

Original

Proteínas mediadoras de la respuesta inflamatoria como predictores de resultados adversos postoperatorios en pacientes quirúrgicos octogenarios: estudio prospectivo observacional



Sergio González-Martínez^{a,*}, Noemí Olona Tabueña^b, Montserrat Martín Baranera^b, Isidro Martí-Saurí^a, Josep Lluís Moll^a, Miguel Ángel Morales García^a, Nuria Borrell Grau^c y José María Pueyo Zurdo^a

^a Servicio de Cirugía, Hospital Dos de Maig, Consorci Sanitari Integral, Barcelona, España

^b Epidemiología Clínica, Fundació Assaig, Consorci Sanitari Integral, Barcelona, España

^c Enfermería Clínica, Hospital Dos de Maig, Consorci Sanitari Integral, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de mayo de 2014

Aceptado el 25 de agosto de 2014

On-line el 25 de octubre de 2014

Palabras clave:

Edad mayor de 80 años

Complicaciones postoperatorias

Evaluación de riesgo quirúrgico

Marcadores de inflamación

RESUMEN

Introducción: La utilidad de proteínas mediadoras de la inflamación (alfa-1 glucoproteína e interleucina-6) en la predicción de complicaciones en personas mayores intervenidas quirúrgicamente no está suficientemente establecida.

Objetivo: Determinar si los niveles preoperatorios de estos marcadores de inflamación se correlacionan con complicaciones postoperatorias en pacientes ancianos, obteniendo las bases para la elaboración de un sistema de predicción de riesgo quirúrgico.

Métodos: Estudio prospectivo observacional en pacientes mayores de 80 años, intervenidos quirúrgicamente de procedimientos de cirugía general.

Se determinaron preoperatoriamente: edad, sexo, tipo de cirugía, existencia de malignidad, comorbilidades asociadas, el estado físico, mental y nutricional de los pacientes.

También marcadores de inflamación: proteína C reactiva, interleucina-6, alfa-1-ácido glucoproteína. Se registraron las complicaciones postoperatorias. Se realizó un análisis multivariante para la obtención de un modelo de predicción de riesgo.

Resultados: Se incluyó a 225 pacientes. De ellos, 55 pacientes (24,4%) presentaron complicaciones, con una mortalidad del 5,3%. En el análisis multivariante, las variables interleucina-6, alfa-1-ácido glucoproteína y la presencia de malignidad se asociaron de forma independiente con la existencia de morbilidad. Se utilizaron estas variables para el cálculo de riesgo (R) de morbilidad postoperatoria ajustado por edad. El modelo mostró una sensibilidad del 22,2%, con 94,8% de especificidad, y un porcentaje de correctos clasificados del 78,3%. Área bajo la curva ROC: 0,781 (95% CI: 0,703-0,858).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sergio4762@yahoo.es, sergio.gonzalez@sanitatintegral.org (S. González-Martínez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2014.08.006>

0009-739X/© 2014 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Conclusiones: La valoración conjunta preoperatoria de la existencia de malignidad, niveles de alfa-1-ácido glucoproteína e interleucina-6 puede ser de utilidad en el cálculo del riesgo quirúrgico en ancianos.

© 2014 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Inflammatory markers as predictors of postoperative adverse outcome in octogenarian surgical patients: An observational prospective study

A B S T R A C T

Keywords:

MeSH terms Aged 80 and over
Postoperative complications
Risk assessment
Inflammation markers

Introduction: The value of inflammatory proteins, interleukin-6 and alpha-1-acid glycoprotein as prognostic factors in elderly people undergoing surgery has not been determined yet. **Objective:** To know whether preoperatively determined inflammatory markers may predict the postoperative outcome of elderly patients undergoing surgery. A scoring system for predicting postoperative morbidity was assessed.

Methods: Hospital-based observational prospective study, with geriatric surgical patients.

Preoperative determination of following data: age, gender, scheduled or urgent operation, comorbid diseases, malignancy, physical, mental and nutritional profile. Biochemical markers of inflammation, C Reactive Protein, interleukin-6, and alpha-1-acid glycoprotein were also studied. Preoperative data and postoperative complications were recorded. Binary logistic regression analysis was used to obtain a morbidity risk prediction model.

