

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Curso académico 2022-2023

Grado en Medicina

UTILIDAD DE LA PROCALCITONINA EN EL POSOPERATORIO INMEDIATO COMO PREDICTOR DE COMPLICACIONES TRAS DUODENOPANCREATECTOMÍA CEFÁLICA

Una revisión bibliográfica



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina



Autora: Virginia Sarmentero López de Quintana

**Tutores: Dr. Mario Rodríguez López y Dr. Juan Beltrán de Heredia
Rentería**

Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo
Hospital Clínico Universitario de Valladolid

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. RESUMEN	2
2. INTRODUCCIÓN	2
3. MATERIALES Y MÉTODOS	5
3.1. Criterios de inclusión	6
3.2. Criterios de exclusión	6
4. RESULTADOS	7
5. DISCUSIÓN	13
6. CONCLUSIONES	15
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	16
8. ANEXOS	18

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AUC: area bajo la curva, del inglés *area under the curve*. **DPO:** días de posoperatorio.
DPC: duodenopancreatectomía cefálica. **FP:** fístula pancreática. **FPCR:** fístula pancreática clínicamente relevante. **IC:** intervalo de confianza. **ISGPS:** *International Study Group for Pancreatic Surgery*. **OR:** odds ratio. **PCR:** proteína C reactiva.
PCT: procalcitonina. **RIQ:** rango intercuartílico.

1. RESUMEN

Introducción. La duodenopancreatectomía cefálica (DPC) se caracteriza por una elevada tasa de complicaciones, siendo su máximo exponente la fístula pancreática (FP), dada su alta prevalencia. La procalcitonina (PCT) constituye un marcador de gravedad y evolución de sepsis. El objetivo principal de este trabajo es demostrar su utilidad para diagnosticar rápidamente tanto las complicaciones infecciosas como las no infecciosas en los primeros días del posoperatorio tras la DPC.

Materiales y métodos. Este trabajo se ha llevado a cabo como una revisión bibliográfica de tipo narrativa, utilizando PubMed como base de datos. Tras realizar una búsqueda preliminar, se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión preestablecidos, seleccionándose finalmente 8 artículos definitivos.

Resultados. Hubo una considerable variabilidad en términos de diseño y resultados. Todos los estudios revisados, con la salvedad de las publicaciones de *Kanda* y de *Rodríguez-López*, observaron un incremento en los niveles de PCT posquirúrgicos en los pacientes que desarrollaron complicaciones en comparación con los que no las presentaron. En cuanto al resto artículos, la mayoría concluyó que niveles elevados de PCT en el tercer día de posoperatorio (DPO 3) suponía un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones tras DPC.

Conclusiones. La PCT sérica debería tomarse en cuenta en la evaluación y gestión de complicaciones tras la cirugía de Whipple. La mayoría de los artículos revisados coinciden en que los pacientes con FP presentan una PCT sérica más elevada en DPO 1 y 2 respecto a los pacientes sin FP. Sin embargo, los artículos que analizan la PCT más allá de este periodo inicial del posoperatorio sugieren que la PCT del DPO 3 es la que tiene la precisión diagnóstica más alta, con lo que podría ser útil para seleccionar el tratamiento más adecuado.

Palabras clave: Duodenopancreatectomía cefálica. Procalcitonina. Evolución posoperatoria. Fístula pancreática.

2. INTRODUCCIÓN

El procedimiento de Whipple es una técnica quirúrgica de elevada complejidad diseñada en un solo paso por el Doctor Allen Whipple en la primera mitad del siglo XX, para procesos patológicos que involucren la cabeza del páncreas, el duodeno y la porción distal del conducto colédoco. Consiste en la extirpación de la cabeza del páncreas con

preservación de la vena y arteria mesentérica superior, junto al marco duodenal unido al antro gástrico y la porción distal del colédoco. Se denomina por ello, duodenopancreatectomía cefálica (DPC). A raíz de ella surgieron múltiples variantes, que diferían en la preservación o no del píloro o en el tipo de técnica reconstructiva [1,2].

Sin embargo, pese a los recientes progresos en la técnica y en los cuidados perioperatorios, esta cirugía está asociada a una mortalidad de aproximadamente el 5 % y una tasa del 35 - 60 % para complicaciones severas de grado mayor o igual a III de la clasificación de Clavien-Dindo [3], que requieren intervención quirúrgica para su manejo.

GRADO	DEFINICIÓN
I	Cualquier desviación posoperatorio normal que no requiera tratamiento farmacológico ni reintervenciones quirúrgicas, endoscópicas o radiológicas. Regímenes terapéuticos permitidos: antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia.
II	Requerimiento de tratamiento farmacológico diferente al permitido en el grado I. También se incluyen las transfusiones sanguíneas o de hemoderivados y la nutrición parenteral total.
III	Requerimiento de intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica.
- IIIA	Sin anestesia general.
- IIIB	Bajo anestesia general.
IV	Complicaciones que amenazan la vida del paciente y requieren manejo en cuidados intensivos.
- IVA	Disfunción de un solo órgano (incluye la diálisis).
- IVB	Disfunción multiorgánica.
V	Muerte del paciente.

Tabla 1. Clasificación Clavien-Dindo para las complicaciones posoperatorias [3].

En particular, la FP es una de las complicaciones más frecuentes y problemáticas, con una tasa global del 19.2 % [4]. El agravamiento de las FP puede conducir a una hospitalización prolongada, costos crecientes del tratamiento médico y el desarrollo de condiciones fatales, como abscesos y hemorragias intraabdominales que pueden provocar una sepsis y fallecimiento del paciente.

La clasificación clínica de las FP fue establecida por el *International Study Group for Pancreatic Surgery* (ISGPS) en 2005 y revisada en 2016 [4], clasificándose en tres grados según su gravedad: fuga bioquímica (equivalente al grado A de la versión 2005

de esta clasificación), que se define como contenido de amilasa en el drenaje más de tres veces el valor superior de referencia sérico; y fístula pancreática clínicamente relevante (FPCR), que incluye a los grados B y C.

