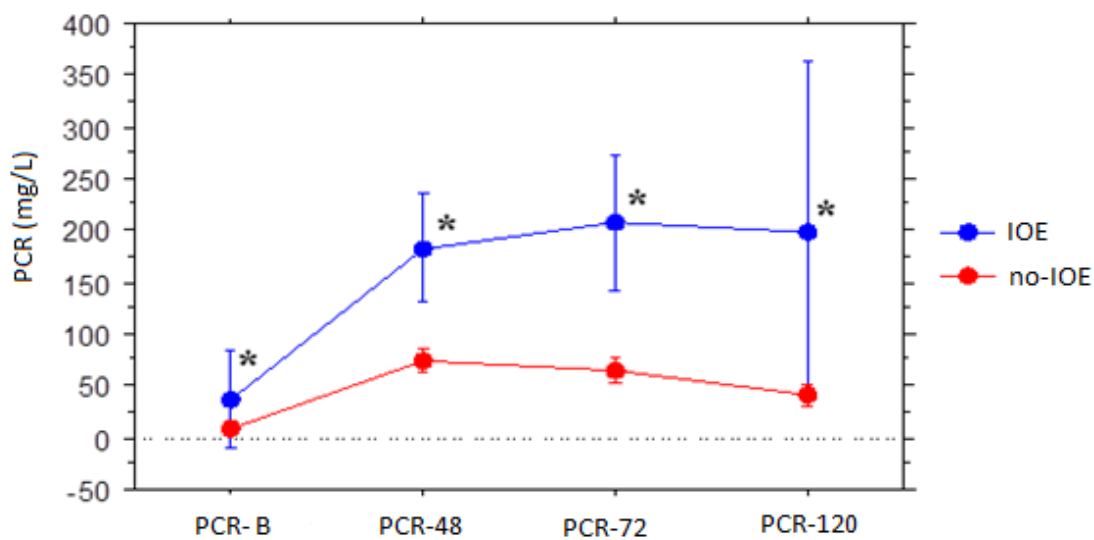


Figura 4.2. Evolució temporal del marcador biològic PCR en pacients amb i sense IOE

Determinacions de la PCR: PCR-B (basal); PCR-48 (48 hores); PCR-72 (72 hores); PCR-120 (120 hores).

Els punts de la gràfica representen la mitja i els corxets, la desviació estàndard.

IOE: pacients que han presentat infecció òrgan-espai; no-IOE: pacients que no han presentat infecció òrgan-espai.

* Diferències estadísticament significatives, $p < 0,05$ (entre PCR en pacients amb i sense infecció òrgan-espai).

4.4.3. Relació entre complicacions generals i els marcadors biològics del lactat venós i la PCR

S'han determinat els valors de lactat venós i PCR en pacient amb i sense complicacions generals (Taula 4.7.). Els pacients que posteriorment han presentat complicacions generals, no han tingut nivells significativament més elevats de lactat en cap de les determinacions, però presenten nivells lleugerament superiors en el postoperatori immediat i a les 24 hores. En relació a la PCR, els nivells són significativament més elevats a les 48, 72 i 120 hores; amb nivells basals iguals entre grups. A les Figures 4.3. i 4.4. es representa l'evolució temporal del lactat venós i la PCR en funció de l'aparició de complicacions generals.

Taula 4.7. Valors de lactat venós i PCR en pacients amb i sense complicacions generals

<i>Variables</i>	Complicacions generals (n=40)	No complicacions generals (n=60)	<i>p</i>
Lactat venós (mmol/L)			
L-B	1,3 ± 0,5	1,2 ± 0,4	0,062
L-PO	1,9 ± 1,6	1,6 ± 0,8	0,080
L-6	2,2 ± 1,2	1,9 ± 1,1	N.S.
L-24	1,4 ± 0,8	1,2 ± 0,4	0,056
PCR (mg/L)			
PCR-B	17 ± 38	9 ± 24	N.S.
PCR-48	114 ± 76	68 ± 48	0,0003
PCR-72	118 ± 95	54 ± 39	0,0001
PCR-120	85 ± 17	28 ± 27	0,0013

N.S. : diferències estadísticament no significatives

Determinacions del lactat venós (L): L-B (lactat venós basal o preoperatori); L-PO (lactat venós postoperatori immediat); L-6 (lactat venós a les 6 hores del postoperatori); L-24 (lactat venós a les 24 hores del postoperatori).

Determinacions de la proteïna C-reactiva (PCR): PCR-B (PCR basal o preoperatoria); PCR-48 (PCR a les 48 hores del postoperatori); PCR-72 (PCR a les 72 hores del postoperatori); PCR-120 (PCR a les 120 hores del postoperatori).

4. Lactat venós en el diagnòstic precoç de dehiscència d'anastomosi

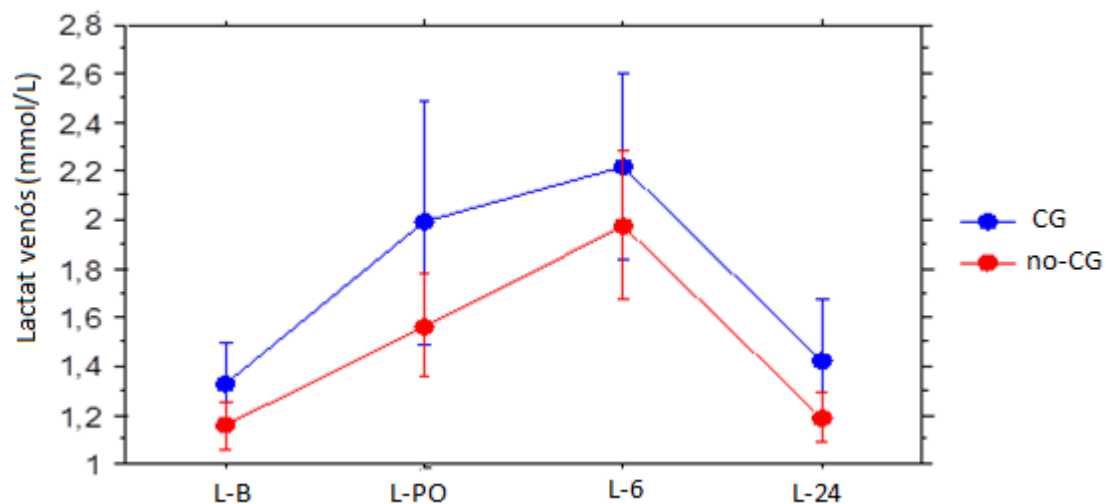


Figura 4.3. Evolució temporal del marcador biològic lactat venós en pacients amb i sense complicacions generals

Determinacions del lactat venós: L-B (basal); L-PO (postoperatori immediat); L-6 (6 hores); L-24 (24 hores).

Els punts de la gràfica representen la mitja i els corxets, la desviació estàndard.

CG: pacients que han presentat complicacions generals; no-CG: pacients que no han presentat complicacions.

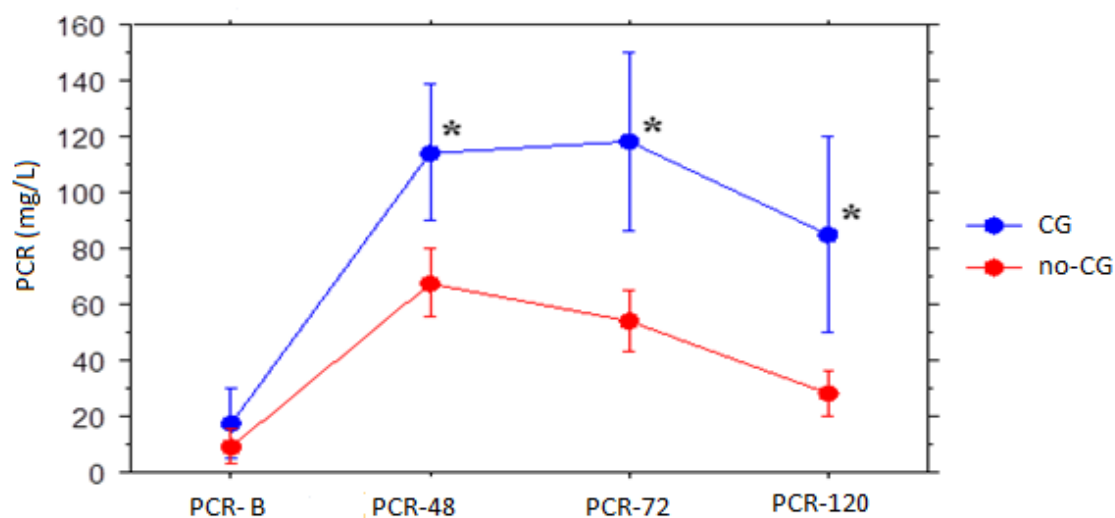


Figura 4.4. Evolució temporal del marcador biològic PCR en pacients amb i sense complicacions generals

Determinacions de la PCR: PCR-B (basal); PCR-48 (48 hores); PCR-72 (72 hores); PCR-120 (120 hores).

Els punts de la gràfica representen la mitja i els corxets, la desviació estàndard.

CG: pacients que han presentat complicacions generals; no-CG: pacients que no han presentat complicacions.

* Diferències estadísticament significatives, $p < 0,05$ (entre PCR en pacients amb i sense complicacions).

4. Lactat venós en el diagnòstic precoç de dehiscència d'anastomosi

4.4.4. Correlació entre els valors de lactat venós postoperatori immediat (L-PO) i proteïna C-reactiva a les 48 hores (PCR-48)

S'ha volgut analitzar si aquells pacients que han presentat nivells de lactat venós postoperatori immediat més elevats, han tingut posteriorment una PCR del segon dia també més alta. S'ha utilitzat com a punt de tall un valor de lactat venós postoperatori immediat superior a 2,5 mmol/L, que és el valor de lactat dues desviacions estàndard per sobre de la mitja dels valors de la mostra (Taula 4.8.). S'ha observat que aquells pacients amb valors de lactat venós més elevats, posteriorment han presentat nivells de PCR al segon dia significativament superiors.