Results: A total of 225 patients were included. Fifty-five patients (24.4%) had postoperative complications, with a mortality rate of 5.3%. Binary logistic regression analysis showed an independent relation between morbidity and the variables malignancy, alpha-1-acid glycoprotein and interleukin-6. The risk (R) of postoperative morbidity adjusted by age was calculated. The model showed a 22.2% sensitivity, 94.8% specificity, and a percentage of correct classification of 78.3%. The area under the ROC curve was 0.781 (95% CI: 0.703-0.858).

Conclusions: An age-adjusted equation for predicting 30-day morbidity that included malignancy, serum IL-6 and alpha 1-acid glycoprotein levels may be useful for risk assessment in octogenarian surgical patients.

© 2014 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las personas mayores representan el grupo poblacional de mayor crecimiento en los países desarrollados. Las estimaciones actuales indican que para el año 2050, el 9% de los europeos tendrán más de 80 años¹, por lo que cabe esperar que la demanda de atención médico-quirúrgica siga en aumento en los próximos decenios. Aunque la realización de tratamientos quirúrgicos en pacientes añosos está cada vez más extendida²⁻⁴, existe un evidente aumento de la morbimortalidad perioperatoria asociado a la edad. Este hecho se ha atribuido a diversos factores ya contrastados: entre otros, el estado nutricional deficiente, la práctica frecuente de cirugía de urgencia o la habitual presencia de enfermedades concomitantes⁵⁻¹⁰.

Por otra parte, muchas enfermedades crónicas debilitantes se asocian a la activación de un estado inflamatorio sistémico, que puede ser medido por el aumento de los niveles de proteínas mediadoras de la respuesta inflamatoria como la proteína C reactiva (PCR), alfa-1-ácido glucoproteína (AGP) u otras moléculas proinflamatorias como la interleucina-6 (IL-6). Estos estudios relacionan los niveles de estas proteínas de fase aguda con un aumento del riesgo de muerte prematura en

ancianos sanos como en el caso de la PCR y la IL-6, o con la incidencia de mortalidad de ancianos institucionalizados en el caso de la AGP¹¹⁻¹³.

Por tanto, existen evidencias que nos hacen pensar que estos marcadores inflamatorios reflejan procesos patológicos subyacentes, no siempre objetivados, que pueden contribuir a aumentar el riesgo de mortalidad en los ancianos¹⁴⁻¹⁶.

De estos marcadores de inflamación relacionados con la vejez, solo la IL-6 se ha estudiado como marcador pronóstico en pacientes intervenidos quirúrgicamente, aunque de forma restringida en un estudio de cirugía colónica¹⁷.

Centrándonos en el paciente anciano que precisará cirugía, cabe recordar que existe un amplio abanico de factores (estado nutricional, estado mental, comorbilidades...) cuyo conocimiento puede ayudar a predecir de forma preoperatoria la posibilidad de complicaciones postoperatorias. Sin embargo, no se ha valorado hasta la fecha la posible utilidad conjunta de estos factores en predecir complicaciones postoperatorias en el grupo específico que conforman los pacientes añosos. Por otra parte, el papel de estas moléculas proinflamatorias que se asocian a mal pronóstico vital en las personas mayores tampoco ha sido evaluado en ancianos tratados mediante cirugía.

El objetivo de este estudio es en primer lugar conocer qué variables determinadas preoperatoriamente se asocian a complicaciones postoperatorias de los pacientes ancianos tratados quirúrgicamente; como consecuencia de la información obtenida, el objetivo secundario sería aportar información para el desarrollo de un sistema de valoración de riesgo quirúrgico que permita ayudar a tomar preoperatoriamente las decisiones terapéuticas más adecuadas para cada paciente en particular.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio prospectivo observacional que incluyó a los pacientes de 80 o más años de edad, intervenidos de forma consecutiva mediante procedimientos de cirugía general (electivos o de urgencia) en el Departamento de Cirugía General de un hospital de agudos de 200 camas entre enero de 2008 y octubre de 2010.

Los pacientes clasificados por la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA) como grupo de riesgo V o pacientes en la fase terminal de su enfermedad fueron excluidos del estudio. El protocolo del estudio fue aprobado por la Junta de Revisión Institucional y todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito.

