

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Universitat Autònoma  
de Barcelona**

Tesis doctoral

**EDMOCS (EARLY DEHISCENCE MARKERS IN  
ADVANCED OVARIAN CANCER SURGERY):  
Procalcitonina y Proteína C Reactiva como Marcadores  
Precoces de Dehiscencia Anastomótica en Cirugía de  
Cáncer de Ovario Avanzado**

Autora:

**Clara Morales Comas**

Directores:

**Dr. José Luis Sánchez Iglesias**

Doctor en Medicina y Cirugía por la  
Universitat Autònoma de Barcelona

**Dra. Assumpció Pérez-Benavente**

Doctora en Medicina y Cirugía por la  
Universitat Autònoma de Barcelona

Director y Tutor:

**Prof. Antonio Gil Moreno**

Doctor en Medicina y Cirugía por la Universitat Autònoma de Barcelona

**DEPT. DE PEDIATRIA, OBSTETRÍCIA, GINECOLOGIA I MEDICINA PREVENTIVA**

Facultat de Medicina - Universitat Autònoma de Barcelona

Barcelona, 2023



## AUTORIZACIÓN DEL TUTOR Y DIRECTORES DE TESIS

El Prof. Antonio Gil Moreno, la Dra. Assumpció Pérez Benavente y el Dr. José Luis Sánchez Iglesias

CERTIFICAN:

Que la tesis titulada "EDMOCS: EARLY DEHISCENCE MARKERS IN ADVANCED OVARIAN CANCER SURGERY" es apta para ser defendida ante el Tribunal Evaluador, para optar al grado de doctor en Medicina.

**Dr. José Luis Sánchez Iglesias**

**Dra. Assumpció Pérez-Benavente**

Co-director de tesis

Co-directora de tesis



PEREZ BENAVENTE  
MARIA ASUNCION  
- 38501798M

Firmado digitalmente por  
PEREZ BENAVENTE MARIA  
ASUNCION - 38501798M  
Fecha: 2023.09.05  
08:43:47 +02'00'

**Prof. Antonio Gil Moreno**

Co-director y tutor de tesis

46642452Q  
ANTONIO GIL  
(C:G6059400  
9)

Firmado digitalmente  
por 46642452Q  
ANTONIO GIL  
(C:G60594009)  
Fecha: 2023.08.29  
20:59:16 +02'00'

Doctoranda, Clara Morales Comas

Barcelona, 1 de septiembre de 2023



## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo es el fruto de un gran esfuerzo por parte de mucha gente de la que no puedo olvidarme:

Gracias, muy especialmente, a los doctores Antonio Gil Moreno, Asunción Pérez Benavente y José Luis Sánchez por haberme ofrecido esta oportunidad y haber creído en mí, más de lo que yo misma lo hubiera hecho.

Gracias a los doctores Paula García Aguilar y Vicente Bebia, compañeros de guardias buenas y no tan buenas, siempre dispuestos a escuchar con un café mediante y a velar por no perder ni una procalcitonina.

Gracias a todo el personal de enfermería de la planta 9ª por estar siempre dispuestas a echar una mano en lo que hiciera falta.

Gracias a mis profesores de Bachillerato por haberme animado en esta pequeña locura que fue estudiar Medicina.

Gracias a mi familia y, sobre todo a Alejandro, por la paciencia y la comprensión.

Clara Morales Comas

Barcelona, 1 de septiembre de 2023



“En algún lugar, algo increíble está esperando ser conocido.”

Carl Sagan



# ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	14
<b>1. NEOPLASIA DE OVARIO</b> .....	21
1.1. Epidemiología del cáncer de ovario.....	21
1.2 Etiología e histopatología del cáncer de ovario.....	24
1.2.1 Carcinoma seroso de alto grado (HGSC).....	26
1.2.2 Carcinoma seroso de bajo grado (LGSC) .....	26
1.2.3 Carcinoma endometriode (CE).....	27
1.2.4 Carcinomas mucinosos.....	28
1.2.5 Carcinomas de células claras (CCC) .....	28
1.2.6 Carcinomas transicionales (Tumores de Brenner) .....	28
1.2.7 Tumores de células germinales .....	29
1.2.8 Tumores de los cordones sexuales-estromales .....	29
1.2.9 Carcinosarcoma.....	29
1.3 Factores de riesgo del cáncer de ovario .....	31
1.3.1 Antecedentes personales.....	31
1.3.2 Factores genéticos hereditarios .....	31
1.3.3 Factores hormonales exógenos .....	33
1.3.4 Factores reproductivos.....	33
1.4 Diagnóstico de la neoplasia de ovario avanzada .....	35
1.4.1 Semiología del cáncer de ovario .....	35
1.4.2 Exploraciones complementarias en carcinoma de ovario.....	36
1.5 Estadificación en neoplasia de ovario.....	40
1.6 Vías de diseminación en la neoplasia de ovario antes de la estadificación.....	42
1.7 Factores pronósticos del cáncer de ovario .....	44
1.7.1 Estadio al diagnóstico .....	44
1.7.2 Cirugía citorreductora.....	44
1.7.3 Edad y Performance status.....	45
1.7.4 Biología tumoral .....	46
1.8 Manejo de la neoplasia de ovario en estadio avanzado.....	48
1.8.1 Cirugía del cáncer de ovario avanzado .....	48
1.8.1.1 Citorreducción primaria .....	49
1.8.1.2 Citorreducción de intervalo.....	52
1.8.1.3 Citorreducción secundaria .....	53

1.8.2 Tratamiento sistémico de la neoplasia de ovario.....	55
<b>2. LA ANASTOMOSIS COLORRECTAL EN LA NEOPLASIA DE OVARIO.....</b>	<b>57</b>
2.1 Técnica quirúrgica de la exenteración modificada pélvica posterior.....	57
2.2 Principios generales de la anastomosis digestiva.....	59
2.3 Tipos de anastomosis digestiva.....	60
2.3.1 Anastomosis manuales.....	61
2.3.3 Anastomosis mecánicas.....	62
2.4 Técnica quirúrgica de la anastomosis colorrectal.....	67
2.5 Otras resecciones intestinales.....	70
2.5.1 Resección ileocecal.....	70
2.5.2 Hemicolectomía derecha e izquierda.....	71
2.5.3 Resección intestino delgado.....	72
2.6 Cicatrización de la anastomosis intestinal.....	73
<b>3. FUGA ANASTOMÓTICA.....</b>	<b>74</b>
3.1 Definición e incidencia de fuga anastomótica.....	74
3.2 Factores de riesgo de fuga anastomótica.....	76
3.2.1 Factores propios del paciente.....	76
3.2.2 Factores intraoperatorios.....	77
3.2.3 Factores postoperatorios.....	79
3.3 Uso de estomas como medida preventiva de la fuga anastomótica.....	80
3.4 Diagnóstico de la fuga anastomótica.....	82
3.5 Manejo terapéutico de la fuga anastomótica.....	85
<b>4. MARCADORES INFLAMATORIOS.....</b>	<b>88</b>
4.1. Proteína C reactiva.....	91
4.1.1 Uso de la PCR en cirugía colorrectal.....	92
4.2. Procalcitonina.....	94
4.2.1 Uso de PCT en cirugía colorrectal.....	96
<b>5. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>98</b>
5.1 Hipótesis.....	98
5.2 Objetivos.....	98
<b>6. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>100</b>
<b>7. RESULTADOS.....</b>	<b>109</b>
<b>8. DISCUSIÓN.....</b>	<b>127</b>
<b>9. CONCLUSIONES.....</b>	<b>135</b>
<b>10. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>136</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Reglas simples de IOTA .....	37
Tabla 2. Tumor, Node, Metastasis (TNM) Classification System. ....	41
Tabla 3. Características demográficas preoperatorias y quirúrgicas de los pacientes. ...	113
Tabla 4. Morbilidad y mortalidad en los 30 días postoperatorios según la escala Dindo-Clavien .....	114
Tabla 5. Complicaciones postoperatorias en el grupo sin FA .....	114
Tabla 6. Valores individuales de PCT y PCR para los casos con FA.....	119
Tabla 7. Análisis univariante de características demográficas y quirúrgicas.....	120
Tabla 8. Valores medios de PCT durante los 5 primeros días del postoperatorio.....	121
Tabla 9. Valores medios de PCR durante los 5 primeros días del postoperatorio. ....	121
Tabla 10. Características de los puntos de corte obtenidos para cada DPO para PCT..	125
Tabla 11. Características de los puntos de corte obtenidos para cada DPO para PCR. ....	125
Tabla 12. Comparativa curvas ROC para otros parámetros (leucocitos, plaquetas, temperatura, frecuencia cardiaca y saturación de oxígeno).....	126

## ÍNDICE DE FIGURAS

Ilustración 1. Incidencia mundial de cáncer de mama .....	21
Ilustración 2. Índice de mortalidad mundial por cáncer de ovario. ....	22
Ilustración 3. Mortalidad relacionada con el estadio al diagnóstico .....	23
Ilustración 4. Mortalidad del cáncer de ovario por grupos de edad.....	45
Ilustración 5. Índice de Carcinomatosis Peritoneal.....	51
Ilustración 6. Dispositivo tipo GIA.....	63
Ilustración 7. Dispositivo tipo TA .....	64
Ilustración 8. Dispositivo tipo EEA.....	65
Ilustración 9. Anastomosis colorrectal con dispositivo EEA.....	68
Ilustración 10. Hemicolectomía derecha e izquierda .....	71
Ilustración 11. Resección intestinal con GIA .....	72
Ilustración 12. Evolución de los reactantes de fase aguda en sepsis .....	89
Ilustración 13. Diagrama de flujo de inclusión y exclusión de pacientes.....	111
Ilustración 14. Aletti Score de complejidad quirúrgica. ....	112
Ilustración 15. Distribución de días de estancia hospitalaria .....	115
Ilustración 16. Evolución de la PCT durante los 5 primeros días del postoperatorio. ....	121
Ilustración 17. Evolución de la PCR durante los 5 primeros días del postoperatorio. ....	122
Ilustración 18. Comparativa de valores medianos de PCT (test Kruskal Wallis) en los diferentes subgrupos. ....	123

Ilustración 19. Comparativa de valores medianos de PCR (test Kruskal Wallis) en los diferentes subgrupos. ....	124
Ilustración 20. Curva ROC para PCT en 1º DPO. ....	125
Ilustración 21. Curva ROC para PCR en 3º DPO. ....	126



## RESUMEN

**Objetivos:** Las determinaciones plasmáticas de Procalcitonina (PCT) y Proteína C Reactiva (PCR) han demostrado ser útiles en la predicción de fallo de sutura tras una resección colorrectal en cirugía por cáncer colorrectal. En este estudio, evaluamos la utilidad de ambos biomarcadores para detectar precozmente la fuga anastomótica (FA) en la cirugía de cáncer de ovario avanzado que precisa resección colorrectal.

**Métodos:** Se trata de un estudio observacional prospectivo y multicéntrico. Los niveles de PCT y PCR fueron medidos preoperatoriamente, así como en los días 1<sup>o</sup>-6<sup>o</sup> del postoperatorio. El análisis de las curvas ROC (Receiving operator characteristic) se utilizó para evaluar el valor predictivo de PCT y PCR en cada uno de los días del postoperatorio (DPO), calculando el área bajo la curva (AUC) para cada una de las variables.

**Resultados:** Se han evaluado un total de 92 pacientes. La resección intestinal más utilizada en la muestra fue la de rectosigma (88%). La FA se diagnosticó en 6 pacientes (6.5%). Las determinaciones de PCR y PCT fueron consistentemente más elevadas durante todos los días evaluados en las pacientes con FA en comparación con las que no presentaron FA. Para PCT, la máxima AUC se observó en el 1<sup>o</sup> DPO (AUC=0.823, 95% CI 0.594–1.000), con un punto de corte de 3.77 ng/mL (sensibilidad 83.3%, especificidad 81.3%, VPP 25.0%, VPN 98.5%). Para PCR, la máxima AUC se observó en el 3<sup>o</sup> DPO (AUC = 0.853, 95% CI 0.752-0,954) con un punto de corte de 30.43 mg/dL (sensibilidad 99.0%, especificidad 82.35%, VPP 30.8%, VPN 99.0%).

**Conclusiones:** La PCT y PCR podrían ser consideradas marcadores útiles en la predicción precoz de FA en la cirugía citorreductora de ovario con resección colorrectal, además de poder seleccionar aquellas pacientes que podrían beneficiarse de un protocolo de Rehabilitación Multimodal con alta precoz.



## ABSTRACT

**Objectives:** The serum levels of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) have been used to predict postoperative infection due to anastomotic leakage (AL) after colorectal surgery. Here we evaluated the predictive value of PCT and CRP to detect AL after ovarian surgery involving intestinal resection.

**Methods:** This was a prospective, observational, multicentric trial. PCT and CRP levels were measured at baseline and postoperative days (PODs) 1-6. Receiving operator characteristic (ROC) analysis was used to evaluate the predictive value of PCT and CRP in each POD, and the area under the curve (AUC) calculated for each of the variables.

**Results:** A total of 92 patients were evaluated. Bowel resection was rectosigmoid in 88.0% of the patients. AL was detected in 6 patients (6.5%). PCT and CRP values were consistently higher at all PODs in patients with AL compared to those without AL. For PCT the maximal AUC was observed at POD 1 (AUC=0.823, 95% CI 0.594–1.000), with a cutoff level of 3.77 ng/mL for predicting AL (83.3% sensitivity, 81.3% specificity, 25.0% PPV, and 98.5% NPV). For CRP, the maximal AUC was found at POD 3 (AUC=0.853, 95% CI 0.752–0.954) with a cutoff level at 30.43 mg/dL for predicting AL (99.0% sensitivity, 82.35% specificity, 30.8% PPV, and 99.0% NPV).

**Conclusions:** PCT and CRP could be considered useful biomarkers for the prediction of AL early after cytoreductive ovarian surgery with intestinal resection. Both of them could be used to select patients that might benefit from an enhanced postoperative protocol.



## LISTADO DE ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ASA	American Society of Anesthesiologists
ATM	Ataxia-Telangiectasia Mutated
ATR	Rad3-Related Protein
BARD1	BRCA1 Associated RING Domain 1
BRCA1/2	Breast Cancer 1 y 2
BRIP1	BRCA1 Interacting Helicase 1
CA 125	Carbohidrated Antigen 125
CA 19.9	Carbohidrated Antigen 19.9
CCC	Carcinoma de células claras
CDKN2A	Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A
CE	Carcinoma endometrioide
CEA	Carcinoembryonic Antigen
CHEK2	Checkpoint Kinase 2
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FA	Fuga anastomática
FIGO	Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
GIA	Gastrointestinal Anastomosis
GLOBOCAN	Registro mundial de Cáncer
GnRH	Gonadotropin-releasing Hormone
GOG	Gynecology Oncology Group
HER 2 NEU/ERB 2	Human epidermal growth factor receptor 2
HGSC	High-grade serous carcinoma
HIPEC	Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy

IMC	Índice de Masa Corporal
IOTA	International Ovarian Tumor Analysis
IP	Índice de pulsatilidad
IR	Índice de resistencia
Ki 67	Antígeno Ki 67
LGSG	Low-grade serous carcinoma
MLH1	MutL protein homolog 1
MMR	Mismatch Repair
MSH2	MutS Homolog 2
NF1	Neurofibromatosis 1
OMS	Organización Mundial de la Salud
PALB2	Partner And Localizer Of BRCA2
PCNA	Proliferation Cell Nuclear Antigen
RB1	RB Transcriptional Corepressor 1
RMI	Risk of Malignancy Index
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
ROMA	Risk of Ovarian Malignancy Algorithm
SEGO	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
SISG	Surgical Infection Study Group
STIC	Carcinoma seroso intraepitelial tubárico
TC	Tomografía Computerizada
THS	Terapia Hormonal Sustitutiva
TNM	Classification of Malignant Tumors
TR	Tumor Residual
VPN	Valor Predictivo Negativo

VPP

Valor Predictivo Positivo

VEGF

Factor de crecimiento vascular endotelial

# 1. NEOPLASIA DE OVARIO

## 1.1 Epidemiología del cáncer de ovario

El cáncer de ovario es la quinta neoplasia más frecuentemente diagnosticada entre las mujeres en España, tras las neoplasias de mama, colon, pulmón y endometrio, y representa la cuarta causa de muerte por cáncer en nuestra población (1).

Se calcula que en 2020 se diagnosticaron 3543 mujeres de neoplasia de ovario en nuestro país y 1993 murieron a consecuencia de este proceso (1). Nuestra incidencia de la neoplasia de ovario es de 7,7 por cada 100.000 mujeres y año, por debajo de la media europea, que se encuentra en 17,0 por cada 100.000 mujeres y año. Estas cifras más reducidas son consecuencia de diferencias geográficas, ya que hay un marcado contraste entre las tasas de los países del norte y del este de Europa, que son más elevadas, y las de los países mediterráneos. Por contra, las tasas más bajas del mundo se observan en Asia y África ( $\leq 3$  por 100.000 y año), cifras en las que también contribuye un menor diagnóstico y registro de los casos (2).

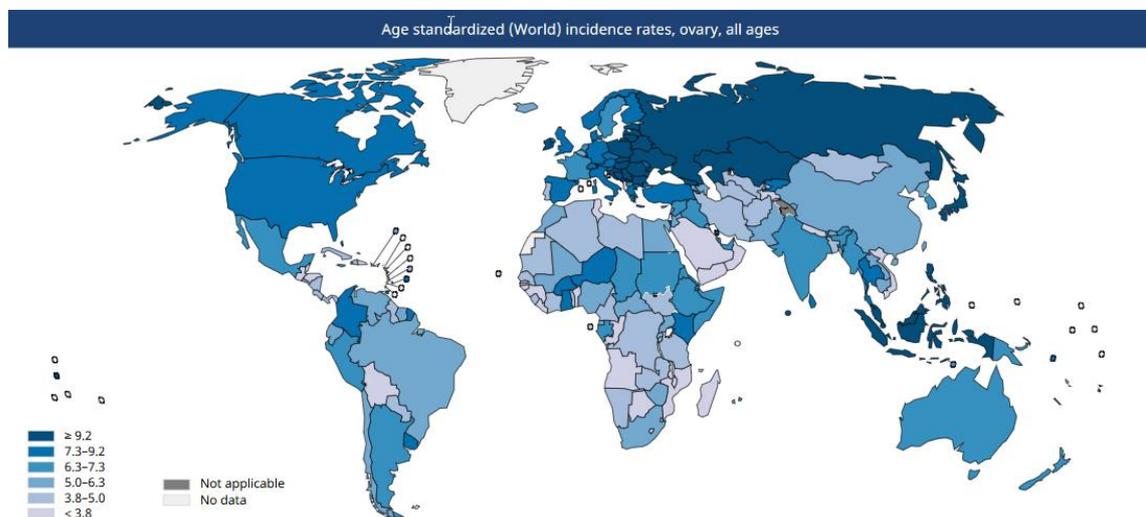


Ilustración 1. Incidencia mundial de cáncer de mama (GLOBOCAN 2020) (2).

La incidencia del cáncer de ovario se ha mantenido relativamente estable entre la población occidental en las últimas décadas, salvo por un pequeño incremento en la década de los 90, que puede ser explicado por la introducción de los tumores borderline en los registros de cáncer de ovario (3).

El riesgo de una mujer de ser diagnosticada de cáncer de ovario a lo largo de su vida es de 1 entre 48 (4), siendo el 90% de los casos descubiertos a partir de los 45 años, más frecuentemente en las mujeres postmenopáusicas con una media de edad al diagnóstico alrededor de los 63 años, y con mayor prevalencia entre las mujeres caucásicas.

La supervivencia global del cáncer de ovario en España es de alrededor del 50% a 5 años, por encima de la media europea, que se sitúa en el 37%, y han ido mejorando con respecto a las últimas décadas (34% para casos diagnosticados entre 1980 y 1985, y 44% para los diagnosticados entre 1990 y 1994) (1). Aun así, el carcinoma de ovario continúa siendo la causa de muerte más común entre las mujeres afectas de neoplasia ginecológica, si comparamos con la supervivencia del 90% en cáncer de mama, del 80% en el cáncer de endometrio y del 75% en el cáncer de cérvix.

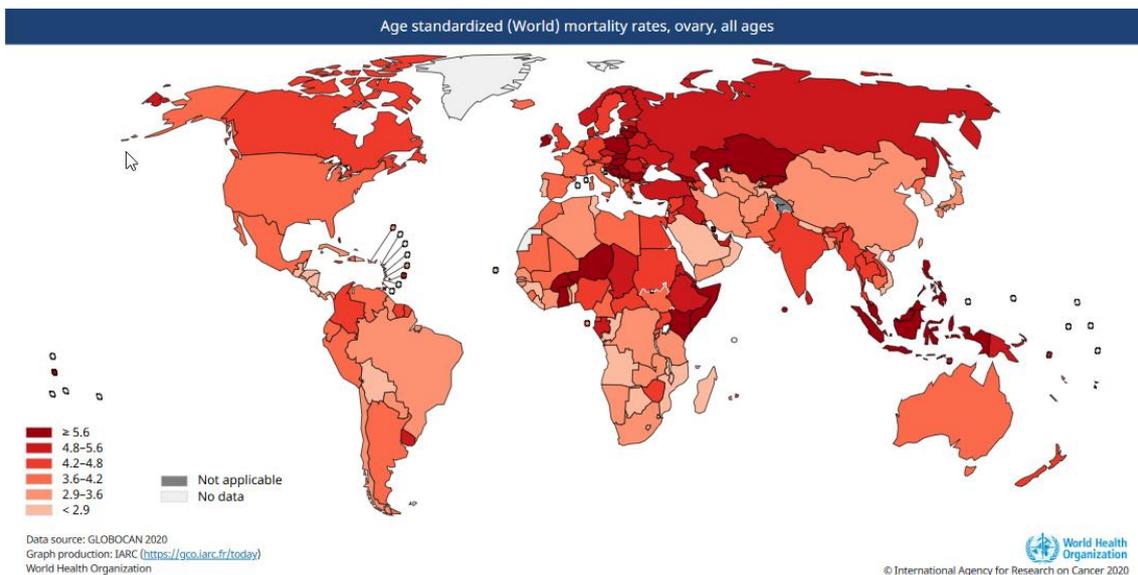
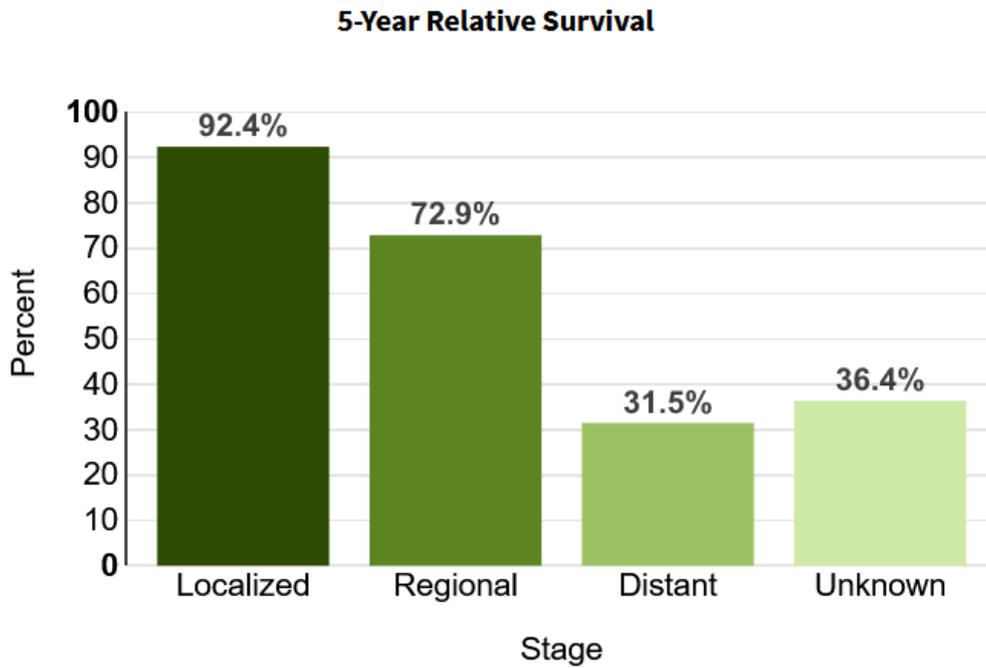


Ilustración 2. Índice de mortalidad mundial por cáncer de ovario (GLOBOCAN 2020) (2).

A pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos de las últimas décadas que han logrado mejorar la esperanza de vida de estas pacientes, el mal pronóstico del cáncer de ovario es debido, en parte, a la inespecificidad de los síntomas que impide que se detecte de una manera precoz. Cuando la neoplasia se encuentra en su estadio más precoz, limitada a los ovarios, la supervivencia a 5 años es del 92%, e incluso cuando esta invade órganos vecinos esas cifras pueden reducirse solamente al 73%, mientras que en los estadios avanzados (III y IV) observamos que la supervivencia decae hasta el 32% (5).



*Ilustración 3. Mortalidad relacionada con el estadio al diagnóstico (SEER 22 2013–2019) (5).*

En la actualidad, solo el 25% de las pacientes son diagnosticadas en los estadios I y II. Se estima que la mejoría de la detección en fases precoces podría suponer una reducción de la mortalidad entre el 10% y el 30% (6). Sin embargo, los programas de cribado con pruebas de imagen pélvica y marcadores tumorales no han demostrado mejorar la supervivencia de las pacientes en el momento actual (7).

## 1.2 Etiología e histopatología del cáncer de ovario

La primera hipótesis sobre el origen del cáncer de ovario fue descrita por Thomas Spencer Wells en 1872 (8), según la cual se desarrollaba a partir de las células de la superficie ovárica. A partir de esta aseveración, se generaron diferentes teorías sobre la patogénesis del cáncer de ovario que se han citado clásicamente (9):

- La teoría de la ovulación incesante, que plantea que la neoplasia de ovario se desarrolla por la disrupción de la superficie epitelial provocada por la ovulación en cada ciclo ovárico sucesivo.
- La teoría del exceso de las gonadotropinas, FSH y LH, al ser estas las responsables del crecimiento de las células ováricas.
- La teoría de la inflamación, que juega un papel relevante en la carcinogénesis en general. En este caso, motivada por las gonadotropinas que provocan en el ambiente ovárico una reacción inflamatoria necesaria para la ovulación.

En 1999, Dubeau describe que las células propias de la neoplasia de ovario comparten características con las células de las trompas de Falopio y del endometrio, sugiriendo que este podría ser su verdadero origen (10). Posteriormente, Piek reporta la presencia de lesiones precancerosas, en forma de carcinoma seroso intraepitelial tubárico (STIC), en las trompas durante salpingooforectomías reductoras de riesgo, especialmente en las fimbrias (11). El estudio sistemático de las trompas extirpadas en pacientes portadoras de mutaciones de alto riesgo para cáncer de ovario confirma, no solo la presencia de estas lesiones, sino cambios moleculares significativos a nivel oncológico, como la pérdida expresión de p53, compartidos por algunas neoplasias de ovario (12). Sin embargo, las trompas de Falopio no parecen ser el origen de todas las neoplasias de ovario, ya que las lesiones STIC solo se encuentran presentes en un 60% de los casos de carcinoma seroso de alto grado (13).

Kurman desarrolla un modelo explicativo sobre la carcinogénesis de los tumores ováricos epiteliales que los separa en dos grupos con base en sus hallazgos morfológicos y moleculares (14). Esta teoría, más conocida como teoría dualista, es la más aceptada actualmente y clasifica los tumores según diferentes aspectos: grado tumoral, proliferación,

respuesta a la quimioterapia, progresión, origen, estabilidad cromosómica y factores de riesgo.

- Los tumores de tipo I incluyen los serosos de bajo grado, endometrioides, de células claras, mucinosos y de Brenner. El origen de este subgrupo de neoplasias es algo heterogéneo, pero en la mayoría de los casos derivan de lesiones previas benignas; endometriosis en los tumores endometrioides y de células claras, y lesiones atípicas en las trompas en los serosos de bajo grado o en el epitelio de transición en los mucinosos y de Brenner. Se trata de tumores de bajo grado, con la excepción de los de células claras, siendo en general diagnosticados en estadios más precoces, por lo que suelen asociar un mejor pronóstico.
- Los tumores de tipo II incluyen carcinomas más agresivos (serosos de alto grado, carcinomas indiferenciados y carcinosarcomas), que suelen diagnosticarse en estadios avanzados y acarrear un peor pronóstico. En este grupo, que engloba el 80% de las neoplasias de ovario, el origen tumoral se ha vinculado con la aparición de STIC en el epitelio de la trompa de Falopio y se asocia con frecuencia a un alto grado de inestabilidad cromosómica con la presencia de mutaciones de TP53 y en el 20% de los casos con mutaciones BRCA 1 y 2.

Esta clasificación no reemplaza la clásica clasificación de los subtipos histológicos, pero nos proporciona una mejor comprensión de los mecanismos de desarrollo del cáncer ovárico y del comportamiento del mismo.

Desde un punto de vista puramente histológico, los tumores ováricos pueden dividirse en 3 grupos principales (cada uno de ellos relacionado con uno de los compartimentos ováricos):

- Tumores epiteliales (90%), que derivan del epitelio celómico del revestimiento ovárico. Así mismo, la clasificación de los tumores ováricos epiteliales por la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce los siguientes subtipos: seroso, endometrioide, de células claras, mucinoso, de Brenner (célula de transición), tumores epiteliales mixtos, indiferenciado y no clasificado (15).
- Tumores del estroma y de los cordones sexuales (4%), relacionados con los elementos propios de la corteza y de la médula ovárica.

- Tumores germinales (5%), un grupo amplio y complejo del que daremos una pequeña descripción más adelante.

### **1.2.1 Carcinoma seroso de alto grado (HGSC)**

Los HGSC representan el 70% de todos los carcinomas epiteliales de ovario. La media de edad de las pacientes en el momento del diagnóstico es de 60 años (15).

Histológicamente, el HGSC se caracteriza por mostrar un crecimiento papilar y sólido con luces glandulares en forma de hendidura. Las células tumorales muestran atipia severa con un alto índice mitótico, acompañadas de polimorfonucleares (16). De manera característica, los HGSC inmunorreaccionan para p53, BRCA1, WT1 y p16, y expresan receptores de estrógenos en un 70% de los casos.

Genéticamente, las pacientes presentan mutaciones germinales en BRCA1 y BRCA2 hasta en un 10% de los casos e, independientemente del estatus de portadoras de BRCA, estos tumores se caracterizan por tener mutaciones relacionadas con la reparación del ADN hasta en un 80% los casos, comúnmente en p53, pero también en EMSY, RAD51, ATM, ATR, BARD1, BRIP1, PALB2, RB1, NF1, CDKN2A, lo que les confiere una tendencia importante a la inestabilidad cromosómica y a la acumulación de alteraciones en el número de copias (17).

Estas características se traducen a nivel clínico en tumores con una agresividad importante y con unas tasas de supervivencia reducidas, ya que el 85 % de estas neoplasias se diagnostican en un estadio avanzado.

### **1.2.2 Carcinoma seroso de bajo grado (LGSC)**

En contraposición, las pacientes con LGSC, que representan el 5-10% de tumores epiteliales, tienden a ser más jóvenes y tienen una mayor tasa de supervivencia, por ser tumores de comportamiento menos agresivo (16), aunque también haya una tendencia al diagnóstico en fase avanzada.

A nivel histológico, presentan papilas de pequeño tamaño, así como moderada atipia nuclear y un bajo índice mitótico, y en ocasiones, podemos observar de manera

característica la presencia de cuerpos de Psammoma (inclusiones de estroma hialinizado) (16).

Por su parte, los LGSC presentan de manera frecuente mutaciones en KRAS y BRAF (18), siendo consideradas un factor de buen pronóstico. No hay vinculación con mutaciones BRCA ni otros genes de reparación del DNA, lo que explica en parte el comportamiento más indolente que los caracteriza, por no presentar la inestabilidad genómica propia de los HGSC.

Estas diferencias respecto al HGSC, así como la presencia de componente borderline seroso en estos tumores, son las que han llevado a la teoría de dos orígenes distintos para los tumores serosos de alto y bajo grado, considerando el LGSC como una evolución de los tumores borderline serosos y apoyado en la evidencia de que los LGSC no progresan a HGSC (19).

### **1.2.3 Carcinoma endometriode (CE)**

El segundo subtipo histológico más frecuente es el endometriode (10% de los casos), con una edad media de presentación a los 57 años, siendo el más frecuente entre las mujeres de 40 a 50 años (20).

Como en los carcinomas serosos, también conviene tener presente la distinción entre carcinomas endometriodes de alto y bajo grado.

Los endometriodes de alto grado se asemejan a los HGSC, con inmunofenotipo y mutaciones genéticas muy similares (21), motivo por el que se ha propuesto que incluso pudiera tratarse de un subtipo de seroso de alto grado, con su mismo comportamiento y pronóstico, aunque microscópicamente son muy similares a los tumores endometriales, y en un 15-20% de los casos su presencia viene acompañada de tumores endometriales sincrónicos (22).

Por contra, en los tumores de bajo grado, la endometriosis se ha relacionado como posible lesión precursora, ya que ambas lesiones comparten relación con mutaciones de los genes ARID1A, PTEN y PIK3CA (23), y generalmente se trata de tumores diagnosticados de manera precoz, por lo que su pronóstico es mejor.

#### **1.2.4 Carcinomas mucinosos**

Los tumores mucinosos son poco frecuentes (3% de tumores epiteliales). Se pueden presentar en forma de tumores primarios de ovario o en forma de metástasis digestivas (24).

Microscópicamente, suelen ser heterogéneos, con una mezcla de elementos, incluyendo componentes benignos, borderline y malignos en una misma pieza, con quistes multiloculados llenos de mucina y grandes papilas.

Las mutaciones en KRAS son comunes. Se trata de tumores relativamente estables a nivel genético y su pronóstico es favorable, al ser diagnosticados de manera precoz (24).

#### **1.2.5 Carcinomas de células claras (CCC)**

Los CCC representan 5% de carcinomas ováricos, aunque la incidencia mundial es variable, y se centra en pacientes alrededor de los 40-50 años (21).

Microscópicamente se caracteriza por presentar zonas parcheadas de áreas sólidas y papilas complejas y células con nucléolos prominentes y citoplasma claro lleno de glucógeno, al que deben su nombre.

También en este caso podemos dividirlos en dos fases, con un comportamiento parecido a los endometrioides. El pronóstico para la etapa inicial es relativamente bueno, especialmente cuando está asociado con la endometriosis y en portadoras de mutaciones en ARID1A; pero en etapas avanzadas el pronóstico es incluso peor que en los carcinomas serosos, ya que los tumores tienden a ser resistentes a la quimioterapia (25).

#### **1.2.6 Carcinomas transicionales (Tumores de Brenner)**

Son el grupo de tumores epiteliales menos frecuentes (3%) y se suelen diagnosticar en mujeres de entre 50 y 70 años (21).

Se identifican por la presencia de nidos de células epiteliales similares a las del epitelio del tracto urinario, motivo por el que se conocen también como tumores transicionales. Aunque, si bien no hay asociación con los tumores del tracto urinario, sí que se pueden acompañar de carcinomas serosos o endometrioides convencionales. Dicha asociación es

la responsable de que la supervivencia a los 5 años de estos tumores sea menor que en otros tumores de tipo I (26).

### **1.2.7 Tumores de células germinales**

Estos tumores derivan de las células germinales primitivas de la gónada embrionaria y representan una proporción relativamente pequeña de los tumores de ovario, siendo su diagnóstico más frecuente en mujeres de entre 20 y 30 años. Suelen ser neoplasias de buen pronóstico que se evidencian en estadios iniciales (21).

Los tumores germinales de ovarios se clasifican en: Disgerminoma, carcinoma embrionario, teratoma (inmaduro o maduro) y tumores germinales con diferenciación extraembrionaria (coriocarcinoma, tumor del seno endodérmico).

### **1.2.8 Tumores de los cordones sexuales-estromales**

Los tumores del cordón sexual/estroma ovárico son el 7% de todos los tumores ováricos. Son un grupo heterogéneo, derivado de las células que surgen de los cordones sexuales primitivos (células de la teca o células de Leydig) o las células del estroma (células de la granulosa y de Sertoli). Son tumores indolentes que suelen diagnosticarse en estadios iniciales en mujeres menopáusicas (27).

Dado que se trata de células secretoras de hormonas esteroideas podemos encontrar que su diagnóstico venga acompañado de clínica sistémica. Los tumores de la granulosa y tecales tienden a ser hiperestrogénicos, mientras que los de Sertoli y Leydig son hiperandrogénicos.

### **1.2.9 Carcinosarcoma**

El carcinosarcoma o tumor mülleriano mixto maligno es un subtipo histológico raro que representa solo el 1% de todos los cánceres de ovario. Se trata de un tumor compuesto de un componente epitelial y otro sarcomatoso. Este último le da un comportamiento muy agresivo, por lo que su pronóstico es nefasto, con una supervivencia del 30-40% al año del

diagnóstico, pues la mayoría de las pacientes recaen dentro del año posterior a la finalización del tratamiento inicial (28).

## 1.3 Factores de riesgo del cáncer de ovario

La etiología del cáncer de ovario parece ser multifactorial, asociada a factores personales, genéticos, ambientales y hormonales principalmente.

### 1.3.1 Antecedentes personales

Uno de los factores primordiales en el desarrollo de la neoplasia epitelial de ovario es la edad, con una mayor incidencia en las mujeres menopáusicas, especialmente alrededor de la sexta década.