Taula 4.8. Correlació entre els nivells de lactat venós postoperatori immediat i els nivells de PCR a les 48 hores

	Lactat venós > 2,5 mmol/L	Lactat venós ≤ 2,5 mmol/L	<i>p</i>
PCR- 48 hs (mg/L)	140 ± 85	78 ± 57	0,001

4. Lactat venós en el diagnòstic precoç de dehiscència d'anastomosi

4.4.5. Valor de la determinació del lactat venós postoperatori immediat en el diagnòstic d'infecció òrgan-espai: corba ROC

S'han analitzat els valors de lactat postoperatoris i s'ha observat que el que més s'ha ajustat a discriminar si el pacient presentarà infecció òrgan-espai, ha estat el lactat postoperatori immediat. S'ha estudiat quina podria ser la utilitat del lactat venós postoperatori immediat de cara al diagnòstic precoç de la infecció òrgan-espai. S'ha calculat la corba ROC del lactat venós postoperatori immediat i l'aparició posterior d'infecció òrgan-espai. El punt de tall del lactat venós postoperatori immediat, calculat segons el test de Youden, que dona la millor relació entre sensibilitat i especificitat, és 2,5 mmol/L (Taula 4.9. i Figura 4.5.).

Taula 4.9. Valors de corba ROC en el diagnòstic de IOE del lactat venós postoperatori immediat

Paràmetre	Lactat venós postoperatori immediat (mmol/L)
Punt de tall	> 2,5
AUC	0,707 (0,497-0,917)
Sensibilitat	0,64 (0,35-0,84)
Especificitat	0,90 (0,82-0,95)
VPP	0,44 (0,23-0,67)
VPN	0,95 (0,88-0,98)

AUC = Area Under Curve; VPP = Valor Predictiu Positiu; VPN = Valor Predictiu Negatiu.
Entre parèntesi està calculat l'interval de confiança del 95%

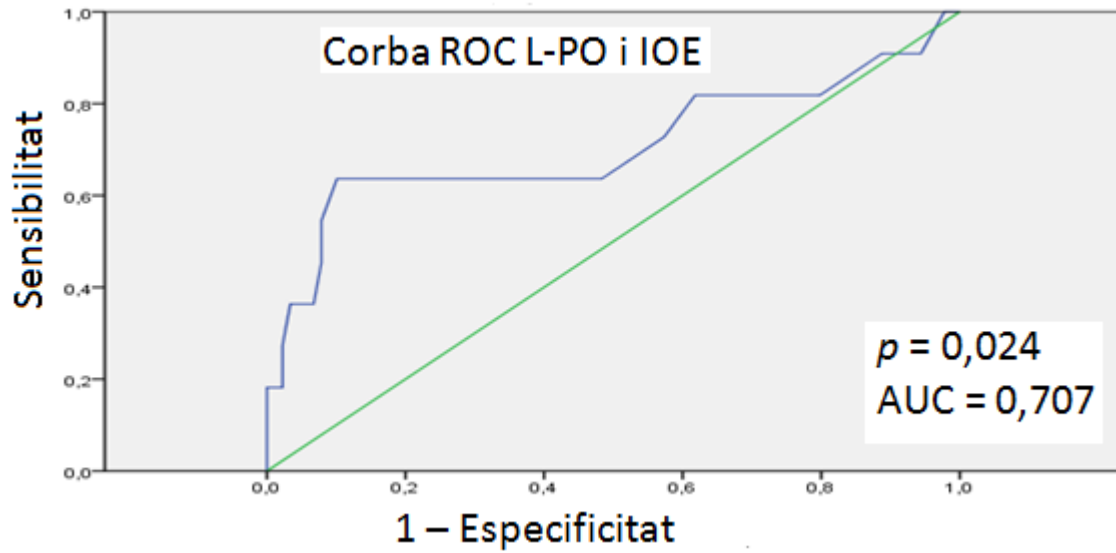


Figura 4.5. Corba ROC del lactat venós postoperatori immediat en funció de l'aparició de IOE

4. Lactat venós en el diagnòstic precoç de dehiscència d'anastomosi

4.4.6. Valor de la determinació conjunta del lactat venós postoperatori immediat i la PCR a les 48 hores en el diagnòstic d'infecció òrgan-espai: model de regressió logística i corba ROC del model predictiu

Per tal de millorar el diagnòstic precoç de la infecció òrgan-espai, s'ha creat un model de regressió logística per a predir l'aparició de la IOE en funció dels valors del lactat venós postoperatori immediat (L-PO) i la PCR a les 48 hores (PCR-48).

Taula 4.10. Model de regressió logística amb el lactat venós postoperatori immediat i la PCR a les 48 hores

Model de regressió logística amb lactat venós postoperatori (L-PO) i PCR al segon dia (PCR-48)					
		Coeficient de regressió	Desviació estàndard	OR (IC del 95%)	P
Variables	L-PO	0,73207	0,36754	2,07 (1,01-4,27)	0,046
	PCR-48	0,023595	0,0067896	1,02 (1,01-1,03)	0,0005
Constants		-6,4240			

OR: Odds Ratio; IC del 95%: interval de confiança del 95%

La fórmula de la regressió logística que ens donarà la probabilitat de que un pacient presenti infecció coneguts els seus valors de PCR-48 i L-PO és la següent:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-6,4240 + 0,023595 \text{ PCR-48} + 0,73207 \text{ L-PO})}}$$

Un cop calculada la fórmula de regressió logística, s'ha realitzat una corba ROC per aquesta variable, que seria la probabilitat de presentar una infecció òrgan-espai en base als valors d'aquests dos marcadors. La corba ROC és la que es presenta a continuació i el valor assenyalat com a màxima sensibilitat-especificitat (segons el test de Youden) ha estat $p=0,2613$. És a dir, aquells pacients en que la probabilitat de presentar una infecció òrgan-espai segons el model de regressió logística, calculada amb la fórmula presentada

4. Lactat venós en el diagnòstic precoç de dehiscència d'anastomosi

anteriorment, sigui superior al 26,13% caldria investigar la possibilitat de l'aparició d'una infecció òrgan-espai en el postoperatori. D'altra banda, els pacients amb una puntuació inferior, podrien entrar en programes de vigilància menys estricte i alta precoç.

Taula 4.11. Valors de corba ROC en el diagnòstic de IOE de la regressió logística entre el lactat venós postoperatori immediat i la PCR a les 48 hores

Paràmetre	Probabilitat de IOE segons model de regressió logística L-PO i PCR-48
Punt de tall	> 0,2613
AUC	0,899 (0,805-0,992)
Sensibilitat	0,73 (0,43-0,90)
Especificitat	0,96 (0,89-0,98)
VPP	0,67 (0,39-0,86)
VPN	0,96 (0,90-0,99)

AUC = Area Under Curve; VPP = Valor Predictiu Positiu; VPN: Valor Predictiu Negatiu
Entre parèntesi està calculat l'interval de confiança del 95%

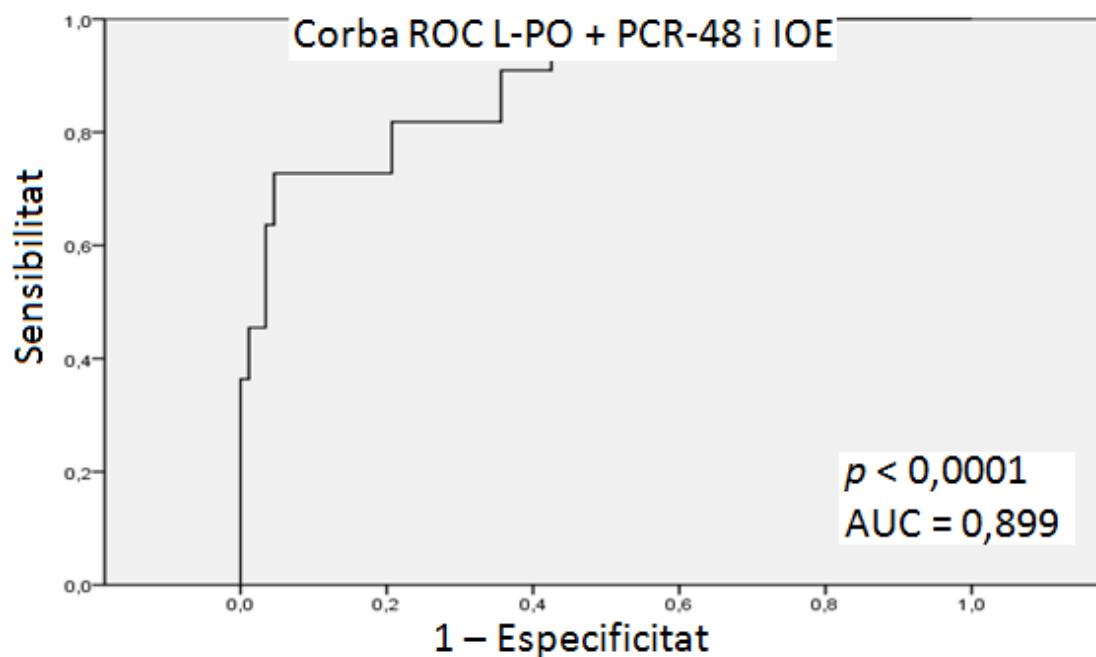


Figura 4.6. Corba ROC del model predictiu de regressió logística del lactat venós postoperatori immediat i la PCR a les 48 hores

4.4.7. Correlació entre la reanimació intraoperatoria, els nivells de lactat venós i PCR i l'aparició d'infecció òrgan-espai

Per avaluar la hipòtesi entre la hipoperfussió mesentèrica i l'aparició de la IOE, s'ha analitzat els principals valors hemodinàmics de la reanimació perioperatoria durant la cirurgia: (1) el percentatge de temps respecte del global de temps quirúrgic que els pacients ha tingut tensions arterials sistòliques inferiors a 100 mmHg (% temps amb hipotensió); (2) el percentatge de temps que els pacients han presentat freqüències cardíques superiors a 90 batecs per minut (% temps amb taquicàrdia); (3) la infusió de volum endovenós en forma de seroteràpia (volum total) que s'ha administrat durant la intervenció i (4) el tipus de seroteràpia, especialment determinació de la relació de volum entre col·loides i cristal·loides (% volum en col·loides).