En todos los pacientes se registraron las siguientes variables en el preoperatorio:

Edad, sexo, cirugía programada o urgente, comorbilidades, existencia de malignidad, constantes vitales (frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, presión arterial), datos de laboratorio (hemograma completo, perfil bioquímico estándar, proteínas totales, albúmina, transferrina), y los marcadores bioquímicos de inflamación, incluyendo la concentración sérica de PCR, IL-6 y AGP.

Se determinaron el índice de comorbilidad de Charlson¹⁸, la valoración del estado mental mediante el Portable Short Questionnaire (SPMSQ)¹⁹, el índice de Barthel²⁰, estado físico ASA²¹, el 12-item Short-Form Health Survey (SF-12)²² y el Mini Nutritional Assessment test (test MNA)²³.

Se recogieron todas las complicaciones postoperatorias, siguiendo las definiciones propuestas por Copeland et al.²⁴. Se objetivó la mortalidad a los 30 días de la cirugía, incluyendo tanto las muertes en el hospital como las producidas después del alta. La escala Clavien-Dindo²⁵ fue utilizada para clasificar las complicaciones en función de su nivel de gravedad. Los grados III y IV de la clasificación Clavien-Dindo se consideraron como complicaciones graves.

Análisis estadístico

La morbilidad postoperatoria fue considerada como la variable dependiente, y el análisis estadístico se repitió para el total de pacientes analizados, incluyendo 2 definiciones diferentes de la misma: 1) cualquier tipo de complicación postoperatoria incluyendo complicaciones leves; 2) solo complicaciones postoperatorias graves (grado III-IV de Clavien-Dindo). En ambos supuestos se incluyeron los casos de mortalidad de la serie. Las comparaciones entre grupos (pacientes con y sin complicaciones postoperatorias) se realizaron con la prueba

de la *t* de Student y la prueba de chi cuadrado para las variables continuas y categóricas, respectivamente. La prueba de Mann-Whitney y la prueba exacta de Fisher se utilizaron alternativamente como opciones paramétricas.

Dentro del total de pacientes se definieron 3 diferentes grupos, reuniendo en cada uno de ellos las enfermedades que presentaban riesgo similar de complicaciones:

GA: grupo de cirugía intestinal, compuesto mayoritariamente por cirugía de colon con morbilidad esperada superior a 30%²⁶.

GB: grupo de cirugía biliar, compuesto mayoritariamente por cirugía de la vesícula biliar, urgente y programada, con morbilidad esperada del 15%²⁷.

GC: que incluía enfermedades diversas, con la mayoría de casos de cirugía de pared abdominal y niveles esperados de complicaciones del 3-5%²⁸.

Esta división en grupos sirvió para apreciar si las variables que se asocian a complicaciones presentan valores más alterados en el grupo en que se espera mayor morbilidad (GA).

En otro análisis secundario, del grupo general se eliminaron los pacientes que fueron operados mediante cirugía urgente. El análisis en solitario del grupo de cirugía programada y las variables que resultaran del mismo sirvió para comprobar si la inclusión de los operados de forma urgente podía inducir un sesgo en los resultados.

La significación estadística se estableció en $p < 0,05$.

Las variables que presentaron significación estadística en el análisis univariante fueron sometidas a un análisis multivariante, para obtener aquellas que podían ser incluidas en una ecuación de cálculo de riesgo postoperatorio. Se determinaron sensibilidad, especificidad y porcentaje de correctos clasificados. Se objetivó el área bajo la curva (ROC) para evidenciar la capacidad de discriminación de la ecuación. La calibración del modelo se obtuvo mediante el test de Hosmer Lemeshow. Se realizó el análisis estadístico utilizando IBM SPSS Statistics versión 19.0.

Resultados

La población del estudio incluyó a 225 pacientes, 105 hombres y 120 mujeres, con una edad media de 83,7 años (80-97). Las características de la muestra, datos preoperatorios y localización de la cirugía se muestran en la *tabla 1*. La mayoría de los pacientes fueron ASA II (46,7%) o III (47,6%). El 17,8% precisó cirugía urgente. Un total de 86 pacientes (38,2%) presentaban lesiones malignas. La hipertensión arterial (56%), las cardiopatías (32%) y las neumopatías (27%) fueron las enfermedades concomitantes más frecuentes.