Evento	FUGA	FP	FP
	BIOQUÍMICA	(GRADO B)	(GRADO C)
Amilasa en drenaje abdominal > 3 veces el límite superior del valor normal en suero.	Sí	Sí	Sí
Persistencia del drenaje peripancreático > 3 semanas.	No	Sí	Sí
Cambio clínicamente relevante en el manejo de la FP.	No	Sí	Sí
Intervenciones percutáneas o endoscópicas específicas para colecciones por FP.	No	Sí	Sí
Procedimientos angiográficos por sangrados debidos a FP.	No	Sí	Sí
Reintervención quirúrgica por FP.	No	No	Sí
Signos de infección relacionados con FP.	No	Sí, sin fallo de orgánico.	Sí, con fallo orgánico.
Insuficiencia orgánica relacionada con FP.	No	No	Sí
Muerte relacionada con FP.	No	No	Sí

Tabla 2. Clasificación de la fístula pancreática posoperatoria según el International *Study Group for Pancreatic Surgery* (ISGPS) revisada en 2016 [4]. FP: fístula pancreática.

A menudo es difícil predecir las FP ya que no es posible determinar el contenido de amilasa en los pacientes a los que no se les ha colocado drenaje. Por ello se han estudiado numerosos factores de riesgo preoperatorios e intraoperatorios para las FP: un páncreas blando, un conducto pancreático principal pequeño, un páncreas graso, desnutrición y obesidad, son los más reconocidos y contrastados [5,6].

Una vez se establece la FP, el líquido pancreático se filtra hacia la cavidad abdominal y causa inflamación local, infección secundaria y, en ocasiones, expansión a una respuesta inflamatoria sistémica.

En cuanto a las manifestaciones de la respuesta inflamatoria, el recuento de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, los niveles de lactato, proteína C reactiva (PCR) y PCT, además de la presencia de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, han sido de uso generalizado.

Actualmente, la PCT se considera un marcador específico de sepsis, siendo útil como guía para el tratamiento antibiótico. También se ha analizado su papel como predictor de complicaciones posoperatorias tras cirugía colorrectal [7], gastroesofágica [8] y cardiotorácica [9] y es un marcador sensible de daño tisular e inflamación. A pesar de ello, existen pocos estudios que evalúen la efectividad de la PCT como biomarcador de complicaciones posoperatorias en la cirugía pancreática y su utilidad no ha sido completamente dilucidada. Una de las grandes ventajas que presenta este marcador es su rápida cinética; la PCT reacciona más rápido que otros marcadores como la PCR, tanto durante un aumento como durante una disminución de la inflamación [10]. En consecuencia, la PCT se podría utilizar como un índice de seguimiento eficaz para la predicción temprana de complicaciones posoperatorias y, especialmente, de la FP.

Así, nuestro objetivo en esta revisión es recopilar toda la información disponible en la literatura para identificar y estandarizar la validez de la PCT sérica como biomarcador de diagnóstico temprano de complicaciones tras DPC. Nuestra finalidad se basa en detectar precozmente a sujetos susceptibles y poder actuar en consecuencia para frenar el curso natural de estas entidades y disminuir la estancia hospitalaria y sus costes.

Por consiguiente, se plantea la hipótesis de que debería haber una disparidad en los niveles séricos de PCT entre los sujetos que presentan complicaciones relacionadas con la DPC frente a los que no, teniendo también en cuenta que dicha diferencia debe observarse en el posoperatorio inmediato.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

El presente trabajo se ha diseñado como una revisión bibliográfica de tipo narrativa que examina la literatura disponible sobre el uso de la PCT como biomarcador para predecir complicaciones tras la DPC, centrándonos especialmente en la FP.

Para su realización, se llevó a cabo una búsqueda sistemática en PubMed/MEDLINE durante los meses de febrero y marzo de 2023. Se aplicaron como palabras clave [Medical Subject Headings (MeSH) terms] para la búsqueda: “*Pancreatoduodenectomy*”, “*Pancreaticoduodenectomy*”, “*Duodenopancreatectomy*”, “*Whipple*”, “*Procalcitonin*”. Asimismo, estos términos se combinaron mediante los

operadores booleanos *AND* y *OR*, con la finalidad de encontrar los artículos más pertinentes y optimizar la búsqueda. Así, obtuvimos 21 estudios publicados entre julio de 2014 y diciembre de 2022. Además, se restringió la búsqueda a aquellos artículos publicados en español e inglés.

En cuanto a los criterios de inclusión y exclusión, se definieron los siguientes:

3.1. Criterios de inclusión

- Los pacientes incluidos en los estudios deben haber sido sometidos a una DPC, con independencia de las variantes técnicas reconstructivas y resectivas.
- Medición de la PCT sérica en el posoperatorio como variable de interés.
- Inclusión de todas las complicaciones posoperatorias posibles.
- Ensayos clínicos controlados aleatorizados.
- Estudios observacionales de cohortes o de casos y controles.

3.2. Criterios de exclusión

- Artículos que hagan referencia a procedimientos distintos a la DPC.
- Artículos que incluyan datos de experimentación animal.
- Estudios que incluyan biomarcadores distintos a la PCT.
- Estudios que empleen exclusivamente biomarcadores medidos en líquido peritoneal o en líquido del drenaje en lugar de sérico.
- Estudios que incluyeron solo el nivel preoperatorio de PCT.
- Estudios cuyo texto completo no se pudo obtener.
- Revisiones narrativas, sistemáticas, metaanálisis.
- Series de casos o casos clínicos aislados.

Para terminar, esta revisión se concluyó mediante el respaldo de guías de práctica clínica y la búsqueda manual de otros artículos relacionados, con el fin de brindar una información más exhaustiva y lograr una interpretación más precisa de los resultados.

Este trabajo de fin de grado ha sido diseñado como una revisión bibliográfica narrativa, y, en consecuencia, dado que no se recopilaron datos confidenciales de pacientes, no fue necesario obtener la aprobación de un comité de ética.

4. RESULTADOS

Se efectuó una búsqueda bibliográfica en la base de datos de PubMed aplicando las palabras clave y siguiendo la estrategia mencionada anteriormente. Inicialmente, con todos los filtros descritos, la búsqueda preliminar arrojó un total de 21 publicaciones.

Tras revisar el resumen de cada artículo, se seleccionaron los más relevantes. El resultado de la búsqueda bibliográfica definitiva, aplicando los criterios de inclusión y exclusión, fue de un total de 8 artículos con un cómputo total de 1039 pacientes.

