



**Universidad de Valladolid**



**Universidad de Valladolid**

**Facultad de Medicina**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO:**

**ESTUDIO DE LA PROTEÍNA C-REACTIVA  
COMO PREDICTOR DE FÍSTULA  
PANCREÁTICA TRAS PROCEDIMIENTO DE  
WHIPPLE.  
REVISIÓN DE LA LITERATURA**

**AUTOR: SAMUEL ORGANISTA MARTÍN**

**DIRIGIDA POR:  
DR. MARIO RODRÍGUEZ LÓPEZ  
DR. JUAN PABLO BELTRÁN DE HEREDIA  
(SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL, HCUV).**

*Curso 2020-2021*

## ÍNDICE

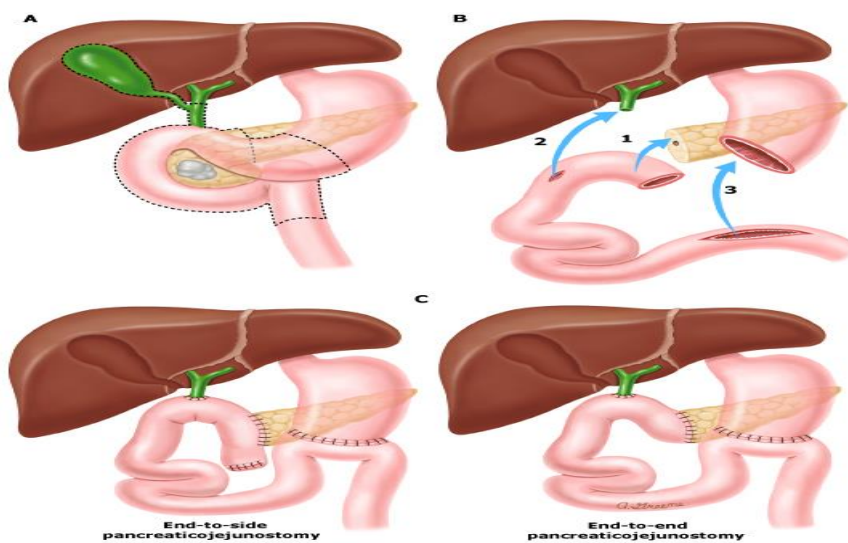
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>Pág. 3</b>
1.1 Descripción procedimiento de Whipple.....	Pág. 3
1.2 Clasificación ISGPS.....	Pág. 4
1.3 Tabla de complicaciones de procedimiento de Whipple.....	Pág. 4
<b>2. OBJETIVO.....</b>	<b>Pág. 5</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>Pág. 5</b>
3.1 Criterios de exclusión e inclusión.....	Pág. 5
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>Pág. 7</b>
4.1 Diagrama de flujo.....	Pág. 7
4.2 Resultados redactados.....	Pág. 7
<b>5. DISCUSIÓN.....</b>	<b>Pág. 15</b>
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>Pág. 17</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>Pág. 17</b>
<b>8. ANEXO 1 (tabla de resultados) .....</b>	<b>Pág. 21</b>

## INTRODUCCIÓN.

Desde el punto de vista anatómico la cabeza del páncreas y el duodeno suponen un complejo anatómico único con sus características anatomo-patológicas propias. Esta relación encarna un interés oncológico, puesto que pueden desarrollarse cuatro tipos de tumores malignos en esta región: adenocarcinoma ductal de cabeza de páncreas, adenocarcinoma duodenal, ampuloma y colangiocarcinoma distal. El primero de ellos es el más frecuente y el que presenta un peor pronóstico.

Dicha relación también implica la necesidad de realizar una resección completa, en numerosas ocasiones, del complejo duodeno-pancreático para tratar las neoplasias antes descritas, mediante una técnica denominada duodenopancreatectomía cefálica (DPC) o procedimiento de Whipple (1), que consiste en: extirpación de la cabeza del páncreas junto con el duodeno, el antro gástrico, la vía biliar distal, y la primera asa de yeyuno, acompañada de la correspondiente linfadenectomía regional, y posterior reconstrucción, o anastomosis (pancreática, biliar y gastro-intestinal), de manera que el jugo pancreático, la bilis y el alimento puedan avanzar hacia el intestino.

Figura1: procedimiento de Whipple



Los procedimientos quirúrgicos sobre el páncreas son complejos y pueden conllevar la aparición de múltiples complicaciones, dentro de estas, las más relevantes son el retraso del vaciamiento gástrico (o gastroparesia), la hemorragia intraoperatoria y la Fístula Pancreática (FP). Esta última, es la que más lesiva puede llegar a ser y es en la que se centra el presente documento. La fístula pancreática puede ser definida atendiendo a los criterios establecidos por el “International Study Group for Pancreatic Surgery” (ISGPS) (tabla 1), según el cual, existirían varios grados de gravedad; un grado A, que actualmente ha sido redefinido como fuga bioquímica

y que vendría a ser un fallo menor anastomótico (que se refleja como un ascenso de la amilasa de drenaje); y unos grado B y C, los cuales, se engloban bajo el término de fístula pancreática clínicamente relevante (FPCR), que supone repercusiones negativas postquirúrgicas.

**Tabla 1: Clasificación de FP de ISGPS (3)**

Event	BL (NO-POPF)	Grade B POPF	Grade C POPF
Increased amylase activity >3 times upper limit of normal serum value	Yes	Yes	Yes
Persisting peripancreatic drainage >3 wk	No	Yes	Yes
Clinically relevant change in management of POPF*	No	Yes	Yes
POPF percutaneous or endoscopic specific interventions for collections	No	Yes	Yes
Angiographic procedures for POPF related bleeding	No	Yes	Yes
Signs of infection related to POPF	No	Yes	Yes
		without organ failure	with organ failure
Reoperation for POPF	No	No	Yes
POPF-related organ failure†	No	No	Yes
POPF-related death	No	No	Yes

BL = biochemical leak, POPF = postoperative pancreatic fistula.

\* Suggests prolongation of hospital or ICU stay, include use of therapeutic agents specifically employed for fistula management or its consequences (of these somatostatin analogs, TPM/TEN, blood product transfusion or other medications).

† Postoperative organ failure is defined as the need for reintubation, hemodialysis, and/or inotropic agents >24 hours for respiratory, renal, or cardiac insufficiency, respectively.

Si nos centramos exclusivamente en el procedimiento de Whipple, hay diversos grupos que registran la tasa de complicaciones de manera específica para este tipo de cirugía pancreática. Los resultados se registran en la tabla 2.

**Tabla 2: Tasa de complicaciones tras procedimiento de Whipple [TABLA CORTESÍA DEL SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL DEL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID].**

	<b>McMillan</b>	<b>Van</b>	<b>Aoki</b>	<b>Greenbalt</b>	<b>Gleeson</b>	<b>Braga</b>	<b>Wiltberger</b>
	<b>n=1480</b>	<b>Rijssen</b>	<b>n=</b>	<b>n= 6199</b>	<b>n=</b>	<b>n= 700</b>	<b>n= 405</b>
		<b>n=</b>	<b>17564</b>		<b>14993</b>		
		<b>1342</b>					
<b>Global</b>	66.5%	66.2%	41,56%	-	32%	61.8%	74.6%
<b>Grave</b>	35.5%	29.1%	≈ 9%	33.5%	21%	16.7%	29.1%
<b>Exitus</b>	2.2%	4.2%	1.31%	2.7%	2.5%	3.9%	5.7%
<b>Reingreso</b>	13.7%	-	-	-	-	6.4%	-

Teniendo en cuenta la elevada proporción de complicaciones que puede suponer la cirugía pancreática, la comunidad científica se esfuerza por conseguir algún método que permita preverlas de manera satisfactoria, con el fin de aplicar las medidas profilácticas o terapéuticas que impliquen la supresión o, al menos, la minimización de las consecuencias inherentes a tales complicaciones. A tal fin, se han sugerido diversos sistemas predictores que hacen uso de variables subjetivas u objetivas o una combinación de ambas. Entre las variables objetivas, destaca el uso de biomarcadores analíticos. Un biomarcador se trata de una molécula o

sustancia presente en el organismo (ya sea en sangre, como en otros líquidos biológicos) que indica algún estado biológico y que puede ser determinado de manera objetiva y cuantificado mediante técnicas de laboratorio. Estos pueden ser empleados como herramientas de evaluación de diversos procesos biológicos, tanto fisiológicos como patológicos, así como marcadores de respuesta a intervenciones terapéuticas.

En lo que a la FP se refiere, se han publicado múltiples estudios que hacen uso de estos biomarcadores con el fin de objetivar el riesgo de aparición de la misma en los procedimientos quirúrgicos pancreáticos, alejándose del empleo de variables subjetivas (como la textura de la glándula pancreática valorada por el cirujano). Se han investigado marcadores preoperatorios tales como: hemograma completo, leucocitos en sangre, concentración de albúmina sérica... también marcadores intraoperatorios, como: procalcitonina, proteína c-reactiva (PCR), amilasa de líquido de drenaje... y otros postoperatorios, como: PCR, amilasa sérica y de drenaje...

Tras la revisión de la literatura se ha observado que uno de estos biomarcadores que, además, tiene una elevada presencia, es la PCR postoperatoria, que es la protagonista de este trabajo.