Hi ha hagut pèrdua dels valors intraoperatoris mencionats en 5 pacients. S'ha observat que els pacients que posteriorment han presentat infecció òrgan-espai han tingut un % temps amb hipotensió i un % temps amb taquicàrdia superior si es compara amb els pacients que no han presentat aquesta complicació (Taula 4.12.).

Taula 4.12. Percentatge de temps intraoperatori amb hipotensió i taquicàrdia en pacients amb i sense IOE

<i>Variables</i>	Infecció òrgan-espai (10)	No infecció òrgan-espai (85)	<i>p</i>
Temps amb hipotensió (%)	50 ± 28	30 ± 28	0,032
Temps amb taquicàrdia (%)	18 ± 27	5 ± 16	0,024

4. Lactat venós en el diagnòstic precoç de dehiscència d'anastomosi

S'ha avaluat la reanimació intraoperatòria en relació al volum de líquids administrats, considerant les possibles diferències en pacients amb i sense IOE. No s'han observat diferències estadísticament significatives entre els dos grups (Taula 4.13.).

Taula 4.13. Relació entre el volum de fluidoteràpia administrat i el percentatge de col·loides en funció de l'aparició de IOE

<i>Variables</i>	Infecció òrgan-espai (10)	No infecció òrgan-espai (85)	<i>p</i>
Volum total (cc)	2.038 ± 1.478	1.815 ± 687	N.S.
Col·loide administrat (%)	31 ± 24	18 ± 20	0,065

S'ha determinat la correlació entre interval d'hipotensió intraoperatòria i risc de presentar infecció òrgan-espai. Com a punt de tall, s'ha agafat temps intraoperatori amb TAS per sota de 100 mm de Hg superior al 50% del temps quirúrgic.

A la Taula 4.14 es presenten els valors epidemiològics més rellevants dels pacients amb i sense el criteri d'hipotensió establert. Ambdós grups són comparables en totes les variables, excepte en l'índex de comorbiditat de Charlson: el grup que està intraoperatòriament més hipotens, presenta un índex de Charlson lleument superior, sense observar diferències estadísticament significatives. S'ha comparat la utilització d'anestèsia toràcica epidural per al maneig del dolor entre els dos grups com a possible causa d'hipotensió intraoperatòria, no apreciant-se diferències estadísticament significatives.

Taula 4.14. Comparabilitat entre pacients amb i sense hipotensió intraoperatòria

Variables	TAS < 100 mm Hg > 50% del temps intraoperatori (n=24)	TAS < 100 mm Hg ≤ 50% del temps intraoperatori (n=71)	p
Edat (anys)	69 ± 11	69 ± 11	N.S.
Índex de Charlson	7 ± 3	6 ± 2	0,07
ASA	II: 13 (54); III: 10 (42); IV: 1 (4)	II: 47 (66); III: 21 (30); IV: 3 (4)	N.S.
Durada intervenció (minuts)	160 ± 52	177 ± 53	N.S.
% pacients amb anestèsia epidural	62	45	N.S.

N.S.: diferències no estadísticament significatives

TAS < 100 mm Hg > 50% del temps intraoperatori : aquells pacients que han presentat més de la meitat de determinacions intraoperatòries de tensió arterial sistòlica inferiors a 100 mm Hg

TAS < 100 mm Hg > 50% del temps intraoperatori : aquells pacients que han presentat la meitat o menys de determinacions intraoperatòries de tensió arterial sistòlica inferiors a 100 mm Hg

% pacients amb anestèsia peridural : percentatge de pacients que se'ls ha realitzat catèter peridural com a tècnica analgèsica intra i postoperatòria

A la Taula 4.15. es posa de manifest que els pacients amb un interval més perllongat d'hipotensió, han presentat posteriorment més infecció òrgan-espai que els que han estat amb tensions més altes (25% vs. 6%). La OR de presentar una infecció òrgan-espai ha estat 5,6 vegades superior en aquells pacients que han estat més d'un 50% dels temps intraoperatori hipotensos.

Taula 4.15. Relació entre hipotensió intraoperatòria i posterior aparició de IOE

Variables	TAS < 100 mm Hg >50% del temps intraoperatori (n=24)	TAS < 100 mm Hg ≤50% del temps intraoperatori (n=71)	p
Infecció òrgan-espai (%)	6/24 (25)	4/71 (6)	0,007

N.S. : diferències estadísticament significatives

TAS < 100 mm Hg > 50% del temps intraoperatori : aquells pacients que han presentat més de la meitat de determinacions intraoperatòries de tensió arterial sistòlica inferiors a 100 mm Hg

TAS < 100 mm Hg > 50% del temps intraoperatori : aquells pacients que han presentat la meitat o menys de determinacions intraoperatòries de tensió arterial sistòlica inferiors a 100 mm Hg

5. Discussió

5.1. Complicacions de l'espai quirúrgic: infecció de ferida quirúrgica i òrgan-espai

5.1.1. Incidència d'infeccions del lloc quirúrgic en les dues parts de l'estudi

a) Incidència d'infecció òrgan-espai

Respecte a l'aparició de IOE el primer estudi presenta una taxa lleugerament superior al segon (18% vs. 11%, $p=0,1$). No obstant, el dia del diagnòstic és més precoç a la segona part de l'estudi (6,4 dies vs. 4,9 dies, $p=0,002$). Una possible explicació d'aquest fet podria ser degut a que els cirurgians responsables dels pacients ja han validat la PCR com a marcador precoç de IOE en la segona part i s'ha arribat al seu diagnòstic amb menys retard. Pel que fa a la mortalitat associada a la IOE, tal i com es descriu en estudis previs, augmenta del 2% al 5% (primer estudi) i del 0% al 18% (segon estudi)⁴⁷. Encara que la mortalitat global és igual en els dos estudis (1,9% en el primer estudi i 2% en el segon estudi) és cert que la mortalitat associada a la IOE és superior al segon estudi (5% vs 18%) encara que el seu diagnòstic sigui més precoç. Es postula que els pacients del segon estudi podrien haver tingut altres comorbiditats associades (índex de Charlson més elevats), pitjor microcirculació i resposta a la infecció. L'aparició de IOE augmenta l'estada hospitalària de 11 a 27 dies (primer estudi) i de 9 a 28 dies (segon estudi). No s'han calculat els costos associats a l'aparició de IOE^{18,41,42}. Si es comparen els resultats en quan a l'aparició de IOE dels dos estudis amb la bibliografia, el percentatge és superior a estudis previs⁴⁷, però comparable amb el nostre entorn¹⁷ i a altres sèries prospectives^{104,108}. Cal diferenciar que la dehiscència d'anastomosi clínica sempre és inferior a la radiològica i que estudis prospectius acostumen a presentar taxes superiors de IOE⁴⁴⁻⁴⁶.

b) Incidència d'infecció de ferida quirúrgica

La IFQ és més elevada en la primera part de l'estudi (11% vs. 4%, $p=0,06$), amb diferències molt properes a la significació estadística. Tal i com s'analitza a continuació l'índex de NNIS és superior en el primer període, en gran part per major temps quirúrgic degut a la corba d'aprenentatge de la cirurgia laparoscòpica, ja que els pacients d'ambdós estudis són comparables pel que fa a l'escala de risc anestèsic ASA i al grau de contaminació quirúrgica.

5.1.2. Epidemiologia de les dues parts de l'estudi

Les mostres de pacients dels dos estudis presentats no mostren diferències significatives en quan a dades epidemiològiques com l'edat, la proporció home/dona i l'escala de risc quirúrgic ASA; ni tampoc en quan a dades quirúrgiques com la via d'accés, percentatge de patologia de recte en la mostra global i diagnòstic que indica la cirurgia. En canvi, en la segona part de l'estudi, l'índex de Charlson és més elevat ($5,9\pm 2,1$ vs. $5,1\pm 2,4$), la durada de la cirurgia és inferior (172 ± 52 vs. 208 ± 72 minuts) i, secundàriament, l'índex NNIS és inferior també (Taula 5.1.). Pel que fa a les mesures de prevenció de la ILQ s'han aplicat: la dutxa preoperatòria amb sabó de clorhexidina¹⁹, l'esquilat de la zona quirúrgica amb maquineta elèctrica de capçal recanviable²¹, l'aplicació de profilaxi antibiòtica endovenosa 30 minuts abans²², recanvi de material, de talles i de guants per al tancament de la paret abdominal de la incisió²³, rentat de la ferida amb 500 cc de sèrum fisiològic²⁴, preservació de la normotèrmia intraoperatòria i en les següents 3-6 hores (mantes tèrmiques connectades a escalfadors)²⁵ i manteniment de la normoglucèmia entre 24 i 48 hores del postoperatori²⁶. Com a diferències entre el primer estudi i el segon, en el segon s'han realitzat com a mesures addicionals: profilaxi antibiòtica oral (Neomicina 1g i Eritromicina 1 g, el dia abans de la cirurgia)²⁸ i profilaxi antibiòtica tòpica³¹

(Amoxicil·lina-clavulànic 1g dissolt en 500 cc de sèrum fisiològic, aplicat amb gasses humides a la ferida durant un mínim de 2 minuts). Respecte a les mesures del programa de *fast-track* s'ha aplicat: no inserció de sonda naso-gàstrica⁷², inici de dieta enteral precoç⁷⁴, inici de mobilització precoç⁶⁸, evitar l'ús d'opioides⁶⁹, profilaxi antitrombòtica⁷³ i inserció de catèter epidural analgèsic^{70,71} (en aquest cas no s'ha indicat segons la via d'accés, sinó segons criteri de l'anestesiòleg responsable). No s'han aplicat: ingesta oral regulada prèvia a la cirurgia⁶¹, teràpia guiada per objectius o GDT intraoperatòria⁶⁵. Pel que fa a l'abstenció de preparació mecànica de còlon^{63,64}, en el primer estudi no s'han donat solucions evacuants; mentre que en el segon estudi s'ha administrat solució de polietilenglicol, coincidint amb l'inici de la profilaxi antibiòtica oral.