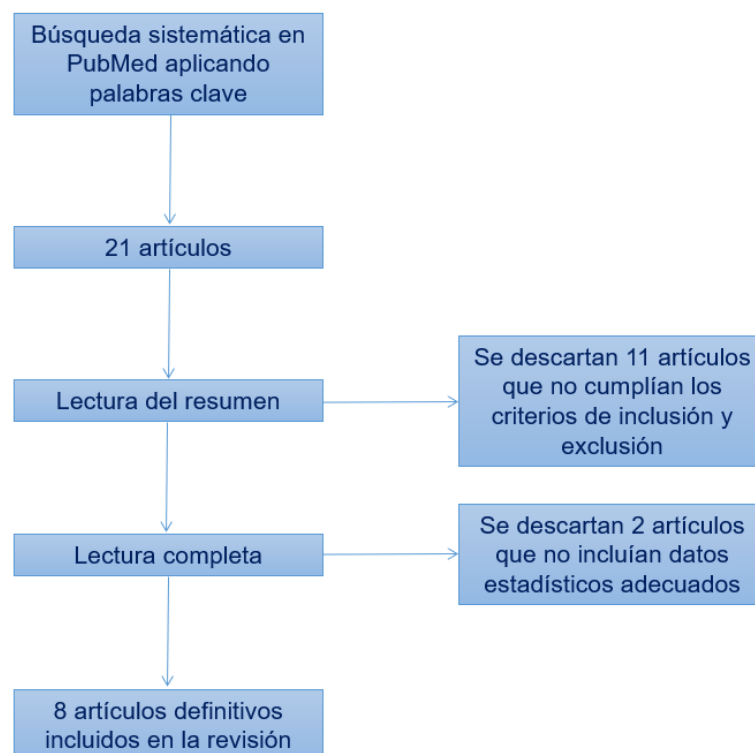


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA que recoge el proceso de búsqueda bibliográfica.

Las principales características de los estudios incluidos se resumen en la **Tabla 3** (anexo 1).

En la publicación de **Kanda et al.** [10] se realizó un estudio retrospectivo con un total de 153 pacientes en el que se registraron los niveles de PCT en el DPO 3 tras DPC (n = 103) y pancreatometomía distal (n = 50) junto con otros biomarcadores como la PCR, el conteo de plaquetas y leucocitos y la amilasa sérica.

Los resultados se correlacionaron con la aparición de FPCR. El 50 % de los pacientes presentaron FPCR como complicación. Se definió el valor de corte de PCT en 0.3 ng/ml y el área bajo la curva (AUC, del inglés *area under the curve*) de la PCT en DPO 3 fue de 0.584 (p = 0.451). Dada la poca validez diagnóstica de la PCT en este estudio, no se calculó la sensibilidad ni la especificidad de este biomarcador para detectar FPCR. En el análisis multivariante la PCT no se estableció como marcador de riesgo independiente de FPCR.

Giardino et al. [11] analizaron los datos de PCT sérica durante los primeros cinco días tras el procedimiento de Whipple en una muestra de 84 pacientes, los cuales se dividieron en tres grupos diferentes; uno sin complicaciones posoperatorias (31 %); otro con FP (23.27 %) y un tercer grupo que presentaba complicaciones distintas a la FP (pancreatitis aguda (8.3 %), vaciado gástrico retardado (9.5 %) y fuga biliar (4.8 %)).

Según se expone en la **Tabla 4**, las cifras de PCT sérica fueron superiores en DPO 1, 2, 3, 4 y 5 entre los sujetos con FPCR que entre los que tuvieron una fuga bioquímica grado A o sin complicaciones. Se asoció a un mayor riesgo de FPCR los valores de PCT en DPO 2 (odds ratio (OR) 2.39, intervalo de confianza (IC) al 95 % 1.04 - 5.72; p = 0.039) y 3 (OR 4.85, IC 95 % 1.14 - 22.1; p = 0.032).

En lo que respecta al grupo que experimentó complicaciones distintas a la FP, se observaron niveles más elevados de PCT en DPO 1, 2, 3, 4 y 5 en comparación con aquellos que tuvieron una evolución sin incidentes. Estos resultados aparecen reflejados en la **Tabla 5**. Pacientes con niveles altos de PCT en DPO 1 (OR 2.3, IC 95 % 1.17 - 5.93; p = 0.042), 2 (OR 4.83, IC 95 % 1.52 - 23.5; p = 0.023) y 3 (OR 14.8, IC 95 % 2.16 - 188.9; p = 0.017) tenían mayor riesgo de desarrollar una complicación tipo Clavien \geq I.

Finalmente, el análisis de la curva ROC realizado para establecer el nivel de predicción de la PCT para la ocurrencia de FPCR mostró que una PCT > 0.4 mg/dl en DPO 1 fue capaz de predecirla con una sensibilidad del 93 % y especificidad del 43 % (AUC 0.70).

Los resultados del estudio de la curva ROC para evaluar el rendimiento diagnóstico de la PCT en la predicción de complicaciones quirúrgicas Clavien \geq I demostraron que un nivel de PCT > 0.7 mg/dl en DPO 1 y > 0.25 en el DPO 3 se asociaron con la aparición

de estas complicaciones, presentando una sensibilidad del 59 % y una especificidad del 73 % para PCT > 0.7 mg/dl en DPO 1 y con una sensibilidad del 60 % y una especificidad del 70 % para PCT > 0.25 mg/dl en DPO 3 (AUC 0.67 y 0.65, respectivamente).

PCT	FPCR		Sin FP		Valor p
	Mediana	(RIQ)	Mediana	(RIQ)	
DPO 1	1.13	(0.62–1.39)	0.46	(0.25–1.13)	0.016
DPO 2	0.91	(0.46–1.29)	0.28	(0.17–0.63)	0.003
DPO 3	0.60	(0.33–0.84)	0.22	(0.13–0.51)	0.002
DPO 4	0.37	(0.24-0.51)	0.18	(0.11-0.39)	0.037
DPO 5	0.30	(0.18–0.39)	0.14	(0.11–0.35)	0.032

Tabla 4. Correlación entre los niveles de PCT sérica e incidencia de FP según el artículo de *Giardino et al.* [11]. DPO: día de posoperatorio. FP: fístula pancreática. FPCR: fístula pancreática clínicamente relevante. PCT: procalcitonina. RIQ: rango intercuartílico.

