

# ¿Son útiles la proteína C reactiva y la procalcitonina para el diagnóstico precoz de la infección intraabdominal después de una duodenopancreatectomía por cáncer de páncreas?

*Are reactive C protein and procalcitonin useful for early diagnosis of postoperative intraabdominal infection after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer?*

Elías Domínguez-Comesaña<sup>1\*</sup>, Rubén Domínguez-Fernández<sup>1</sup>, Nazaret Quiroga-Veiga<sup>2</sup>,

Victoria López-Gómez<sup>3</sup> y Sergio Estévez-Fernández<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Cirugía; <sup>2</sup>Servicio de Oncología; <sup>3</sup>Servicio de Análisis Clínicos. Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra, España

## Resumen

**Objetivo:** Evaluar la relación entre los valores de proteína C reactiva y de procalcitonina y la aparición de infección intraabdominal posoperatoria en pacientes con duodenopancreatectomía por cáncer de páncreas. **Método:** Estudio prospectivo observacional que incluye 35 pacientes. Ambos parámetros se midieron antes de la cirugía y a las 24, 48 y 72 horas de la intervención. Los pacientes se dividieron en dos grupos: con y sin infección intraabdominal. **Resultados:** Seis pacientes (17.1%) tuvieron infección intraabdominal. Ambos parámetros aumentaron en todos los pacientes tras la cirugía, pero no hubo diferencias significativas entre los dos grupos. Sin embargo, el cociente entre los valores de proteína C reactiva en el día 3 y los valores en el día 1 de posoperatorio era significativamente mayor en los pacientes con infección intraabdominal, con un valor predictivo positivo del 60% y un valor predictivo negativo del 95%, para un punto de corte de 2.3. **Conclusiones:** El cociente entre las concentraciones séricas de proteína C reactiva en el tercer día y en el primer día de posoperatorio es un buen predictor de infección intraabdominal posoperatoria después de una duodenopancreatectomía.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de páncreas. Duodenopancreatectomía. Infección intraabdominal posoperatoria. Procaltcitonina. Proteína C reactiva.

## Abstract

**Objective:** To evaluate the relationship between C reactive protein and procalcitonin levels and the appearance of post-operative intraabdominal infection, in patients with pancreaticoduodenectomy due to pancreatic cancer. **Method:** A prospective observational study, including 35 patients, was made. Procaltcitonin and C reactive protein were measured before surgery, as well as 24, 48 and 72 h after the surgical procedure. Patients were divided in two groups, with and without intraabdominal infection. **Results:** Six patients (17.1%) presented post-operative intraabdominal infection. Both, procaltcitonin and C reactive protein, increased in all patients after surgery, but there were no significant differences between the two groups. However, the ratio between the C reactive protein concentrations on post-operative day 3 and the concentrations on post-operative day 1 was significantly increased in the group of patients with intraabdominal infection. The predictive positive value and the predictive negative value for this ratio were 60% and 95%, respectively, for a cut-off point of 2.3. **Conclusions:** The ratio between C reactive protein value on post-operative day 3 and the value on post-operative day 1 is a good predictor of post-operative intraabdominal infection after pancreaticoduodenectomy.

**KEY WORDS:** Pancreatic cancer. Pancreaticoduodenectomy. Post-operative intraabdominal infection. Procaltcitonin. C reactive protein.