Esta proteína, se trata de una molécula que forma parte de la subfamilia de pentraxinas cortas y es un integrante característico de las proteínas de "fase aguda", cuya síntesis aumenta en los procesos inflamatorios. Se elabora en los hepatocitos en respuesta al estímulo por parte de la interleukina-6, favorecido por la interleukina-1. En los múltiples estudios que hacen referencia a ella, se han cuantificado sus niveles con la esperanza de que su determinación permita prever de manera certera la aparición de FP, teniendo en cuenta, a tal objeto, diferentes valores de corte según el estudio (6).

A la vista de la relativamente elevada tasa de aparición de FPCR y, teniendo en cuenta que la utilización de la PCR para el diagnóstico temprano de dicha complicación queda reflejada en múltiples artículos, la utilidad de una revisión que aúne los resultados en lo que a la capacidad diagnóstica de dicha molécula se refiere queda justificada.

## **OBJETIVO.**

Realizar una revisión narrativa de la literatura de todos los artículos publicados que evalúan la asociación de la PCR determinada en el periodo postoperatorio de un DPC con la aparición de FP, a fin de hacer un diagnóstico precoz de esta entidad nosológica.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

La metodología consistirá en una revisión narrativa de la literatura recogida en PubMed en inglés, utilizando para la búsqueda de los artículos incluidos las siguientes *keywords*: *biomarkers, pancreatoduodenectomy, Whipple, postoperative, pancreatic fistula* y aplicando

marcadores Booleanos como AND, OR y NOT La selección de los artículos *a priori*, se hizo a través de la lectura del “Abstract”, para, más adelante, hacer una selección final tras la lectura de cada artículo completo.

A la hora de hacer la búsqueda, se aplicaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

**Tabla 3: Criterios de inclusión y exclusión de los artículos seleccionados para la revisión.**

<b>Criterios de inclusión.</b>	<b>Criterios de exclusión.</b>
<b>A. Pacientes sometidos a duodenopancreatectomía cefálica (con independencia de las variantes técnicas resectivas y reconstructivas).</b>	<b>A. Otros tipos de resección pancreática.</b>
<b>B. PCR postoperatoria como variable de interés.</b>	<b>B. Empleo de variables analíticas intra o preoperatorias.</b>
<b>C. Evaluación de fístula pancreática como complicación.</b>	<b>C. Empleo de variables distintas a la PCR</b>
<b>D. Artículos originales (no revisiones sistemáticas o metaanálisis)</b>	<b>D. Evaluación de complicaciones distintas a fístula pancreática.</b>

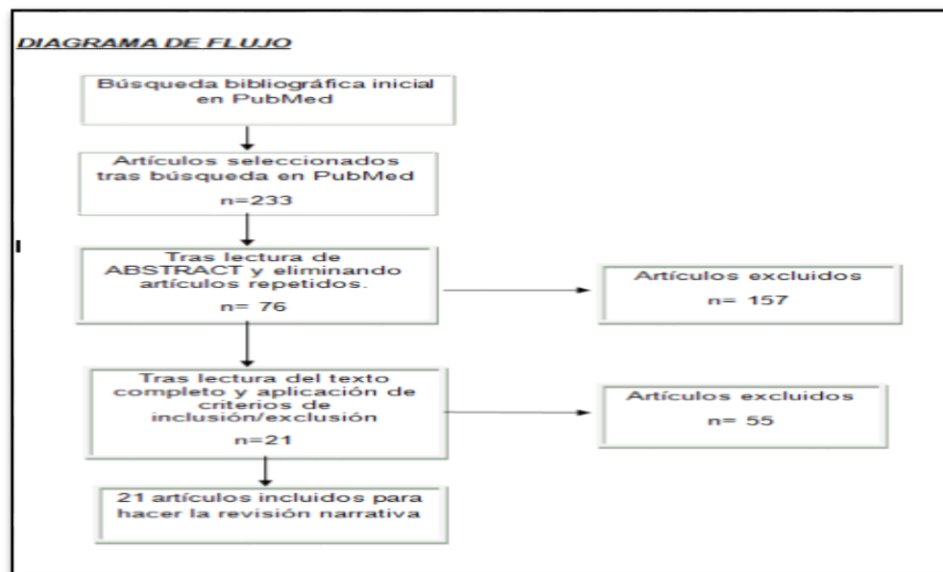
De cada artículo se recogió información relativa al tipo/diseño del estudio, al momento de recogida de los datos de PCR (el o los días posoperatorios, “postoperative day” (POD)) y al cálculo de la diferencia entre los valores de un día respecto a los otros (diferencial:  $\Delta$ ). Además, se recogió información respecto a cómo se hizo la división de la muestra en cada estudio, teniendo en cuenta, para ello, en torno a qué tipo de complicación se basaban estos estudios para hacer dicha división. Bajo el término FPCR se incluyeron los grados B y C según la clasificación de ISGPS; el término FP incluyó también los grados B y C además de la fuga bioquímica. También se incluyó el tipo de análisis estadístico empleado, considerando si se realizó análisis univariado y/o multivariado, si se calcula la curva ROC (*receiver operating characteristic curve*), y, de ser así, si la sensibilidad (S) y la especificidad (E) para un cierto valor de corte de la PCR quedan reflejadas. Se registraron también el p-valor, y los valores predictivos negativo (VPN) y positivo (VPP), y la Odds Ratio (OR), la Hazard Ratio (HR) y los intervalos de confianza (IC) y los rangos

intercuartílicos (RIC) en aquellos artículos en los que fueron calculados. Al tratarse de una revisión narrativa y, por lo tanto, no haber recogido datos confidenciales concernientes a pacientes, la aprobación ética no fue exigida.

## **RESULTADOS**

Se hizo una búsqueda en la literatura publicada en PubMed obteniéndose un total de 21 artículos. El diagrama de flujo que esquematiza la selección de los artículos se muestra en el Gráfico 1.

Gráfico 1: Diagrama de flujo para la selección de artículos



En el anexo 1, se recogen los datos recopilados a partir de los artículos de manera resumida.

Mintziras *et al.* (4) informaron sobre el diagnóstico precoz de FPCR mediante los valores de PCR determinados desde POD1 a POD3. La muestra fue dividida en función de si aparecía FPCR o no. El estudio era de carácter retrospectivo. No se llegó a calcular  $\Delta$ . Los resultados obtenidos en POD1, no fueron significativos. Los resultados obtenidos fueron: para el análisis de la curva ROC, se obtuvo, para la PCR medida en POD3, con un valor de corte de 203 mg/dL un área bajo la curva (*area under curve* o *AUC*) de 0.803 (95% IC 0.715–0.891,  $p < 0.001$ ). Utilizando ese valor de corte, se obtuvo una S = 63% y una E = 84% y un VPN = 92% y un VPP de 42%, con una precisión de 81%. En el análisis univariable el valor de PCR > 203 mg/L resultó ser un factor predictor de FPCR (OR 0.098, IC95% 0.041–0.235,  $p < 0.001$ ). Para el análisis multivariable, una PCR mayor a 203 mg/L permaneció como factor predictor significativo (OR 0.098, IC95% 0.024–0.403,  $p = 0.001$ ).

lida *et al.* (5) publicaron un estudio retrospectivo que recogió los valores de PCR en POD1 y POD3. No obstante, únicamente los valores en POD3 resultaron significativos para el diagnóstico

de FPCR. La muestra se dividió en dos grupos en función de si los pacientes sufrían o no FPCR. No se llegó a calcular  $\Delta$ . Los resultados en este caso, establecieron que existía una diferencia estadísticamente significativa en el valor de PCR en POD3, entre el grupo que desarrolló FPCR y aquel que no llegó a desarrollarla (11 mg/dL frente a 20.3 mg/dL;  $p < 0.001$ ). Tanto el análisis univariado como el multivariado, determinaron que el nivel de PCR en POD3 se trata de un factor de riesgo independiente para el desarrollo de FPCR (OR: 1.46, IC95% [1.22-1.75],  $p < 0.001$ , en el análisis univariado y OR: 1.76, IC95%: 1.22-2.56;  $p = 0.002$ , en el análisis multivariado).

Sakamoto *et al.*(6) pretendieron asociar los niveles de PCR determinados en POD1 y POD3 y la aparición de FPCR. Para ello, desarrollaron un estudio retrospectivo, en el que la muestra se dividió teniendo en cuenta la aparición o no de FPCR. El estudio no incluyó  $\Delta$ . La concentración de PCR sérica fue significativamente mayor en aquellos que padecieron FPCR que entre aquellos que no la padecieron (20.1  $\pm$  8.2 mg/dL vs 12.1  $\pm$  5.9 mg/dL,  $p < 0.001$ ). Para POD3, el análisis de la curva ROC, determinó que el AUC para la PCR fue de 0.773, con un  $p < 0.001$ .

Kosaka *et al.* (7) diseñaron un estudio retrospectivo, que se centró en los valores de PCR en POD4. No se hizo el cálculo de  $\Delta$ . La muestra fue dividida en dos grupos según se daba la aparición o no de FPCR. Se obtuvieron diferencias significativas en el nivel de PCR en POD4 entre ambos grupos. En el análisis univariado, la PCR resultó un factor predictor de FPCR ((FP vs no FP): 15.9  $\pm$  1.3 mg/dL vs 5.1  $\pm$  0.5 mg/dL,  $p < 0.1$ ). El análisis multivariado, demostró que el valor de PCR en POD4, se trata de un factor de riesgo independiente para el desarrollo de FPCR (OR: 26.30, IC95%: 5.03-137.54;  $p < 0.01$ ;  $\beta = 3.27$ ). Atendiendo al análisis de la curva ROC, el AUC para PCR en POD4 (con un valor de corte de 9.3 mg/dL), fue de 0.9, con una S de 0.86 y una E de 0.89.