PCT	Complicaciones		Sin complicaciones		Valor p
	Mediana	(RIQ)	Mediana	(RIQ)	
DPO 1	0.71	(0.29–1.29)	0.33	(0.20–0.63)	0.01
DPO 2	0.52	(0.23–0.91)	0.22	(0.15–0.38)	0.003
DPO 3	0.34	(0.17–0.66)	0.17	(0.11–0.26)	0.003
DPO 4	0.26	(0.14-0.44)	0.15	(0.08-0.30)	0.029
DPO 5	0.24	(0.13–0.40)	0.11	(0.06–0.14)	<0.001

Tabla 5. Correlación entre los niveles de PCT sérica e incidencia de complicaciones tipo Clavien \geq I según el artículo de *Giardino et al.* [11]. DPO: día de posoperatorio. PCT: procalcitonina. RIQ: rango intercuartílico.

Domínguez-Comesaña et al. [12] llevaron a cabo un análisis retrospectivo con una muestra de 35 pacientes, comparando los niveles de PCT en DPO 1, 2 y 3 entre los sujetos que desarrollaron infección intraabdominal y los que no presentaron

complicaciones. La incidencia de FP fue del 14.3 % y la de absceso abdominal fue del 17.1 %, tres de ellos relacionados con la presencia de FP.

Las concentraciones séricas basales de PCT se elevaron después de la cirugía en todos los pacientes. En el periodo de tiempo estudiado, el pico de PCT se obtuvo a las 24 horas en ambos grupos, con valores medios de 0.76 y 0.70 ng/ml para los pacientes con y sin complicaciones, respectivamente. No se encontraron diferencias significativas en los valores aislados de PCT a las 24, 48 y 72 horas de la cirugía entre los dos grupos ($p = 0.803$, $p = 0.858$, $p = 0.369$, respectivamente).

Por tanto, los valores aislados de PCT no fueron útiles para predecir complicaciones precozmente tras DPC, pero si se tiene en cuenta la evolución de estos valores en los primeros 3 días en forma de cocientes, la situación cambia y este parámetro se convierte en buen predictor de complicaciones posoperatorias. El cociente PCT DPO 3 / PCT DPO 2 fue el más útil, con una mediana de 0.63 (Rango intercuartílico (RIQ) 0.51 - 0.92) ng/ml en el grupo sin infección y una mediana de 1.12 (RIQ 0.85 - 1.40) ng/ml en el grupo con infección ($p = 0.031$) con una sensibilidad del 100 %, una especificidad del 66.67 %, un valor predictivo positivo de 36.4 % y un valor predictivo negativo del 100 %, para un punto de corte de 0.74 ng/ml.

En el estudio prospectivo de **Rodríguez-López et al.** [13] se cotejaron los niveles séricos de PCT de 50 pacientes durante DPO 1 y 2 entre un grupo sin complicaciones y otro con complicaciones, que incluía FP, FPCR y las complicaciones tipo Clavien \geq III. En ninguno de los dos grupos se encontraron diferencias estadísticamente significativas en lo referido a los niveles séricos de PCT.

No se obtuvo una diferencia significativa en los valores de PCT entre el grupo control y con complicaciones Clavien \geq III en DPO 1 [0.56 (RIQ 0.22 - 1.36) vs. 0.90 (RIQ 0.51 - 1.59) ng/ml, $p > 0.05$] ni en DPO 2 [0.70 (RIQ 0.26 - 2.50) vs. 0.90 (RIQ 0.49 - 1.84) ng/ml, $p > 0.05$]. Tampoco se halló una diferencia significativa entre el grupo control y con FP en DPO 1 [0.55 (RIQ 0.18 - 1.26) vs. 1.03 (RIQ 0.58 - 1.64) ng/ml, $p > 0.05$] ni en DPO 2 [0.52 (RIQ 0.26 - 2.01) vs. 1.26 mmol/L (RIQ 0.78 - 2.85) ng/ml, $p > 0.05$]. Asimismo, no se observó una diferencia significativa entre el grupo de control y aquellos con FPCR en DPO 1 [0.69 (RIQ 0.28 - 1.30) vs. 1.03 (RIQ 0.51 - 3.07) ng/ml, $p > 0.05$] ni en DPO 2 [0.60 (RIQ 0.26 - 1.98) vs. 1.26 (RIQ 0.56 - 3.80) ng/ml, $p > 0.05$]. Por último, no se calculó el AUC para la PCT.

En lo referente al estudio retrospectivo de **Hata et al.** [14], se analizaron los valores de PCT en los DPO 1, 2, 3 y 5 en un total de 387 pacientes en base a la aparición de complicaciones Clavien \geq I y FP. El número de complicaciones observadas se refleja en la **Tabla 6**.

Se dividió la muestra en un grupo con complicaciones no severas y otro con complicaciones severas, definidas como aquellas mayores o iguales al grado IV de la clasificación de Clavien-Dindo e incluyendo la FPCR. En ambos grupos el pico de PCT sérica se alcanzó a las 24 horas del posoperatorio. En el grupo con complicaciones severas los niveles de PCT en DPO 1, 2, 3 y 5 fueron notablemente más elevados que en el grupo con complicaciones no severas (todos los valores $p < 0.05$). Los valores se exponen detalladamente en la **Tabla 7**.

En cuanto al rendimiento diagnóstico de la PCT sérica para detectar las complicaciones posoperatorias graves, el AUC fue de 0.659 en DPO 1, 0.741 en DPO 2 y 0.736 en DPO 3. Los valores de corte óptimos de PCT para la detección temprana de complicaciones graves se establecieron de la siguiente manera: 2.1 ng/ml en DPO 1 y DPO 2 y 1.15 ng/ml en DPO 3. El valor más alto de AUC para PCT se observó en DPO 2, con una sensibilidad del 66.7 % y una especificidad del 78.6 %.

En el análisis multivariante, la elevación de PCT > 2.1 ng/ml en DPO 2 (OR: 4.125, IC 95 % [1.38 - 12.31], $p = 0.011$) se consolidó como factor de riesgo independiente para el desarrollo de complicaciones graves.

