



Universidad de Valladolid



PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL:

**IMPORTANCIA DE LA INMUNIDAD PERIOPERATORIA EN EL
DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN INTRAABDOMINAL TRAS
CIRUGÍA ONCOLÓGICA DE COLON**

**Presentada por Francisca Moreno Racionero para
optar al grado de
Doctor/a por la Universidad de Valladolid**

Dirigida por:

D. José Máximo Rabadán Jiménez

Dña. Beatriz De Andrés Asenjo

D. Jesús Francisco Bermejo Martín

“Lo que sabemos es una gota de agua; lo que ignoramos es el océano.”
Isaac Newton (1642-1727)

Dirigida por los doctores:

D. José Rabadán Jiménez, Doctor en Medicina y Cirugía. Profesor titular del Departamento de Cirugía, Oftalmología, Otorrinolaringología y Fisioterapia de la Facultad de Medicina de Valladolid. Jefe de la Unidad de Cirugía Esofagogástrica en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Especialista en Cirugía General y del Aparato Digestivo.

Dña. Beatriz de Andrés Asenjo, Doctor en Medicina y Cirugía. Profesora asociada del Departamento de Cirugía, Oftalmología, Otorrinolaringología y Fisioterapia de la Facultad de Medicina de Valladolid. Jefe de la Unidad de Cirugía Colorrectal en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Especialista en Cirugía General y del Aparato Digestivo.

D. Jesús Francisco Bermejo Martín, Doctor en Medicina y Cirugía. Investigador principal del grupo de investigación biomédica en sepsis (Bio Sepsis) en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid-IESCYL. Especialista en Inmunología Clínica.



Universidad de Valladolid

AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE TESIS

D. JOSE RABADÁN JIMENEZ con D.N.I. nº 28363886X, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor Titular del Área de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid, Dña. BEATRIZ DE ANDRÉS ASENJO con D.N.I. nº 09300801S, Doctora en Medicina y Cirugía, Profesora Asociada del Área de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid, y D. JESÚS F. BERMEJO MARTÍN con D.N.I. nº 09.344.393E, Doctor en Medicina y Cirugía, como Directores de la Tesis Doctoral titulada “IMPORTANCIA DE LA INMUNIDAD PERIOPERATORIA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN INTRAABDOMINAL TRAS CIRUGÍA ONCOLÓGICA DE COLON” presentada por Dña. FRANCISCA MORENO RACIONERO, alumna del programa de Ciencias de la Salud impartido por el Departamento de Cirugía, Oftalmología, Otorrinolaringología y Fisioterapia, autorizan la presentación de la misma, considerando que el trabajo reúne los requisitos de originalidad necesarios para poder ser presentado como Tesis Doctoral y que la autora ha demostrado un adecuado manejo del método científico como para poder optar al grado de Doctor por la Universidad de Valladolid.

Valladolid,.....de.....de 2017

Los Directores de la Tesis,

Dr. Rabadán J

Dra. De Andrés A

Dr. Bermejo M

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quería dar las gracias a mis directores de tesis, Pepe Rabadán, Beatriz De Andrés, y Jesús Bermejo sin los cuales este trabajo no habría sido posible. Ellos han creído en mí y me han enseñado que esta nueva meta alcanzada en el camino, es el aliciente para continuar y descubrir otros nuevos.

Mencionar a los facultativos y en especial a mi jefe de Servicio de Cirugía General del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, con los que he compartido tantas horas y de los que he aprendido algo nuevo cada día. Gracias a las enfermeras que me han ayudado durante la recogida de las muestras y al personal de laboratorio por el procesamiento de dichas muestras. Todos se han mostrado siempre amables y con voluntad de ayudar, habiendo sido verdaderamente imprescindibles.

Mención especial a María “mi hermana”, apoyo fundamental por estar siempre al otro lado de la mesa de estudio con una sonrisa y una frase tranquilizadora, como “ya queda menos” o “el último esfuerzo rubia”.

Gracias Papá, Mamá y Hermano por ser el motor de mi vida, por enseñarme el espejo donde reflejarme, el camino a seguir y ser la guía para alcanzar mis metas. Por servirme de apoyo y hacer el papel de mejores amigos, por darme todo sin pedir nada, por vuestra dedicación, porque siempre buscáis lo mejor para mí, por darme lo que necesito, por disfrutar cada momento que pasamos en la vida, por formarme como una persona con carácter sólido, y por compartir experiencias y vivencias únicas, porque gracias a vosotros todo lo que tengo no hubiera sido posible.

ABREVIATURAS

- ATB: Antibiótico
- CCMA: Citotoxicidad celular mediada por anticuerpos
- CCR: Cáncer colorrectal
- Complejo mayor de histocompatibilidad
- CIA: Colección intraabdominal
- CPA: Célula presentadora de antígenos
- DAMP: Patrones moleculares asociados a peligro
- DA: Dehiscencia de anastomosis
- FA: Fuga anastomótica
- FC: Fracción constante
- GM-CSF: Factor estimulante de colonias granulocitos-macrófagos
- Ig: Inmunoglobulina
- Igs: Inmunoglobulinas
- IHQ: Infección de herida quirúrgica
- IIA: Infección intraabdominal
- IL: Interleuquina
- INF γ : Interferón- γ
- ISQ: Infección del sitio quirúrgico
- LBP: Proteína enlazante de LPS
- LCP: Ligadura cecal-punción
- LPS: Lipopolisacárido
- MCP-1: Quimiotáctica de monocitos de tipo 1
- MEC: Matriz extracelular

- NK: Natural killer
- PAMP: Patrones moleculares asociados a patógenos
- PCR: Proteína C reactiva
- PMN: Polimorfonucleares
- PRR: Receptores de reconocimiento de patrones
- RCB: Receptor de células B
- SAM: Síndrome de activación del macrófago
- SIRS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria
- SS: Shock Séptico
- TCR: Receptor de células T
- TLR4: Receptor de tipo Toll 4
- TNF: Factor de necrosis tumoral
- TS: Transfusión sanguínea

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	11
1.1 Infección y cirugía entrelazadas a través de la historia	12
1.2 Cáncer de colon	16
1.2.1 Epidemiología	16
1.2.2 Anatomía quirúrgica e histología.....	18
1.2.3 Vías genéticas del cáncer colorrectal	21
1.2.4 Cáncer esporádico & Cáncer familiar.....	22
1.2.5 Factores de riesgo no genéticos.....	22
1.2.6 Clínica y diagnóstico.....	23
1.2.7 Estadificación anatomopatológica.....	24
1.2.8 Tratamiento quirúrgico.....	26
1.3 Respuesta inmunológica del huésped a la infección	28
1.3.1. Estímulos que inician la cascada inflamatoria	28
1.3.2. Biomarcadores clínico-pronósticos de infección.....	32
1.4 Activación del complemento	34
1.5 Inmunoglobulinas.....	36

1.6 Importancia del hemograma y subpoblaciones linfocitarias.....	40
1.7 Fuga Anastomótica.....	46
1.7.1 Concepto.....	46
1.7.2 Factores de riesgo.....	47
1.8 Infección de herida quirúrgica.....	52
2. JUSTIFICACIÓN.....	53
3. OBJETIVOS.....	55
4. MATERIALES Y METODOS.....	57
4.1 Diseño del estudio.....	58
4.2 Pacientes.....	59
4.3 Recogida de datos.....	59
4.4 Variables de estudio.....	60
4.4.1 Variables demográficas y clínicas.....	60
4.4.2 Variables analíticas.....	61
4.4.3 Variables perioperatorias.....	63
4.5 Análisis estadístico.....	64
4.6 Aspectos éticos y deontológicos.....	65
5. RESULTADOS.....	66
5.1 Variables preoperatorias y quirúrgicas.....	67
5.1.1 Dehiscencia de sutura.....	72
5.1.2 Colección intraabdominal.....	80

5.1.3 Infección de herida quirúrgica.....	84
5.2 Estado inmunológico.....	92
5.2.1 Dehiscencia de sutura.....	92
5.2.2 Colección intraabdominal.....	106
5.2.3 Infección de herida quirúrgica.....	115
5.2.4 Transfusión sanguínea.....	120
6. DISCUSIÓN.....	121
6.1 Hemograma y bioquímica básica como herramienta pronóstica en la infección intraabdominal.....	122
6.1.1 Dehiscencia de sutura.....	124
6.1.2 Colección intraabdominal.....	126
6.1.3 Infección de herida quirúrgica.....	129
6.2 Variables clínico-demográficas como herramienta pronóstica en la infección intraabdominal.....	131
6.3 Variables perioperatorias como herramienta pronóstica en la infección intraabdominal.....	134
7. CONCLUSIONES.....	138
8. BIBLIOGRAFÍA.....	141
9. ANEXO.....	157

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 INFECCIÓN Y CIRUGÍA ENTRELAZADAS A TRAVÉS DE LA HISTORIA

La palabra original de la infección proviene del latín y es “infectiō” forma sustantiva abstracta de “infēctus” que quiere decir infecto. Se refiere a la acción y resultado de infectar o infectarse. Se produce una invasión, propagación o multiplicación de los agentes patógenos, virus o bacterias, en los tejidos de cualquier organismo. La infección adquirida dentro de un recinto hospitalario ó infección nosocomial abarca al menos 2.500 años de historia médica.

Ya desde la Antigüedad, las infecciones eran un motivo de preocupación para los médicos. En Mesopotamia, el código de Hammurabi (S.XX a.C) que es el primer ejemplo de legislación de la práctica médica, retribuía o castigaba al médico según el éxito o fracaso de su intervención (1).

En el papiro de Ebers (datado en el año 1.400 a.C) se detallan diferentes prescripciones terapéuticas para curas de llagas, quemaduras, tumores de cuello, así como la extracción de pus de las heridas para que la infección no progresase (2).

En la época griega hay que destacar la figura de Hipócrates (460-377 a.C), que da carácter de razón a la medicina. Explica que ninguna enfermedad es mística, todas ellas tienen sus causas naturales y aparece la idea de primum non noscere (3). Es el autor del Corpus Hipocraticum que consta de 72 libros; la sección sobre cirugía trata de fracturas, heridas de cabezas, hemorroides y fístulas (4).

El imperio romano adquirió muchos conocimientos de la sabiduría griega, empleando las mismas teorías, remedios, y añadiendo alguno nuevo como el nitrato de plata (2).

En la Edad Media, la Iglesia prohibió la disección de cadáveres hasta 1480 y la teoría médica se volvió más importante que la práctica. Aparece la figura del barbero, con un menor reconocimiento social que el médico y realizando diferentes operaciones (abrían abscesos, cauterizaban, curaban heridas de arma blanca, trataban luxaciones y fracturas).

En los siglos XI-XII aparece la primera escuela médica medieval en la ciudad de Salerno. Los fundamentos de esta escuela se basaban en la síntesis de la tradición greco-latina complementada con las nociones provenientes de la cultura árabe y judía. Cabe destacar a Mondino de Luzzi, profesor de la universidad de Bolonia y primer anatomista europeo que realizó públicamente, dentro de su cátedra, la disección del cuerpo humano.

Ambroise Paré (1510-1590), cirujano militar de las tropas francesas, demostró la inutilidad de usar aceite hirviendo para cauterizar las heridas recientes por arma de fuego y determinó que al realizar una amputación, era mejor ligar los vasos, uno por uno, que intentar controlar la hemorragia mediante una ligadura global del tejido (5).



Figura 1. Sutura de una herida menor en una barbería. Gerrit Ludens (1622-1683)

Debido al rechazo de la cirugía por parte de la universidad, los cirujanos terminaron uniéndose para reclamar sus derechos. Se dividieron en *robe longue* (cirujanos de la realeza que estaban apegados a textos quirúrgicos antiguos y operaban poco), *robe courte* (admitidos

en la facultad pero con formación deficitaria, eran los cirujanos del pueblo) y cirujanos *barberos* (los más diestros, siendo los iniciadores de la cirugía ambulante).

En el siglo XVIII se producen oficialmente los cambios decisivos en la medicina, con la fundación de la Académie Royale de Chirurgie en 1731, la ordenanza de Luis XV que prohibía a los barberos el ejercicio de la cirugía, la creación de la escuela de salud y la aparición del título de doctor (Figura 2).

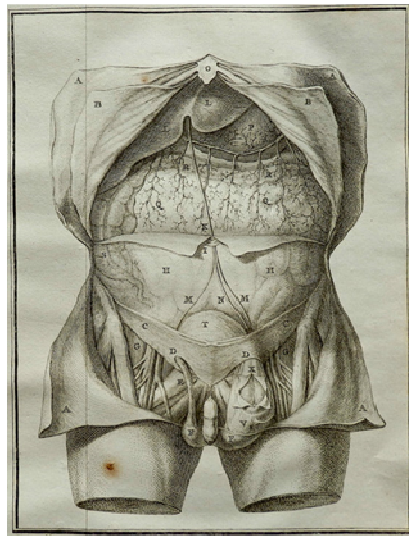


Figura 2. Grabado sobre el estudio de la hernia de la vejiga. Academie Royale de Chirurgie

Por sus trabajos, Louis Pasteur (1822-1895) es considerado el pionero de la microbiología moderna, iniciando la llamada “Edad de Oro de la Microbiología”. Desarrolló la teoría germinal de las enfermedades infecciosas, la vacuna frente a diferentes microorganismos (*Pasteurella multocida* y *Bacillus anthracis*) y la técnica conocida como pasteurización (6), (7). En 1864 se realizan las primeras intervenciones quirúrgicas abdominales con un alto índice de mortalidad (el personal facultativo operaba con ropa de calle, sin lavarse las manos ni el instrumental quirúrgico y manipulando las vísceras con las manos descubiertas) y gracias a las aportaciones de Pasteur, se crearon las primeras medidas de higiene, como una sala alejada del foco de infección, el empleo de instrumental limpio, la introducción de las manos lo menos posible en el campo operatorio y el drenaje de la herida al

final del acto quirúrgico. Aunque Pasteur y Sternberg fueron los primeros en aislar una cepa de estreptococo, el nombre proviene de Alexander Ogston (1844-1929), médico escocés que encontró un grupo de bacterias esféricas dispuestas en cadenas y estableció la relación entre el estreptococo y la sepsis (8).

Edwin Klebs (1834-1913) revisó un gran número de tejidos procedentes de autopsias y halló una bacteria en las lesiones diftéricas, denominada bacteria *Corynebacterium diphtheriae*, causante de la difteria (9). En 1914, Hugo Schottmüller sentó las bases para la actual definición de sepsis, afirmando que la presencia de la infección era una parte fundamental de este cuadro clínico. Décadas después, Lewis Thomas popularizó la idea de que era la propia respuesta del organismo la que estaba involucrada en dicho cuadro (10).

En el siglo XIX, Jean François Reybard de Lyon realizó la primera resección por cáncer de colon en mayo de 1833, extirpando a un paciente de 28 años un tumor de sigma incluyendo unos pocos centímetros de intestino grueso, para luego anastomosarlo de forma termino-terminal con una sutura continua. El enfermo falleció a los 10 meses a causa de una recidiva local (11). Una comisión presidida por Jobert de Lamballe desaprobó tal proeza a pesar del éxito de la misma (12).

Posteriormente, el cirujano alemán Tiersch, más conocido por nosotros por la intervención del cerclaje de ano empleado en el prolapso rectal, realizó el segundo intento el 21 de junio de 1875, al resecar un tumor estenosante de sigma. Para visualizar la lesión fue necesaria una sigmoidostomía de descarga que luego dejó como colostomía preanastomótica. El 27 de abril de 1880 Vincenz Czerny, operó el primer caso que se conoce de tumor sincrónico de colon transverso y sigma; efectuando dos resecciones y doble anastomosis. El enfermo falleció por recidiva ese mismo año (12).

El siglo XX es la época de oro de la medicina con múltiples descubrimientos, como los grupos sanguíneos (Karl Landsteiner-1901), los rayos X (Wilhelm Röntgen-1895) y la anestesia epidural (Pages-1920). El descubrimiento fortuito de la penicilina por parte de Flemming en el año 1929, revolucionó la forma de tratar las infecciones y le supuso el premio Nobel en 1945 (7).

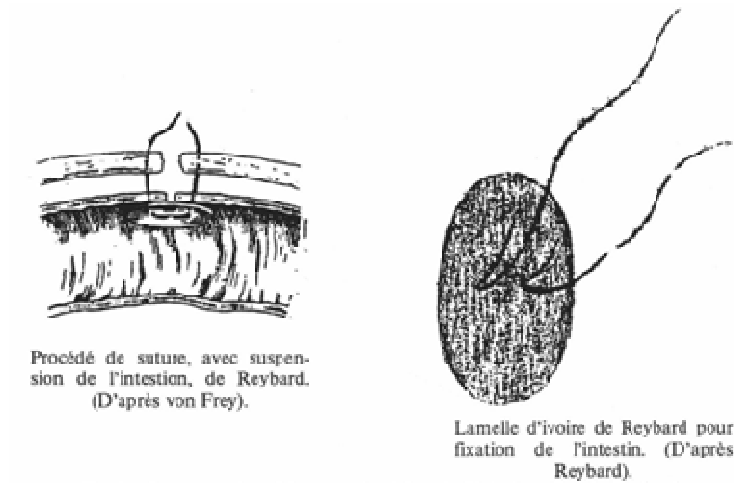


Figura 3. Sutura del intestino. Laminilla de marfil para la fijación del intestino

1.2 CÁNCER DE COLON

1.2.1 Epidemiología

El cáncer colorrectal (CCR) es uno de los tumores más frecuentes en los países desarrollados y, aunque su incidencia en los países en vías de desarrollo como India o los países africanos puede ser hasta 25 veces menor (13), se está empezando a observar un aumento del impacto de la enfermedad sobre su población. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que al año se detectan aproximadamente 945.000 nuevos casos en todo el mundo y se producen en torno a 492.000 muertes debido a esta enfermedad (14).

La incidencia de cáncer en Europa está aumentando longitudinalmente a lo largo de las décadas. La tasa de tumores en Europa oriental se está igualando a la incidencia de cáncer observado en Europa occidental; encontrándose el cáncer de mama, próstata, colorrectal y pulmón entre los primeros lugares (15).

En España, disponemos de los datos recientemente publicados por REDECAN (Red Española de Registros de Cáncer), obtenidos aplicando los ratios de incidencia/mortalidad a las estimaciones nacionales de mortalidad. De acuerdo con estos datos, el número total de nuevos casos de cáncer en ese año fue de 247.771 (148.827 en varones y 98.944 en mujeres). Los tipos de cáncer más frecuentemente diagnosticados en el año 2015 fueron colorrectal

(41.441 casos), próstata (33.370 casos), pulmón (28.347 casos), mama (27.747 casos) y vejiga (21.093 casos). En varones, la incidencia de cáncer de colon fue de 15.808 casos/100.000 habitantes, y en la mujer 11.927 casos/100.000 habitantes (16).

De acuerdo con la última información proporcionada por el Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III, los tumores son la causa más frecuente de muerte entre los varones en España (responsables de 65.014 fallecimientos), por delante de las enfermedades cardiovasculares, que ocasionaron 52.907 fallecimientos, y las enfermedades respiratorias (24.798 fallecimientos) en 2014. Los tumores suponen, sin embargo, la segunda causa de muerte en mujeres en España (41.020 fallecimientos), por detrás de las enfermedades cardiovasculares responsables de 63.546 muertes. La tercera causa de muerte en mujeres en España son las enfermedades respiratorias (18.881 decesos) (16).

Así, de acuerdo con los datos de REDECAN, en el año 2015, una de cada tres muertes en varones y una de cada cinco en mujeres en España, se debieron a tumores malignos; es decir más de una de cada 4 muertes en España se debieron a distintos tipos de cáncer. Sin embargo, según los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), la principal causa de muerte en los hospitales españoles fueron los tumores (24,2%) (Figura 4).

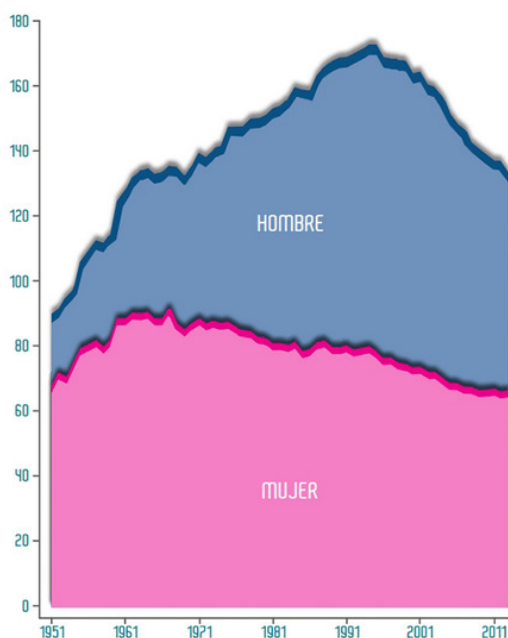


Figura 4. Evolución temporal de la mortalidad estandarizada por años por tumores

La supervivencia de los pacientes con cáncer en nuestro país es similar a la del resto de países de nuestro entorno, situándose en España en un 53 % a los 5 años. Se calcula que la supervivencia se ha duplicado en los últimos 40 años en países como Reino Unido, y que alcanza un 50 % a los 10 años, si bien a expensas del aumento de la supervivencia de algunos tumores como la mama o el colon, mientras que las de otros tumores continúa siendo similar (16).

1.2.2 Anatomía quirúrgica e histología

El colon o intestino grueso tiene una longitud aproximada de 1,50 metros, formando un marco alrededor del intestino delgado. Se diferencia de este por su mayor calibre, a nivel del ciego tiene un ancho de 5 a 7,5 cm y, a medida que se hace más distal, va disminuyendo. Embriológicamente, el colon ascendente y el transversal hasta su tercio izquierdo derivan al igual que el intestino delgado del intestino medio; a diferencia de la mitad distal del intestino grueso que deriva del intestino posterior.

Presenta 3 cintillas longitudinales, bandeletas o tenias, que son un engrosamiento de la capa de las fibras musculares externas de 0,6 cm de ancho que convergen a nivel de la base de implantación del apéndice. Sobre las bandeletas se acumulan los llamados apéndices epiploicos, pequeñas formaciones peritoneales que penden como borlas de su superficie y encierran grasa, vasos y en ocasiones, en el adulto, contienen formaciones diverticulares que provienen de la luz intestinal, debido a la herniación exclusiva de la capa mucosa. Poseen además, a diferencia del intestino delgado, haustras que sobresalen entre las bandeletas.

La pared del colon está formada por varias capas: mucosa, submucosa, muscular y serosa. La superficie de la mucosa del colon es plana y presenta numerosas invaginaciones, llamadas criptas de Lieberkühn. El epitelio superficial está formado principalmente por células cilíndricas y algunas células caliciformes. Las criptas están recubiertas principalmente por células caliciformes, excepto en la base, donde se localizan escasas células indiferenciadas y algunas células neuroendocrinas. Las células basales indiferenciadas constituyen la reserva de la población celular de la mucosa del colon ya que presentan numerosas mitosis.

La lámina propia de la mucosa del colon contiene linfocitos, plasmocitos, macrófagos, fibroblastos y algún eosinófilo. La continuidad de la capa muscular de la mucosa está interrumpida por agregados linfoides, que se extienden a la submucosa. Esta última está formada por tejido conjuntivo vascularizado, algunos linfocitos, células plasmáticas y macrófagos, junto con algún mastocito y eosinófilo.

Está dotado de una capa muscular externa longitudinal y una capa muscular interna circular. El plexo nervioso mientérico de Auerbach, situado entre las dos capas musculares, y el plexo de Meissner, en la submucosa, están interconectados; y se encargan de la innervación simpática y parasimpática del colon.

Los vasos linfáticos colónicos drenan en los ganglios paracólicos en la sustancia grasa de la serosa, en los ganglios intermedios situados a lo largo de los vasos sanguíneos del colon, y en los ganglios centrales que se agrupan cerca de la aorta (Figura 5).

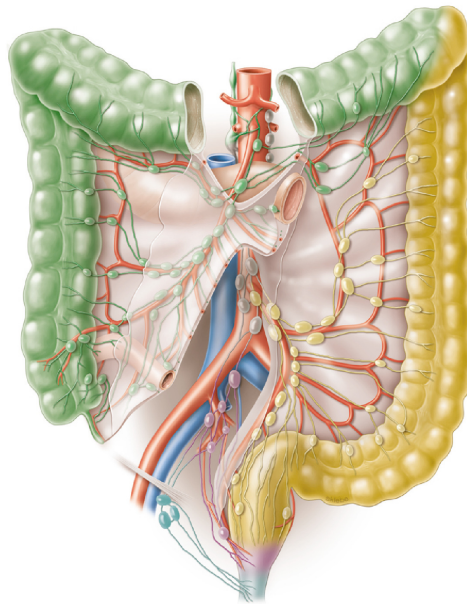


Figura 5. Linfáticos del colon

Los tumores malignos (Tabla I) tienden a ser polipoides y ulcerados o infiltrantes, y pueden ser estenosantes. Dependiendo de la arquitectura glandular, el pleomorfismo celular y la mucosecreción del patrón predominante, el tumor puede presentar tres grados de diferenciación: pobre, moderadamente o bien diferenciado (17).

Tabla I. Tumores Malignos. Tipos histológicos.

TUMORES MALIGNOS: TIPOS HISTOLÓGICOS	
Adenocarcinoma	El más frecuente. Es un tumor de células epiteliales malignas, originándose en el epitelio glandular de la mucosa colorrectal. Las células malignas forman estructuras tubulares, produciendo estratificación anómala, luz tubular adicional y estromas reducidos.
Carcinoma medular	Un tipo de adenocarcinoma, caracterizado por un patrón predominantemente sólido y pobremente diferenciado con una infiltración intratumoral linfocitaria.
Carcinoma mucinoso o coloide	Las células tienen un patrón de crecimiento discohesivo y secretan moco, el cual invade el intersticio, produciendo lagunas mucosas y coloides.
Carcinoma de células escamosas	Aparece fundamentalmente en el canal anal. Está constituido por células escamosas atípicas que producen perlas de queratina. Asociados a infección por HPV. Son tumores agresivos con una alta tasa de metástasis ganglionares.
Carcinoma de células en anillo de sello	Tipo de adenocarcinoma productor de mucina que no es capaz de secretar, por lo que permanece dentro de la célula desplazando el núcleo hacia la periferia.
Carcinoma adenoescamoso	Es una entidad rara. Ha sido descrito como un tumor en el que tanto el componente glandular como el escamoso son malignos y capaces de metastatizar.
Carcinoma neuroendocrino	Entidad rara y muy agresiva. Existen dos subcategorías: uno de células grandes y otro de células pequeñas.
Carcinoma indiferenciado	Conserva < 50% la estructura glandular.

1.2.3 Vías genéticas del Cáncer colorrectal

Las mutaciones secuenciales acumuladas en los oncogenes, asociadas a una desactivación mutacional de los genes supresores de tumores con el paso del tiempo, conducen a la producción de células anómalas que crecen sin control, invaden los tejidos locales y producen metástasis en órganos a distancia. Este modelo de carcinogénesis, la cascada de adenoma a carcinoma en el carcinoma colorrectal (CCR), fue descrito por primera vez por Fearon y Vogelstein en 1990 (Figura 6) (18).

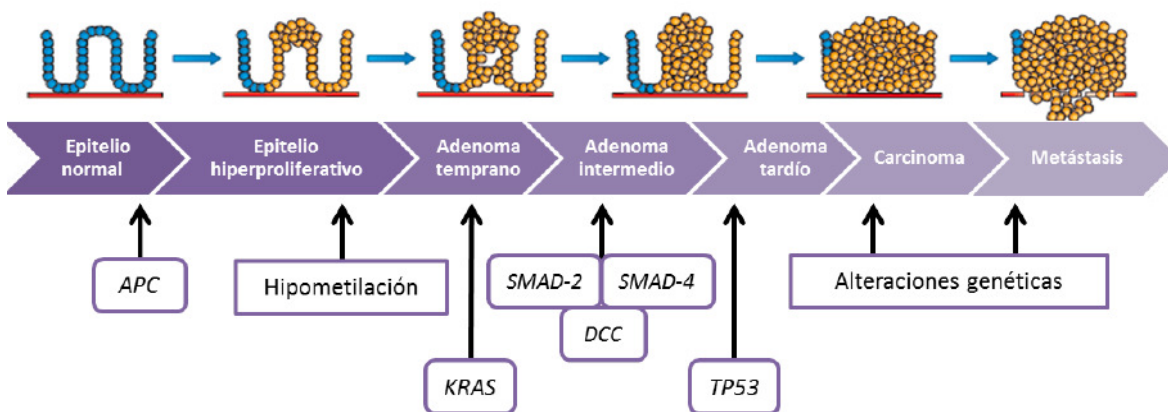


Figura 6. Modelo genético de la carcinogénesis colorrectal

La inestabilidad del genoma es la clave del desarrollo tumoral, y diversas vías genéticas, cada una caracterizada por mutaciones específicas, conducen al desarrollo de CCR. La vía de inestabilidad cromosómica (CIN) se caracteriza por la acumulación de genes supresores de tumores desactivados y protooncogenes anormalmente activos. Casi el 80% de los tumores se desarrollan por esta vía, presentando mutaciones características en los genes APC, TP53 y K-ras. El gen APC es crucial en el desarrollo tumoral: prácticamente todos los pacientes con poliposis adenomatosa familiar, portadores de esta mutación, desarrollan CCR si no se someten a cirugía profiláctica.

La vía de inestabilidad de microsatélites (MSI) también está implicada en el desarrollo del CCR. Se produce por una deficiencia del sistema de reparación de mal apareamiento del

ácido desoxirribonucleico (ADN), un cariotipo casi diploide; niveles más bajos de mutaciones P53, SMAD4 y K-ras y niveles más elevados de mutaciones BAX, TGF-BIIR y BRAF. Esta vía es la responsable de aproximadamente el 20 % de los carcinomas y éstos parecen ser menos sensibles a la quimioterapia con 5-fluoracilo (5-FU) (19), (20).

Las neoplasias malignas que se caracterizan por una metilación genética excesiva (fenotipo metilador de islotes CpG [CIMP]) son diferentes de otros tumores de colon (21). Sin embargo, no se ha establecido si el CIMP es una entidad diferenciada. Muchas lesiones colónicas precursoras asociadas a tumores CIMP son pólipos aserrados que presentan una hipermetilación extrema y parecen no seguir los mecanismos habituales de la secuencia clásica de adenoma-carcinoma (22). Además, se está estudiando su relación con quimioterápicos como el irinotecan, para evitar la recidiva en la fase III del CCR (24). Algunos tumores no corresponden a ninguna categoría conocida, lo que sugiere la existencia de otras vías genéticas diferentes (23).

1.2.4 Cáncer esporádico & Cáncer familiar

Los CCR no hereditarios se denominan esporádicos y representan el 75-80% de los casos y no poseen una carga genética heredada. Sin embargo, se estima que hasta un 20-25% del total de tumores diagnosticados podrían tener un componente hereditario en relación con los familiares de primer o segundo grado afectados. Asimismo, entre un 5-6% de la población con neoplasias, desarrollará tumores asociados con síndromes hereditarios autosómicos dominantes, principalmente el síndrome de la Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) y el síndrome de Cáncer Colorrectal Hereditario No Polipósico (HNPPC) (24).

1.2.5 Factores de riesgo no genéticos

Los principales factores de riesgo en la aparición de tumores esporádicos son de tipo ambiental y están particularmente asociados a comportamientos propios del estilo de vida occidental. Los últimos estudios prospectivos parecen confirmar la asociación de dietas ricas en carnes rojas, la elevada ingesta de alcohol o la obesidad con un mayor riesgo de desarrollar

este tipo de tumores, mientras que las dietas ricas en fibra, calcio, vitamina D, ácido fólico o selenio podrían ser protectoras frente al desarrollo de los mismos (13), (25). Junto a estos factores, hay que añadir otros que ya se conocían previamente como el tabaquismo, la edad avanzada (que aumenta después de la cuarta década de la vida) (26), duplicándose la incidencia con cada década, o diversas enfermedades asociadas al intestino grueso como la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa (14).

1.2.6 Clínica y diagnóstico

Los síntomas del cáncer colorrectal varían dependiendo de la localización del cáncer en el colon, aunque puede cursar de forma silente; el pronóstico tiende a ser peor en las personas que presentan síntomas que en aquellas que se encuentran asintomáticas. Cuando el cáncer se localiza en el colon derecho, destaca la abdominalgia, el síndrome anémico y ocasionalmente la palpación de una masa abdominal, ya que en esta localización los tumores pueden llegar a alcanzar un gran tamaño sin que se altere el hábito intestinal. Sin embargo, si el tumor se encuentra en el colon izquierdo, generalmente ocasiona sangrado, tenesmo y en los últimos estadios, puede provocar estreñimiento, síntomas de obstrucción e incluso perforación intestinal.

El diagnóstico del cáncer de colon se basa en la historia clínica, donde se recogen antecedentes médicos y familiares, así como factores de riesgo y la sintomatología que refiere el paciente. Si se sospecha una lesión tumoral en el colon, se solicita una colonoscopia.

Esta permite visualizar de modo directo la localización de la lesión y biopsiarla, realizándose una endoscopia completa para descartar otras tumoraciones más distales. La colonoscopia virtual también denominada colonoscopia por tomografía computarizada, es un procedimiento que nos proporciona una imagen bi y tridimensional del colon desde el recto hasta la zona distal del intestino delgado, obteniendo mejor sensibilidad para la visualización de pólipos de colon, su única desventaja es la de no poder obtener biopsias de la tumoración (28).

La tomografía computarizada (TC), además de su función diagnóstica, tiene un importante papel en el estadiaje de los tumores de colon, ya que puede detectar la afectación extraluminal del tumor así como su diseminación metastásica, por lo que se ha convertido en una técnica de rutina en la estadificación preoperatoria. Se debe administrar contraste yodado intravenoso y oral para realizar el estudio, en fase arterial y fase portal (27). La TC torácica preoperatoria debe ser considerada como una práctica estándar para descartar la presencia de metástasis pulmonares sincrónicas y para tener una referencia durante el seguimiento postoperatorio.

1.2.7 Estadificación anatomopatológica

El pronóstico de los pacientes con cáncer de colon depende del estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico, la histología del tumor (diferenciación, invasión linfática, vascular y perineural, infiltración de un tipo celular) y la extensión de los márgenes quirúrgicos libres de tumor. El sistema de estadificación del CCR es el sistema que valora el tumor, el compromiso ganglionar y la presencia de metástasis (TNM) de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) y de la International Union Against Cancer (UICC) (Tabla II y III) (28).

Tabla II. Sistema de estadificación del cáncer TNM del American Joint Committee on Cancer y de la International Union Against Cancer

Tumor primario (T)
<ul style="list-style-type: none"> ✦ Tis: Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión de la lámina propia ✦ T1: Invasión de la submucosa ✦ T2: Invasión de la muscular propia ✦ T3: Invasión de la serosa ✦ T4: Invasión de los órganos adyacentes

Ganglios linfáticos regionales (N)

- ✦ N0: No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales
- ✦ N1: Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos regionales
- ✦ N2: Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales

Metástasis a distancia (M)

- ✦ M0: No hay metástasis a distancia
- ✦ M1: Metástasis a distancia
- ✦ M1a: Metástasis confinada a un órgano o sitio
- ✦ M1b: Metástasis en más de un órgano/sitio o en el peritoneo

Conviene señalar que en la última clasificación no se precisa el estado detallado de los ganglios pericólicos, del pedículo vascular o apicales y que desaparece el concepto de N3, por considerar únicamente el número de ganglios y no su localización. Este cambio se fundamenta en los resultados de varias series, en las cuales se observó que el valor pronóstico de la localización ganglionar (proximal o distal) no es tan relevante como la cantidad de ganglios afectados.

Esta clasificación no incluye un estándar de trabajo para los patólogos, con lo cual la variabilidad interobservador modifica la interpretación de los datos; como es el caso del número de ganglios disecados, necesiéndose un mínimo de 12 ganglios para realizar un buen estadiaje, tarea en la que interviene decisivamente el anatomopatólogo que estudie la pieza. Un número menor debe ser motivo de preocupación, dado que algunos estudios (29) apuntan un peor pronóstico en los pacientes con escaso recuento ganglionar, posiblemente por subestimación de los ganglios afectados.

Tabla III. Sistema de estadificación del cáncer TNM del American Joint Committee on Cancer y de la International Union Against Cancer

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	-
IIIB	T3-T4a	N1-N1c	Mo
	T2-T3	N2a	-
	T1-T2	N2b	-
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	-
	T4b	N1-N2	-
IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b

Se realiza una asociación entre el estadio anatomopatológico y la evolución clínica, observándose una supervivencia a los 30 meses de un 93,2% en el estadio I, un 82,5% en el estadio II, un 59,5% en el estadio III, y tan solo un 8% de supervivencia en el estadio IV (30).

1.2.8 Tratamiento quirúrgico

El objetivo de la cirugía con intención curativa consiste en la extirpación del tumor primario, con márgenes quirúrgicos adecuados, y de los ganglios linfáticos regionales. Este tratamiento es la colectomía segmentaria. Los criterios que definen esta intervención difieren

en los aspectos técnicos según la localización del tumor en el colon derecho o en el izquierdo (Tabla IV) (31), (32).

Tabla IV. Técnica quirúrgica

COLON DERECHO	COLON IZQUIERDO
Hemicolectomía derecha abierta / laparoscópica.	Hemicolectomía izquierda abierta /laparoscópica.
Movilización de la flexura hepática del colon.	Movilización de la flexura esplénica del colon.
Ligadura alto de los vasos ileocólicos, cólico derecho y medio.	Ligadura alta de los vasos mesentéricos inferiores.
Anastomosis ileocólica manual /mecánica.	Lavado rectal + Anastomosis ileocólica manual/mecánica.

Tras la resección del tumor, la reconstrucción se realiza con una anastomosis de los extremos colónicos mediante una sutura manual o mecánica, según las posibilidades técnicas y la preferencia del cirujano. Aún no hay evidencia clara de cual de las modalidades es la más beneficiosa (33). Cuando la intervención tiene carácter curativo, el margen distal debe ser al menos de 5 cm, y el proximal depende de la resección vasculolinfática, que determina la extensión de la colectomía. Si el tumor se encuentra adherido a otras vísceras, se practicará la resección en bloque. La separación de las estructuras vecinas en lugar de la resección en bloque supone un descenso de la supervivencia del 50 al 17% (34).

Una resección completa depende en gran parte del margen radial, y de la amplitud de la resección (R) que debe ser registrado en cada procedimiento: R0, resección completa del tumor con todos los márgenes negativos; R1, resección incompleta del tumor con margen afectado microscópicamente y R2, resección incompleta del tumor con residuo de tumor que

no fue resecado. La planificación de la extensión de la linfadenectomía se basa en el conocimiento completo de la anatomía y del patrón de diseminación linfática en el cancer intestinal.

Además de la penetración de la pared intestinal y el examen de los ganglios linfáticos, existen otras características anatomopatológicas que pueden predecir el desenlace oncológico como son el compromiso de órganos adyacentes, el margen radial, el grado de diferenciación, invasión de vasos sanguíneos, invasión de vasos linfáticos, invasión perineural, respuesta inmunitaria, contenido de ADN, índice proliferativo, pérdida alélica del cromosoma 18q, mutación de *k-ras* y la deficiencia del sistema MMR.

1.3 RESPUESTAS INMUNOLÓGICAS DEL HUÉSPED A LA INFECCIÓN

1.3.1 ESTÍMULOS QUE INICIAN LA CASCADA INFLAMATORIA

Cuando una bacteria produce una solución de continuidad en la barrera epitelial y entra en el tejido subyacente, encuentra primeramente macrófagos residentes en el tejido, mastocitos y células dendríticas. Todas estas células detectan al invasor y reaccionan secretando mediadores que movilizan la respuesta inflamatoria local.

La endotoxina o lipopolisacárido (LPS) es un componente estructural de la membrana externa de las bacterias gramnegativas y es el factor microbiano, entre los que activan la respuesta inflamatoria, mejor caracterizado y estudiado. El LPS se puede unir a varias moléculas de superficie de las células, pero la única proteína de unión que le permite efectuar una señal funcional patológica en ellas, es el receptor CD14 que se expresa en los monocitos, macrófagos, granulocitos y con menor intensidad en los linfocitos B. En el plasma, el LPS puede unirse a proteínas como la proteína que vehicula al LPS (LBP), formando un complejo que favorece y aumenta la sensibilidad del receptor CD14 al LPS (35).

Posteriormente, el receptor CD14 pasa al LPS a un complejo de señalización que tiene dos componentes: una proteína extracelular denominada MD-2, que se une al residuo del

lípidos A del LPS, y una proteína receptora transmembrana, el receptor de tipo Toll 4 (TLR4). El TLR4 transmite la señal de reconocimiento del LPS al interior de la célula, donde las vías de transducción de señales y transcripción génica estimulan la producción y/o secreción de numerosas moléculas que median la respuesta inflamatoria (Figura 7) (35), (36), (37).