Las indicaciones de cirugía incluyeron enfermedad colorrectal en el 30,6% de los pacientes, la reparación de la pared abdominal en el 29,3%, alteraciones biliares en el 20,4% y lesiones gástricas en un 4,4%. La apendicitis aguda, tumores de mama, y las enfermedades del hígado y el páncreas fueron menos frecuentes.

En resumen, la enfermedad colorrectal, de la pared abdominal y biliar representaron el 80% de las operaciones.

Ocurrieron complicaciones postoperatorias en 55 pacientes (24,4%); 25 de esos pacientes cumplieron con los criterios de complicaciones graves (11%). La infección de herida fue la

Tabla 1 – Características de la muestra, datos preoperatorios y localización de la cirugía

Variable	Valor
Edad media (rango)	83,7 (80-97)
Ratio sexo (H:M)	105:120
BMI, kg/m ² , media (SD)	26,3 (4,2)
Cirugía (%)	
Electiva	185 (82,2)
Urgente	40 (17,8)
ASA «physical status» (%)	
I	8 (3,6)
II	105 (46,7)
III	107 (47,6)
IV	4 (1,8)
Presencia de malignidad (%)	86 (38,2)
Cirugía abdominal previa (%)	89 (39,6)
Comorbilidad asociada (%)	
Hipertensión	126 (56)
Fibrilación auricular/insuficiencia cardiaca	72 (32)
enfermedad pulmonar obstructiva crónica	62 (27,6)
Diabetes mellitus	40 (17,8)
Vasculopatía periférica	36 (16)
Protein C-reactiva, mg/l, mediana (rango)	11,5 (1,2-485)
Alfa 1-ácido glucoproteína, mg/dL, mediana (rango)	107 (10-373)
IL-6, mg/dL, mediana (rango)	244 (15,6-8212)
Índice de comorbilidad de Charlson, % con ≥ 3 comorbilidades	52,6
SPMSQ, % con déficit cognitivo	25,8
Índice de Barthel, mediana (rango)	94 (20-100)
Mini Nutritional Assessment Test, mediana (rango)	24 (9,5-30)
Encuesta Salud SF-12, media (DE)	
«Physical component»	40,2 (9,5)
«Mental component»	50 (10,5)
Órgano tratado en la cirugía (%)	
de colon/recto	69 (30,6)
Pared abdominal	66 (29,3)
Tracto biliar	46 (20,4)
Estómago	10 (4,4)
Apéndice	7 (3,2)
Mama	5 (2,3)
Hígado/páncreas	5 (2,3)
Otros	17 (7,5)

Tabla 2 – Complicaciones postoperatorias

Complicaciones	N.º pacientes (%)
Infección	25 (11,1)
Intraabdominal	4 (1,8)
Pared abdominal	9 (4)
Sepsis	4 (1,8)
Neumonía	4 (1,8)
Infección urinaria	4 (1,8)
Dehiscencia de pared	7 (3,1)
Superficial	5 (2,2)
Profunda	2 (0,9)
Dehiscencia de sutura	9 (4)
Anastomosis colorrectal ^a	7 (3,1)
Anastomosis gástrica ^b	2 (0,9)
Hipotensión	14 (6,2)
Insuficiencia renal	19 (8,4)
Insuficiencia respiratoria	16 (7,1)
Pacientes con al menos una complicación postoperatoria	55 (24,5)

^a Estos pacientes suponen el 10,7% de los procedimientos de cirugía colorrectal con anastomosis (n = 65).

^b Estos pacientes suponen el 20% de los procedimientos de cirugía gástrica (n = 10).

complicación más frecuente (tabla 2). Quince pacientes (6,6%) requirieron reintervención. Un total de 12 pacientes (5,3%) fallecieron (tabla 3). Cuatro de estos pacientes habían sido tratados mediante una intervención quirúrgica de urgencia y los 8 restantes mediante cirugía electiva. Todos los pacientes que murieron, excepto un paciente con peritonitis por perforación gástrica, sufrían una enfermedad maligna. Fallecieron ocho de los pacientes intervenidos por cáncer de colon (11,8%).