Complicaciones posoperatorias según clasificación Clavien-Dindo, n (%)	
Grado I	48 (12.4)
Grado II	110 (28.4)
Grado III	143 (37)
Grado IV	12 (3.1)
Grado V	4 (1.0)
Fístula pancreática posoperatoria (FP) según clasificación ISGPS, n (%)	
Grado A	38 (9.8)
Grados B y C (FPCR)	110 (28.5)

Tabla 6. Número y porcentaje de complicaciones en la publicación de *Hata et al.* [14]. FPCR: fístula pancreática clínicamente relevante.

PCT	Complicaciones no severas		Complicaciones severas		Valor p
	Mediana	(RIQ)	Mediana	(RIQ)	
Pre	0.04	(0.04–0.07)	0.07	(0.04–0.14)	0.168
DPO 1	1.32	(0.72–2.57)	2.50	(1.12–7.04)	0.031
DPO 2	0.86	(0.48–1.79)	2.21	(0.87–5.16)	0.001
DPO 3	0.53	(0.29–1.17)	1.62	(0.68–2.52)	0.001
DPO 5	0.26	(0.16–0.54)	1.17	(0.49–1.33)	<0.001

Tabla 7. Comparación de los niveles de PCT entre los grupos con y sin complicaciones severas en la publicación de *Hata et al.* [14]. DPO: día de posoperatorio. PCT: procalcitonina. RIQ: rango intercuartílico.

El estudio retrospectivo de *Zhou et al.* [15] se centró en la FP como complicación posoperatoria tras DPC y pancreatometomía distal. Independientemente del tipo de cirugía realizada, no se obtuvieron diferencias significativas en cuanto a la tasa de FP. La muestra total (n = 67) se dividió en un grupo control que no experimentó FP (n = 53) y otro grupo que sí lo hizo (n = 14).

Los niveles de PCT del grupo con FP en los DPO 1, 3 y 5 fueron significativamente mayores que en el grupo sin FP (p < 0,05). Los pacientes a los que se les realizó pancreatometomía distal tuvieron cambios similares en los niveles de PCT que los pacientes con DPC.

De acuerdo con los resultados de la curva ROC, se midió el grado de sensibilidad y especificidad de la detección de PCT sérica tras la cirugía, y determinando el valor de corte correspondiente a cada día del posoperatorio. Para el diagnóstico de FP, el AUC para PCT en DPO 1 fue 0.77 (IC 95 % 0.675 - 0.860), el punto de corte óptimo fue 0.67 µg/L y la sensibilidad y especificidad para la detección de FP fue de 73.68 % y 76.12 %, respectivamente. El AUC para PCT en DPO 3 fue 0.83 (IC 95 % [0.734 - 0.902]), el valor de corte óptimo fue 0.56 µg/L y la sensibilidad y especificidad fueron 89.47 % y 64.18 %, respectivamente. El AUC para el diagnóstico PCT en DPO 5 fue de 0.72 (IC 95 % [0.621 - 0.818]), el punto de corte óptimo fue de 0.46 µg/L y la sensibilidad y especificidad fue de 68.42 % y 76.12 %, respectivamente.

El estudio retrospectivo de **Ma et al.** [16] es el único de los incluidos en esta revisión narrativa en el que se realiza el procedimiento de Whipple por vía laparoscópica en lugar de cirugía abierta. En este artículo se evalúa la eficacia de la PCT como predictor de FPCR. La muestra total era de 186 pacientes sometidos a DPC por vía laparoscópica, los cuales se dividieron en dos grupos en función de la aparición o no de FPCR como complicación posoperatoria. El número de casos con FPCR fue de 18 pacientes (9.7 %). Los niveles de PCT se midieron a lo largo del DPO 1 a 7, con resultados significativamente mayores en el grupo FPCR que en el grupo control ($p < 0.001$).

En cuanto al análisis de la curva ROC, la precisión de los niveles de PCT en DPO 2, 3, 5 y 7 fueron excelentes (todas las AUC > 0.9). La mayor AUC obtenida fue en DPO 3 [PCT > 2.10 ng/ml (AUC 0.951, IC 95 % 0.903 - 0.999, $p < 0.001$)], con una sensibilidad del 88.2 % y una especificidad del 92.9 %.

El análisis multivariante confirmó que los niveles de PCT en DPO 3 > 2.10 ng/ml suponían un factor de riesgo independiente para desarrollar FPCR tras DPC laparoscópica (OR = 3.303, IC 95 % [1.902–5.736], $p < 0.001$).

Por último, el estudio retrospectivo de **Iida et al.** [17] se incluyeron 77 pacientes sometidos a DPC. Se analizaron los niveles de PCT en DPO 1 y 3 con las complicaciones infecciosas Clavien \geq II, que alcanzaron una incidencia de 34 (44 %), de las cuales 19 fueron FP. En DPO 1 no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de PCT en el grupo control y en el grupo con infección. Por el contrario, en DPO 3 los niveles de PCT sí fueron significativamente mayores en el grupo con infección ($p = 0.001$), con una mediana respecto al grupo control de 2.65 (RIQ 2.17 - 3.33) vs 0.66 (RIQ 0.43 - 1.18) ng/ml, respectivamente.

En el análisis de la curva ROC se observó que una medición de PCT en DPO 3 > 1.80 ng/ml era un buen predictor de complicaciones infecciosas poscirugía, con un AUC de 0.917, una sensibilidad del 87 % y una especificidad del 88 %.

5. DISCUSIÓN

Debido a la elevada prevalencia de FP tras la DPC y a la ausencia de un biomarcador fiable y ampliamente respaldado que permita anticiparse a su aparición, optamos por realizar una revisión narrativa de la literatura existente hasta la fecha. En esta revisión se incluyeron todas las publicaciones que estudiaban los niveles séricos de PCT sérica como posible predictor de complicaciones, en especial de FP, tras DPC.

Todos los estudios revisados, con la salvedad de las publicaciones de *Kanda et al.* [10] y *Rodríguez-López et al.* [13], demostraron un aumento de la PCT posquirúrgica en los pacientes que desarrollaron complicaciones en comparación con los que no las presentaron.