También la obesidad ha sido identificada como un factor de riesgo en la menopausia, debido al hiperestrogenismo derivado de esta condición. Aunque algún estudio ha vinculado la obesidad con el subtipo endometriode, no se ha podido demostrar de manera evidente esta relación histológica en particular (29).

Por otro lado, algunas condiciones ginecológicas benignas previas podrían influir en la aparición de la neoplasia de ovario, como es el caso de la enfermedad pélvica inflamatoria o la endometriosis. Parece que la enfermedad pélvica inflamatoria, por el ambiente proinflamatorio que genera en el aparato genital interno femenino, podría tener alguna relación con tumores de tipo borderline, si bien no se ha conseguido relacionar con otros subtipos (30). La relación entre endometriosis y neoplasia de ovario ha sido analizada con mayor repercusión, y con una relación importante con los subtipos endometriode y de células claras (23), con una estimación de riesgo de transformación maligna de la endometriosis ovárica de alrededor del 2,5%. Aunque no queda del todo claro el mecanismo a través del cual estos implantes endometriósicos podrían llegar a desarrollar una neoplasia, se cree que el contexto inflamatorio generado por los endometriomas jugaría un papel destacado, además de la presencia de la mutación ARID1A en las lesiones endometriósicas (23).

### 1.3.2 Factores genéticos hereditarios

En lo que respecta a los factores de riesgo heredofamiliar, el principal es la historia familiar de cáncer de ovario. Tener un familiar de primer grado con antecedente de neoplasia de ovario implica un riesgo de 3,1% de padecerlo, mientras que si el familiar es de segundo

grado el riesgo es del 2,5% y sube al 11,7% en caso de tener dos antecedentes familiares de neoplasia de ovario (31).

Se estima que hasta un 30% de estas neoplasias pueden ser explicadas por diferentes mutaciones patogénicas que conforman los carcinomas de ovario de carácter hereditario (32), principalmente causadas por las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2.

Las mutaciones germinales en los genes supresores de tumores BRCA1 (cromosoma 17, locus 17q12-21) y BRCA2 (cromosoma 13, locus 13q12-13) son las responsables del 15% de las neoplasias epiteliales y se han asociado con hasta el 25% de los casos de los carcinomas serosos de alto grado (32).

La función principal de los genes BRCA es mantener la integridad del ADN mediante la reparación de las roturas de ADN de doble cadena, así como inducir la apoptosis en aquellas células cuyo material genético no pueda ser reparado. Al tratarse de genes supresores de tumores, la mutación sigue un patrón de herencia autosómica dominante. La pérdida de un segundo alelo a través de mutaciones somáticas conduce al riesgo aumentado de neoplasia (hipótesis de Knudson o “del doble golpe”).

Las mujeres portadoras de mutaciones en BRCA1 y BRCA2 presentan un riesgo de desarrollar cáncer de ovario a lo largo de su vida del 31-56% y del 14-27%, respectivamente (33), aunque la supervivencia en las pacientes portadoras de mutaciones BRCA es mayor que en las pacientes no portadoras (34), especialmente en el caso de BRCA2 con respecto a BRCA1, debido a que el fallo de los mecanismos de reparación del DNA de doble cadena les confiere una mayor sensibilidad a las terapias con platinos y a los inhibidores del PARP.

Además de BRCA1 y BRCA2, actualmente hay descritos más de 60 genes relacionados con la neoplasia de ovario (32), tanto genes supresores de tumores, como RAD51C, RAD51D, BRIP1, BARD1, PALB2, CHEK2, ATM y p53, así como las mutaciones en MLH1, PMS2, MSH2 y MSH6, que forman parte del sistema MMR, responsable de la corrección de errores dentro de las secuencias microsatélites por la ADN polimerasa, y que se encuentran vinculadas al síndrome de Lynch, condición responsable de un 10-15% de los casos de neoplasia de ovario hereditaria, donde observamos una tendencia a la asociación con carcinomas endometrioides y de células claras (35).

En comparación con la alta penetrancia de BRCA1 y BRCA2, el riesgo de desarrollar una neoplasia con el resto de las mutaciones descritas va desde un 5.8% en el caso de BRIP1 o del 5-12% en RAD51 (36). Estos casos se asocian a un menor riesgo de cáncer de ovario,

pero en combinación con otros factores ambientales o genéticos el riesgo puede ser más significativo.

### **1.3.3 Factores hormonales exógenos**

La relación entre el uso prolongado de anticonceptivos orales (ACO) y la reducción del riesgo de cáncer de ovario es un tema controvertido. Un metaanálisis del Ovarian Cancer Cohort Consortium muestra una reducción de carcinomas serosos, endometrioides y de células claras, no relacionado con las dosis de estrógenos y progestágenos, sino con el tiempo de uso de la anticoncepción, y que esta protección parece prolongarse años después del fin de su consumo (37). Sin embargo, otros metaanálisis no han encontrado evidencia suficiente con respecto a esta protección, balanceando riesgos y beneficios, dada la potencial vinculación con los eventos vasculares y el pequeño incremento del riesgo de cáncer de mama (38).

La terapia hormonal sustitutiva (TSH) se ha relacionado en algunos estudios con un muy leve incremento de riesgo de neoplasia de ovario, especialmente con el uso de estrógenos exclusivos, aunque no demostrado de manera consistente, y solamente con un uso superior a los 5 años (39). Así mismo, conviene remarcar que el uso de THS en pacientes con antecedente de neoplasia de ovario es seguro y no afecta a la supervivencia, por lo que no debe considerarse una contraindicación (40).

### **1.3.4 Factores reproductivos**

Entre los factores de riesgo también destacan aquellos que influyen en una mayor actividad ovárica a lo largo de la vida. El riesgo parece incrementarse un 2-7% por cada año adicional previo a la menopausia. Una menopausia tardía, más allá de los 52 años, ofrece un riesgo relativo de 1.46, comparativamente con la menopausia antes de los 45 años (41), por contra, la menarquia precoz supone un factor de riesgo muy dudoso (42).

En el mismo sentido, aquellos factores que promueven la supresión ovárica, como la gestación y la lactancia, disminuyen el riesgo de la enfermedad (43). Varios estudios retrospectivos han identificado que factores reproductivos, como la paridad y la ligadura tubárica, pueden influir. Las mujeres no nulíparas tienen una reducción del riesgo de todos los subtipos histológicos, sobre todo del carcinoma de células claras (43).

Con respecto a los tratamientos de reproducción asistida, estos no parecen impactar en el riesgo, y las mujeres que logran gestación mediante estas técnicas tienen un riesgo similar a las pacientes que gestan sin necesidad de dichas técnicas (44).

### **1.3.5 Factores higiénico-ambientales**

Los factores dietéticos, ampliamente estudiados, no muestran datos concluyentes. No hay relación clara con el consumo de productos lácteos (48), ni con las vitaminas A, C y E. La ingesta de isoflavonas, a pesar de su vinculación con factores hormonales, parece con una evidencia muy débil ser un factor protector (45). La única asociación establecida se encuentra con las dietas ricas en grasas de origen animal, como en otras neoplasias (46).

El tabaquismo, inversamente a lo observado en muchas neoplasias, no se relaciona con un aumento del riesgo, debido seguramente hipoestrogenismo que genera (47) y, del mismo modo, tampoco se ha encontrado vínculo con el consumo de alcohol (48).

Los factores ambientales también contribuyen de manera directa. Los estudios que vinculan la contaminación con diferentes neoplasias son complejos, pero ya empiezan a surgir resultados que así lo relacionan (49). En los últimos años, la vinculación a los polvos de talco, con un incremento modesto vinculado a la exposición, pero inconsistente según los estudios (50), ha generado una atención mediática importante.

La ingesta de ácido acetilsalicílico reduce el riesgo de carcinoma de ovario, sobre todo en el consumo diario (51), del mismo modo que esta reducción del riesgo también se ha observado en el uso de algunos antiinflamatorios no esteroideos (52).

## 1.4 Diagnóstico de la neoplasia de ovario avanzada

### 1.4.1 Semiología del cáncer de ovario

La anamnesis debe ir enfocada a identificar los posibles factores de riesgo, especialmente la historia neoplásica personal y familiar. De todos modos, debido a que la neoplasia epitelial de ovario es probablemente uno de los tumores con un mayor porcentaje de casos hereditarios, resulta recomendable la derivación a Unidades de Consejo Genético en todos los casos de tumores epiteliales, independientemente de la edad al diagnóstico de la paciente y de su historia familiar.

La presentación clínica del cáncer de ovario tiende a ser indolente, con sintomatología difícil de detectar para la paciente y los profesionales. Los estadios iniciales suelen ser asintomáticos o con síntomas muy inespecíficos, que pueden confundirse con otros procesos abdominales benignos, como molestias abdominales o pélvicas, dispepsia o estreñimiento (53).

En las fases iniciales, la exploración pélvica suele ser bastante anodina, pero en algún caso nos puede revelar la presencia de una masa anexial. En fases más avanzadas, la exploración abdominal nos mostrará la aparición de un abdomen distendido, con la presencia de una masa palpable y la detección del signo de la oleada en caso de ascitis. De manera poco habitual, podemos encontrar adenopatías inguinales o en otros territorios alejados, como la zona supraclavicular. La afectación pleural con derrame puede derivar en una hipofonosis de las bases pulmonares y disnea, que también puede aparecer en caso de ascitis a tensión. A nivel general, en casos avanzados, podemos encontrar pérdida de peso no intencionada, síndrome tóxico y caquexia.

Igualmente hay que reseñar que la severidad de los síntomas no se correlaciona con lo avanzado que se encuentre el proceso oncológico, ya que al contrario de lo que se ha pensado históricamente, los síntomas, aunque sutiles, pueden estar presentes desde las etapas más precoces (54). Pero sin unos signos fácilmente asociables a la enfermedad, resulta comprensible que la mayoría de las pacientes se diagnostiquen en fases avanzadas de la enfermedad.

Muy raramente han sido descrito síndromes paraneoplásicos asociados a la presencia de un carcinoma ovárico, que incluyen la degeneración cerebelar, polineuritis,

dermatomiositis, anemia hemolítica, coagulación intravascular diseminada, acantosis o síndrome nefrótico (55).

#### **1.4.2 Exploraciones complementarias en carcinoma de ovario**

##### **Ecografía transvaginal**

La ecografía transvaginal es la técnica de imagen de primera línea para el diagnóstico de las masas anexiales, puesto que es la prueba con mejor rendimiento, especialmente en manos de un ecografista experimentado, con una sensibilidad y especificidad del 93,5% y 91,5% respectivamente (56).

El examen Doppler permite estudiar la neovascularización. El índice de pulsatilidad (IP) y el índice de resistencia (IR) disminuyen en masas malignas, por lo que un IP menor de 1,0 y un IR menor de 0,4 son sugestivos de malignidad. Complementar la ecografía con el uso del Doppler aumenta la sensibilidad y la especificidad, así como los valores predictivos positivo y negativo (VPP y VPN) (57).

El *International Ovarian Tumor Analysis* (IOTA) ha desarrollado varios modelos que han logrado un nivel de predicción de malignidad bastante aceptable. El modelo de las reglas simples es fácilmente reproducible, pensado en la universalización de la metodología, con una buena capacidad discriminativa de las masas benignas frente a las malignas y una sensibilidad y especificidad del 89% y del 84%, respectivamente (58).

<b>Reglas simples de IOTA</b>	
Tumor sólido de contornos irregulares	M1
Ascitis	M2
≥ 4 proyecciones papilares	M3
Tumor multilocular > 10 cm con áreas sólidas	M4
Vascularización abundante	M5
Lesión unilocular	B1
Componente sólido < 7 mm	B2
Sombra acústica	B3
Tumor multilocular > 10 cm sin áreas sólidas	B4
Vascularización ausente	B5
≥ 1 criterio malignidad sin criterios benignidad	Maligno
≥ 1 criterio benignidad sin criterios malignidad	Benigno
Ningún criterio de B o M o criterios de ambos grupos	Inclasif.

Tabla 1. Reglas simples de IOTA (58).

### Otras pruebas de imagen

La tomografía computarizada (TC) es menos precisa que la ecografía para determinar las características de la masa en estudio. Sin embargo, la TC toracoabdominal y pélvica es de gran ayuda para establecer el tamaño, la localización de la masa y su relación con órganos vecinos, la extensión de la enfermedad peritoneal y la presencia de afectación adenopática o de metástasis, aunque puede infradiagnosticar implantes de pequeño tamaño, así como la afectación del intestino delgado o de las cúpulas diafragmáticas (59).

La resonancia magnética nuclear (RMN) puede ayudar a filiar masas pélvicas indeterminadas, con una sensibilidad alrededor del 95% (60), así como a establecer la infiltración directa de órganos vecinos. Además, algunos estudios han indicado una alta sensibilidad para detectar metástasis, permitiendo predecir con una sensibilidad y especificidad superior a la TC el riesgo de resección tumoral incompleta (61).

El uso de la tomografía de emisión de positrones (PET) no es habitual, ya que presenta limitaciones en la detección de enfermedad miliar difusa por la actividad de fondo del intestino y del aparato urinario. Por ello, su uso se reserva para lesiones indeterminadas

en TC o RMN. Algunos estudios sugieren que la PET mejora la detección de lesiones metastásicas, pero el margen de mejoría diagnóstica no es apreciable en la mayoría de los casos (62).

### **Determinación de marcadores tumorales**

Los marcadores tumorales tienen una cierta utilidad en la valoración inicial de las masas anexiales, ayudándonos a distinguir entre masas pélvicas benignas y malignas, aunque en ningún caso son diagnósticos por su baja precisión.

CA 125 (Antígeno carbohidratado 125) es el marcador tumoral más estudiado en neoplasia de ovario. Se trata de una glicoproteína derivada del epitelio transcelómico y mülleriano (63), validada tanto para el diagnóstico y para la monitorización de la respuesta al tratamiento tras la cirugía y quimioterapia, como para el seguimiento y la detección precoz de recidivas.

Los puntos de corte de CA 125 para discriminar la malignidad en presencia de masa ovárica se han establecido alrededor de 30 U/mL (64), pero hasta un 40% de las neoplasias iniciales pueden presentar valores en rango de normalidad, mientras esa cifra desciende al 10-20% en casos avanzados (65). La principal limitación de este marcador reside en su baja especificidad, especialmente en mujeres premenopáusicas, en las que valores entre 20-200 U/ml pueden encontrarse relacionados con enfermedades ginecológicas benignas (66).

Human Epididymis Protein 4 (HE4) es otra glicoproteína que se sobreexpresa en tumores ováricos, especialmente en los serosos y endometrioides (67). Se le ha reportado una sensibilidad del 86% y un AUC de 0.893, mayor que el CA 125 (68), con unos puntos de corte alrededor de 70 pmol/L en premenopausia y de 140 pmol/L en menopausia (69) y, a diferencia de CA 125, no se ve afectado por la presencia de enfermedades ginecológicas benignas (70).

Otros marcadores tumorales tienen un papel menos relevante. CA 19-9 se ha asociado con los carcinomas mucinosos, teratomas y neoplasias secundarias, de una manera similar al CEA, más común en los adenocarcinomas (71). En el caso de los tumores de células germinales conviene estudiar  $\alpha$ -fetoproteína (AFP), lactato deshidrogenasa (LDH) y b-gonadotropina coriónica humana (BHCG) (72).

Estas determinaciones séricas han servido para crear diferentes algoritmos que nos pueden asesorar sobre la sospecha de malignidad de una masa ovárica. El más utilizado en nuestro entorno es el Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA), que asocia los niveles de HE4 y CA 125 junto con el estatus hormonal de la paciente. El índice ROMA estima una probabilidad de riesgo para neoplasia maligna, con una sensibilidad y especificidad del 88,7% y 74,7% respectivamente (73). Pero, a pesar de los numerosos estudios al respecto, hay resultados contradictorios frente a la mejoría diagnóstica que aporta el índice ROMA respecto a los marcadores tumorales individuales (73,74).

## 1.5 Estadificación en neoplasia de ovario

En el escenario de una masa anexial sospechosa se recomienda la exéresis quirúrgica de la misma con análisis histológico intraoperatorio y estadificación completa si se confirma malignidad. En caso de no disponer de patólogo intraoperatorio, así como en tumores mucinosos, metastásicos o pacientes con deseo genésico no cumplido, puede ser aconsejable esperar al estudio diferido para valorar la actitud terapéutica posterior. El tratamiento quirúrgico no solo tiene como finalidad la resección del tumor, sino también valorar la extensión de la enfermedad correctamente, ya que la estadificación por imagen es insuficiente y puede encontrarse enfermedad radiológicamente oculta hasta en el 20-30% de los casos (75).

El estadiaje quirúrgico y patológico del cáncer de ovario se realiza de acuerdo con la octava edición de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) de 2017 y de International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)/Tumor, Node, Metastasis (TNM) Classification System (76).

<b>Estadio</b>	<b>Descripción</b>
<b>I</b>	<b>Tumor limitado a los ovarios</b>
	IA: Tumor limitado a un ovario o trompa de Falopio, sin ascitis, sin implantes en la superficie del ovario y con la cápsula del ovario intacta.
	IB: Tumor limitado a ambos ovarios o trompas, sin ascitis, sin implantes en la superficie del ovario y con la cápsula del ovario intacta.
	IC: Tumor limitado a uno o ambos ovarios o trompas, con alguno de los siguientes: IC1: Diseminación quirúrgica. IC2: Cápsula rota o con implantes en la superficie ovárica o trompas. IC3: Células neoplásicas en ascitis o lavados peritoneales.
<b>II</b>	<b>El tumor afecta a uno o ambos ovarios con extensión a órganos o estructuras de la pelvis o cáncer primario peritoneal</b>

	IIA: Extensión al útero o a las trompas de Falopio.
	IIB: Extensión a otros tejidos pélvicos.
III	<b>Tumor en uno o ambos ovarios o trompas, con implantes fuera de la pelvis y/o en los ganglios linfáticos retroperitoneales pélvicos o paraaórticos</b>
	<p>IIIA1: Tumor con afectación solo de ganglios retroperitoneales (confirmados histológicamente).</p> <p>IIIA1i: Tamaño de los ganglios hasta 10 mm.</p> <p>IIIA1ii: Tamaño superior a 10 mm.</p> <p>IIIA2: Tumor con implantes microscópicos fuera de la pelvis (en la cavidad abdominal), con o sin afectación ganglionar retroperitoneal.</p>
	IIIB: Tumor macroscópico con implantes de menores de 2 cm fuera de la pelvis (en la cavidad abdominal), con o sin ganglios retroperitoneales afectados.
	IIIC: Tumor macroscópico con implantes de 2cm o más, fuera de la pelvis (en la cavidad abdominal), con o sin ganglios retroperitoneales afectados. Incluye extensión a la cápsula hepática o esplénica.
IV	<p><b>Presencia de metástasis a distancia. Incluye derrame pleural, parénquima hepático o de bazo, ganglios inguinales o extraabdominales, invasión transmural de intestino.</b></p> <p>IVA: Presencia de derrame pleural con células neoplásicas.</p> <p>IVB: Extensión fuera de la cavidad abdominal (excepto derrame pleural) o en el parénquima hepático y/o bazo, ganglios inguinales o extraabdominales, invasión transmural de intestino.</p>

Tabla 2. Tumor, Node, Metastasis (TNM) Classification System.

## 1.6 Vías de diseminación en la neoplasia de ovario antes de la estadificación

El comportamiento agresivo y el pronóstico de la neoplasia de ovario se puede explicar por la diseminación característica que presenta, muy diferente al de los tumores de otros orígenes. La diseminación suele producirse por vía transcelómica y linfática con afectación frecuente de los ganglios pélvicos y paraaórticos, mientras que la vía hematológica es poco frecuente (77).

La diseminación transcelómica es aquella que se produce por contacto directo a través de la serosa de otros órganos. Tiene una gran importancia, tanto por su frecuencia como por ser responsable en gran parte de la morbimortalidad de este tipo de cáncer, por la invasión de vísceras intraabdominales en el aparato digestivo y en el urinario. La ausencia de una barrera anatómica con los órganos vecinos intraabdominales permite que las células tumorales que alcanzan la superficie del ovario se exfolien con facilidad en la cavidad, ya sea por fricción directa o por movimiento del líquido peritoneal (78).

Un 70% de las pacientes presentan metástasis en la cavidad peritoneal al diagnóstico, especialmente en útero, anejo contralateral, omento y peritoneo, así como en colon, recto y vejiga. El omento es la zona principal del peritoneo que invaden las células tumorales ováricas, por las características especiales que posee; su composición principal, que es fundamentalmente tejido adiposo, vasos sanguíneos y linfáticos, lo convierte en un sitio idóneo para el crecimiento de las células tumorales por ser un reservorio de energía fácilmente accesible (79).

Las células tumorales de los implantes invaden el peritoneo con facilidad, pero raramente esta invasión adquiere profundidad más allá del mesotelio (78). Esto se debe a que las células mesoteliales secretan moléculas que favorecen la adhesión de las células tumorales, como TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor  $\beta$ ) y VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*). Por su parte, las células tumorales fabrican enzimas y otros factores que alteran la matriz extracelular de la superficie peritoneal, fomentando la creación y desarrollo de los implantes a este nivel (80).

Se cree que la ascitis que aparece en el cáncer de ovario es debida al ambiente proinflamatorio generado con el correspondiente aumento de permeabilidad vascular, a la obstrucción linfática y a la producción aumentada por parte de las células mesoteliales. La ascitis actúa como reservorio de células cancerosas y está asociada a una mayor

mortalidad (81), pues contribuye al crecimiento de las células tumorales y a su implantación en la cavidad abdominal. La presencia de citología positiva para células tumorales en el líquido ascítico tiene un valor pronóstico importante en fases iniciales, ya que el riesgo de recaída pasa de un 29% en un estadio IA a un 59% en un estadio IC (82).

A pesar de que la vía transcelómica es la primordial en la invasión del cáncer de ovario, actualmente sabemos que también existen otros mecanismos de diseminación. La ascitis creada en la cavidad peritoneal se drena a través de los vasos linfáticos del conducto torácico (81). En estadios III y IV, la afectación linfática pélvica y paraaórtica está presente entre el 70 y el 75% de los casos. Esta vía permite que las células tumorales metastaticen la vía linfática e incluso, a través del conducto linfático, que desemboca en la vena subclavia izquierda, entren en el torrente circulatorio.

Por último, tradicionalmente se ha considerado que la vía hematógena era poco importante y propia de fases muy avanzadas porque se creía que las células ováricas no estaban “adaptadas” a la posibilidad de asentarse en órganos no abdominales, aunque la presencia de células tumorales circulantes está presente desde fases iniciales. Sin embargo, estudios recientes afirman que esta vía es más frecuente de lo que se había creído, en especial en los HGSC (83).

## 1.7 Factores pronósticos del cáncer de ovario

El pronóstico de la neoplasia de ovario depende principalmente del estadio de la enfermedad al diagnóstico, así como del volumen tumoral residual tras la cirugía citorreductora. Otros factores, como la edad, la biología tumoral y el estatus de portadora para BRCA también juegan un papel, aunque menos relevante.

### 1.7.1 Estadio al diagnóstico

El estadio de la enfermedad al diagnóstico marca de manera importante la predicción en cuanto a supervivencia. La supervivencia a 5 años varía significativamente con el estadio siendo del 73-92%, 45-55%, 21% y <6% para enfermedad en los estadios I, II, III y IV, respectivamente (84).

En el caso de los estadios iniciales, hay una serie de situaciones concretas con mayor o menor impacto en cuanto al pronóstico. La positividad de los lavados peritoneales implica una peor supervivencia global y libre de enfermedad, al pasar de un estadio IA-IB a un estadio IC3. La presencia de ascitis es más común en los casos donde hay citologías positivas y en estadios más avanzados, pero sí ajustamos por estos factores de confusión, la ascitis por sí misma no parece ser un factor de mal pronóstico (85). Así mismo, la ruptura espontánea de la cápsula tumoral previa a la cirugía, que implica el cambio de estadio IA o IB a IC2, se ha establecido como un factor de impacto, mientras que la ruptura intraoperatoria en estadios precoces, que también supone el mismo *upgrade* dentro de la estadificación, presenta controversia respecto al impacto pronóstico del suceso (85,86).

### 1.7.2 Cirugía citorreductora

Entre las pacientes con estadios avanzados, la consecución de una citorreducción completa, es decir la ausencia de tumor residual macroscópico, ha demostrado ser el factor independiente con mayor impacto en el pronóstico para este grupo, como se desarrollará en el apartado de tratamiento. Por ello, el objetivo de la cirugía debe ser la máxima radicalidad posible, ya que el incremento del número de citorreducciones completas implica un aumento de la supervivencia significativo (87).

### 1.7.3 Edad y Performance status

Otros factores decisivos para la supervivencia son la edad al diagnóstico, el estado basal de la paciente y la presencia de comorbilidades, tres conceptos que generalmente se estudian de manera asociada, aunque la edad biológica de las pacientes no necesariamente va a encontrarse a la par que el resto de las variables.

De manera indiscutible, las pacientes menores de 60 años con estadio avanzado tienen una menor mortalidad que las pacientes más mayores.

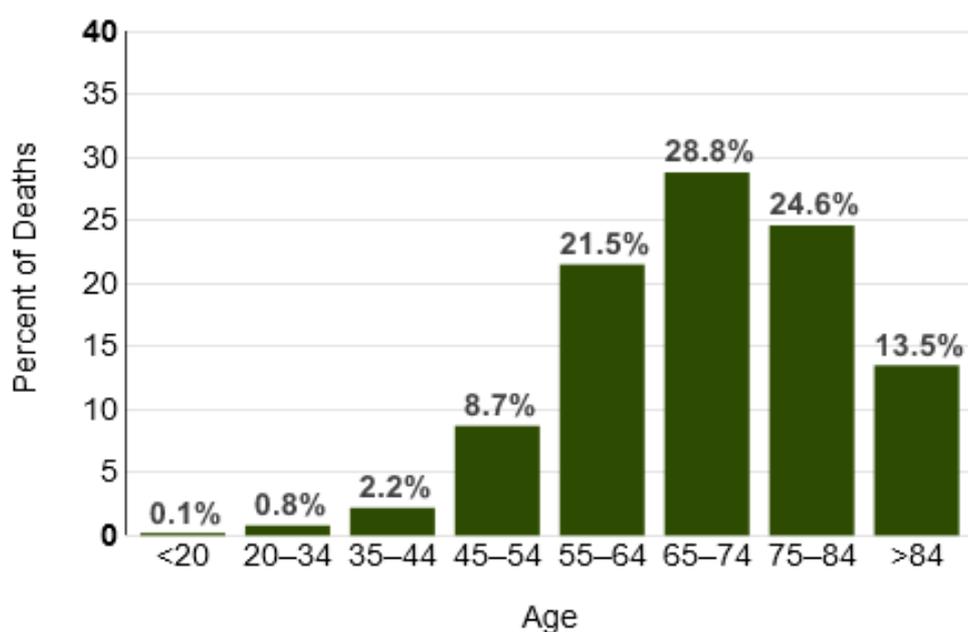


Ilustración 4. Mortalidad del cáncer de ovario por grupos de edad (SEER 17 2012–2018) (5)

La población mayor de 70 años tiene menos probabilidad de ser tributaria a recibir el tratamiento estándar del cáncer de ovario por la mayor comorbilidad que habitualmente presentan, así como por la peor tolerancia a la toxicidad de los quimioterápicos, pero también porque se tiende a ofrecer, en algunos casos, tratamientos subóptimos. El tratamiento subóptimo en este grupo de edad es una de las razones por las que la supervivencia de estas pacientes se reduce a la mitad frente a las pacientes más jóvenes (88). Por ello, estas pacientes idealmente deberían ser evaluadas con un equipo con apoyo de Oncogeriatría, que permita ajustar el tratamiento a la reserva funcional de la paciente y no a su edad biológica.

#### 1.7.4 Biología tumoral

La biología tumoral tiene un papel destacable en la mortalidad. En estadios iniciales, las tasas de supervivencia a 5 años alcanzan el 80% en casi todos los tipos histológicos, salvo el carcinosarcoma. Pero, a medida que progresa el estadio de la enfermedad, los subtipos LGSC y endometriode presenta un pronóstico mejor que el resto de las histologías, siendo el carcinosarcoma el que tiene peor pronóstico en todos los estadios e incluso teniendo peor pronóstico si se compara en estadio inicial con otros subtipos con estadios más avanzados (89).

Los valores de los marcadores tumorales, al ser liberados por las células tumorales, pueden ser un reflejo del volumen de enfermedad y, por lo tanto, del pronóstico. El descenso del CA-125 tras la cirugía implica una reducción del riesgo de recaída, mientras que los niveles superiores a 35 U/mL al finalizar el tratamiento quimioterápico pronostican que la probabilidad de progresión a los 6 meses es de un 60%, mientras que niveles inferiores a este nivel reducen la probabilidad de recurrencia a 6 meses al 5% (90).

La expresión de receptores para factores de crecimiento como el EGFR se ha relacionado con un peor pronóstico (91), al igual que la sobreexpresión del oncogén erbB-2, que se encuentra en el 35% de los tumores, ya que ha sido relacionado por algunos autores con estadios más avanzados al diagnóstico, con tumores de células claras e indiferenciados, con cirugía subóptima y con peor respuesta a la quimioterapia (92). El gen supresor de tumores TP53 se activa en respuesta al daño del ADN induciendo la apoptosis. En el momento del diagnóstico, el 50% de los cánceres epiteliales de ovario pueden mostrar defectos en esta vía de reparación, cuya disfunción se ha relacionado con la posibilidad de recurrencia y con los estadios avanzados (93), siendo a su vez esta característica una importante diana terapéutica, demostrada por el éxito de la quimioterapia basada en platinos, así como la incorporación de los inhibidores del PARP, como olaparib, niraparib y rucaparib.

La proliferación celular, valorada mediante índices como el Ki67 (MIB 1) o PCNA (Proliferation Cell Nuclear Antigen) se ha correlacionado con un mayor grado histológico, estadios clínicos avanzados y cortos periodos de supervivencia (94).

Las metaloproteinasas matriciales (MMPs) son una familia de enzimas vinculadas con la invasión vascular, de la membrana basal celular y de la metástasis, por lo que tienen un papel crucial para la expansión tumoral. Las pacientes con cáncer de ovario recurrente presentan niveles plasmáticos de metaloproteinasas (MMP-9 y MMP-2) más elevados que

las pacientes en remisión, por lo que podrían ser marcadores predictivos de recidiva (95), aunque actualmente no se utilicen en la práctica habitual.

## 1.8 Manejo de la neoplasia de ovario en estadio avanzado

En el tratamiento del cáncer de ovario avanzado, disponemos de distintas modalidades que combinan cirugía, quimioterapia e inhibidores del PARP, que se aplicaran dependiendo del estadio tumoral, el estatus de portadora de BRCA, la respuesta a los tratamientos ya aplicados y de la presencia o no de una recidiva.

### 1.8.1 Cirugía del cáncer de ovario avanzado

En 1978, Griffiths describe por primera vez en estadios II-III la relación inversamente proporcional entre la presencia de tumor residual tras la cirugía y la supervivencia, siendo esta peor cuando el tamaño tumoral residual es mayor a 2 cm (96). Otros estudios posteriores, como Hoskins en 1994 (97), reducen progresivamente el objetivo de cirugía óptima como aquella en la que la enfermedad residual es menor a 1 cm.

En 2009, Du Bois reafirma que la consecución de una citorreducción óptima/completa tiene un gran impacto en la supervivencia global y libre de enfermedad, independientemente del subtipo histológico, con una supervivencia global en citorreducción completa de 99,1 meses, que desciende a 36,2 meses cuando se deja enfermedad entre 1-10 mm y a 29,6 meses cuando el tumor residual es > 1cm (98). Ante esta evidencia, el consenso de Vancouver de 2010 (99) establece que el objetivo de la cirugía es la citorreducción a enfermedad microscópica, considerando completa solamente aquella cirugía en la que no se observe enfermedad residual macroscópica. De manera que, actualmente, se recomienda utilizar la clasificación en citorreducción completa/subóptima, frente a la antigua clasificación en citorreducción R0, R1 y R2.

La mejoría en las tasas de supervivencia devida a una citorreducción más exhaustiva parece estar relacionada con la extirpación de focos tumorales que pueden ser quimiorresistentes, pues se ha demostrado relación entre la ausencia de tumor residual y la quimiosensibilidad (100).

Como consecuencia de estos hallazgos, el manejo quirúrgico en las últimas décadas ha evolucionado desde la resección de los órganos pélvicos, descrita por primera vez por Meigs en 1934, en la que ya se intuía la idea de intentar reseca tanto tumor como fuera posible, hasta una cirugía altamente compleja que actualmente también implica el abordaje

de diferentes órganos abdominales no genitales y incluso órganos no abdominales en algunos casos.

La citorreducción completa, siguiendo la metodología de la FIGO, conlleva:

1. Laparotomía xifo-púbica con inspección intraabdominal cuidadosa.
2. Lavados peritoneales y/o toma citológica de la ascitis.
3. Histerectomía total y doble anexectomía.
4. Linfadenectomía ilíaca bilateral y paraaórtica solamente en caso de sospecha de afectación tumoral por palpación o TC.
5. Biopsias peritoneales y/o de cualquier zona sospechosa como las adherencias.
6. Apendicetomía para tumores mucinosos.
7. Omentectomía supramesocólica. Omentectomía menor si se encuentra afecta.
8. Resección peritoneal: pelviperitonectomía y peritonectomía diafragmática, según la técnica de Sugarbaker.
9. Resecciones viscerales pertinentes (procurando evitar >2 resecciones intestinales por el riesgo que conlleva). Las más frecuentes son la exenteración posterior modificada, resección ileocólica, esplenectomía, pancreatectomía de cola de páncreas, colecistectomía, metastasectomías hepáticas aisladas.

Finalmente, en algunos casos seleccionados, puede tener un papel la cirugía torácica vídeo-asistida (VATS) (107), aunque el impacto que la toracoscopia y la resección de la enfermedad intratorácica aún se encuentra en debate.

#### **1.8.1.1 Citorreducción primaria**

La citorreducción primaria seguida de quimioterapia es el tratamiento estándar del cáncer de ovario avanzado con intención curativa. Según el estatus mutacional y estadio tras la quimioterapia, se añade bevacizumab e inhibidores del PARP en primera línea.

## **Selección de pacientes candidatas a citorreducción primaria**

La citorreducción primaria está indicada cuando se considera factible la resección de toda la enfermedad macroscópica con una morbilidad postoperatoria aceptable, teniendo en cuenta el estado basal de la paciente.

Aunque no hay un método único para seleccionar a las pacientes tributarias a cirugía primaria, lo más aceptado es basarse en el TC tóraco-abdomino-pélvico, la laparoscopia exploradora y los marcadores tumorales de manera combinada.

Los niveles de CA 125 guardan cierta relación con la carga tumoral. Saygili et al (101) determinan que, a partir 500 U/mL, la posibilidad de conseguir una cirugía óptima es menor del 27%, con una sensibilidad y especificidad ambas alrededor del 75%, si bien esta aplicación exclusiva de CA 125 ha quedado relegada a un segundo plano por otras alternativas.

La predicción basada exclusivamente en el TC es una técnica con alta especificidad, pero baja sensibilidad, sobre todo para los implantes menores a 5 mm y para el estudio del mesenterio y las cúpulas diafragmáticas (102), aunque permite detectar casos en los que es evidente que la resección primaria no es posible.

Por último, la laparoscopia exploradora nos permite la inspección directa de la cavidad abdominal, lo que le confiere una ventaja indiscutible frente al resto de métodos. La combinación de estas dos herramientas, TC y laparoscopia, han permitido crear una serie de scores para la valoración de la resecabilidad.

Jacquet y Sugarbaker (103) describen en 1996 un método para determinar el grado de afectación en la carcinomatosis peritoneal, el índice de carcinomatosis peritoneal (PCI), con el que se cuantifica la enfermedad en 13 regiones abdominales diferentes; con una puntuación de 0 a 3 en función del tamaño tumoral y una puntuación máxima de 39 puntos (3 en cada una de las trece regiones).

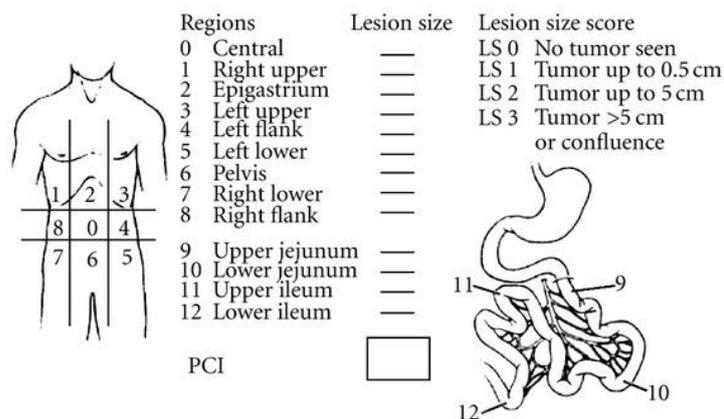


Ilustración 5. Índice de Carcinomatosis Peritoneal (103).

El índice, que inicialmente se ideó para carcinomatosis colorrectal y mesotelioma en cirugía abierta, también se encuentra actualmente validado para la carcinomatosis de ovario y se ha demostrado su utilidad tanto a nivel pronóstico, como vinculado al éxito de la citorreducción primaria. Lluca et al (104) reportan que un PCI radiológico <10 se relaciona con una citorreducción óptima (entendida como tumor residual <1 cm) en el 94% de los casos, mientras que con un PCI > 20 estas cifras se desploman al 38%. Así mismo describen una correlación pronóstica con un punto de corte del PCI de 15, por debajo de la cual las tasas de supervivencia a 5 años son del 67%.