En un estudio de carácter prospectivo, Gilbaud *et al.*(8) reflejaron los niveles séricos de PCR en POD1 como posibles predictores de FP. La muestra fue dividida, según se daba FP o no.  $\Delta$  no fue calculada. Se obtuvo que un nivel de PCR en POD1 mayor a 100 mg/dL, resultó un factor de riesgo independiente para el desarrollo de FP, con un  $p < 0.01$ . En el análisis univariado, PCR en POD1, (192  $\pm$  91 mg/L vs 122  $\pm$  78 mg/L,  $p < 0.01$ ) resultó ser un predictor de FP. En el análisis multivariado, el nivel de PCR en POD 1 (OR = 1.01, 95%CI [1.00–1.02],  $p < 0.01$ ) permaneció como FR independiente de FP.

El análisis de la curva ROC, manifestó que un nivel de PCR superior a 100 mg/dL es un factor predictor significativo para el desarrollo de FP, con un AUC de 0.7 (IC 95%: 0.60-0.79,  $p < 0.01$ ), con una sensibilidad del 86%, una especificidad del 54%, un VPP del 61% y un VPN del 82%, siendo el  $p$ -valor  $< 0.01$ .

Uchida *et al* (9). publicaron un estudio de carácter retrospectivo, en el que se registró el valor de la PCR en POD1, POD3, y POD5. La muestra seleccionada se dividió en dos grupos, en función



del acontecimiento de FPCR. Hay que precisar, que el artículo introduce el término de fístula pancreática severa, que, vendría a ser un subgrupo de FPCR, en el que se incluye el grado C y el grado B3 (considerando los criterios propuestos por Maggino et al.). No se llegó a hacer el cálculo de  $\Delta$ . El AUC para el diagnóstico de FPCR, con un IC95% fue de: 0.542 (0.433-0.647) para POD1, 0.792 (0.703-0.857) para POD3 y 0.818 (0.736-0.879) para POD5. Como se puede observar el valor de mayor interés, por tener un AUC mayor, es el de la PCR determinada en POD5. Los valores de PCR se exponen en una figura en el artículo original. En cuanto al diagnóstico concreto de FPCR severa, las AUC ROC fueron: en POD 1, 0.553 (0.408– 0.689); en POD 3, 0.782 (0.680– 0.859) y en POD 5, 0.802(0.702– 0.875). En el análisis univariado, la PCR en POD5 resultó un factor predictor de FPCR (nivel PCR en POD5, en mg/dL, en pacientes con FPCR vs pacientes sin FPCR, fue de 9 (3.6-20.8) vs 3.9 (0.1-23.1) respectivamente, existiendo una diferencia estadísticamente significativa con un  $p < 0.01$ ). En el análisis multivariado PCR en POD5 destacó como factor de riesgo independiente de FPCR (OR: 1.13, IC95% [1.00-1.27];  $p=0.033$ ). El valor de corte de 0.5 mg/dL en POD5 asocia una S de 0.941; 1–E: 0.415 y un AUC de 0.802; IC95% (0.702– 0.875)).

Van Dongen *et al.* (10) diseñaron un estudio de tipo retrospectivo, en el que pretendían comparar la eficacia de la PCR con el recuento de glóbulos blancos en POD1 a POD7, a la hora de hacer el diagnóstico temprano de FPCR. Hay que mencionar que estos autores planificaron el diseño con un grupo de desarrollo (“development group”, DG) y un grupo de validación posterior (“Validation group”, VG). Los niveles de PCR en POD3, 5 y 7, fueron significativamente más elevados en el grupo de pacientes que desarrolló FPCR (concretamente, en POD3 (307 vs.181mg/L,  $p < 0.001$ ), en POD5(240 vs.101mg/L,  $p < 0.001$ ) y en POD7(214 vs.77mg/L,  $p < 0.001$ ). El AUC ROC para POD3 fue de: 0.18; IC95% (0.71-0.85) en DG y de 0.84; IC95%(0.77-0.92) en VG; en POD5 fue de 0.83; IC95% (0.77-0.89) en DG y 0.9; IC95% (0.83-0.96) en VG; en POD 7 fue de 0.85; IC 95%(0.79-0.91) en DG y 0.85; IC95% (0.75-0.96) en VG. El estudio hace hincapié en que el AUC fue significativamente mayor, en lo que al diagnóstico de FPCR respecta, para la PCR en los días POD3 y POD5 que para el recuento de glóbulos blancos, con un  $p < 0.001$ ; sin embargo, para el día POD7, la diferencia entre las AUC para PCR y para el recuento de glóbulos blancos, no fue significativa, con un  $p=0.158$ . El análisis multivariable, la PCR en POD3, 5 y 7, demostró ser un factor de riesgo independiente (con un  $p < 0.001$ ), de FPCR.

Ansorge *et al.*(11) describieron, en un estudio prospectivo, la utilidad diagnóstica del nivel de PCR sérica en POD1, POD2 y POD3. No se calcularon las  $\Delta$  entre los niveles de PCR postoperatorios en los días mencionados. Los pacientes se dividieron en dos grupos; uno de ellos incluyó a los pacientes que desarrollaron FPCR y el otro a aquellos

que no llegaron a desarrollarla. Se dieron diferencias significativas entre los niveles (en mg/dL) del grupo con FPCR en comparación con el grupo sin FP o grado A, con un  $p < 0.001$  en todos los casos; para POD1: 81 (56-98) vs 61 (41.5-79), para POD2: 219 (154-260) vs 117 (66-170); para POD3: 283 (213-328.5) vs 121.5 (69-180). El análisis de la curva ROC asoció un AUC para los días 1, 2 y 3 de 0.622 (0.58-0.743), 0.803 (0.739-0.866), 0.854 (0.797-0.911) respectivamente; todos con un  $p < 0.001$ . Debido a la mayor AUC para la PCR en POD3, se seleccionó el valor de corte de PCR para este día, es decir, 202 mg / l (S: 78%, E: 83%; OR 16,98; IC95 % 8,43 - 34,21).

Malya *et al.*(12) publicaron un estudio retrospectivo en el que se registraron los niveles de PCR en POD1, 3 y 5, con el fin de aclarar si dichos niveles podían ser útiles en la detección de FP postoperatoria. Además, se calculó  $\Delta$ . El conjunto de los pacientes se dividió en aquellos que padecieron FPCR y aquellos que no la padecieron. Los resultados para la PCR en POD1 no fueron significativos. Tan solo se vieron diferencias estadísticamente significativas en POD5 (24.1  $\pm$ 8.6 mg/dL vs 11.4  $\pm$ 9.0 mg/dL;  $p = 0,0001$ ). También se observó que los niveles de PCR séricos entre POD 3 y POD5 se mantuvieron estables, esto es, sin disminuir, en los pacientes que desarrollaron FPCR frente a los que no la desarrollaron. El análisis de correlación de Spearman demostró que los niveles de PCR en POD5 se correlacionaron con el desarrollo de FPCR. Cabe destacar, que el estudio menciona de manera específica, que también se dieron correlaciones significativas entre POD5 PCR,  $\Delta$  (POD5-POD1) PCR y  $\Delta$  (POD5-POD3) PCR y FPCR en comparación con la fuga bioquímica (lo que en la anterior clasificación del ISGPS se denominaba FP de grado A). Respecto al análisis de la curva ROC: un valor de corte para PCR superior a 19 mg / dL en POD5 y cambios de PCR de  $> 2,5$  mg / dL entre POD5 y POD1 ( $\Delta$  POD5-POD1) se asociaron significativamente con la predicción de FPCR.

Uemura *et al.*(13) diseñaron un estudio prospectivo en el que se registraron los niveles de PCR en POD1, POD3 y POD4. No se llegó a calcular  $\Delta$ . La muestra se dividió en función de la aparición de FPCR. Se observó que la PCR en POD3 se asociaba significativamente con la FPCR en el análisis univariante (con  $p < 0.001$ ), con valores en mg/dL de 14.5  $\pm$ 5.9 en el grupo sin FPCR frente a 22.1  $\pm$ 7.6 en el grupo con FPCR. El valor de corte para PCR en POD3 para diferenciar el grupo de FPCR y el grupo sin FPCR fue de 14.5 mg/dL, mediante análisis de la curva ROC. En el POD 4, el nivel de PCR se asoció de manera significativa ( $p < 0.001$ ) a la aparición de FPCR mediante análisis univariante (valor grupo no-FPCR frente a grupo FPCR: 9.3  $\pm$ 5.3 vs 19.6  $\pm$ 7.0). En este caso, el valor de corte de la PCR en POD 4 para la diferenciación entre el acontecimiento de FPCR y la ausencia de FPCR fue de 15.6 mg / dl, por análisis de la curva ROC. Se llevó a cabo un análisis de regresión logística, que reveló que una concentración de PCR sérica en POD3 superior a 14.5 mg / dl (OR: 1.53, IC 95%: 1.01-1.30;  $p = 0.023$ ) fue factor independiente de FPCR. De la misma manera, un nivel de PCR sérica en POD4 superior a 15.6 mg / dl (OR:

1.53, IC del 95%: 1.01–1.37;  $p=0.029$ ) se asoció de forma independiente con FPCR. En lo que a la PCR respecta, los datos correspondientes a POD1, no resultaron significativos.