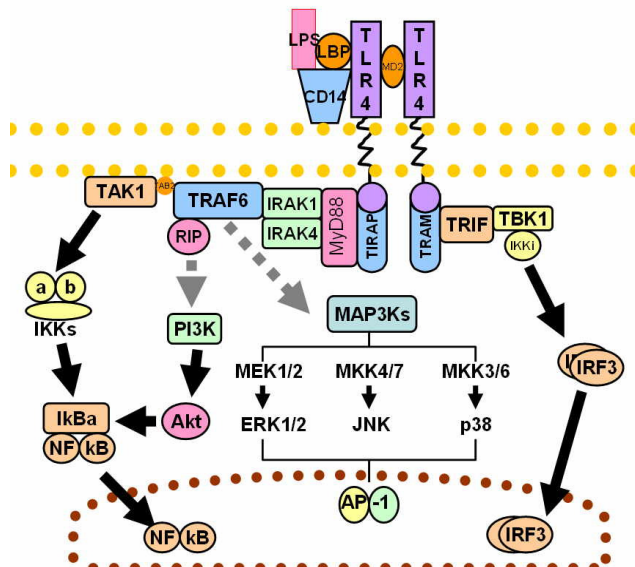


Figura 7: Unión del LPS al complejo de señalización TLR₄-MD2

La endotoxina es un excelente ejemplo de un patrón molecular asociado a patógenos (PAMP). Los PAMP son pequeñas secuencias de moléculas encontradas en los patógenos. Estos patrones moleculares son esenciales para el reconocimiento de los microorganismos por parte de las células de la inmunidad innata, las cuales responden de manera distinta según el microorganismo identificado. Otros patrones que se incluyen en este grupo son los carbohidratos bacterianos, como la manosa; ácidos nucleicos, como el ADN y ARN bacteriano o viral; peptidoglicano o ácido lipoteicoico que proceden de una bacteria Gram positiva; formilmetionina y lipoproteínas.

Existen también otras señales de estrés endógeno que se denominan patrones moleculares asociados a peligro (DAMP), donde se incluye el ácido úrico (36), (38). Estas señales de peligro se establecieron por primera vez en 1994 como parte de un modelo de peligro propuesto por Polly Matzinger. Este modelo sugiere que el sistema inmunológico responde al daño causado por toxinas o daño mecánico cuando no hay agentes patógenos

presentes (inflamación estéril). Los DAMPs pueden ser de origen endógeno, liberados por las células del huésped, o exógenos, provenientes de patógenos o de fragmentos derivados de la degradación de la matriz extracelular, como los generados por la destrucción del tejido o por la inflamación (39).

Las células inmunes innatas como los macrófagos tienen receptores que reconocen diferentes tipos de PAMP. Estos receptores que se denominan receptores de reconocimiento de patrones (PRR) son proteínas presentes en las células del sistema inmunitario innato, como los fagocitos, que identifican moléculas asociadas con patógenos microbianos o con el estrés celular. Muchos de estos receptores se unen a los PAMP del patógeno actuando como opsoninas. Un ejemplo es la lecitina de unión a manosas que activa el sistema del complemento.

Existe una gran familia de receptores tipo peaje (unidos a la membrana celular) y receptores tipo NOD del citoplasma. Son receptores que se localizan en la superficie celular y que tras reconocer el PAMP, activan las vías de señalización que culminan con la expresión de citoquinas proinflamatorias y moléculas coestimuladoras como el interferón “INF” tipo 1 (INF α y INF β) (Figura 8). Los TLRs son los PRRs más ampliamente estudiados y se considera que son los sensores primarios de los patógenos. En los seres humanos, se han identificado 10 miembros de la familia TLR, de ellos, los TLR 1, 2, 4, 5 y 6, se expresan principalmente en la superficie celular y reconocen los PAMP derivados de bacterias, hongos y protozoos, mientras que los TLR 3, 7, 8 y 9 son expresados exclusivamente a nivel endocítico y reconocen principalmente al ácido nucleico derivado de diversos virus y bacterias (38).

El PAMP de los organismos invasores o el DAMP de las células de los tejidos lesionados (o ambos) son reconocidos por los receptores de los macrófagos como el TLR, produciendo a su vez citoquinas pro-inflamatorias tales como el factor de necrosis tumoral (TNF), las interleuquinas (IL) tipo IL-1 β e IL-6 y las quimiocinas (citoquinas quimiotácticas o también denominadas quimioquinas) tales como la IL-8 y la proteína quimiotáctica de monocitos tipo 1 (MCP-1) (40).

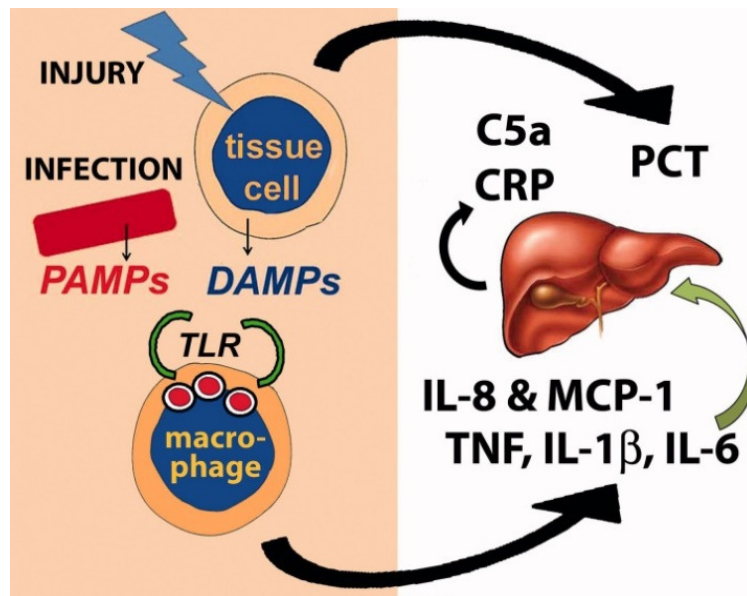


Figura 8: Reconocimiento de PAMPs o DAMPs por un macrófago a través del receptor TLR. Este reconocimiento provoca la síntesis de citoquinas proinflamatorias como son el TNF, IL-1B, IL-8 y la IL-6, que a su vez esta última estimula al hígado, sintetizando CPR y factores del complemento.

El TNF, la IL-1 β y la IL-6 son las citoquinas que median la respuesta inicial del sistema inmunitario innato frente a una lesión o infección. Los niveles postoperatorios de estas citoquinas han sido correlacionados con la magnitud de la cirugía y la presencia de complicaciones, y por lo tanto, aceptados como marcadores de agresión tisular tras la cirugía (41), (42). El TNF y la IL-1 β activan a las células endoteliales, que atraen de la circulación a los leucocitos polimorfonucleares (PMN). También penetran en la circulación, produciendo fiebre y otros síntomas sistémicos. La IL-6 favorece la producción en el hígado de los llamados reactantes de fase aguda, como la PCR, y estimula un cambio en la producción de células en la médula ósea de modo que se producen más PMNs. Dependiendo del nivel de la inflamación, esta estimulación también puede originar que los precursores de los PMN salgan de la médula ósea antes de que hayan madurado completamente. Por lo tanto, estas tres citoquinas son esencialmente responsables de las características del SIRS y podrían ser potencialmente útiles como biomarcadores de sepsis (40).

1.3.2 BIOMARCADORES CLÍNICO-PRONÓSTICOS DE INFECCIÓN

La **PCR** es una proteína de fase aguda, pentamérica, vitamina K dependiente y producida en el hígado en respuesta a la infección y/o inflamación. Se detecta en las primeras horas, casi desde la cuarta hora del inicio del proceso alcanzando valores máximos a las 48-72 horas. Activa la vía clásica del complemento e inhibe la retracción del coágulo y la agregación plaquetaria. Los macrófagos/monocitos y los adipocitos, además de los linfocitos T, también presentan receptores para la PCR.

La PCR es un marcador de infección tanto bacteriana como vírica, pero no las diferencia. El descenso progresivo entre el primer y tercer día del proceso es un factor de buen pronóstico. Junto al lactato, es una de las más utilizadas para diagnosticar y tratar a los pacientes con infección grave. Aunque su baja especificidad puede ser su principal inconveniente como biomarcador de sepsis en adultos, este marcador se emplea frecuentemente para la detección en las primeras horas de la sepsis ya que presenta una sensibilidad muy alta (40), (43).

También se usa para controlar a los pacientes en el postoperatorio; los niveles suelen estar elevados en comparación con los niveles preoperatorios, pero descienden rápidamente a menos que exista una infección postoperatoria (40), (44), (45), (46).

En cirugía colorrectal, se ha estudiado la utilidad de la PCR para detectar complicaciones infecciosas precoces en el postoperatorio (47), (48). Woeste et al. han empleado la PCR como un indicador precoz de fuga anastomótica sintomática después de la resección en cirugía colorrectal (49), y Almeida et al. concluyeron que cuando se detectan cifras de PCR por encima de 140 mg/L en el tercer día postoperatorio, debe pensarse en una complicación infecciosa, concretamente en una fuga anastomótica y no solo en una respuesta fisiológica a la agresión quirúrgica (50).

También ha sido estudiada su relación con la predicción de la severidad de la pancreatitis aguda y de la peritonitis secundaria (51), (52).

Respecto al **lactato**, se ha observado que la magnitud de la lactacidemia se correlaciona con el débito total de oxígeno, la magnitud de la hipoperfusión, la severidad de la infección, y se relaciona directamente con la mortalidad (53).

La glucosa es metabolizada a piruvato por vía anaerobia, que es oxidado en la mitocondria. En ausencia de un adecuado aporte de oxígeno el metabolismo mitocondrial está comprometido; por lo que las células producen lactato a partir del piruvato para regenerar el cofactor nicotinamida adenina dinucleotido (NAD), necesario para continuar la glicolisis anaerobia (40).

Además, existen otras explicaciones para la elevación del lactato en la infección grave. Este es producido de forma constante por los hematíes (que carecen de mitocondrias) y por otros tejidos que presentan una alta glicolisis, aún sin hipoperfusión tisular. El hígado se encarga de transformar gran cantidad de este lactato en glucosa y oxidar el resto. Por lo tanto, la disfunción hepática asociada a una infección grave puede resultar en un aclaramiento disminuido del lactato (54).

La inflamación sistémica también induce un aumento de la glicolisis anaerobia, porque el aumento del metabolismo de la glucosa en el tejido dañado excede la capacidad oxidativa de la mitocondria. Asimismo, en la sepsis, se produce una disfunción mitocondrial secundaria a mecanismos desconocidos (55). Otros factores también pueden contribuir a la hiperlactacidemia (bajo gasto cardíaco, anomalías microcirculatorias, hiperadrenergia sostenida e hipoperfusión hepatoesplénica), lo que se puso de manifiesto en un estudio comparativo entre pacientes con shock séptico con y sin elevación de lactato, observando que la ausencia de hiperlactacidemia refleja una respuesta fisiológica más adecuada al estrés (56).

Vicent et al. introdujeron hace más de 20 años, el concepto “aclaramiento de lactato”, definiendo así la evolución temporal del lactato y su eliminación durante la resucitación cardiopulmonar. Observaron que el descenso del 5% ó más del nivel del lactato en sangre o el aclaramiento en la primera hora de la resucitación permitía establecer si se estaba realizando un tratamiento adecuado (57). Si por el contrario, los valores continuaban incrementándose, era necesario revisar el tratamiento y valorar si el foco inicial estaba solucionado, o si la gravedad era tan importante que debía calificarse la situación como irreversible; debiendo

relacionarse los valores de lactato con otros marcadores, y con la clínica del paciente. Hay que tener en cuenta que diferentes enfermedades crónicas como la insuficiencia hepática o renal pueden alterar estos resultados.

Los pacientes sépticos con valores de lactato elevados precozmente, sobre todo por encima de 24 mg/dl, tienen peor pronóstico vital y las elevaciones persistentes de más de 24 horas, se han asociado con tasas de mortalidad próximas al 89% (53).

Otros biomarcadores de la fase hiperinflamatoria son los marcadores de los neutrófilos y la activación de los monocitos. La combinación de biomarcadores pro y anti-inflamatorios, expresados en un panel multimarcador pueden ayudar a identificar a los pacientes que desarrollarán sepsis grave antes de que la disfunción de un órgano avance hacia la siguiente etapa (40).

Azkarate et al. realizaron un estudio observacional prospectivo, comprobando que el porcentaje de disfunciones orgánicas fue significativamente más elevado en los pacientes fallecidos que en los supervivientes. Al mismo tiempo observaron que la hipoglucemia, la afectación respiratoria, la necesidad de ventilación mecánica y la trombocitopenia fueron las disfunciones más claramente relacionadas con la mortalidad (53).

En 2015, Tellor et al. observaron en una serie de enfermos que presentaban bacteriemia de origen intraabdominal, unos factores independientes y predictores de mortalidad, como el inadecuado tratamiento antibiótico intravenoso y un mal control del proceso séptico (58).

1.4. ACTIVACIÓN DEL COMPLEMENTO

La capacidad del suero humano para destruir las bacterias reside, en gran medida, en el sistema del complemento. La cascada del complemento forma parte del sistema inmune innato, formado principalmente por enzimas proteolíticas, cuya activación secuencial da lugar a una cascada de reacciones que en su fase final (fase lítica) forma un complejo de ataque a la

membrana (CAM), capaz de generar poros en las membranas celulares alterando la permeabilidad y produciendo la lisis de la célula diana. Media el proceso de opsonización de patógenos, facilitando su fagocitosis y produce fragmentos peptídicos que regulan las características de la respuesta inflamatoria e inmunitaria.

Tres vías activan la cascada del complemento: mediante complejos antígeno-anticuerpo o PCR (vía clásica), a través de algunos hidratos de carbono de la superficie bacteriana (vía de la lecitina de unión a la manosa) o mediante polisacáridos (vía alternativa).

El complemento 3a es un mediador proinflamatorio, derivado de la cadena α del complemento C3, que se degrada gracias a la C3 convertasa (C4bC2b), después de la activación de la vía clásica o la alternativa de la cascada del complemento. Favorece la degranulación de células cebadas, liberando así histamina, sustancia que favorece la inflamación. La unión de antígenos recubiertos con C3b sobre la membrana celular del fagocito es uno de los mecanismos de opsonización, siendo C3b la opsonina principal del complemento, además de eliminar los inmunocomplejos circulantes (Figura 9) (59), (60).

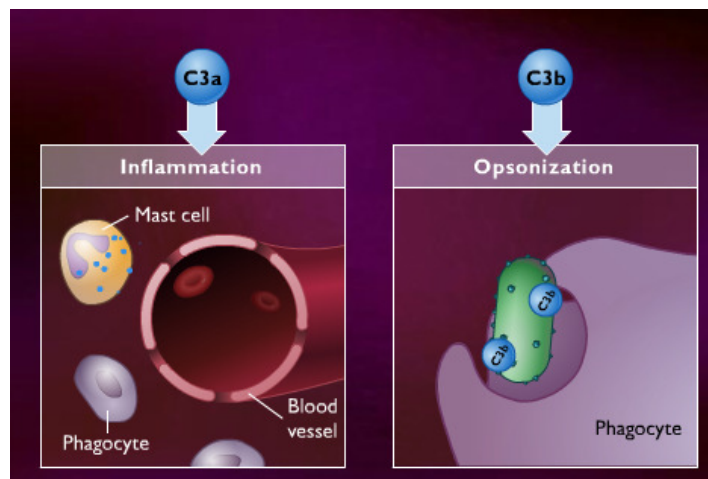


Figura 9. C3 fragmentado gracias a la C3 convertasa en C3a y C3b. Vía clásica

El complemento aumenta su concentración en el plasma durante la infección, por lo que puede usarse con propósitos de diagnóstico clínico. Aún no se conocen en profundidad los mecanismos que regulan la síntesis de las proteínas del complemento pero se sabe que pueden sintetizarse en distintos tipos celulares como neuronas, monocitos y linfocitos entre

otros, y responder de forma diferente según la fase inmunitaria (proinflamatoria, antiinflamatoria) (61).

1.5. INMUNOGLOBULINAS

Las inmunoglobulinas (Ig) son glucoproteínas formadas básicamente por cuatro cadenas polipeptídicas idénticas dos a dos, dos cadenas pesadas y dos ligeras. Cada una de las cadenas consta de dos regiones claramente diferenciadas; una región variable (donde se une al antígeno y, por tanto, responsable de la especificidad de la Ig) y otra región constante responsable de las funciones biológicas de la Ig. Se denominan isotipos al conjunto de variantes de inmunoglobulinas comunes a todos los miembros sanos de una determinada especie y dependen de las regiones constantes tanto de las cadenas pesadas como de las cadenas ligeras. Los isotipos también reciben el nombre de clases, y en determinados casos se pueden diferenciar en subclases (62).

En los humanos se distinguen cinco isotipos según las características de las regiones constantes de las cadenas pesadas (IgG, IgM, IgA, IgD e IgE) y cada isotipo puede encontrarse en dos versiones distintas, según sean las cadenas ligeras de tipo κ o λ (Tabla V) (63).

Tabla V: Principales propiedades y funciones de las inmunoglobulinas

	Ig G	Ig M	Ig A	Ig D	Ig E
Estructura (n monómeros)	1	5	1 o 2	1	1
Peso molecular (kDa)	150	900	160-380	180	280
Nivel sérico (mg/dl)	1150	130	220	3	0,03
Nivel sérico (%)	70-75	5-10	10-15	<1%	<1%
Vida media	21	10	6	3	2

Dominios CH	3	4	3	3	4
Fijación del complemento	+	+	-	-	-
Transferencia placentaria	+	-	-	-	-
Opsonización	+	-	-	-	-
Presencia en LCR	+	-	+	-	-
Sensibilización cutánea	+	-	-	-	+
Secreción mucosa	-	-	+	-	-
Síntesis fetal	-	+	-	-	-

LCR: Líquido Cefalorraquídeo, CH: cadena pesada

La **IgG** es el isotipo más abundante en suero, constituyendo hasta el 80% de las Igs totales y alcanzando en torno a 1.100 mg/dl en plasma. Existen cuatro subclases en humanos, que se diferencian estructuralmente entre sí por el tamaño de la región bisagra y el número de puentes disulfuro presentes entre las cadenas pesadas. Posee gran capacidad de desarrollar una elevada afinidad de unión al antígeno y es mayoritaria en la respuesta adaptativa, aunque también juega un papel esencial en la fase proinflamatoria. Además algunos subtipos activan el complemento por la vía clásica (C1q) a través del receptor de la fracción constante (Fc γ R) de la Ig (63), (64).

Estos receptores pueden estar divididos en receptores de alta afinidad (Fc γ RI) y baja afinidad (Fc γ RII). La expresión de Fc γ RI presenta una alta afinidad hacia la IgG monomérica y la IgG agregada (en inmunocomplejos) y es inducida por el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y del interferón γ (INF- γ). Los receptores Fc γ RII necesitan IgG agregadas para activarse.

La **IgM** existe de forma monomérica expresada en la superficie de las células B y es secretada como un pentámero por las células plasmáticas (Figura 10). Es la primera inmunoglobulina sintetizada por el neonato y también es la primera en aparecer durante la

respuesta primaria (62). Al ser un pentámero, tiene una gran valencia teórica “10”, pero dicha valencia sólo se usa al máximo con pequeños haptenos (se define como hapteno aquel grupo químico definido, de pequeño tamaño, que por sí mismo es incapaz de desencadenar una respuesta inmune, es decir, no es inmunógeno, pero que unido covalentemente a una molécula portadora se comporta como inmunógeno). En el caso de haptenos o epitopos mayores (los epitopos o determinantes antigénicos son las regiones inmunológicamente activas de un inmunógeno) sólo llegan a usar 5 de esas valencias.

El tener gran valencia significa que posee mayor capacidad para unirse a antígenos particulados multidimensionales (ácidos nucleicos, fosfolípidos y carbohidratos), entrecruzándolos y provocando una aglutinación, por lo que las IgM son típicas aglutininas (son de 100 a 1.000 veces más eficaces que las IgG en esta función).

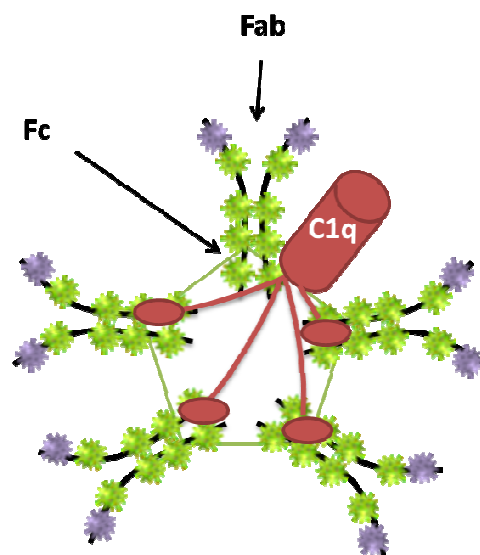


Figura 10. Ig M en forma de pentámero con unión de la molécula C1q a varias inmunoglobulinas por su fracción constante formando el complejo poliFc:C1q necesario para activar la cascada clásica del complemento, la fagocitosis y la apoptosis celular.

La IgM en forma de pentámero tiene aspecto de hongo y su región central (Fc) se une con la molécula C1q con una afinidad hasta 100 veces más fuerte que con la IgG (la unión a C1q de más de una porción Fc de la Ig es requerida para estabilizar el enlace con C1q y formar el complejo poli-Fc). Esta unión favorece la fagocitosis y la apoptosis celular (62).

Venet et al. publicaron un estudio con 62 pacientes que presentaban shock séptico (SS), observándose que existían niveles bajos de IgG e IgM en los primeros 4 días de la enfermedad, a diferencia de los valores de la Ig A que permanecieron constantes. Además, no hallaron una relación significativa entre la disminución de las Igs con la mortalidad, la morbilidad o la gravedad (65); sin embargo, otros estudios como el de Taccone, no solo encontraron concentraciones bajas de Ig, sobre todo la IgG en pacientes con SS, sino que además precisaron mayor empleo de agentes vasopresores, y existía una mayor facilidad para presentar un síndrome de distress respiratorio agudo y una mayor mortalidad (66).

Recientemente, y a diferencia del grupo de Venet, se ha publicado otro estudio prospectivo y multicéntrico, en el que los enfermos que desarrollaron una disfunción multiorgánica con niveles bajos de Igs endógenas en plasma (IgG, IgM e IgA) tuvieron menor supervivencia que los que tenían niveles normales de Ig (67); otros trabajos similares estudian las diferentes subclases de inmunoglobulinas y sus isotipos en el plasma y las relacionan con el momento diagnóstico y con la supervivencia global (68), (69).

El mecanismo por el que se produce una hipogammaglobulinemia en algunos pacientes con infección grave no se conoce exactamente, actualmente parece que la edad, el sexo y el estado de salud previo podrían influir de forma individual. Valorar las concentraciones de estas Igs podría contribuir a desarrollar tratamientos con Igs exógenas en pacientes con sepsis (68), (66), (67), (69). De hecho, en el año 2007, ya se realizó un estudio experimental donde se observó que la Ig polivalente podía mejorar la opsonización, evitar la activación del complemento y proteger frente a la liberación de endotoxinas (70).

Ates et al. han publicado un ensayo clínico realizado en roedores, sometidos a ligadura punción-cecal, observando que la administración de IgM enriquecida y de eritropoyetina (EPO) producía concentraciones bajas de IL-1 β y menor daño en el tejido pulmonar e intestino delgado que en el grupo control (71).

1.6. IMPORTANCIA DEL HEMOGRAMA Y SUBPOBLACIONES LINFOCITARIAS

La utilización del hemograma y de la fórmula leucocitaria para el pronóstico de la mortalidad tiene una gran importancia. El recuento de glóbulos blancos o leucocitos es un parámetro empleado en el diagnóstico de la infección (contaje de leucocitos $\geq 12.000/\mu\text{l}$ o $\leq 4.000 \mu\text{l}$ o $>10\%$ de formas inmaduras) aunque presenta una baja sensibilidad (72).

Los neutrófilos son leucocitos polimorfonucleares (PMN), componentes esenciales del sistema inmune innato y principales células fagocíticas encontradas en la sangre periférica; correspondiéndose con un 50-70% del total de células de la serie blanca. Se les considera la primera línea de defensa contra infecciones bacterianas y fúngicas y son los primeros en llegar al tejido afectado. Presentan en su citoplasma tres tipos de gránulos; gránulos específicos (contienen varias enzimas y agentes farmacológicos que ayudan al neutrófilo a llevar a cabo sus funciones antimicrobianas), gránulos azurófilos (contienen hidrolasas ácidas, mieloperoxidasa, lisozima, catepsina G, elastasa y colagenasa inespecífica) y los gránulos terciarios (contienen gelatinasa, catepsina y otras enzimas) (73). La respuesta inmune de los leucocitos a los diferentes acontecimientos estresantes, se caracteriza por un aumento del número de neutrófilos y una disminución del conteo de linfocitos (74). Zahorec et al. demostraron una correlación entre la gravedad del curso clínico y el grado de neutrofilia-linfopenia, parámetro utilizado para medir la gravedad de la lesión (75). Saliccioli et al. estudiaron la asociación entre el índice neutrófilos/linfocitos (parámetro definido como el recuento absoluto de neutrófilos dividido por el recuento de linfocitos) y la mortalidad en pacientes con sepsis, no observando diferencias significativas al respecto (76).

La linfopenia ha sido propuesta como un indicador de mortalidad en la sepsis severa, debido principalmente a la activación de los procesos apoptóticos (74). La linfopenia perioperatoria se ha relacionado con un mayor riesgo de complicaciones infecciosas postoperatorias, pero los mecanismos continúan siendo desconocidos. Pacientes sometidos a un recambio de cadera con un recuento de linfocitos menor del 20% en el preoperatorio, presentaron mayor riesgo relativo de presentar complicaciones infecciosas. Además esta linfopenia crónica fue estudiada en el postoperatorio encontrándose una reducción de hasta el

43% en la respiración mitocondrial y en la capacidad de producir energía en respuesta al estrés (77).

Los **linfocitos T** se producen en la médula ósea y maduran en el timo. Poseen un receptor de membrana (TCR) asociado no covalentemente al llamado complejo CD3, lo que conjuntamente se denomina complejo receptor de las células T. Existen dos tipos de linfocitos T, los linfocitos T CD4 y los linfocitos T CD8. Los linfocitos T CD4+ denominado células auxiliaadoras o cooperadoras (Th), son particularmente importantes en la respuesta inmune adaptativa, porque reconocen al Ag expuesto en el Complejo de Histocompatibilidad Mayor de tipo II (CMH-II) presente en las células presentadoras de Ag, lo que desencadena su activación, secretando citoquinas (IL-2, IFN γ), las cuales a su vez juegan un papel clave en la activación de otras células como los linfocitos B y linfocitos T (78), (79), (80).

La co-estimulación de los linfocitos T CD4+ se debe a la interacción entre la molécula CD28 presente en la membrana de los linfocitos y las moléculas CD80/CD86 presentes en la membrana de las células dendríticas maduras, siendo esencial para lograr una correcta activación de los linfocitos T CD4 + y su conversión en células efectoras. Dicha interacción se denomina segunda señal. Las células que expresan el ligando CD80/CD86 se consideran células con capacidad co-estimuladora o accesoria. Este hecho es tan importante que si los linfocitos T CD4+ vírgenes reconocen un complejo MHC-II con alta afinidad en una célula dendrítica inmadura (sin CD80/CD86) o en un macrófago (células que también expresan moléculas MHC-II), los linfocitos T entran en un estado de anergia que impide su activación. Este proceso probablemente se haya desarrollado para evitar reaccionar frente a ciertas proteínas y para evitar la autoinmunidad (78).

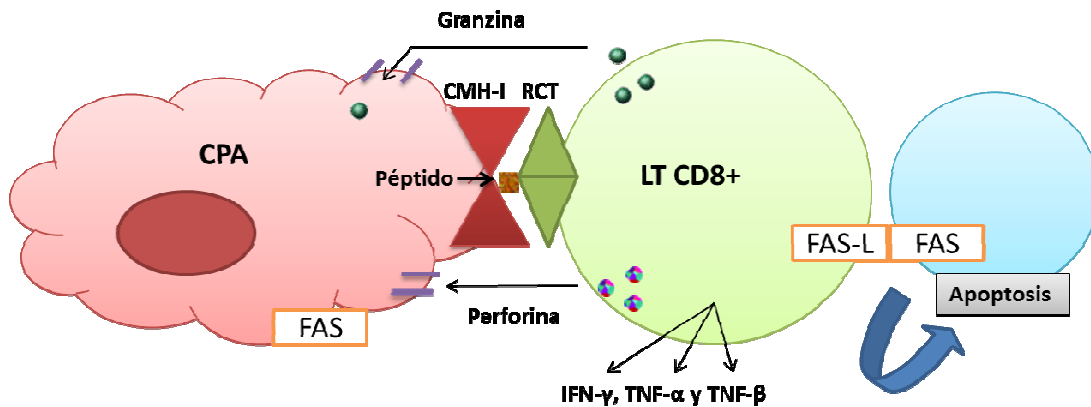


Figura 11. Unión del receptor de células T en la membrana de la célula citotóxica con el complejo mayor de histocompatibilidad tipo I sobre la superficie de las células presentadoras de antígeno. Expresión del ligando de la molécula FAS en el linfocito CD8 y de FAS en los linfocitos activos que induce la apoptosis.

Los linfocitos T CD8+ reconocen a los péptidos derivados de proteínas citosólicas (proteínas sintetizadas en los ribosomas libres) presentados por CPAs o por cualquier célula nucleada en asociación con las moléculas CMH-I (79). Una de las funciones efectoras de los linfocitos T CD8+ es inducir la muerte de las células infectadas o tumorales que, por expresar antígenos distintos a los propios asociados a las moléculas CMH-I, son identificadas como diferentes. La acción citolítica se lleva a cabo mediante la exocitosis de gránulos de perforina que se polimeriza para formar poros en la membrana de la célula diana, y de granzimas que activan las vías apoptóticas endógenas de las células diana (81). Además, los linfocitos T CD8+ expresan el ligando de la molécula Fas (FAS-L), que también puede inducir la apoptosis en células que expresan Fas, tal como ocurre en los linfocitos activados (Figura 11) (82). Este mecanismo de muerte regula de manera importante la población de linfocitos después de la desaparición del patógeno inductor, restableciendo la homeostasis. Otra función efectora de los linfocitos T CD8+ es la producción de citocinas que incluyen IFN- γ , TNF- α y TNF- β o LT (linfotóxina). El TNF- α y TNF- β pueden actuar sinérgicamente con el IFN- γ activando a los macrófagos, especialmente si se unen al receptor TNF-RII. Sin embargo, si el TNF- α y el TNF- β se unen al receptor TNFRI pueden inducir la muerte de la célula diana por apoptosis.

Por otro lado, para evitar una activación excesiva de los linfocitos T existen unas moléculas como la molécula CTLA-4 y el PD-1, localizadas en los linfocitos T activados, que

producen una coestimulación negativa al unirse con sus ligandos (PD-L1 y PD-L2), inhibiendo la producción de citoquinas y su actividad citotóxica (83), (78), (84).

Ante las infecciones virales persistentes, se produce una mayor expresión de PD-1 en los linfocitos T, entrando en anergia y produciendo un agotamiento celular (78). Existe otro receptor similar denominado BTLA, que se expresa en los linfocitos T activados, linfocitos B y células NK, y que sirve, al igual que los descritos previamente, para inhibir principalmente la producción de citoquinas. Además, se ha demostrado que niveles de expresión del receptor BTLA han favorecido las infecciones nosocomiales (83), (85).

Los pacientes que tienen candidemia presentan un inmunofenotipo característico, que consiste en una inmunosupresión por agotamiento de las células T y a su vez, una disregulación de las moléculas coestimuladoras. Esto explica, por qué estos enfermos tienen una alta mortalidad a pesar de una terapia antifúngica apropiada (78).

Las **células linfoides B** ejercen un papel importante en la respuesta inmunológica humoral adaptativa, sintetizando anticuerpos. También actúan como células presentadoras de antígenos (CPA) a los linfocitos Th. Para el reconocimiento de los antígenos es necesaria la presencia de una estructura que sirva como receptor-identificador de estos antígenos, estructura denominada receptor de células B (RCB).

Todavía no se conoce qué subtipo de linfocitos B es el responsable de la producción de IgM. Existen diferentes subtipos de células B derivadas del bazo y del mesenterio que juegan un papel importante en las diferentes infecciones (64).

Recientemente, se ha observado un papel modulador de la IgM en la producción de células B. Busani ha demostrado que, en ratas, cuando existe un déficit circulatorio de IgM, aumenta la supervivencia de los linfocitos B, este fenómeno quizás se deba a una disminución en la captación de antígenos circulantes por la IgM y a una mayor unión a receptores de superficie de células B, que induce un aumento en la señalización intracelular, favoreciendo así su supervivencia (64).

Las **células NK** son linfocitos grandes que circulan en la sangre, representando el 10 - 15% de los linfocitos circulantes, con un citoplasma bien desarrollado que contiene gránulos

citotóxicos (perforinas y granzimas). Se identifican por la presencia de moléculas CD56 y CD16 y la ausencia de CD3, y constituyen la primera línea defensiva de la inmunidad innata frente a los agentes infecciosos intracelulares (virus) y frente a las células tumorales (86).

Existen varias subpoblaciones de células NK, siendo variable la expresión de las moléculas CD16 y CD56 entre las diferentes subpoblaciones de células NK, lo que permite su clasificación (Figura 12). Cuando en la célula NK predomina una mayor intensidad de la fluoresceína, la expresión de moléculas CD16 “receptor de baja afinidad para la Fc” media la citotoxicidad natural y la citotoxicidad celular mediada por anticuerpos (CCMA), a diferencia de cuando predomina el marcador CD56 que favorece entonces, su capacidad para secretar citocinas y quimiocinas (IFN γ , TNF α , factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos “GM-CSF”). Las células NK secretoras (CD56 bright) expresan de forma constitutiva el receptor de alta afinidad, por lo que cantidades mínimas de IL-2 inducen su proliferación, mientras que son necesarias altas concentraciones de IL-2 para la proliferación de las células NK citotóxicas (CD56 dim) (63), (86).

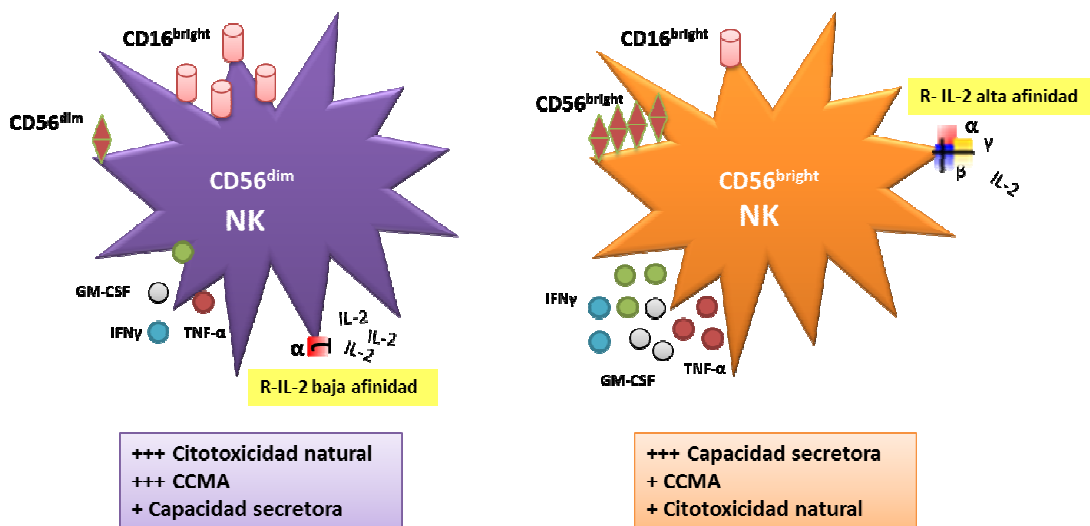


Figura 12. Subpoblación de células natural killer (NK): CD56^{dim}, las cuales presentan una elevada expresión CD16, con una alta actividad citotóxica, una baja capacidad secretora y una baja afinidad por la IL-2. CD56^{bright}, tiene una mayor capacidad de producción de citocinas inmunomoduladoras, una elevada expresión del receptor de alta afinidad para la IL-2 y una baja citotoxicidad natural y Citotoxicidad celular mediada por anticuerpos (CCMA).

Actualmente y dependiendo del modelo bacteriano a estudio, las células NK presentan una doble cara; se desconoce si las células NK actúan en la prevención de la sepsis, o por lo contrario, estas células favorecen la inflamación promoviendo una respuesta inflamatoria sistémica exagerada (63).

Las células NK, a diferencia de lo que ocurre con los linfocitos de la inmunidad adaptativa, circulan en un estado de activación parcial, listas para penetrar y actuar en los tejidos infectados en cuanto los macrófagos den la alarma (mediante la IL-12). Durante la fase inicial del shock séptico, las células NK pueden desempeñar un papel clave en el desencadenamiento de la inflamación sistémica, generando una respuesta inflamatoria excesiva, pero también se ha observado que algunos pacientes pueden desarrollar un síndrome de activación del macrófago (SAM), complicación grave y potencialmente letal que cursa con fiebre, citopenia, hepatoesplenomegalia, alteración de la función hepática y coagulopatía (86), (87).

El SAM se caracteriza por una proliferación incontrolada de las células T, activación excesiva de los macrófagos e hipersecreción de citocinas proinflamatorias, IL-1 β , IL-6, INF γ y TNF α . Todo ello se ha atribuido a la marcada disminución del número de células NK, así como a una disminución grave en la citotoxicidad natural y en la CCMA (86). Cuando se produce una alteración en la función de las células NK, existe un mayor riesgo de sufrir una infección nosocomial; los leucocitos se reprograman y se vuelven tolerantes e hiporreactivos (63).

Los monocitos son leucocitos mononucleares que proceden de las células precursoras de la médula ósea y tienen una vida media de uno a tres días. Cuando abandonan la médula ósea, entran en el torrente sanguíneo y se dirigen a los diferentes tejidos. En estos, se convierten en macrófagos residentes con un fenotipo determinado por el microambiente tisular, la matriz extracelular (MEC), los productos de secreción y las moléculas de superficie de las células vecinas. Poseen dos funciones, la fagocitosis, ya que tienen lisosomas citoplásmicos con componentes comunes a los de los gránulos de los neutrófilos, y la presentación del antígeno a los linfocitos Th. Circulan durante muy poco tiempo por el torrente sanguíneo, por lo que su potencial como factor pronóstico puede ser limitado.

El papel de los monocitos en la inmunidad es complejo, forman parte de la inmunidad innata y aumentan cuando el organismo se enfrenta a una infección ya que su principal función es la de fagocitar a ciertos tipos de virus y bacterias. Asimismo, se instala en los tejidos como macrófago maduro donde constituye el sistema fagocito-mononuclear.

Se ha observado que en la sepsis severa, la síntesis de TNF y IL-6 se reduce significativamente por parte de los monocitos (inmunoparálisis) (88).

La mayoría de los scores pronósticos se basan en el recuento de los leucocitos ($\geq 12.000/\mu\text{l}$ o $\leq 4.000/\mu\text{l}$) como un indicador de gravedad, pero no tienen en cuenta las subpoblaciones linfocitarias (neutrófilos, linfocitos “porcentaje de células T CD3, CD4, CD8, células B, células NK, y monocitos). Se ha señalado que existen diferencias entre las subpoblaciones linfocitarias según las circunstancias patológicas como el estrés quirúrgico, SIRS, sepsis, bacteriemia, isquemia y cáncer (74).

1.7. FUGA ANASTOMÓTICA.

1.7.1 CONCEPTO

Existe una terminología variada respecto al fallo de la integridad de la anastomosis cólica, siendo muy diversa la definición de fuga anastomótica (FA) en la literatura médica. En 1991 “The United Kingdom Surgical Infection Study Group (SISG)” propuso una definición “estándar” de FA como el escape de contenido luminal de la unión quirúrgica entre dos vísceras huecas. Este contenido puede emerger a través de la herida o por un drenaje intraabdominal, o puede coleccionarse cerca de la anastomosis causando fiebre, absceso, septicemia, trastornos metabólicos y/o fallo multiorgánico. Sin embargo, el escape del contenido luminal detectado sólo mediante pruebas complementarias de imagen en ausencia de signos y síntomas clínicos, debería ser definido como fuga subclínica.

Posteriormente, Bruce et al. revisaron los criterios de definición y evaluaron la FA a nivel colorrectal en 49 artículos, de los cuales solo 29 incluían una definición de FA, y

propusieron una clasificación basada en la SISG y en los artículos revisados (Tabla VI) (89), (90).