Posteriormente, Fagotti et al (105) describe un índice de carga de tumoral en carcinoma de ovario cuantificado mediante laparoscopia con la evaluación de 6 parámetros: omental cake, carcinomatosis peritoneal, carcinomatosis diafragmática, retracción mesentérica, infiltración estomacal y metástasis hepática, con la obtención de un score predictivo para pacientes no resecables. Un score superior a 7 según Fagotti precide una resección óptima prácticamente del 0%. Una revisión Cochrane sugiere que puede ser una herramienta útil, pues del global de mujeres que la laparoscopia clasifica como citorreducibles, entre el 54% y 96% obtuvieron finalmente una cirugía de citorreducción óptima, además de una excelente detección de aquellas con imposibilidad de resección adecuada (106).

Chéreau et al (107) realizan una comparativa de los diferentes scores, en la que si bien hay una fuerte correlación entre todos ellos, en estadios avanzados solo la puntuación de Aletti es significativa para predecir la resecabilidad, sugiriendo que la resecabilidad completa está más relacionada con el esfuerzo quirúrgico que con la extensión tumoral.

El score descrito por Aletti et al (108), si bien no es una puntuación diseñada para predecir el éxito de la citorreducción, a diferencia del resto de scores, objetiva el grado de complejidad quirúrgica en la citorreducción de cáncer de ovario, en el que cada procedimiento recibe entre 1 y 3 puntos según la complejidad del mismo. Esta complejidad se traduce en una correlación para la morbilidad postoperatoria así mismo.

### **1.8.1.2 Citorreducción de intervalo**

Se denomina cirugía citorreductora de intervalo a la cirugía que se realiza tras 3-4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante, al no ser posible una citorreducción primaria adecuada debido a ser irresecable por la distribución de la enfermedad o al estado clínico de la paciente.

La ESGO ofrece en sus guías sobre cirugía de ovario una serie de situaciones en las que la citorreducción primaria no es posible (109):

- Infiltración profunda de la raíz del mesenterio del intestino delgado.
- Carcinomatosis difusa intestinal que requiera resecciones intestinales muy extensas con remanente intestinal inferior a 1.5 metros.
- Infiltración difusa del estómago, del duodeno o de zonas que no sean la cola del páncreas.
- Afectación del tronco celíaco, arterias hepáticas o arteria gástrica izquierda.
- Metástasis hepáticas centrales o multisegmentarias.
- Metástasis pulmonares múltiples
- Adenopatías no resecables
- Metástasis cerebrales

El objetivo terapéutico es la citorreducción completa de la enfermedad residual y generalmente se considera su realización tras 3 ciclos de quimioterapia, recibiendo otros 3 ciclos de quimioterapia tras la intervención. Si una paciente no tiene la oportunidad de cirugía después de 3 ciclos de quimioterapia, se puede considerar una cirugía de citorreducción después de más de 3 ciclos de quimioterapia neoadyuvante.

El beneficio de la citorreducción de intervalo frente a la cirugía primaria sigue siendo controvertido. Vergote et al (110) en un ensayo randomizado con 670 pacientes señala que la cirugía de intervalo presenta no inferioridad en cuanto a supervivencia con respecto a la cirugía primaria. Otro ensayo randomizado, CHORUS tampoco encuentra diferencias significativas (111). A pesar de estos resultados de no inferioridad, ambos estudios han sido criticados por sesgos de reclutamiento, las cifras de supervivencia media global y las bajas tasas de citorreducción óptima reportados en la rama de citorreducción primaria. El JCOG0602 (112), otro ensayo aleatorizado de no inferioridad, cuyo objetivo principal es comparar la morbilidad entre ambas cirugías, muestra una menor agresividad de la citorreducción de intervalo frente a la primaria, pero no consigue demostrar la no inferioridad de la cirugía postneodyuvante frente a la primaria.

El ensayo SCORPION (113), diseñado para demostrar la superioridad de la cirugía de intervalo frente a la primaria, tanto en morbilidad como objetivo primario, así como en supervivencia como objetivo secundario, presenta unos resultados que evidencian una diferencia importante en cuanto a la citorreducción completa a favor de la cirugía de intervalo, así como una menor morbilidad de esta última, pero sin diferencias en cuanto a la supervivencia global o libre de enfermedad. Si bien las cifras de supervivencia fueron más altas que las de los estudios previos, conviene ser cautos con la interpretación de este estudio, pues se trata de una muestra de pacientes reducida con una diferencia importante de éxito en la citorreducción de ambos grupos y que falla a la hora de demostrar superioridad en la supervivencia. Actualmente, se encuentra pendiente de resultados el ensayo clínico aleatorizado multicéntrico TRUST (114) para intentar establecer una evidencia sólida en este aspecto.

Por lo tanto, ante la evidencia actual, siempre optaremos por la cirugía primaria si creemos factible la citorreducción primaria y si la paciente está en condiciones de ser intervenida, dejando la citorreducción de intervalo como opción para aquellas pacientes que no sean candidatas a la primaria (edad avanzada, fragilidad, comorbilidades) o con baja probabilidad de citorreducción completa de entrada.

### **1.8.1.3 Citorreducción secundaria**

A pesar de que las pacientes puedan recibir un tratamiento primario completo y de que respondan adecuadamente al mismo, el 70-80% de las pacientes recurrirán en una media

de 21-24 meses (115). La recidiva se considera enfermedad no curable, a pesar de que las pacientes puedan ser tratadas, con unas cifras de supervivencia a 10 años inferiores al 15% (116).

Para plantear una nueva terapia en caso de recidiva es importante tener una serie de factores en cuenta: el estado basal de la paciente, la extensión de la enfermedad, la histología tumoral, la presencia de mutación BRCA y el intervalo libre de tratamiento.

El ensayo Desktop III (117) ha demostrado beneficio en aquellas pacientes que se intervienen en citorreducción secundaria consiguiendo una citorreducción completa. Las pacientes con mayores probabilidades de reducción completa son aquellas que cumplen los criterios del AGO score (R0 en la primera cirugía, buen estado general y ascitis menor de 500 cc) y que presentan recaídas tras más de 6 meses libres de platinos. En este grupo de pacientes, se demuestra un incremento de 8 meses en la supervivencia libre de enfermedad con la cirugía secundaria frente al grupo control. Aquellas pacientes con múltiples focos sin carcinomatosis con un intervalo libre de enfermedad superior a 12 meses también pueden beneficiarse de la cirugía, así como las pacientes con carcinomatosis y con un intervalo libre de enfermedad superior a 30 meses. En cambio, el ensayo GOG-0213 (118) no observa este incremento de la supervivencia con la introducción de la cirugía. Esta discrepancia de resultados se deba probablemente a las diferencias en la terapia adyuvante, como el uso de bevacizumab, y los criterios de selección más restrictivos en el Desktop III.

Si comparamos la citorreducción primaria con la secundaria (119), la consecución de citorreducción completa es mucho más frecuente en la primaria (77% versus 50%) con la misma morbilidad, y como es lógico, la no consecución de reducción completa en la cirugía primaria se correlaciona con no conseguirla en el caso de citorreducción secundaria.

Por estos motivos, las guías clínicas actualmente recomiendan ofrecer cirugía citorreductora seguida de tratamiento sistémico a las pacientes que cumplan los criterios AGO tras un periodo libre de enfermedad mayor de seis meses después de la finalización completa del tratamiento primaria para mejorar supervivencia libre de progresión.

### 1.8.2 Tratamiento sistémico de la neoplasia de ovario

La terapia sistémica consiste en un conjunto de tratamientos quimioterápicos y terapias dirigidas que se ajustan a las características tumorales, la presencia de mutaciones BRCA, así como al tipo de enfermedad que se presente (neoplasia primaria o recidiva).

El tratamiento quimioterápico estándar consiste en una combinación de carboplatino y paclitaxel cada 3 semanas durante 6 ciclos. En la última década, al tratamiento sistémico descrito se ha incorporado la terapia dirigida, agentes diseñados para bloquear de forma específica aspectos concretos de la biología celular propia del tumor. Entre los agentes utilizados, destacan Bevacizumab y los inhibidores del PARP.

Bevacizumab pertenece al grupo de agentes considerados inhibidores de la angiogénesis, cuya diana es el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). Dos ensayos clínicos, GOG 218 e ICON7 han mostrado un aumento significativo de la supervivencia libre de progresión debido a la adición de bevacizumab a la quimioterapia estándar, pero no de la supervivencia global, salvo en el subgrupo de pacientes con estadio IV en GOG 218, y en estadio III con enfermedad residual >1 cm o estadio IV en ICON7, donde sí hay un aumento de la supervivencia significativo (120,121). Así, la indicación de este fármaco por un máximo de 15 meses, asociado a carboplatino y paclitaxel, se recomienda en pacientes con alto riesgo de progresión (citorreducción subóptima en estadio III, y en estadio IV).

Las polimerasas poli-ADP-ribosa (PARP) son enzimas involucradas en la reparación de roturas de cadena sencilla del ADN. Su inhibición genera una acumulación de roturas de la cadena del DNA suficiente para desencadenar la apoptosis. En el caso de tumores con mutación BRCA, ya sea germinal o somática, el tratamiento de mantenimiento con inhibidores de PARP (iPARP) tras la quimioterapia aumenta significativamente la mediana de supervivencia libre de enfermedad, así como en la población con déficit de recombinación homóloga, beneficio que se mantiene a lo largo del tiempo tras la finalización del tratamiento, como ha demostrado el estudio SOLO-1 (122). Aunque la recomendación actual es en el grupo con mutación conocida, por ser el que obtiene mayor beneficio, sabemos que pacientes sin mutación también pueden beneficiarse, aunque en menor medida (123).

Por último, mencionar el uso de la quimioterapia intraperitoneal y la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC), que se basan en la instilación de quimioterapia en la cavidad abdominal tras la citorreducción en el mismo acto quirúrgico, si bien en la actualidad no se consideran tratamientos estándar. Respecto a la primera, hay tres grandes

estudios randomizados (GOG 104, GOG 114 y GOG 172) y un metaanálisis que han demostrado mayor supervivencia global y libre de enfermedad con quimioterapia intraperitoneal (124). Sin embargo, en el ensayo GOG 252, con el uso de bevacizumab este beneficio no se ha observado, mientras que se ve incrementada la toxicidad (125). La HIPEC, aunque presenta resultados controvertidos, ha demostrado mejoría en la supervivencia global y libre de enfermedad cuando se aplica en cirugía de intervalo sin aumento de efectos secundarios (126).

## 2. LA ANASTOMOSIS COLORRECTAL EN LA NEOPLASIA DE OVARIO

### 2.1 Técnica quirúrgica de la exenteración modificada pélvica posterior

La neoplasia de ovario avanzado con frecuencia oblitera el fondo de saco de Douglas. En esta circunstancia, es relativamente común que la serosa colorrectal sea infiltrada y requiera de su resección en bloque junto con el aparato genital interno. Por este motivo, que implica entre el 30-40% de las cirugías de neoplasia de ovario (127), se han propuesto diferentes técnicas quirúrgicas para conseguir una citorreducción óptima.

En 1968 Hudson y Chir (128) describen la ooforectomía radical, más conocida actualmente como pelvipertonectomía de Hudson, que permite la exéresis en bloque de la histerectomía total junto con la peritonectomía pélvica en los casos de afectación superficial del fondo de saco, ya que consigue retirar el tejido seroso del Douglas sin necesidad de resección rectosigmoidea con la intención de disminuir la morbilidad.

Cuando la afectación de la pared intestinal o del fondo de saco es más profunda, se precisa de la resección en bloqueo del rectosigma junto con los órganos genitales internos y el peritoneo vesical anterior, procedimiento conocido como exenteración pélvica posterior (EPP), descrito por Berek en 1984. En 1991, Eisenkop publica la exenteración pélvica posterior por encima de los músculos supraelevadores, que se conoce como exenteración pélvica posterior modificada (129), que permite conservar la continencia anal, pues al realizarse a unos 6-8 cm del margen anal, no se afecta el aparato esfinteriano.

La exenteración pélvica posterior modificada permite lograr una citorreducción óptima en cáncer de ovario avanzado con infiltración directa del rectosigma. Numerosas publicaciones reflejan la seguridad del procedimiento, así como la mejoría en la supervivencia que supone para las pacientes con cáncer de ovario avanzado que lo precisen (130). No retrasa el inicio de la quimioterapia adyuvante, aunque es necesario tener en cuenta la morbilidad asociada.

La técnica se inicia, tras la incisión xifopúbica, con la disección pélvica lateral, incidiendo en ambas correderas paracólicas hacia nivel caudal, a lo largo del músculo psoas, hacia el margen posterior de la sínfisis púbica.

La disección pélvica en bloque se realiza de manera centrípeta. Es preciso identificar bilateralmente los uréteres, los ligamentos infundibulopélvicos y redondos. Una vez ligados estos ligamentos, nos permitirá iniciar la disección de los espacios pararrectales y paravesicales para identificar las arterias uterinas y los parametrios, y así proceder a su ligadura.

El plano anterior se obtiene disecando el espacio retropúbico de Retzius, para tratar de separar la vejiga, y se continúa caudalmente hasta dejar a la vista un área de 2-3 cm de cara vaginal anterior.

Tras finalización la disección en el compartimento anterior, se inicia la disección del peritoneo parietal izquierdo próximo a la gotiera parietocólica hasta llegar a la arteria mesentérica inferior. Se desarrolla el espacio de Okabayashi, identificando el nervio hipogástrico, y se secciona el peritoneo hasta el sigma. Se repite el mismo procedimiento en el lado contralateral, permitiendo la movilización del colon.

El espacio presacro se disecciona caudalmente dejando el plexo hipogástrico en la pared del sacro, sobrepasando el saco de Douglas. Este espacio avascular se prolonga hacia los laterales y caudalmente. Ambos parametrios son seccionados, intentando preservar las raíces parasimpáticas. Se secciona la parte caudal del ligamento vesicouterino y se procede a realizar la colpotomía desde la cara anterior hacia la posterior. Se disecciona la fascia rectovaginal hasta alcanzar la pared del recto por debajo del Douglas. Así, el rectosigma y la masa tumoral con útero se extirpa en bloque. Para finalizar, se procede a reparar la solución de continuidad intestinal.

Esta es, en términos generales, la descripción de la exenteración pélvica posterior. A continuación, nos centraremos en diferentes aspectos de la anastomosis digestiva, así como en diferentes abordajes que pueden ser necesarios en la cirugía por neoplasia de ovario avanzada.

## 2.2 Principios generales de la anastomosis digestiva

La sutura de los segmentos del tubo digestivo durante una intervención tiene como objetivo restituir el tránsito digestivo tras la resección de una porción afectada. Dicha unión debe permanecer estanca y, a la vez, dejar un paso adecuado a través de su lumen. Si no conseguimos estos dos objetivos, se presentarán complicaciones como la dehiscencia anastomótica con salida de contenido intestinal a la cavidad abdominal o la obstrucción intestinal por estenosis de la luz digestiva.

No todos los segmentos del tubo digestivo se comportan de la misma manera cuando se realiza una anastomosis, ya que no todos transportan la misma carga material (alimentaria, biliar, pancreática o fecal) y, además, determinadas zonas son más complejas a la hora de realizar una sutura; las zonas más complejas desde un punto de vista técnico son los extremos del tubo digestivo (anastomosis esofágicas y de recto bajo) y, por ello, son los que tienen mayor riesgo de complicaciones.

Los requisitos fundamentales para que una anastomosis funcione adecuadamente son que los extremos de la misma estén bien irrigados, que sean congruentes en cuanto al calibre, que estén bien enfrentados y que se suturen de forma estanca, pero sin tensión excesiva, y que no se encuentren obstáculos distales a la sutura. Estos ítems son válidos para todas las anastomosis digestivas, independientemente de la localización.

Por otro lado, los aspectos relacionados con las técnicas y los materiales empleados constituyen aún hoy un aspecto controvertido de discusión y, sin duda, parte de los problemas que presentan las anastomosis están directamente relacionados con ellos.

## 2.3 Tipos de anastomosis digestiva

Podemos clasificar las anastomosis de acuerdo con diversos criterios.

Si consideramos la forma en la que se suturan los extremos en la reconstrucción del tubo digestivo, podemos hablar de anastomosis término-terminales, término-laterales, latero-terminales o latero-laterales (nombrando primero el segmento del tracto digestivo proximal):

- **Término-terminales:** Se trata de la unión más “fisiológica”, pues reproduce la anatomía normal del tracto digestivo, afrontando los extremos resecaados de las asas. Se utilizan cuando los dos segmentos a unir son del mismo calibre. Esta técnica es empleada especialmente en resecciones rectales, pero también en resecciones de colon e intestino delgado.
- **Término-laterales:** Se utiliza cuando el extremo proximal es de mayor tamaño que el extremo distal, algo relativamente común en resecciones amplias o en caso de obstrucciones intestinales crónicas. Es importante afrontar la anastomosis por el lado antimesentérico del asa lateral en el intestino delgado por presentar menor riesgo de isquemia, o una de las tenias del colon por ser la zona que mayor resistencia aporta a la sutura.
- **Latero-terminales:** Se utiliza cuando el extremo proximal es de menor tamaño que el distal. Su uso más común es en las anastomosis ileorrectales. Su principal defecto es la menor irrigación de la zona con respecto a las anastomosis término-terminales.
- **Laterolaterales:** Permiten una conexión larga y bien vascularizada que se crea a partir de las zonas antimesentéricas del intestino. Su uso más frecuente es en las anastomosis ileocólicas y de intestino delgado.

### 2.3.1 Anastomosis manuales

La primera anastomosis intestinal documentada la realiza Philipp Friedrich Ramdohr en 1727. En 1887, Halsted describe el documento del cual han derivado muchos principios aún vigentes actualmente en las anastomosis intestinales (131).

La sutura ideal sería aquella que sea de un material inerte y, por tanto, no genere una reacción inflamatoria, manteniendo la tensión adecuada durante el proceso de cicatrización, sin riesgo de contaminación al pasar por los tejidos y que sea fácil de manejar.

La seda, utilizada inicialmente, ha quedado en desuso por provocar una infiltración celular importante en el sitio de cicatrización que persiste hasta 6 semanas (132), a diferencia de otros materiales absorbibles como el polipropileno, el catgut o el ácido poliglicólico, cuya respuesta inflamatoria es más leve, y por este hecho son las suturas más utilizadas actualmente. Si bien es cierto que no hay diferencias significativas entre las suturas absorbibles y las no absorbibles en cuanto a la resistencia de la anastomosis, ya que, debido al rápido ritmo de curación de los tejidos intestinales, estos solo requieren que los materiales mantengan la fuerza tensil de la sutura durante un periodo de tiempo corto, entre 2 y 3 semanas, sí se prefieren las suturas monofilamento, debido a que causan mínima lesión al atravesar el tejido.

Tanto la sutura con puntos sueltos como la sutura continua son ampliamente utilizadas en las anastomosis intestinales. Los estudios retrospectivos con suturas en monocapa no han encontrado ventajas de una con respecto a la otra en cuanto a la tasa de complicaciones (133). Los defensores de la sutura continua se basan en la disminución de los tiempos quirúrgicos y la reducción de costos que supone su uso. Quienes abogan por las suturas con puntos sueltos se basan en que estas ocasionan menos isquemia en los bordes de la herida y, aunque es cierto que en modelos animales se ha evidenciado que la sutura continua genera una menor tensión de oxígeno en los tejidos circundantes y que esta se correlaciona con una peor síntesis de colágeno y mayor tasa de complicaciones en la zona cicatricial, estos hallazgos no se han trasladado a la práctica clínica (134).

En el caso del número de planos de sutura, podemos utilizar tanto la sutura en un solo plano, con puntos sueltos o sutura continua, como la sutura con dos planos. La sutura en un solo plano tendría las ventajas potenciales de consumir menos tiempo quirúrgico, generar menos reacción de cuerpo extraño, menor isquemia y menor coste. La técnica en dos planos consiste en una capa interna con sutura de puntos sueltos o continuos para enfrentar e invertir los bordes de la mucosa y una capa externa seromuscular de puntos

suelto de refuerzo con intención de aumentar la estanqueidad y disminuir la tensión sobre la línea de sutura anterior, aunque añadiendo el riesgo de que una segunda capa puede aumentar la posibilidad de estenosis e isquemia. Las series publicadas que comparan ambas opciones técnicas no demuestran que exista un mayor riesgo de dehiscencia con una u otra opción, ni en la comparativa de puntos sueltos frente a la sutura continua (135).

Independientemente de la técnica escogida, que será aquella con la que el cirujano se sienta más cómodo, se recomienda revisar los bordes de la sutura mediante una leve presión de los mismos para asegurar que no haya fugas intestinales. En caso de fuga mínima, la adición de puntos simples puede ser suficiente, mientras que defectos mayores precisan repetir la sutura completa.

### **2.3.3 Anastomosis mecánicas**

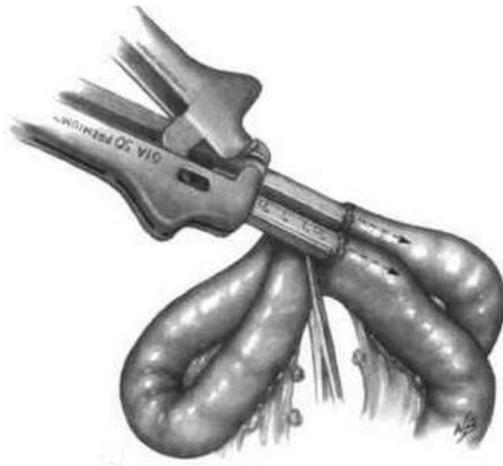
Las suturas mecánicas surgen a principios del siglo XX. En 1908, el cirujano húngaro Humer Hüttl y el ingeniero alemán Víctor Fischer diseñan el primer dispositivo destinado a este fin en un cierre gástrico. Desde entonces, estos dispositivos han sufrido una evolución continua para facilitar su manejo, adecuar el grapado a la localización de la sutura y facilitar su uso, aumentando la seguridad del cierre, con resultados similares a los de las suturas manuales.

Las suturas mecánicas son dispositivos que se encargan de unir los tejidos con grapas metálicas, generalmente de titanio, o de plástico, cuyas principales ventajas son una menor reacción tisular frente a los hilos de sutura tradicionales al tratarse de materiales inertes y una mayor rapidez en la confección de las anastomosis con la consiguiente disminución del tiempo quirúrgico. Este tipo de dispositivos son especialmente útiles en anastomosis rectales bajas o de canal anal, donde la anatomía de la pelvis dificulta en gran medida la realización de la técnica manual.

Entre las desventajas se han mencionado un mayor riesgo de sangrado de la línea de sutura y una mayor tasa de estenosis. Otro inconveniente importante de este tipo de aparatos es su coste, mucho más elevado que el de la sutura manual, lo que lleva a considerar que, en localizaciones donde las anastomosis manuales sean igual de seguras, su empleo debería estar justificado.

Los dispositivos se pueden clasificar en grapadoras-cortadoras lineales, utilizadas para dividir el intestino y crear anastomosis latero-laterales, y en grapadoras-cortadoras circulares pueden crear anastomosis término-terminales, término-laterales o latero-terminales. Todos ellos se comercializan en versiones con distintos tamaños adaptados a los diferentes tramos del tubo digestivo.

Los dispositivos tipo GIA (Gastrointestinal Anastomosis) realizan una sutura mecánica lineal cortante. La grapadora aplica dos hileras dobles de grapas de titanio y consta de una mandíbula con una rama en la que se sitúan la cuchilla y las grapas y un yunque sobre el que se cierran las grapas. Primeramente, se aproximan las ramas que sujetan al intestino, después de lo cual debe verificarse si el cierre sea el correcto antes de disparar la carga. Al deslizarse la corredera se produce el grapado y el corte a la vez de la zona intestinal. Con este tipo de herramienta, se logra simultáneamente la sección del intestino cerrando los dos extremos, es decir, permite hacerlo en un menor tiempo y evitando la extravasación de material intestinal en la cavidad abdominal (136).



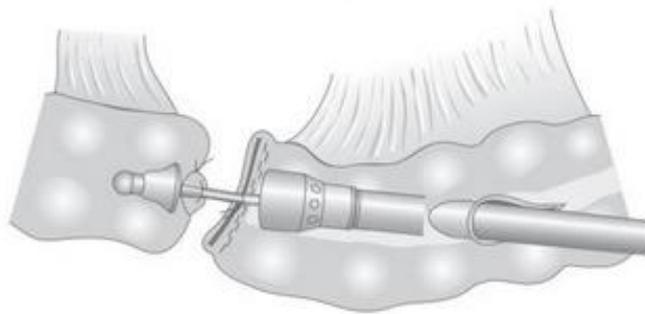
*Ilustración 6. Dispositivo tipo GIA (Stapling Techniques in General Surgery. Norwalk, CT, United States Surgical Corporation, 1988).*

Los dispositivos tipo TA (Transverse Anastomosis) son más simples que los de tipo GIA. Su mecanismo es similar al de la GIA, ya que también dispone de una doble hilera de grapas que sella las porciones de intestino requeridas, pero en este caso no se produce un corte simultáneo del tejido sobrante, sino que debemos eliminarlo manualmente tras haberlo sellado (137).



*Ilustración 7. Dispositivo tipo TA (Stapling Techniques in General Surgery. Norwalk, CT, United States Surgical Corporation, 1988).*

Los modelos EEA (End-to-End Anastomosis) son grapadoras circulares y tienen un mango cilíndrico curvado que facilita su uso en zonas de difícil acceso, como en la pelvis inferior (137). En uno de sus extremos se encuentra la cápsula formada por un cabezal donde se aloja una doble o triple corona de grapas y una cuchilla circular. Por dentro de éstos, se encuentra un eje para acoplar el yunque. El mango posee dos ramas móviles que accionan el mecanismo de grapado y sección simultáneamente, como la GIA. El diámetro del cabezal y del yunque determinan el de la luz anastomótica resultante, por lo que hay disponibles diferentes tamaños del dispositivo según nos interese. Una vez que se haya comprobado que la aproximación es correcta y que no hay otros tejidos interpuestos, se puede liberar el seguro y disparar el instrumento; así las grapas atraviesan el tejido y son comprimidas contra el yunque, mientras que la cuchilla secciona el tejido, liberando así la anastomosis. La extracción del instrumento debe efectuarse con maniobras suaves de rotación en ambos sentidos para evitar lesionar la anastomosis recién efectuada.



*Ilustración 8. Dispositivo tipo EEA (138).*

En general, para las suturas rectales se usan grapadoras circulares; en el resto de las suturas intestinales, se usan máquinas de sutura lineales cortantes de diferente longitud.

Independientemente del tipo de dispositivo que se utilice, es fundamental elegir correctamente el calibre y tipo de instrumento según la porción del tubo digestivo, ya que la profundidad de la grapa debe ajustarse al espesor para evitar sangrados si queda demasiado holgada o isquemia si comprime en exceso. Todos estos mecanismos fueron creados originalmente para intervenciones en cirugía abierta, pero actualmente se encuentran también disponibles para su uso en procedimientos laparoscópicos y robóticos asistidos por laparoscopia (Sistema Quirúrgico Da Vinci X y XI).

Algunos cirujanos tienen por costumbre, en el caso de utilizar suturas mecánicas, reforzar la anastomosis con una sutura manual adicional. Repasar la línea de grapas con una sutura manual tiene un efecto hemostático local según algunos autores, pero no reduce el riesgo de fallo de sutura (139). Hay cartuchos de sutura mecánica que ya vienen con una película hemostática dispuesta a tal fin, montada en la línea o las líneas de grapado, aunque no se ha demostrado una ventaja superior con este mecanismo.

Todas las anastomosis pueden ser suturadas mediante técnicas manuales o mecánicas. Hasta el momento actual no se ha demostrado una clara ventaja de un tipo sobre otro en los distintos estudios publicados. En 1998, McRae publica un primer metaanálisis comparando las suturas manuales frente a las suturas mecánicas en cirugía colorrectal, en el que no se encuentran diferencias entre ambos métodos, salvo una mayor tasa de estenosis en las anastomosis mecánicas (140). En otra revisión sistemática de anastomosis colorrectales en la que se recogen nueve ensayos controlados aleatorizados (141), se compara la seguridad y efectividad de la anastomosis con sutura con grapas

versus la técnica manual. Las variables consideradas fueron: mortalidad, dehiscencia de la anastomosis, estenosis, hemorragia, reintervención, infección de la herida, tiempo requerido para realizar la anastomosis y estancia hospitalaria, no encontrando ninguna diferencia significativa, salvo que la estenosis es más frecuente cuando se usan suturas mecánicas y que el tiempo requerido para realizar la anastomosis es mayor con la técnica manual. Si bien cuando nos centramos en la cirugía de neoplasia de ovario, Lago et al (142) recomiendan evitar las suturas manuales por mayor riesgo de FA observado.

El hecho es que las suturas mecánicas, por el acortamiento del tiempo quirúrgico y por su fácil disponibilidad, siendo sus precios cada vez más asequibles, se han ido imponiendo progresivamente en las últimas décadas, especialmente en localizaciones complejas, como las anastomosis colorrectales o las esófagoyeyunales, donde la dificultad técnica de la sutura manual es mayor.

## 2.4 Técnica quirúrgica de la anastomosis colorrectal

Debido a su localización anatómica con respecto a los órganos genitales internos, el rectosigma es la porción intestinal que se ve afectada con mayor frecuencia en la neoplasia de ovario avanzada y la que se reseca típicamente en la exenteración pélvica modificada posterior.

Inicialmente, la exenteración pélvica posterior requería una colostomía permanente en la mayoría de los pacientes. En los años 80, se introdujo la anastomosis colorrectal dentro de la propia cirugía que, si bien mejora la calidad de vida de las pacientes, no se encuentra exenta de riesgos, principalmente la dehiscencia de sutura.

La técnica más habitual para realizar la anastomosis colorrectal es conocida como “técnica de doble grapado”.

Se inicia la disección de la fascia de Toldt próxima a la gotiera parietocólica izquierda. Este procedimiento facilita la movilización del colon descendente y del ángulo esplénico (Maniobra de Mattox) hasta la zona de la anastomosis a nivel rectal. En caso de que la movilización del colon sea insuficiente, se puede precisar la ligadura de la arteria y la vena mesentéricas inferiores.

En caso de que la resección colónica deba ser más extensa, se puede movilizar el colon transversal disecando el ligamento gastrocólico, con la consiguiente apertura de la transcavidad de los epiplones. Si esto no es suficiente para conseguir la movilización, se puede valorar la realización de una anastomosis ileorrectal, si el muñón rectal tiene una longitud mínima de unos 10 cm. En raras ocasiones, todas estas maniobras son insuficientes y se precisa de la maniobra de Deloyers (143), que comprende la movilización de todo el colon derecho y el ángulo hepático, con rotación del colon de forma que el ciego se ubique en el cuadrante superior derecho y el ángulo hepático en la pelvis. En caso de resultar inviable la sutura, se plantearía la realización de una colostomía terminal con cierre del muñón rectal, conocida como Hartmann.

Tras disecar la grasa perirrectal con la escisión subtotal del mesorrecto, se realiza la sección rectal utilizando con un instrumento de sección-sutura transversal tipo Contour por la curvatura que permite una fácil adaptación a la pelvis. El borde colónico proximal también se libera completamente de grasa pericólica dejando libre una distancia mayor de 1 cm y se realiza la sección.

Generalmente, se recomienda que la anastomosis sea de tipo termino-terminal, al ser el tipo de sutura con menor riesgo de dehiscencia (144). La anastomosis se realiza con una grapadora circular EEA, que se introduce analmente hasta alcanzar el final del muñón rectal, llegando a la línea de grapas previamente colocada y se perfora el muñón rectal por la punta. se realiza una sutura en bolsa de tabaco con prolene 2-0 a unos 5 mm del borde. Se introduce el yunque extraíble en el muñón colónico ajustando una sutura en bolsa de tabaco a su alrededor y se ensambla el yunque en el vástago, girando el botón de ajuste en dirección de las manecillas del reloj afrontando los extremos, comprobando la ausencia de torsión de la porción de colon izquierdo que se ha descendido, vigilando también que no haya interposición de grasa mesentérica o de la vagina. Las grapas atraviesan la pared intestinal y se pliegan en forma de B al contactar con el yunque. Para que esta formación sea correcta es importante mantener un tiempo mínimo de 20 segundos antes de liberar el seguro del dispositivo, y posteriormente accionar el mecanismo de disparo y sección. Una vez finalizada la sección, se abre la grapadora girando el mango en sentido antihorario, se separan los extremos del instrumento con suavidad y se libera por fin la anastomosis.



*Ilustración 9. Anastomosis colorrectal con dispositivo EEA (145).*

Por último, se recomienda realizar una prueba de estanqueidad de la sutura. Entre las técnicas descritas para valorar la integridad de la anastomosis destacan:

- Test de la burbuja: Se rellena la pelvis de suero fisiológico sumergiendo la sutura intestinal y se introduce aire a través del ano, de modo que no se debe evidenciar la salida de burbujas mediante la anastomosis.
- Introducción de azul de metileno a través de una sonda rectal para identificar puntos de fuga.

- Uso de verde de indocianina para valorar la correcta irrigación de la anastomosis.
- Valoración por rectoscopia de la anastomosis por vía endoanal o endorrectal.

En caso de hallazgos que sugieran fuga, lo más recomendable es rehacer la sutura, o si no fuera posible, reforzarla y realizar una ileostomía de protección.

## 2.5 Otras resecciones intestinales

También podemos encontrar infiltración de la superficie de otras zonas de colon, así como del intestino delgado y del mesenterio. Si la afectación es limitada y superficial, esta puede ser eliminada sin necesidad de resección de fragmentos intestinales, aunque según la infiltración, en ocasiones, requiera una resección segmentaria.

Independientemente de la localización de la lesión, los principios que rigen la resección son similares:

- Valorar la longitud de la resección para evitar un síndrome de intestino corto.
- Resección del segmento involucrado.
- Restablecimiento del tracto intestinal.
- Cierre del defecto mesentérico.

### 2.5.1 Resección ileocecal

Se trata de la segunda resección más frecuente en la citorreducción por neoplasia de ovario, tras la resección colorrectal.

La afectación ileocecal exige la resección conjunta del íleon terminal y parte del colon ascendente. Para ello, se moviliza el intestinal infiltrado con una incisión en el peritoneo parietal desde el íleon terminal, alrededor del ciego, a lo largo de la fascia de Toldt hasta la flexura hepática (Maniobra de Cattell-Braasch). El ligamento hepatocólico se disecciona para liberar el colon ascendente y separarlo del retroperitoneo.

Una vez identificados y movilizados los extremos de la resección, se seccionan mediante GIA lineal o bien con instrumental clásico. Se recomienda reseccionar los 8-10 cm distales del íleon, pues se trata de un área con una vascularización escasa y preservarla podría suponer una anastomosis pobremente irrigada, así como preservar las ramas de las arterias cólica derecha y cólica media, que irrigarán posteriormente el intestinal remanente.

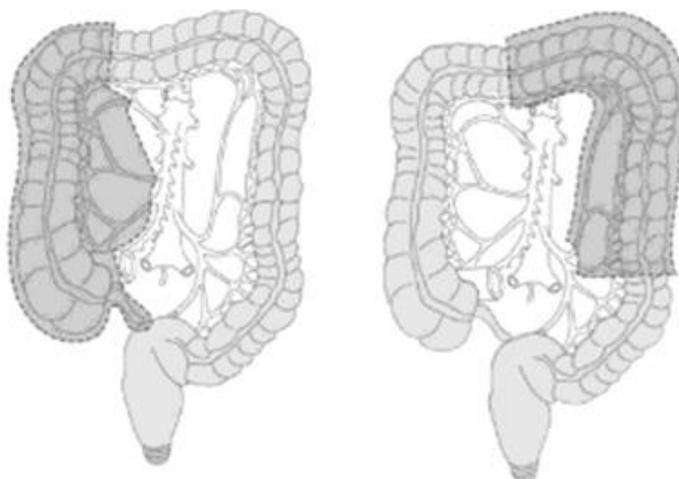
Finalmente, se practica una anastomosis que puede ser termino-terminal o termino-lateral en caso de dificultad para movilizar totalmente el colon ascendente, con un dispositivo EEA o mediante sutura manual.

### 2.5.2 Hemicolectomía derecha e izquierda

En ocasiones, la afectación del omento puede extenderse al colon ascendente o a la flexura hepática requiriendo una hemicolectomía derecha. Este procedimiento supone una movilización amplia similar a la descrita en la resección ileocecal. El omento se disecciona del colon transverso y se separa el ligamento gastrocólico de la curvatura mayor del estómago.

La resección, independientemente de la extensión tumoral, engloba desde el íleon terminal hasta el final de la flexura hepática. El mesenterio debe ser resecado en cuña, ligando las arterias ileocólica y cólica derecha, pero preservando la arteria cólica media.

Como en los procedimientos previos, se recomienda la resección con GIA lineal y la anastomosis con un dispositivo EEA.



*Ilustración 10. Hemicolectomía derecha e izquierda (146).*

En el caso de necesidad de resección del hemicolon izquierdo, se precisa una movilización amplia de la zona mediante incisión de la fascia de Toldt y de la flexura esplénica con la apertura de los ligamentos frenicocólico y lienocólico con sumo cuidado para evitar desgarros de la cápsula esplénica.

La resección en esta porción concreta engloba desde la zona media del colon transverso, debido a la circulación variable de la flexura esplénica, hasta la zona de unión entre el colon descendente y el sigmoide. El mesenterio debe ser resecado en cuña, ligando la arteria cólica izquierda.