En el estudio realizado por *Kanda et al.* [10] no hubo diferencias significativas en cuanto a la tasa de incidencia de FP entre la DPC y la pancreatometomía distal. Por tanto, a efectos prácticos, dado que la mayoría de los participantes se sometieron a DPC y debido a que los autores no realizaron análisis específicos por subgrupos, decidimos no omitir este artículo de nuestra revisión. En consecuencia, asumimos que los resultados y conclusiones relacionados con la PCT obtenidos para la muestra de pacientes sometidos a pancreatometomía distal se pueden aplicar al subgrupo de pacientes sometidos a DPC, que es la población objeto de estudio de esta revisión bibliográfica.

La validez diagnóstica de la PCT en DPO 1 y 2 fue analizada en 7 artículos [11–17]. Cabe destacar que en los estudios de *Domínguez-Comesaña et al.* [12] y *Hata et al.* [14] el pico de PCT se alcanzó en las primeras 24 horas, mucho antes que otros parámetros estudiados como la PCR. El estudio de *Giardino et al.* [11] concluyó que una elevación de PCT en DPO 1 se relacionaba con FPCR y otro tipo de complicaciones intraabdominales, presentando una alta sensibilidad y especificidad. Por otro lado, *Domínguez-Comesaña et al.* [12] observaron que el cociente PCT DPO 3 / PCT DPO 2 podría ser un buen indicador de complicaciones intraabdominales antes de que aparecieran los síntomas, con un alto valor predictivo negativo que podría ser útil para indicar el alta precoz con seguridad. Finalmente, *Hata et al.* [14] afirmaron que la elevación de PCT en DPO 2 presentó el rendimiento diagnóstico más alto para la detección de FPCR y otras complicaciones, con una sensibilidad y especificidad moderadas. El resto de las publicaciones que incluyeron la medición de PCT en DPO 1 y 2 no llegaron a conclusiones significativas.

Encontramos un total de 7 artículos que analizaron los niveles de PCT en DPO 3 [10–12,14–17]. Las publicaciones *Zhou et al.* [15] y *Ma et al.* [16] se centraron en la FPCR como complicación posoperatoria, y ambos obtuvieron resultados similares, con el mayor AUC para PCT en DPO 3. La sensibilidad y especificidad de este marcador fueron muy elevadas en ambos estudios e incluso *Ma et al.* [16] determinaron la elevación PCT en DPO 3 como factor de riesgo independiente de FPCR. Estos dos artículos difirieron únicamente en la modalidad quirúrgica: *Zhou et al.* [15] realizaron laparotomía y *Ma et al.* [16] apostaron por la cirugía laparoscópica. Por otro lado, *Iida et al.* [17] incluyeron complicaciones tipo Clavien \geq II en su estudio además de la FP. El mayor AUC para PCT

también se obtuvo en DPO 3, con una alta sensibilidad y especificidad. El resto de las publicaciones que incluyeron la medición de PCT en DPO 3 no llegaron a conclusiones significativas.

En los pacientes con drenaje tras la cirugía, es posible determinar la amilasa en DPO 3. Si esta se encuentra tres veces por encima del límite superior del valor normal en sangre, constituye un dato definitorio de FP [4]. Por tanto, la determinación de PCT más allá de DPO 3 no es de gran utilidad para el diagnóstico temprano de la FP en estos pacientes. Sin embargo, en la mayoría de las cirugías cada vez se apuesta más por la no colocación de drenaje posoperatorio, siendo útil en estos casos calcular biomarcadores séricos como la PCT y otros no revisados en este trabajo, como la PCR, el lactato o el conteo de linfocitos. Siguiendo esta línea argumental, hay un total de 4 estudios que incluyen datos acerca de los DPO 4, 5 y 7 [11,14–16]. Sin embargo, en ninguno de ellos se destaca la utilidad de la medición de PCT en estos días.

En cuanto a las limitaciones de esta revisión, cabe destacar la carencia de homogeneidad y consenso en la definición de complicaciones posoperatorias graves y al establecimiento del punto de corte de la PCT en los diferentes estudios. Además, todo ello adicionado a la escasez de publicaciones de carácter prospectivo, conlleva la generación de sesgos importantes al establecer comparaciones entre estudios y hace que las conclusiones sean difícilmente extrapolables.

Sería conveniente la realización de estudios prospectivos que evalúen la hipótesis de que una elevación del nivel de PCT de DPO 1 a 3 podría tener un valor diagnóstico para la identificación de pacientes con complicaciones posoperatorias, incluyendo la FPCR entre ellas. Estudios clínicos prospectivos bien diseñados basados en cambios en el nivel de PCT o el uso de una escala de puntuación de riesgo de alto rendimiento en la fase aguda después de la DPC podrían ayudar a establecer estrategias terapéuticas precoces.

6. CONCLUSIONES

Esta revisión narrativa se ha centrado en llevar a cabo una búsqueda minuciosa de publicaciones científicas que aborden los aspectos más recientes de la PCT como biomarcador de complicaciones tras DPC. La mayoría de los artículos revisados coinciden en que los pacientes con FP presentan niveles de PCT sérica más elevados en DPO 1 y 2 respecto a los pacientes sin FP. Sin embargo, los artículos que analizan la PCT más allá de este periodo inicial del posoperatorio sugieren que la PCT del DPO

3 es la que tiene la precisión diagnóstica más alta según los datos actuales de los que se dispone, con lo que podría ser útil para seleccionar el tratamiento más adecuado. No obstante, debido al escaso número de artículos publicados que analizan este tema y a la heterogeneidad en la definición de complicaciones y de puntos de corte para la PCT, se recomienda la realización de estudios preferentemente de carácter prospectivo con mayores tamaños muestrales que permitan obtener resultados más fidedignos.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martín Pérez E, Sabater Ortí L, Sánchez-Bueno F, editores. Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Cirugía biliopancreática. 2ª. 28006 Madrid: Arán Ediciones; 2018.
2. Parra Membrives P, Martínez Baena D, Lorente Herce J, Jiménez Riera G, Sánchez Gálvez M, Martín Balbuena R, et al. Diagnosis and treatment of complications and sequelae of pancreatic surgery. Evidente and disagreements. *Cir Andal* 2019;30:186-94.
3. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205-13.
4. Bassi C, Marchegiani G, Dervenis C, Sarr M, Abu Hilal M, Adham M, et al. The 2016 update of the International Study Group (ISGPS) definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 Years After. *Surgery* 2017;161:584-91.
5. Chen G, Yi H, Zhang J. Diagnostic value of C-reactive protein and procalcitonin for postoperative pancreatic fistula following pancreatoduodenectomy: a systematic review and meta-analysis. *Gland Surg* 2021;10:3252-63.
6. Vasavada B, Patel H. Postoperative serum procalcitonin versus C-reactive protein as a marker of postoperative infectious complications in pancreatic surgery: a meta-analysis. *ANZ J Surg* 2021;91:E260-70.
7. Facy O, Paquette B, Orry D, Binquet C, Masson D, Bouvier A, et al. Diagnostic Accuracy of Inflammatory Markers As Early Predictors of Infection After Elective Colorectal Surgery: Results From the IMACORS Study. *Ann Surg* 2016;263:961-6.
8. Warschkow R, Tarantino I, Ukegijini K, Beutner U, Müller SA, Schmied BM, et al. Diagnostic study and meta-analysis of C-reactive protein as a predictor of postoperative