Tabla VI: Clasificación de la fuga anastomótica

FA Radiológica	Sólo se detecta en estudios complementarios realizados de forma rutinaria, no presentan clínica y no requiere cambios en el manejo.
FA Clínica Menor	Presenta secreción intestinal o purulenta a través de la herida o de los drenajes intraabdominales, fiebre mayor de 38° C, leucocitosis > 10.000/L o absceso. La fuga puede ser detectada también por pruebas de imagen y no requieren cambio en el manejo ni reintervención pero aumentan la estancia hospitalaria.
FA Clínica Mayor	Igual clínica que la menor, confirmada radiológicamente. El grado de disrupción de la anastomosis y sus consecuencias clínicas requiere un cambio en el manejo e intervención.

Fuga anastomótica: FA (89)

La FA, después de una colectomía, es una de las complicaciones más importantes en cirugía colorrectal, siendo el porcentaje de mortalidad un 10 % aproximadamente, aunque en algunas series se constata una tasa de incidencia y mortalidad hasta del 30% (90), (91). Supone una importante carga económica en cualquier sistema de salud; el coste sanitario directo y anual solamente en Reino Unido es de 1.4-4.4 millones de €, mientras que en Estados Unidos es de 18.700 € por paciente (92).

1.7.2. FACTORES DE RIESGO DE FUGA ANASTOMÓTICA

Tellor et al. en el año 2015, observaron el porcentaje de individuos que presentaron sepsis abdominal asociada a bacteriemia. De los 108 pacientes registrados, la bacteriemia se debió en el 43% a gérmenes gram negativos, en el 33% a gram positivos, en el 14% y en el 9% a gérmenes anaerobios y levaduras respectivamente (28).

Existe una serie de factores de riesgo que favorecen la FA. Estos se pueden clasificar en factores específicos del paciente, factores perioperatorios y factores específicos de la técnica (90), (91), (93), (94).

Entre los factores específicos del paciente destacan la obesidad, el sexo, el consumo de tabaco y alcohol, la diabetes, el uso de esteroides, el estado nutricional preoperatorio, la localización de la tumoración, la quimioterapia preoperatoria y el grado ASA (Sistema de clasificación que utiliza la American Society of Anesthesiologists para estimar el riesgo que plantea la anestesia en los distintos estados del paciente).

La obesidad es un factor de riesgo frecuentemente estudiado en la mayoría de las publicaciones (91), (95). La acumulación excesiva de grasa en el cuerpo provoca mayor dificultad en la técnica quirúrgica, especialmente en el momento de confeccionar la anastomosis colónica con un mesenterio grueso y corto, lo que produciría tensión e isquemia en la zona de la anastomosis; aunque algunos autores no encuentran relación entre la obesidad y el riesgo de FA (91), (96).

Otro factor es el sexo, ya que la pelvis masculina anatómicamente más estrecha y profunda, se asocia fuga anastomótica por aumentar la complejidad de la técnica en las resecciones de sigma-recto y en la anastomosis colorrectal (93). Otra de las hipótesis es la concentración de colágeno en la zona de la anastomosis, siendo esta concentración mayor en las mujeres premenopáusicas que en los varones (97).

El consumo de alcohol y tabaco, también se ha asociado a FA, debido a que por una parte se produce una lesión microvascular que conlleva una isquemia secundaria y, por otra, un consumo de alcohol de más de 35 bebidas/semana provoca un estado nutricional deficiente con hipoproteinemia (93), (98).

La malnutrición, descrita como pérdida reciente de peso mayor a 5 kg y niveles de albúmina por debajo de 35 g/L, es otro de los factores de riesgo más importantes respecto a la aparición de FA (99), (100). También se ha observado que la hipoalbuminemia es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de una infección en el sitio quirúrgico superficial y en el profundo con un aumento de la estancia hospitalaria (101).

Los efectos de los corticoides sobre la cicatrización de las heridas ha sido un tema de gran interés entre los cirujanos, internistas y dermatólogos. Los corticoides actúan en la fase inflamatoria inhibiendo a los macrófagos, la síntesis proteica y la proliferación celular. Konishi et al. observaron que el empleo de esteroides favorecía la FA (94), al igual que Sliker et al. posteriormente (102).

El consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) actúa inhibiendo a las prostaglandinas y afectando la producción de colágeno, por lo que también pueden considerarse una posible causa de FA, sin demostrarse una asociación estadísticamente significativa (103).

Existe evidencia de que el micofenolato mofetilo (104), la ciclosporina A (105), y el everolimus (106) aumentan la FA. El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal antiangiogénico y antimitótico empleado como tratamiento quimioterápico para aumentar la supervivencia global en el cáncer de colon y recto; tiene una vida media de 20 días y disminuye la neovascularización y la cicatrización, por lo que algunos autores aconsejan un intervalo de más de 28 días e incluso hasta 60 días entre el empleo de este fármaco y la cirugía para disminuir la probabilidad de FA (91), (92).

También se ha observado una asociación significativa de la FA con la cantidad de calcio presente en las paredes de las arterias iliacas medida mediante pruebas radiológicas (107); aunque estudios recientes, como el realizado por Boersema et al., han demostrado que el volumen de calcio y el score-calcio en el segmento aortoiliaco no se ha correlacionado con el riesgo de fuga anastomótica colorrectal (108).

Como factores de riesgo perioperatorios se han estudiado específicamente el tiempo quirúrgico (90), (91), (94), (96), (100), (109), (110), la contaminación fecal (90), (94), (109), la pérdida de sangre perioperatoria, la necesidad de transfusión sanguínea (90), (91), (94), (96), (100) y la preparación intestinal (111), (112), (113).

Todos estos factores pueden reflejar el grado de dificultad operatoria, la técnica quirúrgica, y otras comorbilidades del paciente difíciles de medir.

El tiempo quirúrgico es una variable frecuentemente estudiada. Se ha observado que un tiempo quirúrgico que exceda las 4 horas aumenta el riesgo de forma estadísticamente significativa de FA (94), (109). Además el tiempo quirúrgico prolongado es un factor de riesgo independiente de presentar FA (91), (100), (110).

La válvula ileocecal es la frontera que delimita el mayor ecosistema microbiano en el hombre. Los recuentos bacterianos en el colon transversal oscilan entre 10^7 - 10^9 bacterias/ml, alcanzando en el recto la cifra máxima de 10^{11} bacterias/ml. Se ha estimado que la comunidad microbiana normal del intestino grueso debe contener al menos 500 especies bacterianas diferentes, siendo la mayor parte de ellas anaerobios estrictos y enterobacterias anaerobios facultativos. Cuando se produce una solución de continuidad en el tubo digestivo, millones de microorganismos que se encuentran colonizando el colon se vierten a la cavidad abdominal, por lo que durante el acto quirúrgico debemos de cuidar la técnica para evitar, en la medida de lo posible la salida de material fecaloideo. Algunos autores aseguran que la contaminación intraoperatoria es un factor de riesgo de FA (90), (94), (109).

La pérdida de sangre intraoperatoria de más de 300 ml (90) y la transfusión de sangre también son factores de riesgo independientes para la FA (110).

Konishi y Ross et al. observaron un menor índice de infección postoperatoria, incluida la FA, cuando se combinaba la antibioterapia intravenosa y la descontaminación digestiva con antibioterapia vía oral, que con la administración de antibióticos por vía sistémica únicamente (111), (112), (114). Sin embargo, la preparación mecánica del colon aislada no ha demostrado beneficio frente a la aparición de FA (113), (115). En 2016, Murray et al. publicaron que la resección colorrectal debe ir precedida de una combinación de antibióticos por vía oral, preparación mecánica del intestino y antibióticos por vía intravenosa en la inducción anestésica porque disminuye el riesgo de FA (114).

La anestesia epidural produce alteraciones de la motilidad intestinal y puede favorecer la FA, aunque la mayoría de los trabajos que han incluido esta variable a estudio no ha observado un incremento significativo de la FA (116), (117), (118).

La restricción de líquidos intravenosos durante una intervención quirúrgica abdominal mayor no ha demostrado un incremento de FA ni aumento del riesgo de complicaciones

postoperatorias (119). A diferencia de un ensayo clínico donde se redujeron los líquidos intravenosos, y se observó hipotensión mantenida, oligoanuria o problemas con la bomba de perfusión precisándose la administración de líquidos intravenosos con la necesidad de suspender el ensayo clínico (120).

Entre los factores específicos de a la técnica quirúrgica, destaca el tipo de anastomosis cólica y la localización de la tumoración y donde se secciona la vascularización del colon.

Hoy en día se piensa que la región anatómica donde se origina el foco de infección puede jugar un papel importante en la respuesta inmune. Leligdowicz et al. han observado recientemente, que la mayor tasa de mortalidad, se produce en pacientes cuyo foco de sepsis está localizado en el abdomen (75%), a diferencia de aquellos, que presentan uropatía obstructiva asociada a infección del tracto urinario, que presentan el 26%. Este es el motivo por el que es importante la localización del foco infeccioso, y la adecuada valoración de las variables pronósticas del lugar anatómico (29).

En 2016, un estudio multicéntrico demostró que la anastomosis mecánica en el cáncer de colon derecho aumentaba el riesgo de fuga anastomótica, pero debido a la importancia clínica de estos resultados, es aconsejable realizar más estudios a este respecto (121); de hecho, otros estudios más recientes no han demostrado diferencias significativas (92).

El Colegio Americano de Cirujanos realizó un programa de calidad y seguridad (ACS-NSQIP) sobre la colectomía. En este estudio, se analizaron 23.568 pacientes intervenidos quirúrgicamente en más de 400 hospitales y observaron que la colectomía laparoscópica con anastomosis primaria, disminuía de forma significativa el riesgo de presentar fuga anastomótica en comparación con la colectomía abierta tradicional (99). La cirugía mínimamente invasiva reduce el trauma producido en los tejidos y la respuesta sistémica inflamatoria es menor, además con esta técnica se tiene un mejor acceso a zonas de difícil movilización como la flexura esplénica.

Así mismo, el lugar donde se secciona y se liga el vaso que irriga la zona del colon que vamos a extirpar es una variable a estudio en el riesgo de FA, sobre todo a nivel de la arteria mesentérica inferior o la arteria rectal superior (122).

Los principios básicos para una anastomosis exitosa son la integridad mecánica de la sutura y la viabilidad tisular. Un adecuado proceso de cicatrización con un buen estado nutricional y una vascularización son fundamentales.

Para que una sutura no fugue, esta debe de permanecer estanca, y debe de tener suficiente tensión sin llegar a estrangular ni favorecer una disminución de la vascularización que conlleve una hipoxemia tisular afectando a la cicatrización de la anastomosis (123). Por otro lado, la tensión excesiva en los puntos de sutura puede estrangular el tejido y por tanto, inducir una necrosis isquémica de la anastomosis, que a su vez produciría una sepsis local inducida por el derrame fecal.

1.8. INFECCIÓN DE LA HERIDA QUIRÚRGICA.

Según las directrices de los *Centers for Disease Control and Prevention*, la infección de la herida se define por la descarga de pus por la incisión quirúrgica, aislamiento de organismos en un cultivo de fluido o tejido tomado de forma aséptica de la incisión quirúrgica (124) y al menos uno de los siguientes signos o síntomas de infección: fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$), dolor localizado espontáneo o dolor a la presión, edema, eritema o calor local. Su incidencia en la herida abdominal es un 7% en la literatura médica con rangos entre 2-18%. El tipo de procedimiento quirúrgico, según su riesgo de infección y las comorbilidades del paciente son los factores que más influyen en su aparición. El tratamiento consiste en el drenaje y las curas locales. En casos severos con pacientes en mal estado general o inmunodeprimidos se deberá asociar a un tratamiento antibiótico (125).

Con esta tesis hemos pretendido evaluar el valor de los parámetros inmunobiológicos perioperatorios para detectar la presencia precoz de infección intraabdominal (IIA), tras la cirugía oncológica de colon.

2. JUSTIFICACIÓN

2. JUSTIFICACIÓN

Las infecciones complicadas o graves se caracterizan por la presencia de alteraciones inmunológicas que son cuantificables.

La monitorización de dichas alteraciones inmunológicas en el periodo perioperatorio en el cáncer de colon puede servir para detectar de manera precoz la presencia de infección intraabdominal, permitiendo establecer medidas de tratamiento precoz, y así reducir el riesgo de muerte; además hoy en día, existe un creciente interés por encontrar un marcador biológico capaz de detectar precozmente la FA y más actualmente, con la implantación de los programas de rehabilitación multimodal en la cirugía colorrectal, donde la estancia hospitalaria disminuye considerablemente ya que la recuperación de los pacientes es más rápida.

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

PROPÓSITO: Con esta investigación se pretende:

Objetivo Principal

Evaluar la utilidad de la cuantificación de niveles perioperatorios de inmunoglobulinas IgG, A, M, niveles de factor C3 y C4 del complemento en suero y concentración de leucocitos y subpoblaciones linfocitarias en sangre para identificar la presencia de:

- Dehiscencia de sutura.
- Colección intraabdominal.
- Infección de herida quirúrgica en pacientes que son operados por cáncer de colon.

Objetivo Secundario

Descubrir las características clínicas y epidemiológicas de la población con cáncer de colon, motivo del estudio.

Evaluar la utilidad de la cuantificación de niveles perioperatorios de parámetros hemáticos y bioquímicos sencillos para identificar la presencia de dehiscencia de sutura, colección intraabdominal e infección de herida quirúrgica en pacientes operados de cáncer de colon.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio prospectivo observacional donde se recogieron datos clínicos, quirúrgicos y de laboratorio correspondientes a pacientes ingresados en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) durante el periodo de Junio de 2013 hasta Marzo de 2015 y que fueron sometidos a intervención quirúrgica programada por cáncer de colon.

El total de enfermos sometidos a cirugía colónica en este periodo fue de 62 pacientes; de los cuales, 7 pacientes presentaron dehiscencia de sutura (DHS), 8 pacientes presentaron colección intraabdominal (CIA) y 12 pacientes presentaron una infección de la herida (IHQ) quirúrgica. Estas tres complicaciones postoperatorias fueron estudiadas independientemente y se evaluó la asociación de diferentes variables clínico-demográficas, variables perioperatorias, variables analíticas e inmunológicas con el riesgo de presentar estas complicaciones.

El estudio consistía en extraer diferentes muestras de sangre y datos clínicos relacionados con el SIRS (frecuencia cardiaca y respiratoria, temperatura, tensión arterial, diuresis y necesidad de inotrópicos) el día previo a la intervención, a las 24 horas, 72 horas y 120 horas post-cirugía, previo consentimiento informado por escrito del paciente y en caso de incapacidad, de su representante legal (Figura 13).

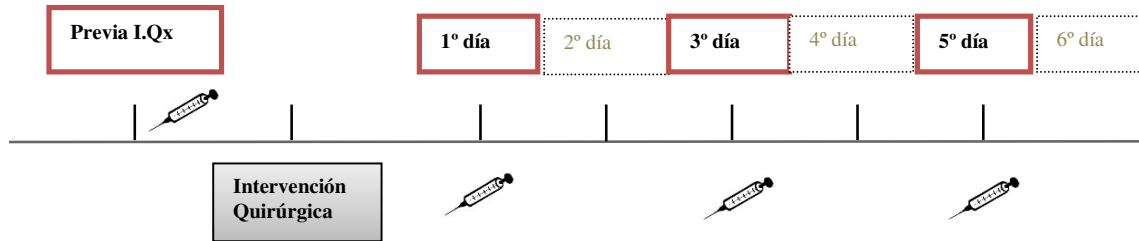


Figura 13. Días de extracción de muestras sanguíneas

4.2 PACIENTES

El equipo investigador definió una serie de requisitos para la selección de los pacientes que formaron parte del estudio:

Criterios de inclusión: se incluyeron todos aquellos pacientes adultos (\geq de 18 años de edad) que ingresaron en el Servicio de Cirugía General del HCUV y que requirieron intervención quirúrgica programada de cáncer de colon.

Criterios de exclusión: todos aquellos pacientes con una edad menor de 18 años, pacientes \geq de 18 años que presentaban cáncer de colon complicado (oclusión completa, perforación o hemorragia) y fueron intervenidos de forma urgente o presentaban un proceso infeccioso previo colónico o de otra localización, y pacientes que no firmaron el consentimiento informado.

4.3 RECOGIDA DE DATOS

Las características demográficas junto con los datos clínicos, quirúrgicos y de laboratorio, fueron recogidos en una base de datos formato excel (.xlsx) y formato SPSS

(.sav) para su posterior análisis bioestadístico. Las variables de interés clínico fueron recogidas de las historias clínicas tanto informatizadas como en formato papel a través del programa interno de historias clínicas y del servicio de registro del HCUV respectivamente. Los datos microbiológicos y analíticos fueron obtenidos de los programas Microb dynamic (Francisco Soria Melguizo S.A) y Omega 3000/4000 (Roche Diagnostics®) respectivamente.

4.4 VARIABLES DE ESTUDIO

4.4.1 Variables demográficas y clínicas:

Las variables demográficas recogidas fueron edad, sexo, peso, talla, IMC, antecedentes personales (obesidad, hipertensión arterial, dislipemia, diabetes tipo I o tipo II, enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal crónica, enfermedad respiratoria crónica, hábito tabáquico y consumo de alcohol).

Las variables clínicas que forman parte del SIRS, sepsis y sepsis grave según los criterios de la ACCP/SCCM (temperatura, tensión arterial, frecuencia cardiaca y respiratoria, diuresis y necesidad de drogas vasoactivas), la valoración de las complicaciones postquirúrgicas considerando la gravedad de las mismas y su interferencia en el curso clínico de los pacientes operados a través de la clasificación Clavien-Dindo (Tabla VII) y por último; la fecha de ingreso hospitalario, días de estancia hospitalaria y fecha de alta.

Tabla VII: Clasificación de Clavien y cols

Grado	Definición
I	Cualquier desviación del curso postoperatorio normal que no requiera tratamiento farmacológico, endoscópico, quirúrgico o de radiología intervencionista. Se permite aplicación de tratamientos farmacológicos como antieméticos, antipiréticos, analgésicos, soluciones electrolíticas y fisioterapia. Incluye infección del sitio operatorio superficial tratable en la cama del paciente.

II	Se requiere de tratamiento farmacológico con fármacos diferentes a los anteriores. Incluye transfusión de hemoderivados y nutrición parenteral total.
III	Requiere intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica.
A	Sin anestesia general.
B	Con anestesia general.
IV	Complicación que amenaza la vida y que requieren tratamiento en unidades de cuidados intermedios o intensivos.
A	Disfunción orgánica única (incluye utilización de diálisis).
B	Disfunción orgánica múltiple.
V	Muerte del paciente.
Sufijo “d”	Si el paciente sufre una complicación al momento del alta, al grado respectivo se agrega el sufijo “d” (disability). Esto, indica la necesidad de seguimiento para una correcta evaluación de la complicación.

Nota: Adaptación del texto original.

4.4.2 Variables analíticas:

Datos y variables analíticas: Cada día de extracción de muestra se necesitaron dos tubos de ácido etilendiamino tetraacético (EDTA) para el hemograma y las subpoblaciones linfocitarias, un tubo de gel con heparina de litio para la bioquímica, un tubo con citrato de sodio para la hemostasia, un tubo de gel separador amarillo para medir los niveles de inmunoglobulinas y los niveles del complemento C3 y C4 y por último, un tubo pequeño heparinizado para la gasometría venosa (Figura 14).

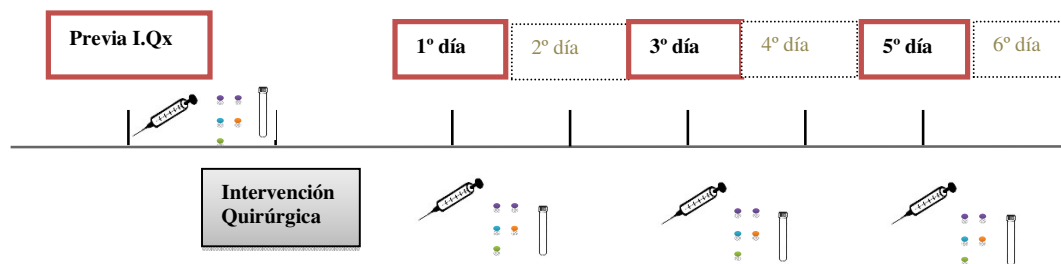


Figura 14. Días de extracción de muestra sanguínea y los diferentes tubos de ensayo utilizados en el estudio

El auto-analizador empleado para la realización del sistemático de sangre (hemograma) fue el Sysmex XE-5000 (Roche DiagnosticsR) que usa la citometría de flujo fluorescente con diodo laser como tecnología para medir y diferenciar los tipos celulares tanto en sangre como en otros fluidos corporales (Figura 15).

La medición de la fluorescencia revela la proporción núcleo-citoplasma de cada célula teñida individualmente, permitiendo diferenciar las subpoblaciones leucocitarias. La combinación de dispersión lateral (complejidad celular interna), dispersión frontal (volumen) y fluorescencia de los ácidos nucleicos determina la clasificación de cada leucocito.



Figura 15. Auto-analizador Sysmex XE-5000 (Roche Diagnostics®)

Se calcularon las concentraciones de las subpoblaciones leucocitarias (neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos) a partir de los porcentajes, y el número total de leucocitos totales de cada uno de los pacientes incluidos en el estudio.

Se obtuvo plasma de las muestras tras la adecuada centrifugación, que fueron almacenadas y congeladas a -80°C. En dichas muestras se analizaron los niveles de IgG, IgM, IgA, y factores C3 y C4 del complemento mediante el sistema de nefelometría Dade Behring BN II (Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, IL, USA). Se realizó la determinación de las subpoblaciones linfocitarias para enumeración de formas maduras de linfocitos T (CD3+), B (CD19+), helper T (CD3+CD4), supresor/citotóxicos (CD3+CD8) y NK (CD3-CD16+CD56+) mediante inmunofluorescencia indirecta con anticuerpos monoclonales contra antígenos de membrana en un citómetro de flujo BD.

Las variables bioquímicas recogidas fueron las determinaciones de glucosa (método enzimático de referencia empleando hexocinasa), colesterol, triglicéridos, HDL, LDL, ácido úrico (ensayo colorimétrico enzimático), bilirrubina (método diazo), aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina (FA) (método según la Federación Internacional de Química Clínica, IFCC) y gamma glutamil transferasa (GGT) (ensayo enzimático), albúmina y proteínas totales (nefelometría o inmunoensayo), creatinina, vitamina B12, lactato, LDH y PCR (panel de cebadores oligonucleotídicos y de sondas fluorescentes doblemente marcadas (Taqman)).

4.4.3 Variables perioperatorias:

Analizamos el riesgo quirúrgico a través de la clasificación ASA (Sociedad Americana de Anestesiología), profilaxis antibiótica, tipo de profilaxis, necesidad de repetición de la profilaxis durante el acto quirúrgico, inserción de vía central y/o epidural, tiempo quirúrgico, cirujano principal, localización de la tumoración, tipo de técnica o procedimiento quirúrgico, sutura mecánica o manual, drenaje quirúrgico y tipo de drenaje, antibiótico post-cirugía, tipo de antibiótico (ATB), duración del mismo, si ha sido necesario cambiar el ATB, motivo del cambio del ATB y cuantos días de administración han sido necesarios. También hemos recogido información sobre la necesidad de nutrición parenteral (pre y post-cirugía), necesidad de transfusión sanguínea (pre-post-cirugía) y la necesidad de tratamiento fúngico.

4.5 ANALISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico de los datos se hizo empleando el programa Microsoft Excel y la versión 15.0 del programa SPSS para Windows. El nivel de significación estadística se fijó en $p < 0,05$.

Se realizó un estudio descriptivo para estudiar la asociación entre las variables preoperatorias y quirúrgicas con el riesgo de presentar dehiscencia de sutura, colección intraabdominal e infección de herida quirúrgica, para ello se calculó la Odds Ratio, el intervalo de confianza al 95% y la p estadística.

Las variables cualitativas se presentaron según su distribución de frecuencias: número absoluto (n) y %. Para estimar las diferencias entre grupos, se realizaron comparaciones utilizando el test del Chi-cuadrado de Pearson en el caso de las variables categóricas.

Se calculó la distribución de los datos sobre la hemoglobina, plaquetas, PCR, lactato, LDH, proteínas, albúmina, glucosa, creatinina e INR, calculando la media, mediana y desviación típica.

Para los datos analíticos se realizó la Curva ROC, como herramienta para seleccionar los valores cuantitativos a partir de los cuales lograr un modelo óptimo. Todos ellos fueron analizados con tres variables independientes (DHS, CIA e IHQ) para valorar la sensibilidad en función de los falsos positivos (complementario de la especificidad) para distintos puntos de corte; hallándose los puntos de corte más precisos respecto a su sensibilidad y especificidad para detectar una puntuación de grado severo, a partir del cual podemos decir que, el enfermo presenta mayor probabilidad de presentar una dehiscencia de sutura, colección intraabdominal o infección de herida quirúrgica.

Las alteraciones inmunológicas (monocitos absolutos y linfocitos TCD4) detectadas en la Curva se representaron gráficamente en forma de diagrama de cajas usando el programa SPSS para observar la simetría de la distribución.

Realizamos un análisis de regresión logística de variables con una curva ROC buena (linfocitos absolutos, LTCD4+ y monocitos absolutos), para predecir si alguna era un factor de riesgo independiente de producir dehiscencia de sutura o colección intraabdominal.

Se empleó el coeficiente de correlación de Spearman (correlaciones) para estudiar las asociaciones entre los niveles de neutrófilos absolutos, monocitos absolutos, linfocitos absolutos, linfocitos TCD4, linfocitos TCD8, linfocitos B, linfocitos natural killer, inmunoglobulinas y niveles de complemento y los enfermos que necesitarán una transfusión sanguínea a las 72 horas del postoperatorio.

4.6 ASPECTOS ÉTICOS Y DEONTOLÓGICOS

El protocolo del estudio fue aprobado por la **Comisión de Investigación y el Comité de Ética e Investigación Clínica** del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Los datos fueron tratados de manera confidencial y anónima, según lo dispuesto por la **Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre**, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD).

Toda la información del estudio fue centralizada en una base datos localizada en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid, controlada y custodiada por la investigadora principal.

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada paciente incluido en el estudio y en su defecto el de su representante legal (**Anexo I**).

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1 VARIABLES PREOPERATORIAS Y QUIRÚRGICAS

Se analizaron 62 enfermos intervenidos de cáncer de colon durante un periodo de 22 meses en el Servicio de Cirugía General del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Se recogieron las características de la población a estudio, dividiéndolas en variables preoperatorias y variables quirúrgicas.

Los datos demográficos y las características clínicas de los pacientes se recogen en las tablas de descriptivos clínicos (Tablas VIII y IX). Las variables cuantitativas se representaron con la media y desviación estándar y las cualitativas con frecuencias (expresadas en porcentaje). Para los parámetros analíticos se indicaron, además, las unidades y rangos de referencia.

Tabla VIII: Características de la población a estudio. Variables preoperatorias.

VARIABLES PREOPERATORIAS		N	% N
sexo	Hombre	40	64,5%
	Mujer	22	35,5%
grupos de edad	30-≤60	17	27,4%
	>60	45	72,6%
HTA	NO	37	59,7%
	SI	25	40,3%
diabetes	NO	49	79,0%
	SI	13	21,0%
	NO	49	79,0%

Cardiopatía	SI	13	21,0%
insuficiencia renal	NO	59	95,2%
	SI	3	4,8%
Broncopatía	NO	53	85,5%
	SI	9	14,5%
Hipoalbuminemia (<3.5g/dl)	NO	54	87,09%
	SI	8	12,09%
Fumador	NO	52	83,87%
	SI	10	16,1%
Alcohol	NO	57	91,9%
	SI	5	8,1%
ASA	I-II	33	53,2%
	III-IV	29	46,8%
CEA ng/ml (0-5,2)	Normal	43	69,3%
	Alterado	19	30,6%
Ca 19,9 ng/ml (0-39)	Normal	53	85,4%
	Alterado	9	14,5%

ASA: Sociedad Americana de Anestesiología; CEA: antígeno carcinoembrionario; Ca 19.9: antígeno carbohidrato.

Se incluyeron un total de 62 pacientes, el 72,6 % eran mayores 60 años de edad, representando los hombres el 64,5 % y las mujeres el 45,2 %. El 87% no presentaron hipoalbuminemia y en la mayoría de los pacientes, los marcadores tumorales se encontraban en rango de normalidad en el momento del diagnóstico. El 53,2% presentaban un riesgo quirúrgico ASA \leq II (Paciente con enfermedad sistémica leve, controlada y no incapacitante, puede o no relacionarse con la causa de la intervención). Entre las comorbilidades analizadas, las más frecuentes fueron la hipertensión arterial (40,3%) y la diabetes mellitus (21%).

Las variables cuantitativas como la hemoglobina, plaquetas, lactato, LDH, creatinina, glucosa, y proteínas totales presentaban una media dentro de los valores de referencia. La PCR se encontraba mínimamente elevada con una media de 10,7, desviación típica de 18 y un rango intercuartil de 10.

Tabla IX: Características de la población a estudio. Variables preoperatorias.

	Media	Desviación típica	Mediana	Percentil 75	Percentil 25
hemoglobina g/dl (11-16)	12,27	2,09	12,50	13,50	10,70
plaquetasx10³ul (150-400)	252	69	238	300	198
PCR mg/l (0-5)	10,7	18,8	4,2	12,0	2,0
lactato mg/dl (5-20)	14	5	13	17	10
lactato mmol/l (0,5-2,2)	1,53	,53	1,46	1,85	1,10
LDH U/L (136-250)	162	72	148	176	134
creatinina mg/dl (0,51-1,2)	,99	,81	,85	,90	,70
glucosa mg/dL (76-110)	94	21	90	102	80
proteínas totales g/dl (6-8,4)	7,4	7,3	6,4	6,9	6,1
albumina g/dl (3,5-5)	3,93	,42	3,90	4,20	3,60
INR	2,12	8,11	1,09	1,14	1,05

IMC: índice de masa corporal; LDH: lactato deshidrogenasa.

La Tabla X muestra los resultados de frecuencia de la población estudiada respecto a las variables peroperatorias (localización de la tumoración, tipo de sutura intestinal, preparación intestinal...). El 69% de los pacientes se encuentran clasificados en el estadio T3-4, no observándose afectación ganglionar hasta en un 61,8 % de los casos. La técnica más realizada fue una colectomía derecha, siendo la vía de abordaje laparoscópica (26 de los 32 pacientes) la más frecuente (37,1%) (Tabla X.1) y el 54 % de los procedimientos realizados por vía laparoscópica se hizo por cirujanos que habían superado la curva de aprendizaje.

El 61,3 % de los pacientes intervenidos quirúrgicamente de cáncer de colon no recibieron preparación intestinal en el preoperatorio inmediato, a diferencia del resto de pacientes donde la solución Bohm fue la preparación más utilizada (21%). El 71% de los

pacientes no presentaron complicaciones quirúrgicas, aunque hemos de decir, que del 29 % que presentaron alguna desviación en el curso del postoperatorio; el 12,9 % de ellos, necesitaron intervención quirúrgica con anestesia general (Tabla VII).

Tabla X: Características de la población a estudio. Variables quirúrgicas.

VARIABLES QUIRÚRGICAS		Recuento	% del N de la columna
estadificación T	Tis-1-2	17	31%
	3-4	38	69%
estadificación N	0	34	61,8%
	1	13	23,6%
	2	8	14,5%
localización de la tumoración	colon derecho	30	48,3%
	colon transverso	2	3,2%
	colon izquierdo	30	48,3%
tipo de técnica/procedimiento *	HC derecha	32	51,6%
	HC izquierda	29	46,7%
	colectomía subtotal	1	1,6%
sutura mecánica/manual	Mecánica	49	80,3%
	Manual	12	19,7%
curva aprendizaje	Junior	28	45,2%
	Senior	34	54,8%
profilaxis antibiótica	NO	0	0,0%
	SI	62	100,0%
repetición profilaxis	NO	60	96,7%
	SI	2	3,3%
preparación intestinal	NO	38	61,3%
	SI	24	38,7%
Clavien-Dindo	0	44	71,0%
	I	3	4,8%
	II	4	6,5%
	IIIA	3	4,8%
	IIIB	8	12,9%

HC: hemicolectomía. Clavien-Dindo: clasificación de las complicaciones quirúrgicas.

Tabla X.1: Cirugía Abierta & Cirugía Laparoscópica.

Vía de abordaje	Recuento	% del N de la columna
HC derecha abierta	6	9,7%
HC derecha laparoscópica	23	37,1%
HC derecha ampliada laparoscópica	3	4,8%
HC izquierda abierta	7	11,3%
HC izquierda laparoscópica	19	30,6%
HC izquierda ampliada abierta	2	3,2%
HC izquierda ampliada laparoscópica	1	1,6%
Colectomía subtotal	1	1,6%

En cuanto al sistema TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC), la estadificación que con mayor frecuencia presentaban los enfermos en el momento de realizarse la intervención quirúrgica fue T3N0 (50,9% y 61,8% respectivamente). La localización más frecuente de las neoplasias fue el sigma con un 35,5%, practicándose en 29 pacientes una hemicolectomía izquierda. En más del 80% se realizó una sutura mecánica, administrando por protocolo antibioterapia profiláctica en toda la muestra a estudio y solo repitiendo la profilaxis antibiótica en dos de ellos, porque la intervención quirúrgica superó los 180 minutos estimados.

Hasta en el 61,3% de los pacientes no se realizó limpieza colónica, siendo la solución Bohm la preparación intestinal más usada hasta en un 21% de los enfermos. La media de duración del tratamiento antibiótico fue 1,85 días con una desviación típica de 1,09, siendo el antibiótico utilizado por protocolo el Augmentine® 2gr iv en la inducción anestésica. En pacientes alérgicos a Penicilina y derivados; el antibiótico administrado fue el Metronidazol 500 mg + Gentamicina 240 mg iv.

Tabla XI: Características de la población a estudio. Variables quirúrgicas.

	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
duración antibiótico profiláctico (días)	1,85	1,09	0	5
estancia hospitalaria (días)	12,52	8,57	0	43
días de postoperatorio	9,03	7,29	4	41
tiempo quirúrgico (minutos)	247	72	40	430

La media de la estancia hospitalaria fue elevada (12,5 días) a expensas de los días del postoperatorio (9 días) y debido a las complicaciones quirúrgicas mayores. La duración del antibiótico cumple los estándares en cirugías contaminadas de 1,8 días de media (Tabla XI).

5.1.1 DEHISCENCIA DE SUTURA

En la Tabla XII se analizaron las variables preoperatorias en enfermos que presentaron DHS en el postoperatorio, frente al grupo control. Se observó que los enfermos diabéticos presentaban un mayor riesgo de sufrir una DHS con una $p < 0.003$, se hallaban en el grupo ASA III-IV con una $p < 0.05$ y eran fumadores ($p < 0.05$). Las demás variables (sexo, edad, HTA, consumo de alcohol, hipoalbuminemia, marcadores tumorales, etc) no presentaron diferencias significativas entre ambos grupos.

Tabla XII: Análisis Univariante de Variables Preoperatorias en la Dehiscencia de Sutura.

VARIABLES PREOPERATORIAS		DEHISCENCIA DE SUTURA		Ods Ratio	IC 95%	P
		NO	SI			
		Recuento (% del N)	Recuento (% del N)			
sexo	Hombre	36 (65,5%)	4 (57,1%)	1,42	0,2-7	0,66
	Mujer	19 (34,5%)	3 (42,9%)			
grupos de edad	30 ≤ 60	15 (27,3%)	2 (28,6%)	0,93	0,1-5,3	0,94
	>60-90	40 (72,7%)	5 (71,4%)	0,13		
HTA	NO	34 (61,8%)	3 (42,9%)	2,15	0,4-10,6	0,34
	SI	21 (38,2%)	4 (57,1%)			
diabetes	NO	47 (85,5%)	2 (28,6%)	14,68	2,4-89,1	0,003
	SI	8 (14,5%)	5 (71,4%)			
cardiopatía	NO	42 (76,4%)	7 (100,0%)	0	0	0,99
	SI	13 (23,6%)	0 (0,0%)			
insuficiencia renal	NO	53 (96,4%)	6 (85,7%)	4,41	0,3-56,2	0,25
	SI	2 (3,6%)	1 (14,3%)			
broncopatía	NO	48 (87,3%)	5 (71,4%)	2,74	0,4-16,9	0,27
	SI	7 (12,7%)	2 (28,6%)			
hipoalbuminemia	NO	48 (87,3%)	6 (85,7%)	1,14	0,1-10,9	0,90
	SI	7 (12,7%)	1 (14,3%)			
fumador	NO	48 (87,3%)	4 (57,1%)	5,14	0,9-27,9	0,05
	SI	7 (12,7%)	3 (42,9%)			
	NO	51 (92,7%)	6 (85,7%)	2,12	0,2-22,5	0,52

alcohol	SI	4 (7,3)	1 (14,3%)			
ASA	I-II	32 (58,2%)	1 (14,3%)	8,34	0,9-74,1	0,05
	III-IV	23 (41,8%)	6 (85,7%)			
CEA ng/ml (0-5,2)	Normal	6 (85,7%)	37 (67,3%)	0,34	0,03-3	0,33
	Alterado	1 (14,3%)	18 (32,7%)			
Ca 19,9 ng/ml (0-39)	Normal	5 (71,4%)	48 (87,3%)	2,74	0,4-16,9	0,27
	Alterado	2 (28,6)	7 (12,7%)			

ASA: Sociedad Americana de Anestesiología; CEA: antígeno carcinoembrionario; Ca 19.9: antígeno carbohidrato.

Se empleó la U de Mann-Whitney para valorar si las diferencias en las estancias hospitalarias, los días del postoperatorio y el tiempo quirúrgico eran significativas. La media de la estancia hospitalaria fue de 10,5 días en enfermos que no presentaron DHS en comparación con la media de la estancia hospitalaria de 28 días en pacientes que presentaron DHS. Los días de postoperatorio también presentaron diferencias con una media de 7,09 días versus 24,2 días; a diferencia del tiempo quirúrgico, que fue similar en ambos grupos con una media de 249 minutos versus 233 minutos (Tabla XIII).

Tabla XIII: Análisis de la estancia hospitalaria, de los días del postoperatorio y del tiempo quirúrgico. Prueba U de Mann-Whitney

	DEHISCENCIA DE SUTURA								p
	NO				SI				
	Media	Desviación típica	Mediana	Amplitud intercuartil	Media	Desviación típica	Mediana	Amplitud intercuartil	
estancia hospitalaria (días)	10,55	6,07	9	4	28	10,07	26	17	0,001
días de postoperatorio	7,09	3,04	7	2	24,29	12,30	25	24	0,002
tiempo quirúrgico (minutos)	249	68	240	75	233	108	285	77	0,576

Se realiza un análisis estadístico mediante las Curvas ROC de variables cuantitativas (analíticas y del estado hemodinámico) previas a la intervención quirúrgica, a las 24, 72 y 120 horas respectivamente en la Dehiscencia de Sutura resaltando las siguientes curvas con significación clínica relevante.

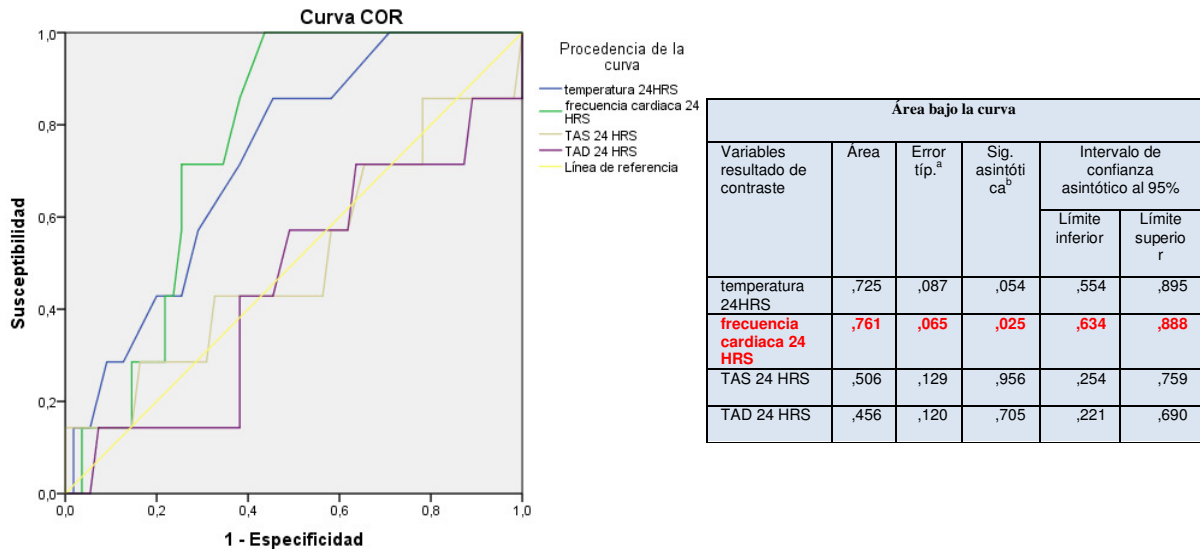


Figura 16. Representación gráfica de AUROC para niveles de temperatura, Fc, TAS y TAD.