Un estudio de diseño prospectivo elaborado por Giardino *et al.*(14) recopiló los datos respectivos a la concentración de PCR sérica en POD1, POD2, POD3 y POD4.  $\Delta$  se calculó como la diferencia entre los niveles de PCR en POD3 y los niveles preoperatorios. Los pacientes fueron divididos en dos grupos según se daba o no FPCR. Los pacientes con FPCR tenían niveles más altos de PCR en POD 1, 2, 3 y 4 en comparación con aquellos que no la padecieron. Entre los pacientes que tenían fístula, el nivel de PCR en POD 1-2-3-4 fue respectivamente 110.3 (RIC 97.9-123.6) mg / l, 193.0 (RIC 183.2-251.6) mg / l, 197.9 (RIC 178.2-229.3 ) mg / l, 132.8 (RIC108.2-142.5) mg / l frente a 84.9 (RIC 69.9-105.4) mg / l, 153.3 (RIC 103.0-210.3) mg / l, 127.8 (RIC 81.6-181.0) mg / l, 80.3 RIC 39.5-121.8) mg / l (todos  $p < 0.05$ ). Los niveles de PCR en POD 1, 2 y 3 fueron fuertes predictores de FPCR ( $p < 0.05$ ). Además, la  $\Delta$ PCR fue mayor entre los pacientes que desarrollaron FPCR en comparación con los que tuvieron un curso postoperatorio sin incidentes (grupo con fístula 187.1 mg / l, RIC 153.5-232.3 frente a grupo sin fístula 118.8, RIC 74.0-160.5;  $p = 0.004$ ). De manera similar, un aumento en delta-PCR (OR 1.01, IC 95% 1.01-1.02;  $p = 0.017$ ) se correlacionó directamente con un mayor riesgo de desarrollar FPCR. Se realizó un análisis ROC para determinar la capacidad de la PCR para predecir la aparición de FPCR. Tanto la PCR en POD 1  $> 92$  mg / L y la PCR delta  $> 130$  mg / l fueron capaces de predecir la fístula pancreática con una S y E del 87 y 57% para PCR POD 1 (AUC 0.72) y 100 y 53% para delta-CRP (AUC 0.78). A su vez, el nivel de PCR  $> 92$  mg / l en POD 1 y un delta PCR  $> 130$  mg / l se asociaron con un mayor riesgo de una fístula pancreática (POD1 PCR  $> 92$ : OR 5.63, IC95% 1.61-26.5;  $p = 0.013$  y delta-PCR  $> 130$ : OR 10.1, IC del 95% 1.72-193.8;  $p = 0.034$ ).

Palani *et al.*(15) publicaron un estudio prospectivo, en el que se evaluaron los niveles de PCR en POD2 con el fin de relacionar alteraciones en esos niveles con el desarrollo de FPCR. No se llegó a calcular  $\Delta$ . La muestra se dividió en dos grupos en función de la aparición de FPCR o no. Los pacientes que desarrollaron FPCR dieron un nivel medio de PCR más alto en POD 2. La PCR de POD 2 de 230 mg / l se asoció más estrechamente con FPCR (AUC= 0.682, 0.602 a 0.758; sensibilidad de 61.1%, especificidad de 61.9%;  $p < 0.001$ ). En el análisis univariado un nivel de PCR de 180 mg / l o más en POD 2 ( $p < 0.001$ ) fue identificado como factor de riesgo para desarrollar FPCR. En el análisis multivariado la PCR de 180 mg / l o más en POD 2 fue predictor independiente del desarrollo de FPCR ( $p = 0.026$ ).

En un estudio retrospectivo realizado por Sakamoto *et al.*(16) se recogieron datos de PCR sérica en el día 3 postoperatorio (POD3). El estudio no incluyó el cálculo de la diferencia de los niveles de PCR. Para hacer la división de los pacientes, se tuvo en consideración la aparición de FPCR.

Se observó que la concentración de PCR fue significativamente más elevada en grupo con FPCR que en el grupo sin FPCR (21.68 mg/dL [4.85-37.52] frente a 11.46 mg/dL [0.88-37.56],  $p < 0.001$ ). El análisis de la curva ROC para la PCR en POD3 arrojó un AUC de 0.772 ( $p < 0.001$ ). El análisis univariado reflejó que la concentración de PCR en POD 3 ( $\geq 17.7$  mg/dL frente a  $< 17.7$  mg/dL) con una OR de 12.226 IC95% 5.782-28.850 fue un factor predictor significativo de FPCR ( $p < 0.001$ ). El análisis multivariado, la concentración sérica de PCR en POD3 resultó ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de FPCR ( $\geq 17.7$  mg/dL frente a  $< 17.7$  mg/dL), con una OR de 6.929, IC95% 2.458-19.543,  $p < 0.001$ ).

Partelli *et al.*(17) publicaron un estudio de carácter retrospectivo en el que se detallaron los niveles séricos de PCR en POD1, 2 y 3. El estudio no registró el cálculo de la diferencia de los valores de PCR de los diversos días tenidos en cuenta. A la hora de hacer la división de los pacientes, se tuvo en cuenta la aparición de FPCR. Al estudiar los resultados se llegó a la conclusión de que el valor medio de PCR es superior en el grupo de FPCR en comparación con los que no desarrollaron FPCR (en POD2: 250 mg/l vs 166 mg/L,  $p < 0.0001$ ; en POD3: 272 mg/L vs 156 mg/L,  $p < 0.0001$ ). Para PCR en POD 3, cuando se eligió un punto de corte de 185 mg /l, la S para el diagnóstico de FPCR fue del 94% con una E del 62%. El AUC de la curva ROC para PCR en POD3 (174 mg/dL, (12-48)) fue de 0.796 ( $p < 0.001$ ). También se calculó el AUC para PCR en POD2 pero fue menor que en POD 3. En análisis univariado PCR en POD2  $> 150$  mg/dL (OR de 6.809 [IC95%: 2.672-17.351],  $p < 0.0001$ ) y PCR en POD3  $> 185$  mg/dL (OR: 13.471, [IC 95%: 4.155-43.676],  $p < 0.0001$ ) son factores predictores de FPCR. El análisis multivariado reveló que los niveles de PCR en POD 2 superiores a 150 mg/L (OR de 3.181; [IC95%: 1.119-9.046],  $p = 0.03$ ) y en POD3 a 185 mg/dL (OR de 7.727, [IC95%: 2.213-26.987],  $p = 0.001$ ), se correlacionaron con FPCR de manera independiente.

En el estudio de Hiyoshi *et al.*(18) las concentraciones de PCR sérica recogidas de POD1 a POD5 se emplearon con el fin de intentar establecer un método diagnóstico de FPCR fiable. Se dividió la muestra en función de la aparición de FPCR. No se llegó a calcular  $\Delta$ . Se observó una elevación significativa de PCR días POD2 hasta POD5 ( $p < 0.05$ ) en grupo con FPCR (los datos se registran en la figura 2, es un gráfico). El AUC bajo la curva ROC para una PCR POD3  $\geq 20$  mg/dL fue de 0.843.

En el estudio prospectivo de Takeishi *et al.* (19) se recogieron los datos de los valores de la PCR para los días POD 1 a POD5. No se registró la diferencia entre los valores basales de PCR y los valores en los días mencionados. Se observó que los niveles de PCR eran significativamente mayores en aquellos pacientes que desarrollaron FPCR que en aquellos que no llegaron a hacerlo (con  $p < 0.001$ ). Las mayores AUC, correspondieron a los niveles de PCR de POD 2 y POD3, siendo, respectivamente: 0.810 y 0.782. El análisis multivariado, reveló que los niveles

de PCR en el día POD2, resultaban un factor de riesgo independiente para el desarrollo de FPCR, con una Hazard Ratio de 1.23 ( $p=0.002$ ).

En el estudio prospectivo publicado por Rodríguez *et al.*(20) se registraron los niveles postoperatorios de PCR en los días 1 y 2 después de la intervención (POD1 y POD2). Además, se hizo el cálculo de la diferencia de los niveles de PCR en los susodichos días. Los grupos se dividieron en aquellos con FP, aquellos con FPCR y aquellos sin FP. En lo que al diagnóstico de FP se refiere, los niveles de PCR en POD 2 (201 mg/L (125-237) en grupo control vs 298 mg/L (193-322) en grupo con FP,  $p=0.001$ ) y  $\Delta$ POD2 (176 (121-231) en grupo control vs 291 (171-318) en grupo con FP  $p=0.002$ ) fueron significativamente más altas en grupo con FP. El análisis de la curva ROC reveló un AUC (POD2) de 0.790 (IC95%: 0.636-0.944,  $p=0.002$ ); y un AUC:( $\Delta$ POD2, calculado como la diferencia entre el nivel de PCR en POD2 y el nivel de PCR obtenido inmediatamente antes de la cirugía) de 0.763(IC95%: 0.590-0.936,  $p=0.005$ ). En lo que al diagnóstico de FPCR se refiere, los niveles de PCR en POD2 (201 mg/L (131-243) en grupo control frente a 297 mg/L (199-305) en grupo con FPCR,  $p=0.001$ ) y  $\Delta$ POD2 (185 mg/L (116-239) en grupo control frente a 247 mg/L (178-304) en grupo con FPCR,  $p=0.003$ ), fueron significativamente más elevados en grupo con FPCR que en el grupo sin FPCR. El análisis de la curva ROC reveló un AUC (POD2) de 0.756 (IC95%: 0.571-0.940,  $p=0.031$ ) y un AUC ( $\Delta$ POD2) de 0.761 (IC 95%: 0.590-0.932,  $p=0.028$ ). El nivel de PCR en POD2 fue seleccionado como variable más fiable asociada tanto a FP como a FPCR. Así, una concentración de PCR en POD2 de 250 mg/dL, se relacionó con una S de 0.69 y una E de 0.87 para el diagnóstico de FP y una S de 0.71 y una E de 0.79 para el diagnóstico de FPCR.