5.1.3. Factors de risc d'aparició de ILQ

En estudiar la ILQ, tal i com queda reflectit en l'article de Blumetti³⁵, cal diferenciar els factors de risc d'aparició de ILQ en funció de si es tracta de IFQ o bé de IOE; doncs ambdues complicacions tenen mecanismes fisiopatològics i conseqüències diferents. En relació a la IFQ jugaria un paper molt important el càlcul de l'índex de NNIS⁴ (que té en compte l'escala de risc anestèsic ASA⁵, el tipus de cirurgia i el temps quirúrgic), l'aplicació de mesures de profilaxi (profilaxi antibiòtica endovenosa²², rentats de ferida amb sèrum fisiològic²⁴, profilaxi antibiòtica oral²⁸, profilaxi antibiòtica tòpica³¹, etc.), així com la via d'abordatge quirúrgic⁴⁰ (la laparoscòpia té menor incidència de IFQ). Si considerem la IOE hauríem d'analitzar, el percentatge de cirurgia de recte^{50,51} (ja que s'associa a una major taxa de IOE), les dificultats tècniques que tenen lloc durant l'acte quirúrgic⁵⁰ i hauríem de tenir en compte la GDT intraoperatòria^{65,66}. L'aplicació de les mesures d'un programa de *fast-track* no ha disminuït l'aparició de ILQ⁷⁵.

Si s'analitzen les dades d'ambdós períodes d'estudi, es pot apreciar que en la segona part de l'estudi hi ha una disminució de la ILQ a expenses de la IFQ. Es postula que pogués ser per 4 motius: (1) aplicació de profilaxi antibiòtica oral; (2) aplicació de profilaxi antibiòtica tòpica; (3) optimització de les mesures de prevenció de la IFQ de cara a auditar uns millors resultats i (4) menor índex de NNIS.

5.1.4. Complicacions generals i mortalitat en les dues parts de l'estudi

El percentatge de complicacions generals és elevat en les dues parts de l'estudi: 47% i 50%, respectivament. El fet de que aquests percentatges siguin tant elevats podria ser degut al disseny de l'estudi, doncs en un estudi prospectiu es detecten més freqüentment complicacions menors que en un altre tipus de disseny retrospectiu no quedarien reflectides. La disminució del percentatge de les ILQ entre el primer i el segon estudi (del 29% al 15%) no s'ha traduït en una davallada del percentatge de complicacions globals. Aquest augment de complicacions ha estat a expenses de complicacions cardíorespiratòries (han pujat del 3% al 7%) i d'ilis postoperatoris (del 5% al 18%). La mostra del segon estudi presenta un índex de Charlson més alt, per tant podríem dir, tal i com ja s'ha comentat, que són pacients amb més comorbiditat de base i una pitjor resposta a l'estrès quirúrgic. No obstant, no es detecten diferències entre els dos períodes pel que fa a l'escala de risc quirúrgic ASA. Potser l'índex de Charlson seria més valorable de cara a detectar pacients més vulnerables a complicacions postoperatories¹³⁸. Pel que fa a la mortalitat en ambdós períodes d'estudis, en la primera part només una quarta part és deguda a la dehiscència d'anastomosi o IOE. En canvi, en la segona part el 100% de la mortalitat és deguda a aquesta complicació.

Taula 5.1. Resum de dades epidemiològiques, quirúrgiques i resultats del primer estudi (2007-2009) i el segon estudi (2013-2014)

		Primer estudi (2007-2009)	Segon estudi (2013-2014)	P
Dades epidemiològiques	Edat (anys)	68 ± 11	69 ± 11	N.S.
	Homes (%)	61	64	N.S.
	Charlson	5,1 ± 2,4	5,9 ± 2,1	0,004
	ASA (%)	I (4), II(59), III (33), IV (8)	II (64), III (32), IV (4)	N.S.
Dades Quirúrgiques	Cirurgia laparoscòpica (%)	50	44	N.S.
	Durada quirúrgica (minuts)	208 ± 72	172 ± 52	0,0001
	Cirurgia de recte (%)	23	26	N.S.
	Diagnòstic	90% càncer colo-rectal	94% càncer colo-rectal	N.S.
Index NNIS (% pacients que puntuen ≥ 1)		74%	61%	0,049
Resultats	Complicacions generals (%)	47 [veure Taula 3.3.]	50 [veure Taula 4.4.]	N.S.
	Infecció òrgan-espai (%)	18	11	N.S.
	Infecció ferida quirúrgica (%)	11	4	0,06
	Dia del postoperatori en que es diagnostica la infecció òrgan-espai	6,4 ± 4,2	4,9 ± 3,3	0,002
	Mortalitat associada a la infecció òrgan-espai	5 % (1/18)	18 % (2/11)	N.S.
	Mortalitat en pacients que no han presentat infecció òrgan-espai	2% (3/190)	0% (0/89)	N.S.
	Mortalitat global	1,9% (4/208)	2% (2/100)	N.S.
	Estada hospitalària associada a la infecció òrgan-espai (dies)	27 ± 21	28 ± 21	N.S.
	Estada hospitalària en pacients que no han presentat infecció òrgan-espai (dies)	12 ± 12	9 ± 4	0,052

N.S. : diferències estadísticament no significatives

Índex de NNIS: en l'escala de risc d'aparició de ILQ es pot puntuar de 0 a 3, s'especifica el percentatge de pacients de la mostra que puntuen 1 punt o més de 1 punt (és a dir que puntuen 1,2 o 3).

5.2. Utilitat dels paràmetres de SIRS en el diagnòstic d' infecció del lloc quirúrgic

Únicament s'han determinat els paràmetres de SIRS en la primera part de l'estudi. Els paràmetres de SIRS es manifesten poc i de forma molt tardana en el postoperatori d'aquells pacients amb complicacions de l'espai quirúrgic majors en pacients intervinguts de cirurgia colo-rectal electiva. Al cinquè dia del postoperatori presenten criteris de SIRS (2 o més paràmetres) un de cada quatre pacients amb ILQ majors. Els paràmetres que més es manifesten són la taquicàrdia (en un 46% dels pacients) i la taquipnea (en un 44%

dels pacients). Aquests resultats són similars als que es presenten a l'estudi de Kaukonen⁸¹ et al en pacients d'Unitats de Cures Intensives que ingressen amb diagnòstic d'infecció i disfunció orgànica, en el sentit que hi ha pacients (un de cada vuit) que tot i no presentar 2 o més paràmetres de SIRS tenen la mateixa evolució que els que sí que els presenten. Es conclou que el llinard de 2 o més paràmetres de SIRS és aleatori i que caldria revisar-lo. En l'estudi mencionat, els pacients que presenten criteris de SIRS, els paràmetres que més es manifesten són taquicàrdia (84%) i taquipnea (64%), tal i com s'ha presentat també en la primera part de l'estudi. En relació a la febre, estudis previs en Unitats d'Urgències¹³⁶, de Politraumatisme¹³⁷ i Colo-rectal¹⁰³ han demostrat que la febre es posa de manifest en infeccions respiratòries i no ho fa en infeccions intraabdominals, així com tampoc el recompte leucocitari és un bon discriminador d'infecció. A més a més, la febre no és un signe comú en pacients complicats després de cirurgia colo-rectal: estudis retrospectius mostren que només un 19% dels pacients amb dehiscència d'anastomosi tenen temperatures superiors a 38°C en el postoperatori⁵⁸. Pel que fa al recompte leucocitari en la el diagnòstic de complicacions postoperatòries en cirurgia colo-rectal en altres estudis, ja s'ha revisat que no és útil^{103-105,107-109}.

5.3. Marcadors biològics en el diagnòstic precoç d'infecció del lloc quirúrgic

5.3.1. Proteïna C-reactiva

En la primera part de l'estudi, s'ha observat que la disminució relativa dels valors de PCR entre el segon i el cinquè dia aporta un bon rendiment diagnòstic en descartar l'aparició d'infecció del lloc quirúrgic major, que inclou infecció profunda de ferida i òrgan-espai. La corba ROC (AUC 0,94) de la disminució de la PCR entre el segon i el cinquè dia de més de 39% dona un VPN del 97% i un VPP del 63%, aquest model predictiu és millor que els valors de PCR absoluts. Els estudis que correlacionen valors de PCR en cirurgia colo-rectal i aparició de complicacions utilitzen valors puntuals de PCR enlloc de valors

relatius. Tots ells determinen la corba ROC de la PCR amb millor AUC el tercer i el quart dia¹⁰³⁻¹⁰⁹, excepte l'estudi de García-Granero⁹⁰ que ho fa el cinquè dia del postoperatori. La determinació d'un valor relatiu enlloc d'un valor puntual permetria per una banda eliminar les variabilitats interindividuals⁹³ i per una altra eliminar l'impacte de la via d'accés quirúrgic en la resposta inflamatòria i en els valors de PCR¹¹³. No s'ha evidenciat quina és la repercussió de la cirurgia laparoscòpica en l'elevació dels nivells de PCR en el postoperatori de cirurgia colo-rectal. Caldria pensar que la cirurgia laparoscòpica provoca menys resposta inflamatòria en l'organisme i que, per tant, aquells pacients intervinguts per via laparoscòpica, tindrien nivells més baixos de PCR. Els estudis que correlacionen PCR i complicacions en cirurgia colo-rectal electiva, el percentatge de cirurgia laparoscòpica és molt baix^{90,103-109}. Només s'ha disposat d'un estudi que presenta un 45% de cirurgia colo-rectal electiva laparoscòpica i que es descriu que la cirurgia laparoscòpica provoca menys elevació dels nivells de PCR els dies 1, 2 i 3 del postoperatori immediat en pacients sense complicacions infeccioses. En canvi, aquells pacients que presenten complicacions infeccioses, els nivells de PCR de la cirurgia oberta i laparoscòpica són iguals¹¹⁰. En la nostra experiència, els nivells de PCR dels pacients intervinguts per cirurgia laparoscòpica sense ILQ majors són més baixos que els intervinguts per via oberta al segon i al cinquè dia. En un futur caldrien estudis per determinar quin és el paper de la via d'accés quirúrgic en la resposta inflamatòria en aquells pacients que presenten complicacions.