Se analizaron múltiples variables analíticas previamente a la intervención quirúrgica (LDH, bilirrubina, albumina, creatinina, glucosa, PCR, lactato) no encontrándose áreas significativas debajo de la Curva ROC. También analizamos la frecuencia cardiaca, la temperatura, la tensión arterial sistólica y la tensión arterial diastólica previo a la intervención quirúrgica, y tampoco se observó diferencias significativas.

Sin embargo, se observó que los enfermos que presentaban una frecuencia cardiaca elevada a las 24 horas de la agresión quirúrgica tenían mayor riesgo de DHS con un área bajo la curva ROC de 0,76 con intervalo de confianza 95% de 0,63-0,88 (valor $p=0,025$) (figura 16).

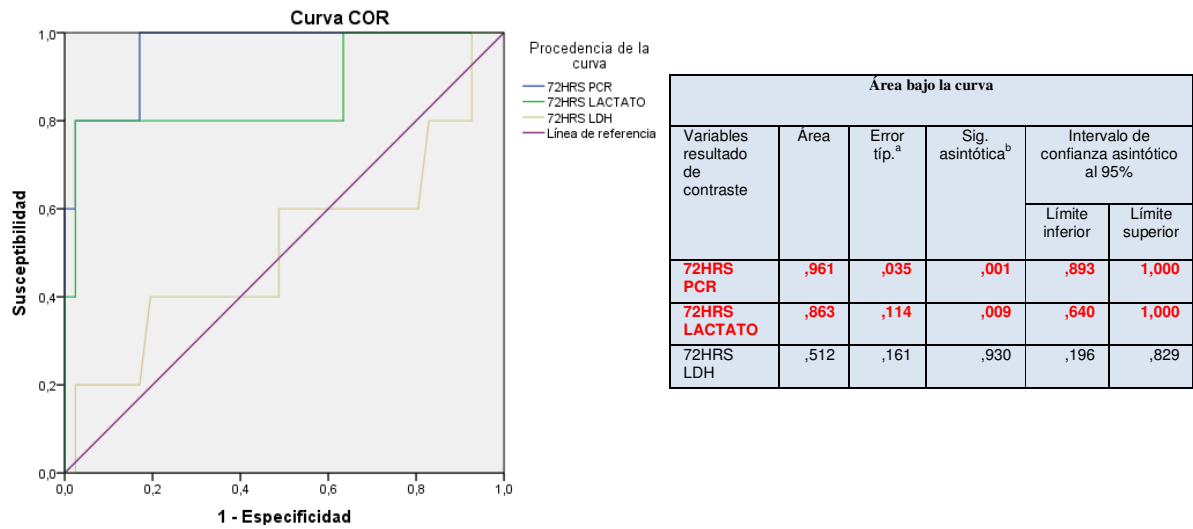


Figura 17. Representación gráfica de AUROC para niveles de PCR, lactato y LDH.

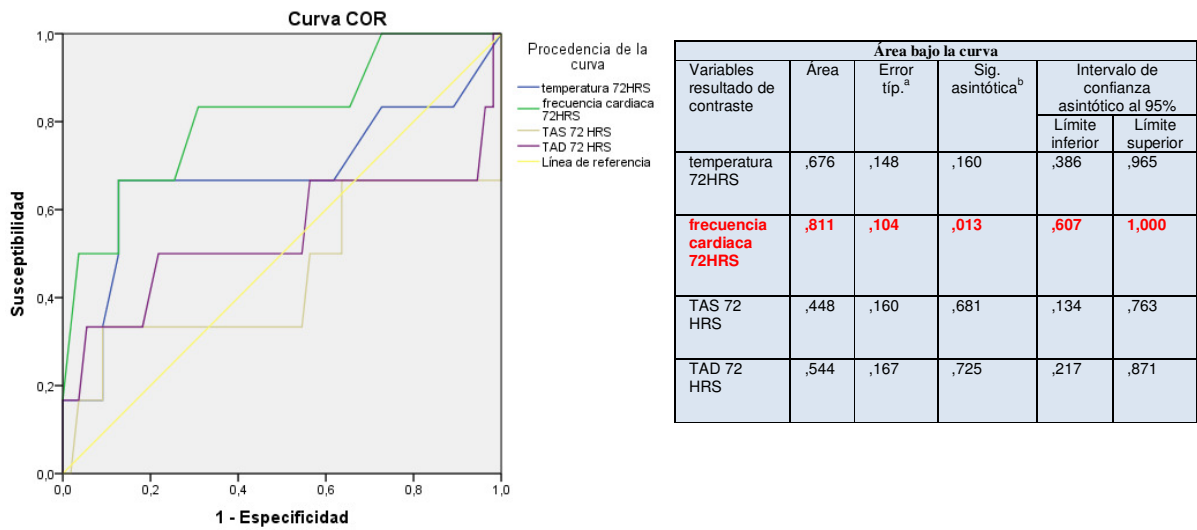
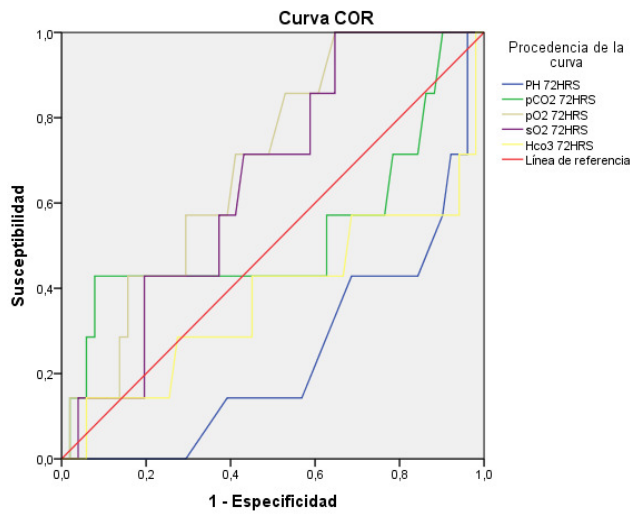


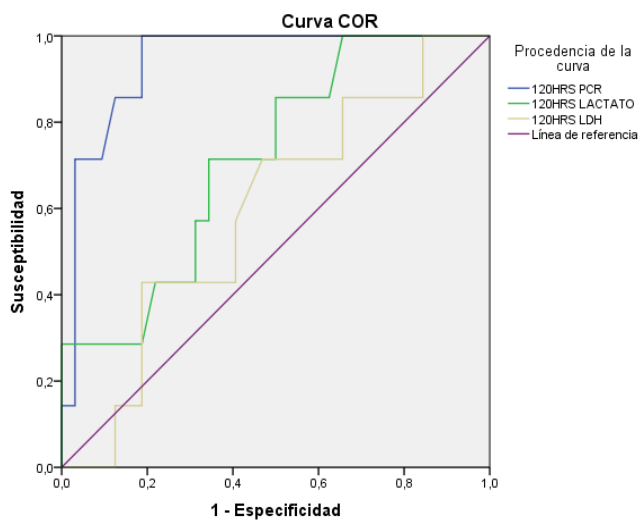
Figura 18. Representación gráfica de AUROC para niveles de temperatura, Fc, TAS y TAD.



Área bajo la curva					
Variables resultado de contraste	Área	Error tip. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
pH 72HRS	,242	,091	,028	,065	,420
pCO2 72HRS	,528	,145	,811	,245	,811
pO2 72HRS	,693	,089	,100	,518	,868
sO2 72HRS	,648	,092	,206	,469	,828
Hco3 72HRS	,378	,135	,299	,114	,642

Figura 19. Representación gráfica de AUROC para niveles de PH, PCO₂, pO₂, SO₂ y HCO₃.

En el tercer día del postoperatorio, la PCR y el lactato se asociaba de forma directa a una mayor probabilidad de DHS con un área bajo la curva ROC de 0.96 con una $p=0.001$ y un área bajo la curva ROC de 0,86 con una $p=0,009$ respectivamente (Figura 17). El pH y la frecuencia cardiaca al igual que la PCR y el lactato se asocian de forma significativa a DHS con un área bajo la curva ROC de 0,24 con $p=0,028$ y un área bajo la curva ROC de 0.81; $p=0,013$ respectivamente (Figura 18 y 19). No se observaron diferencias en las demás variables.



Área bajo la curva					
Variables resultado de contraste	Área	Error tip. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
120HRS PCR	,940	,039	,001	,864	0,921
120HRS LACTATO	,714	,099	,079	,520	,909
120HRS LDH	,594	,111	,442	,376	,812

Figura 20. Representación gráfica de AUROC para niveles de PCR, lactato y LDH.

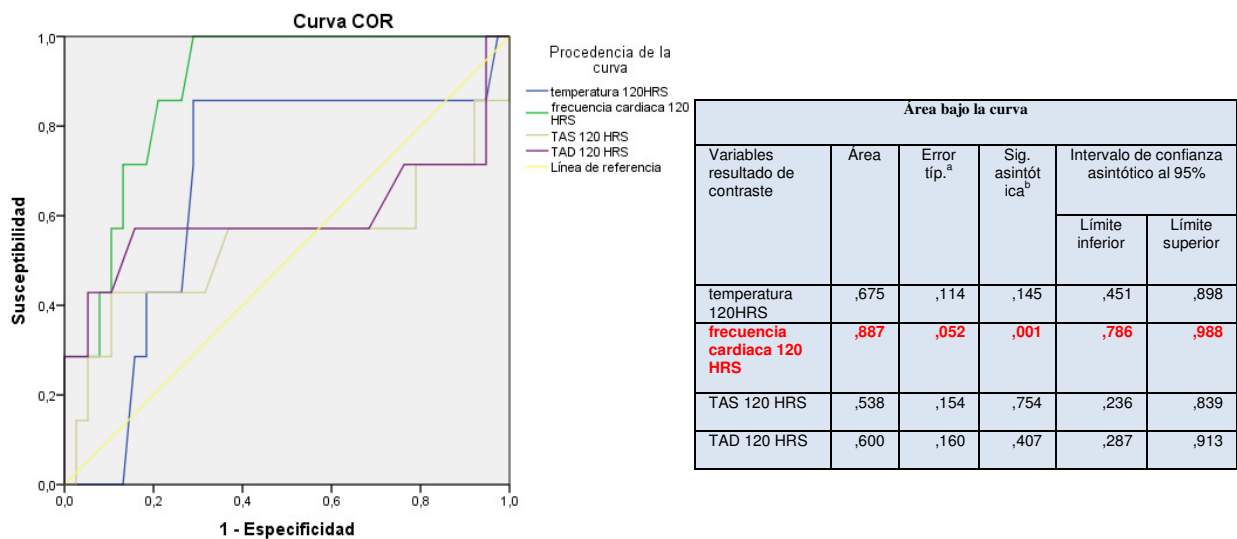


Figura 21. Representación gráfica de AUROC para niveles de temperatura, Fc, TAS y TAD.

En el quinto día del postoperatorio los enfermos que poseían una PCR elevada presentaban mayor probabilidad de tener una DHS con un área bajo la curva ROC de 0,94 con un intervalo de confianza 95% de 0,86-0,92 (valor $p=0,001$) (Figura 20).

La frecuencia cardiaca elevada, al igual que sucedía a las 24 horas, se asociaba a una mayor probabilidad de tener una DHS con un área bajo la curva ROC de 0,88 con un intervalo de confianza 95% de 0,78-0,98 (valor $p=0,001$). El resto de variables estudiadas no demostró diferencias significativas en el análisis estadístico (Figura 21).

Tabla XIV: Análisis Univariante de Variables Quirúrgicas en la Dehiscencia de Sutura.

VARIABLES QUIRÚRGICAS		DEHISCENCIA DE SUTURA		Ods Ratio	IC 95%	P
		NO	SI			
		Recuento (% del N)	Recuento (% del N)			
estadificación T	0-Tis-1-2	22 (40%)	2 (28,6%)	1,04	0,9-1,5	0,56
	3-4	33 (60%)	5 (71,4%)			

estadificación N	0	31 (63,3%)	3 (50,0%)			0,80
	1	11 (22,4%)	2 (33,3%)	1,68	0,2-10,4	0,51
	2	7 (14,3%)	1 (16,7%)	1,32	0,1-13,6	0,75
localización de la tumoración	colon derecho	24 (43,6%)	6 (85,7%)			0,20
	colon transverso	2 (3,6%)	0	0,13		0,99
	colón izquierdo	29 (52,7%)	1 (14,3%)	0,25	0,1-1,2	0,07
técnica/ procedimiento	HC derecha	26 (47,3%)	6 (85,7%)			0,24
	HC izquierda	28 (50,9%)	1 (14,3%)	0,15	0,01-1,3	0,09
	colectomía subtotal	1 (1,8%)	0	0	0	1
sutura mecánica/manual	mecánica	43 (79,6%)	6 (85,7%)	0,65	0,07-5,9	0,70
	manual	11 (20,4%)	1 (14,3%)			
curva aprendizaje	junior	22 (40,0%)	6 (85,7%)	0,11	0,01-0,9	0,04
	senior	33 (60,0%)	1 (14,3%)			
transfusión sanguínea	NO	45 (81,8%)	1 (14,3%)	10,72	2,4-59,3	0,001
	SI	10 (18,2%)	6 (85,7%)			
nutrición parenteral	NO	50 (90,9%)	3 (42,9%)	13,3	2,3-77,2	0,004
	SI	5 (9,1%)	4 (57,1%)			
preparación intestinal	NO	32 (58,2%)	6 (85,7)	0,23	0,02-2	0,19
	SI	23 (41,8%)	1 (14,3%)			

De las diferentes variables analizadas, se observó que 6 de las 7 dehiscencias habían sido realizadas por cirujanos que se hallaban en curva de aprendizaje (necesidad de un mínimo de 60 procedimientos realizados en laparoscopia colónica); la mayoría de ellas necesitaron transfusión sanguínea y nutrición parenteral. La localización de la tumoración así como el tipo de técnica realizada y el tipo de sutura utilizada no arrojó diferencias significativas con respecto al grupo control (Tabla XIV).

5.1.2 COLECCIÓN INTRAABDOMINAL

En cuanto al sexo, la incidencia de CIA se presentó por igual en ambos grupos sin observar diferencias significativas. El grupo de edad más frecuente (>60 años) fue donde se observó el mayor número de enfermos que presentaron una colección intraabdominal. Los pacientes que sufrían alguna enfermedad cardiaca, pulmonar o renal no presentaron diferencias significativas; sin embargo, se observó que los pacientes con diabetes mellitus tenían un mayor riesgo de presentar una CIA con una $p=0,04$ (Tabla XV).

Tabla XV: Análisis Univariante de Variables Preoperatorias en la Colección Intraabdominal.

VARIABLES PREOPERATORIAS		COLECCIÓN INTRAABDOMINAL		Ods Ratio	IC 95%	P
		NO	SI			
		Recuento (% del N)	Recuento (% del N)			
Sexo	Hombre	36 (66,7%)	4 (50,0%)	2	0,44-8,93	0,36
	Mujer	18 (33,3%)	4 (50,0%)			
grupos de edad	30 - ≤ 60	14 (25,9%)	3 (37,5%)	0,58	0,1-2,7	0,49
	>60 - 90	40 (74,1%)	5 (62,5%)			
HTA	NO	32 (59,3%)	5 (62,5%)	0,87	0,18-4,03	0,86
	SI	22 (40,7%)	3 (37,5%)			
Diabetes	NO	45 (83,3%)	4 (50,0%)	5	1,05-23,7	0,04
	SI	9 (16,7%)	4 (50,0%)			
Cardiopatía	NO	42 (77,8%)	7 (87,5%)	5	0,56-4,47	0,53
	SI	12 (22,2%)	1 (12,5%)			
insuficiencia renal	NO	52 (96,3%)	7 (87,5%)	3,71	0,2-46,4	0,30
	SI	2 (3,7%)	1 (12,5%)			
Broncopatía	NO	47 (87,0%)	6 (75,0%)	2,23	0,3-13,3	0,37
	SI	7 (13,0%)	2 (25,0%)			
Hipoalbuminemia	NO	47 (87%)	7 (87,5%)	0,95	0,1-9	0,97
	SI	7 (13%)	1 (12,5%)			
Fumador	NO	44 (88%)	8 (66,7%)	4,02	0,7-20,7	0,09
	SI	6 (12%)	4 (33,3%)			

Alcohol	NO	51 (94,4%)	6 (75,0%)	5,6	0,7-41	0,08
	SI	3 (5,6%)	2 (25,0%)			
ASA	I-II	29 (53,7%)	4 (50%)	1,16	0,2-5,1	0,84
	III-IV	25 (46,3%)	4 (50%)			
CEA ng/ml(0-5,2)	Normal	38 (70,4%)	5 (62,5%)	1,42	0,3-6,6	0,65
	Alterado	16 (29,6%)	3 (37,5%)			
Ca 19,9 ng/ml (0-39)	Normal	49 (90,7%)	4 (50%)	9,8	1,8-51,7	0,007
	Alterado	5 (9,3%)	4 (50%)			

Las variables alcohol y tabaco no presentaron diferencias relevantes. El riesgo quirúrgico anestésico fue similar en ambas cohortes. El marcador tumoral CEA no presentaba diferencias significativas respecto al grupo control, a diferencia del marcador Ca 19,9 en el que se halló una $p=0,007$ (Tabla XV).

Tabla XVI: Análisis de la estancia hospitalaria y de los días postoperatorios. Prueba U de Mann-Whitney.

	COLECCIÓN INTRAABDOMINAL								P
	NO				SI				
	Media	Desviación típica	Mediana	Amplitud intercuartil	Media	Desviación típica	Mediana	Amplitud intercuartil	
estancia hospitalaria (días)	10,33	5,80	9	3	27,25	10,08	27	16	0,001
días de postoperatorio	7,11	3,27	7	2	22,00	12,72	22	23	0,002
tiempo quirúrgico (minutos)	248	64	240	75	241	119	265	163	0,78

En los pacientes que presentaron una colección intraabdominal se observó una estancia hospitalaria media de 27,25 días comparado con el grupo control (media = 10,33) con una $p=0,001$ a expensas de los días del postoperatorio (7,11 versus 22) con una $p=0,002$. En cuanto el tiempo quirúrgico, no se han observado diferencias respecto al grupo control (Tabla XVI).

Se realiza un análisis estadístico mediante Curvas ROC de las variables cuantitativas (analíticas y del estado hemodinámico) previas a la intervención quirúrgica, a las 24, 72 y 120 horas respectivamente en la Colección Intraabdominal resaltando las siguientes curvas con significación clínica relevante.

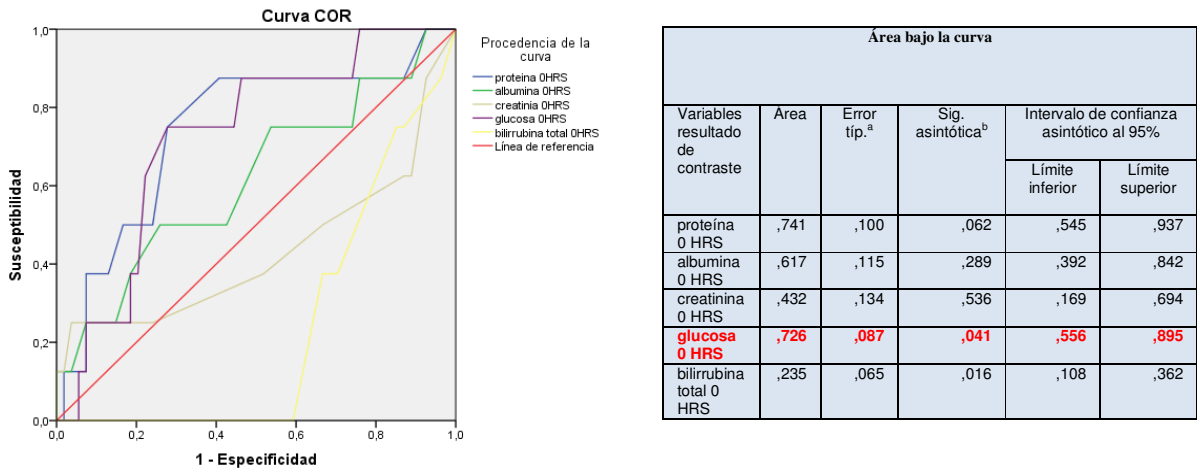


Figura 22. Representación gráfica de AUROC para niveles de proteína, albúmina, creatinina, glucosa y bilirrubina.

Se observa que los enfermos que tienen hiperglucemia previa a la intervención quirúrgica tienen mayor probabilidad de presentar CIA con un área bajo la curva ROC de 0,72 con intervalo de confianza 95% de 0,55-0,89 (valor $p=0,04$). (Figura 22).

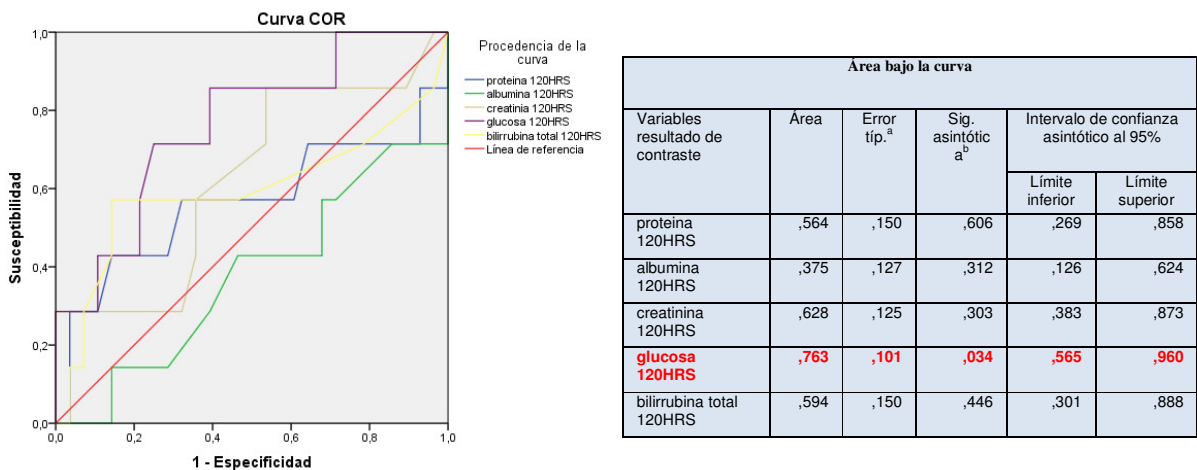


Figura 23. Representación gráfica de AUROC para niveles de proteína, albúmina, creatinina, glucosa y bilirrubina.

Se observa que los enfermos con hiperglucemia a las 120 horas presentan mayor probabilidad de presentar CIA con un área bajo la curva ROC de 0,76 con un intervalo de confianza 95% de 0,56-0,96 (valor $p=0,03$) (Figura 23).

El resto de las variables analíticas y del estado hemodinámico no presentaron diferencias significativas en ninguno de los días de recogida de las muestras sanguíneas.

Tabla XVII: Análisis Univariante de Variables Quirúrgicas en la Colección Intraabdominal.

VARIABLES QUIRÚRGICAS		COLECCIÓN INTRAABDOMINAL		Ods Ratio	IC 95%	P
		NO	SI			
		Recuento (% del N)	Recuento (% del N)			
estadificación T	Tis-1-2	21 (38,9%)	3 (37,5%)	1,06	0,2-4,9	0,94
	3-4	33 (61,10%)	5 (62,50%)			
estadificación N	0	62,5%	4 (57,1%)			0,95
	1	22,9%	2 (28,6%)	1,3	0,2-0,7	0,76
	2	14,6%	1 (14,3%)	1,1	0,1-10,2	0,98
localización de la tumoración	colon derecho	25 (46,3%)	5 (62,5%)			0,75
	colon transverso	2 (3,7%)	0	0		0,99
	colon izquierdo	27 (50%)	3 (48,4%)	0,5	0,1-2,5	0,45
técnica/ Procedimiento	hemicolectomía derecha	27 (50%)	5 (62,5%)			0,83
	hemicolectomía izquierda	26 (48,1%)	3 (37,5%)	0,62	0,1-2,7	0,54
	colectomía subtotal	1 (1,9%)	0	11,72	2,2-66,2	1
sutura mecánica/manual	NO	43 (79,6%)	6 (85,7%)	0,65	0,07-5,9	0,70
	SI	11 (20,4%)	1 (14,3%)			
curva aprendizaje	junior	21 (38,9%)	7 (87,5%)	0,09	0,01-0,7	0,03
	senior	33 (61,1%)	1 (12,5%)			

transfusión sanguínea	NO	44 (81,5%)	2 (25%)			0,003
	SI	10 (18,5)	6 (75%)			
nutrición parenteral	NO	51 (94,4%)	2 (25%)	51	7-369	<0,001
	SI	3 (5,6%)	6 (75%)			
preparación intestinal	NO	31 (57,4%)	7 (87,5%)	0,19	0,02-1,6	0,13
	SI	23 (42,6%)	1 (12,5%)			

En este estudio descriptivo se ha observado que en los pacientes con una CIA necesitaron una transfusión sanguínea con una $p=0,003$, y además precisaron nutrición por vía parenteral en el 75% con una $p=<0,001$.

La curva de aprendizaje también ha influido en la CIA, ya que el 87,5% se encontraban en el grupo de la curva de aprendizaje ($p=0,03$). Las demás variables quirúrgicas estudiadas y en relación con la colección intraabdominal no han demostrado diferencias significativas en el análisis univariante (Tabla XVII).

5.1.3 INFECCIÓN DE LA HERIDA QUIRÚRGICA

Tabla XVIII: Análisis Univariante de Variables Preoperatorias en la Infección de Herida Quirúrgica.

VARIABLES PREOPERATORIAS		INFECCIÓN DE HERIDA QUIRÚRGICA		Ods Ratio	IC 95%	P
		NO	SI			
		Recuento (% del N)	Recuento (% del N)			
Sexo	Hombre	30 (60,0%)	10 (83,3%)	0,33	0,05-1,51	0,14
	Mujer	20 (40,0%)	2 (16,7%)			

Edad	30 - ≤ 60	13 (26%)	4 (33,3%)	0,70	0,1-2,7	0,61
	>60 - 90	37 (74%)	8 (66,7%)			
HTA	NO	29 (58,0%)	8 (66,7%)	0,69	0,18-2,59	0,58
	SI	21 (42,0%)	4 (33,3%)			
Diabetes	NO	40 (80,0%)	9 (75,0%)	1,33	0,30-5,85	0,70
	SI	10 (20,0%)	3 (25,0%)			
cardiopatía	NO	38 (76,0%)	11 (91,7%)	0,28	0,03-2,46	0,25
	SI	12 (24,0%)	1 (8,3%)			
insuficiencia renal	NO	48 (96,0%)	11 (91,7%)	2,18	0,18-26,2	0,53
	SI	2 (4,0%)	1 (8,3%)			
broncopatía	NO	43 (86,0%)	10 (83,3%)	1,22	0,22-6,83	0,81
	SI	7 (14,0%)	2 (16,7%)			
hipoalbuminemia	NO	43 (86,0%)	11 (91,7%)	0,55	0,06-5	0,60
	SI	7 (14,0%)	1 (8,3%)			
fumador	NO	44 (88%)	8 (66,7%)	3,66	0,8-15,9	0,08
	SI	6 (12%)	4 (33,3%)			
Alcohol	NO	47 (94,0%)	10 (83,3%)	3,1	0,46-21,6	0,24
	SI	3 (6,0%)	2 (16,7%)			
ASA	I-II	29 (58,0%)	4 (33,3%)	2,76	0,73-10,39	0,133
	III-IV	21 (42,0%)	8 (66,7%)			
CEA (0-5,2)	Normal	34 (68%)	9 (75%)	0,70	0,1-2,9	0,63
	Alterado	16 (32%)	3 (25%)			
Ca 19,9 (0-39)	Normal	44 (88%)	9 (75%)	2,44	0,5-11,6	0,26
	Alterado	6 (12%)	3 (25%)			

Se realizó una estadística descriptiva de variables preoperatorias cualitativas realizando una tabla de contingencias cuya variable a estudio fue la infección de herida quirúrgica. En este estudio univariante reflejado en la tabla XVIII no se ha observado ninguna diferencia significativa con el grupo control.

Tabla XIX: Análisis de la estancia hospitalaria, días del postoperatorio y del tiempo quirúrgico. Prueba U de Mann-Whitney

	INFECCIÓN DE HERIDA QUIRÚRGICA								p
	NO				SI				
	Media	Desviación típica	Mediana	Amplitud intercuartil	Media	Desviación típica	Mediana	Amplitud intercuartil	
estancia hospitalaria (días)	10,68	6,07	9	32	20,17	12,83	18	21	0,02
días de postoperatorio	7,04	4,52	6	34	17,33	10,51	13	14	0,001
tiempo quirúrgico (minutos)	247	70,68	240	82	256	60,43	270	87	0,63

En los pacientes que presentaron una infección de herida quirúrgica se observó, una estancia hospitalaria media de 20,17 días comparado con el grupo control (media = 10,68) con una $p=0,02$ a expensas de los días del postoperatorio (7,04 versus 17,32) con una $p=0,001$. En cuanto al tiempo quirúrgico, no se han observado diferencias respecto al grupo control (Tabla XIX).

Se realiza un análisis estadístico mediante Curvas ROC de las variables cuantitativas (analíticas y del estado hemodinámico) previas a la intervención quirúrgica, a las 24, 72 y 120 horas respectivamente en la Infección de la Herida Quirúrgica resaltando las siguientes curvas con significación clínica relevante.

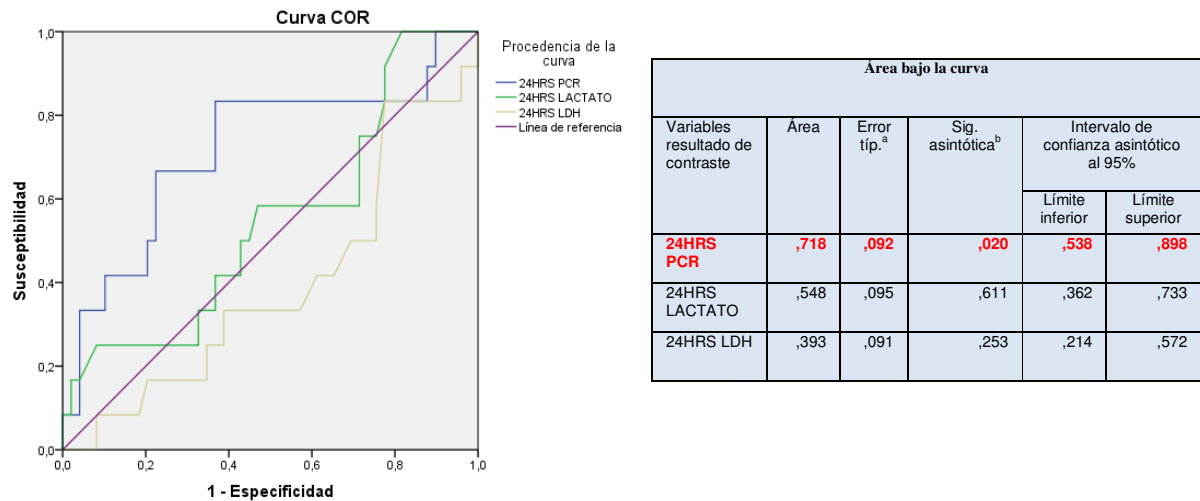


Figura 24. Representación gráfica de AUROC para niveles de PCR, lactato y LDH.

Los enfermos que tienen la PCR elevada a las 24 horas de la intervención quirúrgica tienen mayor probabilidad de presentar IHQ con un área bajo la curva ROC de 0,77 con un intervalo de confianza 95% de 0,53-0,89 (valor $p=0,02$) (Figura 24).

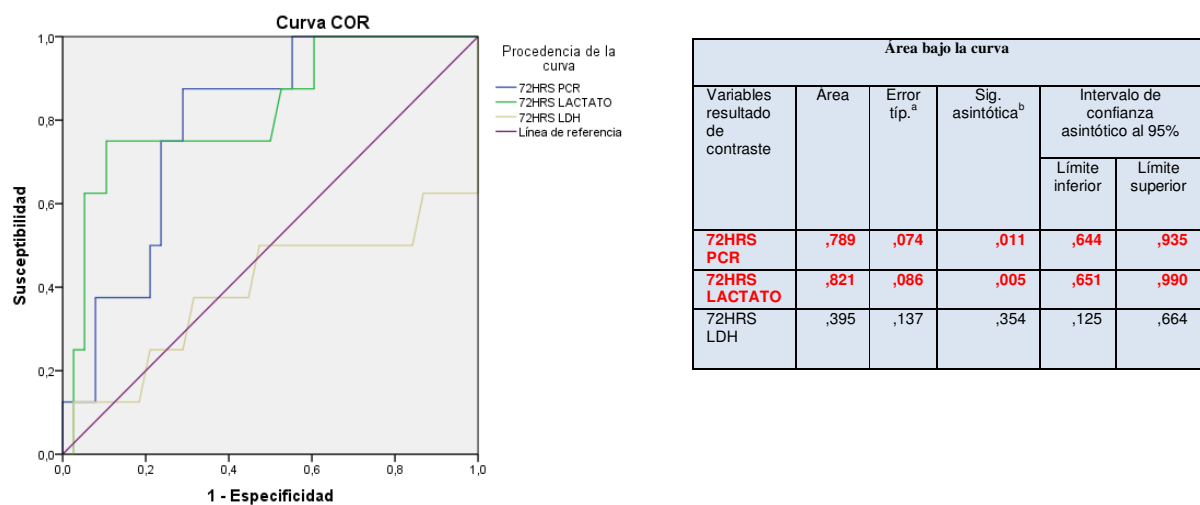


Figura 25. Representación gráfica de AUROC para niveles de PCR, lactato y LDH.

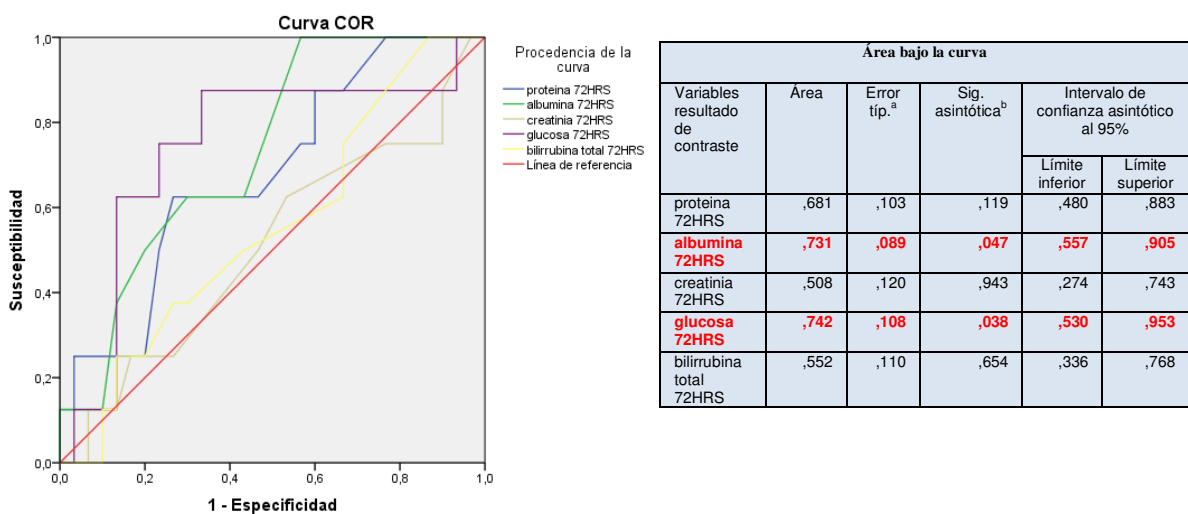


Figura 26. Representación gráfica de AUROC para niveles de proteína, albúmina, creatinina, glucosa y bilirrubina.

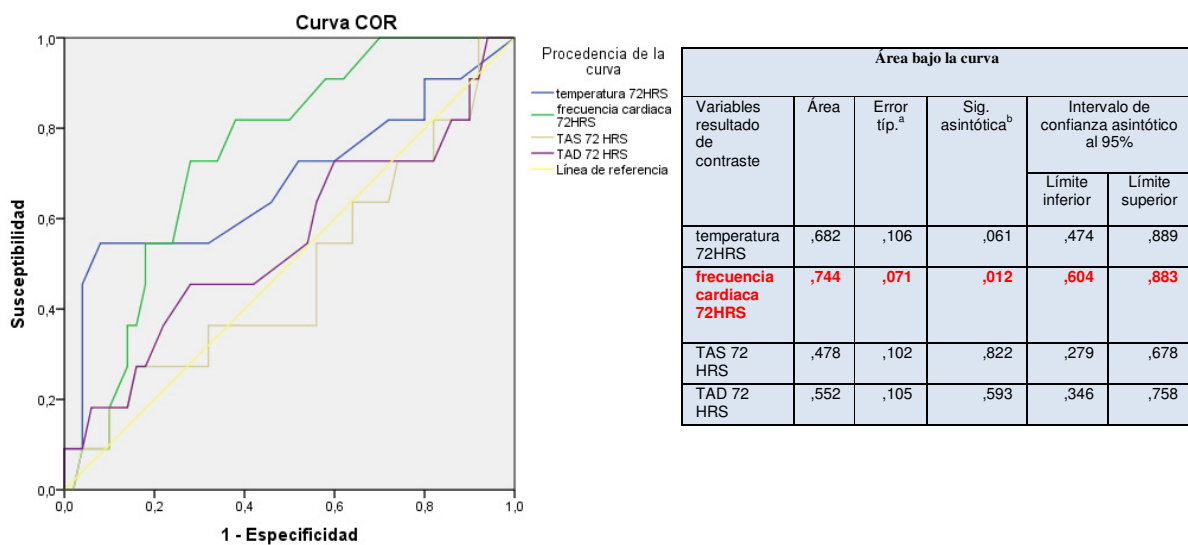


Figura 27. Representación gráfica de AUROC para niveles de temperatura, Fc, TAS y TAD.

Se observa que los enfermos que tienen la PCR elevada a las 72 horas de la intervención quirúrgica tienen mayor probabilidad de presentar IHQ con un área bajo la curva ROC de 0,72 y un intervalo de confianza 95% de 0,64-0,93 (valor $p=0,01$). Lo mismo sucede

con el lactato y la frecuencia cardíaca, con un área bajo la curva ROC de 0.82 con una $p=0.005$ y un área bajo la curva ROC de 0,74 con una $p=0,12$ respectivamente (Figura 25 y 27). La presencia de hiperglucemia presentó un área bajo la curva ROC de 0,74 con un intervalo de confianza 95% de 0,53-0,95 (valor $p=0,03$) (Figura 26).

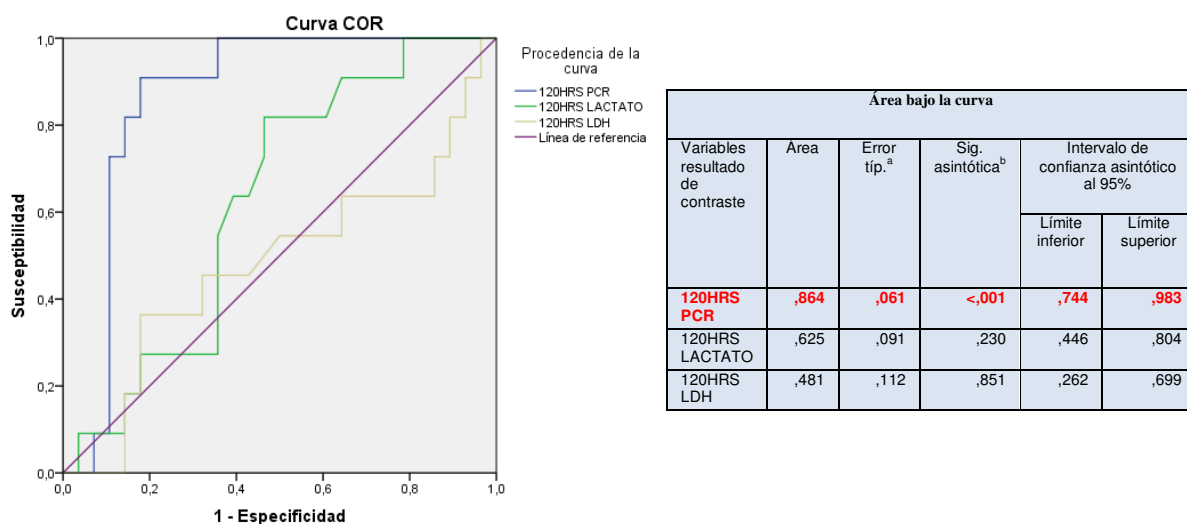


Figura 28. Representación gráfica de AUROC para niveles de PCR, lactato y LDH.