### 2.5.3 Resección intestino delgado

En general, se aconseja mantener un mínimo de longitud de 120 cm de intestino delgado con una válvula ileocecal intacta para mantener la función enteral. En caso de no poder mantener la válvula ileocecal, se requerirán 50-80 cm de intestino delgado adicionales.

Primero, se debe delimitar el área intestinal a extirpar, dejando un margen libre de tumor de unos 5 cm a cada lado de la resección, asegurando la correcta irrigación del intestino remanente valorada por transiluminación del mesenterio.

El intestino delgado se debe seccionar, o bien con GIA lineal o bien con instrumental clásico, en ángulo oblicuo en forma de cuña para que la extensión de resección máxima recaiga en el lado antimesentérico minimizando el impacto en la vascularización. Una vez realizado el corte, los vasos ileales o yeyunales deben ser ligados, si no han sido cauterizados previamente, evitando lesionar la arteria mesentérica superior.

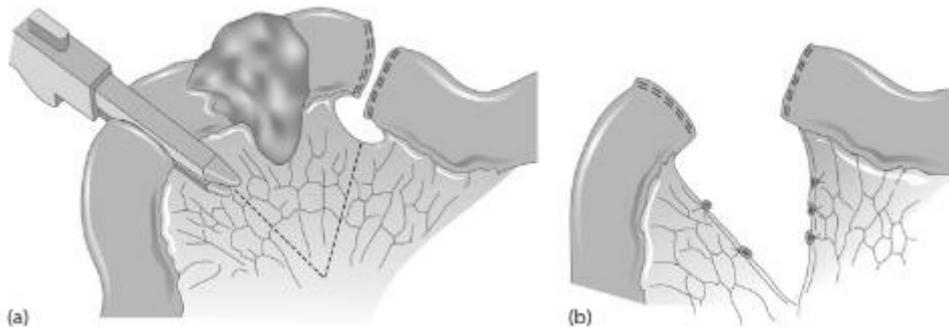


Ilustración 11. Resección intestinal con GIA (147).

Finalmente, los dos extremos pueden anastomosarse por la superficie antimesentérica, con un dispositivo EEA o mediante sutura manual en dos capas generando una anastomosis termino-terminal.

## 2.6 Cicatrización de la anastomosis intestinal

Al realizar una incisión en la pared intestinal se iniciarán los procesos de inflamación y cicatrización similares a los que suceden en cualquier otra herida, que pueden ser divididos en una fase inflamatoria aguda, una fase proliferativa y una fase de remodelado.

Durante las primeras 24 horas, en la fase inflamatoria aguda, predomina la extravasación de polimorfonucleares hacia el tejido lesionado, junto con el acúmulo de edema en la zona de la mucosa y la submucosa.

Durante la fase proliferativa, a las 24-48 horas, los polimorfonucleados van a ser sustituidos por fibroblastos, que iniciarán la formación de tejido de granulación en la anastomosis. El proceso de síntesis del colágeno nuevo se da a la par que la degradación de colágeno maduro, debida al aumento de metaloproteasas (MMP) liberadas por las células inflamatorias, durante los primeros 4-7 días (148). La colagenolisis provoca una disminución de la resistencia de la anastomosis, motivo por el que en este periodo es donde se concentran la mayor parte de los fallos de sutura intestinal. A medida que los procesos inflamatorios iniciales se reducen, así como disminuye la concentración de las MMP, la colagenolisis también se reduce y la resistencia del tejido cicatricial aumenta. También es vital para el éxito de la sutura un adecuado aporte de oxígeno, pues de ello depende la una correcta síntesis de colágeno. De ahí que las suturas sin isquemia y la hemoglobina postquirúrgica sean dos factores fundamentales en la prevención de la dehiscencia de sutura intestinal (149). Durante esta misma fase, también aparecen monocitos y macrófagos que, con la síntesis de factores de crecimiento, facilitarán los procesos de angiogénesis y reepitelización. La reepitelización de la mucosa intestinal se inicia a las 24-48 horas del insulto quirúrgico y finaliza con un epitelio íntegro hacia los 7 días.

Finalmente, durante la fase madurativa o de proliferación tiene lugar la contracción de la cicatriz, al tiempo que disminuye el grosor y se incrementa su resistencia. El proceso global se puede prolongar durante un período de semanas o meses. La contracción de la herida se inicia a los 5-9 días, sobreponiéndose parcialmente con la formación del tejido de granulación en la fase proliferativa, por la transformación de fibroblastos en miofibroblastos, con capacidad contráctil. Este proceso tiene una duración variable según la zona del aparato digestivo; el tiempo en que una anastomosis de intestino delgado inicia la síntesis de colágeno y alcanza la resistencia del tejido sano es mucho más corto que una anastomosis de colon (150).

## 3. FUGA ANASTOMÓTICA

### 3.1 Definición e incidencia de fuga anastomótica

El principal problema que encontramos cuando hablamos de fuga anastomótica es que existe una variedad de terminología considerable para referirse a un mismo evento, ya sea fuga, fallo, dehiscencia, e incluso fístula o absceso, y también podemos diferenciar entre fuga mayor o menor, o clínica y subclínica (151). Esta heterogeneidad en la nomenclatura complica la realización de comparaciones que permitan estudiar la incidencia, el diagnóstico y el manejo del problema.

Tampoco hay una definición universal para la FA. En 2010, el International Study Group of Rectal Cancer (152) propuso la siguiente definición para homogeneizar el concepto: “Un defecto del sitio anastomótico que conlleva una comunicación entre los compartimentos intraluminal y extraluminal” y, en la misma línea, el International Multispeciality Anastomotic Leak Global Improvement Exchange (IMAGInE) la definió como “un defecto en la integridad de una unión quirúrgica entre dos vísceras huecas con comunicación intraluminal y extraluminal” (153).

La incidencia de la FA en cirugía de cáncer de ovario tiene una variación entre el 1.29% y el 9% de los casos según la literatura consultada (154,155), mientras que la incidencia en cáncer colorrectal tiene un rango del 2.8% y el 30% dependiendo de las series consultadas (156). Esta diferencia tan destacada puede ser explicada principalmente por dos fenómenos que difieren entre ambas cirugías.

Primeramente, la altura a la que se realiza la resección y posterior anastomosis está relacionada con el riesgo de FA. Las resecciones a menos de 5 cm del margen anal tienen mayor posibilidad de complicación. En el caso de la cirugía colorrectal, el 75% de las FA se producen en cirugías que requieren anastomosis rectales (156), debido a la localización del tumor. En general, este tipo de resección tan baja pueden evitarse en la cirugía de cáncer de ovario, ya que la distancia al margen anal respecto a la reflexión del Douglas es de unos 8-9 cm.

Por otro lado, el comportamiento del cáncer de recto por su tendencia a diseminarse en la pelvis menor tiene un riesgo de extensión del tumor a los ganglios linfáticos en mesorrecto es de 0-12% en tumores T1, 12-28% en T2, y 36-79% en T3 y T4 (157) y hace necesaria

una buena disección de los planos que rodean al recto. Por ello, la resección estándar comprende los tejidos confinados en la fascia rectal, incluyendo la escisión completa del mesorrecto, que no es necesaria en la cirugía por neoplasia de ovario. La disección del mesorrecto implica una mayor devascularización de la zona de la anastomosis y puede comprometer la cicatrización de la sutura.

La mayoría de las fugas anastomóticas debutan clínicamente entre el quinto y séptimo día del postoperatorio, aunque algunos grupos han reportado que hasta la mitad de las dehiscencias se diagnostican tras el alta hospitalaria y, en algunos casos no tan atípicos, hasta los 30 días del postoperatorio (158). Las fugas tardías generalmente suelen presentarse de manera insidiosa, con síntomas inespecíficos que generalmente se atribuyen a otras complicaciones postoperatorias, haciendo que el diagnóstico quede poco claro y que sea un evento infrarreportado.

Con la instauración y popularización de los protocolos ERAS en los últimos años, la velocidad de recuperación de las pacientes intervenidas de neoplasia de ovario avanzada se ha transformado, de modo que algunas pacientes pueden recibir el alta entre el 4º y el 6º día del postoperatorio. Estos avances han hecho que aumente la preocupación por la posibilidad de fuga anastomótica que se desencadenen clínicamente después del alta de las pacientes.

La fuga anastomótica es la principal causa de muerte precoz tras la cirugía colorrectal, de modo que la mortalidad puede elevarse hasta en un 6-22% de los casos (159). También se ha demostrado su asociación a mayor morbilidad postoperatoria, prolongación de la estancia hospitalaria, mayores tasas de reingreso, incrementando los costes y el uso de recursos hospitalarios, así como un empeoramiento de la calidad de vida.

Además, a largo plazo este tipo de complicación también implica un deterioro en el pronóstico de las pacientes que la padecen, ya que se observan mayores tasas de recurrencia locoregional y menor supervivencia libre de enfermedad, puesto que el manejo y la recuperación de la dehiscencia de sutura retrasa la aplicación del tratamiento adyuvante (160).

## 3.2 Factores de riesgo de fuga anastomótica

Determinar la causa exacta de una FA es difícil porque se trata de una complicación en la que suelen confluir factores preoperatorios relacionados con las características propias de cada paciente, factores intraoperatorios relacionados con la técnica quirúrgica y postoperatorios que, en conjunto, pueden hacer fracasar cicatrización de la sutura intestinal.

El conocimiento de estos factores de riesgo es esencial para poder minimizar el impacto de aquellos que sean modificables. La implantación del concepto de la Rehabilitación Multimodal, con un papel cada vez más presente en nuestra práctica rutinaria, ha permitido desarrollar protocolos asistenciales estandarizados, siguiendo los preceptos de la medicina basada en la evidencia con el fin de optimizar las condiciones en que las pacientes llegan a la intervención y su recuperación en el periodo postoperatorio. Todas estas medidas, en el caso de la cirugía de cáncer de ovario avanzada (161), han permitido que las pacientes lleguen con el mejor estado basal posible al momento operatorio, y reducir, entre otras complicaciones, el riesgo de FA.

### 3.2.1 Factores propios del paciente

Los hábitos tóxicos, tanto alcoholismo como tabaquismo, son un factor importante que debemos tener en cuenta. El alcoholismo empeora la cicatrización de los tejidos y, en casos de enolismo grave, provoca un estado nutricional deficiente. El tabaco afecta a la microvascularización que irriga la anastomosis, favoreciendo la isquemia y, por tanto, el fallo de la sutura, siendo este un factor independiente de mucho peso (162). Por estos motivos, se aconseja encarecidamente a las pacientes el cese de estos hábitos durante las 4 semanas previas a la intervención, así como en el proceso postoperatorio.

La obesidad, factor algo controvertido con resultados dispares en diferentes estudios (163), puede complicar la técnica quirúrgica, tanto porque el mesenterio de las pacientes obesas está acortado y engrosado, generando un aumento de la tensión durante la movilización de la anastomosis, especialmente cuando las anastomosis son cercanas a <5 cm del margen anal, como por las comorbilidades que la propia obesidad comporta para muchas pacientes (diabetes, problemas cardiovasculares, malnutrición...). De todas maneras, los factores asociados como la diabetes, salvo que esté mal controlada, tienen un papel dudoso en el proceso (164).

La clasificación ASA (American Society of Anesthesiologists), utilizada por los anestesiólogos para medir la condición física preoperatoria del paciente y cuya escala va de 1 en un paciente normal y sano, hasta 5 en un paciente sin probabilidad de sobrevivir 24 horas, se ha vinculado al riesgo de FA. Los pacientes clasificados como ASA III-IV presentan mayor probabilidad de desarrollar una FA, por las diferentes patologías asociadas que confluyen y que afectan tanto a la perfusión como a la regeneración tisular, de manera que la clasificación ASA mayor o igual 3 implica un riesgo significativo de presentar una FA (165).

La malnutrición, definida como la pérdida no intencional de más del 10% del peso en menos de 6 meses o la concentración sérica de albúmina <35 g/L, afecta a la síntesis de colágeno necesaria para un cierre correcto de la herida, con una correlación importante como causa de fallo de sutura (165). Por este motivo, cobra especial relevancia su detección preoperatoria para una corrección óptima mediante suplementación. Del mismo modo, la anemia pre o intraoperatoria menor a 11 g/L (166), por la hipoxia que genera en los tejidos, favorece el mismo problema y debe corregirse antes de la intervención a ser posible.

El consumo de ciertas medicaciones, como los corticoides y la quimioterapia, altera también la cicatrización y la angiogénesis. El uso prolongado de corticoides se asocia de manera significativa con la dehiscencia de sutura (167).

Por último, los estudios en microbiota intestinal, tema que se encuentra en foco de investigación actualmente, parecen indicar que este podría ser un factor destacable en el proceso de cicatrización; las metaloproteasas de matriz y las colagenasas son parte de la respuesta de la cicatrización normal, pero también están implicadas como mediadores importantes de la fuga anastomótica. Los modelos animales han sugerido que ciertas cepas de *Enterococcus* producen estas proteínas colagenolíticas que podrían contribuir a la dehiscencia de sutura (168).

### **3.2.2 Factores intraoperatorios**

La localización de la anastomosis es uno de los factores de riesgo más importantes en la dehiscencia de sutura intestinal. Por norma general, cuanto más baja sea la anastomosis, mayor riesgo de sutura intestinal encontraremos, por lo que el factor de riesgo más destacable es la distancia al margen anal, ya que las suturas en resecciones anteriores

bajas a menos de 5 cm del margen anal presentan un riesgo muy superior de complicarse con una dehiscencia (165).

Las cirugías prolongadas, especialmente más allá de 4 horas en cirugía colorrectal, también han sido identificadas como un factor de riesgo (169). Este hecho se debe a su correlación con cirugías más complejas y, sobre todo, en caso de cirugías cercanas al margen anal, cuyo procedimiento es más laborioso.

La técnica quirúrgica, la experiencia del equipo tratante y el número de casos intervenidos anualmente son factores, así mismo, relevantes (170). Una mala técnica de sutura o una sutura excesivamente tensa puede llevar a un fallo de sutura. Es indispensable inspeccionar los bordes del intestino a unir y asegurar que la mucosa tenga un aspecto rosado, indicativo de un buen aporte sanguíneo, ya que la inspección únicamente de la serosa puede llevar a una valoración errónea.

Tradicionalmente, la preparación intestinal mecánica se ha utilizado para reducir el contenido fecal y la carga bacteriana del colon durante la intervención. Sin embargo, su aplicación sistemática no reduce el riesgo de dehiscencia e incluso en algún estudio se ha observado menor fallo, sin ser estadísticamente significativo, en los pacientes sin preparación intestinal (171).

La colocación de drenajes intraabdominales es un tema en debate aún. Los defensores del drenaje opinan que permite reducir la presencia de seroma y que este se sobreinfecte, siendo este un factor de riesgo importante para una posible fuga intestinal. También se ha postulado que su uso permite detectar una fuga anastomótica en fases precoces y actuar sobre ella, además de proporcionar el drenaje de esa fuga de contenido fecaloideo, convirtiéndola en una fístula dirigida y evitando una peritonitis fecaloide, aunque en el estudio de Yeh et al (172) se observa que solo en el 5% de los pacientes con dehiscencia se da esta situación. Los detractores de los drenajes afirman que el beneficio de estos es prácticamente inexistente (173) e incluso se ha especulado como un posible factor etiológico cuando este se encuentra en la proximidad de la anastomosis. Merad et al (174), en un estudio multicéntrico randomizado para portadores de drenaje abdominal, no encuentra ninguna diferencia con respecto a la formación de abscesos pélvicos u otras complicaciones. Yeh, en el mismo estudio antes mencionado, tampoco encuentra evidencia a favor del mismo y, de hecho, observa mayor tasa de dehiscencia en el grupo con drenaje, si bien en este caso el ensayo no es randomizado, sino que el uso de drenaje se dejaba a consideración del cirujano, por lo que puede esta observación se trate más bien de un sesgo. Por todo lo expuesto, el consenso general actualmente tiende a

considerar omitir el uso de drenajes en el marco de los protocolos de Rehabilitación Multimodal.

### **3.2.3 Factores postoperatorios**

La prescripción de AINEs durante el postoperatorio debe utilizarse con precaución, ya que algún estudio apunta a una cierta relación con el fallo de sutura, aunque débil (175).

Así mismo, debemos ser cuidadosos con el descenso de la hemoglobina postoperatoria con la misma diligencia que durante el proceso preoperatorio, de modo que la anemia moderada debe ser corregida mediante transfusión, aunque la paciente no presente sintomatología derivada de la misma, para evitar la reducción de oxigenación tisular.

Además, la reincorporación de la tolerancia oral postoperatoria de manera temprana es segura y deseable incluso en presencia de una anastomosis intestinal, fomentando el inicio precoz de la tolerancia oral progresiva, evitando el uso de sondas nasogástricas y nutrición parenteral siempre que sea posible (161).

### 3.3 Uso de estomas como medida preventiva de la fuga anastomótica

Una ostomía es una derivación artificial de un órgano al exterior por un punto diferente a su salida natural. Se suelen realizar con la finalidad de sustituir las vías naturales del tubo digestivo cuando estas se ven interrumpidas por distintas circunstancias y según el tiempo de permanencia de la ostomía pueden ser clasificadas como temporales o permanentes.

La creación de una ileostomía en pacientes con riesgo de fuga anastomótica permite que el contenido del intestino no llegue a circular por la zona de la sutura para intentar reducir el riesgo de fallo mientras esta cicatriza.

Una revisión sistemática de Cochrane sobre el uso de estomas profilácticos versus no uso en pacientes con resección anterior baja por carcinoma rectal describe un menor riesgo de FA con los estomas profilácticos (RR 0.33) (176). En la misma línea, una revisión de la NSQIP database identifica la ausencia de estoma como un factor de riesgo para el desarrollo de sepsis postoperatoria (OR 2.47), aunque no reportan el porcentaje de FA (177), y otra revisión sistemática posterior con los ensayos clínicos randomizados entre 2014 y 2017 apunta también que el estoma es un factor protector (OR 0.32) (178). De todos modos, conviene apreciar que en ninguno de estos trabajos no queda claro si su uso realmente previene el evento en cuestión o si reduce las consecuencias clínicas y comorbilidad asociada a la fuga, de manera que al ser menor la clínica asociada, esta sea infrarreportada.

Sin embargo, este procedimiento no está exento de complicaciones. Las más frecuentes son la deshidratación y las complicaciones derivadas del cierre del estoma (179). Un exceso de tensión del asa o la sutura inadvertida de un vaso puede generar isquemia y necrosis o retracción del estoma. Una mala sutura o una apertura demasiado amplia de la piel para el diámetro del intestino exteriorizado puede generar también dehiscencia del estoma, con la separación del intestino y la piel en mayor o menor medida.

En el caso de la cirugía de carcinoma de ovario, la derivación más frecuente es la ileostomía, permitiendo la exteriorización de la porción distal del íleon. La salida de la ileostomía suele abocarse en el cuadrante inferior derecho del abdomen, en el tercio medial que cruza desde la cresta ilíaca hasta el ombligo, al tratarse de un punto alejado de cicatrices y estructuras óseas, y que pasa a través del músculo recto, que le otorga estabilidad y soporte.

Generalmente, suele realizarse una ileostomía “en asa”. Se realiza una incisión circunferencial en la porción distal del asa y se evierte la mucosa. De esta forma, se queda una ostomía proximal, por donde se exterioriza el contenido digestivo, y una distal no funcionante. Este tipo de ileostomías suelen ser temporales y tienden a utilizarse en pacientes que presenten factores de riesgo para fuga intestinal, como los que hemos descrito previamente. La ventaja de la técnica en asa es que el cierre posterior de la misma, cuando ya no se necesita, puede realizarse sin necesidad de una laparoscopia. El asa puede cerrarse mediante una sutura manual o mecánica y el intestino se devuelve a la cavidad peritoneal. Algunas guías recomiendan un examen con endoscopia flexible y enema con contraste previo al cierre del estoma para comprobar la estanqueidad de la anastomosis. En caso de precisar quimioterapia adyuvante, el cierre del estoma se puede diferir hasta haber completado el tratamiento.

En los últimos años, con el objetivo de evitar una nueva cirugía en pacientes sometidos a resecciones colorrectales y las posibles complicaciones derivadas de la ileostomía y de su posterior cierre, así como para mejorar la calidad de vida de los pacientes sometidos a estomas de protección, se ha descrito la creación de “ileostomías virtuales o fantasma”. Se trata de un asa de íleo terminal que se encuentra abocada a la pared abdominal mediante una banda, pero cuya luz no está abierta, de manera que esta ileostomía no es productiva, dejando la posibilidad de ser transformada a una ileostomía funcionante si es preciso en caso de sospecha de FA para intentar minimizar el impacto de la peritonitis fecaloide, siendo una técnica con menor tasa de complicaciones que la ileostomía en asa si no es necesario reconvertirla (180). En caso de reconversión, este es un procedimiento que se puede realizar a pie de cama con anestesia local, mientras que, si no se requiere su uso, la banda que ancla el asa a la pared se retira a los 10-15 días del postoperatorio sin mayor morbilidad. Es imprescindible recordar que la ileostomía fantasma no va a reducir el riesgo de FA de per se, sino a reducir la morbilidad asociada en caso de que se produzca el evento.

### 3.4 Diagnóstico de la fuga anastomótica

Como remarcamos previamente, la aparición de FA puede darse en un rango amplio durante el postoperatorio. Hablamos de FA precoz cuando esta se desarrolla dentro de los 7 primeros días del postoperatorio y tardía cuando aparece posteriormente (181).

Esta diferenciación es importante, puesto que ambas formas de presentación tienen una fisiopatología distinta. En el caso de la fuga precoz se considera que la dehiscencia es consecuencia directa de un fallo de la técnica de sutura, mientras que en la fuga tardía se encuentra más relacionada con los antecedentes del paciente, lo que sugiere que sería consecuencia de un peor proceso de cicatrización (181).

La presentación clásica del cuadro, que es la que se observa en la FA precoz, incluye dolor abdominal intenso, irritación peritoneal y abdomen en tabla, así como inestabilidad hemodinámica y fiebre. Aunque en los casos más leves se puede presentar con gran diversidad de síntomas de tipo cardiovascular, pulmonar y gastrointestinal, que también están presentes en pacientes que no presentan fallo de sutura. La presencia de material fecal o purulento en los drenajes intraabdominales es una señal inequívoca de fallo de sutura, aunque es un signo altamente infrecuente, y no debería ser motivo para colocar un drenaje intraabdominal.

El diagnóstico de la fuga anastomótica tardía es difícil por la poca especificidad de los signos y síntomas que experimentan los pacientes, aunque los equipos con mayor experiencia estiman que la exploración clínica tiene una sensibilidad del 50% y una especificidad del 89% (182). Suelen presentarse de manera más insidiosa, con cuadros febriculares y síntomas inespecíficos que pueden confundirse con otros procesos infecciosos postoperatorios.

Como es lógico, en una complicación de esta magnitud, con el impacto en la morbimortalidad que se ha descrito, es vital realizar un diagnóstico precoz y acertado. La demora en el diagnóstico y, como consecuencia, en el tratamiento se asocia a un peor pronóstico. En 2004, la campaña “Surviving Sepsis” (183) publicó que cada hora que se retrasa la antibioterapia desde el inicio de la sepsis se asocia a una reducción significativa en la supervivencia, y en el mismo sentido, la demora de reintervención de la FA aumenta la mortalidad. Por estos motivos, los cirujanos deben estar alerta para descartar la complicación a la mínima sospecha.

Aunque no siempre es necesaria una prueba de imagen si el diagnóstico de FA es de alta sospecha, en la mayoría de los casos y, sobre todo, en las fases más precoces, es necesario realizar pruebas radiológicas para evitar una relaparotomía innecesaria.

Las pruebas más utilizadas para el diagnóstico de la FA son la tomografía computerizada (TC) y la TC con contraste enema retrógrado. Los datos actuales sugieren que la fiabilidad de ambas para diagnosticar la FA depende ampliamente del lugar donde se realice la anastomosis, el tiempo de evolución del cuadro y la experiencia del radiólogo.

La tomografía computerizada es la prueba de primera elección en algunos centros (184). Del mismo modo, es necesario recordar que casi siempre se encuentran presentes artefactos hidroaéreos e inflamatorios en las TC durante el postoperatorio precoz, motivo por el que puede resultar complejo diagnosticar un fallo de sutura intestinal durante los días más inmediatos del postoperatorio y conviene apoyarse en la correlación clínica para interpretar los hallazgos.

El enema retrógrado con contraste hidrosoluble ha sido utilizado en los últimos 50 años, habiendo demostrado su seguridad, a pesar de los miedos de disrupción de la anastomosis a estudio. La extravasación de contraste, que es el signo diagnóstico más importante, solo se observa en el 15-17% de los casos (185), pero otros signos indirectos como la aparición de un espacio presacro superior a 4 cm pueden alertar también sobre la presencia de una colección.

Los estudios que comparan la eficacia de ambas pruebas para detectar la fuga intestinal no ofrecen una superioridad clara de una frente a la otra. Alves et al (186) tras analizar de forma retrospectiva 39 pacientes que presentaron FA, concluyen que la TC debe ser la primera prueba radiológica a realizar ante la sospecha. Por el contrario, Nicksa et al (187) en otro estudio retrospectivo de 36 pacientes, concluyen que el enema con contraste hidrosoluble es superior a la TC para detectar la fuga en anastomosis distales, siendo una anastomosis distal la realizada tras hemicolectomía izquierda, sigmoidectomía, resección anterior baja de recto o colectomía total. Por otro lado, en este mismo artículo no se aprecian diferencias entre estas dos pruebas diagnósticas respecto a la fuga en anastomosis proximales. En el caso de fugas pequeñas y contenidas, estas son radiológicamente difíciles de diferenciar de los abscesos postoperatorios, haciendo que probablemente se infradiagnostique este tipo de complicación.

La combinación de ambas técnicas, conocido con TC-enema, confiere mayor sensibilidad en el caso de las anastomosis más distales, siendo en algunas series de una sensibilidad

del 100% y una especificidad del 96% y requiriendo menor grado de experiencia por parte del radiólogo (188), aunque no existen estudios prospectivos al respecto.

Otros grupos han propuesto pruebas más allá de estas dos principales, como Einkenkel et al (189) con la ecografía transvaginal en la cirugía de neoplasia de ovario, mientras que Teeuwen et al (190) llevaron a cabo un estudio piloto con PET F-18 fluorodeoxiglucosa, con muy baja captación en la zona de la anastomosis en aquellos pacientes sin FA, aunque se trata de una técnica cara y poco disponible de manera urgente, por lo que se ha desestimado como técnica que tenga un futuro real en este campo.

### 3.5 Manejo terapéutico de la fuga anastomótica

El tratamiento de la fuga anastomótica depende de la presentación clínica y la gravedad de los síntomas. Lo más importante es que los profesionales tengan presente esta complicación y sepan detectarla rápidamente para poder actuar de manera precoz y contundente, y así evitar la contaminación abdominal y la consecuente sepsis.

Por este motivo, según la gravedad clínica y la terapéutica a seguir, se ha propuesto hablar de una clasificación basada en el International Study Group of Rectal Cancer (152):

1. Fuga anastomótica grado A (radiológica): Aquella detectada solamente mediante técnicas de imagen realizadas por motivo diferente a la detección de una fuga, sin sintomatología asociada, y que no requiere un manejo terapéutico específico.
2. Fuga anastomótica grado B: Aquella que presenta clínica leve, ya sea secreción intestinal por el drenaje, fiebre, leucocitosis o absceso, con confirmación radiológica, y requiere un manejo terapéutico con antibióticos y/o drenaje percutáneo colocado por radiología intervencionista.
3. Fuga anastomótica grado C: Pacientes con sintomatología clínica severa, que incluye peritonismo y alteraciones hemodinámicas y/o analíticas importantes. La mayoría de estas pacientes requerirán resección de la anastomosis e ileostomía derivativa o colostomía terminal según el caso.

En pacientes sin manifestaciones sistémicas destacables, que son el grupo menos frecuente, se podrá seguir un manejo conservador. El tratamiento conservador para colecciones alrededor de las anastomosis detectadas mediante estudios tomográficos en pacientes hemodinámicamente estables se podrá dividir de acuerdo con su tamaño. Los abscesos menores de 3 cm podrán manejarse con antibioterapia, mientras que los mayores de 3 cm y sin signos de peritonitis difusa pueden drenarse de forma percutánea (191).

Las colecciones de pequeño tamaño y escasa repercusión clínica requieren del uso de antibióticos de amplio espectro a causa de la alta proporción de organismos multirresistentes, como enterococos, *Pseudomonas*, y *Enterobacteriaceae productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE)* y anaerobios (192).

Por otro lado, aquellas colecciones de mayor tamaño se pueden beneficiar del drenaje percutáneo sin necesidad de reintervención. La mayor parte de la experiencia adquirida en

el drenaje percutáneo de colecciones intraabdominales guiado por imagen viene del tratamiento de otros procesos, como la diverticulitis o la enfermedad de Crohn. La decisión de realizar un drenaje percutáneo, además de la estabilidad clínica de la paciente, viene determinada por la presencia de una ventana radiológica segura y la homogeneidad de la colección para que pueda ser drenable (191), con una tasa de éxito en casos adecuadamente seleccionados hasta del 78%. En el caso de anastomosis cercanas al margen anal, también se puede contemplar la opción del drenaje endoscópico o transanal mediante proctoscopia (193) con la localización de la dehiscencia y la colocación de un drenaje a través de la misma.

Las técnicas percutáneas permiten solucionar la complicación con menor tiempo de estancia hospitalaria y menor coste global que la reintervención. De todas formas, también debe tenerse en cuenta que el drenaje percutáneo no soluciona las posibles complicaciones a largo plazo asociadas a la fuga, como la formación de estenosis y disfunciones intestinales secundarias, y que en caso de persistencia de colecciones radiológicas o falta de mejoría clínica conviene plantear la cirugía.

El tratamiento quirúrgico, en caso de ser necesario por peritonitis, signos de sepsis o no mejoría con el tratamiento conservador, deberá individualizarse. Debe tenerse en cuenta que la intervención se practica en un abdomen hostil sometido a una gran respuesta inflamatoria que dificulta la disección de los tejidos y que impide una correcta cicatrización. En casos de afectación grave, puede ser prudente no manipular en exceso los tejidos y limitarse a drenar el material extravasado, realizar lavados de la cavidad abdominal y plantear la creación de un estoma proximal, aun sabiendo que, en algunos casos, el estoma puede convertirse en permanente. Otra opción es la realización de un estoma en asa, mucho más sencilla de revertir cuando se ha solucionado la complicación. El uso de ileostomía en estas pacientes reduce el riesgo de sepsis recurrente, reintervenciones posteriores, así como una menor mortalidad (194). No obstante, si el paciente se encuentra hemodinámicamente estable y el defecto de sutura es pequeño, se podrá optar por hacer resección del segmento afectado y rehacer la anastomosis, aunque debe valorarse con mucha precaución esta indicación (195).

Por último, el uso de stents, de clips y de terapia de presión negativa representan una novedad en el manejo de la FA leve. Las dehiscencias pueden tratarse mediante la colocación de endoprótesis intestinales, a modo de puente en el defecto para contener la fuga y permitir la cicatrización con resultados prometedores y buena tolerancia por parte de los pacientes (196), aunque están contraindicados en anastomosis ultrabajas a menos

de 5 cm del margen anal. Respecto a la terapia de presión negativa, Weidenhagen et al. ha reportado el tratamiento con éxito de 29 pacientes mediante Endo-Sponge (197), aunque tienen el inconveniente de ser un proceso largo y que requiere del recambio reiterado de las esponjas, con la consiguiente incomodidad para el paciente. La tasa de éxito de estas técnicas en casos seleccionados es muy prometedora, aunque las series que arrojan estos resultados son de cohortes muy pequeñas, y hay que recordar que no están exentas de complicaciones, como la migración de la prótesis y aparición de incontinencia fecal temporal.

## 4. MARCADORES INFLAMATORIOS

La inflamación es la respuesta que genera el sistema inmune frente a un estímulo lesivo, tanto en procesos agudos (infecciones, traumatismos, isquemia) como en procesos crónicos (enfermedades inflamatorias, autoinmunes, neoplasias). Se trata de un proceso estrechamente relacionado con la reparación, útil para destruir, atenuar o mantener localizado al agente agresor, e iniciar una serie de acontecimientos que puedan determinar la reparación del tejido.

A nivel clínico, esta activación de la respuesta inflamatoria se caracteriza por enrojecimiento, edema, elevación de la temperatura y dolor fácilmente observables, debido a los cambios en la permeabilidad vascular y el reclutamiento de leucocitos.

A nivel tisular, la respuesta se inicia mediante la activación coordinada de las vías de señalización que regulan los niveles de factores mediadores de la inflamación, secretados tanto por los tejidos dañados como por las células inflamatorias reclutadas desde el torrente sanguíneo.

Aunque la respuesta inflamatoria puede variar según el insulto inicial que la provoque, generalmente tiene un mecanismo común en la mayoría de los casos que se resume en:

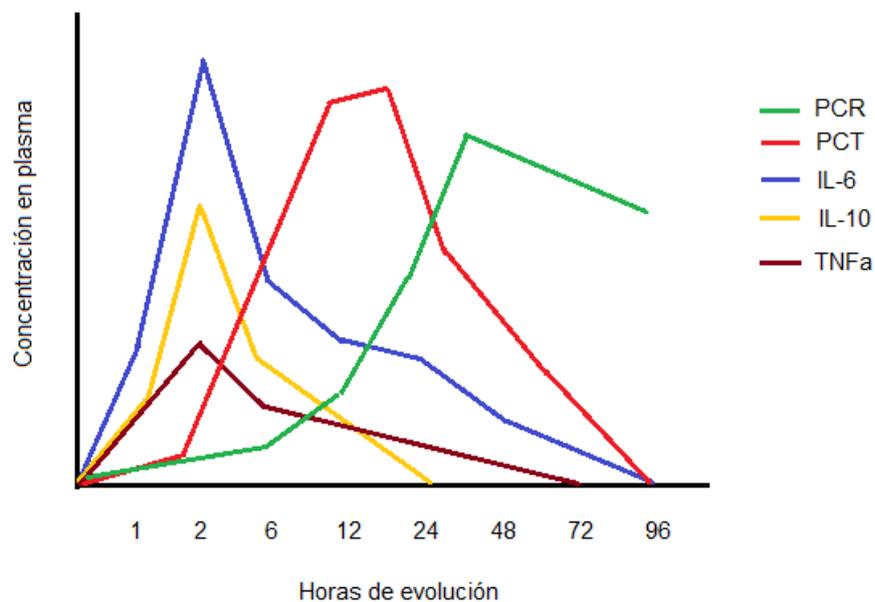
- 1) Reconocimiento del estímulo lesivo por parte de las células del tejido dañado.
- 2) Activación de la cascada inflamatoria.
- 3) Liberación de reactantes de fase aguda.
- 4) Reclutamiento de células inflamatorias.

Las citoquinas, polipéptidos liberados por monocitos, macrófagos y linfocitos que se encuentran activados por la agresión aguda, son las principales responsables de la activación de la cascada inflamatoria y de la producción de los reactantes de fase aguda. Los reactantes de fase aguda son aquellas proteínas cuya concentración aumenta o disminuye más de un 25% durante los estados inflamatorios.

La interleucina-6 es la principal inductora de la mayoría de reactantes, mientras que otras citoquinas, como la IL-1 beta, el tumor necrosis factor (TNF)-alfa, y el interferón gamma, influyen en menor grado (198). La interacción de citoquinas produce efectos aditivos, inhibitorios o sinérgicos, que pueden ser diferentes según el tipo de agresión que genere la inflamación.

La respuesta inicial de fase aguda se caracteriza por cambios en la biosíntesis de los hepatocitos, los cuales producen cantidades elevadas de proteínas que son liberadas al plasma, siendo conocidos como "reactantes positivos de fase aguda", entre los que se incluyen la proteína C reactiva, procalcitonina, fibrinógeno, alfa-1-antitripsina, haptoglobina, receptor antagonista IL-1, heptacidina y ferritina. Estas proteínas no son sintetizadas exclusivamente por el hígado, sino también por los monocitos, adipocitos, fibroblastos y células endoteliales, aunque en número considerablemente menor. A la par, la cascada de citoquinas inhibe la producción hepática de otro tipo de proteínas que se denominan "reactantes negativos de fase aguda", como son la albúmina, la transferrina y la transtirretina plasmáticas (198).

El nivel de respuesta puede variar entre los diferentes reactantes de fase aguda y los niveles plasmáticos de dichas proteínas se elevan en tiempos diferentes del proceso. En primer lugar, se elevan la interleucina-6 y la interleucina-10, así como el TNF-alfa con su acmé en la 2ª hora de inicio del estímulo. La procalcitonina tiene su pico de acción a las 12 horas con un descenso a partir de las 24 horas, mientras que la PCR inicia su ascenso de manera insidiosa hasta completar el acmé a las 48 horas para luego descender de manera paulatina (199).



*Ilustración 12. Evolución de los reactantes de fase aguda en sepsis. Imagen adaptada de Julián Jiménez et al. (199)*

Por otro lado, también disponemos de la velocidad de eritrosedimentación (VSG), que es un marcador indirecto de respuesta inflamatoria, puesto que no es una proteína en sí misma, sino que refleja la viscosidad del plasma, que se encuentra elevada en estos eventos, debido a los cambios en la concentración de la albúmina, la prealbúmina y el fibrinógeno.