Els pacients que posteriorment han presentat IOE en la segona part de l'estudi tenen nivells de PCR a les 48 hores molt més elevats que els pacients que no han presentat aquesta complicació: 183 mg/L vs. 74 mg/L. Aquest augment precoç de la PCR al segon dia en pacients amb IOE ha estat descrit en diferents estudis en relació amb la posterior aparició de ILQ^{103,104,107,108}. Tot i així, no som capaços de discriminar si aquesta resposta

inflamatòria desproporcionada de la PCR podria indicar un major estrès inflamatori i consegüentment major risc d'aparició de IOE o bé indicar una complicació en camí. Si més no, el fet que la resposta inflamatòria secundària a l'estrès quirúrgic sigui molt més elevada en pacients que posteriorment presentaran IOE obliga a descartar la possibilitat de complicacions precoçment.

5.3.2. Lactat venós en el diagnòstic d'infecció òrgan-espai

Per tal d'avaluar el grau d'estrès metabòlic i la relació de la producció de lactat amb les complicacions òrgan-espai, s'ha determinat el lactat venós en la segona part de l'estudi. Els nivells de lactat venós són iguals als del lactat arterial¹¹¹, per tant s'ha triat el lactat venós enlloc de l'arterial per la seva millor aplicabilitat en la pràctica clínica habitual. A la literatura, hi ha molta bibliografia en relació als nivells de lactat sèric i mortalitat en el pacient crític ingressat a Unitat de Cures Intensives en sèpsia greu o bé xoc sèptic. Els nivells de lactat sèric més utilitzats com a llindar han estat valors superiors a 4 mmol/L^{82,118,120,121}. Els valors del lactat de la segona part de l'estudi probablement són superiors al que es podia pensar prèviament. Per altra banda, la relació entre el bon aclariment del lactat a les 6 hores i el pronòstic en el xoc sèptic¹²² no s'ha apreciat en el pacient intervingut electivament de cirurgia colo-rectal. Els pacients amb IOE també aclareixen bé el lactat: no hi ha diferències a les 6 hores de la intervenció, gràcies en part a la reanimació adequada dins la unitat de cures post-quirúrgiques, efecte que es perd a les 24 hores, en que el control postoperatori es realitza a la sala d'hospitalització convencional i no se segueixen uns criteris tant estrictes.

Els estudis en pacients intervinguts de cirurgia cardíaca^{124,125}, els nivells de lactat són molt superiors a la sèrie, en relació a la inevitable isquèmia pel procediment quirúrgic. Ja per últim, si es valoren les sèries més llargues en les que s'avalua el lactat en cirurgia

abdominal, el que es determina en elles és la correlació entre nivells de lactat i mortalitat en pacients ingressats a UCI^{126,128}. Els valors de lactat postoperatori immediat en els pacients no supervivents en comparació amb els supervivents són els següents: $3,1 \pm 2,3$ vs. $2,2 \pm 1,0$ mmol/L¹²⁶ i $4,0 \pm 2,4$ vs. $2,4 \pm 2,1$ mmol/L¹²⁸. Si es comparen els resultats d'ambdós estudis amb la segona part de l'estudi, en el que es correlacionen els nivells de lactat postoperatori immediat en pacients amb i sense IOE, $3,2 \pm 2,5$ vs. $1,5 \pm 0,7$ mmol/L, respectivament; són valors molt similars. Per tant, el lactat podria actuar com a marcador d'una complicació greu com és la IOE, associada a mortalitat, tal i com s'ha comentat en apartats previs.

Per altra banda, el fet que els pacients que han presentat IOE tenen nivells de lactat venós superiors de forma preoperatoria podria reflectir que són pacients amb pitjor resposta a la inflamació i pitjor microcirculació: es podrien anomenar d'alt risc quirúrgic (*high-risk surgical patients*, en els estudis de Mayer⁶⁵, de Jhanji¹³³ i de Giglio⁶⁶).

Amb l'objectiu de determinar quins pacients es beneficiarien d'una teràpia intensiva de reanimació postoperatoria i de millorar els criteris d'inclusió del programa de *fast-track* hem avaluat la capacitat predictiva dels nivells de lactat venós en el postoperatori immediat. S'ha observat que valors superiors a 2,5 mmol/L tenen el millor valor predictiu de la IOE. Valors inferiors o iguals a 2,5 mmol/L permetrien excloure IOE en un 95% dels pacients (que serien els pacients que no caldria fer una reanimació intensiva). No obstant, només un 44% dels pacients amb valors superiors de 2,5 mmol/L, presentarien IOE. L'alt valor predictiu negatiu permetria excloure els pacients en els que no caldria una reanimació intensiva durant les primeres 24 hores del postoperatori. En canvi, el valor predictiu positiu baix fa que en un 56% dels pacients la teràpia intensiva serà innecessària.

5.3.3. Combinació dels marcadors biològics lactat venós postoperatori immediat i proteïna C-reactiva a les 48 hores en el diagnòstic de IOE

Hi ha una bona correlació entre el lactat venós postoperatori immediat i la PCR a les 48 hores. Tal i com es descriu en l'estudi de De Backer¹¹² la hiperlactatèmia en estat proinflamatori traduiria hipoperfussió tissular, però també augment del recompte leucocitari i hipovolèmia relativa per vasoespasme de l'eix hepato-esplènic. Els pacients que presenten lactats venosos postoperatoris superiors a 2,5 mmol/L tenen una PCR a les 48 hores més alta.

S'ha realitzat un model de regressió logística entre els dos biomarcadors que permet calcular la probabilitat d'aparició de IOE en els pacients de la mostra. Els dos marcadors, de forma aïllada, són factors de risc d'aparició de la complicació. Mitjançant el model de regressió, s'ha calculat mitjançant una corba ROC quin és el valor de probabilitat que millor prediu l'aparició de IOE, que seria una probabilitat del 26,13%. Aquells pacients que presenten segons la fórmula descrita una probabilitat inferior no es complicaran en un 96% dels casos de la mostra. En aquells pacients que la probabilitat fos superior, caldria prendre mesures addicionals per tal d'avaluar al pacient de forma més estricta a partir del segon dia del postoperatori pel que fa a l'aparició de IOE. S'entenen per mesures addicionals extreure els procediments diagnòstics (exploracions complementàries com la TC abdominal i repetició seriada de la PCR) i els terapèutics (iniciar antibioticoteràpia si hi ha signes inicials de sèpsia i frenar un programa de *fast-track*). És important clarificar que el model predictiu de regressió logística ha de ser validat en una mostra àmplia de pacients per tal d'avaluar-ne la seva eficàcia.

5.4. Correlació entre l'hemodinàmica intraoperatòria, els marcadors biològics PCR i lactat venós i la posterior aparició d'infecció òrgan-espai

Hem observat que els pacients que han presentat IOE han presentat hipotensió (50% vs. 30%) i taquicàrdia (18% vs. 5%) durant un període més llarg de la cirurgia. Sorprenentment, aquesta alteració hemodinàmica no s'ha traduït en un major aport de volum ni en l'aplicació de inotròpics com la dobutamina. En l'estudi de Mayer⁶⁵ i en el de Giglio⁶⁶ l'aplicació de la *Goal Directed Therapy* (GDT o teràpia guiada per objectius) en els *high-risk surgical patients* o pacients d'alt risc quirúrgic disminueix l'aparició de complicacions. És a dir, en pacient en alt risc de desenvolupar complicacions relacionades amb la microcirculació es beneficiarien de la teràpia guiada per objectius.

Posteriorment, s'ha dividit la mostra de pacients en aquells que han estat més hipotensos (més d'un 50% del temps quirúrgic) i aquells que menys. Els pacients que han estat més hipotensos presenten un índex de Charlson lleument superior (7 vs. 6) i han rebut més anestèsia epidural toràcica com a mesura de control del dolor intra i postoperatori (62% vs. 45%), sense diferències estadísticament significatives. Estar més d'un 50% del temps intraoperatori amb hipotensió s'associa a un risc 5,6 vegades superior a presentar IOE. Altre cop podria semblar que els pacients més hipotensos podrien estar en els etiquetats com a *high-risk surgical patients* (major índex de Charlson) i es beneficiarien de la GDT. A més a més del factor cirurgia-tècnic molt important en la confecció de l'anastomosi^{48,49} creiem que els factors hemodinàmics també jugarien un paper rellevant en l'optimització de la microcirculació esplànica i, com a conseqüència, en una millor vascularització i cicatrització de l'anastomosi intestinal.

Pel que fa a l'anestèsia epidural toràcica, degut que hi ha prou evidència per utilitzar-la només en els pacients intervinguts per via d'accés obert^{70,71}, caldria optimitzar els

paràmetres hemodinàmics en els pacients sotmesos a aquest tipus de suport analgèsic perioperatori.

5.5. Futures línies de recerca

En un futur caldria:

- 1- Validar el model predictiu de la fusió entre el lactat postoperatori immediat i la PCR a les 48 hores en el diagnòstic d'infecció òrgan-espai.

- 2- Investigar l'aplicabilitat de la teràpia guiada per objectius o GDT de cara a optimitzar paràmetres hemodinàmics peroperatoris, podent-se guiar per la determinació del lactat venós intraoperatori.