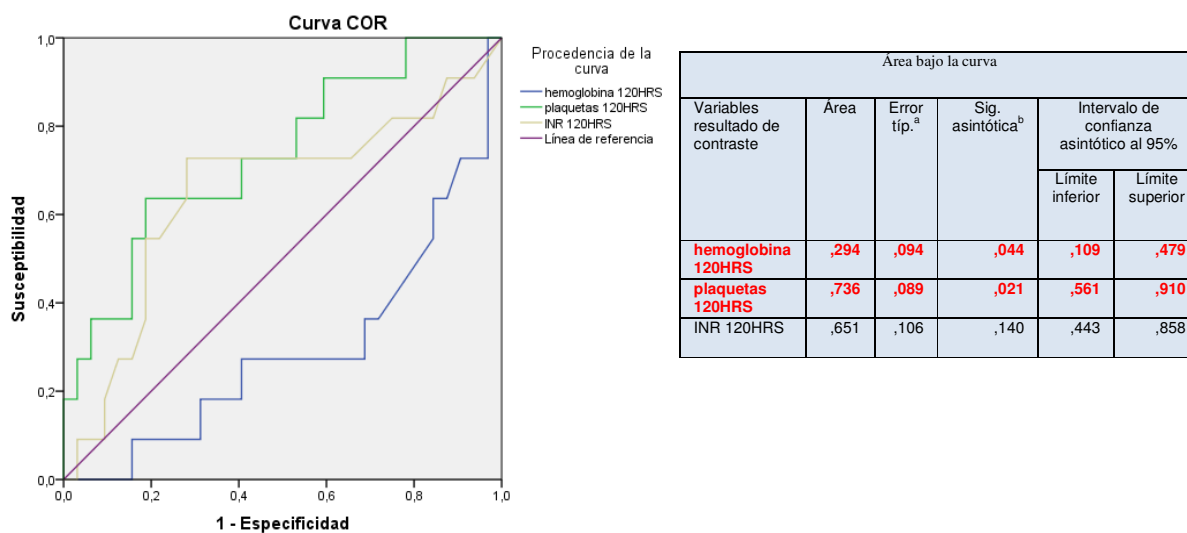


Figura 29. Representación gráfica de AUROC para niveles de hemoglobina plaquetas e INR.

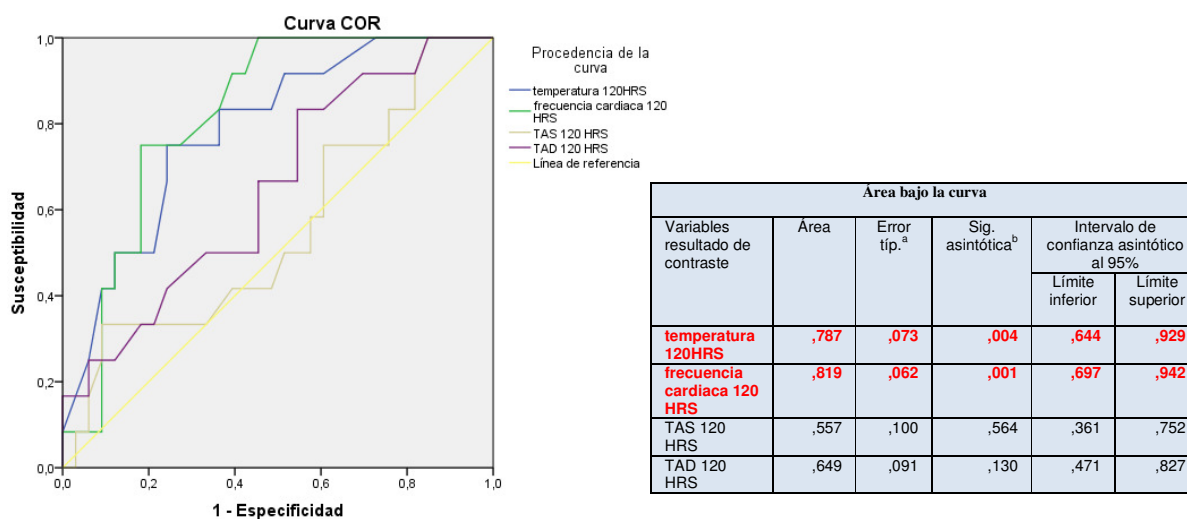


Figura 30. Representación gráfica de AUROC para niveles de temperatura, Fc, TAS y TAD.

Los pacientes que tienen la PCR elevada a las 120 horas de la intervención quirúrgica tienen mayor probabilidad de presentar IHQ con un área bajo la curva ROC de 0,86 con un intervalo de confianza 95% de 0,74-0,98 (valor $p < 0,001$) (Figura 28). Esto se observa también con la temperatura y la frecuencia cardiaca, con un área bajo la curva ROC de 0,78 con una $p = 0,004$ y un área bajo la curva ROC de 0,81 con una $p = 0,001$ (Figura 30).

Presentar niveles de hemoglobina adecuados protege de presentar infección de herida quirúrgica con un área bajo la Curva ROC de 0,71 con una $p = 0,04$. Sin embargo la concentración de plaquetas en sangre se asociaba de forma directa con el riesgo de presentar IHQ con un área bajo la curva ROC de 0,738 con una $p = 0,02$ (Figura 29).

Se realizó un análisis de las variables quirúrgicas comparando dos grupos cuya variable diferencial era la infección de herida quirúrgica. La NPT mostró diferencias significativas en los enfermos que presentaron infección de la herida quirúrgica con un $p = 0,007$, al igual que la transfusión sanguínea y la preparación intestinal con una $p = 0,05$ y $p = 0,09$ respectivamente. El resto de las variables no mostró diferencias significativas entre ambos grupos (Tabla XX).

Tabla XX: Análisis Univariante de Variables Quirúrgicas en la Infección de Herida Quirúrgica.

VARIABLES QUIRÚRGICAS		INFECCIÓN DE HERIDA QUIRÚRGICA		Ods Ratio	IC 95%	P
		NO	SI			
		Recuento (% del N)	Recuento (% del N)			
estadificación T	0-tis-1-2	13 (23,7%)	4 (7,2%)	1,33	0,35-5,02	0,67
	3-4	30 (54,47%)	8 (14,5%)			
estadificación N	0	35 (70%)	6 (5%)	1,7	0,3-8,2	0,32
	1	10 (20%)	3 (25%)			
	2	5 (10%)	3 (25%)			
localización de la tumoración	colon derecho	21 (42%)	9 (75%)	0,25	0,06-1	0,17
	colon transverso	2 (4%)	0			
	colon izquierdo	27 (54%)	3 (25%)			
técnica/procedimiento	hemicolectomía derecha	23	9 (75%)	0,29	0,07-1,2	0,24
	hemicolectomía izquierda	26 (52%)	3 (25%)			
	colectomía subtotal	1 (2%)	0			
sutura mecánica/manual	NO	38 (76,0%)	11 (91,7%)	0,31	0,03-2,70	0,29
	SI	11 (22,0%)	1 (8,3%)			
curva aprendizaje	junior	20 (40,0%)	8 (66,7%)	0,33	0,08-1,2	0,12
	senior	30 (60,0%)	4 (33,3%)			
transfusión sanguínea	NO	39 (78%)	6 (50%)	3,54	0,95-13,2	0,059
	SI	22 (50%)	6(50%)			
nutrición parenteral	NO	46 (92,0%)	7 (58,3%)	8,2	1,7-38,1	0,007
	SI	4 (8,0%)	5 (41,7%)			
preparación intestinal	NO	28 (56%)	10 (83,3%)	0,25	0,05-1,2	0,09
	SI	22 (44%)	2 (16,7%)			

5.2 ESTADO INMUNOLÓGICO

Una vez analizados los datos obtenidos hemos establecido unos puntos de corte para cada uno de los valores en los diferentes días del postoperatorio en los que se realizaron las determinaciones inmunológicas, por encima de los cuales existe una sospecha de complicación infecciosa postoperatoria.

Obtuvimos dichos valores mediante la realización de las curvas ROC (representación gráfica de la sensibilidad frente a (1 – especificidad)) para cada uno de los parámetros y días respectivamente, lo que nos permitió discriminar los valores óptimos.

5.2.1 DEHISCENCIA DE SUTURA

En la dehiscencia de sutura (DHS) se ha analizado el estado inmunológico antes de la intervención quirúrgica, así como a las 24, 72 y 120 horas de la misma.

✚ Linfocitos, neutrófilos y monocitos absolutos previos a la intervención quirúrgica y en relación con la DHS.

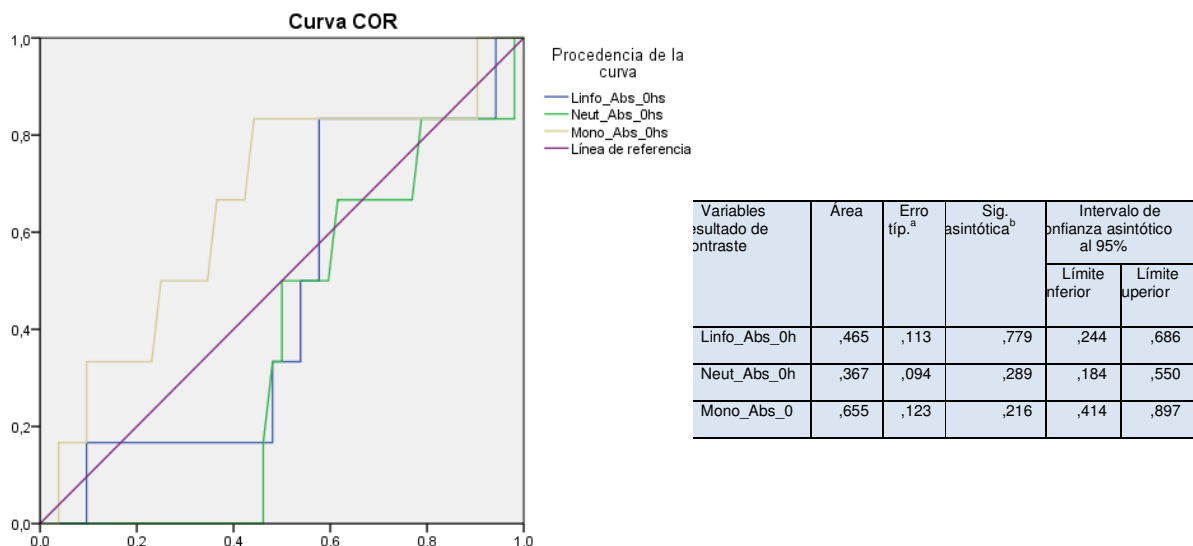


Figura 31. Representación gráfica de AUROC para niveles de linfocitos, neutrófilos y monocitos absolutos.

✚ Linfocitos TCD4, LTCD8, LB, NK, complemento C3 y C4, inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM previos a la intervención quirúrgica y en relación con la DHS.

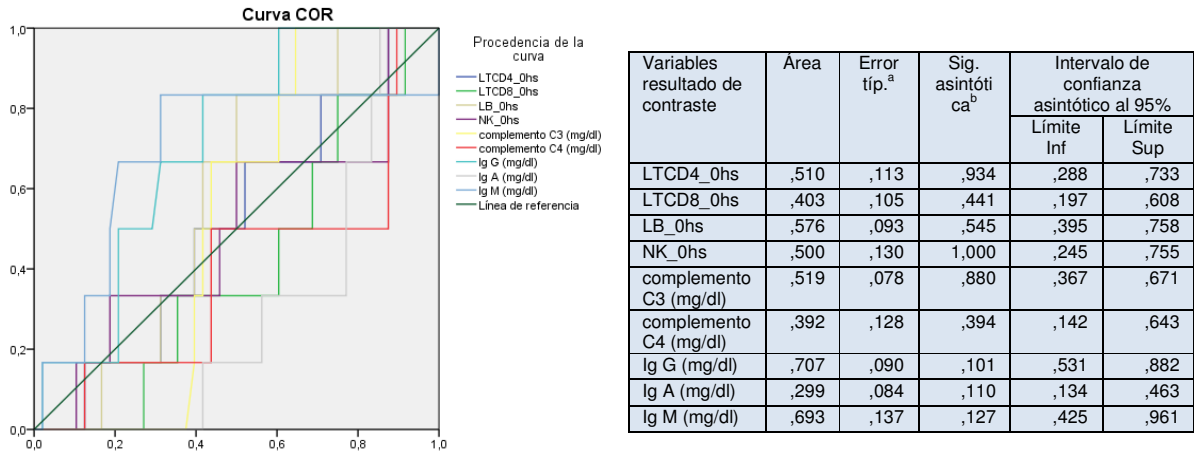


Figura 32. Representación gráfica de AUROC para niveles de linfocitos TCD4, LTCD8, LB, NK, complemento C3 y C4, inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM.

✚ Linfocitos, neutrófilos y monocitos absolutos a las 24 horas de la intervención quirúrgica y en relación con la DHS.

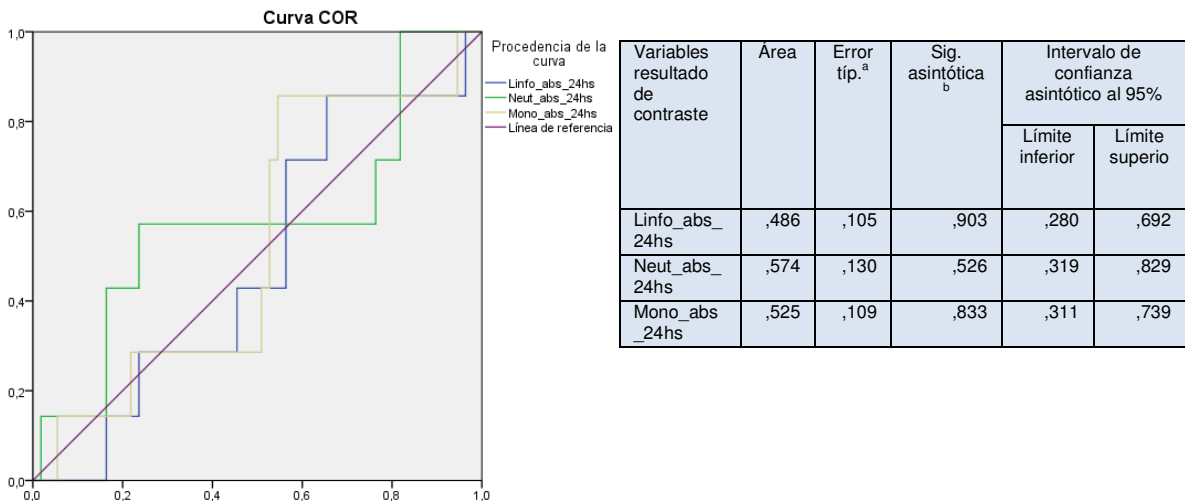


Figura 33. Representación gráfica de AUROC para niveles de linfocitos, neutrófilos y monocitos absolutos.

✚ Linfocitos TCD4, LTCD8, LB, NK, complemento C3 y C4 e inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM a las 24 horas en relación con la DHS.

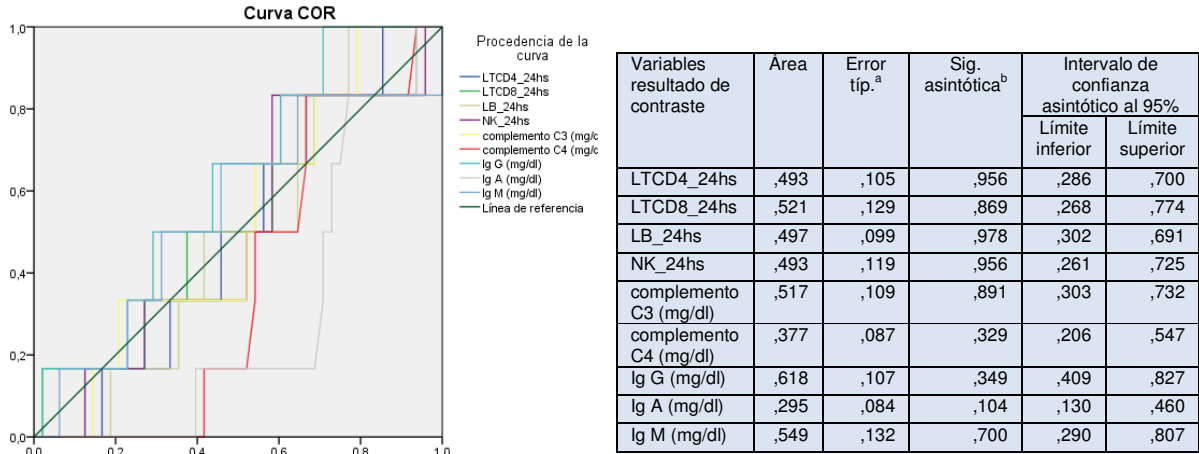


Figura 34. Representación gráfica de AUROC para niveles de linfocitos TCD4, LTCD8, LB, NK, complemento C3 y C4, inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM.

Los valores obtenidos de linfocitos absolutos, neutrófilos absolutos, monocitos absolutos, linfocitos T, linfocitos B, natural killer, complemento e inmunoglobulinas mediante la Curva ROC en el día previo y a las 24 horas de la intervención quirúrgica no se asociaron de forma significativa con la DHS (Figuras 31-34).

✚ Linfocitos, neutrófilos y monocitos absolutos a las 72 horas de la intervención quirúrgica y en relación con la DHS.

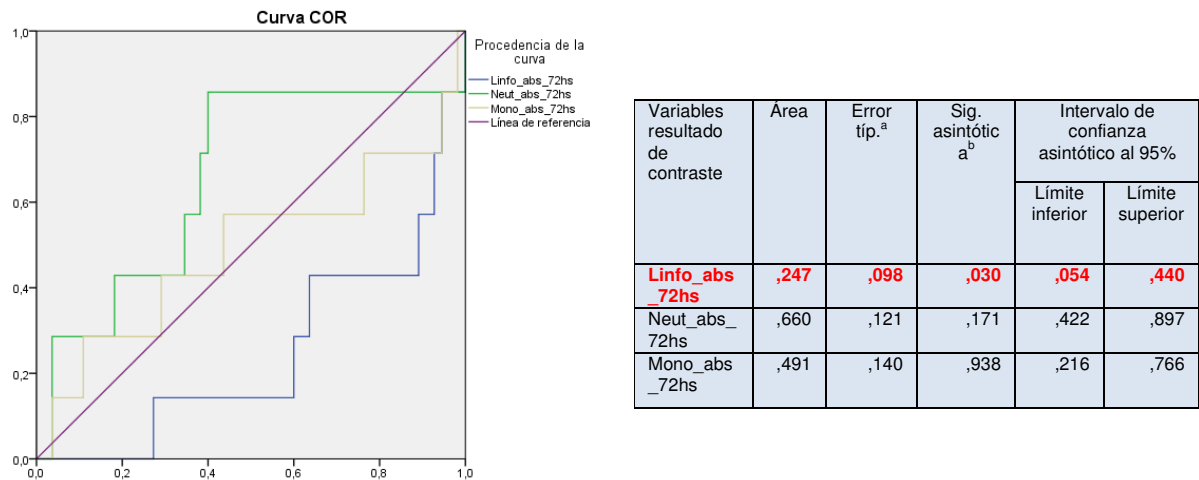
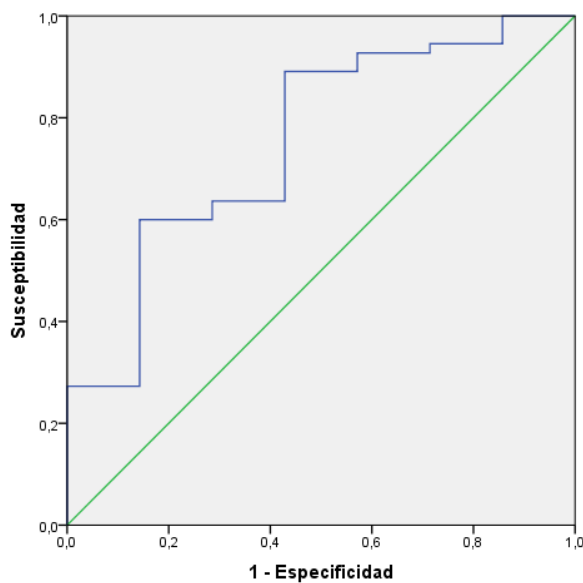


Figura 35. Representación gráfica de AUROC para niveles de linfocitos, neutrófilos y monocitos absolutos.

Tener linfocitos absolutos a las 72 horas de la intervención quirúrgica es un factor protector de no presentar una DHS con un área bajo la curva de 0.753 con un intervalo de confianza 95% de 0,56-0,94 (valor $p=0,030$) (Figura 36).



Variables resultado de contraste: Linfo abs a las 72hs				
Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,753	,098	,030	,560	,946

Figura 36. Representación gráfica de AUROC para niveles de linfocitos absolutos.

Se calcularon las coordenadas de la curva para la variable resultado “linfocitos absolutos a las 72 horas de la intervención quirúrgica” y se valoró cual era el punto con mayor sensibilidad y especificidad. Se tomó el punto de corte de 890,45 con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 60%.

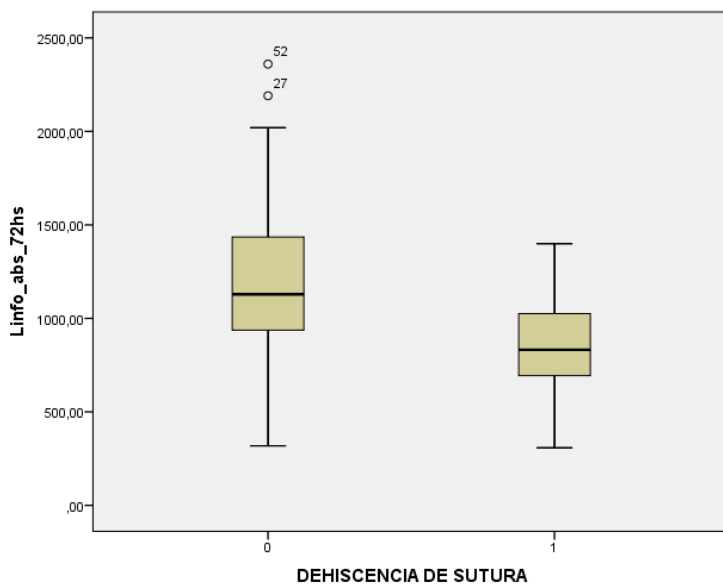
Se realizó una tabla descriptiva calculando la media, desviación típica, mediana, varianza, rango intercuartil... de linfocitos absolutos a las 72 horas de la intervención quirúrgica y fue representada por un diagrama de cajas.

Coordenadas de la curva: Variables resultado de contraste: Linfo_abs_72hs		
Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
306,5600	1,000	1,000
312,7050	1,000	,857
351,3350	,982	,857
433,4900	,964	,857
564,4800	,945	,857
668,8500	,945	,714
716,0700	,927	,714
782,1000	,927	,571
825,2200	,909	,571
829,6750	,891	,571
832,4150	,891	,429
833,1150	,873	,429
835,1950	,855	,429
847,3600	,836	,429
866,2100	,818	,429
890,4500	,800	,429
907,2900	,782	,429
917,5700	,764	,429
937,0800	,745	,429
955,6600	,727	,429
963,9800	,709	,429
967,1800	,691	,429
978,7200	,673	,429
998,3000	,655	,429
1013,5400	,636	,429
1021,6800	,636	,286
1029,2350	,618	,286
1033,1200	,600	,286
1037,2600	,600	,143
1054,2800	,582	,143
1068,1900	,564	,143
1082,7150	,545	,143
1107,5700	,527	,143
1123,6950	,509	,143
1142,5850	,491	,143
1167,8100	,473	,143
1189,2500	,455	,143
1201,6100	,436	,143
1208,6800	,418	,143
1218,0450	,400	,143
1226,3450	,382	,143
1246,7750	,364	,143
1278,1200	,345	,143
1305,1800	,327	,143

1320,5250	,309	,143
1348,1750	,291	,143
1386,0650	,273	,143
1413,7950	,273	0,000
1434,8250	,255	0,000
1459,3500	,236	0,000
1478,7200	,218	0,000
1489,0000	,200	0,000
1502,1700	,182	0,000
1522,4850	,164	0,000
1564,3150	,145	0,000
1654,0500	,127	0,000
1723,2900	,109	0,000
1737,4400	,091	0,000
1798,1350	,073	0,000
1934,7350	,055	0,000
2105,1600	,036	0,000
2275,4700	,018	0,000
2361,2200	0,000	0,000

Descriptivos

DEHISCENCIA DE SUTURA			Estadístico	Error típ.	
0	Media		1190,4351	54,65552	
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	1080,8574		
		Límite superior	1300,0128		
	Media recortada al 5%		1178,6667		
	Mediana		1128,7500		
	Varianza		164297,405		
	Desv. típ.		405,33616		
	Mínimo		317,85		
	Máximo		2360,22		
	Rango		2042,37		
	Amplitud intercuartil		514,62		
	Asimetría		,599	,322	
	Curtosis		,912	,634	
	1	Media		853,9714	130,10694
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	535,6112	
Límite superior			1172,3316		
Media recortada al 5%			854,0371		
Mediana			831,8700		
Varianza			118494,715		
Desv. típ.			344,23061		
Mínimo			307,56		
Máximo			1399,20		
Rango			1091,64		
Amplitud intercuartil			386,61		
Asimetría			-,007	,794	
Curtosis			,625	1,587	



Representación gráfica de los niveles de los linfocitos absolutos a las 72 horas comparando la dehiscencia de sutura frente a la no dehiscencia de sutura.

Tabla XXI: Regresión logística de linfocitos absolutos a las 72 horas ajustada por deciles.

		Linfo_abs_72hs
N	Válidos	62
	Perdidos	0
Percentiles	10	706,0020
	20	835,5800
	30	945,4320
	40	1019,3040
	50	1082,7150
	60	1202,9960
	70	1318,2090
	80	1478,4640
	90	1725,3660

En el modelo expuesto en la Tabla XXI se calcularon los deciles desde el percentil 10 hasta el percentil 90 de la concentración de linfocitos absolutos a las 72 horas de la intervención quirúrgica.

Tabla XXII: Regresión logística binaria ajustado por ASA, diabetes, curva de aprendizaje, NPT y tabaco para “recuento de linfocitos absolutos a las 72 horas”.

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
diabetes	,009	,414	,000	1	,983	1,009	,448	2,270
fumador	-17,298	6424,229	,000	1	,998	,000	0,000	
Curva de aprendizaje	-1,151	1,306	,777	1	,378	,316	,024	4,088
NPT	19,642	6424,229	,000	1	,998	339138966,912	0,000	
ASA	19,405	6424,229	,000	1	,998	267529035,845	0,000	
Linfos abs 72hs< 835	1,622	1,117	2,110	1	,146	5,063	,568	45,167
Constante	-40,706	12848,458	,000	1	,997	,000		

Hemos introducido las variables debido a su posible efecto de confusión (ASA, diabetes, curva de aprendizaje, NPT y tabaco) para conocer la magnitud de la asociación entre

el conteo de linfocitos absolutos circulantes a las 72 horas y el riesgo de presentar DHS, no observándose como variable independiente (Tabla XXII).

✚ Linfocitos TCD4, LTCD8, LB, NK, complemento C3 y C4, inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM a las 72 horas en relación con la DHS.

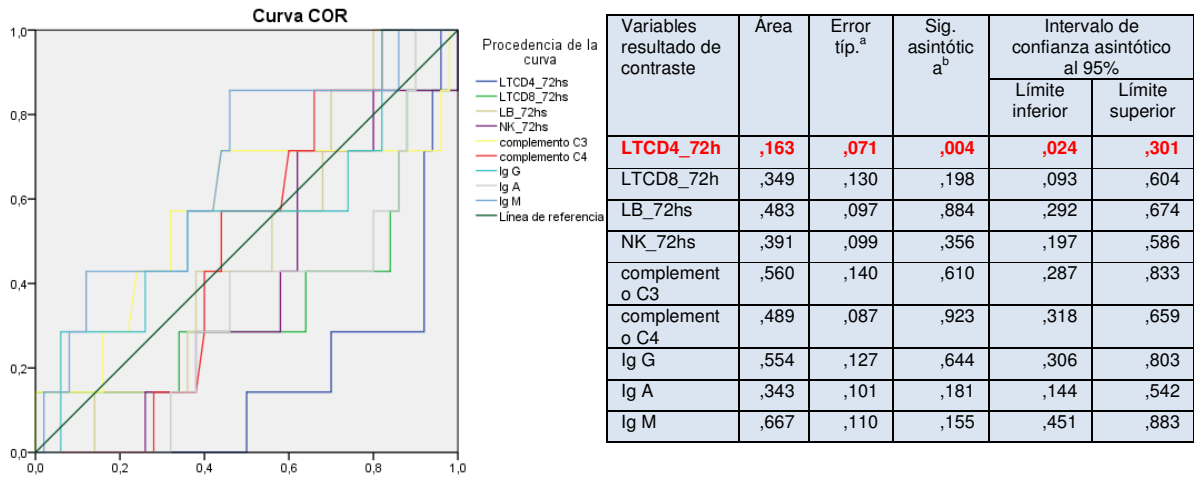
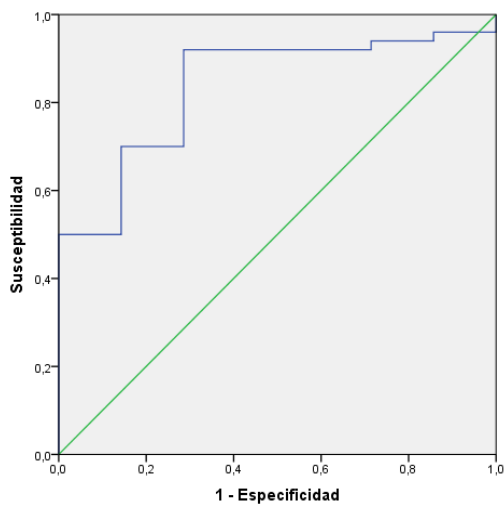


Figura 37. Representación gráfica de AUROC para niveles de linfocitos TCD4, LTCD8, LB, NK, complemento C3 y C4, inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM.

Tener LTCD4 a las 72 horas de la intervención quirúrgica te protege de no presentar una DHS con un área bajo la curva de 0.837 con un intervalo de confianza 95% de 0,69-0,97 (valor p=0,004) (Figura 38).



Variables resultado de contraste: **LTCD4 a las 72hs**

Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,837	,071	,004	,699	,976

Figura 38. Representación gráfica de AUROC para niveles de linfocitos TCD4.

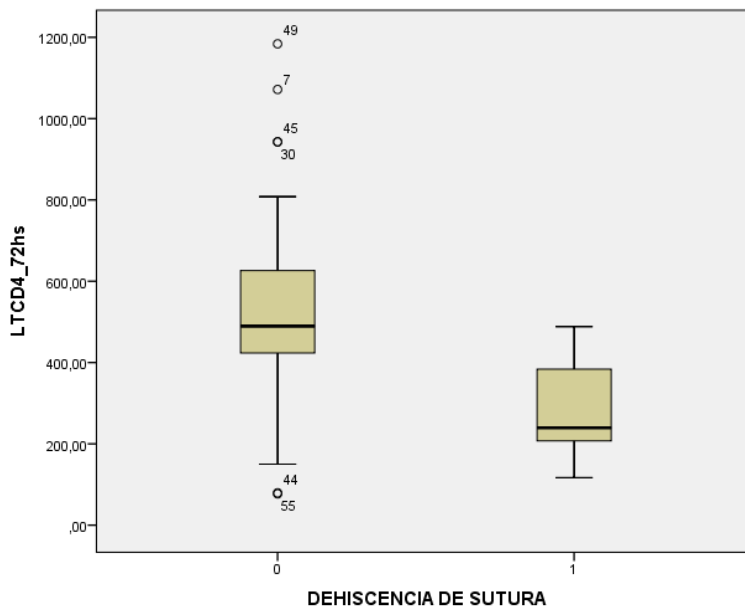
Se calcularon las coordenadas de la curva para la variable resultado “linfocitos TCD4 a las 72 horas de la intervención quirúrgica” y se valoró cual era el punto con mayor sensibilidad y especificidad. Se tomó el punto de corte con una sensibilidad del 88% y una especificidad del 72%.

Coordenadas de la curva					
Variables resultado de contraste: LTCD4_72hs					
Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad			
76,1456	1,000	1,000	468,2206	,560	,143
78,3041	,980	1,000	476,2861	,540	,143
98,1677	,960	1,000	483,8285	,520	,143
133,4763	,960	,857	488,0144	,500	,143
165,9879	,940	,857	490,0218	,500	0,000
196,8216	,940	,714	497,7018	,480	0,000
222,3354	,920	,714	506,3452	,460	0,000
236,1198	,920	,571	511,7992	,440	0,000
286,4370	,920	,429	522,3965	,420	0,000
333,5742	,920	,286	534,2699	,400	0,000
354,8784	,900	,286	555,4693	,380	0,000
378,8682	,880	,286	582,2090	,360	0,000
382,9260	,860	,286	596,6960	,340	0,000
384,6786	,840	,286	601,6760	,320	0,000
393,7462	,820	,286	606,6425	,300	0,000
404,9254	,800	,286	631,8239	,220	0,000
409,4568	,780	,286	647,4448	,200	0,000
417,4702	,760	,286	670,0909	,180	0,000
425,1577	,740	,286	683,2361	,160	0,000
427,2451	,720	,286	702,2900	,140	0,000
430,8336	,700	,286	744,3225	,120	0,000
437,8327	,700	,143	790,4925	,100	0,000
441,9046	,680	,143	875,2887	,080	0,000
442,4952	,660	,143	942,8967	,060	0,000
445,8825	,640	,143	1007,3568	,040	0,000
453,5393	,620	,143	1127,7872	,020	0,000
459,8330	,600	,143	1184,9168	0,000	0,000
462,7704	,580	,143			

Se realizó una tabla descriptiva calculando la media, desviación típica, mediana, varianza, rango intercuartil... de linfocitos TCD4 a las 72 horas de la intervención quirúrgica y se representó por un diagrama de cajas.

Descriptivos

DEHISCENCIA DE SUTURA		Estadístico	Error típ.	
0	Media	530,2644	30,43238	
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	469,1082	
		Límite superior	591,4205	
	Media recortada al 5%	523,4326		
	Mediana	489,5306		
	Varianza	46306,477		
	Desv. típ.	215,18940		
	Mínimo	77,15		
	Máximo	1183,92		
	Rango	1106,77		
	Amplitud intercuartil	207,25		
	Asimetría	,703	,337	
	Curtosis	1,738	,662	
	1	Media	289,5863	51,06763
Intervalo de confianza para la media al 95%		Límite inferior	164,6283	
		Límite superior	414,5443	
Media recortada al 5%		288,1304		
Mediana		239,3160		
Varianza		18255,322		
Desv. típ.		135,11226		
Mínimo		116,87		
Máximo		488,51		
Rango		371,63		
Amplitud intercuartil		252,14		
Asimetría		,403	,794	
Curtosis		-1,135	1,587	



Representación gráfica de los niveles de LTCD4 a las 72 horas comparando la dehiscencia de sutura frente a la no dehiscencia de sutura.

Tabla XXIII: Regresión logística de linfocitos TCD4 a las 72 horas ajustada por deciles.

		LTCD4_72hs
N	Válidos	57
	Perdidos	5
Percentiles	10	205,7770
	20	379,4086
	30	416,2721
	40	442,3037
	50	472,4384
	60	507,8330
	70	597,6352
	80	631,7687
	90	780,0840

En el modelo expuesto en la Tabla XXIII se calcularon los deciles desde el percentil 10 hasta el percentil 90 de la concentración de linfocitos TCD4 a las 72 horas de la intervención quirúrgica.

Tabla XXIV: Regresión binaria logística ajustado por ASA, diabetes, curva de aprendizaje, NPT y tabaco para “contaje de LTCD4 a las 72 horas”.

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Diabetes	,053	,417	,016	1	,898	1,05	,466	2,38
Curva de aprendizaje	-,940	1,432	,431	1	,512	,3	,024	6,47
NPT	20,648	6018,667	,000	1	,997	927817093,77	0,000	
ASA	20,766	6018,667	,000	1	,997	43268466,99	0,000	
Fumador	-17,907	6018,667	,000	1	,998	,000	0,000	
LTCD4 < 379 a las 72hr	2,983	1,332	5,014	1	,025	19,74	1,45	268,81
Constante	-44,138	12037,335	,000	1	,997	,000		

Al ajustar por ASA, diabetes, curva de aprendizaje, NPT y tabaco, el contaje de LTCD4 por debajo del percentil 20 ($LTCD4 \leq 379$ células/mm³) indica un riesgo de DHS de **19,7 veces más** respecto de aquellos que tienen cifras superiores ($p=0,025$) (Tabla XXIV).

▣ Linfocitos, neutrófilos y monocitos absolutos a las 120 horas de la intervención quirúrgica y en relación con la DHS.

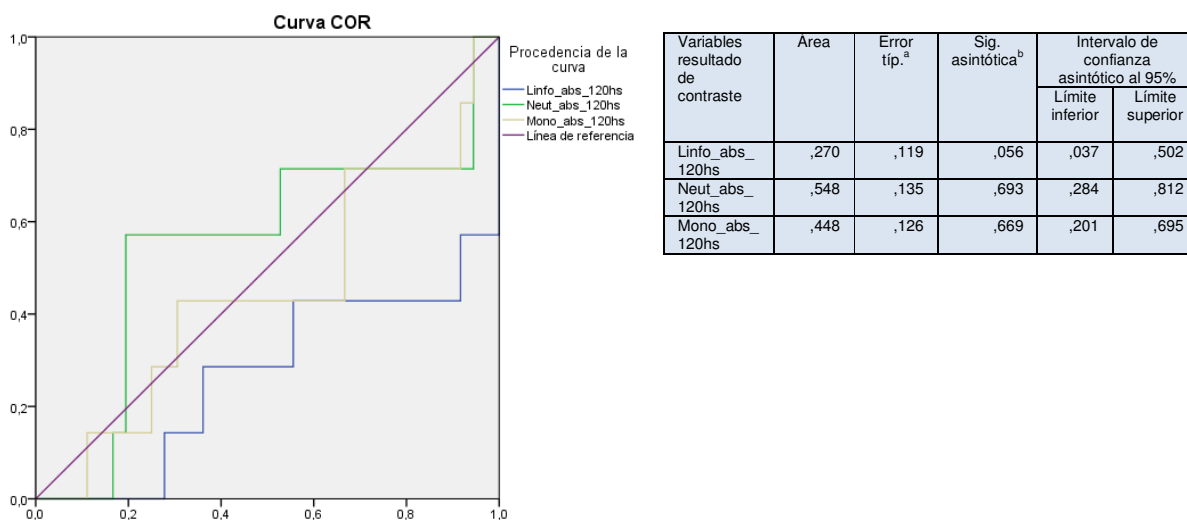


Figura 39. Representación gráfica de AUROC para niveles de linfocitos, neutrófilos y monocitos absolutos.

▣ Linfocitos TCD4, LTCD8, LB, NK, complemento C3 y C4, inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM a las 120 horas en relación con la DHS.

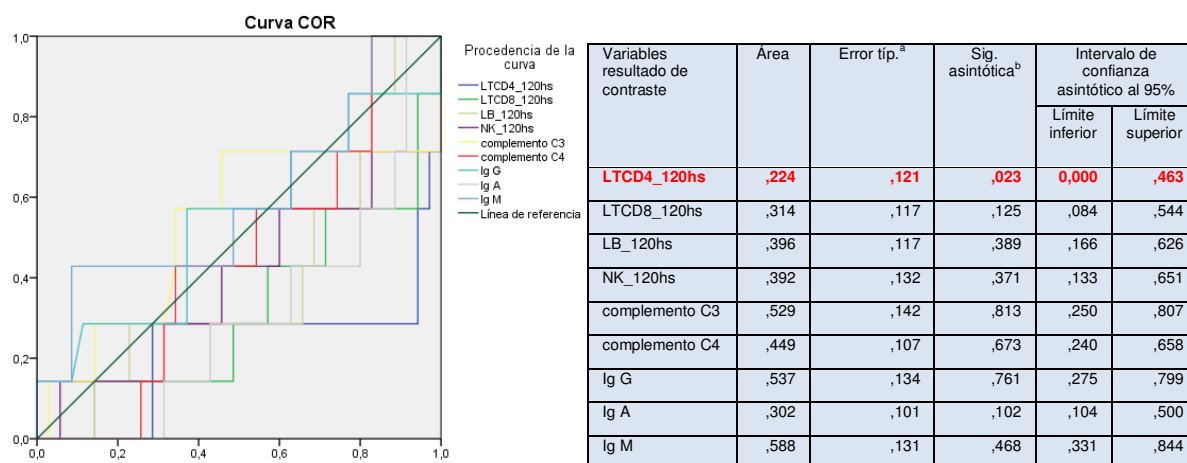
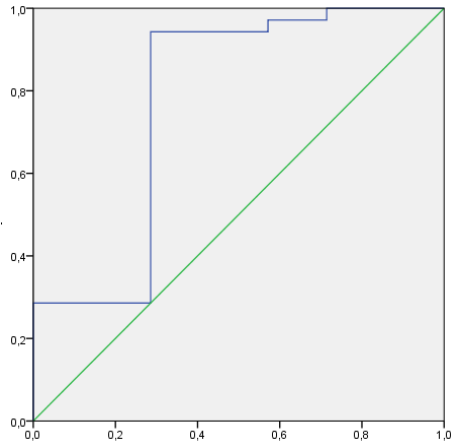


Figura 40. Representación gráfica de AUROC para niveles de linfocitos TCD4, LTCD8, LB, NK, complemento C3 y C4, inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM.