### Correspondencia:

\*Elías Domínguez Comesaña

Dr. Loureiro Crespo, 57, 2º B

C.P. 36004, Pontevedra, España

E-mail: eliasdomcom@gmail.com

Fecha de recepción: 26-10-2018

Fecha de aceptación: 23-04-2019

DOI: 10.24875/CIRU.19000855

Cir Cir. 2019;87:662-666

www.cirugiacirujanos.com

## Introducción

La duodenopancreatectomía cefálica (DPC) tiene una mortalidad en torno al 5%<sup>1</sup> y una morbilidad del 30-60%<sup>2</sup>. El diagnóstico precoz de estas complicaciones es importante para poder instaurar el tratamiento apropiado y disminuir la mortalidad. La proteína C reactiva (PCR) se ha considerado como un marcador válido para la detección de complicaciones inflamatorias posoperatorias en cirugía pancreática<sup>3-7</sup>; sin embargo, la procalcitonina (PCT), que es un marcador más válido para la detección de infección<sup>8</sup>, no ha sido muy investigada en pacientes con cirugía pancreática y solo hay unos pocos artículos en los que se analice su utilidad en este sentido. Planteamos este estudio con el fin de analizar la relación entre los valores de PCR y PCT, en los primeros días de posoperatorio, y la aparición de infección intraabdominal posoperatoria (IIAP) después de una DPC en pacientes con cáncer de páncreas.

## Método

Se llevó a cabo un estudio observacional prospectivo en el que se incluyeron pacientes operados consecutivamente de cáncer de cabeza de páncreas mediante DPC, entre el 1 de enero de 2015 y el 30 de diciembre de 2017. Los criterios de exclusión fueron la edad inferior a 18 años, la existencia de infección preoperatoria y los valores preoperatorios de PCT superiores a 0.5 ng/ml. Ninguno de los pacientes fue operado por laparoscopia ni recibió quimioterapia o radioterapia preoperatorias. Tras la exéresis, la reconstrucción pancreática se llevó a cabo mediante una anastomosis directa entre el conducto de Wirsung y un asa yeyunal en Y de Roux, utilizando Maxon® 6-0. En todos los pacientes se dejó un tutor interno y la anastomosis fue completada con una capa externa de puntos sueltos de polipropileno 3/0 entre la pared yeyunal y el remanente pancreático. En todos los pacientes se dejaron dos drenajes flexibles de silicona, colocados en la superficie anterior y en la posterior de la pancreaticoyeyunostomía y la hepaticoyeyunostomía. A todos los pacientes se les administró una dosis de metronidazol (1500 mg) y de ceftriaxona (2000 mg) por vía intravenosa en los 30-60 minutos previos a la incisión cutánea. No se administraron dosis suplementarias de antibiótico profiláctico a ninguno de los pacientes. También se administró octreotida a

dosis de 100 µg por vía subcutánea cada 8 horas durante 5 a 7 días; la primera dosis se administró en el momento de la cirugía. Los pacientes fueron evaluados diariamente hasta el alta y reevaluados en la consulta externa a los 30 y 90 días de la cirugía. La PCT y la PCR se midieron antes de la cirugía y a las 24, 48 y 72 horas de esta (D0, D1, D2 y D3, respectivamente). Se calcularon los cocientes entre un valor y los valores obtenidos en los días precedentes, exceptuando el D0 (D3/D2, D3/D1 y D2/D1). La PCR se determinó por un método de inmunoabsorción, utilizando un analizador Beckman Coulter Au 5420 (IZASA). La PCT se determinó con un inmunoanalizador multiparamétrico VIDAS® de BRAHMS mediante un método de enzimoinmunoensayo. Las IIAP y las infecciones del sitio quirúrgico incisional se diagnosticaron de acuerdo con los criterios definidos por los Center for Disease Control and Prevention de los EE.UU.<sup>9</sup>. La fístula pancreática fue identificada y diagnosticada de acuerdo con los criterios del International Study Group on Pancreatic Fistula (ISGPF)<sup>10</sup>. Para el análisis estadístico se utilizaron los programas IBM SPSS versión 20.0 para MAC y MedCalc, versión 12.2.1 para Windows. Para comparar variables se utilizaron el test de Fisher para las cualitativas y el de Mann-Whitney para las cuantitativas. Se consideró que había significación estadística con  $p < 0.05$ . La precisión diagnóstica se evaluó mediante curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*), obteniendo un punto de corte óptimo para el que se calcularon los valores de sensibilidad y especificidad, y los valores predictivos. El estudio fue autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia (España).