- 3- Determinar si els valors del lactat intraoperatoris post-resecció i pre-anastomosi, podrien guiar el tractament quirúrgic definitiu (evitar l'anastomosi en els pacients d'alt risc o l'ús selectiu de la ileostomia de protecció).

6. Conclusions

- 1) El valor predictiu negatiu de la caiguda dels nivells de la PCR entre el segon i cinquè dia del postoperatori és molt elevat (97%, AUC 0,94): una disminució de les concentracions de la PCR entre el segon i el cinquè dia de més del 39% permet excloure l'aparició de complicacions de l'espai quirúrgic majors en un 97% pacients.
- 2) La presència de criteris de SIRS és tardana i limitada en pacients intervinguts de cirurgia colo-rectal que presenten complicacions. Els paràmetres que més es manifesten són la taquicàrdia i la taquipnea.
- 3) El lactat venós postoperatori immediat és un bon marcador d'infecció òrgan-espai, però el seu aclariment durant les primeres 6 hores no condiciona menys risc d'infecció òrgan-espai.
- 4) El valor predictiu negatiu del lactat postoperatori immediat és molt elevat: nivells inferiors o iguals a 2,5 mmol/L descarten infecció òrgan-espai en un 95% dels pacients. Valors més elevats implicarien una reanimació postoperatoria molt ajustada als requeriments hemodinàmics del pacient així com la revaloració d'inclusió dins el programa de *fast-track*.
- 5) El valor predictiu positiu del model de regressió logística del lactat postoperatori immediat i la PCR a les 48 hores és millor que els VPP d'aquestes dues variables per separat. El VPN d'aquesta combinació és alt i es descarta infecció òrgan-espai en un 96% dels pacients que presentin un risc inferior al 26,13%. Valors de risc més elevats aconsellen, en aquesta mostra de pacients, la utilització d'exploracions complementàries addicionals per tal de descartar precoçment la infecció òrgan-espai.

- 6) Els pacients que presenten hipotensió (tensió arterial sistòlica inferior a 100 mm Hg) en més d'un 50% del temps quirúrgic tenen un risc augmentat 5,6 vegades de presentar infecció òrgan-espai. És important la reanimació intraoperatòria ajustada als requeriments hemodinàmics del pacient.

7. Bibliografia

1. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ et al: CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: A modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 13: 606-608,1992.
2. Magill, S.S., et al., "Prevalence of healthcare-associated infections in acute care hospitals in Jacksonville, Florida". *Infection Control Hospital Epidemiology*, 33(3): (2012): 283-91.
3. Estudio EPINE-EPPS 2013. Estudio de prevalencia de las infecciones nosocomiales en España.
4. Gaynes RP, Culver DH, Horan TC, et al. Surgical site infection rates in the United States, 1992-1998: The National Nosocomial Infections Surveillance System Basic IFQ risk index. *Clin Infect Dis* 33 (Suppl 2)S69-S77, 2001.
5. Saklad M. Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiol.* 1941;2:281-4.
6. Targarona EM, Balague C, Knook MM, Trias M. Laparoscopic surgery and surgical infection. *Br J Surg* 2000;87:536-544.
7. Horan TC, Emori TG. Definitions of key terms used in the NSIS system. *Am J Infec Control* 1997;25:112-116.
8. Charlson, Mary E.; Pompei, Peter; Ales, Kathy L.; MacKenzie, C. Ronald (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation". *Journal of Chronic Diseases* 40 (5): 373-83.
9. Klevens RM, Edwards JR, Richards CL Jr et al. Estimating health-care associated infections and deaths in US hospitals, 2002. *Public Health Rep* 2007; 122:160-6.
10. Culver DH, Horam TC, Gaynes RP et al: Surgical wound infections rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med* 91: 1520S-1527S, 1991.
11. Ho VP, Stein SL, Trencheva K, Barie PS, Milsom JW, Lee SW et al. Differing risk factors for incisional and organ-space infections following abdominal colorectal surgery. *Dis Colon Rectum*, 2011; 53:721-7.
12. Kyle J. Van Arendonk, MD; Kevin M. Tymitz, MD; Susan L. Gearhart, MD; Miloslawa Stem, MS; Anne O. Lidor, MD, MPH. Outcomes and Costs of Elective Surgery for Diverticular Disease. A Comparison With Other Diseases Requiring Colectomy. *JAMA Surg.* 2013;148(4):316-321.
13. AJCC Cancer Staging Manual (Sixth ed.). Springer-Verlag New York, Inc. 2002.

14. Christoforidis E, Kanellos I, Tsachalis T, Angelopoulos S, Blouhos K, Betsis D. Is TNM classification related to early postoperative morbidity and mortality after colorectal cancer resections? *Tech Coloproctol*. 2004 Nov;8 Suppl 1:s89-92.
15. Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. *Journal of Pathological Bacteriology* 1932;35:323.
16. Astler VB, Coller FA: The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 139:846, 1954.
17. Pujol M, Limón E, López-Contreras J, Sallés M, Bella F, Gudiol F; VINCat Program. Surveillance of surgical site infections in elective colorectal surgery. Results of the VINCat Program (2007-2010). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012 Jun;30 Suppl 3:20-5.
18. Limón E, Shaw E, Badia JM, Piriz M, Escofet R, Gudiol F, Pujol M; VINCat Program and REIPI. Post-discharge surgical site infections after uncomplicated elective colorectal surgery: impact and risk factors. The experience of the VINCat Program. *J Hosp Infect*. 2014 Feb;86(2):127-32.
19. Webster J, Osborne S. Preoperative bathing or showering with skin antiseptics to prevent surgical site infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 2. Art. No.: CD004985.
20. Dronge AS, Perkal MF, Kancir S, Concato J, Aslan M, Rosenthal RA. Long-term glycemic control and postoperative infectious complications. *Arch Surg* 2006; 141 (4): 375-380.
21. Tanner J, Woodings D, Moncaster K. Preoperative hair removal to reduce surgical site infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;19:CD004122.
22. Wesley Alexander J, Solomkin JS, Edwards MJ. Updated recommendations for control of surgical site infections. *Ann Surg*. 2011;253:1082-93.
23. Belkin NL. Masks, barriers, laundering, and gloving: where is the evidence? *AORN J* 2006; 84(4):655-657,660-664.
24. Badia JM, Torres JM, Tur C, Sitges-Serra A. Saline wound irrigation reduces the postoperative infection rate in guinea pigs. *J Surg Res* 1996; 63 (2):457-459.
25. Kurz A, Sessler DI, Lenhart R. Study of Wound Infection and Temperature Group. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. *N Engl J Med* 1996; 334(19): 1209-1215.
26. Latham R, Lancaster AD, Covington JF, Pirolo JS, Thomas CS. The association of diabetes and glucose control with surgical-site infections among cardiothoracic surgery patients. *Infec Control Hosp Epidemiol* 1992; 13(10): 607-612.
27. Ruiz Tovar J, Badia JM. Prevention of surgical site infection in abdominal surgery. A critical review of the evidence. *Cir Esp*. 2014 Apr;92(4): 223-31.

28. Lewis RT. Oral versus systemic antibiotic prophylaxis in elective colon surgery: A randomized study and metaanalysis send a message from the 1990s. *Can J Surg.* 2002;45:173–80.
29. Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, Weissman C, Einav S, Matot I.. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology.* 2005 Jul;103(1):25-32.
30. Bennett-Guerrero E, Pappas TN, Koltun WA, Fleshman JW, Lin M, Garg J, Mark DB, Marcet JE, Remzi FH, George VV, Newland K, Corey GR; SWIPE 2 Trial Group. Gentamicin-collagen sponge for infection prophylaxis in colorectal surgery. *N Engl J Med.* 2010 Sep 9;363(11):1038-49.
31. McHugh SM, Collins CJ, Corrigan MA, Hill AD, Humphreys H. The role of topical antibiotics used as prophylaxis in surgical site infection prevention. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Apr;66(4):693-701.
32. Wilcox MH, Hall J, Pike H, Templeton PA, Fawley WN, Parnell P, Verity P. Use of perioperative mupirocin to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) orthopaedic surgical site infections. *J Hosp Infect.* 2003 Jul;54(3):196-201.
33. White RR , Pitzer KD, Fader RC, Rajab MH, Song J. Pharmacokinetics of topical and intravenous cefazolin in patients with clean surgical wounds. *Plast Reconstr Surg.* 2008 Dec;122(6):1773-9.
34. Alexander JW, Rahn R, Goodman HR. Prevention of surgical site infections by an infusion of topical antibiotics in morbidly obese patients. *Surg Infect (Larchmt).* 2009 Feb;10(1):53-7.
35. Blumetti MD, Myda Luu BS, George Sarosi et al. Surgical site infections after colorectal surgery: Do risk factors vary depending on the type of infection considered? *Surgery* 2007; 142: 704-11.
36. Gysel C. Adolphe Quetelet (1796-1874). The statistics and biometry of growth. *Orthod Fr.* 1974;45(1):643-77.
37. Serra-Aracil X, García-Domingo MI, Parés D, Espin-Basany E, Biondo S, Guirao X, Orrego C, Sitges-Serra A. Surgical Site Infection in Elective Operations for Colorectal Cancer after the Application of Preventive Measures. *MD Arch Surg.* 2011;146(5):606-612.
38. Lacy AM, García-Valdecasas JC, Delgado A, Grande L et al. Postoperative complications of laparoscopic-assisted colectomy. *Surg Endosc* (1997) 11: 119-122.
39. Rose J, Schneider C, Yildirim C, Geers P, Scheidbach H, Köckerling F. Complications in laparoscopic colorectal surgery: results of a multicentre trial. *Tech Coloproctol* (2004) 8: S25-S28.