Tener LTCD4 a las 120 horas de la intervención quirúrgica te protege de no presentar una DHS con un área bajo la curva de 0.776 con un valor p=0,02 (Figura 41).



Variables resultado de contraste: LTCD4 a las120hs				
Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,776	,121	,023	,537	1,000

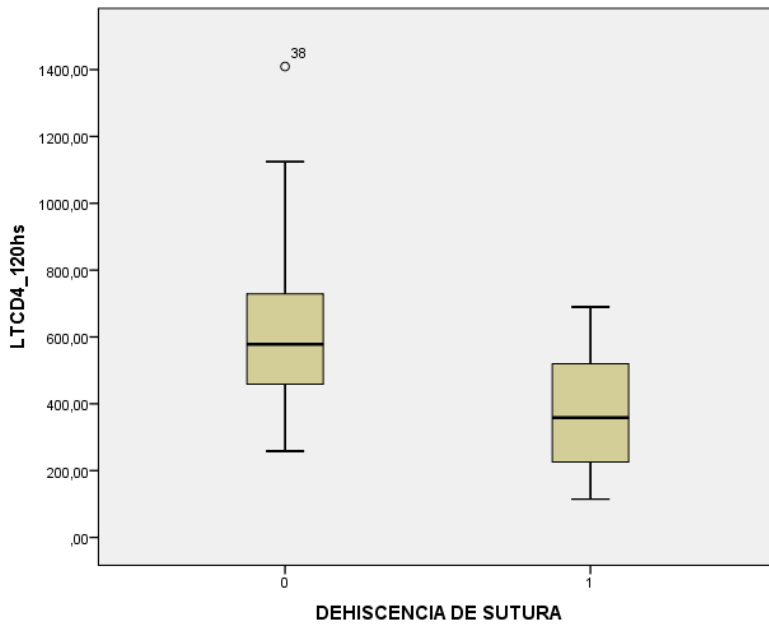
Figura 41. Representación gráfica de AUROC para niveles de linfocitos TCD4.

Coordenadas de la curva		
Variables resultado de contraste: LTCD4_120hs		
Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	1 – Especificidad
113,7410	1,000	1,000
132,7689	1,000	,857
204,4781	1,000	,714
279,5709	,971	,714
306,4037	,971	,571
335,1128	,943	,571
360,7863	,943	,429
363,2101	,943	,286
366,6776	,914	,286
387,5031	,886	,286
421,3774	,857	,286
444,2282	,829	,286
453,2500	,800	,286
457,2996	,771	,286
458,7983	,743	,286
463,1103	,714	,286
468,5932	,686	,286
475,7828	,657	,286
494,0804	,629	,286
513,5171	,600	,286

527,2121	,571	,286
553,9238	,543	,286
576,0553	,514	,286
596,7977	,486	,286
616,0878	,457	,286
618,1974	,429	,286
636,4155	,400	,286
655,3223	,371	,286
662,5793	,343	,286
668,9055	,314	,286
673,5392	,286	,286
683,3918	,286	,143
697,6152	,286	0,000
729,1048	,257	0,000
776,9007	,229	0,000
811,4232	,200	0,000
843,7178	,171	0,000
877,5305	,143	0,000
912,5753	,114	0,000
1012,4763	,086	0,000
1106,8755	,057	0,000
1266,8175	,029	0,000
1410,2110	0,000	0,000

Descriptivos

DEHISCENCIA DE SUTURA			Estadístico	Error típ.		
LTCD4_120hs	0	Media	628,4889	41,74469		
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	543,6535		
			Límite superior	713,3243		
		Media recortada al 5%	611,1922			
		Mediana	578,1105			
		Varianza	60991,658			
		Desv. típ.	246,96489			
		Mínimo	258,16			
		Máximo	1409,21			
		Rango	1151,05			
		Amplitud intercuartil	294,15			
		Asimetría	1,239	,398		
		Curtosis	1,850	,778		
			1	Media	379,2681	86,47370
				Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	167,6746
Límite superior	590,8616					
Media recortada al 5%	376,7081					
Mediana	358,4007					
Varianza	52343,902					
Desv. típ.	228,78790					
Mínimo	114,74					
Máximo	689,88					
Rango	575,13					
Amplitud intercuartil	526,11					
Asimetría	,495			,794		
Curtosis	-1,173			1,587		



Representación gráfica de los niveles de LTCD4 a las 120 horas comparando la dehiscencia de sutura frente a la no dehiscencia de sutura.

5.2.2 COLECCIÓN INTRAABDOMINAL

En la colección intraabdominal se ha analizado el estado inmunológico antes de la intervención quirúrgica, así como a las 24, 72 y 120 horas de la misma.

✚ Linfocitos, neutrófilos y monocitos absolutos previos a la intervención quirúrgica y en relación con la CIA.

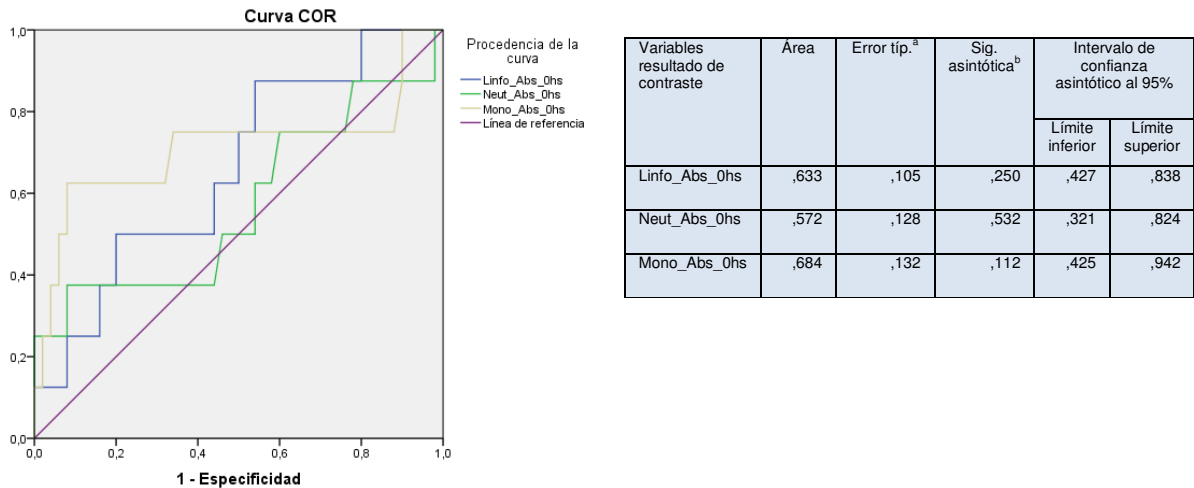


Figura 42. Representación gráfica de AUROC para niveles de linfocitos, neutrófilos y monocitos absolutos.

✚ Linfocitos TCD4, LTCD8, LB, NK, complemento C3 y C4, inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM previos a la intervención quirúrgica y en relación con la CIA.

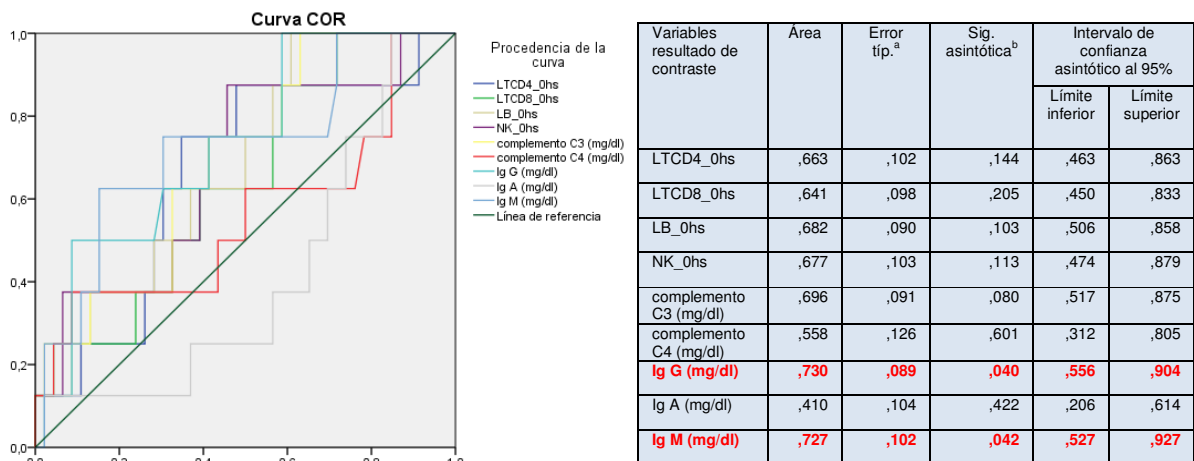
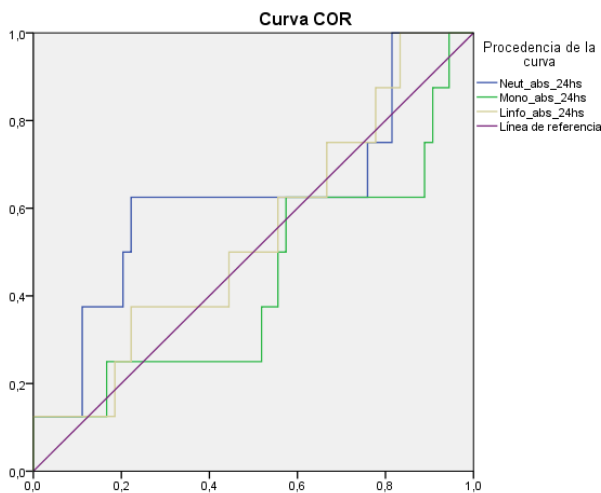


Figura 43. Representación gráfica de AUROC para niveles de linfocitos TCD4, LTCD8, LB, NK, complemento C3 y C4, inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM.

Tener la Ig M y la Ig G elevadas previo a la intervención quirúrgica aumenta el riesgo de presentar una CIA con un área bajo la curva de 0,72 ($p=0,04$) y 0,73 ($p=0,04$) respectivamente (Figura 43).

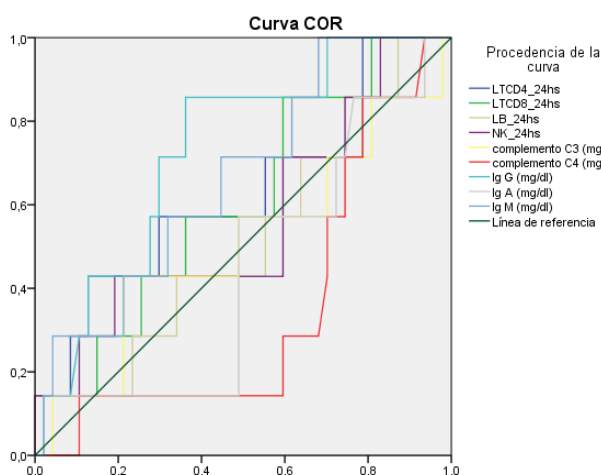
✚ Linfocitos, neutrófilos y monocitos absolutos a las 24 horas de la intervención quirúrgica y en relación con la CIA.



Variables resultado de contraste	Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Neut_abs_24hs	,620	,122	,275	,382	,859
Mono_abs_24hs	,431	,121	,529	,194	,668
Linfo_abs_24hs	,539	,108	,721	,327	,752

Figura 44. Representación gráfica de AUROC para niveles de linfocitos, neutrófilos y monocitos absolutos.

✚ Linfocitos TCD4, LTCD8, LB, NK, complemento C3 y C4 e inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM a las 24 horas de la intervención quirúrgica en relación con la CIA.



Variables resultado de contraste	Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
LTCD4_24hs	,623	,123	,297	,382	,864
LTCD8_24hs	,608	,109	,361	,394	,822
LB_24hs	,511	,119	,928	,278	,743
NK_24hs	,562	,124	,598	,320	,805
complemento C3 (mg/dl)	,508	,129	,949	,254	,761
complemento C4 (mg/dl)	,350	,104	,202	,146	,553
Ig G (mg/dl)	,731	,091	,049	,552	,910
Ig A (mg/dl)	,442	,113	,625	,220	,664
Ig M (mg/dl)	,666	,102	,160	,465	,866

Figura 45. Representación gráfica de AUROC para niveles de linfocitos TCD4, LTCD8, LB, NK, complemento C3 y C4, inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM.

Tener la Ig G alta a las 24 horas de la intervención quirúrgica aumenta el riesgo de presentar una CIA con un área bajo la curva de 0,73 (p=0,04) (Figura 45).

🚩 **Linfocitos, neutrófilos y monocitos absolutos a las 72 horas de la intervención quirúrgica y en relación con la CIA.**

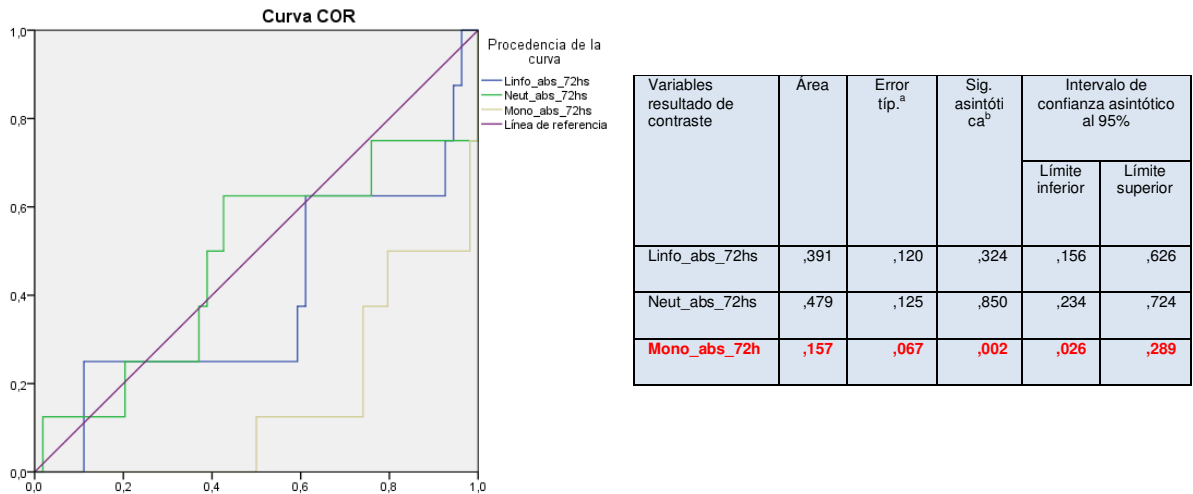


Figura 46. Representación gráfica de AUROC para niveles de linfocitos, neutrófilos y monocitos absolutos.

Tener monocitos elevados a las 72 horas de la intervención quirúrgica protege de no presentar una CIA con un área bajo la curva de 0.84 con un intervalo de confianza 95% de 0,71-0,97 (valor p=0,002) (Figura 47).

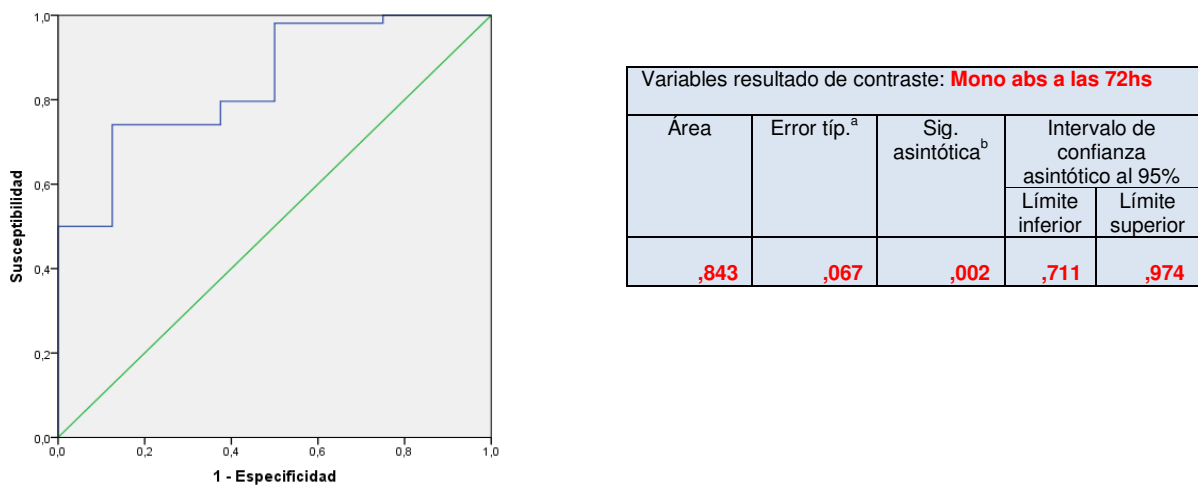


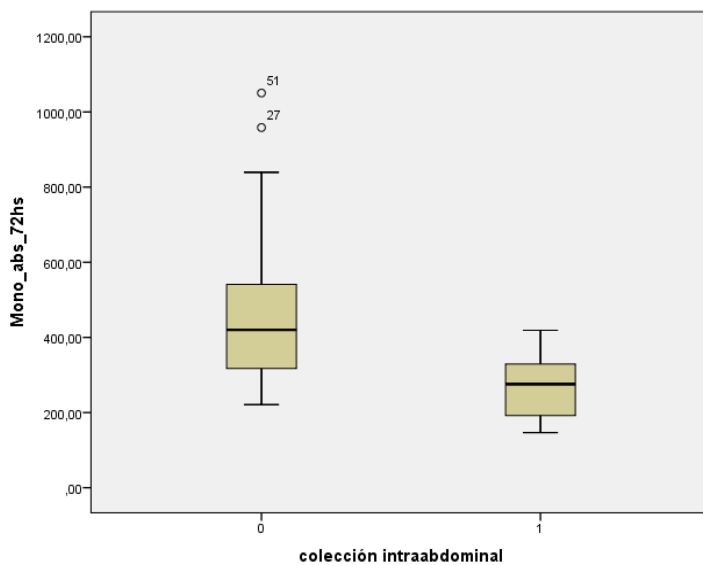
Figura 47. Representación gráfica de AUROC para niveles de monocitos absolutos.

Coordenadas de la curva		
Variables resultado de contraste: Mono_abs_72hs		
Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
145,5200	1,000	1,000
154,1100	1,000	,875
191,4000	1,000	,750
221,6600	,981	,750
236,3900	,981	,625
254,0850	,981	,500
259,0650	,963	,500
264,7350	,944	,500
272,7250	,926	,500
276,8500	,907	,500
279,5900	,889	,500
284,4900	,870	,500
287,8000	,852	,500
288,7950	,833	,500
293,0150	,815	,500
298,8650	,796	,500
305,7850	,796	,375
310,9600	,778	,375
314,1950	,759	,375
317,6750	,741	,375
329,1500	,741	,250
341,0000	,741	,125
345,2200	,722	,125
349,3800	,704	,125
351,6500	,685	,125
354,7950	,667	,125
357,6750	,648	,125
363,5200	,630	,125
370,7800	,611	,125
378,4000	,593	,125
390,6650	,574	,125
398,1100	,556	,125
401,0250	,537	,125
411,0300	,519	,125
418,5450	,500	,125
420,4200	,500	0,000
423,1500	,481	0,000
427,8500	,463	0,000
432,1450	,444	0,000
442,0000	,426	0,000
451,7650	,407	0,000
461,3250	,389	0,000
481,9850	,370	0,000
505,5550	,352	0,000
517,5100	,333	0,000
520,9600	,315	0,000
527,7600	,296	0,000
531,6400	,278	0,000
536,5200	,259	0,000
545,6200	,241	0,000
551,2200	,222	0,000
554,2700	,204	0,000
564,5950	,185	0,000
578,3850	,167	0,000
584,5950	,148	0,000
586,9750	,130	0,000
614,8600	,111	0,000
650,7000	,093	0,000
670,1200	,074	0,000
759,7600	,056	0,000
898,9800	,037	0,000
1004,4200	,019	0,000
1051,4000	0,000	0,000

Se calcularon las coordenadas de la curva para la variable “monocitos absolutos a las 72 horas de la intervención quirúrgica” y se valoró cual era el punto con mayor sensibilidad y especificidad. Se tomo el punto de corte con una sensibilidad del 68% y una especificidad del 88%.

Descriptivos

colección intraabdominal			Estadístico	Error típ.
0	Mono_abs_72hs	Media	451,0693	23,16434
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	404,6075	
		Límite superior	497,5310	
	Media recortada al 5%		434,1597	
	Mediana		420,0150	
	Varianza		28975,690	
	Desv. típ.		170,22247	
	Mínimo		221,10	
	Máximo		1050,40	
	Rango		829,30	
	Amplitud intercuartil		227,60	
	Asimetría		1,460	,325
	Curtosis		2,851	,639
	1	Media		269,8675
Intervalo de confianza para la media al 95%		Límite inferior	192,4599	
		Límite superior	347,2751	
Media recortada al 5%			268,4378	
Mediana			275,6250	
Varianza			8572,996	
Desv. típ.			92,59047	
Mínimo			146,52	
Máximo			418,95	
Rango			272,43	
Amplitud intercuartil			157,90	
Asimetría			,131	,752
Curtosis			-,708	1,481



Representación gráfica de los niveles de monocitos absolutos a las 72 horas comparando la colección intraabdominal frente a la no colección intraabdominal.

Tabla XXV: Regresión logística de monocitos absolutos a las 72 horas ajustada por deciles.

N	Válidos	62
	Perdidos	0
Percentiles	10	258,4830
	20	287,9600
	30	316,7190
	40	353,8860
	50	398,1100
	60	429,9140
	70	517,3100
	80	551,0000
	90	625,3800

En el modelo expuesto en la Tabla XXV se calcularon los deciles desde el percentil 10 hasta el percentil 90 de la concentración de monocitos absolutos a las 72 horas de la intervención quirúrgica.

Tabla XXVI: Regresión Logística Binaria ajustado por diabetes, NPT y Ca 19.9 para “recuento de monocitos absolutos a las 72 horas”.

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
diabetes	,368	,345	1,138	1	,286	1,444	,735	2,839
CA 19.9	2,300	1,558	2,179	1	,140	9,972	,471	211,281
NPT	3,671	1,355	7,338	1	,007	39,284	2,759	559,303
Monocitos 72hs< 353	3,625	1,798	4,062	1	,044	37,511	1,105	1273,387
Constante	-6,136	1,989	9,521	1	,002	,002		

Se realiza un análisis multivariante de regresión logística incluyendo la diabetes, el marcador Ca 19.9, la NPT y los monocitos a las 72 horas de la intervención quirúrgica en los pacientes con CIA.

Los datos mostraron que presentar menos de 353 monocitos absolutos a las 72 horas, es un factor de riesgo independiente de colección intraabdominal, dicho de otra forma, tener menos de 353 monocitos absolutos a las 72 horas incrementa el riesgo 37 veces más de que se forme una colección intraabdominal ($p=0,04$) (Tabla XXVI).

🚩 Linfocitos TCD4, LTCD8, LB, NK, complemento C3 y C4, inmunoglobulina IgG, IgA e IgM a las 72 horas de la intervención quirúrgica en relación con la CIA.

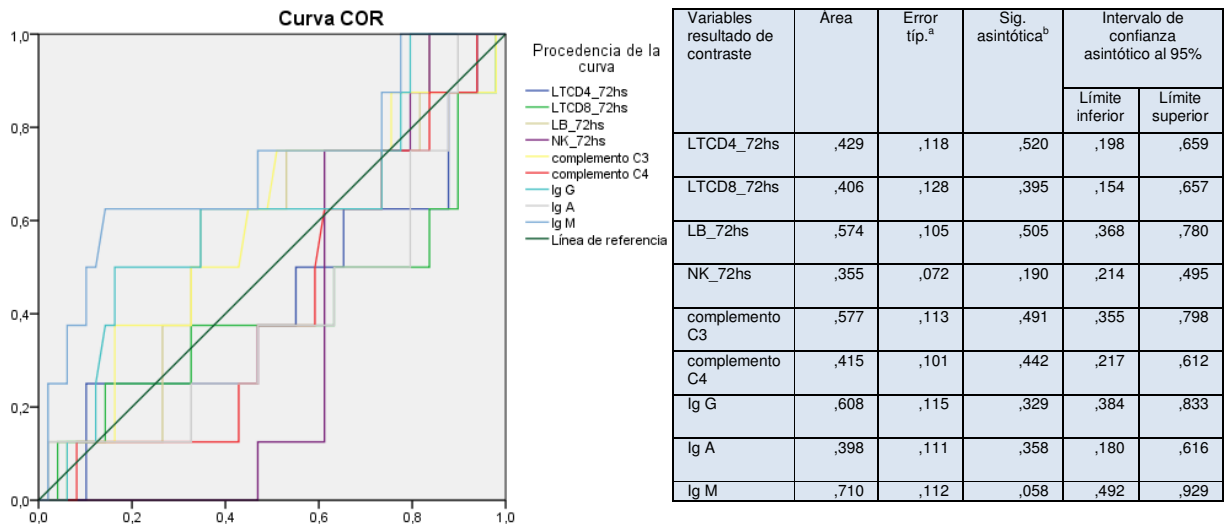


Figura 48. Representación gráfica de AUROC para niveles de linfocitos TCD4, LTCD8, LB, NK, complemento C3 y C4, inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM.

🚩 Linfocitos, neutrófilos y monocitos absolutos a las 120 horas de la intervención quirúrgica y en relación con la CIA.

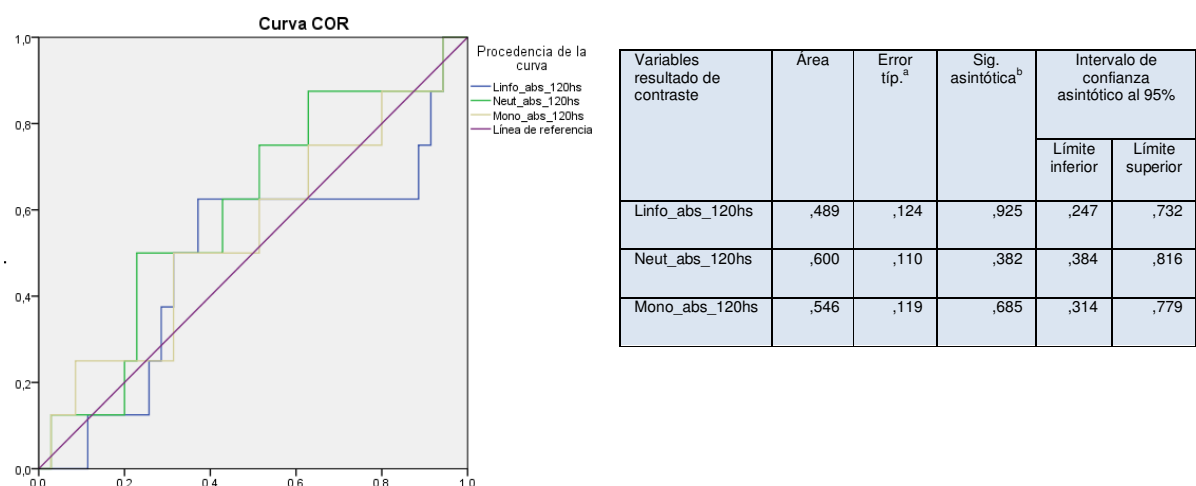


Figura 49. Representación gráfica de AUROC para niveles de linfocitos, neutrófilos y monocitos absolutos.

✚ Linfocitos TCD4, LTCD8, LB, NK, complemento C3 y C4, inmunoglobulina IgG, IgA e IgM a las 120 horas de la intervención quirúrgica en relación con la CIA.

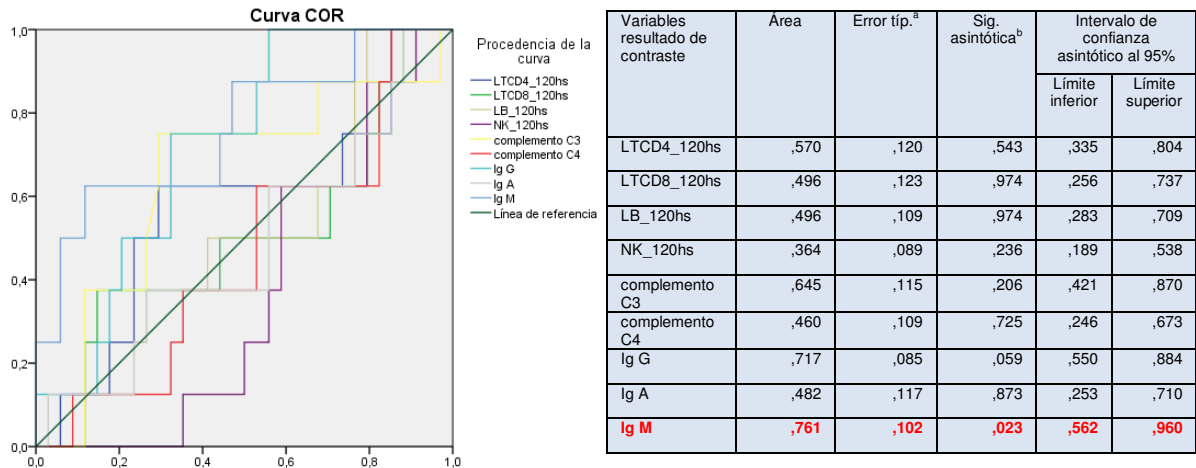


Figura 50. Representación gráfica de AUROC para niveles de linfocitos TCD4, LTCD8, LB, NK, complemento C3 y C4, inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM.

Tener la Ig M elevada a las 120 horas de la intervención quirúrgica aumenta el riesgo de presentar una CIA con un área bajo la curva de 0,76 (p=0,02) (Figura 50).

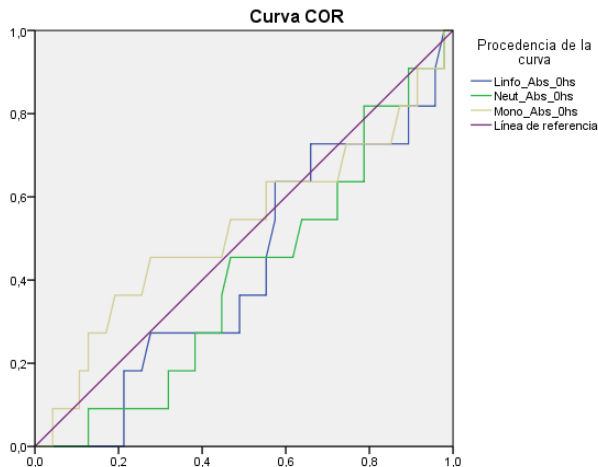
Coordenadas de la curva			
Variables resultado de contraste	Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
Ig M	23,8000	1,000	1,000
	24,8500	1,000	,971
	25,7000	1,000	,941
	28,0500	1,000	,912
	30,5500	1,000	,882
	32,1000	1,000	,853
	33,5000	1,000	,824
	37,8000	1,000	,794
	42,7000	1,000	,765
	44,9500	,875	,765
46,4000	,875	,735	

	47,3500	,875	,706
	48,6000	,875	,676
	50,1000	,875	,647
	51,5500	,875	,618
	52,5500	,875	,588
	55,1000	,875	,559
	57,9500	,875	,529
	59,4000	,875	,500
	61,0000	,875	,471
	62,8500	,750	,471
	66,2500	,750	,441
	70,9000	,625	,441
	74,5500	,625	,412
	76,7500	,625	,382
	77,8500	,625	,353
	82,6000	,625	,324
	89,2000	,625	,294
	96,0500	,625	,265
	101,5000	,625	,235
	102,5000	,625	,206
	103,5000	,625	,176
	106,0000	,625	,147
	109,0000	,625	,118
	114,5000	,500	,118
	127,5000	,500	,088
	137,5000	,500	,059
	142,0000	,375	,059
	158,0000	,250	,059
	175,5000	,250	,029
	214,5000	,250	0,000
	284,5000	,125	0,000
	321,0000	0,000	0,000

5.2.3 INFECCIÓN DE HERIDA QUIRÚRGICA

En la infección de herida quirúrgica se ha analizado el estado inmunológico antes de la intervención quirúrgica, así como a las 24, 72 y 120 horas de la misma.

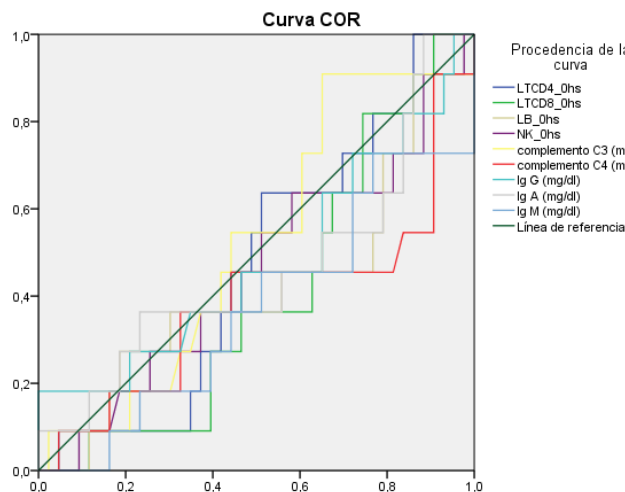
✚ Linfocitos, neutrófilos y monocitos absolutos previos a la intervención quirúrgica y en relación con la IHQ.



Variables resultado de contraste	Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Linfo_abs_0hs	,423	,093	,428	,241	,604
Neut_abs_0hs	,406	,090	,336	,230	,582
Mono_abs_0hs	,525	,108	,797	,313	,737

Figura 51. Representación gráfica de AUROC para niveles de linfocitos, neutrófilos y monocitos absolutos.

✚ Linfocitos TCD4, LTCD8, LB, NK, complemento C3 y C4 e inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM previas a la intervención y en relación con la IHQ.



Variables resultado de contraste	Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
LTCD4_0hs	,471	,089	,772	,296	,647
LTCD8_0hs	,402	,086	,318	,233	,570
LB_0hs	,419	,104	,408	,216	,622
NK_0hs	,453	,100	,637	,258	,649
complemento C3 (mg/dl)	,520	,092	,838	,340	,700
complemento C4 (mg/dl)	,386	,109	,246	,173	,599
Ig G (mg/dl)	,477	,108	,813	,266	,688
Ig A (mg/dl)	,459	,107	,675	,250	,668
Ig M (mg/dl)	,368	,097	,179	,178	,558

Figura 52. Representación gráfica de AUROC para niveles de linfocitos TCD4, LTCD8, LB, NK, complemento C3 y C4, inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM.

✚ Linfocitos, neutrófilos y monocitos absolutos a las 24 horas de la intervención quirúrgica y en relación con la IHQ.

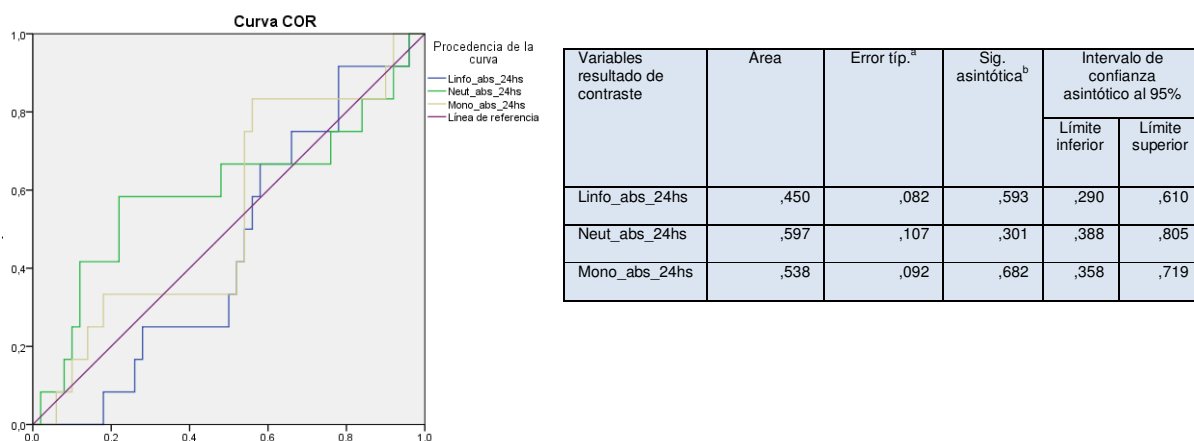


Figura 53. Representación gráfica de AUROC para niveles de linfocitos, neutrófilos y monocitos absolutos.

✚ Linfocitos TCD4, LTCD8, LB, NK, complemento C3 y C4 e inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM a las 24 horas en relación con la IHQ.

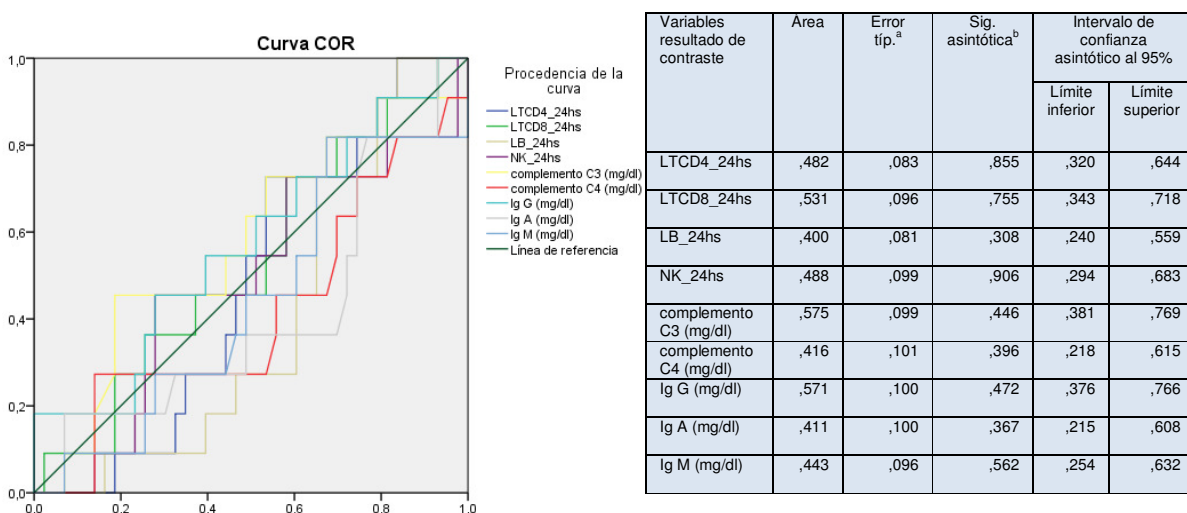


Figura 54. Representación gráfica de AUROC para niveles de linfocitos TCD4, LTCD8, LB, NK, complemento C3 y C4, inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM.

✚ Linfocitos, neutrófilos y monocitos absolutos a las 72 horas de la intervención quirúrgica y en relación con la IHQ.

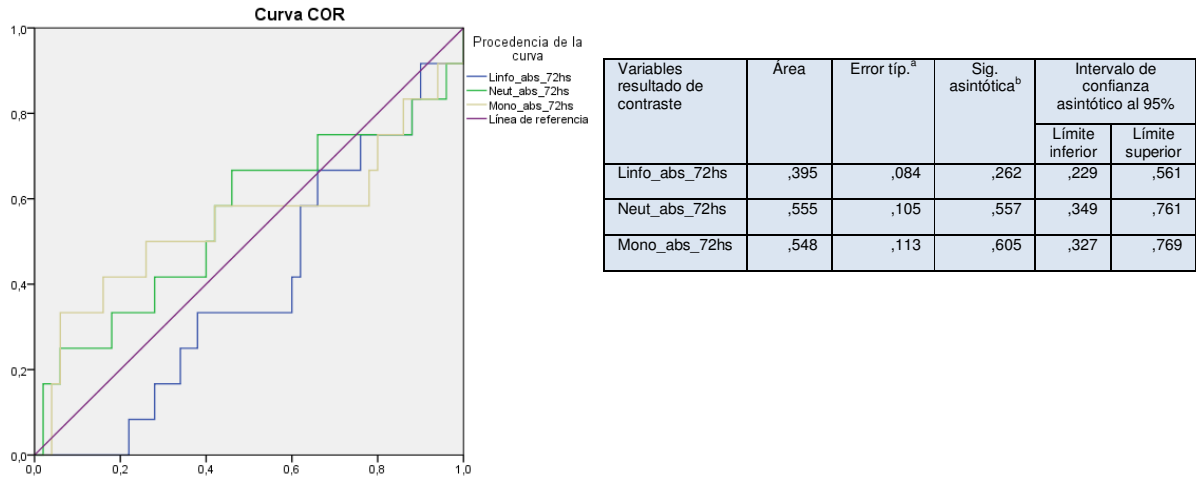


Figura 55. Representación gráfica de AUROC para niveles de linfocitos, neutrófilos y monocitos absolutos.