inflammatory complications after gastroesophageal cancer surgery. *Langenbecks Arch Surg* 2012;397:727-36.

9. Falcoz PE, Laluc F, Toubin MM, Puyraveau M, Clement F, Mercier M, et al. Usefulness of procalcitonin in the early detection of infection after thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:1074-8.

10. Kanda M, Fujii T, Takami H, Suenaga M, Inokawa Y, Yamada S, et al. Novel diagnostics for aggravating pancreatic fistulas at the acute phase after pancreatectomy. *World J Gastroenterol* 2014;20:8535-44.

11. 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* 2016;20:1482-92.

12. Domínguez-Comesaña E, Domínguez-Fernández R, Quiroga-Veiga N, López-Gómez V, Estévez-Fernández S. Are reactive C protein and procalcitonin useful for early diagnosis of postoperative intraabdominal infection after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer? *Cir Cir* 2019;87:662-6.

13. 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* 2020;19:58-67.

14. Hata T, Mizuma M, Motoi F, Hayashi H, Ishida M, Ohtsuka H, et al. Serum procalcitonin as an early diagnostic marker of severe postoperative complications after elective pancreaticoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2020;27:767-75.

15. Zhou Q, Xia Y, Lei Z. The predictive value of procalcitonin for postoperative early pancreatic fistula. *BMC Surg* 2020;20:90.

16. Ma J, Jiang P, Ji B, Song Y, Liu Y. Post-operative procalcitonin and C-reactive protein predict pancreatic fistula after laparoscopic pancreatoduodenectomy. *BMC Surg* 2021;21:171.

17. Iida H, Maehira H, Mori H, Tani M. Serum procalcitonin as a predictor of infectious complications after pancreaticoduodenectomy: review of the literature and our experience. *Surg Today* 2020;50:87-96.

8. ANEXOS

Anexo 1. Tabla 3. Resumen de las principales características y resultados de los estudios incluidos en la revisión narrativa. AUC: área bajo la curva, del inglés *area under the curve*. DPC: duodenopancreatectomía cefálica. DPO: día de posoperatorio. E: especificidad. FP: fístula pancreática. FPCR: fístula pancreática clínicamente relevante. IC: intervalo de confianza. OR: odds ratio. PCT: procalcitonina. S: sensibilidad. VPN: valor predictivo negativo. VPP: valor predictivo positivo.

Estudio	Diseño	Tamaño muestral (n)	Complicación objeto de estudio	Día que se midió la PCT	Resultados
Kanda et al. [10]	Retrospectivo	153	FPCR	DPO 3	No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas.
Giardino et al. [11]	Prospectivo	84	Clavien \geq I, FPCR	DPO 1 a 5	PCT > 0.4 mg/dl en DPO 1 fue capaz de predecir FPCR con S = 93 % y E = 43 %. PCT > 0.7 mg/dl en DPO 1 supone un mayor riesgo de complicaciones diferentes a fístula con S = 59 % y E = 73 %.
Domínguez-Comesaña et al. [12]	Prospectivo	35	Clavien \geq II, FP	DPO 1 a 3	El cociente PCT DPO 3 / PCT DPO 2 > 0.74 ng/ml fue un buen predictor de infección con S = 100 %, E = 66.67 %, VPP = 36.4 % y VPN = 100 %.
Rodríguez-López et al. [13]	Prospectivo	50	Clavien \geq III, FP, FPCR	DPO 1 y 2	No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas.
Hata et al. [14]	Retrospectivo	387	Clavien \geq I, FPCR	DPO 1, 2, 3 y 5	PCT en DPO 2 > 2,1 ng/ml presentó el rendimiento diagnóstico más alto, con S = 66.7 % y E = 78.6 %.
Zhou et al. [15]	Retrospectivo	67	FPCR	DPO 1, 3 y 5	El mayor AUC fue en DPO 3 (PCT > 0.56 μ g/L, AUC 0.83), con S = 89.47 % y E = 64.18 %.

Ma et al. [16]	Retrospectivo	186	FPCR	DPO 1, 2, 3, 5 y 7	El mayor AUC fue en DPO 3 (PCT > 2.10 ng/ml, AUC 0.951), con S = 88.2 % y E = 92.9 %. El análisis multivariante confirmó que los niveles de PCT en DPO 3 > 2.10 ng/ml eran un factor de riesgo independiente para desarrollar FPCR tras DPC laparoscópica (OR = 3.303, IC 95 % [1.902–5.736], p < 0.001).
lida et al. [17]	Retrospectivo	77	Complicaciones infecciosas Clavien ≥ II, FP	DPO 1 y 3	PCT en DPO 3 > 1.80 ng/ml es un buen predictor de complicaciones infecciosas, con un AUC de 0.917, S = 87 % y E = 88 %.



UTILIDAD DE LA PROCALCITONINA EN EL POSOPERATORIO INMEDIATO COMO PREDICTOR DE COMPLICACIONES TRAS DUODENOPANCREATECTOMÍA CEFÁLICA

Una revisión bibliográfica



Autora: Virginia Sarmentero López de Quintana

Tutores: Dr. Rodríguez López y Dr. Beltrán de Heredia

Departamento de Cirugía, Oftalmología, Otorrinolaringología y Fisioterapia

1 INTRODUCCIÓN

La cirugía de Whipple es un procedimiento altamente complejo utilizado principalmente para tratar tumores de la cabeza del páncreas. La morbilidad posoperatoria es muy elevada, con un 35-60% de complicaciones de grado \geq III según la clasificación Clavien-Dindo, siendo la fístula pancreática su máximo exponente.