Todas estas moléculas que hemos explicado pueden cumplir la función de biomarcador, que no es más que una molécula que se puede medir objetivamente y que es indicador de un proceso fisiológico o patológico. Se ha postulado en cirugía colorrectal que algunos biomarcadores nos pueden ayudar a disminuir el intervalo entre el inicio de la FA y el diagnóstico clínico de la misma y, por tanto, conseguir un diagnóstico precoz en una fase preclínica para mejorar los resultados.

Numerosos estudios han analizado la utilidad de la medición de los diferentes reactantes, especialmente la proteína C reactiva y la procalcitonina, así como los cambios metabólicos generados, para determinar el rango normal o patológico de sus desviaciones, y establecer con ellos escalas de gravedad o valoraciones pronósticas para diferentes patologías inflamatorias e infecciosas.

## 4.1 Proteína C reactiva

La proteína C reactiva (PCR) es el biomarcador más ampliamente estudiado en el ámbito de los eventos inflamatorios e infecciosos. Fue descrita por primera vez por William S. Tillett y Thomas Francis en 1930 (200).

Pertenece a la familia de las pentraxinas, es producida por los hepatocitos tras el estímulo inflamatorio regulado por la IL-6 y tiene funciones proinflamatorias múltiples. Se combina con polisacáridos bacterianos o fosfolípidos liberados del tejido dañado para convertirse en un activador del sistema del complemento, aumentando la adhesión celular, la inducción de monocitos o la regulación de la apoptosis a través de la vía clásica del complemento (201).

Esta proteína existe en, al menos, dos formas distintas, como PCR pentamérica nativa (pPCR) y como PCR monoméricas (mPCR). Los estudios parecen apuntar que la forma pPCR tiene propiedades proinflamatorias y antiinflamatorias según el contexto, mientras que la mPCR tiene mucha más importancia a nivel proinflamatorio sobre las células endoteliales, los leucocitos y las plaquetas.

La determinación de la PCR plasmática es una técnica económica y de fácil disponibilidad. Las pruebas cuantitativas requieren una pequeña cantidad de sangre y los resultados se expresan en miligramos/litro (mg/L) o miligramos/decilitro (mg/dL).

En personas sanas, los niveles de PCR en plasma se encuentran por debajo de 1 mg/dL. La secreción de PCR se inicia a las 6-8 horas tras la estimulación inflamatoria, con una vida media relativamente corta de 4-9 horas, que presenta un pico a las 48-72 horas y posteriormente vuelve paulatinamente a los niveles basales cuando el estímulo cesa (202).

Una determinación de PCR puede proporcionar información para el diagnóstico, tratamiento y monitorización de enfermedades infecciosas e inflamatorias. Por estos motivos, la PCR ha sido evaluada en múltiples campos, desde la predicción de la severidad de la pancreatitis aguda (203) hasta el riesgo cardiovascular (204).

#### 4.1.1 Uso de la PCR en cirugía colorrectal

Al ser la vida media de la PCR relativamente corta, en cirugía se ha propuesto como un buen marcador de complicaciones agudas tanto en cirugía abierta como en laparoscópica (205). El incremento de PCR durante el postoperatorio es más sensible y específica a la hora de diagnosticar complicaciones que la VSG, la leucocitosis, la temperatura corporal y la frecuencia cardíaca (206).

En el caso de una cirugía, el principal factor que se debe tener en cuenta es la propia inflamación generada por el traumatismo quirúrgico. Así, puede ser complicado diferenciar la simple elevación de la PCR postquirúrgica de la elevación en caso de una complicación de tipo infeccioso, especialmente en el periodo más precoz, que también es el más importante. Algunos estudios han intentado fijar niveles que puedan ser considerados normales durante el postoperatorio. Santonocito et al (207) describe que, en cirugía mayor sin complicaciones de tipo infeccioso, la PCR puede elevarse hasta 9.97 mg/dL en el 3º DPO y posteriormente caer hasta el 7º DPO a 4.92 mg/dL, aunque la mayoría de estos estudios generalmente mezclan diferentes tipos de intervenciones. Waterland et al (208) remarca que la cirugía abierta aumenta los niveles de PCR en mayor medida que el abordaje laparoscópico. Además, algunos factores externos, como el uso de corticoterapia o las estatinas, que reducen la respuesta inflamatoria sistémica, pueden reducir también los niveles de PCR.

En el marco concreto de la cirugía colorrectal, que es el ámbito quirúrgico donde se ha estudiado más ampliamente el uso de la PCR, por las implicaciones pronósticas que conlleva la FA, existen múltiples revisiones que intentan, no solo dilucidar su utilidad sino también establecer puntos de corte que sirvan como guía en el diagnóstico de la FA.

Su'a et al. (209) analiza 11 estudios sobre la detección de fuga anastomótica e identifican una amplia variabilidad en los puntos de corte, desde 9.4 a 19.0 mg/dL, medidos el mismo día del postoperatorio. Almeida et al. (210) evalúa diferentes tipos de resección colorrectal y establecen un punto de corte de 14.0 mg/L en el 3º día postoperatorio (DPO) como una asociación significativa con la presencia de una fuga intestinal. Lagoutte et al. (211) marca su punto de corte como 12.5 mg/dL en el 4º DPO, mientras que Granero-García et al. (212) reportan un corte de 13.5 mg/dL en el 5º DPO como el mejor predictor de fallo anastomótico. Más adelante, Muñoz et al. (213) evalúa este marcador en casos seleccionados de cirugía por cáncer colorrectal laparoscópica electiva en pacientes con protocolo ERAS, estableciendo un punto de corte en 16.3 mg/dL en 3º DPO con un alto valor predictivo negativo (VPN) y Messias et al. (214) publican el estudio que establece el

punto de corte más elevado, 18.0 mg/dL, muy probablemente debido a la inclusión de pacientes con cirugía colorrectal urgente, que es un criterio de exclusión en el resto de estudios citados.

En lo referente al mejor día para la determinación de la PCR, Singh et al. (215) llevan a cabo una revisión sistemática encontrando que, en términos de precisión, los niveles en los DPO 3, 4 y 5 son equiparables. En cambio, Warschkow et al. (216) publica un metaanálisis en que establecen que los niveles de PCR más adecuados eran en el 4º DPO con un punto de corte de 13.5 mg/dL.

Con todo lo expuesto hasta el momento, podemos comprender que es difícil establecer una comparación entre estudios debido a la falta de estandarización en cuanto a la definición de la dehiscencia de sutura intestinal, el momento del día en que se realizan las PCR, la selección distinta de los pacientes en cada estudio y el abordaje quirúrgico. También es importante recordar que no es posible establecer un punto de corte estandarizado y universal, puesto que la determinación de la PCR es variable en función de la máquina con la que se realice la medición. Aun así, todos los estudios concuerdan en que la PCR se eleva de manera marcada y sostenida, a diferencia de los casos sin dehiscencia, y que esta elevación precede al diagnóstico clínico y radiológico de la complicación.

No obstante, teniendo en cuenta que, debido a la aplicación de los protocolos ERAS, actualmente muchas pacientes reciben el alta a domicilio entre el 4º y 6º DPO, de una manera cada vez más precoz y que este tipo de complicaciones podrían aparecer posteriormente al alta de las pacientes, la determinación de la PCR, con un alto VPN entre los DPO 3 y 4, podría ser una medida de seguridad recomendable previa al alta.

## 4.2 Procalcitonina

Como hemos visto, la mayoría de los reactantes de fase aguda, como la PCR y el recuento de leucocitos, pueden identificar a pacientes con complicaciones postquirúrgicas, pero no discriminan los estados inflamatorios de los procesos infecciosos, ya que la especificidad es muy baja. La medición de otros marcadores bioquímicos más sofisticados, como son las mediciones de factor de necrosis tumoral (TNF) o las interleucinas IL-1, IL-6 y IL-8, tampoco son muy específicas y resultan bastante más costosas.

La procalcitonina (PCT) corresponde a un grupo de proteínas que se codifican en el gen de la calcitonina I y II. Después de la transcripción del gen CALC-1, se genera una proteína llamada preprocalcitonina que, al ser separada, da origen a la PCT. La PCT, a su vez, es precursor de tres moléculas distintas: calcitonina, katacalcina y aminoprocalcitonina. Estas proteínas son el resultado de un proceso proteolítico llevado a cabo por la enzima prohormona convertasa en las células C de la tiroides principalmente, aunque también se encuentran en las células neuroendocrinas de pulmón y páncreas, así como en el tejido hepático (217).

El principal estímulo para la liberación de PCT en procesos infecciosos es su inducción por lipopolisacáridos u otros metabolitos tóxicos producidos de las bacterias y, secundariamente, otros mediadores como IL-6 o TNF-alfa. A diferencia de otros fenómenos de inflamación, la presencia de endotoxinas bacterianas inhibe la proteólisis de la procalcitonina por parte de la prohormona convertasa (217). Por este motivo, la presencia de la molécula íntegra en la sangre en casos de infección aumenta, mientras que en otros procesos inflamatorios la presencia de la PCT es mínima.

No se conocen con claridad los efectos sistémicos de la procalcitonina, pero se reconoce como parte de la respuesta inflamatoria sistémica por sus interacciones con las citoquinas o su aumento como respuesta a endotoxinas (218). En caso de infección, macrófagos y células monocíticas de varios órganos, como el hígado, son consideradas las responsables de la síntesis y liberación de la PCT, mientras que, en esta situación, las células tiroideas no tienen un papel destacado, ya que la proteólisis no se produce durante este evento.

En individuos sanos los niveles de procalcitonina son generalmente indetectables (<0,5 ng/mL). Los niveles de PCT se incrementan a las 4-6 horas, alcanzan un pico cerca de las 12 horas y una meseta después de 24 horas. La PCT se degrada por proteasas específicas y tiene una vida media de 20 a 36 horas (199). Aunque no se conoce a ciencia cierta si se

elimina por excreción renal, se sabe que su concentración se encuentra alterada en pacientes con insuficiencia renal (219).

Los niveles de PCT se incrementan ligeramente en respuesta a infecciones virales, infección bacteriana localizada, neoplasias y enfermedades autoinmunes. También se han reportado incrementos ligeros en pacientes críticos o postquirúrgicos sin evidencia de infección. Niveles muy elevados de PCT indican infecciones bacterianas o fúngicas sistémicas (220). A esto se le añade la ventaja, de que, si el paciente responde adecuadamente al tratamiento antibiótico, los niveles de PCT vuelven a la normalidad más rápidamente que el resto de los biomarcadores.

Estos motivos hacen de la PCT un potencial marcador temprano de sepsis, ya que sus niveles se correlacionan adecuadamente según la gravedad de la infección. Su elevación es muy leve en caso de infecciones virales y bacterianas localizadas (0.5-2 ng/mL), se eleva en forma moderada en respuesta inflamatoria sistémica no infecciosa (5-20 ng/mL), y presenta un llamativo incremento en infecciones bacterianas sistémicas, con niveles entre 10 y 1000 ng/mL (221). En sentido contrario, una determinación inferior a 0.1 ng/mL tiene un VPN del 96.3% para descartar la presencia de infecciones bacterianas (222).

La importancia de este marcador en la determinación de procesos infecciosos de forma temprana radica en la disminución del uso de antibióticos en forma indiscriminada en casos donde todavía no son requeridos, y sobre todo en aquellos que sí lo requieren al inicio del tratamiento, principalmente en procesos infecciosos severos.

De todas maneras, y a pesar de los resultados prometedores de la PCT, algunas características del paciente pueden alterar la medición, siendo la insuficiencia renal una de las condiciones que puede falsear positivamente estos resultados, así como condiciones severas como grandes quemados, politraumatismos, carcinomas medulares de tiroides y de otras células neuroendocrinas, cirrosis hepática, así como el uso de inmunomoduladores.

También conviene considerar el coste-efectividad de la medición. La determinación de PCT tiene un coste mayor que la PCR o el recuento de leucocitos, y aunque el impacto en el diagnóstico precoz de una infección grave es importante, algunos estudios apuntan que el coste por paciente es unos 2700 dólares superior a aquellos pacientes que no reciben determinaciones con PCT (223), por lo que, aun siendo un biomarcador útil, debemos utilizarlo con sensatez y en su justa medida.

#### 4.2.1 Uso de PCT en cirugía colorrectal

En la última década, han aparecido numerosos ensayos de cirugía colorrectal donde empieza a despuntar la PCT como un marcador prometedor y a surgir comparaciones con respecto a la PCR. Los primeros trabajos en cirugía abdominal sobre este tema no hablaban directamente sobre fallo de sutura, sino sobre sepsis.

Takakura et al (224) comparan la PCR, PCT y recuento leucocitario como predictores de infección postquirúrgica tras una cirugía colorrectal, concluyendo que la PCT es el marcador más eficiente. En el artículo de Reith et al (225), en el primer día de postoperatorio la concentración media de PCT fue de 1,2 ng/ml en los casos no complicados, y de 6,9 ng/ml en los complicados, grupo en el cual los niveles medios de PCT se mantenían por encima de 1 ng/ml en los primeros diez días de postoperatorio, mientras que Chromik et al (226) refieren que una PCT >1.5 ng/ml en el 3º DPO es un indicador precoz de eventuales complicaciones infecciosas en cirugía colorrectal, con un muy alto VPN.

Posteriormente, otros grupos han desarrollado estudios donde específicamente se revisa la vinculación de la PCT con la detección precoz de fallo de sutura en cirugía de cáncer colorrectal, así como su comparativa directa con la PCR.

El primer estudio al respecto que compara ambos marcadores con este fin pertenece a Lagoutte et al (211) y concluye que la mayor precisión se obtiene con una medición de PCR en el 4º DPO (AUC 0,869 vs 0,750 para PCT). Granero et al. (212) también se intentan determinar el papel de ambos marcadores con una serie prospectiva de 205 pacientes. El análisis estadístico concluye que la PCR y la PCT son predictores fiables, de modo que la elevación de cualquiera de las dos determinaciones entre el 3º-5º DPO nos obliga a realizar pruebas de imagen complementarias para descartar FA. Mientras que la normalidad de estas nos permitiría un alta hospitalaria precoz. No obstante, también remarcan que, en comparación entre ambas, PCT es algo más sensible y específica que la PCR, fijando que unos niveles de PCT inferiores a 0,31 ng/ml en el 5º DPO descartan la FA mayor con una sensibilidad y un valor predictivo negativo cercano al 100%, así como una especificidad del 72%. De manera muy similar, Oberhofer et al (227) presentan un estudio con 79 pacientes con resultados predictivos muy similares para la PCR en 3º DPO con un punto de corte de 9,9 mg/dL y en PCT en 2º DPO con un punto de 1.34 ng/mL, con AUC de 0.746 y 0.750, respectivamente.

Por último y de manera destacada, el estudio PREDICS de Giaccaglia et al (228) fija sus puntos de corte en 2.7 ng/ml y 16.9 mg/dL para PCT y PCT respectivamente, con un AUC muy similar, salvo en el 5º DPO (0.862 vs 0.806), donde se ve superioridad de la PCT, alcanzando un AUC de 0.901 cuando se realizan ambos marcadores en conjunto. Además, aseveran que no se registran diferencias significativas entre los valores en aquellos pacientes con laparotomía y los que se realiza laparoscopia, si bien este no es un objetivo del estudio como tal y la amplia mayoría de pacientes se intervinieron mediante laparoscopia.

Por contra, Silvestre et al (229) presentan el único estudio, aunque se trata de un piloto, donde refieren que la PCR sí es útil, especialmente el 6º DPO, mientras que no encuentran valores significativos en la PCT.

## 5. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La fuga anastomótica es una complicación poco frecuente pero potencialmente fatal en la cirugía citorreductora del cáncer de ovario avanzado. A pesar de que existen factores de riesgo relacionados con dicha complicación que pueden orientar a la realización de un seguimiento más exhaustivo en determinadas pacientes, los datos disponibles muestran que la aparición de signos clínicos de sospecha es tardía, por lo que el diagnóstico suele demorarse en el tiempo con el consiguiente aumento de morbimortalidad y estancia hospitalaria.

La evaluación postoperatoria de algunos marcadores biológicos se presenta como una herramienta potencialmente útil para la detección precoz de la FA en estas pacientes.

Hasta el momento existe evidencia sobre la elevación persistente de la PCR y la PCT en pacientes con FA tras cirugía por cáncer colorrectal, pero su validación específica en cáncer de ovario avanzado no ha sido evaluada.

### 5.1 Hipótesis

La determinación de PCR y PCT en el seguimiento postquirúrgico puede servir como marcador precoz de FA en las pacientes sometidas a citorreducción por cáncer de ovario avanzado.

### 5.2 Objetivos

#### Objetivo primario

- Definir la utilidad de la determinación de Proteína C reactiva (PCR) y de la Procalcitonina (PCT) plasmática en el diagnóstico precoz del fallo de sutura colorrectal en pacientes sometidas a cirugía citorreductora por cáncer de ovario avanzado.

### **Objetivos secundarios**

- Definir valores postquirúrgicos de referencia óptimos para PCR y PCT para el diagnóstico precoz de fallo de sutura anastomótica en la población de pacientes con cáncer de ovario avanzado.
- Establecer el mejor día postoperatorio de medida de los valores de PCT y PCR para detectar precozmente el fallo de sutura anastomótica.
- Correlación de niveles de PCR y PCT postquirúrgicas respecto a variables demográficas de interés (Edad, IMC, tabaquismo), así como respecto a variables quirúrgicas relevantes (tipo de citorreducción, complejidad quirúrgica, PCI, uso de drenajes).
- Comparativa del valor de PCR y PCT frente a otros parámetros clásicos de infección (leucocitos, plaquetas, frecuencia cardiaca, temperatura, saturación de oxígeno).

## 6. MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio prospectivo, observacional y multicéntrico a nivel nacional llevado a cabo con el fin de analizar las curvas de Proteína C reactiva y Procalcitonina preoperatorias y postoperatorias en cirugía de cáncer de ovario avanzado con resección colorrectal para el diagnóstico precoz de FA.

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité Ético de los diez hospitales participantes y presentado a través de la Red de Investigación de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia y en el Congreso Nacional de la sección de Ginecología Oncológica en 2018. La inclusión de los distintos hospitales participantes fue con carácter voluntario y no hubo compensación económica personal ni institucional a los participantes en el estudio.

Las unidades de Ginecología Oncológica de todos los hospitales participantes cumplieron los siguientes requisitos:

- Mínimo Número de Cirugía de Ovario (> 50 casos al año).
- Aceptación por parte del Comité Ético de cada hospital.

Cada uno de los centros participantes designaba un investigador principal y aceptaba el compromiso de incluir todos los casos que cumplían los criterios de inclusión de forma consecutiva, todo ello con el visto bueno de los jefes de Servicio y los Comité Éticos correspondientes.

El estudio incluye pacientes con cáncer de ovario avanzado tratadas quirúrgicamente de forma programada mediante citorreducción primaria, de intervalo o secundaria con anastomosis colorrectal. Las pacientes fueron incluidas de manera consecutiva hasta alcanzar la muestra calculada por el Departamento de Estadística de nuestro servicio. El periodo de reclutamiento para completar la muestra indicada ha sido comprendido entre junio de 2017 y diciembre de 2020.

Los datos fueron introducidos de manera prospectiva por los distintos investigadores a través de una base de datos Excel construida para tal propósito y un registro online con acceso personalizado para cada investigador disponible en la página Red de Investigación de la SEGO.

Las variables analizadas fueron las siguientes:

1) Variables demográficas y antecedentes personales: Edad, tabaquismo, IMC, ECOG, Charlson.

2) Variables preoperatorias: Hemoglobina, albuminemia. PCR y PCT basales.

3) Variables quirúrgicas:

- Tipo de citorreducción (primaria, de intervalo, secundaria)
- PCI laparoscópico
- Tipo de resección intestinal
- Tipo de anastomosis
- Preparación intestinal
- Necesidad de transfusión perioperatorias
- Ileostomías (virtuales y funcionales)
- Estancia hospitalaria mediana
- Complicaciones postoperatorias
- Reingreso
- Mortalidad a 30 días

La indicación de ileostomía no ha sido considerada como un criterio de exclusión en sí mismo. Aunque, como presentamos en el apartado sobre resección intestinal, las ileostomías no reducen el riesgo de desarrollar una FA, pero sí pueden atenuar la sintomatología del evento. Por este motivo, decidimos ajustar el número de pacientes portadoras de ileostomía funcionante a una cifra no superior al 10% de la muestra obtenida. Este apunte no afecta a las pacientes portadoras de ileostomía fantasma, al no ser funcionante.

Este estudio se ha registrado en ClinicalTrials.gov bajo el número de referencia NCT03131492.

## **Descripción del estudio**

### **Preoperatorio**

Las pacientes fueron valoradas para la inclusión en el estudio en la visita de programación quirúrgica. En dicho momento se entregó la hoja de información al paciente y se realizó la firma de consentimiento informado.

A aquellas pacientes tributarias a participar en el estudio se les solicitó dentro de la valoración preoperatoria la determinación de PCR y PCT, así como marcadores de estado nutricional basal (albúmina) y marcadores tumorales (Ca 125, Ca 19.9, CEA y HE4; AFP y BHCG en menores de 35 años).

En aquellos centros en los que se disponía de una estructura asistencial adecuada para la aplicación de un programa de recuperación intensificada (ERAS/Fast Track) el manejo pre, intra y postoperatorio se realizó de acuerdo con las guías y protocolos acreditados y definidos por el grupo GERM (<http://www.grupogerm.es/protocolos-zaragoza-2016/>) / Hospital Vall d'Hebron.

### **Intraoperatorio y postoperatorio inmediato**

Las pacientes se sometieron a la cirugía preceptiva según el estado de su enfermedad y protocolo del centro.

Las pacientes recibieron los cuidados postoperatorios habituales, con opción de inclusión de protocolo de Rehabilitación Multimodal según lo establecido por las diferentes Unidades participantes. Se recogió registro diario de datos clínicos y complicaciones desde el primer día postoperatorio hasta el alta.

Se realizó determinación analítica postoperatoria los días 1 a 6 de PCR y PCT, junto con controles que incluyen hemograma, bioquímica (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, glucosa, urea y creatinina) y coagulación en los días 1, 3 y 5.

### **Criterios de inclusión**

- a. Pacientes con edad superior o igual a los 18 años.
- b. Pacientes que vayan a ser sometidas a cirugía de cáncer de ovario avanzado de forma electiva, ya sea cirugía primaria, de intervalo o secundaria, que requieran resección colorrectal.
- c. Pacientes con ECOG menor o igual a 2.
- c. Pacientes que autoricen el registro de la información de su procedimiento quirúrgico al que han sido sometidas mediante la firma del consentimiento informado por escrito.

### **Criterios de exclusión**

Las pacientes que presentaron alguno de los siguientes criterios fueron excluidas del estudio:

- No realización de resección intestinal.
- Signos de peritonitis o infección activa en el momento de la cirugía.
- Cirugía de emergencia.
- Pacientes con trastornos cognitivos que no permitieran la comprensión de la información para entrar en el estudio.

### **Determinación de PCT y PCR**

Las determinaciones de PCT plasmática se realizaron mediante inmunoensayo (reactivo PCT BRAHMS®) con el Sistema de Inmunoensayo ADVIA Centaur CP (Siemens, Alemania). Aunque las muestras de PCT fueron analizadas por los laboratorios de cada centro participante, todas las máquinas están calibradas con el estándar de BRAHMS®, permitiendo un análisis conjunto de los datos.

Las determinaciones de PCR plasmática se realizaron mediante inmunoturbidimetría (equipo Olympus AU5400, Beckman Coulter, US). Debido a que las mediciones de PCR no se encuentran estandarizadas en las diferentes máquinas utilizadas por cada laboratorio y la imposibilidad de centralizar el análisis de las muestras diarias en un único laboratorio

central, solo se han utilizado los datos de PCR del Hospital Vall d'Hebron y del Instituto Oncológico Valenciano, que utilizan los mismos equipos.

### **Criterios de sepsis**

Evaluación en el paciente operado de la presencia de uno o más criterios de sepsis:

- Fiebre (mayor de 38°C) o hipotermia (< 36°C)
- Frecuencia cardíaca > 100 pulsaciones / min.
- Taquipnea > 20 respiraciones / min.
- Alteración estado mental
- Edema significativo (balance hídrico positivo)
- Leucocitosis (> 12.000  $\mu\text{L}^{-1}$ ) o leucopenia (< 4.000  $\mu\text{L}^{-1}$ )
- Recuento leucocitario normal con más de un 10% de formas inmaduras.

En caso de cumplir criterios de sepsis se procederá a la investigación del posible foco séptico:

- Infección de herida (exploración y muestra para microbiología)
- Infección pulmonar (radiografía/TC)
- Infección urinaria (sedimento/cultivo)
- Infección abdominal o pélvica. Descartar fallo de sutura.

El diagnóstico de FA se realizó:

- Radiológicamente: mediante Tomografía Computerizada (TC) con enema de contraste hidrosoluble que sugiera la presencia de colección intrabdominal adyacente a la anastomosis.
- Clínicamente: con evidencia de extravasación de contenido luminal o gas a través de la herida o del drenaje.

## **Registro de complicaciones postquirúrgicas:**

Todas las complicaciones intraoperatorias y postoperatorias precoces (< 30 días) se informaron utilizando la clasificación Clavien-Dindo (Ver Anexo), para homogeneizar datos y facilitar el análisis posterior.

No obstante, la clasificación de Clavien-Dindo no permite distinguir las complicaciones infecciosas, que en nuestro estudio tienen un interés especial, con respecto a otras complicaciones, por lo que también se recogió el tipo de complicación concreta.

Definición de complicaciones infecciosas:

a) Infección de sitio quirúrgico (ISQ): Presencia de claros signos inflamatorios en el margen de la herida o drenaje purulento a través de esta. Se pueden clasificar en función de la profundidad de la afectación:

- Infección superficial: Afecta a piel y tejido celular subcutáneo
- Infección profunda: Afecta a piel, tejido subcutáneo y fascia muscular.
- Infecciones de órgano o espacio: La infección se produce dentro de la cavidad abdominal o vísceras y peritonitis (estas últimas por ser el tema de nuestro estudio se clasificarán aparte).

b) Infección pulmonar: Diagnosticada por infiltración pulmonar en la radiología convencional o TC torácico, acompañado de síntomas clínicos, signos físicos o de laboratorio.

c) Infección urinaria: Resultado positivo en el sedimento urinario acompañado de síntomas o signos clínicos o de laboratorio.

d) Infección abdominopélvica:

En este punto, conviene remarcar las diferencias conceptuales de las complicaciones infecciosas abdominales: el absceso intraabdominal y la FA. El absceso intraabdominal como la presencia de una colección purulenta, identificada con pruebas de imagen, alejada de la zona de la anastomosis. La FA como la extravasación de contenido intestinal debida a la discontinuidad en la sutura a este nivel, que puede ser diagnosticada mediante pruebas de imagen o en una reintervención.

Respecto a la FA, recordemos que, a su vez, se puede diferenciar entre:

- Fuga clínica “menor”: las detectadas radiológicamente, que no condicionan la necesidad de gestos agresivos (reintervención y/o drenaje percutáneo), aunque prolonguen la estancia. (Grados I-II de la clasificación de Clavien-Dindo).
- Fuga clínica “mayor” cuando precisan reintervención o drenaje percutáneo. (Grados III-IV-V de la clasificación de Clavien-Dindo).

En caso de registrar un diagnóstico de FA, se recogió el tratamiento requerido para su resolución, ya sea reintervención, drenaje percutáneo o uso de terapia de presión negativa.

#### **Criterios para alta hospitalaria:**

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

#### **Seguimiento en postoperatorio tardío**

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

#### **Retirada del proyecto de investigación**

Todas las pacientes fueron informadas de que podían optar voluntariamente por retirarse del estudio en cualquier momento, por cualquier razón y que esta decisión no afectaría a su atención médica recibida. Sin embargo, en estos casos, el investigador haría el esfuerzo apropiado para determinar el motivo de retirada voluntaria del estudio y para documentar la razón de la baja en la historia clínica.

El último estado de la enfermedad conocido de estas pacientes se analizó con los datos obtenidos de la visita postoperatoria en consultas externas y todos los intentos para localizar a las pacientes perdidas durante el seguimiento también fueron documentados.

Las pacientes fueron informadas que, aun si se retiraban del estudio, debían permanecer bajo el cuidado de un médico con experiencia adecuada hasta que su médico tratante considerara necesario.

Entre las causas de discontinuación de la participación de una paciente en el estudio se encuentran:

- Finalización del estudio
- Retirada voluntaria
- Desplazamiento de la paciente a otra área geográfica
- Pérdida de seguimiento

### **Análisis estadístico**

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

Las pacientes fueron clasificadas en 3 grupos según si cursaban con postoperatorio sin complicaciones, postoperatorio con complicaciones que no fueran FA y con diagnóstico de FA. La distribución de PCR y PCT en los diferentes subgrupos se ha analizado mediante test de Kruskal-Wallis y Box plots, ya que, al ser el grupo de FA menor a 10 sujetos, este no sigue una distribución normal.

En el análisis univariante, las diferencias entre variables cualitativas se analizaron test de análisis no paramétricos mediante test de Kruskal-Wallis, mientras que las diferencias entre variables cuantitativas se valoraron mediante pruebas de regresión lineal.

La determinación de la utilidad de los biomarcadores PCT y PCR como posibles pruebas diagnósticas para la detección precoz del evento, se analizaron las curvas ROC (receiver operating characteristic curve) y se calculó el área bajo la curva (AUC) para cada una de las variables. Posteriormente, se realizó una comparativa con otros parámetros utilizados clásicamente en el diagnóstico de la FA (leucocitos, plaquetas, temperatura, frecuencia

cardiaca y saturación de oxígeno) mediante el cálculo de las curvas ROC de estos últimos parámetros.

Los datos fueron analizados utilizando el programa Stata (Versión 16, Texas, StataCorp LLC).

## 7. RESULTADOS

### Características de la población estudiada

Un total de 145 pacientes potencialmente elegibles para entrar en el estudio aceptaron participar durante la consulta prequirúrgica. De estas, 33 fueron excluidas por no precisar resección intestinal durante la cirugía, 3 no presentaron neoplasias de ovario en la anatomía patológica definitiva, 3 fueron intervenidas de urgencias y/o con signos de infección activa y en 2 casos no se obtuvieron todos los datos necesarios para incluirlas en los análisis. Así mismo, para controlar el número de ileostomías se excluyeron a 12 pacientes que sí cumplían el resto de los requisitos. Ninguna paciente solicitó retirarse del estudio ni hubo pérdidas de seguimiento durante el mismo.

Finalmente, fueron incluidas un total de 92 pacientes entre junio de 2017 y diciembre de 2020 en las consultas externas de las unidades de Ginecología Oncológica de 10 hospitales estatales.

Los hospitales participantes son los siguientes por número de pacientes incluidas:

Hospital Universitari Vall d'Hebron, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Instituto Valenciano de Oncología, Hospital Universitario La Paz, Hospital General Universitario de Castellón, Hospital del Mar, Hospital Universitario Central de Asturias, Hospital Universitario de Donostia, Hospital QuironSalud Barcelona.

Esta descripción queda reflejada en la Figura 13, donde al final de la misma se presenta el número de pacientes cuyas determinaciones fueron utilizadas en el análisis estadístico para elaborar los resultados en el caso de PCR y PCT, separadas según la presencia de FA o su ausencia. Como se puede observar, debido a la heterogeneidad en las mediciones de PCR, la muestra de pacientes obtenida para PCR se ve sensiblemente reducida.

Las características demográficas y quirúrgicas de la muestra completa se exponen resumidas en la Tabla 3.

La media de edad de las pacientes fue de 59.9 años, que refleja la edad más corriente en la neoplasia serosa de ovario, que constituye el 83.7% de la población incluida. El IMC de la población fue 25.3 kg/m<sup>2</sup>, reflejando una cierta tendencia al sobrepeso, mientras que el tabaquismo, factor de riesgo para presentar FA, solo se observó en el 7% de las pacientes, cifra menor al tabaquismo presente en la población femenina española actual.

El 59.8% de las pacientes fueron sometidas a una cirugía citorreductora primaria, mientras que las cirugías de intervalo representan el 20.7% y las citorreducciones secundarias, el 19.6%. Se consiguió una citorreducción completa en el 92,4% de las cirugías y una óptima en el 6.5%, solo el 1.1% presentó una citorreducción subóptima. Estas cifras sugieren un excelente manejo pre e intraoperatorio por parte de los equipos tratantes. La complejidad quirúrgica de las pacientes ha sido categorizada según la Clasificación de Aletti (Figura 14) y presenta un score medio de 9, siendo este indicador de una alta complejidad quirúrgica.

El tipo de resección intestinal más común fue la de rectosigma (88% de los casos) y en un 7.6% de los casos las pacientes llevaron ileostomía funcionante. Un 5.43% de las pacientes recibió una resección múltiple, siendo lo más frecuente la resección de rectosigma e ileocólica conjunta.

Se detectaron un total de 6 fugas anastomóticas (6.5% de los casos). 5 de las fugas sucedieron en resecciones múltiples, todas ellas en la combinación de resección. Se aplicaron protocolos de Recuperación Intensificada en Cirugía (RIC) solamente en el 48.9% de las cirugías. Esto es debido a que en el momento en el que inició el estudio muchos hospitales se encontraban en fases pendientes de incorporación de dichos protocolos y la mediana de la estancia hospitalaria fue de 8 días (con un rango entre los 4-57 días). Un total de 41 pacientes (48,5%) requirieron ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), si bien hay que valorar esta cifra con cierta reserva, ya que algunos hospitales no disponen de Unidades de Reanimación y las cirugías complejas, como lo es la cirugía de neoplasia de ovario avanzado, son admitidas en la UCI de manera protocolaria.

Los detalles de las complicaciones postoperatorias se muestran en la Tabla 4. Las complicaciones fueron definidas como cualquier desviación de un postoperatorio normal que implicara actuaciones adicionales. Las complicaciones menores (Clavien-Dindo I-II) incluyen eventos menores, como infecciones de herida quirúrgica, infecciones urinarias o íleo paralítico. Las complicaciones mayores (Clavien-Dindo III-IV) son aquellas que pueden amenazar potencialmente la vida de los pacientes y requieren actuaciones más complejas.

Se registraron complicaciones en 35 de las pacientes intervenidas (38.0%). Un 8.7% de las pacientes experimentó complicaciones de grado III (siendo estas hemorragias principalmente). En particular se detectó una FA en 6 pacientes (6.5 %), todas ellas clasificadas como FA mayor con necesidad de reintervención quirúrgica, por lo que aparecen recogidas como score IV de Clavien-Dindo, salvo 1 caso que la paciente falleció y fue clasificada con el score V, siendo esta la única defunción a 30 días registrada en toda

la muestra, con una mortalidad global así del 1.1%. La Tabla 5 detalla la frecuencia de las complicaciones postoperatorias diagnosticadas diferentes a la FA.

Con respecto a la estancia hospitalaria mediana, esta fue en global de 8.0 días. Si separamos a las pacientes según los subgrupos de las complicaciones (Figura 15), veremos que en caso de pacientes sin complicaciones fue de 7.71 días, en pacientes con complicaciones distintas de la FA de 13.98 días y en pacientes con FA de 28.0 días, siendo diferencias significativas en todos los grupos.

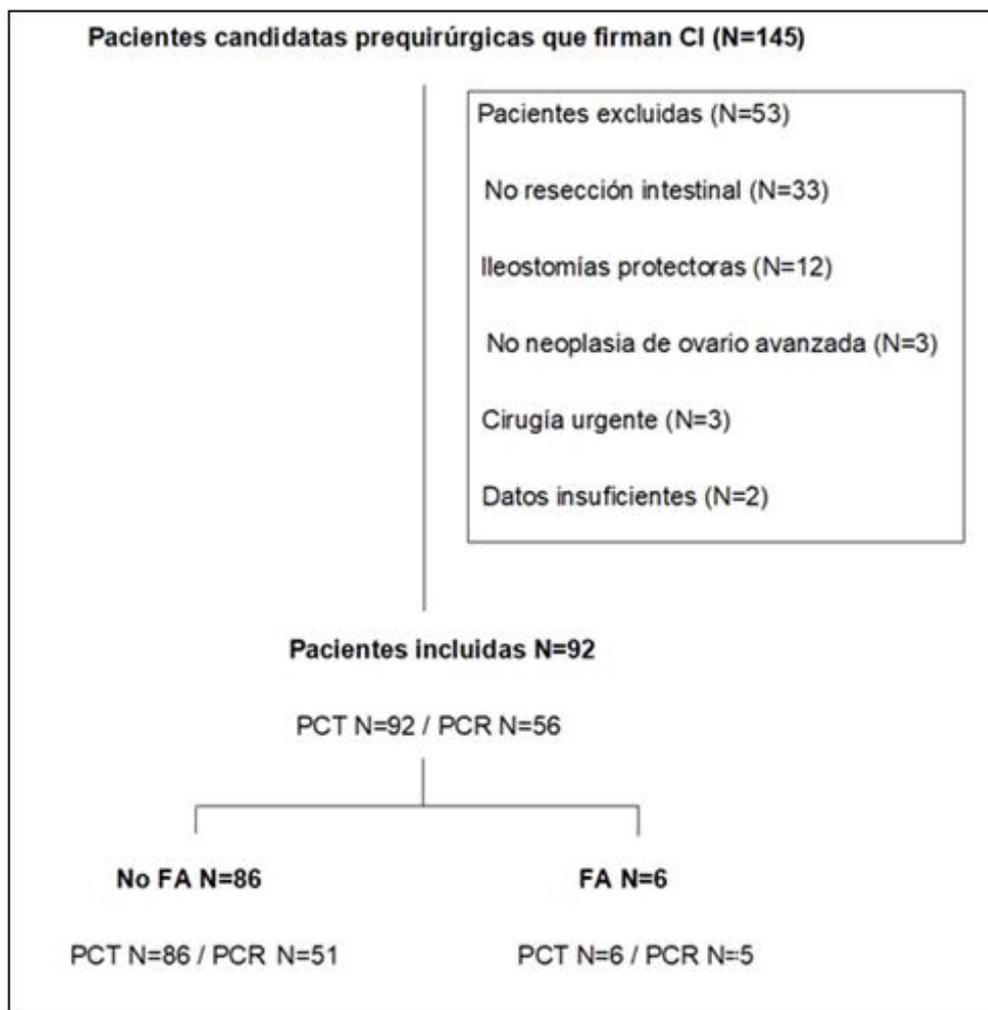


Ilustración 13. Diagrama de flujo de inclusión y exclusión de pacientes.