En el estudio retrospectivo publicado por Ohgi *et al.* (21) se reclutaron los datos respectivos al nivel de PCR en POD1 y POD3.  $\Delta$  no fue calculada. La muestra fue dividida en dos grupos según aparecía o no FPCR. Hay que mencionar que el estudio incluye el término “fístula pancreática latente” (FPL), haciendo referencia a aquellos tipos de FPCR para los que no se dio un ascenso del nivel de amilasa de drenaje por encima de 375 mg/dL. Tan solo los niveles de PCR en POD3 resultaron significativos. De manera que, se observó que dichos niveles eran significativamente mayores entre los pacientes que llegaron a desarrollar FPL (con valores de 15.8 mg/dL (5.2-27.8) en pacientes con FPL, y unos valores de 9.3 mg/dL (1.3-31.7) en aquellos que no la desarrollaron; con un  $p < 0.01$ ). Un nivel de PCR  $\geq 11$  mg/dL resultó ser un predictor de FPL en el análisis univariado, y permaneció como FR independiente en el análisis multivariado (OR: 7.43, IC(95%)(2.41-22.90);  $p < 0.001$ ). No existieron diferencias significativas entre el grupo con FPL y el grupo con fístula pancreática “convencional” (esto es, aquella en la que sí que se produjo un aumento de la amilasa de drenaje por encima de 375 mg/dL). En lo que a la FPCR “convencional” se refiere, los resultados observados apuntan a que un nivel de PCR superior a 15 mg/dL en POD3 se trata de un FR independiente para el desarrollo de tal complicación.

*Solaini et al.*(22) diseñaron un estudio prospectivo, en el que se registraron los niveles de PCR en POD3 y POD4. No se calculó la diferencia entre los niveles de PCR entre los días en los que se registraron. La muestra fue dividida en función de la aparición de FPCR. Los niveles de PCR en los días POD 3-4 fueron significativamente mayores en el grupo con FPCR que en el grupo sin esta complicación, concretamente para POD3, en el grupo sin complicaciones se dio un valor de 202 mg/L (144.5-261) y en el grupo con FPCR se dio un valor de 268.5 mg/L (179-341), con un  $p = 0.01$ ; para POD4, en el grupo sin complicaciones se dieron unos niveles de PCR de 158 mg/L (96.5-236) y en el grupo con FPCR, se dieron unos niveles de 229 mg/L(163-316), con un  $p = 0.01$ . En el análisis univariado, la concentración de PCR en POD3 (OR 1.005, IC 95% 1.001-1.01,  $p = 0.001$ ) y POD4 (OR 1.006, IC 95% 1.001-1.01,  $p = 0.001$ ), resultaron predictores significativo de fístula pancreática clínicamente relevante. En el análisis multivariado, solo la concentración de PCR en POD3 (OR 1,007; IC del 95%, 1,0009–1,01,  $p = 0,02$ ) se confirmó como un predictor independiente de FPCR. El valor de corte óptimo de PCR (curva ROC) en POD3 fue 272 mg / L (S 50, E 77.26; AUC 0.644, IC95%: 0.588-0.698,  $p = 0.01$ ). Con una precisión diagnóstica del 74% (OR 3.32, IC95% 1.46-7.52;  $p = 0.003$ ; VPP 16.88, VPN 94.25).

En el artículo de tipo retrospectivo publicado por *Farooqui et al.*(23) se recogieron los datos de los niveles de PCR, expresados en mg/L, en los días 1 a 4 postoperatorios. Además, las diferencias entre el nivel de PCR de los días mencionados, fueron calculadas. Para hacer la división de la muestra, se tuvo en cuenta, tanto la aparición de FP de cualquier tipo, como, la aparición de FPCR. En el análisis univariante, los niveles de PCR en POD2 ( $70.7 \pm 34.8$  en grupo con FP y  $62.6 \pm 34.6$ , en grupo sin FP; con un  $p = 0.008$ ), POD3 ( $256.7 \pm 102.1$  en grupo con FP y  $160.2 \pm 94.9$  en grupo sin FP; con un  $p < 0.001$ ) y POD4 ( $224.1 \pm 107.0$  en grupo con FP y  $118.3 \pm 81.6$  en grupo sin FP;  $p < 0.001$ ) resultaron factores predictores de FP. Respecto a las diferencias, en el análisis univariante, la diferencia entre POD1 y POD2 ( $115.0 \pm 63.7$  en grupo con FP y  $78.5 \pm 66.6$  en grupo sin FP;  $p = 0.013$ ), entre POD1 y POD4 ( $43.3 \pm 30.1$  en grupo con FP y  $15.3 \pm 28.2$  en grupo sin FP;  $p < 0.001$ ) y entre POD2 y POD3 ( $57.6 \pm 56.4$  en grupo con FP y  $13.4 \pm 51.3$  en grupo sin FP;  $p < 0.001$ ), también resultaron factores predictores. En el análisis de la curva ROC, se vio que, para el diagnóstico de FPCR (grados B o C), las mayores AUC, se dieron para POD3 (0.762), teniendo en cuenta un valor de corte de 121.5 mg/L y para POD4 (0.781), teniendo en cuenta un valor de corte de 62 mg/L, con unas S de 90.6 y 91.2 y unas E de 40.4 y 31.9%, respectivamente. El AUC para la diferencia entre el día 1 y 4, fue de 0.757, teniendo en cuenta un valor de corte de 21.7 mg/L; con una S del 85.7% y una E del 67.4%. Para el diagnóstico concreto de FP grado B, se seleccionaron los niveles de PCR en POD3 y POD4 (teniendo en cuenta un valor de corte de 109.5 mg/L para POD3 y 62 mg/L para POD4), con unas AUC de 0.758 y 0.757 respectivamente. La sensibilidad y especificidad para POD3 fueron 94.7% y 41.1% y para POD4 fueron 90.5% y 35.3%. Para el diagnóstico en concreto de FP grado

C, las AUC para los días POD3 y POD4, fueron las más altas, con un valor de 0.802 y 0.856, respectivamente (teniendo en cuenta los correspondientes valores de corte, para POD3 de 151 mg/L y para POD4 de 164.5 mg/L). Para ambos días la S fue de 92.3 %, mientras que la E fue de 51.9% para POD3 y 74.4% para POD4. La diferencia entre los niveles de PCR en los días POD 1 y POD4 tuvo un AUC de 0.896, con una S del 100% y una E del 84.4% cuando se utiliza 40,6 mg/L como valor de corte.

## **DISCUSIÓN**

Considerando la disparidad de resultados que existen en la literatura a la hora de utilizar la PCR como biomarcador predictor de FP, hemos decidido hacer una revisión narrativa de la literatura publicada, incluyendo todos los artículos que analicen la capacidad de este biomarcador para hacer el diagnóstico temprano de esta entidad nosológica.

Encontramos un total de 16 artículos que incluyeron los niveles de PCR en POD1, entre estos, tan solo un total de 4 artículos, concretamente los de Gilbaud et al., Uchida et al., Ansorge et al. y Giardino *et al.* (8)(9)(11)(14) describieron que existía valor predictivo en tales niveles para diagnosticar precozmente FP (y en concreto Uchida et al., Ansorge et al (11). y Giardino et al (14)., encontraron que existía relación entre este parámetro analítico y el diagnóstico temprano de FPCR). Sin embargo, otros autores, como Mintziras et al (4)., lida et al (5)., Sakamoto et al (6)., Malya et al (12)., Uemura et al (13)., Partelli et al (17)., Hiyoshi et al (18)., Takeishi et al (19)., Rodriguez et al(20)., Ohgi et al (21). y Farooqui et al (23)., que también registraron la PCR en POD1 en sus estudios, llegaron obtuvieron que la PCR no resultaba significativa para el diagnóstico precoz de tal entidad. Por lo que, se puede concluir que la concentración en POD de PCR es poco útil para predecir la FP.

Un total de 10 artículos registraron el nivel de PCR en POD2, entre estos, 7 (Ansorge et al., Giardino et al., Palani et al., Partelli et al., Hiyoshi et al., Takeishi et al., Rodriguez et al. y Farooqui et al. (11) (14)(15)(17)(18)(19)(20)(23)), informaron de que el nivel de PCR en POD2 tenía asociación estadísticamente significativa con el diagnóstico precoz de la FPCR. Además, Rodriguez et al., encontraron que también resultaba útil en el diagnóstico de FP en general. No obstante, dos de los estudios (Van Dongen et al. y de Mintziras et al (10) (4).), no encontraron la PCR en POD2 como marcador precoz de aparición de FPCR. Cabe destacar que, Takeishiet al (19)., concluyeron que la PCR en POD2 resultó en único factor de riesgo independiente para la aparición de FPCR.

Un total de 14 artículos, concretamente, Mintziras et al., lida et al., Sakamoto et al., Uchida et al., Van Dongen et al., Ansorge et al., Uemura et al., Giardino et al., Sakamoto et al., Partelli et al., Hiyoshi et al., Takeishi et al., Solaini et al., y Farooqui et al.