✚ Linfocitos TCD4, LTCD8, LB, NK, complemento C3 y C4 e inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM a las 72 horas en relación con la IHQ.

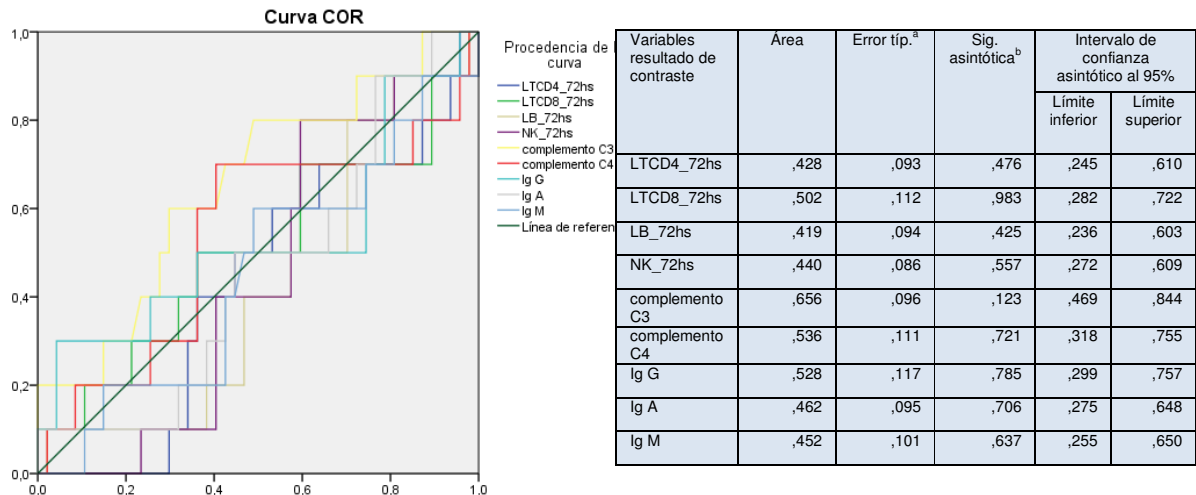


Figura 56. Representación gráfica de AUROC para niveles de linfocitos TCD4, LTCD8, LB, NK, complemento C3 y C4, inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM.

✚ Linfocitos, neutrófilos y monocitos absolutos a las 120 horas de la intervención quirúrgica y en relación con la IHQ.

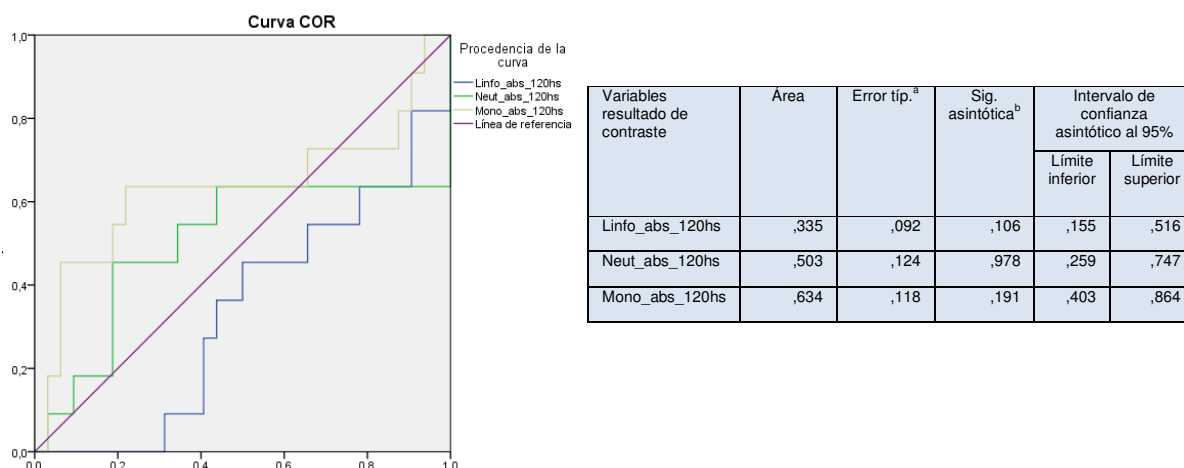


Figura 57. Representación gráfica de AUROC para niveles de linfocitos, neutrófilos y monocitos absolutos.

✚ Linfocitos TCD4, LTCD8, LB, NK, complemento C3 y C4 e inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM a las 120 horas en relación con la IHQ.

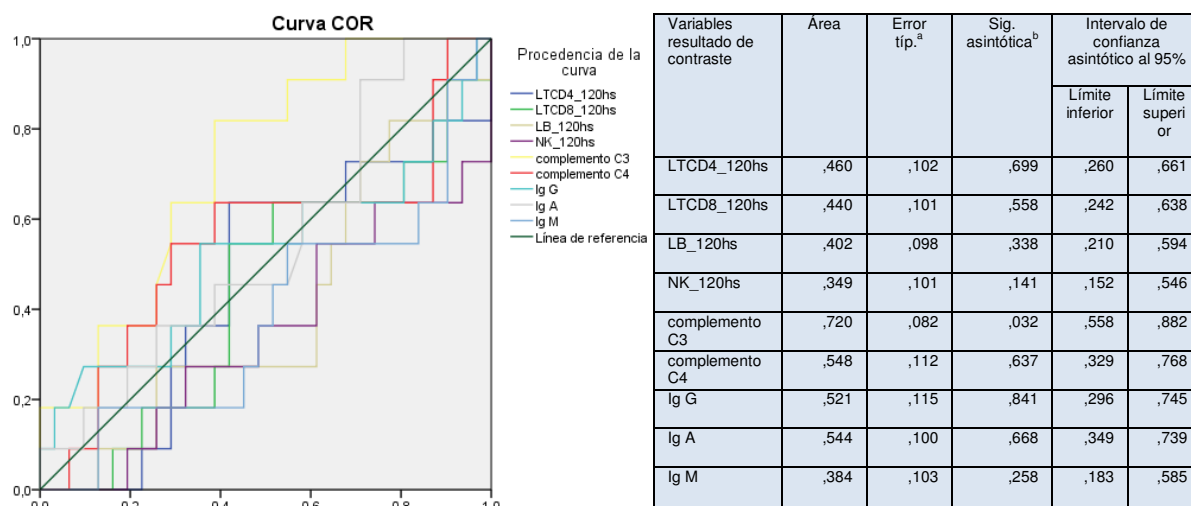


Figura 58. Representación gráfica de AUROC para niveles de linfocitos TCD4, LTCD8, LB, NK, complemento C3 y C4, inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM.

Los valores obtenidos de linfocitos absolutos, neutrófilos absolutos, monocitos absolutos, linfocitos T, linfocitos B, natural killer e inmunoglobulinas mediante la Curva ROC en el día previo, a las 24, 72 y 120 horas de la intervención quirúrgica no se asociaron de forma significativa con la INH, encontrándose los valores cerca de la línea de referencia bajo la curva ROC (Figuras 51-58).

5.2.3 TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA

Independientemente de las variables DHS, CIA e IHQ, comentadas anteriormente, se analizó la asociación que existe entre la necesidad de transfusión sanguínea y la pérdida de elementos formes de la sangre a las 72 horas de la intervención quirúrgica (tabla XXVII).

Se realizó el test de Spearman Karber para valorar el coeficiente de correlación entre los niveles de neutrófilos absolutos, monocitos absolutos, linfocitos absolutos, linfocitos TCD4, linfocitos TCD8, linfocitos B, linfocitos natural killer, inmunoglobulinas y niveles de complemento y los enfermos que necesitarán una transfusión sanguínea antes de la muestra recogida en el tercer día del postoperatorio. Se observó una correlación inversa y estadísticamente significativa entre [T.S, linfocitos absolutos (-0,324; $p=0,02$)], [T.S, LTCD4 (-0,343; $p=0,009$)] y [T.S, NK (-0,287; $p=0,03$)] y una correlación positiva con la IgM (0,265; $p=0,04$).

Tabla XXVII: Correlación inmunológica en enfermos transfundidos a las 72 horas de la intervención quirúrgica

			Linfocitos abs	Neutrofilos abs	Monocitos abs
Rho de Spearman	Transfusión sanguínea	Coefficiente de correlación	-,324*		0,108
		Sig.(bilateral)	0,010		0,403
		N	62		62
			LTCD4	LTCD8	LB
Rho de Spearman	Transfusión sanguínea	Coefficiente de correlación	-,343**		-0,119
		Sig.(bilateral)	0,009	0,378	
		N			57
			NK	complemento C3	complemento C4
Rho de Spearman	Transfusión sanguínea	Coefficiente de correlación	-,287*		0,188
		Sig.(bilateral)	0,031		0,154
		N			59
			Ig G	Ig A	Ig M
Rho de Spearman	Transfusión sanguínea	Coefficiente de correlación		0,082	-0,202
		Sig.(bilateral)		0,535	,265*
		N			59
					0,041
					60

6. DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

Aunque difusa y limitada en el momento actual, la información disponible relativa a la sepsis apoya el diseño y desarrollo de estudios más amplios, que analicen de forma urgente la monitorización inmunológica como herramienta para prevenir y/o tratar la infección intraabdominal y con ello, disminuir la morbimortalidad asociada a esta grave patología.

6.1 HEMOGRAMA Y BIOQUÍMICA BÁSICA COMO HERRAMIENTAS PRONÓSTICAS EN LA INFECCIÓN INTRAABDOMINAL

Nuestra hipótesis de trabajo se basa en tener presente la información procedente del hemograma y una analítica inmunológica básica del paciente que va ser intervenido de cáncer de colon, desde su estado basal antes de la agresión quirúrgica hasta el 5º día postoperatorio.

Una de las pruebas de laboratorio que más aporta al clínico en la evaluación de un paciente es el hemograma. La medición del número de eritrocitos, leucocitos y plaquetas se realiza de forma electrónica utilizando dos principios básicos, la impedancia eléctrica (resistencia a la corriente continua) y la dispersión óptica, tecnología incorporada a los autoanalizadores de hematología que se diseñan en actualidad y de los que disponemos en el HCUV (126), obteniendo un recuento diferencial de leucocitos que nos permite conocer si existe neutrofilia, neutropenia, agranulocitosis, eosinofilia, eosinopenia, basofilia, basopenia, monocitosis, monocitopenia, linfocitosis y linfopenia. No obstante, el concepto que se propone en este trabajo se aparta de los valores de referencia estándar (Tabla XXVIII), porque introduce una nueva forma de interpretar el leucograma basado en el número absoluto de

neutrófilos, monocitos y linfocitos, de tal forma que, dependiendo del recuento celular que presente el paciente durante los diferentes días del postoperatorio, variará su riesgo de presentar DHS, CIA o IHQ.

Tabla XXVIII: Valores de referencia de la serie blanca en función de la edad.

EDAD	Leucocitos /μL	Neutrófilos /μL	Basófilos /μL	Eosinófilos /μL	Linfocitos /μL	Monocitos /μL
De 1 a 15 días	9.000-30.000	1.000-12.000	0-50	40-500		
De 16 a 31 días	5.000-21.000	1.000-12.000	0-50	40-500		
De 1 a 12 meses	6.000-17.500	1.000-12.000	0-50	40-500	3.000-9.000	30-750
De 1 a 5 años	5.500-15.500	1.700-7.500	0-50	40-500	3.000-9.000	30-750
De 6 a 14 años	4.500-14.000	1.500-6.500	0-50	40-500	2.000-7.200	30-750
De 15 a 99 años	4.500-11.000	1.500-8.000	0-50	40-500	1.500-4.000	30-900

Además, se ha solicitado una bioquímica básica en sucesivos días para valorar la función renal y hepática, y la concentración de glucosa y de proteínas en sangre, y para observar si algún valor bioquímico presenta alguna asociación con la IIA.

En nuestro estudio se analizaron tres variables independientes según el grado de infección intraabdominal, desde la dehiscencia de sutura (DHS), complicación más grave y causante en la mayoría de los casos de sepsis abdominal postquirúrgica, hasta la más leve y habitual en nuestra práctica clínica, la infección de herida quirúrgica (IHQ), pasando por la colección intraabdominal (CIA), que en algunos casos produce un cuadro séptico y requiere una reintervención quirúrgica.

6.1.1 Dehiscencia de sutura

En primer lugar, se estudió el valor de los linfocitos, neutrófilos y monocitos absolutos a las 0, 24, 72 y 120 horas respectivamente para identificar la presencia de DHS, observándose que en el tercer día postoperatorio el conteo de linfocitos absolutos era un factor protector frente a DHS con un área bajo la Curva ROC de 0.753 ($p=0,03$) con una sensibilidad del 80%, que se consigue en el punto de corte 890,45 con una especificidad de 58%.

Esto también fue observado a las 120 horas de la intervención con un área bajo la Curva ROC de 0.730 ($p=0.05$) con una sensibilidad del 80%, que se consigue en el punto de corte 1048.93 con una especificidad de 58%. Existen diferentes trabajos que obtienen resultados similares en diferentes focos infecciosos en cuanto a la linfopenia se refiere, e incluso ha sido propuesta como indicador de mortalidad (74).

La linfopenia peroperatoria se asocia con una mayor tasa de complicaciones infecciosas postoperatorias, pero los mecanismos continúan siendo desconocidos (77).

Asimismo, se estudió la asociación de los linfocitos LTCD4, LTCD8, LB, NK, complemento C3 y C4 e inmunoglobulinas IgG, IgM y IgA a la DHS y se observó que el recuento de LTCD4 a las 72 horas de la intervención quirúrgica era un factor protector de presentar una DHS con un área bajo la curva ROC de 0.837 ($p=0.004$) con una sensibilidad del 80%, especificidad 72% y con un punto de corte de 404.92.

Podemos afirmar que en el grupo de los linfocitos (LTCD4, LTCD8 y LB), los LTCD4 sería la subpoblación que pesa más a la hora de favorecer la dehiscencia de sutura; esto concuerda con el trabajo de Cabrera J et al, que observaron, en enfermos sépticos, una linfopenia importante a expensas de los LT CD4+ secundaria a un aumento de la apoptosis, fallo en la coestimulación, y a la disminución de la proliferación de células T y de las citoquinas (80).

Las subpoblaciones leucocitarias están adquiriendo una importancia creciente en el pronóstico del SS, ya que ayudan a detectar la infección de forma precoz y mejorar el pronóstico del SS (127). En estos últimos años, varios estudios experimentales y clínicos han destacado el papel de las células T en las formas graves de las infecciones bacterianas, ya que estas son las células claves para superar las mismas (77).

También se ha estudiado la hemoglobina, el hematocrito y las plaquetas previas a la intervención quirúrgica, a las 24, 72 y 120 horas del postoperatorio, sin observarse diferencias significativas respecto al grupo control, al igual que en otros trabajos publicados previamente (94), (95), (96).

En nuestra serie, se ha observado un aumento progresivo de la PCR en el tercer y quinto día del postoperatorio en los pacientes que han presentado dehiscencia de sutura; al igual que MacKay G (47) o Ramanathan M (128), que hallaron un aumento de la PCR relacionado con la presencia de complicaciones infecciosas durante el postoperatorio, a diferencia de los enfermos que presentaron una colección intraabdominal, en los cuales no se incrementó la PCR.

La PCR puede aumentar ante cualquier situación que provoque una respuesta inflamatoria, no siendo específica de los procesos infecciosos. Así mismo, en condiciones normales tras un procedimiento quirúrgico, durante el primer día postoperatorio se observa un aumento de la concentración sérica de la PCR, que va descendiendo en los días sucesivos si no existen complicaciones.

El lactato es el biomarcador más ampliamente utilizado como indicador de disfunción orgánica, es además predictor de mortalidad temprana y tardía, siendo un marcador independiente cuando el lactato es mayor de 3,5 mmol/L (129). Hemos observado que en los

enfermos que presentaban una fuga anastomótica, se hallaba elevado el lactato antes de la intervención quirúrgica, y también en el 3° y 5° día postoperatorio. Estos resultados son concordantes con los de otros grupos de trabajo, que observaban un aumento de la morbi-mortalidad cuando el lactato estaba elevado y persistía más allá de las 24 horas siguientes a la intervención (53), (57). Por el contrario, en otras series, a pesar de presentar sepsis e hipotensión, el lactato se mantenía dentro de los rangos normales establecidos (56).

Se analizó el estado nutricional previo a la intervención quirúrgica y los riesgos de presentar una DHS, CIA e IHQ con cifras de albúmina < 3,5 gr/dL, y no se observaron diferencias estadísticas significativas. Existe controversia, ya que existen trabajos donde la hipoalbuminemia es un factor de riesgo independiente, como el estudio publicado por Makela et al. aunque la muestra era pequeña “44 pacientes” (109), a diferencia de otros trabajos como el de Tsuyoshi et al. de 391 pacientes, con resultados similares a los nuestros (94).

Koretz R estudió el estado nutricional peroperatorio para valorar su asociación con las complicaciones postoperatorias, considerando la posibilidad de necesitar un tratamiento nutricional previo a la intervención quirúrgica en enfermos malnutridos y se observó que en la mayoría de los pacientes, a menos que tuvieran una desnutrición grave, no se obtenía beneficio con la nutrición parenteral preoperatoria (130).

Entre los parámetros bioquímicos básicos, se analizó la glucosa, la bilirrubina total, la creatinina, y el LDH, no observándose diferencias significativas respecto al grupo control. Estos resultados son similares a los observados por Maketa J et al. (109).

6.1.2 Colección intraabdominal

La colección intraabdominal (CIA) es considerada en un porcentaje moderado de casos, como una FA clínica menor, ya que en principio no necesita una reintervención quirúrgica y suele resolverse con antibioterapia intravenosa para colecciones menores de 5 cm o con una punción percutánea si son mayores y accesibles. Al igual que en la DHS, se estudia los linfocitos, neutrófilos y monocitos absolutos a las 0, 24, 72 y 120 horas respectivamente

para identificar la presencia de CIA, observándose que la concentración de monocitos absolutos en el tercer día de la intervención quirúrgica protege de presentar una CIA con área bajo la curva ROC de 0.84 ($p=0.02$) con una sensibilidad del 80%, que se consigue en el punto de corte 293,01 y una especificidad de 50%.

Poseer un sistema inmunitario sano significa una activación-elevación de los monocitos-macrófagos ante una invasión bacteriana. Esto es lo que ocurre en nuestros pacientes ante la presencia de un absceso intraabdominal (infección abdominal localizada que el organismo es capaz de aislar, evitando que se extienda de forma generalizada, y formada por un conglomerado de líquido, glóbulos blancos vivos y muertos (principalmente polimorfonucleares, tejido muerto y bacterias).

Si el conteo de monocitos baja, puede disminuir la fagocitosis, la secreción de las citoquinas inflamatorias, y la presentación de antígenos debido a la pérdida de la expresión de mHLA-DR. La anergia de los linfocitos y la apoptosis pueden sobrevenir y junto a estos cambios, puede aumentar la susceptibilidad a la infección, lo que podría provocar un fallo multiorgánico y la muerte (131), (132).

La monocitopenia actualmente está siendo estudiada en el pronóstico y manejo de las enfermedades hematológicas (133), a diferencia de la monocitosis, que aparece acompañando a la neutrofilia en todas las situaciones que requieren la intervención de los macrófagos: infecciones bacterianas o fúngicas (peritonitis, piometra, piotórax), enfermedades inmunomediadas (anemia hemolítica autoinmune, artritis reumatoide) y neoplasias (40), (134).

La disminución de monocitos en sangre y la relación que adquieren con las demás células de la serie blanca es importante. En nuestro trabajo tener < 353 monocitos absolutos en el hemograma a las 72 horas de la intervención quirúrgica es factor un de riesgo independiente de CIA, por lo que presentar recuento disminuido de monocitos favorecería la infección localizada y la sepsis. Bhardwaj N et al. observaron una disminución de la actividad del monocito (inmunopáralisis) en la sepsis severa (88).

La suma de un exudado rico en fibrinógeno, la producción de tromboplastinógeno por las células mesoteliales y los macrófagos activados produce un secuestro bacteriano en un

entramado de fibrina. Este proceso local por acción del tratamiento y/o de la virulencia de los gérmenes puede resolverse, o dar lugar al desarrollo de un absceso, lo que nos indica la importancia de los monocitos como precursores de los macrófagos y su implicación en la formación de abscesos.

Sin embargo, no hemos hallado ningún estudio en la literatura que corrobore dicha disminución de monocitos absolutos y el riesgo de desarrollar una colección intraabdominal. Por ello, nuestro trabajo abre una vía para desarrollar estudios clínicos que aclaren el papel de los monocitos absolutos en las colecciones intraabdominales.

Se estudió además de los linfocitos absolutos, los LTCD4, LTCD8, LB, NK, complemento C3 y C4 en la CIA, no observándose diferencias significativas respecto al grupo que no presentó una colección intraabdominal.

La influencia de las inmunoglobulinas endógenas en la sepsis no está clara aún. Existen numerosos mecanismos que podrían explicar el papel beneficioso de las inmunoglobulinas en la sepsis, ya que participan en el reconocimiento y aclaramiento microbiano, neutralizan las toxinas, inhiben la transcripción de genes relacionados con el proceso inflamatorio, y ejercen funciones reguladoras y antiapoptóticas sobre las células inmunológicas (63).

Hemos observado que niveles elevados de IgG e IgM previos a la intervención quirúrgica, aumenta el riesgo de presentar una CIA con un área bajo la curva ROC de 0,730 ($p=0.40$) y 0,727 ($p=0.42$) respectivamente. Esto continúa observándose con la IgG a las 24 horas post-cirugía con un área bajo la curva ROC de 0.731 ($p=0.04$) y de la Ig M a las 120 horas en los pacientes que presentaron una colección intraabdominal con un área bajo la curva ROC de 0,76 ($p=0.02$).

Nuestros resultados difieren de otros estudios donde se observaron niveles bajos de inmunoglobulinas en pacientes con sepsis, aunque estos estudios están basados en cohortes pequeñas de pacientes (65), (66), (69).

Además, los anticuerpos solubles que se unen a un antígeno y forman el complejo antígeno-anticuerpo, están más elevados en los lugares donde existen acúmulos de pus. Esto

se observa en el Síndrome de la hiper-IgE, que es una rara inmunodeficiencia primaria con alteraciones de la inmunidad humoral, siendo una de sus características clínicas la producción de abscesos cutáneos con una elevación de la Ig E. No obstante, no se ha encontrado en la literatura ninguna referencia que pueda ser comparada a nuestros resultados, considerando que se deben de realizar estudios futuros sobre su patogenia.

Al igual que en la literatura, no se han observado diferencias significativas en los niveles de IgG respecto a la supervivencia estimada en la sepsis grave (135).

En nuestro trabajo, se ha observado que la glucosa elevada previa a la intervención quirúrgica y a las 120 horas favoreció la presencia de colección intraabdominal. Se ha comprobado que una hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) elevada o un mal control de la glucemia (glucemias mayores de 200 mg/dl en el postoperatorio inmediato) favorece el desarrollo de complicaciones infecciosas (136), (137), lo que concuerda con nuestros resultados.

El antígeno carbohidrato 19.9 (Ca 19.9) es una glucoproteína relacionada con el antígeno del grupo sanguíneo Lewis, cuya síntesis tiene lugar en diversos epitelios, uno de ellos, el epitelio colónico. Su aumento sérico tras la normalización durante el periodo postoperatorio permite sospechar la aparición de recidiva de la enfermedad. Selcukbiricik F et al. han observado que la presencia de concentraciones bajas de Ca 19.9 en sangre (<37 ng/ml) mejora la supervivencia global media (76,1 meses), además de presentar una correlación con la mutación K-*ras* (138). En nuestro estudio se observó una *p* significativa (*p* = 0,007) en pacientes que presentaron una CIA, no existiendo resultados similares publicados en la literatura. El resto de los parámetros bioquímicos no presentaron resultados significativos cuando se relacionaron con la variable a estudio.

6.1.3 Infección de herida quirúrgica

Una infección de herida quirúrgica puede ser superficial o profunda, siendo la complicación infecciosa más frecuente tras una intervención colónica. Se observó que los

enfermos que presentaron infección de herida quirúrgica (IHQ) durante el postoperatorio no presentaron diferencias significativas inmunológicas respecto a los controles a las 0, 24, 72 y 120 horas.

En nuestro estudio tener una hemoglobina baja a las 120 horas de la intervención quirúrgica favorece la probabilidad de presentar una infección de la herida quirúrgica con un área bajo la curva ROC de 0,71 ($p=0,04$).

En condiciones normales, se necesitan unos niveles de hemoglobina apropiados para un transporte de oxígeno adecuado. Kamal M et al. (139) observaron que valores altos de oxígeno en la herida quirúrgica favorecía la actividad bactericida de los glóbulos blancos.

En la herida quirúrgica se requiere una tensión tisular alta de O_2 para que el organismo resista la infección. Cuando existe anemia disminuye el aporte de O_2 a los tejidos. El O_2 también es el elemento más importante en la síntesis de proteínas, siendo requerido para la hidroxilación de la prolina y la lisina antes de que se incorporen a la cadena alfa del colágeno, por lo que la hipoxia dificultaría la cicatrización de las heridas y favorecería la dehiscencia y la infección al disminuir la síntesis de colágeno.

Observamos que presentar unos niveles disminuidos de albúmina a las 24 y 72 horas de la agresión quirúrgica favorecía la presencia de IHQ. Una adecuada nutrición peroperatoria junto a otros factores (oxigenación tisular adecuada, control de la glucemia, correcta antisepsia de la zona, evitar la obesidad y el consumo de tabaco) ayudaría a disminuir el porcentaje de infección del sitio quirúrgico (ISQ) (139), (140), (141).

En nuestro trabajo se observó una elevación de plaquetas a las 120 horas en los pacientes que presentaron una infección de herida quirúrgica. Si existe un número mayor de lo habitual de plaquetas activadas significa que existen anomalías, por lo que los leucocitos inmediatamente activan la señal de alarma y desencadenan la respuesta inmune. Los leucocitos presentan una protrusión celular que se adentra hacia el interior del vaso sanguíneo y que en su extremo tiene una proteína (PSGL-1), que es capaz de detectar a las plaquetas que han activado su función de alerta “plaquetas activadas”, fijándolas gracias a sus propiedades adhesivas (142), (143).

También se estudió la asociación entre la CIA y la PCR, observándose que los enfermos que presentaban una infección en la herida quirúrgica, tenían una PCR elevada que se mantuvo durante todos los días del postoperatorio en que se obtuvieron las muestras sanguíneas.

Presentar una PCR y un lactato elevado a las 72 horas de la intervención quirúrgica nos ayuda a predecir con mayor probabilidad, no solo una dehiscencia de sutura, sino también una infección de herida quirúrgica, siendo estos datos comparables con otros trabajos (144), (145). Si la PCR está persistente y anormalmente elevada y existe poca probabilidad de presentar una dehiscencia de sutura, se debe pensar en una ISQ (146).

6.2 VARIABLES CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS COMO HERRAMIENTA PRONÓSTICA EN LA INFECCIÓN INTRAABDOMINAL (IIA).

Algunos trabajos publicados subrayan la importancia de los cambios sociodemográficos que está sufriendo la población actual, como una esperanza de vida aumentada, por lo que los pacientes son más complejos y difíciles de tratar, presentando una mayor morbimortalidad. En nuestra serie, la mediana de edad superaba los 60 años y en relación al sexo, predominó el sexo masculino. Estos datos son similares a los encontrados en diferentes series publicadas (90) (92), (94), (100), (109).

Además, los pacientes diagnosticados de cáncer de colon que ingresaron en el Servicio de Cirugía General del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) y que presentaron durante el postoperatorio hallazgos objetivables de infección, poseían unas características clínicas y demográficas similares a las presentadas por Leichtle S (90), McDermott (92) y Choi H (96). El tipo de paciente susceptible de desarrollar IIA en nuestro entorno, suele ser varón, de edad avanzada y con enfermedades crónicas como diabetes mellitus, hipertensión arterial o insuficiencia renal.

Analizando las diferentes variables clínico-demográficas en los pacientes que han presentado dehiscencia de sutura, se ha observado un riesgo elevado de FA mayor cuando esta se encuentra asociada de forma individual o en conjunto con varios factores de riesgo.

El tabaco es una de las principales causas de enfermedad microvascular secundaria a hipoxia, que se correlacionaría con la isquemia vascular tras una anastomosis colónica. En la serie estudiada, el consumo de tabaco favorece el riesgo de presentar dehiscencia de sutura con una $p=0,049$, sobre todo en fumadores activos. Esta significación estadística reproduce los resultados de otros estudios (96), (93), (147); algunos de ellos, incluso especifican el número de paquetes/año que favorecerían la aparición de DHS (148).

En los pacientes diabéticos que presentan un control metabólico aceptable, la frecuencia de infecciones parece ser similar a la hallada en la población general, pero su incidencia se eleva cuando existe un mal control metabólico. Cuando un enfermo diabético se somete a una operación mayor, sufre una agresión quirúrgica, por lo que se alteran sus niveles de glucosa, que se incrementan por el reposo digestivo que precisa durante varios días, lo que daría lugar a un descontrol de la glucemia que favorecería la infección.

Hemos hallado diferencias estadísticamente significativas entre el estado glucémico del individuo y la frecuencia de fuga anastomótica, siendo más frecuente las FA cuando existe hiperglucemia. El control glucémico está asociado a la función bactericida de los neutrófilos, por lo que se debe realizar un seguimiento especial de las glucemias en los pacientes diabéticos con infección, ya que se ha observado que controlando la hiperglucemia, la eficiencia bactericida de los neutrófilos en los pacientes diabéticos aumenta significativamente (149).

Entre los mecanismos patogénicos que influyen en el aumento del riesgo de infecciones en los pacientes diabéticos, destacan las alteraciones en la función de defensa de los leucocitos polimorfonucleares, la menor capacidad de quimiotaxis de los linfocitos, la fagocitosis, los niveles disminuidos de IgG e IgA y diversas alteraciones del complemento (150). Otros factores involucrados son: la disminución de las reacciones de defensa hormonales (disminución de la respuesta de las hormonas de estrés), microvasculares (isquemia de los tejidos) y neurológicas (disminución de la sensibilidad cutánea).

En nuestra serie los enfermos que han presentado una DHS durante el postoperatorio presentaron un pH ácido a las 72 horas de la cirugía. Entre las complicaciones que aparecen en la cirugía colorrectal durante el postoperatorio, la DHS es la complicación más grave, presentando una elevada morbilidad, que puede desencadenar rápidamente un cuadro séptico. La acidosis metabólica puede ser el resultado de la patología que presenta el paciente (shock, insuficiencia renal o respiratoria) o también puede ser consecuencia de la forma en que manejamos a los enfermos críticos, con una reposición agresiva de líquidos para neutralizar la acidosis y mejorar la saturación de oxígeno. Habitualmente esta reposición hidroelectrolítica se realiza con solución salina al 0,9%, pudiéndose desarrollar una acidosis hiperclorémica (151), (152).

La taquicardia y la hipertermia son signos sistémicos de la infección. Cuando ambos se observan durante el postoperatorio, debemos descartar una complicación de mayor a menor gravedad (153). La fiebre, es probablemente el hallazgo más común, y debe de hacernos sospechar una infección, aunque no todos los pacientes (pacientes debilitados, ancianos o con tratamiento inmunosupresor) son capaces de mantener una respuesta febril adecuada.

En nuestro estudio y dentro de las complicaciones quirúrgicas menores, se observó que presentar una frecuencia cardiaca elevada al 3° y 5° día del postoperatorio aumentaba la probabilidad de presentar una IHQ, al igual que presentar una temperatura elevada. En los postoperatorios tórpidos, la taquicardia sinusal puede persistir a pesar de un tratamiento analgésico correcto y una adecuada reposición de volumen, siendo en ocasiones el primer signo de alerta ante una infección intraabdominal.

La prolongación de la estancia hospitalaria depende de factores demográficos (edad, sexo, IMC), clínicos, intraoperatorios (clasificación ASA, transfusión sanguínea) y de las complicaciones postoperatorias (obstrucción intestinal, fuga anastomótica, colección intraabdominal, hemorragia) teniendo estas últimas un significativo impacto (154).

Hemos evaluado la estancia hospitalaria tras la realización de cirugía colónica electiva y se ha observado, al igual que en el trabajo de Ahmed U et al. una prolongación de los días de ingreso hospitalario en enfermos que presentaron una complicación quirúrgica mayor (155).

Nuestro estudio mostraba que los enfermos que presentaban una dehiscencia de sutura o una colección intraabdominal, presentaron una prolongación de la estancia hospitalaria (media 10,5 vs 28 días en la DHS) (media 7,11 vs 22 días en la CIA) a expensas de un aumento significativo de los días postoperatorios. Un trabajo reciente demostró resultados similares (154).

El tiempo quirúrgico, sin embargo, no mostró diferencias significativas en ninguna de las variables estudiadas (DHS, CIA e IHQ), a diferencia de otros estudios donde apareció la IIA cuando el tiempo quirúrgico fue mayor de 180 minutos (99).

6.3 VARIABLES PERIOPERATORIAS COMO HERRAMIENTA PRONÓSTICA EN LA INFECCIÓN INTRAABDOMINAL (IIA).

Dentro de las variables perioperatorias se recogieron los siguientes datos: estadificación T y N, localización de la tumoración, técnica quirúrgica, tipo de sutura intestinal, curva de aprendizaje, transfusión sanguínea, nutrición parenteral, profilaxis antibiótica, repetición de la profilaxis y preparación intestinal.

En nuestra serie, la distribución de la cirugía (colon derecho, transversal e izquierdo) y la técnica quirúrgica (abierto versus laparoscópica) fue similar en ambos grupos, con y sin infección intraabdominal, no encontrándose diferencias significativas, aunque el número de pacientes de la muestra no permite extraer conclusiones respecto a las potenciales ventajas de la laparoscopia (91), (94). Sin embargo, hemos observado una asociación estadísticamente significativa entre los médicos que se encuentran en su periodo de curva de aprendizaje y el incremento de presentar una dehiscencia de sutura en el postoperatorio. Meagher A et al. publicaron recientemente un trabajo; en donde se revisó 8 ensayos clínicos aleatorizados, en los cuales, los pacientes sometidos a cirugía colorrectal laparoscópica por cirujanos que se encontraban en su periodo de curva de aprendizaje fueron excluidos, planteando dudas éticas y científicas; por lo que se necesita realizar futuros trabajos en donde la curva de aprendizaje este incluida (156).

No existe un consenso internacional sobre el número exacto de procedimientos laparoscópicos, necesarios para finalizar la curva de aprendizaje; existiendo diferentes trabajos con un amplio margen en el número necesario de procedimientos que oscilan entre 40 y 152 (157), (158), (159). La supervisión de la intervención laparoscópica por un cirujano experto es fundamental durante la curva de aprendizaje, disminuyendo las complicaciones peroperatorias y agilizando la destreza quirúrgica sin comprometer los principios oncológicos (160).

Gracias a la correcta capacitación del cirujano, a través de las diferentes plataformas, masters, becas y fellows en cirugía mínimamente invasiva, la curva de aprendizaje, ha ido disminuyendo progresivamente, llegando en el año 2017 a ser solo necesarias 19 hemicolectomías derechas para igualarse con los estándares de calidad (161).

Respecto a la transfusión sanguínea, los pacientes con dehiscencia de sutura presentaron una incidencia significativamente superior a los pacientes no infectados. Estos datos son similares a otros estudios publicados (100), (164). La transfusión de hemoderivados en los pacientes quirúrgicos se relaciona con alteraciones inmunitarias que producen un incremento de la mortalidad y de las infecciones en el postoperatorio (162).

Los enfermos que presentaron en nuestro estudio, una hemoglobina <8 gr/dl durante el postoperatorio recibieron una transfusión sanguínea (2 concentrados de hemáties). La sangre consta de una parte líquida, el plasma sanguíneo, en el que se encuentran elementos formes (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas) en suspensión; por eso cuando se produce una pérdida sanguínea importante no solo se pierde la serie roja. Se estudió qué relación presentaban las células blancas en pacientes transfundidos, observándose una asociación inversa entre los linfocitos (linfocitos absolutos, linfocitos TCD4 y linfocitos NK) y el estar transfundido; no hallándose diferencias significativas en la inmunidad innata.

Los pacientes que han presentado DHS y CIA mayor de 5 cm de diámetro han precisado nutrición parenteral en los días posteriores a la reintervención, a diferencia de los pacientes que solo han presentado infección de la herida quirúrgica que solo requirieron drenaje y tratamiento antibiótico.

Hemos clasificado las complicaciones postquirúrgicas mayores según la escala de Clavien-Dindo. Los enfermos con un mayor nivel en esta clasificación presentan mayor morbi-mortalidad, situando a los pacientes con dehiscencia de sutura en el grado IIIb- IV; y se distribuyeron en un escalón de menor de gravedad los enfermos que presentaron una colección intraabdominal. En nuestro estudio no se ha observado que aumenten las recurrencias a medio plazo tras sufrir una complicación mayor (163).

Por protocolo se instauró antibioterapia profiláctica en la inducción anestésica a todos los enfermos sometidos a intervención quirúrgica. La repetición de la profilaxis solo se pautó en las operaciones que superaban los 180 minutos de duración.

En cuanto al material utilizado para realizar la sutura intestinal (grapasp o hilos) no se han observado diferencias significativas, tanto en la dehiscencia de sutura como en la colección intraabdominal e infección de la herida quirúrgica. La técnica quirúrgica de una anastomosis intestinal ha sido tema de discusión de los cirujanos generales desde hace décadas. Actualmente existen un gran número de técnicas como la sutura manual monopiano, sutura manual biplano y las suturas mecánicas, existiendo múltiples variantes dentro de cada una de éstas; al aparecer las suturas mecánicas se pensó que esta vieja discusión iba a desaparecer; ya que es una técnica altamente estandarizada con distancias uniformes entre las grapasp y con una fuerza aplicada de manera uniforme en toda la anastomosis y, además, es de uso fácil y rápido, pero sin embargo no ha sido así. Mcdermott F et al. observaron similares resultados en el tipo de sutura, no observando diferencias significativas (89).

Una de las limitaciones de nuestro estudio fue el reducido tamaño muestral, no obstante la incidencia está acorde con lo descrito en la literatura y nuestro trabajo podría considerarse como un estudio preliminar. Si excluimos a pacientes con cáncer de recto, enfermos que presentan cuadro de obstrucción, perforación y/o hemorragia o enfermos intervenidos de forma urgente, el número total de enfermos intervenidos quirúrgicamente de cáncer de colon de forma electiva sería el adecuado con un volumen de población atendida en nuestro hospital de 215.000 habitantes. Actualmente, la incidencia de fuga anastomótica oscila desde un 2,8% (94), hasta un 50% en algunas series (164), aunque la media es del 11% (93). En nuestro estudio, la incidencia de DHS y de CIA fue del 11,29% y 12,9% respectivamente. Esta variabilidad en la literatura se debe, entre otras causas, a las diferencias

técnicas entre cirujanos, a la naturaleza retrospectiva de la mayoría de los estudios, a la disparidad de criterios y definiciones de la FA y a la inclusión conjunta de patologías de colon y recto, tanto maligna como benigna (enfermedad inflamatoria o diverticular) en los estudios (165).

En esta tesis hemos demostrado que la monitorización del estado inmunológico perioperatorio utilizando parámetros sencillos es útil y fiable en el diagnóstico precoz de la infección intraabdominal. Cuando un enfermo presenta una evolución tórpida durante el postoperatorio, solemos realizar pruebas radiológicas que a veces presentan una interpretación subjetiva y un coste llamativo; a diferencia del análisis de sangre, que nos permite detectar precozmente la IIA, antes incluso de su presentación clínica.

Además, entre las variables clínico-demográficas analizadas, se debe tener en cuenta durante el postoperatorio, a los pacientes diabéticos, fumadores, con riesgo anestésico alto (ASA III-IV) y con el marcador tumoral Ca 19.9 elevado; especialmente si son intervenidos por cirujanos en curva de aprendizaje y han necesitado una transfusión sanguínea, ya que existe mayor riesgo de presentar una complicación infecciosa.