La tabla 4 muestra las variables que presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con y sin complicaciones postoperatorias. Se observaron valores de complicaciones significativamente más altos en los pacientes con tumores malignos, índice de Charlson con ≥ 3 comorbilidades, ASA \geq III o con deterioro cognitivo. Además, los niveles séricos de biomarcadores de inflamación (AGP, PCR, IL-6) fueron significativamente mayores en el grupo con complicaciones. También se observaron diferencias en el

Tabla 3 – Causas de fallecimiento (12 pacientes)

Diagnóstico	Tipo de cirugía	Procedimiento	Causa de muerte
Tumor de colon	Electiva	Lap. exploradora	Carcinomatosis
Tumor de colon	Electiva	Resección	Dehiscencia de sutura
Tumor de colon	Electiva	Lap. exploradora	Carcinomatosis
Tumor de colon	Electiva	Lap. exploradora	Carcinomatosis
Tumor de colon (perforación)	Urgente	Resección	Sepsis
Tumor de colon	Electiva	Lap. exploradora	Carcinomatosis
Tumor de colon (perforación)	Urgente	Resección	Ins. Respiratoria
Tumor gástrico	Electiva	Resección	Dehiscencia de sutura
Tumor pancreático	Electiva	Derivación biliar	Carcinomatosis
Masa retroperitoneal	Electiva	Lap. exploradora	Carcinomatosis
Perforación gástrica	Urgente	Sutura	Dehiscencia de sutura
Tumor de colon (perforación)	Urgente	Drenaje del absceso	Sepsis

Tabla 4 – Variables que presentan diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) con respecto a la presencia de cualquier tipo de complicación postoperatoria

Variables categóricas (n)	Presencia de complicaciones postoperatorias		p
	N.º pacientes (%)		
Existencia de malignidad (n = 86)	29 (34)		0,01
Pacientes con ASA \geq III (n = 111)	36 (33)		0,05
Pacientes con \geq 3 comorbilidades (n = 118)	36 (31)		0,04
Pacientes con déficit cognitivo (n = 58)	18 (31)		0,03
IL-6 patológica ($> 15,6$ pg/mL) (n = 74)	34 (46)		$< 0,001$
Variables continuas	Complicaciones postoperatorias		p
	Presentes (n = 55)	Ausentes (n = 170)	
Frecuencia cardiaca, lat/min, mediana (rango)	90 (50-130)	80 (44-150)	$< 0,001$
Leucocitos, cels/mm ³ , mediana (rango)	7.880 (2.900-27.950)	6.700 (2.700-32.000)	0,005
Linfocitos, cels/mm ³ , mediana (rango)	1.310 (530-7.900)	1.582 (480-5.881)	0,03
Creatinina, mg/dL, mediana (rango)	1,21 (0,34-5,7)	1,06 (0,5-2,7)	0,04
BUN, mg/dL, mediana (rango)	0,59 (0,22-104)	0,46 (0,13-99)	0,03
Sodio, mEq/l, mediana (rango)	139 (129-148)	141 (122-147)	0,001
Tiempo de protrombina, %, mediana (rango)	86 (22-100)	94,5 (13-103)	0,001
Bicarbonato, mmol/l, media (DE)	24,6 (5,0)	26,9 (3,5)	0,003
Proteínas totales, g/l, media (DE)	63,5 (9,3)	66,9 (7,2)	0,006
Albumina, g/l, media (DE)	34,1 (6,9)	38,1 (5,8)	$< 0,001$
Prealbumina, g/l, media (DE)	16,3 (6,7)	20,1 (7,2)	0,002
Transferrina, mg/dL, media (DE)	202,4 (58,4)	224,9 (51,3)	0,01
Proteína C reactiva, mg/l, mediana (rango)	28,1 (3-485)	6,2 (1,2-387)	$< 0,001$
Alfa 1-ácido glucoproteína, mg/dL, mediana (rango)	134 (60-373)	99 (10-262)	$< 0,001$

recuento de leucocitos, proteínas totales, albumina, prealbumina, transferrina, bicarbonato, tiempo de protrombina, creatinina, urea en sangre y sodio.

Al estudiar los pacientes que habían sufrido complicaciones graves (grado III o IV de Clavien-Dindo), no se apreciaron diferencias con el grupo general, mostrando significación las mismas variables que se habían apreciado en dicho grupo general, y que ya se han detallado en la [tabla 4](#).