(4)(5)(6)(9)(10)(11)(13)(14)(16)(18)(19)(22)(23) describieron que la PCR determinada en POD3 resultó una variable con valor estadístico para hacer el diagnóstico de FPCR. Solaini et al.(22), llegaron a la conclusión de que únicamente la PCR en POD 3 resultó predictor independiente de FPCR. Ohgi et al.(21) describieron que los niveles de PCR en POD3, resultaban útiles para diagnosticar FPCR y FPL. No obstante, Malya et al.(12), determinaron que no existían diferencias estadísticamente significativas entre el grupo que no desarrolló FPCR y aquel que si lo hizo.

Únicamente 4 artículos, el de Malya et al., Giardino et al., Rodriguez et al., y Farooqui et al., que incluyeron el cálculo de  $\Delta$  (12) (14)(20)(23). Malya et al. (12), encontraron que  $\Delta$  entre POD5 y POD1 y POD5 y POD3 se correlacionaron de manera significativa con la aparición de FPCR en comparación con la fuga bioquímica, además concluyó que una  $\Delta$  superior a 2.5 mg/ dL entre POD1 y POD5 se asocia con la aparición de FPCR. Giardino et al., encontraron que delta en POD3 se correlacionó con mayor riesgo de desarrollar FPCR. Rodriguez et al.(20), obtuvieron que  $\Delta$  POD2 se relacionaba de manera significativa con el diagnóstico temprano de FP y de FPCR. Farooqui et al. (23), concluyeron que las  $\Delta$  entre POD1 y POD2, POD 1 y POD4 y entre POD2 y POD3, resultaron factores predictores de FP. En nuestra opinión, a raíz de los resultados de los artículos y el escaso número de estos que registraron las diferencias, el cálculo de dichas diferencias no aportaban valor a la hora de hacer el diagnóstico precoz de FP.

Hemos considerado que teniendo en cuenta que en el día POD3, ya se puede hacer la determinación de la amilasa de drenaje, lo que, es definitorio de FP; los datos relativos a la determinación de PCR más allá de POD3 no se pueden considerar para el diagnóstico temprano de la FP. A pesar de ello, los estudios que incluyen estos datos, es decir, el de Kosaka et al., Uchida et al., Van Dongen et al., Malya et al., Uemura et al., Giardino et al., Hiyoshi et al., Takeishi et al., Solaini et al. y Farooqui et al. (7)(9)(10)(12)(13)(14)(18)(19)(22)(23), (un total de 10) sí que concluyeron que la PCR determinada esos días era útil en el diagnóstico de FPCR.

Como principales limitaciones del trabajo, hemos encontrado que la heterogeneidad de la muestra y el conjunto de los resultados, sumado al escaso número de publicaciones de carácter prospectivo, hacen que las conclusiones sean difícilmente extrapolables.

## **CONCLUSIÓN**

En conclusión, con esta revisión bibliográfica podemos determinar que el empleo de la PCR en el día uno postoperatorio tiene escaso valor como marcador precoz de FP. Por el contrario, a



partir del día 2 y el día 3 postoperatorios cifras superiores a 230 mg/L y 220 mg/L respectivamente, pueden ser útiles en el diagnóstico precoz de FP.

No obstante, cabe destacar que el número de estudios que investigan este tema es escaso y, además, la mayoría son de carácter retrospectivo y de tipo unicéntrico. Para poder confirmar los niveles de PCR postoperatorios como una variable que permita predecir de manera fiable la aparición de FP, harían falta más estudios de carácter prospectivo, con tamaños muestrales mayores y preferentemente multicéntricos.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Whipple AO, Parsons WB, Mullins CR. Treatment of carcinoma of the ampulla of Vater. *Ann Surg.* 1935;102(4):763–79.
2. Ke Z, Cui J, Hu N, Yang Z, Chen H, Hu J, et al. Risk factors for postoperative pancreatic fistula: Analysis of 170 consecutive cases of pancreaticoduodenectomy based on the updated ISGPS classification and grading system. *Med (United States)* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2021 May 24];97(35).
3. (PDF) Proteína C reactiva como marcador de inflamación [Internet]. [cited 2021 May 24]. Available from:[https://www.researchgate.net/publication/257924820\\_Proteina\\_C\\_reactiva\\_como\\_marcador\\_de\\_inflamacion](https://www.researchgate.net/publication/257924820_Proteina_C_reactiva_como_marcador_de_inflamacion)
4. Mintziras I, Maurer E, Kanngiesser V, Bartsch DK. C-reactive protein and drain amylase accurately predict clinically relevant pancreatic fistula after partial pancreaticoduodenectomy: CRP and drain amylase as predictors of POPF after partial PD. *Int J Surg* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2021 May 24];76:53–8.
5. Postoperative Pancreatic Swelling Predicts Pancreatic Fistula after Pancreaticoduodenectomy - PubMed [Internet]. [cited 2021 May 24].
6. Sakamoto T, Yagyu Y, Uchinaka EI, Morimoto M, Hanaki T, Tokuyasu N, et al. Predictive Significance of C-reactive Protein-to-albumin Ratio for Postoperative Pancreatic Fistula after Pancreaticoduodenectomy. *Anticancer Res* [Internet]. 2019 [cited 2021 May 24];39(11):6283–90.
7. Kosaka H, Kuroda N, Suzumura K, Asano Y, Okada T, Fujimoto J. Multivariate

- logistic regression analysis for prediction of clinically relevant pancreatic fistula in the early phase after pancreaticoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* [Internet]. 2014 [cited 2021 May 24];21(2):128–33.
8. Guilbaud T, Birnbaum DJ, Lemoine C, Chirica M, Risse O, Berdah S, et al. C-Reactive Protein on Postoperative Day 1 Is a Reliable Predictor of Pancreas-Specific Complications After Pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2021 May 24];22(5):818–30.
  9. Uchida Y, Masui T, Nakano K, Yogo A, Yoh T, Nagai K, et al. Combination of postoperative C-reactive protein value and computed tomography imaging can predict severe pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *HPB* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2021 May 24];22(2):282–8.
  10. van Dongen JC, Smits FJ, van Santvoort HC, Molenaar IQ, Busch OR, Besselink MG, et al. C-reactive protein is superior to white blood cell count for early detection of complications after pancreatoduodenectomy: a retrospective multicenter cohort study. *HPB* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2021 May 24];22(10):1504–12.
  11. Ansorge C, Nordin JZ, Lundell L, Strömmer L, Rangelova E, Blomberg J, et al. Diagnostic value of abdominal drainage in individual risk assessment of pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* [Internet]. 2014 Jan [cited 2021 May 24];101(2):100–8.
  12. Malya FU, Hasbahceci M, Tasci Y, Kadioglu H, Guzel M, Karatepe O, et al. The Role of C-Reactive Protein in the Early Prediction of Serious Pancreatic Fistula Development after Pancreaticoduodenectomy. *Gastroenterol Res Pract* [Internet]. 2018 [cited 2021 May 24];2018.
  13. Uemura K, Murakami Y, Sudo T, Hashimoto Y, Kondo N, Nakagawa N, et al. Indicators for proper management of surgical drains following pancreaticoduodenectomy. *J Surg Oncol* [Internet]. 2014 [cited 2021 May 24];109(7):702–7.
  14. Giardino A, Spolverato G, Regi P, Frigerio I, Scopelliti F, Girelli R, et al. C-Reactive Protein and Procalcitonin as Predictors of Postoperative Inflammatory Complications After Pancreatic Surgery. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2021 May 24];20(8):1482–92.
  15. Palani Velu LK, McKay CJ, Carter CR, McMillan DC, Jamieson NB, Dickson EJ.

- Serum amylase and C-reactive protein in risk stratification of pancreas-specific complications after pancreaticoduodenectomy. *Br J Surg* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2021 May 24];103(5):553–63.
16. Sakamoto T, Yagyu T, Uchinaka E, Morimoto M, Hanaki T, Watanabe J, et al. Combined prognostic nutritional index ratio and serum amylase level during the early postoperative period predicts pancreatic fistula following pancreaticoduodenectomy. *BMC Surg* [Internet]. 2020 Aug 6 [cited 2021 May 24];20(1).
  17. Partelli S, Pecorelli N, Muffatti F, Belfiori G, Crippa S, Piazzai F, et al. Early Postoperative Prediction of Clinically Relevant Pancreatic Fistula after Pancreaticoduodenectomy: usefulness of C-reactive Protein. *HPB* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2021 May 24];19(7):580–6.
  18. Hiyoshi M, Chijiwa K, Fujii Y, Imamura N, Nagano M, Ohuchida J. Usefulness of drain amylase, serum c-reactive protein levels and body temperature to predict postoperative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *World J Surg* [Internet]. 2013 Oct [cited 2021 May 24];37(10):2436–42.
  19. Takeishi K, Maeda T, Yamashita Y ichi, Tsujita E, Itoh S, Harimoto N, et al. A Cohort Study for Derivation and Validation of Early Detection of Pancreatic Fistula After Pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2021 May 24];20(2):385–91.
  20. Rodriguez-Lopez M, Tejero-Pintor FJ, Bailon-Cuadrado M, Barrera-Rebollo A, Perez-Saborido B, Pacheco-Sanchez D. Impaired immune reaction and increased lactate and C-reactive protein for early prediction of severe morbidity and pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2021 May 24];19(1):58–67.
  21. Ohgi K, Yamamoto Y, Sugiura T, Okamura Y, Ito T, Ashida R, et al. The clinical impact and risk factors of latent pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 May 24];27(12):1002–10.
  22. Solaini L, Atmaja BT, Watt J, Arumugam P, Hutchins RR, Abraham AT, et al. Limited utility of inflammatory markers in the early detection of postoperative inflammatory complications after pancreatic resection: Cohort study and meta-analyses. *Int J Surg* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2021 May 24];17:41–7.