8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1. La concentración de linfocitos absolutos a las 72 horas de la intervención quirúrgica es un factor protector frente al riesgo de presentar una dehiscencia de sutura en los pacientes intervenidos de cáncer de colon.
2. Los pacientes con una concentración menor de 379 células/mm³ de linfocitos TCD4+ a las 72 horas de la intervención quirúrgica, presentan un riesgo independiente de dehiscencia de sutura de 19,7 veces mayor, respecto de aquellos que tienen cifras superiores.
3. La concentración de monocitos absolutos a las 72 horas de la intervención quirúrgica, es un factor que protege frente a presentar una colección intraabdominal.
4. Presentar menos de 353 monocitos absolutos en sangre periférica a las 72 horas de la intervención quirúrgica es un factor de riesgo independiente de padecer una colección intraabdominal. Una prueba sencilla como es el hemograma puede aportar, por tanto, una información muy valiosa hasta ahora no publicada.
5. Existe una asociación directa entre los niveles de IgG e IgM y los pacientes que se complican con una colección intraabdominal antes de la intervención quirúrgica, persistiendo esta asociación durante el postoperatorio.
6. No se ha observado ninguna asociación entre la infección de herida quirúrgica y el estado inmunológico de los pacientes intervenidos de cirugía oncológica de colon.

7. Existe una correlación inversa entre recibir una transfusión sanguínea en las primeras 72 horas con los niveles de linfocitos absolutos, linfocitos TCD4 y linfocitos natural killer.
8. El consumo de tabaco, la diabetes mellitus, la transfusión sanguínea, la nutrición parenteral, la curva de aprendizaje y el riesgo anestésico son factores de riesgo de infección intraabdominal.
9. Los niveles séricos de PCR, lactato y glucosa aumentan significativamente más en los pacientes que presentan una infección intraabdominal postoperatoria que en aquéllos que no la presentan.

9. BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFIA

1. Sampedro A, Barbón JJ. [The eyes in the Code of Hammurabi]. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2009;84(4):221–22.
2. Broughton G, JJE, Attinger CE. A brief story of wound care. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(7 Suppl):6S–11S.
3. Arrizabalaga C. [Primum non nocere: a reflection over the application of the hippocratic oath in the organization of health enterprises]. *Med Clin*. 2007;128(5):181–83.
4. Hipócrates. TRATADOS HIPOCRATICOS VII: TRATADOS QUIRURGICOS. Madrid: Gredos; 1993. Available from: <http://www.gandhi.com.mx/tratados-hipocraticos-viitratados-quirurgicos>.
5. Paget, Stephen. Ambroise Pare and his times 1510 to 1590. 1st ed. London: New York, London, G.P. Putnam's sons; 1897. 392 p.
6. Pasteur L, Chamberland, Roux. Summary report of the experiments conducted at Pouilly-le-Fort, near Melun, on the anthrax vaccination, 1881. *Yale J Biol Med*. 2002;75(1):59–62.
7. Rosengart MR. Critical care medicine: landmarks and legends. *Surg Clin North Am*. 2006;86(6):1305–21.
8. Newsom SW. Ogston's coccus. *J Hosp Infect*. 70(4):369–72.
9. Magner, Lois N. A history of infectious diseases and the microbial world. 1st ed. New York: Praeger Publishers; 2009. 225 p.
10. J.N. Hofman, Matthias Wichmann, David C Borgstrom, Guy Maddern. Rural Surgery: Challenges and Solutions for the Rural Surgeon. In: *Rural Surgery*. 1st ed. London: Springer; 2011. p. 236–50.
11. K. Welvaart, L. H. Blumgart, J. Kreuning. The extent of the resection. In: *Colorectal cancer*. 1st ed. Netherlands: Springer; 1980. p. 181–94.
12. Minetti Angel Miguel, Daniel Manoni Jesús. Capítulo III: Historia de la cirugía del cáncer colorrectal. *Rev Argent Coloproct*. 2013;24(3):107–10.

13. Nyström M, Mutanen M. Diet and epigenetics in colon cancer. *World J Gastroenterol WJG*. 2009 Jan 21;15(3):257–63.
14. Weitz J, Koch M, Debus J, Höhler T, Galle PR, Büchler MW. Colorectal cancer. *Lancet Lond Engl*. 2005;365(9454):153–65.
15. Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, Byrnes G, Antilla A, Ferlay J, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2015;51(9):1164–87.
16. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2017;19(7):799–825.
17. Charlin P, Fernandez C, García C, Lamelo A. Cancer de colon. *Guías clínicas*. 2006;(6):37.
18. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990;61(5):759–67.
19. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(3):247–57.
20. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Jul 10;28(20):3219–26.
21. Grady WM. CIMP and colon cancer gets more complicated. *Gut*. 2007;56(11):1498–500.
22. Vilar E, Taberero J. Molecular dissection of microsatellite instable colorectal cancer. *Cancer Discov*. 2013;3(5):502–11.
23. Lipton L, Halford SE, Johnson V, Novelli MR, Jones A, Cummings C, et al. Carcinogenesis in MYH-associated polyposis follows a distinct genetic pathway. *Cancer Res*. 2003;63(22):7595–9.
24. Gatalica Z, Torlakovic E. Pathology of the hereditary colorectal carcinoma. *Fam Cancer*. 2008;7(1):15–26.
25. Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, Saltz LB, Hu FB, Mayer RJ, et al. Association of dietary patterns with cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer. *JAMA*. 2007;298(7):754–64.

26. Sandler RS. Epidemiology and risk factors for colorectal cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 1996;25(4):717–35.
27. Horton KM, Abrams RA, Fishman EK. Spiral CT of colon cancer: imaging features and role in management. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* 2000;20(2):419–30.
28. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(6):1471–74.
29. Cserni G. The influence of nodal size on the staging of colorectal carcinomas. *J Clin Pathol.* 2002;55(5):386–90.
30. O’Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(19):1420–25.
31. Breitenstein S, Rickenbacher A, Berdajs D, Puhan M, Clavien P-A, Demartines N. Systematic evaluation of surgical strategies for acute malignant left-sided colonic obstruction. *Br J Surg.* 2007;94(12):1451–60.
32. Lee YM, Law WL, Chu KW, Poon RT. Emergency surgery for obstructing colorectal cancers: a comparison between right-sided and left-sided lesions. *J Am Coll Surg.* 2001;192(6):719–25.
33. Neutzling CB, Lustosa SAS, Proenca IM, da Silva EMK, Matos D. Stapled versus handsewn methods for colorectal anastomosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(2):CD003144.
34. Turnbull RB, Kyle K, Watson FR, Spratt J. Cancer of the colon: the influence of the no-touch isolation technic on survival rates. *Ann Surg.* 1967;166(3):420–27.
35. Ulevitch RJ, Tobias PS. Recognition of gram-negative bacteria and endotoxin by the innate immune system. *Curr Opin Immunol.* 1999;11(1):19–22.
36. Marshall JC, Charbonney E, Gonzalez PD. The immune system in critical illness. *Clin Chest Med.* 2008;29(4):605–16.
37. Prucha M, Bellingan G, Zazula R. Sepsis biomarkers. *Clin Chim Acta.* 2015;(440):97–103.
38. Kumar H, Kawai T, Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system. *Int Rev Immunol.* 2011;30(1):16–34.

39. Matzinger, P. The danger model: a renewed sense of self. *Science*. 2002;296(5566):301–05.
40. Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2013;50(1):23–36.
41. Baigrie RJ, Lamont PM, Kwiatkowski D, Dallman MJ, Morris PJ. Systemic cytokine response after major surgery. *Br J Surg*. 1992;79(8):757–60.
42. Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJ, Van Damme J, Shenkin A. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clin Sci (Lond)*. 1990;79(2):161–65.
43. Hofer N, Zacharias E, Müller W, Resch B. An update on the use of C-reactive protein in early-onset neonatal sepsis: current insights and new tasks. *Neonatology*. 2012;102(1):25–36.
44. Welsch T, Frommhold K, Hinz U, Weigand MA, Kleeff J, Friess H, et al. Persisting elevation of C-reactive protein after pancreatic resections can indicate developing inflammatory complications. *Surgery*. 2008;143(1):20–28.
45. Deitmar S, Anthoni C, Palmes D, Haier J, Senninger N, Brüwer M. [Are leukocytes and CRP early indicators for anastomotic leakage after esophageal resection?]. *Zentralbl Chir*. 2009;134(1):83–89.
46. Wong VK1, Malik HZ, Hamady ZZ, Al-Mukhtar A, Gomez D, Prasad KR, Toogood GJ, Lodge JP. C-reactive protein as a predictor of prognosis following curative resection for colorectal liver metastases. *Br J Cancer*. 2007;96(2):222–25.
47. MacKay GJ, Molloy RG, O'Dwyer PJ. C-reactive protein as a predictor of postoperative infective complications following elective colorectal resection. *Colorectal Dis*. 2011;13(5):583–87.
48. Ortega-Deballon P, Radais F, Facy O, d'Athis P, Masson D, Charles PE, et al. C-reactive protein is an early predictor of septic complications after elective colorectal surgery. *World J Surg*. 2010;808–14.
49. Woeste G, Müller C, Bechstein WO, Wullstein C. Increased serum levels of C-reactive protein precede anastomotic leakage in colorectal surgery. *World J Surg*. 2010;34(1):140–46.
50. Almeida AB, Faria G, Moreira H, Pinto-de-Sousa J, Correia-da-Silva P, Maia JC. Elevated serum C-reactive protein as a predictive factor for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Int J Surg*. 2012;10(2):87–91.

51. 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;194(1):30–34.
52. Karamarkovic A, Radenkovic D, Milic N, Bumbasirevic V, Stefanovic B. Protein C as an early marker of severe septic complications in diffuse secondary peritonitis. *World J Surg.* 2005;29(6):759–65.
53. Azkárate I, Sebastián R, Cabarcos E, Choperena G, Pascal M, Salas E. [A prospective, observational severe sepsis/septic shock registry in a tertiary hospital in the province of Guipuzcoa (Spain)]. *Med Intensiva.* 2012;36(4):250–56.
54. Toffaletti, JG. Blood lactate: biochemistry, laboratory methods, and clinical interpretation. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 28(4):253–68.
55. Garrabou G, Morén C, López S, Tobías E, Cardellach F, Miró O, et al. The effects of sepsis on mitochondria. *J Infect Dis.* 2012;205(3):392–400.
56. Hernandez G, Bruhn A, Castro R, Pedreros C, Rovegno M, Kattan E, et al. Persistent Sepsis-Induced Hypotension without Hyperlactatemia: A Distinct Clinical and Physiological Profile within the Spectrum of Septic Shock. *Crit Care Res Pract.* 2012;2012:536852.
57. Vincent JL, Dufaye P, Berré J, Leeman M, Degaute JP, Kahn RJ. Serial lactate determinations during circulatory shock. *Crit Care Med.* 1983;11(6):449–51.
58. Tellor B, Skrupky LP, Symons W, High E, Micek ST, Mazuski JE. Inadequate Source Control and Inappropriate Antibiotics are Key Determinants of Mortality in Patients with Intra-Abdominal Sepsis and Associated Bacteremia. *Surg Infect (Larchmt).* 2015;16(6):785–93.
59. Chaplin DD. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2):S3–23.
60. Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. *Lancet.* 2001 2;357(9270):1777-89.
61. Reinhart K, Meisner M, Brunkhorst FM. Markers for sepsis diagnosis: what is useful? *Crit Care Clin.* 2006;22(3):503–19.
62. Berlot G, Rossini P, Turchet F. Biology of immunoglobulins. *Transl Med UniSa.* 2014;(11):24–27.
63. Shankar-Hari M, Spencer J, Sewell WA, Rowan KM, Singer M. Bench-to-bedside review: Immunoglobulin therapy for sepsis - biological plausibility from a critical care perspective. *Crit Care.* 2012;16(2):206.

64. Busani S, Damiani E, Gavazzuti I, Donati I, Girardis M. Intravenous immunoglobulin in septic shock: review of the mechanisms of action and meta-analysis of the clinical effectiveness. *Minerva Anesthesiol.* 2015;82(5):559–72.
65. Venet F, Gebeile R, Bancel J, Guignant C, Poitevin-Later F, Malcus C, et al. Assessment of plasmatic immunoglobulin G, A and M levels in septic shock patients. *Int Immunopharmacol.* 2011;11(12):2086–90.
66. Taccone FS, Stordeur P, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Gamma-globulin levels in patients with community-acquired septic shock. - PubMed - NCBI. *Shock.* 2009;32(4):379–85.
67. Bermejo-Martín JF, Rodríguez-Fernandez A, Herrán-Monge R, Andaluz-Ojeda D, Muriel-Bombín A, Merino P, et al. Immunoglobulins IgG1, IgM and IgA: a synergistic team influencing survival in sepsis. *J Intern Med.* 275(4):404–12.
68. Almansa R, Wain J, Tamayo E, Andaluz-Ojeda D, Martin-Loeches I, Ramirez P, Bermejo-Martin JF. Immunological monitoring to prevent and treat sepsis. *Crit Care.* 2013;17(1):109.
69. Tamayo E, Fernández A, Almansa R, Carrasco E, Goncalves L, Heredia M, et al. Beneficial role of endogenous immunoglobulin subclasses and isotypes in septic shock. *J Crit Care.* 27(6):616–22.
70. Kreymann KG, de Heer G, Nierhaus A, Kluge S. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit Care Med.* 2007;35(12):2677–2685.
71. Ates I, Dogan N, Aksoy M, Gündogdu C. The protective effects of IgM-enriched immunoglobulin and erythropoietin on the lung and small intestine tissues of rats with induced sepsis: biochemical and histopathological evaluation. *Pharm Biol.* 2015;53(1):78–84.
72. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM., Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet.* 2005;365(9453):63–78.
73. Kolaczowska E1, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(3):159–75.
74. Riché F, Gayat E, Barthélémy R, Le Dorze M, Matéo J, Payen D. Reversal of neutrophil-to-lymphocyte count ratio in early versus late death from septic shock. *Crit Care.* 2015;16(19):439.
75. Zahorec, R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. 2001;102(1):5–14.

76. Salciccioli JD, Marshall DC, Pimentel MA, Santos MD, Pollard T, Celi LA, et al. The association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in critical illness: an observational cohort study. *Crit Care*. 2015;19(19):13.
77. Edwards MR, Sultan P, del Arroyo AG, Whittle J, Karmali SN, Moonesinghe SR, et al. Metabolic dysfunction in lymphocytes promotes postoperative morbidity. *Clin Sci (Lond)*. 129(5):423–37.
78. Spec A, Shindo Y, Burnham CA, Wilson S, Ablordeppey EA, Beiter ER, et al. T cells from patients with Candida sepsis display a suppressive immunophenotype. *Crit Care*. 2016;20;20:15.
79. Sharma A, Yang WL, Matsuo S, Wang P. Differential alterations of tissue T-cell subsets after sepsis. *Immunol Lett*. 168(1):41–50.
80. Cabrera-Perez J, Condotta SA, Badovinac VP, Griffith TS. Impact of sepsis on CD4 T cell immunity. *J Leukoc Biol*. 2014;96(5):767–77.
81. Dotiwala F, Mulik S, Polidoro RB, Ansara JA, Burleigh BA. Killer lymphocytes use granulysin, perforin and granzymes to kill intracellular parasites. *22(2):210–16*.
82. Saxena N, Yadav P, Kumar O. The Fas/Fas ligand apoptotic pathway is involved in abrin-induced apoptosis. *Toxicol Sci*. 2013;135(1):103–18.
83. Boomer JS, To K, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton AH, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA*. 2011;306(23):2594–605.
84. Roger PM, Hyvernat H, Ticchioni M, Kumar G, Dellamonica J, Bernardin G. The early phase of human sepsis is characterized by a combination of apoptosis and proliferation of T cells. *J Crit Care*. 2012;27(4):384–93.
85. Shao R, Li CS, Fang Y, Zhao L, Hang C. Low B and T lymphocyte attenuator expression on CD4+ T cells in the early stage of sepsis is associated with the severity and mortality of septic patients: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2015;308.
86. Chiche L, Forel J-M, Thomas G, Farnarier C, Vely F, Bléry M, et al. The Role of Natural Killer Cells in Sepsis. *J Biomed Biotechnol*. 2011; 2011: 986.491
87. Larroche C., Mouthon L. Pathogenesis of hemophagocytic syndrome (HPS). *Autoimmun Rev* 2004;3(2):69-75 Review. 3(2):69–75.
88. Bhardwaj N, Mathur P, Kumar S, Gupta A, Gupta D, John NV, et al. Depressed Monocytic Activity may be a Predictor for Sepsis. *J Lab Physicians* 2015;7(1):26-31 doi: 104103/0974-2727154785. 2015;7(1):26–31.

89. Bruce J, Krukowski ZH, Al-Khairy G, Russell EM, Park KG. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. *Br J Surg.* 88(9):1157–68.
90. Leichtle SW, Mouawad NJ, Welch KB, Lampman RM, Cleary RK. Risk factors for anastomotic leakage after colectomy. *Dis Colon Rectum.* 2012;55(5):569–75.
91. Brisinda G, Rating S, Cadeddu F, Mazzeo P. Colonic anastomotic leak: risk factors, diagnosis, and treatment. *J Am Coll Surg.* 2009;208(2):269–78.
92. McDermott FD, Heeney A, Kelly ME, Steele RJ, Carlson GL, Winter DC. Systematic review of preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for colorectal anastomotic leaks. *Br J Surg.* 2015;102(5):462–79.
93. Bertelsen CA, Andreasen AH, Jørgensen T, Harling H; Anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer: risk factors. *Colorectal Dis.* 12(1):37–43.
94. Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, Nagawa H. Risk factors for anastomotic leakage after surgery for colorectal cancer: results of prospective surveillance. 202(3):439–44.
95. Biondo S, Parés D, Kreisler E, Ragué JM, Fraccalvieri D, Ruiz AG, et al. Anastomotic dehiscence after resection and primary anastomosis in left-sided colonic emergencies. *Dis Colon Rectum.* 2005;48(12):2272–80.
96. Choi HK, Law WL, Ho JW. Leakage after resection and intraperitoneal anastomosis for colorectal malignancy: analysis of risk factors. *Dis Colon Rectum.* 2006;49(11):1719–25.
97. Jorgensen LN, Sorensen LT, Kallehave F, Vange J, Gottrup F. Premenopausal women deposit more collagen than men during healing of an experimental wound. *Surgery.* 2002;131(3):338–43.
98. Sørensen LT, Jørgensen T, Kirkeby LT, Skovdal J, Vennits B, Wille-Jørgensen P. Smoking and alcohol abuse are major risk factors for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Br J Surg.* 1999;86(7):927–31.
99. Murray AC, Chiuzaan C, Kiran RP. Risk of anastomotic leak after laparoscopic versus open colectomy. *Surg Endosc.* 2016;30(12):5275–82.
100. Telem DA, Chin EH, Nguyen SQ, Divino CM. Risk factors for anastomotic leak following colorectal surgery: a case-control study. *Arch Surg.* 2010;145(4):371–76.
101. Hennessey DB, Burke JP, Ni-Dhonocho T, Shields C, Winter DC, Mealy K. Preoperative hypoalbuminemia is an independent risk factor for the development of surgical site infection following gastrointestinal surgery: a multi-institutional study. *Ann Surg.* 2010;252(2):325–29.

102. 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. *Arch Surg.* 147(5):447–52.
103. Rutegård M., Westermark S, Kverneng Hultberg D, Haapamäki M, Matthiessen P, Rutegård J. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use and Risk of Anastomotic Leakage after Anterior Resection: A Protocol-Based Study. *Dig Surg.* 2016;33(2):129–35.
104. Zeeh J, Inglin R, Baumann G, Dirsch O, Riley NE, Gerken G, et al. Mycophenolate mofetil impairs healing of left-sided colon anastomoses. *Transplantation.* 2001;71(10):1429–35.
105. Petri JB, Schurk S, Gebauer S, Haustein UF. Cyclosporine A delays wound healing and apoptosis and suppresses activin beta-A expression in rats. *Eur J Dermatol.* 8(2):104–13.
106. Van der Vliet JA., Willems MC, de Man BM, Lomme RM, Hendriks T. Everolimus interferes with healing of experimental intestinal anastomoses. *Transplantation.* 2006;82(11):1477–83.
107. Komen N, Klitsie P, Dijk JW, Slieker J, Hermans J, Havenga K, et al. Calcium score: a new risk factor for colorectal anastomotic leakage. *Am J Surg.* 2011;201(6):759–65.
108. Boersema GS, Vakalopoulos KA, Kock M, Cvan Ooijen PM, Kleinrensink GJ. Is aortoiliac calcification linked to colorectal anastomotic leakage? A case-control study. *Int J Surg.* 25:123–27.
109. Mäkelä JT, Kiviniemi H, Laitinen S. Risk factors for anastomotic leakage after left-sided colorectal resection with rectal anastomosis. *Dis Colon Rectum.* 2003;46(5):653–60.
110. Park JS, Huh JW, Park YA, Cho YB, Yun SH, Kim HC, et al. Risk Factors of Anastomotic Leakage and Long-Term Survival After Colorectal Surgery. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(8):2890.
111. Roos D, Dijkman LM, Tijssen JG, Gouma DJ, Gerhards MF, Oudemans-van Straaten HM. Systematic review of perioperative selective decontamination of the digestive tract in elective gastrointestinal surgery. *Br J Surg.* 2013;100(12):1579–88.
112. Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, Nagawa H, et al. Risk factors for anastomotic leakage after surgery for colorectal cancer: results of prospective surveillance. *J Am Coll Surg.* 2016; 202 (3): 439-44
113. Güenaga KF, Matos D, Wille-Jørgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 7;(9):CD001544

114. Murray AC, Kiran RP. Benefit of mechanical bowel preparation prior to elective colorectal surgery: current insights. *Langenbecks Arch Surg.* 2016;401(5):573–80.
115. Bucher P, Gervaz P, Soravia C, Mermillod B, Erne M, Morel P. Randomized clinical trial of mechanical bowel preparation versus no preparation before elective left-sided colorectal surgery. *Br J Surg.* 2005;92(4):409–414.
116. Holte K, Kehlet H. Epidural analgesia and risk of anastomotic leakage. *Reg Anesth Pain Med.* 2001;26(2):111–17.
117. Lai R, Lu Y, Li Q, Guo J, Chen G, Zeng W. Risk factors for anastomotic leakage following anterior resection for colorectal cancer: the effect of epidural analgesia on occurrence. *Int J Colorectal Dis.* 2013;28(4):485–92.
118. Pöpping DM., Elia N, Van Aken HK, Marret E, Schug SA, Kranke P, et al. Impact of epidural analgesia on mortality and morbidity after surgery: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg.* 2014;259(6):1056–67.
119. Boland MR, Noorani A, Varty K, Coffey JC, Agha R, Walsh SR. Perioperative fluid restriction in major abdominal surgery: systematic review and meta-analysis of randomized, clinical trials. *World J Surg.* 2013;37(6):1193–202.
120. Vermeulen H, Hofland J, Legemate DA, Ubbink DT. Intravenous fluid restriction after major abdominal surgery: a randomized blinded clinical trial. *Trials.* 2009;7;10:50
121. Wu Z, Lange J, Ji J. Time for hand-sewn anastomosis again? Comments on risk factors for anastomotic leak and postoperative morbidity and mortality after elective right colectomy for cancer: results from a prospective, multicentric study of 1102 patients. *Int J Colorectal Dis.* 2016;31(8):1485–86.
122. Lehmann RK, Brounts LR, Johnson EK, Rizzo JA, Steele SR. Does sacrifice of the inferior mesenteric artery or superior rectal artery affect anastomotic leak following sigmoidectomy for diverticulitis? a retrospective review. *Am J Surg.* 2011;201(5):623–27.
123. Poyrazoglu Y, Topal T, Yuksel R, Bircan FS, Simsek K, Gocgeldi E, et al. Effects of Hyperbaric Oxygen and Preconditioning on Wound Healing in Colonic Anastomoses. *J Invest Surg.* 2015;28(4):188–95.
124. Peel AL, Taylor EW. Proposed definitions for the audit of postoperative infection: a discussion paper. Surgical Infection Study Group. *Ann R Coll Surg Engl.* 1991;73(6):385–88.
125. Sawyer RG, Pruett TL. Wound infections. *Surg Clin North Am.* 1994;74(3):519–36.
126. Bain BJ, Lewis SM, Bates I. Basic haematological techniques. 5th edition. Philadelphia, USA: Churchill Livingstone; 2006. 532 p.

127. Bogar L, Molnar Z, Kenyeres P, Tarsoly P. Sedimentation characteristics of leucocytes can predict bacteraemia in critical care patients. *J Clin Pathol*. 59(5):523–25.
128. Ramanathan ML, MacKay G, Platt J, Horgan PG, McMillan DC. The impact of open versus laparoscopic resection for colon cancer on C-reactive protein concentrations as a predictor of postoperative infective complications. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(3):938–43.
129. Kjelland CB, Djogovic D. The role of serum lactate in the acute care setting. *J Intensive Care Med*. 2010;25(5):286–300.
130. Koretz RL. Do data support nutrition support? Part I: intravenous nutrition. *J Am Diet Assoc*. 2007;107(6):988–96.
131. Cheron A, Floccard B, Allaouchiche B, Guignant C, Poitevin F, Malcus C, et al. Lack of recovery in monocyte human leukocyte antigen-DR expression is independently associated with the development of sepsis after major trauma. *Crit Care*. 2010;14(6):208.
132. Kampalath B, Cleveland RP, Chang CC, Kass L. Monocytes with altered phenotypes in posttrauma patients. *Arch Pathol Lab Med*. 2003;127(12):1580–85.
133. Saeed L, Patnaik MM, Begna KH, Al-Kali A, Litzow MR, Hanson CA, et al. Prognostic relevance of lymphocytopenia, monocytopenia and lymphocyte-to-monocyte ratio in primary myelodysplastic syndromes: a single center experience in 889 patients. *Blood Cancer J*. 2017;7(3):550.
134. Yang Z, Zhang Z, Lin F, Ren Y, Liu D, Zhong R, et al. Comparisons of neutrophil, monocyte, eosinophil, and basophil lymphocyte ratios among various systemic autoimmune rheumatic diseases. *APMIS*. 2017; 2. doi: 10.1111
135. Dietz S, Lautenschläger C, Müller-Werdan U, Pilz G, Fraunberger P, Päsler M, et al. Serum IgG levels and mortality in patients with severe sepsis and septic shock : The SBITS data. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2017;112(5):462–70.
136. Vogel TR, Smith JB, Kruse RL. The association of postoperative glycemic control and lower extremity procedure outcomes. *J Vasc Surg*. 2017. S0741-5214 (17) 30364-6.
137. Hu Q, Ren J, Li G, Wu X, Wang G, Gu G, et al. Clinical Significance of Post-Operative Hyperglycemia in Nondiabetic Patients Undergoing Definitive Surgery for Gastrointestinal Fistula. *Surg Infect (Larchmt)*. 2016;17(4):491–97.
138. Selcukbiricik F, Bilici A, Tural D, Erdamar S, Soyluk O, Buyukunal E, et al. Are high initial CEA and CA 19-9 levels associated with the presence of K-ras mutation in patients with metastatic colorectal cancer? *Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med*. 2013;34(4):2233–39.

139. Itani KMF, Dellinger EP, Mazuski J, Solomkin J, Allen G, Blanchard JC, et al. Surgical Site Infection Research Opportunities. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017;18(4):401–08.
140. Delmore B, Cohen JM, O’Neill D, Chu A, Pham V, Chiu E. Reducing Postsurgical Wound Complications: A Critical Review. *Adv Skin Wound Care*. 2017;30(6):272–86.
141. Alfonso-Sanchez JL, Martinez IM, Martín-Moreno JM, González RS, Botía F. Analyzing the risk factors influencing surgical site infections: the site of environmental factors. *Can J Surg*. 2017;60(3):155–61.
142. Hidalgo A, Peired AJ, Wild M, Vestweber D, Frenette PS. Complete identification of E-selectin ligands on neutrophils reveals distinct functions of PSGL-1, ESL-1, and CD44. *Immunity*. 2007;26(4):477–89.
143. von Hundelshausen P, Koenen RR, Weber C. Platelet-mediated enhancement of leukocyte adhesion. *Microcirculation*. 2009;16(1):84–96.
144. Akashi M, Furudo S, Hashikawa K, Sakakibara A, Hasegawa T, Shigeta T, et al. Postoperative abnormal response of C-reactive protein as an indicator for infectious complications after oral oncologic surgery with primary reconstruction. *J Otolaryngol*. 2015;44(1).
145. Kang BU, Lee SH, Ahn Y, Choi WC, Choi YG. Surgical site infection in spinal surgery: detection and management based on serial C-reactive protein measurements. *J Neurosurg Spine*. 2010;13(2):158–64.
146. Fujii T, Tabe Y, Yajima R, Tsutsumi S, Asao T, Kuwano H. Relationship between C-reactive protein levels and wound infections in elective colorectal surgery: C-reactive protein as a predictor for incisional SSI. *Hepatology*. 2011;58((107-108)):752–55.
147. Richards CH, Campbell V, Ho C, Hayes J, Elliott T, Thompson-Fawcett M. Smoking is a major risk factor for anastomotic leak in patients undergoing low anterior resection. *Colorectal Dis*. 2012;14(5):628–33.
148. 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;35(12):2806–10.
149. Gallacher SJ, Thomson G, Fraser WD, Fisher BM, Gemmell CG, MacCuish AC. Neutrophil bactericidal function in diabetes mellitus: evidence for association with blood glucose control. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 1995;12(10):916–20.
150. Moutschen MP, Scheen AJ, Lefebvre PJ. Impaired immune responses in diabetes mellitus: analysis of the factors and mechanisms involved. Relevance to the increased susceptibility of diabetic patients to specific infections. *Diabete Metab*. 1992;18(3):187–201.

151. Kellum Ja. Metabolic acidosis in patients with sepsis: epiphenomenon or part of the pathophysiology? *Crit Care Resusc.* 2004;6(3):197–203.
152. Maciel AT, Noritomi DT, Park M. Metabolic acidosis in sepsis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2010;10(3):252–57.
153. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. - PubMed - NCBI. *Intensive Care Med.* 2003;29(4):530–38.
154. Chiu HC, Lin YC, Hsieh HM, Chen HP, Wang HL, Wang JY. The impact of complications on prolonged length of hospital stay after resection in colorectal cancer: A retrospective study of Taiwanese patients. *J Int Med Res.* 2017;45(2):691–705.
155. Ahmed Ali U, Dunne T, Gurland B, Vogel JD, Kiran RP. Actual versus estimated length of stay after colorectal surgery: which factors influence a deviation? *Am J Surg.* 2014;208(4):663–69.
156. Meagher AP, Yang S, Li S. Is it right to ignore learning-curve patients? Laparoscopic colorectal trials. *ANZ J Surg.* 2017. doi: 10.1111.
157. Miskovic D, Ni M, Wyles SM, Tekkis P, Hanna GB. Learning curve and case selection in laparoscopic colorectal surgery: systematic review and international multicenter analysis of 4852 cases. *Dis Colon Rectum.* 2012;55(12):1300–10.
158. Mackenzie H, Miskovic D, Ni M, Parvaiz A, Acheson AG, Jenkins JT, Griffith J, Coleman MG, Hanna GB. Clinical and educational proficiency gain of supervised laparoscopic colorectal surgical trainees. *Surg Endosc.* 2013;27(8):2704–11.
159. Dingler S, Koller MT, Steurer J, Bachmann LM, Christen D, Buchmann P. Multidimensional analysis of learning curves in laparoscopic sigmoid resection: eight-year results. *Dis Colon Rectum.* 2003;46(10):1371–79.
160. Mahmoud AMA, Moneer MM. Toward standardization of laparoscopic resection for colorectal cancer in developing countries: A step by step module. *J Egypt Natl Canc Inst.* S1110-0362(17)30047-X
161. Ichikawa N, Homma S, Yoshida T, Ohno Y, Kawamura H, Kamiizumi Y, et al. Supervision by a technically qualified surgeon affects the proficiency and safety of laparoscopic colectomy performed by novice surgeons. *Surg Endosc.* doi: 10.1007/ s00464-017-5701-Z
162. Triulzi DJ, Blumberg N, Heal JM. Association of transfusion with postoperative bacterial infection. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1990;28(2):95–107.

163. Odermatt M, Miskovic D, Flashman K, Khan J, Senapati A, O’Leary D, Thompson M, Parvaiz A. Major postoperative complications following elective resection for colorectal cancer decrease long-term survival but not the time to recurrence. *Colorectal Dis.* 2015;17(2):141–49.
164. Platell C, Barwood N, Dorfmann G, Makin G. The incidence of anastomotic leaks in patients undergoing colorectal surgery. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel.* 2007;9(1):71–79.
165. Trencheva K, Morrissey KP, Wells M, Mancuso CA, Lee SW, Sonoda T, et al. Identifying important predictors for anastomotic leak after colon and rectal resection: prospective study on 616 patients. *Ann Surg.* 2013;257(1):108–13.

9. ANEXO

9. ANEXO

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID



SERVICIO DE **CGD**

INVESTIGADOR RESPONSABLE: **DRA. MORENO RACIONERO**

NOMBRE DE LA COLECCIÓN / TÍTULO DEL PROYECTO: **MONITORIZACIÓN INMUNOLÓGICA Y RIESGO DE SEPSIS TRAS AGRESIÓN QUIRÚRGICA PROGRAMADA POR PATOLOGÍA COLORECTAL**

ACERCA DE LA DONACIÓN VOLUNTARIA DE **SANGRE**

Finalidad:

Para un adecuado avance en la investigación biomédica es necesario estudiar muestras biológicas normales o patológicas de pacientes para conocer posibles alteraciones genéticas, morfológicas, funcionales, bioquímicas o de otro tipo que influyen en el desarrollo de las enfermedades. Los resultados de estos estudios ayudarán probablemente a diagnosticar y tratar de manera más precisa a los enfermos con una enfermedad como la suya.

Descripción del proceso:

Es importante que Vd., como potencial donante de muestras, conozca que el proceso constará de las siguientes fases:

A) Se le informará sobre los objetivos del Estudio / Colección de muestras y sobre el hecho de que la donación de muestras es totalmente voluntaria. Se le responderá a las dudas que pueda plantear. Brevemente, el objetivo es el de custodiar las muestras / información que hemos mencionado en el apartado de 'finalidad', y de poner la misma/s a disposición de los investigadores que la/s requieran, siempre al servicio de proyectos que tengan alta calidad científica y respeto por los principios éticos.

B) Dentro del proceso de asistencia hospitalaria por su enfermedad, se realizará la toma de sangre **venosa**. Éste se remitirá, como ocurre habitualmente, a los servicios centrales correspondientes, donde se procederá a su diagnóstico. Una vez asegurado éste, se seleccionarán y almacenarán una o varias muestras representativas para su uso en investigación. Por tanto, el material destinado a investigación será el sobrante del proceso diagnóstico. A partir de las muestras donadas se aislarán las células contenidas en las mismas y se extraerán los ácidos nucleicos o proteínas sobre los que se realizarán los análisis genéticos y biomédicos previstos en los proyectos de investigación. Este proceso no supondrá un inconveniente adicional al de la toma de muestra para el diagnóstico.

C) En el caso de las muestras de sangre, se le tomará un volumen relativamente pequeño de sangre venosa **en tres tubos de EDTA de 3mg/dl, un tubo de coagulación de 1,8ml, un tubo de perfil bioquímico de 8.5 ml y una jeringa de gasometría venosa de 1,5cm** mediante una punción en el brazo con una frecuencia de **5 días durante el ingreso hospitalario**. La donación de sangre apenas tiene efectos secundarios; lo más frecuente es la aparición de pequeños hematomas en la zona de punción que desaparecen transcurridos 1 o 2 días. A partir de la muestra sanguínea donada, por una parte se aislarán células sanguíneas y se extraerán sus ácidos nucleicos o proteínas, y, por otra parte, se obtendrá plasma y suero.

Otras consideraciones:

D) No percibirá ninguna compensación económica o de otro tipo por las muestras donadas y éstas no tendrán valor comercial. No obstante, la información generada a partir de los estudios realizados sobre su muestra podría ser fuente de beneficios comerciales. En tal caso, están

previstos mecanismos para que estos beneficios reviertan en la salud de la población, aunque no de forma individual en el donante.

E) Los productos obtenidos de las muestras serán almacenados y custodiados en la Unidad de Investigación Biomédica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid y **en la unidad de investigación en el edificio Rondilla (antiguo hospital Río Hortega)**. La persona responsable de la custodia es el **Dr. Bermejo Martín** y el Investigador Principal del Estudio, **Dra. Moreno Racionero**. La muestra quedará allí depositada de forma indefinida, al menos hasta la consecución de los fines científicos del proyecto (siempre que no se haya usado previamente). Si en dicho momento se propusiera el paso de las muestras a un Biobanco oficialmente reconocido, se volverá a solicitar su consentimiento para ello.

F) La información obtenida se almacenará en una base de datos, en soporte informático, y registrada en la Agencia Española de Protección de Datos. Los datos registrados serán tratados estadísticamente de forma codificada. En todo momento el donante tendrá derecho de acceso, rectificación o cancelación de los datos depositados en la base de datos siempre que expresamente lo solicite. Los datos quedarán custodiados bajo la responsabilidad del Investigador Principal del Estudio / Colección, **Dra. Moreno**.

G) Las muestras estarán codificadas de forma que la identidad del donante nunca estará disponible para los investigadores. Para todo lo previsto en este documento, se aplicará la legislación vigente sobre protección de datos de carácter personal (Ley Orgánica 15/1999), de 13 de diciembre) y cualquier otra que resultara aplicable.

H) Conforme al artículo 70 punto 2 de la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, los datos clínicos, y los productos obtenidos de las muestras podrán ser empleados en estudios de Investigación Biomédica en **la monitorización inmunológica y riesgo de desarrollar sepsis en pacientes con patología colorrectal** realizados por este u otros centros, nacionales o extranjeros, siempre que: 1) hayan sido considerados de interés científico, 2) que cumplan los requisitos establecidos por la Comisión de Investigación del HCUV.

I) No se empleará su muestra o información con fines distintos a los definidos en el apartado previo. En caso de que se plantee un uso diferente, deberá Vd. dar su consentimiento por escrito. En caso de que esto suponga un esfuerzo no razonable o sea imposible, un comité de ética competente deberá decidir si permite o no el uso de la muestra para fines distintos a los expresados en el apartado anterior, de acuerdo con lo previsto en la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica.

J) La falta de consentimiento o la revocación de este consentimiento previamente otorgado no supondrá perjuicio alguno en la asistencia sanitaria que Vd. recibe/recibirá.

K) Es posible que los estudios realizados sobre sus muestras aporten información relevante para su salud o la de sus familiares. Vd. tiene derecho a conocerla si lo desea, y puede ser conveniente que se trasmita a sus familiares.

L) Sólo si Vd. lo desea, existe la posibilidad de que pueda ser contactado en el futuro para completar o actualizar la información asociada al estudio / su muestra.

DECLARACIONES Y FIRMAS

Declaración del donante:

He sido informado por el profesional de salud abajo firmante:

-Sobre las ventajas e inconvenientes de este procedimiento.

-Sobre el lugar de obtención, almacenamiento y el proceso que sufrirán los datos personales y las muestras.

-Que mis muestras y datos personales serán proporcionados de forma codificada a los investigadores que trabajen con ellas.

-Que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento y solicitar la eliminación o anonimización de todos mis datos personales y muestras que permanezcan almacenadas o distribuidas. Esta eliminación no se extendería a los datos resultantes de las investigaciones que ya se hubieran llevado a cabo.

- Que en cualquier momento, yo, mi Representante Legal, ó Tutor, de conformidad con lo establecido en el artículo 4, punto 5 de la Ley 14/2007, de 3 de julio, puedo solicitar información sobre los datos genéticos o de otro tipo que se obtengan a partir del análisis de las muestras donadas.

-Que he comprendido la información recibida y he podido formular todas las preguntas que he creído oportunas.

Consiento en:

- El fin para el que se utilizarán mis muestras y datos personales (estudios genéticos, biomédicos, de salud pública o estadísticos, que cumplan todos los requisitos que exige la ley).

- Yo, mi Representante Legal o Tutor, accedo (márquese sí o no con una X) a que los médicos del HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID me contacten en el futuro en caso de que se estime oportuno añadir nuevos datos a los recogidos. SI.....
NO.....

- Yo, mi Representante Legal o Tutor, accedo (márquese sí o no con una X) a que los médicos del HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID me contacten en caso de que los estudios realizados sobre mis muestras / datos aporten información relevante para mi salud o la de mis familiares. SI..... NO.....

Nombre del Paciente _____ **Firma:**

Ó

Representante Legal del Paciente _____ **Firma:**

Lugar: _____ **Fecha:**

Declaración del profesional de salud médica de que ha informado debidamente al donante-

Nombre:

Firma:.....

APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo,.....revoco el consentimiento de participación en el estudio, arriba firmado, con fecha.....

Firma: _____