	Puntos
Procedimiento	
Histerectomía y doble anexectomía	1
Omentectomía	1
Linfadenectomía pélvica	1
Linfadenectomía paraaórtica	1
Stripping peritoneo pélvico	1
Stripping peritoneo abdominal	1
Rectosigmoidectomía	3
Resección de intestino grueso	2
Stripping diafragmático	2
Esplenectomía	2
Resección hepática	2
Resección de intestino delgado	1
Grupos de complejidad según score	
1 (Bajo)	$\leq 3$
2 (Intermedio)	4–7
3 (Alto)	$\geq 8$

*Ilustración 14. Aletti Score de complejidad quirúrgica (Adaptado de Aletti et al (108)).*

<b>Variables</b>	<b>N=92</b>
Edad (años), media (DE)	59.9 (11.7)
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), media (DE)	25.3 (4.21)
Tabaquismo, N (%)	7 (7.6)
Tipo de citorreducción, N (%)	
Citorreducción primaria	55 (59.8)
Citorreducción de intervalo	19 (20.6)
Citorreducción secundaria	18 (19.6)
Histología, N (%)	
Serosos alto grado	73 (79,3)
Serosos bajo grado	4 (4.3)
Endometrioides	8 (8.7)
Células claras	4 (4.3)
Otros	3 (3.3)
CA-125 (U/mL) media (DE)	463.8 (698.0)
Resección intestinal, N (%)	
Rectosigma	81 (88.0)
Ileocólica	12 (13.0)
Hemicolectomía derecha	1 (1.1)
Hemicolectomía izquierda	2 (2.2)
Transversectomía	1 (1.1)
Resección de intestino delgado	4 (4.3)
Apendectomía	19 (20.7)
Citorreducción, N (%)	
Completa	85 (92.4)
Óptima	6 (6.5)
Subóptima	1 (1.1)
Ileostomía, N (%)	7 (7.6)
Protocolo ERAS, N (%)	45 (48.9)
Fuga Anastomótica, N (%)	6 (6.5)
Transfusión hemáticas, media (DE)	2 (1.6)
Admisión en UCI, N (%)	41 (44.6)
Estancia hospitalaria (días), mediana (rango)	8 (5–57)
Readmisión en 30 días	7 (7.6)
Mortalidad a 30 días	1 (1.1)
Aletti score, media (rango)	9 (6–14)

*Tabla 3. Características demográficas preoperatorias y quirúrgicas de los pacientes. Datos expresados como medias, desviación estándar, número de pacientes y porcentaje (%).*

<b>Escala Clavien-Dindo</b>	<b>Número pacientes (%)</b>
0	57 (61.2%)
I	9 (9.78%)
II	12 (13.0%)
III	8 (8.7%)
IV	5 (5.43%)
V	1 (1.1%)
<b>Total complicaciones</b>	<b>35 (38.0%)</b>

*Tabla 4. Morbilidad y mortalidad en los 30 días postoperatorios según la escala Dindo-Clavien. Los datos son expresados como número de pacientes (%).*

<b>Complicaciones postoperatorias</b>	<b>Número pacientes (%)</b>
Infección herida quirúrgica	8 (8.70%)
Íleo paralítico	6 (6.52%)
Infecciones intraabdominales (No FA)	3 (3.26%)
Hemorragia postoperatoria	2 (2.17%)
Lesión vías urinarias	2 (2.17%)
Fístula pancreática	3 (3.26%)
Infección urinaria	2 (2.17%)
Infección respiratoria	1 (1.1%)
Flebitis	1 (1.1%)
Neumotórax	1 (1.1%)
<b>Total</b>	<b>28 (30.43%)</b>

*Tabla 5. Complicaciones postoperatorias en el grupo sin FA. Los datos son expresados como número de pacientes (%).*

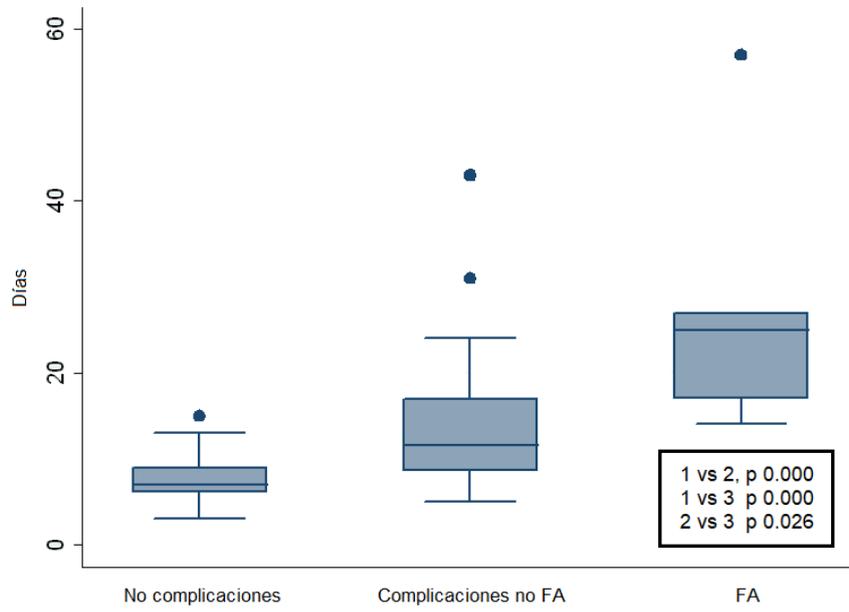


Ilustración 15. Distribución de días de estancia hospitalaria según tipo de complicación.

## **Estudio del comportamiento de PCT y PCR**

Los valores plasmáticos de PCT de las 92 pacientes fueron analizados, así como los valores plasmáticos de PCR de las pacientes correspondientes a los dos hospitales que utilizaban las mismas máquinas (N = 56).

En la Tabla 6 se puede observar un resumen de cada uno de los casos que presentaron FA, detallando sus valores individuales de PCT y PCR.

Dado que todas las FA se detectaron entre el 2º y 5º DPO, no se han incluido en el análisis los datos del 6º DPO al carecer estos de sentido, ya que una vez detectadas las FA no se han incluido las mediciones posteriores de las pacientes afectadas, puesto que, tras aplicar el tratamiento adecuado, tanto la PCR como la PCT iniciaron un descenso rápido.

La Tabla 7 muestra el análisis univariante de diferentes características demográficas (Edad, IMC, tabaquismo) y quirúrgicas (tipo de cirugía citorreductora, complejidad quirúrgica, uso de drenajes, PCI) para ambos marcadores en cada uno de los días del postoperatorio. Ninguna de las variables demográficas ni quirúrgicas analizadas parece alterar las mediciones de la PCR y la PCT en ninguno de los días del postoperatorio.

La Tabla 8 corresponde al comportamiento global de la PCT durante los primeros días del postoperatorio, separados en 3 grupos según ausencia de complicaciones, complicaciones distintas de la FA y diagnóstico de FA. Los valores de la PCT se incrementaron, respecto a las cifras basales preoperatorias, de una manera inmediata tras la cirugía en todos los grupos. El comportamiento de la PCT en el transcurso de un postoperatorio sin complicaciones nos muestra que el punto más elevado en las determinaciones se observa en el 1º DPO y que posteriormente desciende hasta quedar prácticamente normalizado en el 4º DPO, de un modo muy similar a lo que se observa en el grupo de complicaciones diferentes a la FA, tal y como se observa en la Figura 16, mientras que en el grupo de la FA los valores tienen una marcada tendencia más presentar cifras más elevadas.

La PCR, cuyos resultados se resumen en la Tabla 9 y la Figura 17, muestra un comportamiento algo más tardío, con la elevación máxima de los marcadores en el 2º DPO y un descenso más paulatino hasta la normalización en los 5º-6º DPO, aunque en muchas pacientes, incluso sin complicaciones, los niveles de PCR no alcanzan niveles considerados dentro del rango de la normalidad en el 6º DPO.

Para conocer si las diferencias descritas en los subgrupos comparados son significativas hemos recurrido a su análisis mediante test de Kruskal-Wallis.

La Figura 18 muestra la comparativa entre los valores de PCT en los 3 grupos para cada uno de los días estudiados. Cuando comparamos el conjunto de pacientes FA con los otros 2 grupos, podemos observar que la diferencia de los valores es estadísticamente significativa, tanto frente al grupo de pacientes sin complicaciones como frente al grupo con complicaciones distintas a la FA. Por otro lado, cuando comparamos el grupo de complicaciones distintas a la FA frente al grupo sin complicaciones no encontramos diferencias significativas.

Los valores de PCR (Figura 19) durante los primeros 5 días postoperatorios son algo menos uniformes. En el 1º DPO no hay diferencias significativas entre los tres grupos. Las diferencias se inician a partir del 2º DPO, siguiendo un patrón en el que vemos que una diferencia significativa del grupo sin complicaciones frente a los otros dos, mientras que las diferencias entre el grupo con FA y el grupo con otras complicaciones no alcanza la significación estadística.

Por otro lado, es interesante intentar establecer unos valores límite que nos permiten diferenciar qué pacientes tienen más probabilidad de presentar el evento que nos concierne, la FA, así como reconocer qué día del postoperatorio es más eficiente realizar esta medición.

A través de la aplicación de cálculos de la curva ROC y el cálculo del área bajo la curva (AUC), se ha realizado un análisis de la fiabilidad de ambos biomarcadores en cada uno de los 5º DPO. Las Tablas 10 y 11 recogen los datos de sensibilidad, especificidad, puntos de corte, VPP y VPN para PCT y PCR respectivamente en cada uno de los días del postoperatorio.

La máxima AUC para la PCT se observa en el 1º DPO (AUC = 0.823, 95% CI 0.594-1.000) con un punto de corte de 3.77 ng/mL para predecir la FA con una sensibilidad del 83.3%, una especificidad del 81.3%, un VPP del 25% y VPN del 98.5%. La Figura 20 muestra la curva ROC en el 1º DPO para PCT.

En el caso de la PCR, la máxima AUC se obtiene en el 3º DPO (AUC = 0.853, 95% CI 0.752-0,954) con un punto de corte de 30.43 mg/dL para predecir la FA con una sensibilidad del 99,0%, una especificidad del 82.35%, un VPP del 30.8% y VPN del 99.0%. La Figura 21 muestra la curva ROC en el 3º DPO para PCR.

Si bien, como se puede observar, el punto de corte en ambos casos para el 5º DPO tiene incluso mejores resultados en todos los parámetros, debemos tener en cuenta que en este día ya se habían diagnosticado prácticamente todas las FA menos dos, por lo que creemos que este resultado no es tan fiable.

Adicionalmente, hemos realizado una comparativa con otros parámetros analíticos y clínicos utilizados clásicamente para la detección de FA. Para el evento estudiado, ninguno de los otros factores analizados (leucocitos, plaquetas, temperatura, frecuencia cardiaca y saturación de oxígeno) durante los 3 primeros DPO demostraron ser variables fiables en la detección precoz de FA (área bajo de la curva ROC < 0.8 en la Tabla 12), si bien en el caso de la frecuencia cardiaca, estos valores se aproximan especialmente en el 3º DPO.

<b>Casos</b>		<b>1º D</b>	<b>2º D</b>	<b>3º D</b>	<b>4º D</b>	<b>5º D</b>	<b>DPO dx FA</b>
1	PCT (ng/ml)	3.77	2.45	21.58	46.7		4º DPO
	PCR (mg/dl)	19.98	35.43	30.64	23.7		
2	PCT (ng/ml)	8.92	7.81				2º DPO
	PCR (mg/dl)	15.44	43.87				
3	PCT (ng/ml)	8.20	4.50	2.21			3º DPO
	PCR (mg/dl)	22.10	37.30	31.90			
4	PCT (ng/ml)	31.53	14.17	9.10	3.89	2.06	5º DPO
	PCR (mg/dl)	10.38	21.61	30.45	27.71	18.01	
5	PCT (ng/ml)	0.64	0.38	0.33	0.20	11.09	5º DPO
	PCR (mg/dl)	27.99	34.53	35.24	23.79	31.48	
6	PCT (ng/ml)	5.23	4.54	3.63	2.03	6.31	5º DPO
	PCR (mg/dl)	NV					

*Tabla 6. Valores individuales de PCT y PCR para los casos con FA.*

	DPO	PCT (p)	PCR (p)
Edad	1	0.801	0.682
	2	0.556	0.285
	3	0.605	0.232
	4	0.988	0.205
	5	0.496	0.148
IMC	1	0.218	0.164
	2	0.436	0.445
	3	0.878	0.827
	4	0.615	0.891
	5	0.162	0.974
Tabaquismo	1	0.409	0.096
	2	0.580	0.150
	3	0.460	0.184
	4	0.511	0.200
	5	0.670	0.308
Score Aletti	1	0.405	0.300
	2	0.392	0.572
	3	0.596	0.082
	4	0.502	0.115
	5	0.906	0.096
PCI	1	0.599	0.933
	2	0.447	0.129
	3	0.063	0.125
	4	0.060	0.404
	5	0.323	0.477
Drenajes	1	0.971	0.072
	2	0.581	0.448
	3	0.622	0.295
	4	0.587	0.665
	5	0.098	0.955
Citorreducción	1	0.314	0.855
	2	0.276	0.992
	3	0.232	0.939
	4	0.685	0.748
	5	0.773	0.353

*Tabla 7. Análisis univariante de características demográficas y quirúrgicas.*

Grupos	PCT pre (ng/mL)	PCT 1º D (ng/mL)	PCT 2º D (ng/mL)	PCT 3º D (ng/mL)	PCT 4º D (ng/mL)	PCT 5º D (ng/mL)
No complic	0.08	2.34	2.28	1.52	0.74	0.50
Complic sin FA	0.08	1.93	1.66	0.92	0.75	0.45
FA	0.06	9.72	5.64	7.38	10.84	6.49

Tabla 8. Valores medios de PCT durante los 5 primeros días del postoperatorio.

Grupos	PCR pre (mg/dL)	PCR 1ºD (mg/dL)	PCR 2ºD (mg/dL)	PCR 3ºD (mg/dL)	PCR 4ºD (mg/dL)	PCR 5ºD (mg/dL)
No complic	1.32	13.66	21.50	18.50	13.17	10.19
Complic sin FA	0.51	17.64	27.72	27.23	21.99	18.14
FA	2.15	19.18	34.55	32.06	25.29	28.02

Tabla 9. Valores medios de PCR durante los 5 primeros días del postoperatorio.

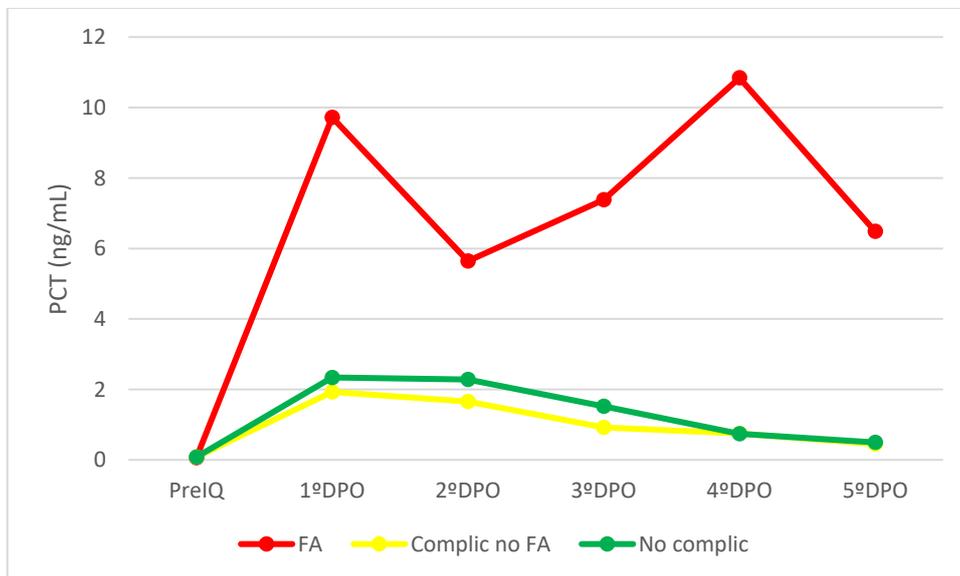
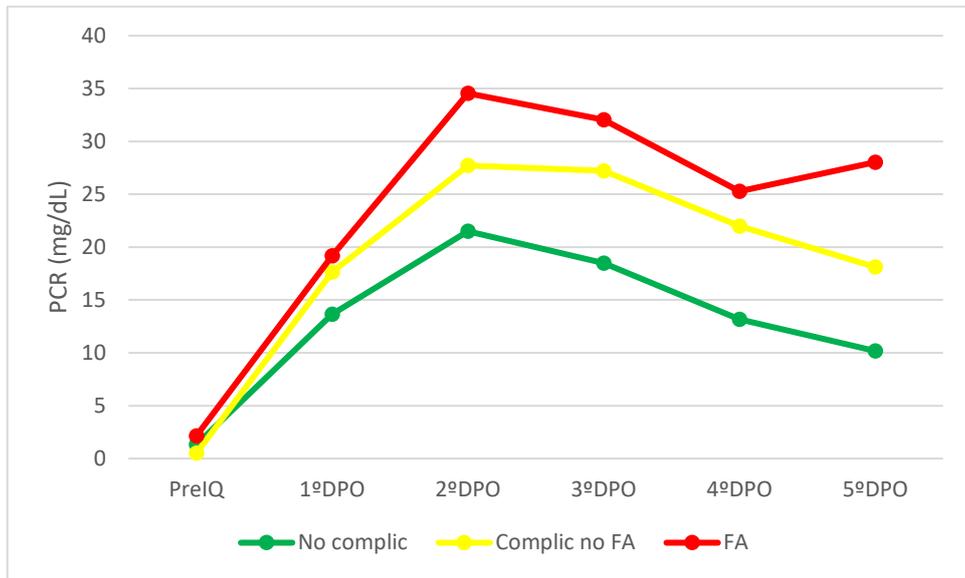


Ilustración 16. Evolución de la PCT durante los 5 primeros días del postoperatorio.



*Ilustración 17. Evolución de la PCR durante los 5 primeros días del postoperatorio.*

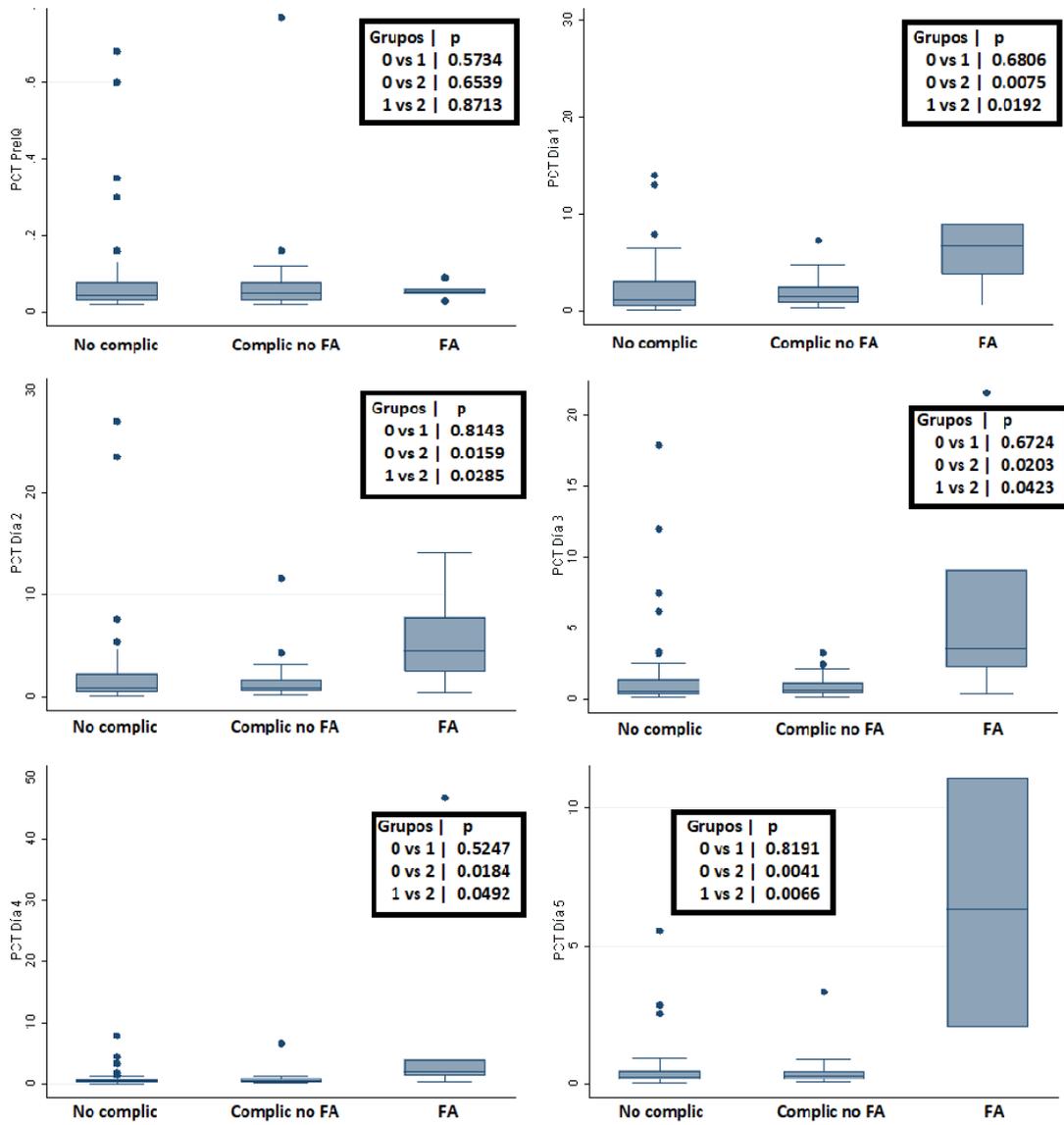


Ilustración 18. Comparativa de valores medianos de PCT (test Kruskal Wallis) en los diferentes subgrupos.

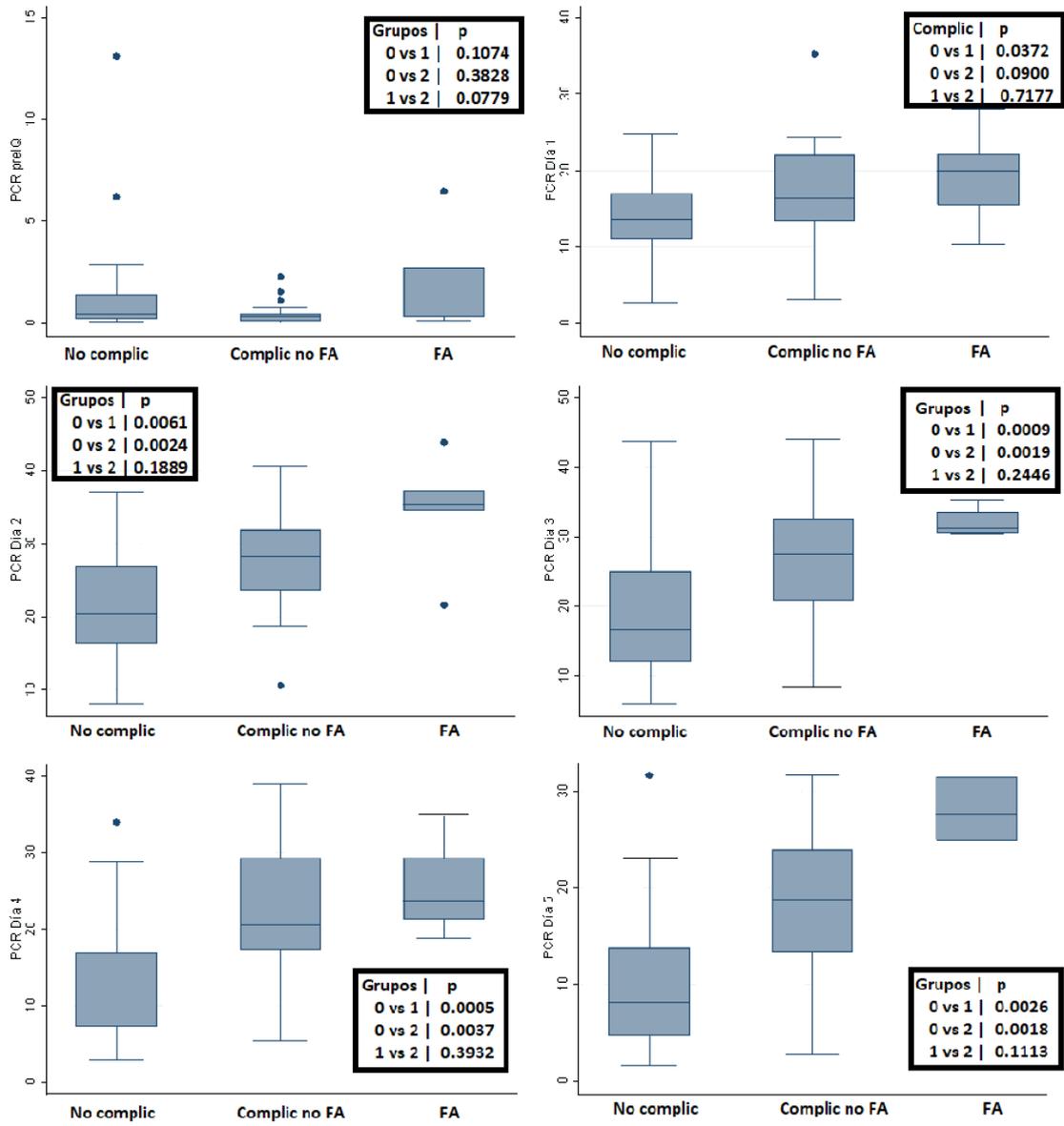


Ilustración 19. Comparativa de valores medianos de PCR (test Kruskal Wallis) en los diferentes subgrupos.

DPO	AUC	95% CI	Cut-off	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
1	0.823	0.594–1.000	3.8	83.3	81.3	25.0	98.5
2	0.795	0.542–1.000	2.5	83.3	79.8	22.7	98.5
3	0.805	0.510–1.000	2.3	80.0	88.2	28.6	98.7
4	0.805	0.506–1.000	1.4	80.0	90.5	33.3	98.7
5	0.984	0.948-1.000	2.1	100.0	95.1	42.9	100.0

Tabla 10. Características de los puntos de corte obtenidos para cada DPO para PCT.

DPO	AUC	95% CI	Cut-off	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
1	0.671	0.375–0.967	20.0	80.0	58.3	16.7	96.6
2	0.828	0.603–1.000	34.5	80.0	88.2	40.0	97.8
3	0.833	0.727–0.939	30.5	100.0	80.4	28.6	100.0
4	0.799	0.651–0.947	23.7	100.0	64.7	18.2	100.0
5	0.905	0.821-0.989	24.9	100.0	87.8	33.3	100.0

Tabla 11. Características de los puntos de corte obtenidos para cada DPO para PCR.

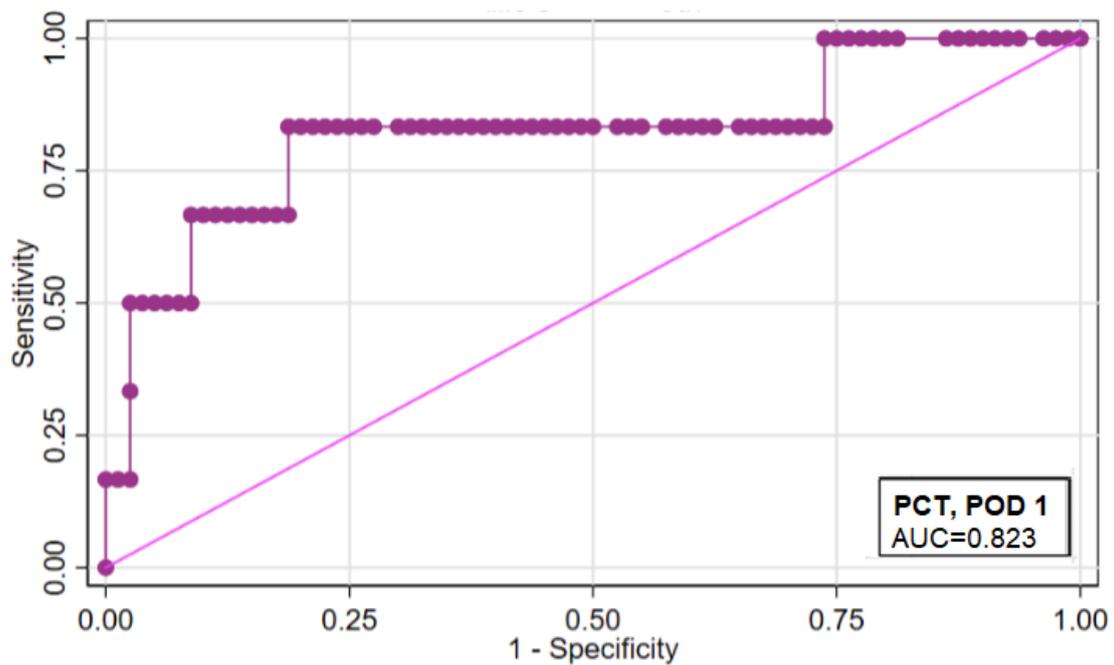


Ilustración 20. Curva ROC para PCT en 1º DPO.

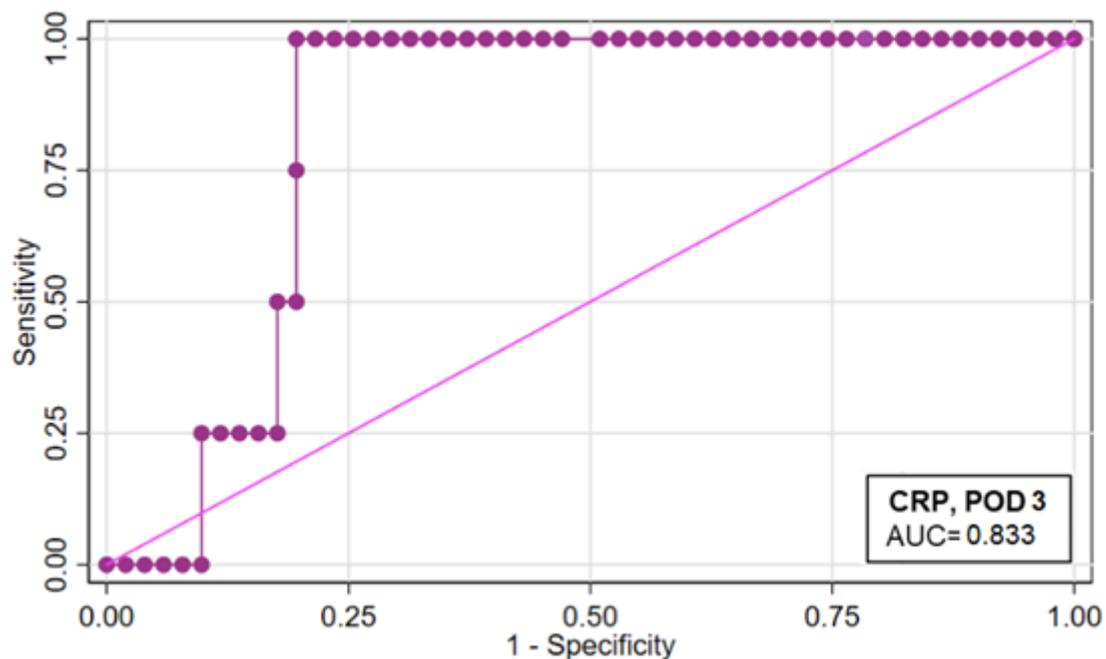


Ilustración 21. Curva ROC para PCR en 3º DPO.

	DPO	No FA (Media)	FA (Media)	P	AUC	Cut-off
Leucocitos (Unidades/mL)	1	11741	9967	0.4423	0.3659	18030
	3	11358	7487	0.1425	0.2439	11870
Plaquetas (Unidades/mL)	1	230415	259000	0.3638	0.6585	219000
	3	222951	180333	0.6582	0.4228	197000
Temperatura (°C)	1	36.8	37	0.5094	0.5811	37
	2	36.8	37	0.3830	0.6075	36.9
	3	36.7	36.8	0.6879	0.5540	36.8
Frec cardiaca (lpm)	1	93	104	0.1027	0.700	106
	2	92	101	0.0845	0.7121	100
	3	88	104	0.0276	0.7958	98
Sat O2	1	96	96	0.5143	0.4208	96
	2	96	94	0.8314	0.4741	96
	3	95	96	0.5877	0.5718	96

Tabla 12. Comparativa curvas ROC para otros parámetros (leucocitos, plaquetas, temperatura, frecuencia cardiaca y saturación de oxígeno).

## 8. DISCUSIÓN

La PCT y la PCR han sido utilizadas en las últimas décadas como marcadores plasmáticos de infección y sepsis en diferentes contextos, así como en pacientes con diferentes tipos de neoplasias. Más específicamente, la PCT ha demostrado una buena correlación con la sepsis bacteriana, en comparación con otros marcadores inflamatorios más inespecíficos, y concretamente, en la literatura respiratoria (230), se ha subrayado su valor para distinguir entre infecciones bacterianas y víricas, al igual que en algunas guías de cuidados intensivos (231).

La FA es una complicación en cirugía colorrectal y ginecológica que genera una gran preocupación por las consecuencias a nivel de morbimortalidad que conlleva. Puesto que la clínica asociada se presenta de manera generalmente tardía, el estudio de marcadores inflamatorios se ha convertido en un campo tremendamente atractivo. En los últimos años, multitud de estudios en la cirugía colorrectal se han interesado en la utilidad de la PCT y la PCR como herramienta en la toma de decisiones para detectar precozmente la FA. Los resultados publicados muestran que ambos biomarcadores se elevan de manera diferenciada en presencia del evento estudiado con respecto a los pacientes que no lo presentan, sugiriendo que pueden ser útiles para diagnosticar dicha complicación postquirúrgica.

En ginecología oncológica, al carecer de estudios propios que valorasen correctamente estas determinaciones, se ha tendido a extrapolar los valores de la cirugía colorrectal, aun sabiendo que esta no era una solución ortodoxa por la falta de validación en nuestro campo y al tratarse de cirugías con procedimientos diferentes, y sin conocer cómo se comporta la PCT en la cirugía ginecológica, ya que se trata de un marcador con el que no tenemos experiencia previa.

Cuando comparamos nuestros resultados con obtenidos en cirugía colorrectal, podemos observar que nuestras pacientes de manera general tienden a presentar niveles sutilmente más elevados de PCT y bastante más elevados de PCR, lo cual ya era teóricamente esperable, teniendo en cuenta que la mayoría de las neoplasias colorrectales se intervienen mediante cirugía mínimamente invasiva hoy en día frente a la estadificación por laparotomía como estándar en la neoplasia de ovario y que la neoplasia de ovario se acompaña de carcinomatosis en gran parte de los casos, siendo una cirugía mucho más agresiva, que en consecuencia se acompaña de un proceso inflamatorio más pronunciado,

y como ya se ha demostrado en el caso de PCR el nivel de traumatismo quirúrgico influye en los niveles postoperatorios observados (208).

De todas maneras, el comportamiento de las curvas para ambas proteínas en el transcurso de un postoperatorio normal sí presenta una forma similar a la observada en los estudios de cirugía colorrectal. En un postoperatorio sin complicaciones, la PCR muestra una elevación mayor y más tardía que la PCT, debida a la diferente farmacocinética de las dos moléculas, así como una normalización de la misma más retardada en el tiempo con respecto a la PCT, mientras que la elevación de la PCT es muy sutil y tiende a normalizarse en los primeros días del postoperatorio.

Debido a que ya es conocido que otras complicaciones postoperatorias, tanto infecciosas como no infecciosas, pueden elevar la PCR, y que la PCT puede verse comprometida también en otras complicaciones de tipo infeccioso, pero que es menos sensible a las alteraciones de tipo inflamatorio, hemos querido comparar los niveles medios de los marcadores agrupando las pacientes según hubiesen cursado un postoperatorio sin complicaciones, con complicaciones diferentes de la FA o se hubiesen diagnosticado una FA. Este tipo de análisis en cirugía colorrectal también fue realizado de una manera similar en el estudio PREDICS (228), donde encontraron diferencias significativas en el grupo de FA frente a los otros dos grupos, tanto con la PCR como con la PCT, es decir, que ambos marcadores eran discriminativos para FA frente a otras complicaciones.

En nuestro estudio, los resultados de esta comparativa apuntan a que, en el caso de la PCT, esta proteína presenta diferencias significativas en el grupo de FA con respecto a los otros dos grupos, que es el evento que nos interesa discriminar concretamente, mientras que no observamos diferencias entre el grupo sin complicaciones y el grupo con complicaciones distintas a la FA. En el caso de la PCR, vemos como los rangos de los valores son mucho más amplios en todos los grupos y que las diferencias entre el grupo de pacientes sin complicaciones y con complicaciones diferentes a la FA sí son estadísticamente significativas, mientras que la significación entre el grupo con complicaciones distintas a la FA y el de FA no es significativa; es decir, que la PCR sí discrimina bien la presencia de complicaciones, pero no tan bien la FA de manera concreta.