23. Farooqui W, Riemenschneider KA, Penninga L, Vyrdal CD, Hansen CP, Storkholm JH. The diagnostic value of C-reactive protein for predicting pancreatic fistula following pancreatoduodenectomy. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2021 [cited 2021 May 24];56(3):329–35.

ANEXO 1: TABLA RESUMEN RESULTADOS. SOLO SE INCLUYEN RESULTADOS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVOS. (P=prospectivo; R=retrospectivo; S=sensibilidad; E=especificidad; VPP=valor

predictivo positivo; VPN=valor predictivo negativo; OR=odds ratio; VC= valor de corte; HR= hazard ratio, PCR= proteína c-reactiva, RGB= recuento de globulos blancos).

Artículo	Diseño	Datos	Tamaño muestral	Tipo de complicación
Mintziras et al.	R	AUC: 0.803). Para PCR en POD 3 valor de corte: 203 mg/l S: 63% y E: 84%, vpn: 92%, vpp: 43%, precisión: 81%. A univariado y multivariado: PCR > 203 mg/dL como factor predictor de FPCR, OR0.098) y OR: 0.098	188	FPCR
lida et al.	R	Mayor PCR en grupo con FPCR vs grupo sin FPCR (11 mg/dL vs 30.3 mg/dL). Análisis univariado (OR: 1.46) y multivariado (OR: 1.76) PCR (20.3 mg/dL) resulta FR independiente	80	FPCR
Sakamoto et al.	R	PCR mayor en grupo con FPCR que en grupo sin FPCR (20.1 ±8.2 vs 12.1 ±5.9, respectivamente) PCR en POD3 tiene un AUC: 0.773.	160	FPCR vs no-FPCR (FP grado B/C vs FP grado A o no-FP)
Kosaka et al.	R	Nivel mg/dL (FP vs no FP): 15.9 ± 1.3 vs 5.1 ±0.5 Análisis uni y multivariado: PCR FR independiente de FPCR. Curva ROC: AUC para VC= 9.3 mg/dL → 0.9 (S: 0.86, E: 0.89).	100	FPCR (no fístula /grado A vs grado B/C)
Guilbaud et al.	P	PCR > 100 mg/L es FR independiente de POPF Análisis de curva ROC: PCR>100 mg/L (VC), es un predictor significativo de FP (AUC: 0.7; Sensibilidad: 86%, especificidad: 54% VPP: 61% VPN: 82%	110	FP
Uchida et al.	R	PCR en POD5 predictor de FPCR (grado C), AUC: 0.802. Análisis multivariado: PCR en POD5 como factor de riesgo independiente de POPFCR. Valor de corte de 0.5 mg/dL en POD5 asocia:(S: 0.941; 1-especificidad: 0.415; AUC: 0.802)	226	FPCR

Van Dongen et al.	R	PCR superior a RGB en detección de complicaciones relevantes en (POD) 3 (AUC:0.74 vs. 0.54) y POD 5 (AUC:0.77 frente a 0.68). Estos resultados se confirmaron en análisis multivariantes y en la cohorte de validación (n = 202). PCR fue superior a RGB en la detección de FP en POD 3 (AUC: 0.78 vs. 0.54) y POD 5 (AUC: 0.83 vs. 0.71).	285	FPCR
Ansorge et al.	P	Diferencia significativa PCR (en mg/dL) del grupo con FPCR vs grupo no FP o grado A Curva ROC, AUC en POD3: 0.854 p< 0.001. VC PCR en POD3: 202 mg / l (S: 78%, E: 83%; OR 16,98).	315	FPCR (FP grado B/C vs no-FP/grado A)
Malya et al.	R	PCR en POD5 y POD3 significativamente correlacionadas con FPCR ( $p = 0.0001$ ). Se puede predecir FPCR con un 90% de sensibilidad y un 82.2% de especificidad con un VC en POD5 de 19 mg/dL y con sensibilidad del 100% y 63.6% de especificidad para diferencia entre POD5 y POD1 con VC >2,5 mg/dL.	117	FPCR (FPCR (B/C) vs FP (A)/ no-FP)
Uemura et al.	P	En POD3 PCR se asocia con FPCR en análisis univariante (valor, en mg/dL, grupo no-FPCR vs grupo FPCR: 14.5 ±5.9 vs 22.1 ±7.6). VC PCR en POD 3 para la diferenciación FPCR vs no-FPCR fue: 14.5 mg / dl, mediante análisis ROC. PCR en POD4 fue predictor de FPCR mediante análisis univariante (valor grupo no-FPCR vs grupo FPCR: 9.3 vs 19.6) Los VC: PCR en POD 4 para diferenciación FPCR vs no-FPCR : 15.6 mg / dl, por análisis ROC. Análisis de regresión logística: en POD 3, PCR>14.5 mg / dl (OR: 1.53) fue factor independiente de FPCR. En POD 4, PCR> 15.6 mg / dl (OR:	200	FPCR (vs grupo sin FPCR)

1.53) se asoció de forma independiente con FPCR.

Giardino et al.	P	FPCR mayor nivel de PCR en POD 1, 2, 3 y 4 vs FP grado A/no-FP. Grupo FPCR, PCR en POD 1-2-3-4 fue respectivamente: 110.3 mg / l, 193.0 mg / l, 197.9 mg / l, 132.8 mg / l frente a 84.9 mg / l, 153.3 mg / l, 127.8 mg / l, 80.3 mg / l. PCR en POD 1, 2 y 3 fueron fuertes predictores FPCR. Delta-PCR: mayor en FPCR vs grupo sin incidentes (FP: 187.1 mg / l vs ninguna fístula 118.8). Aumento delta-CRP (OR 1.01) mayor riesgo de desarrollar FPCR. Curva ROC: PCR en POD1 > 92 mg / l y delta-PCR > 130 mg / l fueron predictores; S y E: 87 y 57% para PCR POD 1 (AUC 0.72) y 100 y 53% para delta-PCR (AUC 0.78). PCR > 92 mg / l en POD 1 y delta-PCR > 130 mg / l se asociaron con un mayor riesgo FP (POD1 PCR > 92: OR 5.63 y delta-PCR > 130: OR 10.1).	84	FPCR (grupo FPCR (B/C) vs no-FP/FP grado A)
Palani et al.	P	Para la aparición de FPCR, el nivel medio de PCR más alto de POD 2. La PCR de POD 2 de 230 mg / l se asoció con FPCR (AUC 0.682, 0.602 a 0.758; S:61.1%, E: 61.9%). PCR en POD2 > 180 mg/dL, se asocia con desarrollo de FPCR. Análisis univariado: PCR de 180 mg / l o más en POD 2 se asocia a FPCR. En el análisis multivariado, PCR ≥180 mg / l POD 2 predictor independiente .	230	FPCR
Sakamoto et al.	R	PCR más elevada en grupo con FP vs grupo sin FP (21.68 vs 11.46). Curva ROC: AUC (PCR en POD3): 0.772. Análisis univariado: PCR en POD 3 (≥17.7 mg/dL vs < 17.7 mg/dL), OR: 12.226. Análisis multivariado: PCR en POD3 (≥17.7 mg/dL vs < 17.7 mg/dL), OR: 6.929.	192	Grupo con FPCR vs grupo sin FPCR (no-FP o grado A)

Partelli et al.	R	<p>PCR mayor en grupo con FPCR que en grupo sin FP (en POD2: 250 mg/l vs 166 mg/L; en POD3: 272 mg/L vs 156 mg/L). En POD3 con VC:185 mg/L, la S: 94% y la E: 62%.</p> <p>Curva ROC: AUC para PCR en POD3 (174 mg/dL): 0.796.</p> <p>Análisis multivariado: PCR en POD 2 &gt; 150 mg/L y PCR &gt; 185 mg/L en POD3, se correlacionaron con FPCR de manera independiente.</p>	463	FPCR
Hiyoshi et al.	No específico	<p>Elevación de PCR días POD2 hasta POD5 en grupo FPCR (los datos se registran en la figura 2, es un gráfico).</p> <p>AUC PCR POD3 (<math>\geq 20</math> mg/dL): 0.843.</p>	176	FPCR
Takeishi et al.	P	<p>PCR elevación significativa (<math>p &lt; 0.001</math>) en POD2-POD5 (gráfico 1b del artículo).</p> <p>PCR en POD 2 y 3: AUC: 0,810 y 0,782, respectivamente.</p> <p>Análisis multivariado: PC POD2, como FR independiente con HR de 1.23.</p>	120	FPCR (grupo FP (grados BC) vs no-FP (grado A y sin FP))
Rodríguez et al.	P	<p>PCR en POD 2 (201 mg/dL en grupo control vs 298 mg/dL en grupo con FP) y <math>\Delta</math>POD2 (176 en grupo control vs 291 en grupo con FP) fueron más altas en grupo con FP. Curva ROC: AUC (POD2): 0.790; AUC:(<math>\Delta</math>POD2):0.763.</p> <p>PCR en POD2 (201 mg/dL en grupo control vs 297 mg/dL en grupo con FPCR) y <math>\Delta</math>POD2 (185 mg/dL en grupo control vs 247 mg/dL en grupo con FPCR), fueron más elevadas en grupo con FPCR vs grupo sin FPCR. Curva ROC: AUC(POD2): 0.756; AUC (<math>\Delta</math>POD2): 0.761. PCR POD2: VC=250 mg/dL. Para diagnóstico de FP: S=0.69, E=0.87. Para diagnóstico de FPCR: S= 0.71, E= 0.79.</p>	50	FP y FPCR (comparativa entre el diagnóstico de FP (grados A, B y C) vs no-FP y FPCR vs no-FP). Grupo no-FP= grupo control.
Ohgi et al.	R	<p>PCR en POD3 &gt; 11 mg/dL FR independiente en análisis multivariado</p>	662	FPCR (incluye FPL) vs grupo sin FPCR



Solaini et al.	P	PCR >272 mg/dL en POD3 (OR 3.32, IC95%: 1.46-7.52) se asoció a FPCR, precisión: 74% (S: 54.5, E: 78.5; VPP: 16.88, VPN: 94.25).	307	FPCR vs no-FPCR
Farooqui et al.	R	PCR en POD3 121,5 mg/L y un aumento de 21.7 mg/L en POD 1–4 eran predictores de FP. Para FP grado C, S: 100% y E: 84.4% para un aumento de PCR de 40,6 mg/L en POD 1–4.	552	FP vs no-FP y FPCR vs FP o no-FP.