40. Boni L, Benevento A, Rovera F, Dionigi G, et al. Infective complications in laparoscopic surgery. *Surgical Infections* 2006; 7 Suppl 2 : S109-111.
41. Dimick JB, Chen SL, Taheri PA, Henderson WG, Khuri SF, Campbell DA Jr. Hospital costs associated with surgical complications: a report from the private-sector National Surgical Quality Improvement Program. *J Am Coll Surg.* 2004 Oct;199(4):531-7.
42. Kathryn J, David P. Nicolau. Deep and organ-space infections in patients undergoing elective colorectal surgery: incidence and impact on hospital length of stay and costs. *The American Journal of Surgery* 2009.
43. Shaw E, Gomila A, Piriz M, Obradors F, Escofet R, Vázquez R, Badia JM, Martin L, Fraccalvieri D, Brugués M, Nicolas C, Espejo E, Castro A, Diaz-Brito V, Limón E, Gudiol F, Pujol M. VINCAT Program. Costs of organ/space infection in elective colorectal surgery. Is it just a problem of rates?
44. Antonsen HK, and Kronborg O. Early complications alter low anterior resection for anterior resection for rectal cancer using the EEA stapling device. A prospective trial. *Dis Colon Rectum* 1987; 30: 579-83.
45. Peeters KC, Tollenaar RA, Marijnen CA et al. Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer. *BJOS* 2005; 92: 211-16.
46. Platell C; Barwood N; Dorfmann G; Makin G. The incidence of anastomotic leaks in patients undergoing colorectal surgery. Publishing Ltd. *Colorectal Disease* 2006; 9: 71.
47. Jack Pickleman, MD. The Failed Gastrointestinal Anastomosis: An Inevitable Catastrophe? *JACS* 1999; 188: 473.
48. Tsuyoshi Konishi, MD; Toshiaki Watanabe, MD; Junji Kishimoto, MA; Hirokazu Nagawa, MD. Risk Factors for Anastomotic Leakage after Surgery for Colorectal Cancer: Results of Prospective Surveillance. *JACS* 2006; 202.
49. Vignali A, Fazio V, Lavery I et al. Factors Associated with the occurrence of Leaks in Stapled Rectal Anastomoses: A Review of 1014 patients. *JACS* 1997; 185: 105
50. Mathiessen P, Hallböök O, Andersson M, Rutegard J; Sjödahl R. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Colorectal Disease* 2004; 6 : 462-69.
51. Golub R, Cantu R, Stein D. A multivariate analysis of factors contributing to leakage of intestinal anastomoses. *JACS* 1997; 184: 364-372.
52. Nair A, Dinker R, Jagdish S. Predicting Anastomotic Disruption after Emergent Small Bowel Surgery. *Digestive Surgery* 2006; 23: 38-43.
53. Tan WS. Meta-analysis of defunctioning stomas in low anterior resection for rectal cancer. *BJS* 2009; 96: 462-472.

54. Suding P, Jensen E. Definitive Risk Factors for Anastomotic Leaks in Elective Open Colorectal Resection. *Arch Surg* 2008; 143 (9): 907-912.
55. Mathiessen P, Hallböök O, Rutegård J; Sjö Dahl R. Population-based study of risk factors for postoperative death after resection of the rectum. *British Journal of Surgery* 2006; 93: 498-503.
56. Mulier S, Penninckx F, Verwaest C, Filez L, Aerts R, Fievs S, et al. Factors Affecting Mortality in Generalized postoperative Peritonitis: Multivariate Analysis in 96 patients. *World Journal of Surgery* 2003;27:379-384.
57. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-1377.
58. Alves A, Panis Y, Pocard M, Regimbeau JM, Valleur P. Management of anastomotic leakage after nondiverted large bowel resection. *J Am Coll Surg.* 1999 Dec;189(6):554-9.
59. Hyman N, Manchester TL, Osler T, Burns B, Cataldo PA (2007) Anastomotic leaks after intestinal anastomosis: it's later than you think. *Ann Surg* 245 (2): 254-258.
60. Kehlet H, Mogensen T. Hospital stay of 2 days after open sigmoidectomy with a multimodal rehabilitation programme. *Br J Surg.* 1999 Feb;86(2):227-30.
61. Ljungqvist O, Søreide E. Preoperative fasting. *Br J Surg.* 2003 Apr;90(4):400-6.
62. Kaska M, Grosmanová T, Havel E, Hyspler R, Petrová Z, Brtko M, Bares P, Bares D, Schusterová B, Pyszková L, Tosnerová V, Sluka M. The impact and safety of preoperative oral or intravenous carbohydrate administration versus fasting in colorectal surgery--a randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr.* 2010 Jan;122(1-2):23-30.
63. Slim K, Vicaut E, Panis Y, Chipponi J. Meta-analysis of randomized clinical trials of colorectal surgery with or without mechanical bowel preparation. *Br J Surg.* 2004 Sep;91(9):1125-30.
64. Guenaga KK, Matos D, Wille-Jørgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jan 21;(1):CD001544.
65. Mayer J, Boldt J, Mengistu AM, Röhm KD, Suttner S. Goal-directed intraoperative therapy based on autocalibrated arterial pressure waveform analysis reduces hospital stay in high-risk surgical patients: a randomized, controlled trial. *Crit Care.* 2010;14(1):R18.
66. Giglio MT, Marucci M, Testini M and Brienza N. Goal-directed haemodynamic therapy and gastrointestinal complications in major surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *British Journal of Anaesthesia* 103 (5): 637-46 (2009).

67. Abraham N, Albayati S. Enhanced recovery after surgery programs hasten recovery after colorectal resections. *World J Gastrointest Surg.* 2011 Jan 27;3(1):1-6.
68. Kehlet H. Fast-track surgery-an update on physiological care principles to enhance recovery. *Langenbecks Arch Surg.* 2011 Jun;396(5):585-90.
69. Park JS, Choi GS, Kwak KH, Jung H, Jeon Y, Park S, Yeo J. Effect of local wound infiltration and transversus abdominis plane block on morphine use after laparoscopic colectomy: a nonrandomized, single-blind prospective study. *J Surg Res.* 2015 May 1;195(1):61-6.
70. Levy BF, Tilney HS, Dowson HM, Rockall TA. A systematic review of postoperative analgesia following laparoscopic colorectal surgery. *Colorectal Dis.* 2010 Jan;12(1):5-15.
71. Senagore AJ, Delaney CP, Mekhail N, Dugan A, Fazio VW. Randomized clinical trial comparing epidural anaesthesia and patient-controlled analgesia after laparoscopic segmental colectomy. *Br J Surg.* 2003 Oct;90(10):1195-9.
72. Nelson R, Edwards S, Tse B. Prophylactic nasogastric decompression after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jan 25;(1):CD004929.
73. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW; American College of Chest Physicians. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008 Jun;133(6 Suppl):381S-453S.
74. Lewis SJ, Andersen HK, Thomas S.J Early enteral nutrition within 24 h of intestinal surgery versus later commencement of feeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Surg.* 2009 Mar;13(3):569-75.
75. Spanjersberg WR, Reurings J, Keus F, van Laarhoven CJ. Fast track surgery versus conventional recovery strategies for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Feb 16;(2):CD007635.
76. Bone RC, Balk RA, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine. Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101; 1644-1655.
77. Marshall JC. Organ dysfunction as an outcome measure in clinical trials. *Eur J Surg Suppl.* 1999;(584):62-7.
78. NIH Consensus Development Conference on Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 6: 466-469. 1983.
79. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG, Sirio CA, Murphy DJ, Lotring T, Damiano A, et al. (Diciembre de 1991). The APACHE

- III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults.. *Chest* 100 (6): 1619–1636.
80. Rangel-Frausto, M Sigfrido; Pittet, Didier; Costigan, Michele; Hwang, Taekyu. The Natural History of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS). *JAMA* 1995; 273:2.
81. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med.* 2015 Apr 23;372(17):1629-38.
82. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, Bellamy SL, Christie JD. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med.* 2009 May;37(5):1670-7.
83. Meisner M. Procalcitonin: a new, innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects. 2000 Georg Thieme Verlag.
84. Castelli GP, Pognani C, Cita M, Stuani A, Sgarbi L, Paladini R Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis. *Minerva Anesthesiol.* 2006 Jan-Feb;72(1-2):69-80.
85. Claeys R, Vinken S, Spapen H, ver Elst K, Decochez K, Huyghens L, Gorus FK. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates. *Crit Care Med.* 2002 Apr;30(4):757-62.
86. Meisner M, Tschakowsky K, Hutzler A, Schick C, Schüttler J Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med.* 1998 Jul;24(7):680-4.
87. Molter GP, Soltész S, Kottke R, Wilhelm W, Biedler A, Silomon M. Procalcitonin plasma concentrations and systemic inflammatory response following different types of surgery. *Anaesthesist.* 2003 Mar;52(3):210-7.
88. Sarbinowski R, Arvidsson S, Tylman M, Oresland T, Bengtsson A. Plasma concentration of procalcitonin and systemic inflammatory response syndrome after colorectal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005 Feb;49(2):191-6.
89. Chromik AM, Endter F, Uhl W, Thiede A, Reith HB, Mittelkötter U. Pre-emptive antibiotic treatment vs 'standard' treatment in patients with elevated serum procalcitonin levels after elective colorectal surgery: a prospective randomised pilot study. *Langenbecks Arch Surg.* 2006 Jun;391(3):187-94.
90. Garcia-Granero A, Frasson M, Flor-Lorente B, Blanco F, Puga R, Carratalá A, Garcia-Granero E. Procalcitonin and C-reactive protein as early predictors of anastomotic leak in colorectal study: a prospective observational study. *Diseases of the colon and rectum* 2013; 56:475-483.
91. Mark B. Pepys and Gideon M. Hirschfield. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 111: 1805-12 (2003).