## Resultados

Se incluyeron 35 pacientes, de los que 20 (57.1%) eran varones y 15 (42.9%) eran mujeres. La edad media era de 66.8 años  $\pm$  10.15 (rango: 42-89). No hubo ningún fallecimiento. Tuvieron complicaciones 14 (40%) pacientes. La incidencia de fístula pancreática fue del 14.3% (cinco pacientes). Presentaron un absceso intraabdominal 6 (17.1%) pacientes, tres de ellos relacionados con la presencia de una fístula pancreática. Tuvieron infección incisional superficial 4 (11.4%) pacientes; no hubo otras infecciones posoperatorias. Todos los abscesos intraabdominales fueron diagnosticados mediante tomografía computarizada, entre los días 7 y 10 del posoperatorio; cuatro fueron tratados mediante drenaje percutáneo y los

**Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con y sin infección intraabdominal posoperatoria**

Variable	Con infección (n = 6)	Sin infección (n = 29)	p
Sexo, V:M	3:3	7:12	0.792
Edad, años	70.5 ± 8.10	64.76 ± 11.08	0.353
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	27.25 ± 4.57	26.38 ± 2.47	0.881
Puntuación ASA ≥ 3 (n = 17)	2 (33.3%)	15 (51.7%)	0.315
Diabetes (n = 11)	1 (16.6%)	10 (34.5%)	0.134
Drenaje biliar preoperatorio (n = 12)	2 (33.3%)	10 (34.5%)	0.617
Transfusión intraoperatoria (n = 5)	1 (16.7%)	4 (13.8%)	0.341
Duración de la cirugía, min	365.25 ± 17.98	355 ± 47.61	0.392
Textura pancreática, dura:blanda	4:2	21:8	0.091
Diámetro del Wirsung, mm	2.75 ± 1.04	3.65 ± 1.55	0.269
Fístula pancreática posoperatoria (n = 5)	4 (66.7%)	1 (3.5%)	0.001

Los valores se expresan como media ± desviación estándar o con número (%).

otros dos requirieron relaparotomía. En la tabla 1 se muestran las características de los pacientes sin y con IIAP.

Las concentraciones séricas basales de PCR y PCT no fueron diferentes entre ambos grupos (p = 0.803 y p = 0.748) y ambos aumentaron tras la cirugía en todos los pacientes. En el periodo de tiempo estudiado, en los pacientes sin IIAP, la PCR alcanzó su máximo a las 48 horas, con una mediana de 18 mg/dl, mientras que en los pacientes con IIAP el pico se alcanzó a las 72 horas, con una mediana de 22.97 mg/dl. El pico de PCT se alcanzó a las 24 horas en ambos grupos, con medianas de 0.70 y 0.76 ng/ml para los pacientes sin y con IIAP, respectivamente. No hubo diferencias significativas en los valores 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) ni tampoco en los de PCR (p = 0.915, p = 0.409 y p = 0.177, respectivamente). Los cocientes PCT D3/PCT D2 y PCR D3/PCR D1 eran significativamente más elevados en los pacientes con IIAP (Tabla 2). El área más amplia bajo la curva ROC correspondió al cociente PCR D3/PCR D1 (0.869; intervalo de confianza del 95%: 0.674-0.969; error estándar: 0.096; p = 0.0001), como puede apreciarse en la figura 1. En la tabla 3 se muestran los puntos de corte óptimos, los valores de sensibilidad y especificidad, y los valores predictivos para todos los cocientes estudiados.

**Tabla 2. Valores de los cocientes de proteína C reactiva y procalcitonina en los días 1, 2 y 3 en pacientes con y sin infección intraabdominal posoperatoria**

Cociente	Sin infección	Con infección	p
PCT D3/PCT D2	0.63 (0.51-0.92)	1.12 (0.85-1.40)	0.031
PCT D3/PCT D1	0.48 (0.35-0.83)	1.35 (0.51-2.16)	0.154
PCT D2/PCT D1	0.78 (0.55-1.03)	1.20 (0.53-1.55)	0.369
PCR D3/PCR D1	1.27 (0.96-2.17)	2.62 (1.92-4.11)	0.019
PCR D3/PCR D2	0.83 (0.67-1.13)	1.16 (1.00-1.29)	0.132
PCR D2/PCR D1	1.55 (1.45-2.01)	2.02 (1.79-3.81)	0.068

Los valores se expresan como mediana (percentil 25-percentil 75).

PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina.

## Discusión

Este estudio muestra que la DPC induce un aumento de la PCR y de la PCT en todos los pacientes, aunque la cinética de ambos marcadores es diferente. La PCR alcanza su pico a las 48 horas de la cirugía en pacientes sin IIAP y a las 72 horas en pacientes con IIAP, mientras que la PCT lo alcanza a las 24 horas en ambos grupos. Nuestro estudio se limitó a los primeros 3 días de posoperatorio, y por ello no podemos concluir qué ocurre después del tercer día, pero otros autores que extendieron las mediciones hasta el quinto o el séptimo día obtuvieron resultados similares<sup>7,11,12</sup>. Los valores aislados de PCR y PCT no fueron útiles para predecir precozmente la IIAP en los pacientes con 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 ambos parámetros se convierten en buenos predictores de IIAP. El cociente PCR D3/PCR D1 fue el más útil, con una sensibilidad del 75%, una especificidad del 90% y un valor predictivo positivo del 60%, para un punto de corte de 2.3. Considerando que la mayoría de las IIAP se diagnosticaron más allá del día 8 de posoperatorio, sería posible anticipar su diagnóstico una media de 5 días. Estos hallazgos pueden ser relevantes dado que estos cocientes podrían utilizarse para seleccionar pacientes en los que habría que hacer una búsqueda más intensa de complicaciones, por ejemplo con una tomografía computarizada precoz. Otro hallazgo importante es que el cociente PCR D3/PCR D1 tiene un alto valor predictivo negativo (95%), por lo que podría utilizarse para valorar el alta precoz con mayor seguridad. Contrariamente a lo observado en nuestro estudio, algunos autores han hallado que los valores aislados de PCR pueden ser útiles para predecir complicaciones

Tabla 3. Sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud para las variables significativas

Criterion	Pcr d3/pcr d1 > 2.33	Pcr d2/pcr d1 > 1.69	Pct d3/pct d2 > 0.74
Sensibilidad	75 (19,4-99,4)	100 (39,8-100)	100 (39,8-100)
Especificidad	90,4 (69,6-98,8)	66,67 (43-85,4)	66,67 (43-85,4)
RVP	7,87 (1,9-33,1)	3 (1,6-5,5)	3 (1,6-5,5)
RVN	0,28 (0,05-1,5)	0	0
VPP	60 (14,7-94,7)	36,4 (10,9-69,2)	36,4 (10,9-69,2)
VPN	95 (75,1-99,9)	100 (76,8-100)	100 (76,8-100)

Entre paréntesis se indica el intervalo de confianza del 95%.

PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; RVN: razón de verosimilitud negativa; RVP: razón de verosimilitud positiva; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

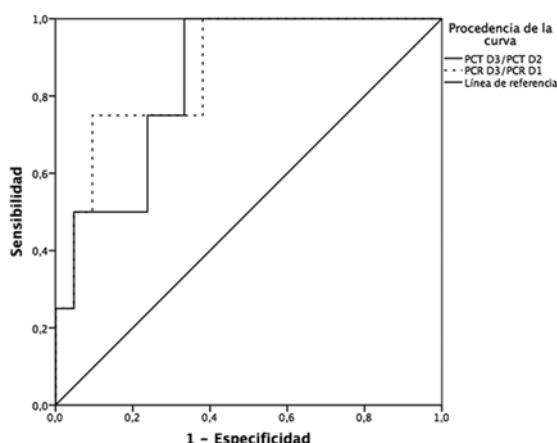


Figura 1. Curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) para los cocientes PCT D3/PCT D2 y PCR D3/PCR D1.