De todos modos, en el caso de la PCR, nuestros datos deben ser interpretados con precaución, pues al ser menor la muestra en el estudio de la PCR, las diferencias podrían no alcanzar la significación estadística por tratarse de una muestra de menor tamaño.

En referencia a la determinación de puntos de corte en los diferentes días del proceso postoperatorio, debemos tener en cuenta que las mediciones de PCR dependerán de la técnica y máquina utilizadas para su determinación. Por lo que los puntos de corte, si bien son útiles para el centro que los establece, no deberían ser extrapolados a otros centros, ya que la falta de estandarización de los métodos de determinación compromete la homogeneidad de resultados entre diferentes laboratorios, por lo que las comparaciones deben realizarse con precaución. La determinación de PCT sí se encuentra estandarizada entre diferentes laboratorios, de manera que los valores obtenidos pueden ser comparados y esto lo convierte en un valor más atractivo de entrada. Este hecho generalmente no se nombra en los estudios de cirugía colorrectal, muy probablemente porque, al ser tan frecuente la neoplasia colorrectal, la mayoría de los estudios son realizados por un único centro.

En nuestro caso particular, este hecho ha repercutido en el tamaño de la muestra disponible para hacer los cálculos con PCR, que son menores de lo calculado inicialmente, desestimando las determinaciones de PCR de las pacientes de ciertos centros externos. Este evento podría repercutir en la fiabilidad de los datos obtenidos en la PCR como medición y es este uno de los motivos por los que abogamos por el uso de la PCT.

Cuando valoramos las curvas ROC para PCT, hemos establecido que el mejor punto de corte para PCT es de 3.77 ng/mL en el 1º DPO para predecir la FA con una sensibilidad del 83.3%, una especificidad del 81.3%, un VPP del 25% y VPN del 98.5%. En la tabla 8, se puede observar que el 5º DPO tiene un AUC ligeramente superior, pero hemos desestimado este punto de corte, puesto que la mayoría de los eventos ya han tenido lugar en los días previos, por lo que perdemos la precocidad de diagnóstico y discriminar qué pacientes debemos vigilar de manera mucho más estrecha o incluso ordenar pruebas de imagen de manera precoz.

Si comparamos nuestros resultados con los valores de PCT establecidos en la literatura colorrectal, podemos ver que las diferencias no son especialmente notables, porque nuestro punto de corte es solamente algo más elevado que los establecidos en cáncer colorrectal, pero sí que hay diferencia llamativa en cuanto al mejor día para la medición. Granero et al (212) establece 0.31 ng/mL en el 5º DPO (el punto más bajo y el día más tardío de los que recoge la evidencia) y Giaccaglia et al (228) fijan sus puntos de corte en de 2.7 ng/ml en el 5º DPO, siendo el punto de corte más elevado en la literatura actual. Ninguno de los estudios consultados establece el 1º DPO como el mejor para solicitar la determinación, aunque también hay que remarcar que la mayoría de los estudios se

diseñaron estudiando solo las determinaciones entre los días 3 y 5. Respecto a los valores predictivos, la mayoría estudios presentan un VPN entre el 95% y el 100%, pero con un VPP como máximo del 34%, acorde con nuestros resultados, y con AUC entre el 0.68 y el 0.88.

En nuestros resultados para las curvas de PCR, podemos observar que estas también presentan unas AUC notables, salvo en el 1º DPO, siendo el óptimo de 30.43 mg/dL en el 3º DPO para predecir la FA con una sensibilidad del 99,0%, una especificidad del 82.35%, un VPP del 30.8% y VPN del 99.0%. Si observamos detenidamente el resto de la tabla 9, los valores de las AUC de las curvas ROC del día 2º al 5º presentan AUC muy similares a las de PCT.

Respecto a la comparativa de nuestros datos de PCR con la literatura previa en neoplasia de colon, el metaanálisis de Su'a (209) identifica una amplia variedad de puntos de corte, entre 9.4 y 19.0 mg/L, entre los 3º y 5º DPO. Podemos apreciar que nuestros puntos de corte son muy superiores, como ya habíamos intuido, aunque sí hay mayor coincidencia con el mejor día para su medición que en el caso de la PCT.

Las diferencias observadas para los mejores días de medición entre los estudios de cirugía colorrectal y el nuestro propio deben contemplarse también bajo la premisa de que en nuestro estudio la mayoría de las FA tuvieron un debut clínico bastante más precoz que en lo descrito en la mayoría de los estudios de cirugía colorrectal, donde lo más frecuente es diagnóstico alrededor del 7º DPO, con un rango entre 3 y 29 días (232). Este hecho explica probablemente porque las determinaciones de ambos marcadores se elevan de una manera más precoz, dando lugar a las mejores mediciones en los días 1º para PCT y 3º para PCR.

Otros estudios han definido la utilidad, ya no de los puntos de corte en días individuales, sino de la trayectoria de los marcadores a lo largo de los primeros días del postoperatorio. Los autores que defienden esta estrategia consideran que la FA es una condición que evoluciona a lo largo de un proceso quirúrgico que, de por sí activa los marcadores inflamatorios, de manera que las variaciones de los marcadores con respecto a los días previos serían más fiables que los valores independientes en un día concreto. Según el estudio de Zaher et al (233), la trayectoria de los marcadores fue más predictiva que los valores aislados. Así, un aumento de la PCR de más de 50 mg/dL en dos días consecutivos es predictivo para FA con una AUC de 0.84 con un VPP del 32.7%, y un incremento de PCR de 0.5 ng/mL es incluso mejor con una UAC de 0.93 y un VPP del 52.4%. Este dato

es interesante, pues en el resto de los estudios, igual que en el nuestro propio, podemos observar como con la determinación de puntos de corte aislados el VPP no suele superar el 40%. De una manera similar, Smith et al (234) también correlaciona la trayectoria de la PCR, PCT y la leucocitosis con la FA, siendo altamente predictiva el ascenso de PCR en 50 mg/dL con una AUC de 0.96, aunque los resultados de la trayectoria de PCT tienen un resultado bastante más modesto con una AUC de 0.76.

También merece la pena destacar que entre los estudios hay una cierta heterogeneidad con respecto a qué se incluye dentro de la definición de FA, como describimos anteriormente. Tanto en el estudio de Smith et al (234) como en el de García-Granero (212) concluyen que los valores obtenidos son solamente útiles para el diagnóstico de FA mayores, si bien también registran las FA menores como eventos. Mientras que otros autores, como Hayati (235) seleccionaron solamente aquellos casos que presentasen una FA mayor, y en muchos casos, las publicaciones no describen cómo se ha definido el evento de por sí. En el otro extremo, Takakura et al (224) y Oberhofer et al (227) presentan el espectro de diagnóstico más amplio, ya que sugieren el uso de PCR y PCT en los DPO 1º y 3º para detectar cualquier tipo de infección abdominal, un concepto excesivamente amplio que incluye desde infección de herida quirúrgica a FA mayor, en el caso de Takakura con unos puntos de corte de 0.77 ng/mL para PCT para el 1º DPO y 1.5 mg/dL para PCR el 3ºDPO, con AUC de 0.76 y 0.77, mientras que Oberhofer establece la mejor determinación en PCT en el 2º DPO con 1.34 ng/mL y en PCR en el 3º DPO con 9.9 mg/dL.

Así, el principal punto fuerte de los marcadores viene asociado con la irrupción de los protocolos de Rehabilitación Multimodal en el campo de la Cirugía General y la Ginecología Oncológica, estos marcadores ofrecen una visión muy interesante, pues su punto fuerte es el alto VPN que han demostrado. Así pues, un valor por debajo del punto de corte establecido nos da seguridad respecto a la ausencia de FA y nos permitiría el alta precoz de las pacientes con un riesgo muy bajo de presentar una FA en los días posteriores al alta hospitalaria. Mientras que aquellas pacientes con valores superiores a los puntos de corte establecidos deberían permanecer ingresadas para proseguir con estudios y vigilancia activa. La aparición de FA conlleva a un incremento importante de la estancia hospitalaria, por lo que un mejor cribado precoz de la complicación podría permitir por un lado dar el alta a las pacientes sin complicaciones incluso antes de lo previsto anteriormente, y también es posible que se redujeran los tiempos de ingresos en las pacientes con FA, pues sería congruente pensar que, si la complicación se detecta antes, el impacto para la paciente y el coste y duración de la hospitalización sean menores.

El principal hándicap de ambos marcadores se observa sobre todo en el VPP, fenómeno que también se presenta en los estudios de cirugía colorrectal. Los VPP presentados en los diferentes estudios van desde 17% para PCT y 20% para PCR por García-Granero et al (212) hasta un 34% para PCT y 22.1% para PCR por Giaccaglia (228) Por lo que, para ambos, los incrementos aislados de los mismos podrían no ser suficientes para diagnosticar la FA, ya que otros procesos intercurrentes inflamatorios graves podrían alterarlos. Por este motivo, algunos estudios en cirugía colorrectal proponen una valoración conjunta de ambas proteínas para mejorar especialmente el VPP. Giaccaglia et al (228) encuentran que la PCT es más eficiente que la PCR en el 3º DPO, pero que son equiparables en el 5º DPO, mientras que en el caso de PREDICS (228), la PCT fue superior en el 5º DPO, pero iguales en 3º DPO, sugiriendo que la determinación combinada de ambos marcadores podría ofrecer mejores resultados. Sin embargo, el estudio IMACORS (236) muestra unos resultados muy diferentes, reseñando que la PCR obtiene mejores resultados en los 2º, 3º y 4º DPO y que la combinación de ambas determinaciones no aporta mejoría diagnóstica. Otra opción explorada para mejorar el VPP es de la evaluación de las trayectorias con los estudios de Zahler (233), como comentamos previamente.

Sin embargo, no debemos olvidar que la determinación de PCT se trata de un test que más costoso económicamente que la PCR o el recuento leucocitario, por lo que se debe evaluar el impacto coste-beneficio de la introducción de esta práctica, especialmente el impacto de los falsos positivos que podrían resultar en un exceso de pruebas de imagen, así como las estrategias que implican la repetición de las determinaciones en diferentes días, en contraposición al probable ahorro que implicaría un diagnóstico o un descarte precoz de una FA. Actualmente, no hay estudios de análisis coste-beneficio en cirugía colorrectal que hayan evaluado este aspecto concreto.

En conclusión, prácticamente todos los estudios de cirugía colorrectal publicados concuerdan en que la PCR y PCT se elevan de manera marcada y sostenida, a diferencia de los casos sin dehiscencia, y que esta elevación precede al diagnóstico clínico y radiológico de la complicación, sin evidencia suficiente para corroborar que un marcador sea superior al otro de manera definitiva, pero aprecian evidencia de la utilidad de ambos, tanto por la presencia de curvas ROC con AUC superiores a 0.80 y especialmente por los VPN, algo que también hemos observado en nuestros análisis, evidenciando que se tratan de predictores útiles para descartar FA, pero que no pueden funcionar como test diagnóstico de la misma de manera aislada.

Este planteamiento nos ha llevado a establecer un algoritmo en la Unidad de Ginecología Oncológica del Hospital Vall d'Hebron, basado en los resultados obtenidos en nuestro estudio:

Todas las pacientes que requieran una resección de colon o recto durante la cirugía por neoplasia de ovario, independientemente del curso evolutivo postquirúrgico, serán testadas en el 1º DPO con la analítica que incluirá PCT.

- En el caso de presentar unos niveles superiores a nuestro punto de corte, 3.8 ng/mL, la paciente será seguida de manera más estrecha, con pruebas de imagen si se considera oportuno (teniendo en cuenta que durante las primeras 24 horas la FA puede ser complicada de diagnosticar por pruebas de imagen).

En aquellas pacientes en las que se no se diagnostique FA por clínica y pruebas de imagen en los días posteriores, se realizará una nueva determinación de PCT en el 4º DPO, cuyo punto de corte es de 1.4 ng/mL, y actuará en consecuencia a este nuevo punto de corte, solicitando un enema-TC. En este caso, se desaconseja el alta precoz de la paciente dentro de lo marcado por el protocolo ERAS.

- En caso de obtener una PCT menor de 3.8 ng/mL, dado que el VPN es muy alto, no se realizarán nuevas determinaciones ni estudios de imagen durante el ingreso, salvo que aparezcan signos o síntomas sugestivos de FA.

Finalmente, si nos centramos en la literatura en ginecología oncológica, la relación entre la propia neoplasia de ovario y la PCR ha sido evaluada en ciertos aspectos, mientras que no tenemos datos con respecto a la PCT. Las neoplasias pueden inducir cambios inflamatorios a través del microambiente tumoral, favoreciendo la secreción de PCR. Lu et al (237) reseñan una diferencia significativa en los valores de PCR en función del estadio al diagnóstico y el grado histológico, con valores medios prequirúrgicos por encima de 3 mg/dl en estadios avanzados (III-IV). Hefler et al (238) también correlacionan niveles elevados de PCR con estadios FIGO avanzados, yendo un paso más allá e indicando que la PCR podría ser un marcador de carga tumoral inicial, y con un mayor riesgo de una citorreducción subóptima, proponiendo su determinación como otro indicador para decidir si una paciente es tributaria a citorreducción primaria. También se discute si la PCR elevada podría funcionar como un marcador independiente pronóstico (239), ya que se ha correlacionado de manera independiente con la supervivencia global.

Con todos los datos que, si bien reflejan aspectos interesantes para la PCR en un campo como el de la neoplasia de ovario, plantean también que este marcador puede verse seriamente comprometido cuando nuestro interés esté exclusivamente vinculado al diagnóstico precoz de la FA.

No hay evidencia de que la PCT plasmática se encuentre alterada en pacientes con neoplasia frente a pacientes sanos. Por estos motivos, es importante elaborar estudios para analizar el comportamiento de PCR y PCT como predictores precoces de complicaciones infecciosas en el contexto de cada tumor específicamente, en lugar de extrapolar datos entre diferentes tumores.

Hasta la fecha actual no existe ningún estudio previo que analice su comportamiento en el caso del carcinoma de ovario con resección colorrectal. Por ello, consideramos que el principal atractivo del estudio que hemos elaborado es la originalidad del tema de discusión, siendo el primer y único estudio disponible en este ámbito, y que ofrece unos datos a partir de los que podemos iniciar un cambio en nuestra práctica clínica diaria.

Sin embargo, reconocemos que se trata de un estudio con limitaciones. El principal inconveniente es el bajo número de eventos, la fuga anastomótica, que se han recogido a lo largo de la fase de reclutamiento. Si bien, el porcentaje de FA (6.2%) es similar al observado en la literatura previa, este hecho implica una dificultad añadida, pues debilita el análisis estadístico, que solo puede ser salvado con estudios con mayor muestra y mayor tiempo de reclutamiento y que, en el caso de la PCR, impiden que sean multicéntricos por la heterogeneidad de las máquinas utilizadas.

La heterogeneidad de las pacientes incluidas por factores como el estadiaje tumoral o el subtipo histológico también puede implicar alteraciones en los resultados o haber generado una sobreestimación de la variación entre pacientes. Por ello, consideramos idóneo que estudios futuros en esta línea ofrezcan mayor evidencia con muestras de mayor tamaño.

## 9. CONCLUSIONES

1. Tanto la procalcitonina como la proteína C-reactiva parecen marcadores útiles de predicción precoz de fuga anastomótica en cirugía avanzada de cáncer de ovario.
2. La comparación de ambos marcadores parece más tener mayor especificidad para procalcitonina, aunque deberíamos tener una muestra de mayor tamaño, especialmente en el caso de PCR, para asegurar tal afirmación.
3. Los valores elevados de PCT y PCR en los días postoperatorios 1<sup>o</sup>-3<sup>o</sup> son indicadores de probable fuga anastomótica y obligarían a una atenta evaluación del paciente antes del alta. La normalidad de la concentración plasmática en estos días postoperatorios descartan el desarrollo de fuga anastomótica y facilitarían el alta hospitalaria precoz con mayor seguridad.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Cifras\_del\_cancer\_2020.
2. CA A Cancer J Clinicians - 2021 - Sung - Global Cancer Statistics 2020 GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality.
3. Fritz AG. International classification of diseases for oncology : ICD-O. 242 p.
4. Liao CI, Chow S, Chen L may, Kapp DS, Mann A, Chan JK. Trends in the incidence of serous fallopian tube, ovarian, and peritoneal cancer in the US. *Gynecol Oncol*. 2018 May 1;149(2):318–23.
5. Surveillance E and ER (SEER) P. National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program. 2023 [cited 2023 Jul 10]. Cancer of the ovary - Cancer Stat Facts. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>
6. Drescher CW, Hawley S, Thorpe JD, Marticke S, McIntosh M, Gambhir SS, et al. Impact of screening test performance and cost on mortality reduction and cost-effectiveness of multimodal ovarian cancer screening. *Cancer Prevention Research*. 2012 Aug;5(8):1015–24.
7. Menon U, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Singh N, Ryan A, Karpinskyj C, et al. Ovarian cancer population screening and mortality after long-term follow-up in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2021 Jun 5;397(10290):2182–93.
8. Desai A. Epithelial ovarian cancer: An overview. *World J Transl Med*. 2014;3(1):1.
9. Fleming JS, Beaugié CR, Haviv I, Chenevix-Trench G, Tan OL. Incessant ovulation, inflammation and epithelial ovarian carcinogenesis: Revisiting old hypotheses. Vol. 247, *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2006. p. 4–21.
10. Dubeau L. The Cell of Origin of Ovarian Epithelial Tumors and the Ovarian Surface Epithelium Dogma: Does the Emperor Have No Clothes? *Gynecol Oncol*. 1999;(72):437–42.
11. Piek JMJ, van Diest PJ, Zweemer RP, Jansen JW, Poort-Keesom RJJ, Menko FH, et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *Journal of Pathology*. 2001;195(4):451–6.
12. Tone AA, Begley H, Sharma M, Murphy J, Rosen B, Brown TJ, et al. Gene expression profiles of luteal phase fallopian tube epithelium from BRCA mutation carriers resemble high-grade serous carcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2008 Jul 1;14(13):4067–78.
13. Przybycin CG, Kurman RJ, Ronnett BM, Shih IM, Vang R. Are All Pelvic (Nonuterine) Serous Carcinomas of Tubal Origin? *Am J Surg Pathol*. 2010;34:1407–16.
14. Kurman RJ, Shih IM. The dualistic model of ovarian carcinogenesis revisited, revised, and expanded. Vol. 186, *American Journal of Pathology*. Elsevier Inc.; 2016. p. 733–47.

15. Cree IA, White VA, Indave BI, Lokuhetty D. Revising the WHO classification: female genital tract tumours. Vol. 76, *Histopathology*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 151–6.
16. Diaz-Padilla I, Malpica AL, Minig L, Chiva LM, Gershenson DM, Gonzalez-Martin A. Ovarian low-grade serous carcinoma: A comprehensive update. Vol. 126, *Gynecologic Oncology*. 2012. p. 279–85.
17. Lisio MA, Fu L, Goyeneche A, Gao ZH, Telleria C. High-grade serous ovarian cancer: Basic sciences, clinical and therapeutic standpoints. Vol. 20, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2019.
18. Singer G, Ili RO, Cohen Y, Wang BG, Sidransky D, Kurman RJ, et al. BRIEF COMMUNICATION Mutations in BRAF and KRAS Characterize the Development of Low-Grade Ovarian Serous Carcinoma [Internet]. 2003. Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article/95/6/484/2520660>
19. Oswald AJ, Gourley C. Low-grade epithelial ovarian cancer: A number of distinct clinical entities? Vol. 27, *Current Opinion in Oncology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 412–9.
20. Seidman JD, Horkayne-Szakaly I, Haiba M, Boice CR, Kurman RJ, Ronnett BM. The Histologic Type and Stage Distribution of Ovarian Carcinomas of Surface Epithelial Origin. Vol. 23, *International Journal of Gynecological Pathology*. 2004. p. 41–4.
21. Soslow RA. Histologic subtypes of ovarian carcinoma: An overview. Vol. 27, *International Journal of Gynecological Pathology*. 2008. p. 161–74.
22. Irving JA, Catasús L, Gallardo A, Bussaglia E, Romero M, Matias-Guiu X, et al. Synchronous endometrioid carcinomas of the uterine corpus and ovary: Alterations in the  $\beta$ -catenin (CTNNB1) pathway are associated with independent primary tumors and favorable prognosis. *Hum Pathol*. 2005 Jun;36(6):605–19.
23. Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, Zhao Y, Tse K, Zeng T, et al. ARID1A Mutations in Endometriosis-Associated Ovarian Carcinomas. *New England Journal of Medicine*. 2010 Oct 14;363(16):1532–43.
24. Babaier A, Ghatage P. Mucinous cancer of the ovary: Overview and current status. Vol. 10, *Diagnostics*. MDPI AG; 2020.
25. del Carmen MG, Birrer M, Schorge JO. Clear cell carcinoma of the ovary: A review of the literature. Vol. 126, *Gynecologic Oncology*. 2012. p. 481–90.
26. Nasioudis D, Sisti G, Holcomb K, Kanninen T, Witkin SS. Malignant Brenner tumors of the ovary; A population-based analysis. *Gynecol Oncol*. 2016 Jul 1;142(1):44–9.
27. Horta M, Cunha TM. Sex cord-stromal tumors of the ovary: A comprehensive review and update for radiologists. Vol. 21, *Diagnostic and Interventional Radiology*. AVES; 2015. p. 277–86.

28. Magné N, Pacaut C, Auberdiac P, Jacquin JP, Chargari C, Chauleur C, et al. Sarcoma of vulva, vagina and ovary. Vol. 25, Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2011. p. 797–801.
29. Olsen CM, Green AC, Whiteman DC, Sadeghi S, Kolaheidoz F, Webb PM. Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2007 Mar;43(4):690–709.
30. Piao J, Lee EJ, Lee M. Association between pelvic inflammatory disease and risk of ovarian cancer: An updated meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2020 May 1;157(2):542–8.
31. Stratton Wellbeing Research Fellow JF, Pharoah tPaul, Smith Professor SK, Easton tDoug, J Ponder Professor BA. A systematic review and meta-analysis of family history and risk of ovarian cancer. Vol. 105, *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1998.
32. Pennington KP, Swisher EM. Hereditary ovarian cancer: Beyond the usual suspects. Vol. 124, *Gynecologic Oncology*. 2012. p. 347–53.
33. Risch HA, Mclaughlin JR, Cole DEC, Rosen B, Bradley L, Kwan E, et al. Prevalence and Penetrance of Germline BRCA1 and BRCA2 Mutations in a Population Series of 649 Women with Ovarian Cancer. Vol. 68, *Am. J. Hum. Genet*. 2001.
34. Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, Sadetzki S, Ramus SJ, Karlan BY, et al. Association Between BRCA1 and BRCA2 Mutations and Survival in Women With Invasive Epithelial Ovarian Cancer. *JAMA*. 2012;307(4):382–90.
35. Helder-Woolderink JM, Blok EA, Vasen HFA, Hollema H, Mourits MJ, de Bock GH. Ovarian cancer in Lynch syndrome; A systematic review. Vol. 55, *European Journal of Cancer*. Elsevier Ltd; 2016. p. 65–73.
36. Song H, Dicks E, Ramus SJ, Tyrer JP, Intermaggio MP, Hayward J, et al. Contribution of germline mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D genes to ovarian cancer in the population. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(26):2901–7.
37. Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, et al. Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. Vol. 122, *Obstetrics and Gynecology*. 2013. p. 139–47.
38. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SAA, Pettinger M, et al. Effects of Estrogen Plus Progestin on Gynecologic Cancers and Associated Diagnostic Procedures The Women’s Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*. 2003;290(13):1739–48.
39. Trabert B, Wentzensen N, Yang HP, Sherman ME, Hollenbeck A, Danforth KN, et al. Ovarian cancer and menopausal hormone therapy in the NIH-AARP diet and health study. *Br J Cancer*. 2012 Sep 25;107(7):1181–7.

40. Eeles RA, Morden JP, Gore M, Mansi J, Glees J, Wenzl M, et al. Adjuvant hormone therapy may improve survival in epithelial ovarian cancer: Results of the AHT randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2015 Dec 10;33(35):4138–44.
41. Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ, Dossus L, Lukanova A, Bakken K, et al. Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer*. 2011 Oct 25;105(9):1436–42.
42. Titus-Ernstoff L, Perez K, Cramer DW, Harlow BL, Baron JA, Greenberg ER. Menstrual and reproductive factors in relation to ovarian cancer risk. *Br J Cancer*. 2001 Mar 2;84(5):714–21.
43. Salehi F, Dunfield L, Phillips KP, Krewski D, Vanderhyden BC. Risk factors for ovarian cancer: An overview with emphasis on hormonal factors. Vol. 11, *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part B: Critical Reviews*. 2008. p. 301–21.
44. Dor J, Lerner-Geva L, Rabinovici J, Chetrit A, Levran D, Lunenfeld B, et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women who underwent in vitro fertilization. *Fertility and Esterility*. 2002;77(2):324–7.
45. Qu XL, Fang Y, Zhang M, Zhang YZ. Phytoestrogen intake and risk of ovarian cancer: A meta-analysis of 10 observational studies. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014;15(21):9085–91.
46. Blank MM, Wentzensen N, Murphy MA, Hollenbeck A, Park Y. Dietary fat intake and risk of ovarian cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Br J Cancer*. 2012 Jan 31;106(3):596–602.
47. Calle EE, Gapstur SM, Patel A v., Dal Maso L, Talamini R, Chetrit A, et al. Ovarian cancer and smoking: Individual participant meta-analysis including 28 114 women with ovarian cancer from 51 epidemiological studies. *Lancet Oncol*. 2012 Sep 1;13(9):946–56.
48. Rota M, Pasquali E, Scotti L, Pelucchi C, Tramacere I, Islami F, et al. Alcohol drinking and epithelial ovarian cancer risk. A systematic review and meta-analysis. In: *Gynecologic Oncology*. 2012. p. 758–63.
49. Villanueva C, Chang J, Ziogas A, Bristow RE, Vieira VM. Ambient air pollution and ovarian cancer survival in California. *Gynecol Oncol*. 2021 Oct 1;163(1):155–61.
50. Gonzalez NL, O'Brien KM, D'Aloisio AA, Sandler DP, Weinberg CR. Douching, talc use, and risk of ovarian cancer. *Epidemiology*. 2016 Nov 1;27(6):797–802.
51. Tavani A, Gallus S, Lavecchia C, Conti E, Montella M, Franceschi S. Aspirin and ovarian cancer: An Italian case-control study. *Annals of Oncology*. 2000;11:1171–3.
52. Baandrup L, Faber MT, Christensen J, Jensen A, Andersen KK, Friis S, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ovarian cancer: Systematic review and meta-analysis of

- observational studies. Vol. 92, *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2013. p. 245–55.
53. Goff B. Symptoms Associated With Ovarian Cancer. *Clin Obstet Gynecol*. 2012;55:36–42.
  54. Yawn BP, Barrette BA, Wollan PC. Ovarian cancer: The neglected diagnosis. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(10):1277–82.
  55. Hudson CN, Curling M. Paraneoplastic syndromes in patients with ovarian neoplasia. *202 Journal of the Royal Society of Medicine*. 1993;86.
  56. Dodge JE, Covens AL, Lacchetti C, Elit LM, Le T, Devries-Aboud M, et al. Management of a suspicious adnexal mass: A clinical practice guideline. *Current Oncology*. 2012;19(4).
  57. Itakura T, Kikkawa F, Kajiyama H, Mitsui T, Kawai M, Mizutani S. Doppler flow and arterial location in ovarian tumors. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2003;83(3):277–83.
  58. Timmerman D, van Calster B, Testa A, Savelli L, Fischerova D, Froyman W, et al. Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on the Simple Rules from the International Ovarian Tumor Analysis group. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Apr 1;214(4):424–37.
  59. Gemer O, Gdalevich M, Ravid M, Piura B, Rabinovich A, Gasper T, et al. A multicenter validation of computerized tomography models as predictors of non-optimal primary cytoreduction of advanced epithelial ovarian cancer. *European Journal of Surgical Oncology*. 2009 Oct;35(10):1109–12.
  60. Haggerty AF, Hagemann AR, Chu C, Siegelman ES, Rubin SC. Correlation of pelvic magnetic resonance imaging diagnosis with pathology for indeterminate adnexal masses. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2014;24(7):1215–21.
  61. Michielsen K, Dresen R, Vanslebrouck R, De Keyzer F, Amant F, Mussen E, et al. Diagnostic value of whole body diffusion-weighted MRI compared to computed tomography for pre-operative assessment of patients suspected for ovarian cancer. *Eur J Cancer*. 2017 Sep 1;83:88–98.
  62. Khiewvan B, Torigian DA, Emamzadehfard S, Paydary K, Salavati A, Houshmand S, et al. An update on the role of PET/CT and PET/MRI in ovarian cancer. Vol. 44, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. Springer Berlin; 2017. p. 1079–91.
  63. Yin BWT, Lloyd KO. Molecular cloning of the CA125 ovarian cancer antigen: Identification as a new mucin, MUC16. *Journal of Biological Chemistry*. 2001 Jul 20;276(29):27371–5.
  64. Jacobs I, Rivera H, Oram D, Bast R. Differential diagnosis of ovarian cancer with tumour markers CA 125, CA 15-3 and TAG 72.3. *Br J Obstet Gynaecol*. 1993;100:1120–4.
  65. Woolas RP, Xu FJ, Jacobs IJ, Yu YH, Daly L, Berchuck A, et al. Elevation of Multiple Serum Markers in Patients With Stage I Ovarian Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(21):1748–50.

66. Charkhchi P, Cybulski C, Gronwald J, Wong FO, Narod SA, Akbari MR. Ca125 and ovarian cancer: A comprehensive review. Vol. 12, *Cancers*. MDPI AG; 2020. p. 1–29.
67. Drapkin R, Henning Von Horsten H, Lin Y. Endometrioid Ovarian Carcinomas Glycoprotein that Is Overexpressed by Serous and Human Epididymis Protein 4 (HE4) Is a Secreted E-mail alerts. Vol. 65, *Cancer Res*. 2005.
68. Wilailak S, Chan KKL, Chen CA, Nam JH, Ochiai K, Aw TC, et al. Distinguishing benign from malignant pelvic mass utilizing an algorithm with HE4, menopausal status, and ultrasound findings. *J Gynecol Oncol*. 2015;26(1):46–53.
69. Bolstad N, Ijordsbakken M, Nustad K, Bjerner J. Human epididymis protein 4 reference limits and natural variation in a Nordic reference population. *Tumor Biology*. 2012 Feb;33(1):141–8.
70. Ferraro S, Schiumarini D, Panteghini M. Human epididymis protein 4: Factors of variation. Vol. 438, *Clinica Chimica Acta*. Elsevier B.V.; 2014. p. 171–7.
71. Lertkhachonsuk A aroon, Buranawongtrakoon S, Lekskul N, Rermluk N, Wee-Stekly WW, Charakorn C. Serum CA19-9, CA-125 and CEA as tumor markers for mucinous ovarian tumors. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2020 Nov 1;46(11):2287–91.
72. Kawai M, Kano T, Kikkawa F, Morikawa Y, Oguchi H, Nakashima N, et al. Seven Tumor Markers in Benign and Malignant Germ Cell Tumors of the Ovary'. Vol. 45, *GYNECOLOGIC ONCOLOGY*. 1992.
73. Romagnolo C, Leon AE, Fabricio ASC, Taborelli M, Polesel J, del Pup L, et al. HE4, CA125 and risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) as diagnostic tools for ovarian cancer in patients with a pelvic mass: An Italian multicenter study. *Gynecol Oncol*. 2016 May 1;141(2):303–11.
74. Wang J, Gao J, Yao H, Wu Z, Wang M, Qi J. Diagnostic accuracy of serum HE4, CA125 and ROMA in patients with ovarian cancer: A meta-analysis. *Tumor Biology*. 2014;35(6):6127–38.
75. Yuan Y, Gu ZX, Tao XF, Liu SY. Computer tomography, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography or positron emission tomography/computer tomography for detection of metastatic lymph nodes in patients with ovarian cancer: A meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2012 May;81(5):1002–6.
76. Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2021 Oct 1;155(S1):61–85.
77. Farsinejad S, Cattabiani T, Muranen T, Iwanicki M. Ovarian cancer dissemination—a cell biologist's perspective. Vol. 11, *Cancers*. MDPI AG; 2019.

78. Lengyel E. Ovarian cancer development and metastasis. Vol. 177, American Journal of Pathology. Elsevier Inc.; 2010. p. 1053–64.
79. Nieman KM, Kenny HA, Penicka C v., Ladanyi A, Buell-Gutbrod R, Zillhardt MR, et al. Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth. *Nat Med*. 2011 Nov;17(11):1498–503.
80. Yokoi A, Yoshioka Y, Yamamoto Y, Ishikawa M, Ikeda SI, Kato T, et al. Malignant extracellular vesicles carrying MMP1 mRNA facilitate peritoneal dissemination in ovarian cancer. *Nat Commun*. 2017 Mar 6;8.
81. Kipps E, Tan DSP, Kaye SB. Meeting the challenge of ascites in ovarian cancer: New avenues for therapy and research. Vol. 13, *Nature Reviews Cancer*. 2013. p. 273–82.
82. Tan DS, Agarwal R, Kaye SB. Mechanisms of transcoelomic metastasis in ovarian cancer. Vol. 7, *Lancet Oncology*. 2006. p. 925–34.
83. Pradeep S, Kim SW, Wu SY, Nishimura M, Chaluvally-Raghavan P, Miyake T, et al. Hematogenous Metastasis of Ovarian Cancer: Rethinking Mode of Spread. *Cancer Cell*. 2014 Jul 14;26(1):77–91.
84. Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC, Ledermann JA. Ovarian cancer. Vol. 384, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2014. p. 1376–88.
85. Chan JK, Tian C, Monk BJ, Herzog T, Kapp DS, Bell J, et al. Prognostic factors for high-risk early-stage epithelial ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 2008 May 15;112(10):2202–10.
86. Matsuo K, Machida H, Yamagami W, Ebina Y, Kobayashi Y, Tabata T, et al. Intraoperative Capsule Rupture, Postoperative Chemotherapy, and Survival of Women with Stage i Epithelial Ovarian Cancer. *Obstetrics and Gynecology*. 2019 Nov 1;134(5):1017–26.
87. Brennan DJ, Moran BJ. Time to Evolve Terminology from “Debulking” to Cytoreductive Surgery (CRS) in Ovarian Cancer. Vol. 28, *Annals of Surgical Oncology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 5805–7.
88. Schuurman MS, Kruitwagen RFPM, Portielje JEA, Roes EM, Lemmens VEPP, van der Aa MA. Treatment and outcome of elderly patients with advanced stage ovarian cancer: A nationwide analysis. *Gynecol Oncol*. 2018 May 1;149(2):270–4.
89. Peres LC, Cushing-Haugen KL, Köbel M, Harris HR, Berchuck A, Rossing MA, et al. Invasive epithelial ovarian cancer survival by histotype and disease stage. *J Natl Cancer Inst*. 2019 Jan 1;111(1).
90. Markman M, Federico M, Liu PY, Hannigan E, Alberts D. Significance of early changes in the serum CA-125 antigen level on overall survival in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2006 Oct;103(1):195–8.

91. Mehner C, Oberg AL, Goergen KM, Kalli KR, Maurer MJ, Nassar A, et al. EGFR as a prognostic biomarker and therapeutic target in ovarian cancer: evaluation of patient cohort and literature review. *Genes Cancer*. 2017;8(6):589–99.
92. Tanner B, Hasenclever D, Stern K, Schormann W, Bezler M, Hermes M, et al. ErbB-3 predicts survival in ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2006 Sep 10;24(26):4317–23.
93. Zhang Y, Cao L, Nguyen D, Lu H. TP53 mutations in epithelial ovarian cancer. Vol. 5, *Translational Cancer Research*. AME Publishing Company; 2016. p. 650–63.
94. Korkolopoulou P, Vassilopoulos I, Konstantinidou AE, Zorzos H, Patsouris E, Agapitos E, et al. The combined evaluation of p27kip1 and ki-67 expression provides independent information on overall survival of ovarian carcinoma patients. *Gynecol Oncol*. 2002;85(3):404–14.
95. Lengyel E, Schmalfeldt B, Konik E, Späthe K, Härting K, Fenn A, et al. Expression of latent matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) predicts survival in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2001;82(2):291–8.
96. Griffiths CT, Fuller AF. Intensive surgical and chemotherapeutic management of advanced ovarian cancer. *Surgical Clinics of North America*. 1978;58(1):131–42.
97. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman M, et al. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170(4):974–80.
98. Wimberger P, Lehmann N, Kimmig R, Burges A, Meier W, du Bois A. Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival. An exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol*. 2007 Jul;106(1):69–74.
99. Stuart GCE, Kitchener H, Bacon M, DuBois A, Friedlander M, Ledermann J, et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: Report from the fourth ovarian cancer consensus conference. In: *International Journal of Gynecological Cancer*. 2011. p. 750–5.
100. Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Levine DA, Poynor EA, Aghajanian C, et al. The addition of extensive upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction improves survival in patients with stages IIIC-IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2006 Dec;103(3):1083–90.
101. Saygili U, Guclu S, Uslu T, Erten O, Demir N, Onvural A. Can serum CA-125 levels predict the optimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? *Gynecol Oncol*. 2002;86(1):57–61.