92. Shrive AK, Holden D, Myles DA, Greenhough TJ. Structure solution of C-reactive proteins: molecular replacement with a twist. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr.* 1996 Nov 1;52(Pt 6):1049-57.
93. Eklund C, Huttunen R, Syrjänen J, Laine J, Vuento R, Hurme M. Scand. Polymorphism of the C-reactive protein gene is associated with mortality in bacteraemia. *J Infect Dis.* 2006;38(11-12):1069-73.
94. Thomas-Rudolph D, Du Clos TW, Snapper CM, Mold C. C-reactive protein enhances immunity to *Streptococcus pneumoniae* by targeting uptake to Fc gamma R on dendritic cells. *J Immunol.* 2007 Jun 1;178(11):7283-91.
95. Danesh J et al. 2000. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ.* 321: 199-204.
96. Schmit X, Vincent JL. The Time Course of blood C-reactive Protein Concentrations in Relation to the Response to Initial Antimicrobial Therapy in Patients with Sepsis. *Infection* 36. 2008. No 3.
97. Sierra R, Rello J, Bailén MA, Benítez E, Gordillo A, León C, Pedraza S. C-reactive protein used as an early indicator of infection in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Medicine* 2004; 30: 2038-2045.
98. Kompoti M, Drimis S, Papadaki A, Kotsomytis K, Pouloupoulou C, Gianneli D, Voutsinas D. Serum C-reactive protein at admission predicts in-hospital mortality in medical patients. *Eur J Intern Med.* 2008 Jun;19(4):261-5.
99. Schäfer M, Krähenbull L, Büchler M. Predictive factors for the type of surgery in acute cholecystitis. *Am J Surg* 2001;182:291-297.
100. Werner J, Hartwig W, Uhl W, Müller C, Büchler MW. Useful markers for predicting severity and monitoring progression of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2003;3(2):115-27.
101. Crozier JE, McKee RF, McArdle CS, Angerson WJ, Anderson JH, Horgan PG, McMillan Preoperative but not postoperative systemic inflammatory response correlates with survival in colorectal cancer. *Br J Surg.* 2007 Aug;94(8):1028-32.
102. Marcel C.G. van de Poll, Yvonne L.B. Klaver et al. C-reactive protein concentration is associated with prognosis in patients suffering from peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Int J Colorectal Dis* 2011.
103. Welsch T, Müller SA, Ulrich A, Kischlat A, Hinz U, Kienle P, Büchler MW, Schmidt J, Schmieid BM. C-reactive protein as early predictor for infectious postoperative complications in rectal surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2007 Dec;22(12):1499-507.

104. Matthiessen P, Henriksson M, Hallböök O, Grunditz E, Norén B, Arbman G. Increase of serum C-reactive protein is an early indicator of subsequent symptomatic anastomotic leakage after anterior resection. *Colorectal Dis.* 2008 Jan;10(1):75-80.
105. Kørner H, Nielsen HJ, Søreide JA, Nedrebø BS, Søreide K, Knapp JC. Diagnostic accuracy of C-reactive protein for intraabdominal infections after colorectal resections. *J Gastrointest Surg.* 2009 Sep;13(9):1599-606.
106. MacKay GJ, Molloy RG, O'Dwyer PJ. C-reactive protein as a predictor of postoperative infective complications following elective colorectal resection. *Colorectal Dis.* 2011 May;13(5):583-7.
107. Woeste G, Müller C, Bechstein WO, Wullstein C. Increased serum levels of C-reactive protein precede anastomotic leakage in colorectal surgery. *World J Surg.* 2010 Jan;34(1):140-6.
108. Ortega-Deballon P, Radais F, Facy O, d'Athis P, Masson D, Charles PE, Cheynel N, Favre JP, Rat P. C-reactive protein is an early predictor of septic complications after elective colorectal surgery. *World J Surg.* 2010 Apr;34(4):808-14.
109. Warschkow R, Tarantino I, Torzewski M, Näf F, Lange J, Steffen T. Diagnostic accuracy of C-reactive protein and white blood cell counts in the early detection of inflammatory complications after open resection of colorectal cancer: a retrospective study of 1,187 patients. *Int J Colorectal Dis.* 2011 Jun 24.
110. Ramanathan ML, MacKay G, Platt J, Horgan PG, McMillan DC. The impact of open versus laparoscopic resection for colon cancer on C-reactive protein concentrations as a predictor of postoperative infective complications. *Ann Surg Oncol.* 2015 Mar;22(3):938-43.
111. Weil MH, Michaels S, Rackow EC. Comparison of blood lactate concentrations in central venous, pulmonary artery, and arterial blood. *Crit Care Med.* 1987;15(5):489-490.
112. De Backer D. Lactic acidosis. *Intensive Care Med* (2003) 29; 699-702.
113. Stacpoole PW, Wright EC, Baumgartner TG, Bersin RM, Buchalter S, Curry SH, Duncan CA, Harman EM, Henderson GN, Jenkinson S, et al. A controlled clinical trial of dichloroacetate for treatment of lactic acidosis in adults. The Dichloroacetate-Lactic Acidosis Study Group. *N Engl J Med.* 1992 Nov 26;327(22):1564-9.
114. De Backer D, Creteur J, Zhang H, Norrenberg M, Vincent JL. Lactate production by the lungs in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 Oct;156(4 Pt 1):1099-104.
115. De Backer D, Creteur J, Silva E, Vincent JL. The hepatosplanchnic area is not a common source of lactate in patients with severe sepsis. *Crit Care Med.* 2001 Feb;29(2):256-61.

116. Haji-Michael PG, Ladrière L, Sener A, Vincent JL, Malaisse WJ. Leukocyte glycolysis and lactate output in animal sepsis and ex vivo human blood. *Metabolism*. 1999 Jun;48(6):779-85.
117. Levraut J, Ciebiera JP, Chave S, Rabary O, Jambou P, Carles M, Grimaud D. Mild hyperlactatemia in stable septic patients is due to impaired lactate clearance rather than overproduction. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Apr;157(4 Pt 1):1021-6.
118. Broder G, Weil MH: Excess lactate: An index of reversibility of shock in human patients. *Science* 1964; 143: 1457-59.
119. Vincent JL, Dufaye P, Berré J, Leeman J, Degaute JP, Kahn RJ. Serial lactate determinations during circulatory shock. *Crit Care Med* 1983; 11: 449-51.
120. Trzeciak S, Dellinger RP, Chansky ME, Arnold RC, Schorr C, Milcarek B, Hollenberg SM, Parrillo JE. Serum lactate as a predictor of mortality in patients with infection. *Intensive Care Med*. 2007 Jun;33(6):970-7.
121. Howell MD, Donnino M, Clardy P, Talmor D, Shapiro NI. Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. *Intensive Care Med*. 2007 Nov;33(11):1892-9.
122. Nguyen B, Loomba M, Yang J, Jocaben G et al. Early lactate clearance is associated with biomarkers of inflammation, coagulation, apoptosis, organ dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *Journal of inflammation* 2010; 7:6
123. Montmany S, Navarro S, Rebaso P, Luna A, Gómez C, Llaquet H. Measurement of lactic acid in multiple injury patients and its usefulness as a predictor of multiorgan failure and mortality. *Cir Esp* 2012 Feb; 90 (2): 107-13.
124. Seear MD, Scarfe JC, LeBlanc JG. Predicting major adverse events after cardiac surgery in children. *Pediatr Crit Care Med* 2008 Vol. 9, No. 6.
125. Kogan A, Preisman S, Bar A, Sternik L, Lavee J, Malachy A, Spiegelstein D, Berkenstadt H, Raanani E. The impact of hyperlactatemia on postoperative outcome after adult cardiac surgery. *J Anesth*. 2012 Apr;26(2):174-8.
126. Meregalli A, Oliveira R, Friedman G. Occult hypoperfusion is associated with increased mortality in hemodynamically stable, high-risk, surgical patients. *Critical Care* April 2004 Vol 8 No 2.
127. Li SH, Liu F, Zhang YT. Initial serum lactate level as predictor of morbidity after major abdominal surgery. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2008 Sep 16;88(35):2470-3.
128. Lobo SM, Rezende E, Knibel MB et al. Early Determinants of Death Due to Multiple Organ Failure After Noncardiac Surgery in High-Risk Patients. *American Society of Critical Care Anesthesiologists* April 2011; 111 (4).

129. Ibraheim OA, Samarkandi AH, Alshehry H, Faden A, Farouk EO. Lactate and acid base changes during laparoscopic cholecystectomy. *Middle East J Anaesthesiol.* 2006 Feb;18(4):757-68.
130. Kwak HJ, Jo YY, Lee1 KC, Kim YB, Shinn HK and Kim JK. Acid–base alterations during laparoscopic abdominal surgery: a comparison with laparotomy. *British Journal of Anaesthesia* 105 (4): 442–7 (2010).
131. Daams F, Wu Z, Cakir H, Karsten M, Lange JF. Identification of anastomotic leakage after colorectal surgery using microdialysis of the peritoneal cavity. *Tech Coloproctol* (2014) 18: 65-71.
132. Shandall A, Lowndes R, Young HL. Colonic anastomotic healing and oxygen tension. *Br J Surg* 1985;72.
133. Shaman Jhanji S, Lee C, Watson D, Hinds C, Pearse RM. Microvascular flow and tissue oxygenation after major abdominal surgery: association with post-operative complications. *Intensive Care Med* (2009) 35:671–677.
134. Dindo D, 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 Aug; 240(2): 205–213.
135. Copeland GP, Jones D, Walters M. POSSUM: a scoring system for surgical audit. *Br J Surg.* 1991;78:355-60.
136. Tracey KJ. Reflex control of immunity. *Nat Rev Immunol.* 2009 Jun; (9): 418-28.
137. Miller PR, Munn DD, Meredith JW, Chang MC. Systemic inflammatory response syndrome in the trauma intensive care unit: who is infected? *J Trauma.* 1999 Dec; 47 (6): 1004-8.
138. Dobbins TA, Badgery-Parker T, Currow DC, Young JM. Assessing measures of comorbidity and functional status for risk adjustment to compare hospital performance for colorectal cancer surgery: a retrospective data-linkage study. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2015 Jul 15;15:55.