intraabdominales. Angiolini, et al.<sup>7</sup> encontraron que la PCR, con un punto de corte de 172 mg/l en el tercer día y de 147 mg/l en el cuarto día, era útil para predecir el curso clínico del 78,3 y el 80,2% de los pacientes, respectivamente. Giardino, et al.<sup>12</sup> observaron que los pacientes con PCR mayor de 84 mg/l en el primer día y mayor de 127 mg/l en el tercer día, así como con PCT mayor de 0,7 mg/dl en el primer día, tenían mayor riesgo de desarrollar complicaciones posoperatorias. Finalmente, Kanda, et al.<sup>11</sup> encontraron que una PCR mayor de 158 mg/l en el tercer día y un incremento de la PCR superior a 28,4 mg/l entre el primer y el tercer días de posoperatorio son buenos predictores de fístula pancreática clínicamente relevante, con un valor predictivo positivo del 70 y el 65%, respectivamente. Los resultados obtenidos en nuestro estudio difieren de los publicados por otros autores, ya que no se pudo demostrar la utilidad de los valores aislados de PCR y PCT para el diagnóstico precoz de las IIAP. No obstante, considerando la evolución de los valores de PCR, nuestros resultados coinciden con los de Kanda, et al.<sup>11</sup> en que la elevación de la PCR entre los días 1 y 3 de posoperatorio es un buen predictor de infección posoperatoria. En nuestro estudio también vimos que

la elevación de los valores de PCT en los días 2 y 3 de posoperatorio es un buen predictor de infección posoperatoria, pero este hallazgo no ha sido descrito por otros autores.

El presente estudio tiene algunas limitaciones: el número de pacientes incluido es bajo y la medición de los valores de PCR y PCT está limitada a los primeros 3 días de posoperatorio. Es posible que con un mayor tamaño muestral pudiesen encontrarse diferencias significativas en los valores de PCR y PCT entre los dos grupos de pacientes.

## Conclusiones

La elevación de la PCR y de la PCT entre los días 1 y 3 de posoperatorio es un buen predictor de IIAP después de una DPC y podría ser útil para seleccionar pacientes en los que hacer un estudio de imagen precoz, antes de que aparezcan los síntomas de las complicaciones intraabdominales. Además, los valores de PCR y PCT en el tercer día de posoperatorio tienen un alto valor predictivo negativo y podrían ser útiles para indicar el alta precoz con seguridad.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## Financiamiento

Los autores declaran que este trabajo no recibió financiación ni becas públicas o privadas.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Bibliografía

1. Hill JS, Zhou Z, Simons JP, Ng SC, McDade TP, Whalen GF, et al. A simple risk score to predict in-hospital mortality after pancreatic resection for cancer. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:1802-7.
2. Kawai M, Yamaue H. Analysis of clinical trials evaluating complications after pancreaticoduodenectomy: a new era of pancreatic surgery. *Surg Today.* 2010;40:1011-7.
3. Welsch T, Frommhold K, Hinz U, Weigand MA, Kleeff J, Friess H, et al. Persisting elevation of C-reactive protein after pancreatic resections can indicate developing inflammatory complications. *Surgery.* 2008;143:20-8.
4. Warschkow R, Ukegjini K, Tarantino I, Steffen T, Müller SA, Schmied BM, et al. Diagnostic study and meta-analysis of C-reactive protein as a predictor of postoperative inflammatory complications after pancreatic surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012;19:492-500.
5. 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.* 2016;103:553-63.
6. Takeishi K, Maeda T, Yamashita Y, 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.* 2016;20:385-91.
7. Angiolini MR, Gavazzi F, Ridolfi C, Moro M, Moelli P, Montorsi M. Role of C-reactive protein assessment as early predictor of surgical site infections development after pancreaticoduodenectomy. *Dig Surg.* 2016;33:267-75.
8. Watkins RR, Lemonovich TL. Serum procalcitonin in the diagnosis and management of intra-abdominal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10:197-205.
9. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* 2008;36:309-32.
10. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery.* 2005;138:8-13.
11. Kanda M, Fujii T, Takami H, Suenaga M, Inokawa Y, Yamada S, et al. Novel diagnostics for aggravating pancreatic fistulas after pancreatectomy. *World J Gastroenterol.* 2014;20:8535-44.
12. Giardino A, Spolvero 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 Gastrointestinal Surg.* 2016;20:1482-92.