# ESTUDIO DE LA PROTEÍNA C- REACTIVA COMO MARCADOR DE FÍSTULA PANCREÁTICA TRAS PROCEDIMIENTO DE WHIPPLE. REVISIÓN DE LA LITERATURA



AUTOR: Samuel Organista Martín



DIRECTORES: Dr. JP Beltrán de Heredia, Dr. M. Rodríguez López

**INTRODUCCIÓN:** Los procedimientos quirúrgicos sobre el páncreas pueden conllevar la aparición de complicaciones como la Fístula Pancreática Clínicamente Relevante (FPCR). Para intentar diagnosticar esta entidad de manera precoz, se ha propuesto el uso de biomarcadores analíticos, tales como la proteína c-reactiva (PCR). El objetivo de esta revisión narrativa, es reunir los datos que ofrece la literatura publicada en PubMed, respecto a la capacidad de esta molécula para predecir con prontitud la aparición de FPCR.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** revisión narrativa de la literatura recogida en PubMed en inglés, utilizando para la búsqueda las keywords: *biomarkers, pancreatoduodenectomy, Whipple, postoperative, pancreatic fistula* y aplicando los operadores Booleanos: AND, OR y NOT se recogió información relativa al tipo/diseño del estudio, al momento de recogida de los datos de PCR (el o los días posoperatorios), al cálculo de la diferencia entre los valores de un día respecto a los otros, el criterio para hacer la división de la muestra (teniendo en cuenta la existencia o ausencia de FPCR), la realización de análisis univariado y/o multivariado, el cálculo de la curva ROC, y, de ser así, la sensibilidad y la especificidad para un cierto valor de corte de la PCR.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

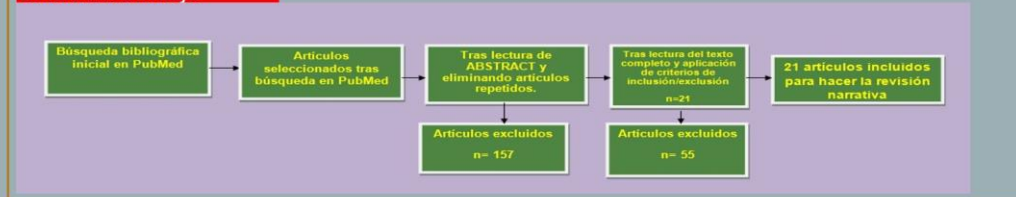
- Pacientes sometidos a DPC
- PCR postoperatoria como variable de interés
- Evaluación de la FP
- Artículos originales

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Otros tipos de resección
- Empleo de variables intra/ preoperatorias
- Empleo de variables distintas a PCR
- Evaluación de complicaciones no FP

## RESULTADOS:

### DIAGRAMA DE FLUJO



ARTÍCULO	DISEÑO	DATOS	MUESTRA	COMPLICACIÓN
Ansoorge et al.	P	Curva ROC, AUC en POD3: 0.854. VC PCR en POD3: 202 mg/l (sensibilidad: 70%, especificidad: 83%, OR 16,8).	315	FPCR (FP grado B/C vs no-FP/grado A)
Majya et al.	R	PCR en POD5 y POD3 correlacionadas con FPCR (p=0.001).	117	FPCR (FP (B/C) vs FP (A) no-FP)
Uemura et al.	P	Análisis de regresión logística: en POD 3, PCR > 14.5 mg/l de con OR: 1.53. Sin factor independiente de FPCR. En POD 4, PCR > 15.6 mg/l de (OR: 1.53) se asoció de forma independiente con FPCR.	200	FPCR (vs grupo sin FPCR)
Giardino et al.	P	Curva ROC: PCR POD 1 > 92 mg/l y delta-PCR > 130 mg/l tienen predicciones: S=0.87 y 57% para PCR POD 1 (AUC: 0.72) y 101 y 53% para delta-PCR (AUC: 0.78). PCR > 92 mg/l en POD 1 y delta-PCR > 130 mg/l se asocian con un mayor riesgo FP (POD1) PCR > 92 OR 5.83 y delta-PCR > 130 OR 10.1).	84	FPCR (grupo FPCR (B/C) vs no-FP/FP grado A)
Palani et al.	P	En el análisis multivariado, PCR > 180 mg/l en POD 2 predictor independiente.	230	FPCR
Sakamoto et al.	R	Análisis multivariado: PCR en POD3 (>17 mg/dl, vs <17.7 mg/dl), OR: 6.029.	192	Grupo con FPCR vs grupo sin FPCR (no-FP o grado A)
Partelli et al.	R	Análisis multivariado: PCR en POD > 150 mg/L y PCR > 185 mg/L en POD3, se correlacionaron con FPCR de manera independiente.	463	FPCR

ARTÍCULO	DISEÑO	DATOS	MUESTRA	COMPLICACIÓN
Hiyoshi et al.	No	AUC para PCR en POD3 > 20 mg/dl, es 0.843.	176	FPCR
Takeshi et al.	P	Análisis multivariado: PC POD2, como FR independiente, con una Hazard ratio de 1.23.	120	FPCR (grupo FP (grados B/C) vs no-FP (grado A y sin FP))
Rodríguez et al.	P	Curva ROC: AUC(POD2): 0.756. AUC (APOD2): 0.761. PCR POD2: VC > 250 mg/dL. Para diagnóstico de FP: S=0.89, E=0.87. Para diagnóstico de FPCR: S=0.71, E=0.79.	50	FP y FPCR (comparativa entre el diagnóstico de FP (grados A, B y C) vs no-FP y FPCR vs no-FP). Grupo no-FP= grupo control.
Ohgi et al.	R	PCR en POD3 > 11 mg/dl, FR independiente en análisis multivariado.	662	FPCR (incluye FPL) vs grupo sin FPCR
Solami et al.	P	PCR > 272 mg/dl en POD3 (OR: 3.32, IC95%: 1.46-7.52) se asoció a FPCR, precisión: 74% (sensibilidad: 54.5, especificidad: 78.5, VPP: 88, VPN: 84.25).	307	FPCR vs no-FPCR
Farooqi et al.	R	PCR en POD3: 121.5 mg/L, un aumento de 21.7 mg/L en POD 1-4 eran predictores de FP. Para FP grado C, sensibilidad del 100% y especificidad de 84.4% para un aumento de PCR de 40/6 mg/L en POD 1-4.	552	FP vs no-FP y FPCR vs FP o no-FP.

ARTÍCULO	DISEÑO	DATOS	MUESTRA	COMPLICACIÓN
Mintziras et al.	R	Análisis multivariado: PCR > 203 mg/dl, como factor predictor de FPCR, con OR: 0.698.	188	FPCR
Iida et al.	R	Análisis multivariado: PCR de 20.3 mg/dl, resulta factor de riesgo independiente, con OR: 1.76.	80	FPCR
Sakamoto et al.	R	PCR mayor en grupo con FPCR que en grupo sin FPCR (20.1 ± 8.2 vs 12.1 ± 5.8, respectivamente). PCR en POD3 tiene un AUC: 0.773.	160	FPCR vs no-FPCR (FP grado B/C vs FP grado A o no-FP)
Kosaka et al.	R	Análisis multivariado: PCR de 15.9 ± 1.3 mg/dl, es FR independiente de FPCR con una OR: 26.39.	100	FPCR (no fistula / grado A vs grado B/C)
Guilbaud et al.	P	PCR de 192 ± 91 mg/L es FR independiente de FP.	110	FP
Uchida et al.	R	Análisis multivariado: PCR en POD5 como factor de riesgo independiente de POPF/PCR.	226	FPCR
Van Dongen et al.	R	Análisis multivariado: PCR superior a RGB en detección de complicaciones relevantes.	285	FPCR

## CONCLUSIONES:

1. PCR en POD2 > 230 mg/L y PCR en POD3 > 220 mg/L, pueden resultar útiles en el diagnóstico precoz de FP.
2. El número de estudios resulta escaso y la mayoría de ellos son de carácter retrospectivo y de tipo unicéntrico.
3. Para poder confirmar a la PCR como una variable fiable a la hora de predecir la aparición de FP, harían falta un mayor número de estudios, con mayores muestras, de carácter prospectivo y de tipo multicéntrico.