102. Nasser S, Lazaridis A, Evangelou M, Jones B, Nixon K, Kyrgiou M, et al. Correlation of pre-operative CT findings with surgical & histological tumor dissemination patterns at cytoreduction for primary advanced and relapsed epithelial ovarian cancer: A retrospective evaluation. *Gynecol Oncol*. 2016 Nov 1;143(2):264–9.
103. Jacquet P, Sugarbaker PH. 23. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. 1996.
104. Lluca A, Escrig J, Serra-Rubert A, Gomez-Quiles L, Rivadulla I, Játiva-Porcar R, et al. Prognostic value of peritoneal cancer index in primary advanced ovarian cancer. *European Journal of Surgical Oncology*. 2018 Jan 1;44(1):163–9.
105. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, Garganese G, Vizzielli G, Carone V, et al. Prospective validation of a laparoscopic predictive model for optimal cytoreduction in advanced ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(6):642.e1-642.e6.
106. van de Vrie R, Rutten MJ, Asseler JD, Leeftang MM, Kenter GG, Mol BWJ, et al. Laparoscopy for diagnosing resectability of disease in women with advanced ovarian cancer. Vol. 2019, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2019.
107. Chéreau E, Ballester M, Selle F, Cortez A, Daraï E, Rouzier R. Comparison of peritoneal carcinomatosis scoring methods in predicting resectability and prognosis in advanced ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(2):178.e1-178.e10.
108. Aletti GD, Santillan A, Eisenhauer EL, Hu J, Aletti G, Podratz KC, et al. A new frontier for quality of care in gynecologic oncology surgery: Multi-institutional assessment of short-term outcomes for ovarian cancer using a risk-adjusted model. *Gynecol Oncol*. 2007 Oct;107(1):99–106.
109. Querleu D, Planchamp F, Chiva L, Fotopoulou C, Barton D, Cibula D, et al. European society of Gynaecological Oncology (ESGO) guidelines for ovarian cancer surgery. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2017;27(7):1534–42.
110. Vergote I, Tropé CG, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, Verheijen RHM, et al. Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:943–53.
111. Vergote I, Coens C, Nankivell M, Kristensen GB, Parmar MKB, Ehlen T, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tubo-ovarian cancers: pooled analysis of individual patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials. *Lancet Oncol*. 2018 Dec 1;19(12):1680–7.
112. Onda T, Satoh T, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Nakamura K, et al. Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in a phase III randomised trial: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. *Eur J Cancer*. 2016 Sep 1;64:22–31.

113. Fagotti A, Ferrandina MG, Vizzielli G, Pasciuto T, Fanfani F, Gallotta V, et al. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850). *International Journal of Gynecological Cancer*. 2020 Nov 1;30(11):1657–64.
114. Reuss A, du Bois A, Harter P, Fotopoulou C, Sehouli J, Aletti G, et al. TRUST: Trial of Radical Upfront Surgical Therapy in advanced ovarian cancer (ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7). *International Journal of Gynecological Cancer*. 2019 Oct 1;29(8):1327–31.
115. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, Oza AM. Epithelial ovarian cancer. Vol. 393, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2019. p. 1240–53.
116. Dood RL, Zhao Y, Armbruster SD, Coleman RL, Tworoger S, Sood AK, et al. Defining survivorship trajectories across patients with solid tumors: An evidence-based approach. In: *JAMA Oncology*. American Medical Association; 2018. p. 1519–26.
117. Lecuru F, du Bois A, Sehouli J, Vergote IB, Ferron G, Reuss A, et al. 816MO AGO DESKTOP III/ENGOT OV20: Impact of surgical characteristics and time to first subsequent therapy (TFST). *Annals of Oncology*. 2020 Sep;31:S617.
118. Coleman RL, Spirtos NM, Enserro D, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, et al. Secondary Surgical Cytoreduction for Recurrent Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019 Nov 14;381(20):1929–39.
119. Braicu EI, Sehouli J, Richter R, Pietzner K, Lichtenegger W, Fotopoulou C. Primary versus secondary cytoreduction for epithelial ovarian cancer: A paired analysis of tumour pattern and surgical outcome. *Eur J Cancer*. 2012 Mar;48(5):687–94.
120. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer Abstract.
121. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): Overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2015 Aug 1;16(8):928–36.
122. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018 Dec 27;379(26):2495–505.
123. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2012 Apr 12;366(15):1382–92.
124. Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. Vol. 2011, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2011.

125. Walker JL, Brady MF, Wenzel L, Gini ;, Fleming F, Huang HQ, et al. Randomized Trial of Intravenous Versus Intraperitoneal Chemotherapy Plus Bevacizumab in Advanced Ovarian Carcinoma: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. Vol. 37, *J Clin Oncol*. 2019.
126. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018 Jan 18;378(3):230–40.
127. Dauplat J, Bouëdec G LE, Pomel C, Scherer C, Jean Perrin C. Cytoreductive Surgery for Advanced Stages of Ovarian Cancer. Vol. 19, *Seminars in Surgical Oncology*. 2000.
128. Hudson CN, Chir M. Surgical Treatment of Ovarian Cancer. Vol. 1, *GYNECOLOGIC ONCOLOGY*. 1973.
129. Chang SJ, Bristow RE. Surgical technique of en bloc pelvic resection for advanced ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*. 2015;26(2):155.
130. Scarabelli C, Gallo A, Franceschi S, Campagnutta E, de Piero G, Giorda G, et al. Primary Cytoreductive Surgery with Rectosigmoid Colon Resection for Patients with Advanced Epithelial Ovarian Carcinoma BACKGROUND. The impact of radical bowel resection with multiple organ resection. 2000.
131. Kaidar-Person O, Rosenthal RJ, Wexner SD, Szomstein S, Person B. Compression anastomosis: history and clinical considerations. Vol. 195, *American Journal of Surgery*. 2008. p. 818–26.
132. A comparison of polyglycolic acid and catgut sutures in rat colonic anastomoses. Vol. 63, *Br. J. Surg*. 1976.
133. Sarin S, Lightwood I? G, Lightwood MRG. Continuous single-layer gastrointestinal anastomosis: a prospective audit. Vol. 76, *Br. J. Surg*. 1989.
134. Shandall A, Lowndes R, Young HL. Colonic anastomotic healing and oxygen tension. Vol. 72. 1985.
135. Burch JM, Franciose RJ, Moore EE, Biffl WL, Offner PJ. Single-Layer Continuous Versus Two-Layer Interrupted Intestinal Anastomosis A Prospective Randomized Trial. 2000.
136. Joyce M, Sweeney KJ, Johnston S, Geraghty JG. Techniques of bowel resection and anastomosis. Vol. 7, *CME Journal of Gynecologic Oncology*. 2002.
137. Artusi G, Tripoloni D, Ramos Mejía JM, Sanatorio D, Méndez J, Aires B. Suturas mecánicas en cirugía digestiva [Internet]. 2009. Available from: [www.sacd.org.ar](http://www.sacd.org.ar),
138. Bristow R, Karlan B. *Surgery for Ovarian Cancer*. 1ª edición. CRC Press; 2005. 207 p.

139. Yo LSF, Consten ECJ, Quarles Van Ufford HME, Gooszen HG, Gagner M. Buttressing of the staple line in gastrointestinal anastomoses: Overview of new technology designed to reduce perioperative complications. Vol. 23, Digestive Surgery. 2007. p. 283–91.
140. MacRae HM, McLeod S. Handsewn vs. Stapled Anastomoses in Colon and Rectal Surgery: A Meta-analysis. 1997.
141. Neutzling CB, Lustosa SA, Proenca IM, da Silva EM, Matos D. Stapled versus handsewn methods for colorectal anastomosis surgery. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012 Feb 15;
142. Lago V, Fotopoulou C, Chiantera V, Minig L, Gil-Moreno A, Cascales-Campos PA, et al. Risk factors for anastomotic leakage after colorectal resection in ovarian cancer surgery: A multi-centre study. Gynecol Oncol. 2019 Jun 1;153(3):549–54.
143. Manceau G, Karoui M, Breton S, Blanchet AS, Rousseau G, Savier E, et al. Right Colon to Rectal Anastomosis (Deloyers Procedure) as a Salvage Technique for Low Colorectal or Coloanal Anastomosis: Postoperative and Long-Term Outcomes. Dis Colon Rectum. 2012 Mar;55(3):363–8.
144. Planellas P, Farrés R, Cornejo L, Rodríguez-Hermosa JI, Pigem A, Timoteo A, et al. Randomized clinical trial comparing side to end vs end to end techniques for colorectal anastomosis. International Journal of Surgery. 2020 Nov 1;83:220–9.
145. Bretagnol F, Alves A, Panis Y. Técnica de la colectomía izquierda por laparoscopia. EMC - Técnicas Quirúrgicas - Aparato Digestivo. 2007 Jan;23(2):1–8.
146. Bristow R, Karlan Y, Chi D. Surgery for Ovarian Cancer. 3ª edición. CRC Press; 2016. 218–219 p.
147. Bristow R, Karlan B, Chi D. Surgery for Ovarian Cancer. 3ª edición. CRC Press; 2016. 204 p.
148. de Hingh IHJT, de Man BM, Lomme RMLM, van Goor H, Hendriks T. Colonic anastomotic strength and matrix metalloproteinase activity in an experimental model of bacterial peritonitis. British Journal of Surgery. 2003 Aug 1;90(8):981–8.
149. Niinikoski JHA. Clinical Hyperbaric Oxygen Therapy, Wound Perfusion, and Transcutaneous Oximetry. Vol. 28, World Journal of Surgery. 2004. p. 307–11.
150. Martens MFWC, Hendriks T. Postoperative changes in collagen synthesis in intestinal anastomoses of the rat: differences between small and large bowel. Vol. 32, Gut. 1991.
151. Bruce J, Krukowski ZH, Al-Khairy G, Russell EM, Park KGM. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. British Journal of Surgery. 2001;88:1157–68.
152. Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, Heald RJ, Moran B, Ulrich A, et al. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: A proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. Surgery. 2010 Mar;147(3):339–51.

153. Chadi SA, Fingerhut A, Berho M, DeMeester SR, Fleshman JW, Hyman NH, et al. Emerging Trends in the Etiology, Prevention, and Treatment of Gastrointestinal Anastomotic Leakage. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2016 Dec 1;20(12):2035–51.
154. Grimm C, Harter P, Alesina PF, Prader S, Schneider S, Ataseven B, et al. The impact of type and number of bowel resections on anastomotic leakage risk in advanced ovarian cancer surgery. *Gynecol Oncol*. 2017 Sep 1;146(3):498–503.
155. Peiretti M, Bristow RE, Zapardiel I, Gerardi M, Zanagnolo V, Biffi R, et al. Rectosigmoid resection at the time of primary cytoreduction for advanced ovarian cancer. A multi-center analysis of surgical and oncological outcomes. *Gynecol Oncol*. 2012 Aug;126(2):220–3.
156. Chiarello MM, Fransvea P, Cariati M, Adams NJ, Bianchi V, Brisinda G. Anastomotic leakage in colorectal cancer surgery. Vol. 40, *Surgical Oncology*. Elsevier Ltd; 2022.
157. Ayuso M, Grávalos Castro C. Diagnóstico y tratamiento del Carcinoma Colorrectal. *Guía Clínica*. 2007.
158. Hyman N, Manchester TL, Osler T, Burns B, Cataldo PA. Anastomotic leaks after intestinal anastomosis: It's later than you think. *Ann Surg*. 2007 Feb;245(2):254–8.
159. Alberts JCJ, Parvaiz A, Moran BJ. Predicting risk and diminishing the consequences of anastomotic dehiscence following rectal resection.
160. Walker KG, Bell SW, Rickard MJFX, Mehanna D, Dent OF, Chapuis PH, et al. Anastomotic leakage is predictive of diminished survival after potentially curative resection for colorectal cancer. *Ann Surg*. 2004 Aug;240(2):255–9.
161. Sánchez-Iglesias JL, Carbonell-Socias M, Pérez-Benavente MA, Monreal Clua S, Manrique-Muñoz S, García Gorriz M, et al. PROFAST: A randomised trial implementing enhanced recovery after surgery for highcomplexity advanced ovarian cancer surgery. *Eur J Cancer*. 2020 Sep 1;136:149–58.
162. Kim MJ, Shin R, Oh HK, Park JW, Jeong SY, Park JG. The impact of heavy smoking on anastomotic leakage and stricture after low anterior resection in rectal cancer patients. *World J Surg*. 2011 Dec;35(12):2806–10.
163. Choi HK, Law WL, Ho JWC. Leakage after resection and intraperitoneal anastomosis for colorectal malignancy: Analysis of risk factors. *Dis Colon Rectum*. 2006 Nov;49(11):1719–25.
164. Ziegler MA, Catto JA, Riggs TW, Gates ER, Grodsky MB, Wasvary HJ. Risk factors for anastomotic leak and mortality in diabetic patients undergoing colectomy: Analysis from a statewide surgical quality collaborative. *Archives of Surgery*. 2012 Jul;147(7):600–5.
165. Mäkelä JT, Kiviniemi H, Laitinen S. Risk Factors for Anastomotic Leakage After Left-Sided Colorectal Resection With Rectal Anastomosis.

166. Hayden DM, Mora Pinzon MC, Francescatti AB, Saclarides TJ. Patient factors may predict anastomotic complications after rectal cancer surgery. *Anastomotic complications in rectal cancer. Annals of Medicine and Surgery.* 2015 Mar 1;4(1):11–6.
167. Slieker JC, Komen N, Mannaerts GH, Karsten TM, Willemsen P, Murawska M, et al. Long-term and perioperative corticosteroids in anastomotic leakage: A prospective study of 259 left-sided colorectal anastomoses. *Archives of Surgery.* 2012 May;147(5):447–52.
168. Shogan BD, Belogortseva N, Luong PM, Zaborin A, Lax S, Bethel C, et al. Collagen degradation and MMP9 activation by *Enterococcus faecalis* contribute to intestinal anastomotic leak. *Sci Transl Med.* 2015 May 6;7(286).
169. McDermott FD, Heeney A, Kelly ME, Steele RJ, Carlson GL, Winter DC. Systematic review of preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for colorectal anastomotic leaks. Vol. 102, *British Journal of Surgery.* John Wiley and Sons Ltd; 2015. p. 462–79.
170. Marinello FG, Baguena G, Lucas E, Frasson M, Hervás D, Flor-Lorente B, et al. Anastomotic leakage after colon cancer resection: does the individual surgeon matter? *Colorectal Dis.* 2016 Jun 1;18(6):562–9.
171. Leenen JPL, Hentzen JEKR, Ockhuijsen HDL. Effectiveness of mechanical bowel preparation versus no preparation on anastomotic leakage in colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. Vol. 71, *Updates in Surgery.* Springer-Verlag Italia s.r.l.; 2019. p. 227–36.
172. Yeh CY, Changchien CR, Wang JY, Chen JS, Chen HH, Chiang JM, et al. Pelvic drainage and other risk factors for leakage after elective anterior resection in rectal cancer patients: A prospective study of 978 patients. *Ann Surg.* 2005 Jan;241(1):9–13.
173. Denost Q, Rouanet P, Faucheron JL, Panis Y, Meunier B, Cotte E, et al. To drain or not to drain infraperitoneal anastomosis after rectal excision for cancer. *Ann Surg.* 2017 Mar 1;265(3):474–80.
174. Merad F, Yahchouchi E, Hay JM, Fingerhut A, Laborde Y, Langlois-Zantain O. Prophylactic Abdominal Drainage After Elective Colonic Resection and Suprapromontory Anastomosis A Multicenter Study Controlled by Randomization. *Arch Surg.* 1998;133:309–14.
175. Klein M, Gögenur I, Rosenberg J. Postoperative use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with anastomotic leakage requiring reoperation after colorectal resection: Cohort study based on prospective data. *BMJ (Online).* 2012 Oct 20;345(7879).
176. Montedori A, Cirocchi R, Farinella E, Sciannameo F, Abraha I. Covering ileo- or colostomy in anterior resection for rectal carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2010 May 12;
177. Nurkin S, Kakarla VR, Ruiz DE, Cance WG, Tiszenkel HI. The role of faecal diversion in low rectal cancer: A review of 1791 patients having rectal resection with anastomosis for cancer, with and without a proximal stoma. *Colorectal Disease.* 2013 Jun;15(6).

178. Hüser N, Michalski CW, Erkan M, Schuster T, Rosenberg R, Kleeff J, et al. Systematic review and meta-analysis of the role of defunctioning stoma in low rectal cancer surgery. *Ann Surg.* 2008 Jul;248(1):52–60.
179. Brunicaardi F, Andersen D, Billiar T. *Schwartz's Principles of Surgery.* Vols. 10<sup>a</sup> Ed. McGraw-Hill. 2015.
180. Lago V, Sanchez-Migallón A, Flor B, Padilla-Iserte P, Matute L, García-Granero Á, et al. Comparative study of three different managements after colorectal anastomosis in ovarian cancer: Conservative management, diverting ileostomy, and ghost ileostomy. *International Journal of Gynecological Cancer.* 2019 Sep 1;29(7):1170–6.
181. Sparreboom CL, van Groningen JT, Lingsma HF, Wouters MWJM, Menon AG, Kleinrensink GJ, et al. Different risk factors for early and late colorectal anastomotic leakage in a nationwide audit. *Dis Colon Rectum.* 2018;61(11):1258–66.
182. Nesbakken A, Nygaard K, Lunde OC, Blücher J, Gjertsen, Dullerud R. Anastomotic leak following mesorectal excision for rectal cancer: True incidence and diagnostic challenges. *Colorectal Disease.* 2005 Nov;7(6):576–81.
183. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008;36(1):296–327.
184. Power N, Atri M, Ryan S, Haddad R, Smith A. CT assessment of anastomotic bowel leak. *Clin Radiol.* 2007 Jan;62(1):37–42.
185. Kelly IMG, Bartram CI, Nicholls RJ. *Water-Soluble Contrast Pouchography-Technique and Findings in 85 Patients.* Vol. 49, *Clinical Radiology.* 1994.
186. Alves A, Panis Y, Pocard M, Regimbeau JM, Valleur P. Management of Anastomotic Leakage after Nondiverted Large Bowel Resection. 1999.
187. Nicksa GA, Dring R V., Johnson KH, Sardella W V., Vignati P V., Cohen JL. Anastomotic leaks: What is the best diagnostic imaging study? Vol. 50, *Diseases of the Colon and Rectum.* 2007. p. 197–203.
188. Hirst NA, Tiernan JP, Millner PA, Jayne DG. Systematic review of methods to predict and detect anastomotic leakage in colorectal surgery. Vol. 16, *Colorectal Disease.* 2014. p. 95–109.
189. Einenkel J, Holler B, Hoffmeister A. Sonographic diagnosis and Endo-SPONGE assisted vacuum therapy of anastomotic leakage following posterior pelvic exenteration for ovarian cancer without using a protective stoma. *J Gynecol Oncol.* 2011;22(2):131–4.
190. Teeuwen PHE, de Geus-Oei LF, Hendriks T, van Goor H, Bremers AJA, Oyen WJG, et al. Hybrid 18F-FDG PET/CT kolorektaler anastomosen - Ein verfahren zur entdeckung eines anastomotisches darmlecks? *NuklearMedizin.* 2012;51(6):252–6.

191. Phitayakorn R, Delaney CP, Reynolds HL, Champagne BJ, Heriot AG, Neary P, et al. Standardized algorithms for management of anastomotic leaks and related abdominal and pelvic abscesses after colorectal surgery. *World J Surg*. 2008 Jun;32(6):1147–56.
192. Brook I. Microbiology and management of abdominal infections. Vol. 53, *Digestive Diseases and Sciences*. 2008. p. 2585–91.
193. Sirois-Giguère É, Boulanger-Gobeil C, Bouchard A, Gagné JP, Grégoire RC, Thibault C, et al. Transanal drainage to treat anastomotic leaks after low anterior resection for rectal cancer: A valuable option. *Dis Colon Rectum*. 2013 May;56(5):586–92.
194. Rickert A, Willeke F, Kienle P, Post S. Management and outcome of anastomotic leakage after colonic surgery. *Colorectal Disease*. 2010 Oct;12(10).
195. Fracalvieri D, Biondo S, Saez J, Millan M, Kreisler E, Golda T, et al. Management of colorectal anastomotic leakage: Differences between salvage and anastomotic takedown. *Am J Surg*. 2012 Nov;204(5):671–6.
196. Lamazza A, Sterpetti A v., de Cesare A, Schillaci A, Antoniozzi A, Fiori E. Endoscopic placement of self-expanding stents in patients with symptomatic anastomotic leakage after colorectal resection for cancer: Long-term results. *Endoscopy*. 2015;47(3):270–2.
197. Weidenhagen R, Gruetzner KU, Wiecken T, Spelsberg F, Jauch KW. Endoscopic vacuum-assisted closure of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: A new method. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*. 2008 Aug;22(8):1818–25.
198. Gabay C, Kushner I. Acute-Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation. *New England Journal of Medicine*. 1999;340(6):448–54.
199. Julián-Jiménez A, Candel-González FJ, González Del Castillo J. Utilidad de los biomarcadores de inflamación e infección en los servicios de urgencias. Vol. 32, *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2014. p. 177–90.
200. Tillett WS, Francis T. Serological Reactions in Pneumonia with a Non-Protein Somatic Fraction of Pneumococcus. 1930.
201. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: A critical update. Vol. 111, *Journal of Clinical Investigation*. 2003. p. 1805–12.
202. Clyne B, Olshaker JS. The Reactive-C Protein. *The Journal of Emergency Medicine*. 1999;17(6):1019–25.
203. Mäkelä JT, Eila H, Kiviniemi H, Laurila J, Laitinen S. Computed tomography severity index and C-reactive protein values predicting mortality in emergency and intensive care units for patients with severe acute pancreatitis. *Am J Surg*. 2007 Jul;194(1):30–4.
204. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-Reactive Protein and Other Circulating Markers of Inflammation in the Prediction of Coronary Heart Disease [Internet]. Vol. 14, *n engl j med*. 2004. Available from: [www.nejm.org](http://www.nejm.org)

205. Adamina M, Steffen T, Tarantino I, Beutner U, Schmied BM, Warschkow R. Meta-analysis of the predictive value of C-reactive protein for infectious complications in abdominal surgery. Vol. 102, *British Journal of Surgery*. John Wiley and Sons Ltd; 2015. p. 590–8.
206. Póvoa P, Almeida E, Moreira P. C-Reactive Protein as an Indicator of Sepsis. *Intensive Care Med*. 1998;24:1052–6.
207. Santonocito C, De Loecker I, Donadello K, Moussa MD, Markowicz S, Gullo A, et al. C-reactive protein kinetics after major surgery. *Anesth Analg*. 2014;119(3):624–9.
208. Waterland P, Ng J, Jones A, Broadley G, Nicol D, Patel H, et al. Using CRP to predict anastomotic leakage after open and laparoscopic colorectal surgery: is there a difference? *Int J Colorectal Dis*. 2016 Apr 1;31(4):861–8.
209. Su’a BU, Mikaere HL, Rahiri JL, Bissett IB, Hill AG. Systematic review of the role of biomarkers in diagnosing anastomotic leakage following colorectal surgery. Vol. 104, *British Journal of Surgery*. John Wiley and Sons Ltd; 2017. p. 503–12.
210. Almeida AB, Faria G, Moreira H, Pinto-de-Sousa J, Correia-da-Silva P, Maia JC. Elevated serum C-reactive protein as a predictive factor for anastomotic leakage in colorectal surgery. *International Journal of Surgery*. 2012;10(2):87–91.
211. Lagoutte N, Facy O, Ravoire A, Chalumeau C, Jonval L, Rat P, et al. C-reactive protein and procalcitonin for the early detection of anastomotic leakage after elective colorectal surgery: Pilot study in 100 patients. *J Visc Surg*. 2012 Oct 1;149(5):e345–9.
212. Garcia-Granero A, Frasson M, Flor-Lorente B, Blanco F, Puga R, Carratalá A, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as early predictors of anastomotic leak in colorectal surgery: A prospective observational study. In: *Diseases of the Colon and Rectum*. 2013. p. 475–83.
213. Muñoz JL, Alvarez MO, Cuquerella V, Miranda E, Picó C, Flores R, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as early markers of anastomotic leak after laparoscopic colorectal surgery within an enhanced recovery after surgery (ERAS) program. *Surg Endosc*. 2018 Sep 1;32(9):4003–10.
214. Messias BA, Botelho R v., Saad SS, Mocchetti ER, Turke KC, Waisberg J. Serum C-reactive protein is a useful marker to exclude anastomotic leakage after colorectal surgery. *Sci Rep*. 2020 Dec 1;10(1).
215. Singh PP, Zeng ISL, Srinivasa S, Lemanu DP, Connolly AB, Hill AG. Systematic review and meta-analysis of use of serum C-reactive protein levels to predict anastomotic leak after colorectal surgery. Vol. 101, *British Journal of Surgery*. 2014. p. 339–46.
216. Warschkow R, Tarantino I, Ukegijini K, Beutner U, Müller SA, Schmied BM, et al. Diagnostic study and meta-analysis of C-reactive protein as a predictor of postoperative inflammatory complications after gastroesophageal cancer surgery. *Langenbecks Arch Surg*. 2012 Jun;397(5):727–36.

217. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. *Clinica Chimica Acta*. 2002;323:17–29.
218. Becze Z. The Molecular Basis of Procalcitonin Synthesis in Different Infectious and Non-Infectious Acute Conditions. *J Hum Virol Retrovirol*. 2016 Mar 14;3(2).
219. Chun K, Chung W, Kim AJ, Kim H, Ro H, Chang JH, et al. Association between acute kidney injury and serum procalcitonin levels and their diagnostic usefulness in critically ill patients. *Sci Rep*. 2019 Dec 1;9(1).
220. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: Past, present and future. Vol. 9, *BMC Medicine*. 2011.
221. Guirao X, Arias J, <sup>a</sup> Badía JM, García-Rodríguez JA, Mensa J, Álvarez-Lerma F, et al. Recommendations in the empiric anti-infective agents of intra-abdominal infection. Vol. 22, Palabras clave: Infección intraabdominal. Guías. Antibióticos. *Rev Esp Quimioter*. 2009.
222. Riedel S, Melendez JH, An AT, Rosenbaum JE, Zenilman JM. Procalcitonin as a marker for the detection of bacteremia and sepsis in the emergency department. *Am J Clin Pathol*. 2011 Feb;135(2):182–9.
223. Salinas M, López-Garrigós M, Flores E, Uris J, Leiva-Salinas C. Procalcitonin in the Emergency Department: A potential expensive over-request that can be modulated through institutional protocols. Vol. 36, *American Journal of Emergency Medicine*. W.B. Saunders; 2018. p. 158–60.
224. Takakura Y, Hinoi T, Egi H, Shimomura M, Adachi T, Saito Y, et al. Procalcitonin as a predictive marker for surgical site infection in elective colorectal cancer surgery. *Langenbecks Arch Surg*. 2013 Aug;398(6):833–9.
225. Bernd Reith Ulrich Mittelkötter Sebastian Debus Claudia Küssner Arnulf Thiede HE, med Bernd Reith PDH. Procalcitonin in Early Detection of Postoperative Complications. Vol. 15, *Dig Surg*. 1998.
226. 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.
227. Oberhofer D, Juras J, Pavičić AM, Žurić IR, Rumenjak V. Comparison of C-reactive protein and procalcitonin as predictors of postoperative infectious complications after elective colorectal surgery. *Croat Med J*. 2012;53(6):612–9.
228. Giaccaglia V, Salvi PF, Antonelli MS, Nigri G, Pirozzi F, Casagrande B, et al. Procalcitonin reveals early dehiscence in colorectal surgery. the PREDICS study. In: *Annals of Surgery*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 967–72.

229. Silvestre J, Rebanda J, Lourenço C, Póvoa P. Diagnostic accuracy of C-reactive protein and procalcitonin in the early detection of infection after elective colorectal surgery - a pilot study. *BMC Infect Dis.* 2014 Aug 16;14(1).
230. Gilbert DN. Procalcitonin as a biomarker in respiratory tract infection. *Clinical Infectious Diseases.* 2011 May 1;52(SUPPL. 4).
231. Nargis W, Ahamed B, Ibrahim M. Procalcitonin versus C-reactive protein: Usefulness as biomarker of sepsis in ICU patient. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2014;4(3):195.
232. Khan AA, Wheeler JMD, Cunningham C, George B, Kettlewell M, Mortensen NJMC. The management and outcome of anastomotic leaks in colorectal surgery. *Colorectal Disease.* 2008 Jul;10(6):587–92.
233. El Zaher HA, Ghareeb WM, Fouad AM, Madbouly K, Fathy H, Vedin T, et al. Role of the triad of procalcitonin, C-reactive protein, and white blood cell count in the prediction of anastomotic leak following colorectal resections. *World J Surg Oncol.* 2022 Dec 1;20(1).
234. Smith SR, Pockney P, Holmes R, Doig F, Attia J, Holliday E, et al. Biomarkers and anastomotic leakage in colorectal surgery: C-reactive protein trajectory is the gold standard. *ANZ J Surg.* 2018 May 1;88(5):440–4.
235. Hayati F, Mohd Azman ZA, Nasuruddin DN, Mazlan L, Zakaria AD, Sagap I. Serum procalcitonin predicts anastomotic leaks in colorectal surgery. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2017 Jul 1;18(7):1821–5.
236. Facy O, Paquette B, Orry D, Binquet C, Masson D, Bouvier A, et al. Diagnostic accuracy of inflammatory markers as early predictors of infection after elective colorectal surgery. Results from the IMACORS study. *Ann Surg.* 2016;263(5):961–6.
237. Lu Y, Huang S, Li P, Chen BY, Liu WL, Chen ZQ, et al. Prognostic evaluation of preoperative serum C-reactive protein concentration in patients with epithelial ovarian cancer. *Exp Ther Med.* 2015 May 1;9(5):2003–7.
238. Hefler LA, Concin N, Hofstetter G, Marth C, Mustea A, Sehouli J, et al. Serum C-reactive protein as independent prognostic variable in patients with ovarian cancer. *Clinical Cancer Research.* 2008 Feb 1;14(3):710–4.
239. Pan Q, Wei M, Lu M, Xu Y, Xie X, Li X. The Role of Perioperative C-Reactive Protein in Predicting the Prognosis of Epithelial Ovarian Carcinoma. *Cancer Manag Res.* 2023;15:233–43.

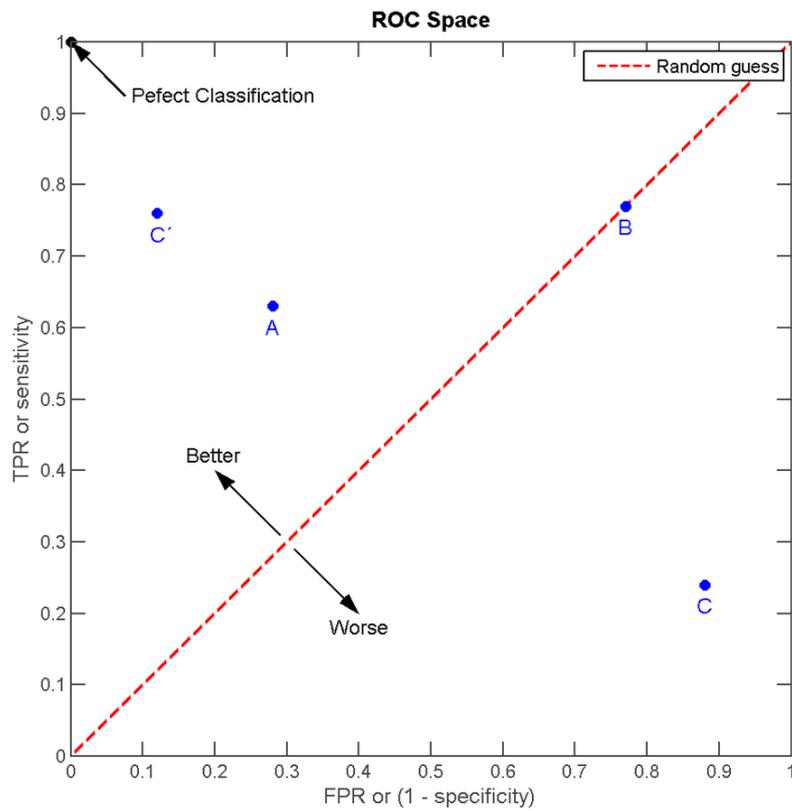


## 11. ANEXOS

### 11.1 Clasificación Clavien-Dindo

- Clavien-Dindo 1: postoperatorio sin incidencias y no precisa tratamiento salvo analgesia, antieméticos, diuréticos, fluidos y fisioterapia. Sólo infección de herida que requiere drenaje.
- Clavien-Dindo 2: pacientes que requieren tratamiento farmacológico no permitido en el grupo 1, transfusión o nutrición parenteral total.
- Clavien-Dindo 3: requieren revisión quirúrgica o tratamiento endoscópico o por radiología intervencionista. Se subdividen a su vez en:
  - 3a: procedimientos que no precisan anestesia general.
  - 3b: procedimientos que precisan anestesia general.
- Clavien-Dindo 4: las complicaciones de este grupo amenazan la vida del paciente y requieren ingreso en una unidad de cuidados intensivos. Se subdividen, a su vez en:
  - 4a si existe fallo de un órgano.
  - 4b si existe fallo multiorgánico.
- Clavien-Dindo 5: Supone la muerte del paciente.

## 11.2 Clasificación de Sweets para interpretación de curvas ROC



### Clasificación AUC:

<0.5: Test no informativo.

0.5-0.7: Test poco fiable

0.7-0.9: Test moderadamente fiable

0.9-<1 Test muy fiable

1: Test perfecto

## 11.3 Aprobación del CEIC del Hospital Vall d'Hebron



Pg. Vall d'Hebron, 119-129  
08035 Barcelona  
Tel. 93 489 38 91  
Fax 93 489 41 80  
ceic@vhir.org

ID-RTF080

### **INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y COMISIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON**

Doña Mireia Navarro, Secretaria del COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA CON MEDICAMENTOS del Hospital Universitari Vall d'Hebron,

#### **CERTIFICA**

Que el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Vall d'Hebron, en el cual la Comisión de proyectos de investigación está integrada, se reunió en sesión ordinaria nº 283 el pasado 24 de febrero de 2017 y evaluó el proyecto de investigación PR(AMI)68/2017 presentado con fecha 01/02/2017, titulado "*PROCALCITONINA Y PROTEÍNA C-REACTIVA COMO MARCADORES PRECOCES DE FUGA ANASTOMÓTICA EN CÁNCER DE OVARIO AVANZADO*" que tiene como investigador principal al Dr. José Luis Sánchez Iglesias del Servicio de Obstetricia y Ginecología de nuestro Centro.

Y que tras emitir un informe aprobado condicionado en dicha reunión y evaluar la documentación recibida posteriormente en respuesta a este informe

El resultado de la evaluación fue el siguiente:

#### **DICTAMEN FAVORABLE**

El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 1090/2015, y su composición actual es la siguiente:

Presidenta: Gallego Melcón, Soledad. Médico  
Vicepresidente: Segarra Sarries, Joan. Abogado  
Secretaria: Navarro Sebastián, Mireia. Química



Vocales: Armadans Gil, Lluís. Médico  
Azpiroz Vidaur, Fernando. Médico  
Balasso, Valentina. Médico  
Cucurull Folguera, Esther. Médico Farmacóloga  
De Torres Ramírez, Inés M. Médico  
Fernández Liz, Eladio. Farmacéutico de Atención Primaria  
Fuentelsaz Gallego, Carme. Enfermera  
Fuentes Camps, Inmaculada. Médico Farmacóloga  
Guardia Massó, Jaume. Médico  
Joshi Jubert, Nayana. Médico  
Hortal Ibarra, Juan Carlos. Profesor de Universidad de Derecho  
Iavecchia, María Luján. Médico Farmacólogo  
Rodríguez Gallego, Alexis. Médico Farmacólogo  
Sánchez Raya, Judith. Médico  
Solé Orsola, Marta. Diplomada Enfermería  
Suñé Martín, Pilar. Farmacéutica Hospital  
Vargas Blasco, Víctor, Médico

En dicha reunión del Comité Ético de Investigación Clínica se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

En el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Lo que firmo en Barcelona a 9 de marzo de 2017

**MIREIA NAVARRO  
SEBASTIAN**

Firmado digitalmente por MIREIA NAVARRO SEBASTIAN  
Nombre de reconocimiento (DN): c=ES, ou=Vegeu  
<https://www.catcert.cat/veridCAT> (c)03, ou=Serveis  
Publics de Certificacio CPIXSA-2, sn=NAVARRO  
SEBASTIAN, givenName=MIREIA,  
serialNumber=38121226Z, cn=MIREIA NAVARRO  
SEBASTIAN  
Fecha: 2017.03.09 12:40:50 +01'00'

Sra. Mireia Navarro  
Secretaria CEIm

## 11.4 Hoja de consentimiento informado del estudio EDMOCS

### Formulario de Consentimiento Informado

**TÍTULO DEL ESTUDIO:  
PROCALCITONINA Y PROTEÍNA C REACTIVA COMO MARCADORES  
PRECOCES DE FUGA ANASTOMÓTICA EN CÁNCER DE OVARIO AVANZADO.**

Investigador principal  
Servicio *Ginecología Oncológica*.

Yo (nombre y apellidos)

.....

- He leído la hoja de información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con:

.....

(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.
- Accedo al uso de las muestras extraídas SOLO para el presente proyecto, con la posterior destrucción de las mismas al finalizar el mismo.

**Firma del paciente:**

**Firma del investigador:**

**Nombre:**

**Nombre:**

**Fecha:**

**Fecha:**