La procalcitonina se considera un marcador específico de sepsis, siendo útil como guía para el tratamiento antibiótico. También se ha analizado su papel como predictor de complicaciones posoperatorias tras otras cirugías intraabdominales y es un marcador sensible de daño tisular e inflamación. A pesar de ello, existen pocos estudios que evalúen su efectividad como marcador de complicaciones posoperatorias en la cirugía pancreática y su utilidad no ha sido completamente dilucidada.

2 OBJETIVOS

- Identificar y estandarizar la validez de la procalcitonina sérica como biomarcador de diagnóstico temprano de complicaciones tras duodenopancreatectomía cefálica.
- Detectar precozmente a sujetos susceptibles y poder actuar en consecuencia para frenar el curso natural de estas entidades y disminuir la estancia hospitalaria y sus costes.

3 MÉTODO

Revisión narrativa de la literatura existente en la base de datos PubMed/MEDLINE utilizando como palabras clave [Medical Subject Headings (MeSH) terms] para la búsqueda: "Pancreatoduodenectomy", "Pancreaticoduodenectomy", "Duodenopancreatectomy", "Whipple", "Procalcitonin". Dichos términos fueron combinados mediante los operadores booleanos AND y OR con la finalidad de encontrar los artículos más pertinentes y optimizar la búsqueda.

4 RESULTADOS

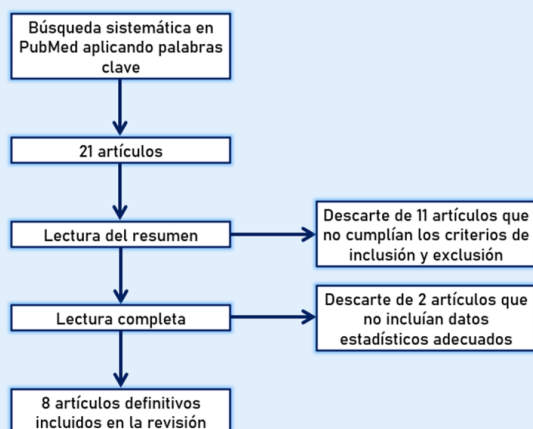


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA que recoge el proceso de búsqueda bibliográfica.

Estudio	Diseño	Complicación objeto de estudio	Día que se midió la PCT	Resultados
Kanda et al.	R n=153	FPCR	DPO 3	No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas.
Giardino et al.	P n=84	Clavien \geq I, FPCR	DPO 1 a 5	PCT > 0.4 mg/dl en DPO 1 fue capaz de predecir FPCR con S=93% y E=43%. PCT > 0.7 mg/dl en DPO 1 supone un mayor riesgo de complicaciones diferentes a fístula con S=59% y E=73%.
Domínguez-Comesaña et al.	P n=35	Clavien \geq II, FP	DPO 1 a 3	El cociente PCT DPO 3 / PCT DPO 2 > 0.74 ng/ml fue un buen predictor de infección con S=100%, E=66.67%, VPP=36.4% y VPN=100%.
Rodríguez-López et al.	P n=50	Clavien \geq III, FP, FPCR	DPO 1 y 2	No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas.
Hata et al.	R n=387	Clavien \geq I, FPCR	DPO 1, 2, 3 y 5	PCT en DPO 2 > 2,1 ng/ml presentó el rendimiento diagnóstico más alto, con S=66.7% y E=78.6%.
Zhou et al.	R n=67	FPCR	DPO 1, 3 y 5	El mayor AUC fue en DPO 3 (PCT > 0.56 μ g/L, AUC 0.83), con S=89.47% y E=64.18%.
Ma et al.	R n=186	FPCR	DPO 1, 2, 3, 5 y 7	El mayor AUC fue en DPO 3 (PCT > 2.10 ng/ml, AUC 0.951), con S=88.2% y E=92.9%. El análisis multivariante confirmó que los niveles de PCT en DPO 3 > 2.10 ng/ml eran un factor de riesgo independiente para desarrollar FPCR tras DPC laparoscópica (OR=3.303, IC 95% [1.902-5.736], p < 0.001).
Lida et al.	R n=77	Complicaciones infecciosas, Clavien \geq II, FP	DPO 1 y 3	PCT en DPO 3 > 1.80 ng/ml es un buen predictor de complicaciones infecciosas, con un AUC de 0.917, S=87% y E=88%.

Tabla 1. Resumen de las principales características y resultados de los estudios incluidos en la revisión narrativa. AUC: área bajo la curva, del inglés area under the curve. DPC: duodenopancreatectomía cefálica. DPO: día de posoperatorio. E: especificidad. FP: fístula pancreática. FPCR: fístula pancreática clínicamente relevante. IC: intervalo de confianza. OR: odds ratio. P: prospectivo. PCT: procalcitonina. R: retrospectivo. S: sensibilidad. VPN: valor predictivo negativo. VPP: valor predictivo positivo.

5 CONCLUSIONES

- La procalcitonina sérica podría tener cierto valor como marcador precoz de complicaciones tras la cirugía de Whipple.
- Los artículos revisados sugieren que la procalcitonina del día de posoperatorio 3 es la que tiene la precisión diagnóstica más alta para la detección de complicaciones.
- Para validar su capacidad predictiva deberían realizarse más estudios, idealmente de enfoque prospectivo y con mayor tamaño muestral.

BIBLIOGRAFÍA PRINCIPAL

- 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* 2016;20:1482-92.
- Hata T, Mizuma M, Motoi F, Hayashi H, Ishida M, Ohtsuka H, et al. Serum procalcitonin as an early diagnostic marker of severe postoperative complications after elective pancreaticoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2020;27:747-75.
- Zhou Q, Xia Y, Lei Z. The predictive value of procalcitonin for postoperative early pancreatic fistula. *BMC Surg* 2020;20:90.
- Ma J, Jiang P, Ji B, Song Y, Liu Y. Post-operative procalcitonin and C-reactive protein predict pancreatic fistula after laparoscopic pancreaticoduodenectomy. *BMC Surg* 2021;21:171.