Por otro lado, si se tiene en cuenta la complejidad de la cirugía realizada (GA, GB y GC), se observaron diferencias significativas entre los 3 grupos en cuanto al porcentaje de complicaciones sufridas, con el nivel más alto de complicaciones totales, complicaciones graves y mortalidad en el grupo de pacientes de cirugía intestinal. Las variables difirieron significativamente y de forma homogénea entre los 3 grupos ([tabla 5](#)).

Tabla 5 – Tasa de complicaciones postoperatorias con relación al tipo de cirugía

Variables	Grupo de cirugía n (%)			p
	GA: Intestinal	GB: Biliar	GC: Pared	
Complicaciones totales	33 (37,9)	11 (24,4)	11 (11,8)	$< 0,0005$
Complicaciones severas	18 (20,7)	5 (11,1)	2 (2,2)	$< 0,0005$
Mortalidad	18 (20,7)	0 (0,0)	2 (2,2)	$< 0,0005$
N	87	45	93	225
Variables que presentan diferencias significativas según el tipo de cirugía	GA: Intestinal	GB: Biliar	GC: Pared	p
Tensión arterial, mediana (rango)	140 (82-180)	140 (104-191)	149 (97-206)	0,022
Hematocrito (%) mediana (rango)	34 (23-50)	38 (30,7-47)	39,9 (26,6-50)	$< 0,0005$
Hemoglobina (g/dl), mediana (rango)	11,1 (7,4-16,7)	12,5 (9,6-17,7)	13,4 (8,1-16,3)	$< 0,0005$
Sodio (mEq/l), mediana (rango)	139,4 (128-148)	141 (122-145)	142 (124,9-147)	0,002
Bicarbonato (mmol/l), media (DE)	25,6 (4,2)	25,6 (3,5)	27,5 (3,8)	0,005
Tiempo de protrombina (%), mediana (rango)	87 (13-102)	90 (23-100)	97 (18-100)	0,033
Proteínas totales (g/l), media (DE)	63,2 (7,3)	66,8 (8,5)	68,3 (3,2)	$< 0,0005$
Albumina (g/l), media (DE)	34,5 (6,0)	37,2 (6,9)	39,7 (5,3)	$< 0,0005$
Prealbumina (g/l), media (DE)	16,9 (6,7)	19,8 (8,4)	21,4 (6,7)	0,001
Proteína C reactiva (mg/l), mediana (rango)	14,6 (1,2-485)	15,8 (3-330)	4,2 (3-387)	0,016
Alfa 1-ácido glucoproteína (mg/dl) mediana (rango)	122 (10-373)	106 (67,3-252)	93,8 (15,6-262)	0,014

Tabla 6 – Variables asociadas con morbilidad en el análisis multivariado

Variable	Odds ratio	Intervalo confianza 95%
Edad > 90 años	1,78	0,45-7,0
Malignidad	2,64	1,25-5,57
IL-6 > 15,6 pg/mL	2,91	1,25-6,77
Alfa 1- ácido glucoproteína	1,02	1,01-1,03

Se repitió el estudio después de la eliminación de los pacientes tratados mediante cirugía de urgencia, quedando 185 pacientes intervenidos de forma electiva para el análisis (82,2%), en los que se valoró la existencia de complicaciones severas. Una vez más, las variables que mostraron diferencias estadísticamente significativas fueron las mismas que las observadas en la muestra global (tabla 4). Entre los marcadores inflamatorios, solo la IL-6 pierde su significación ($p = 0,079$), aunque el porcentaje de pacientes con valores por encima del promedio fue mucho mayor en el grupo con complicaciones.

Tras el análisis multivariante, la elaboración del modelo de regresión logística confirmó que solo los niveles de IL-6, AGP y la existencia de malignidad se asociaron de forma independiente con la existencia de morbilidad (tabla 6).

La ecuación usada para el cálculo del riesgo (R) de morbilidad postoperatoria ajustado por edad queda como sigue:

$$\ln [R/(1 - R)] = -3,394 + (0,576 \times \text{Edad}) + (1,060 \times \text{IL} - 6) + (0,971 \times \text{Malignidad}) + (0,010 \times \text{AGP})$$

Donde la edad está categorizada como ≤ 90 años = 0, > 90 años = 1; IL-6 categorizada en $\leq 15,6$ pg/mL (límite normal) = 0, $> 15,6$ pg/mL (valor elevado) = 1; malignidad ausente = 0, presente = 1 y AGP expresada en mg/dL.

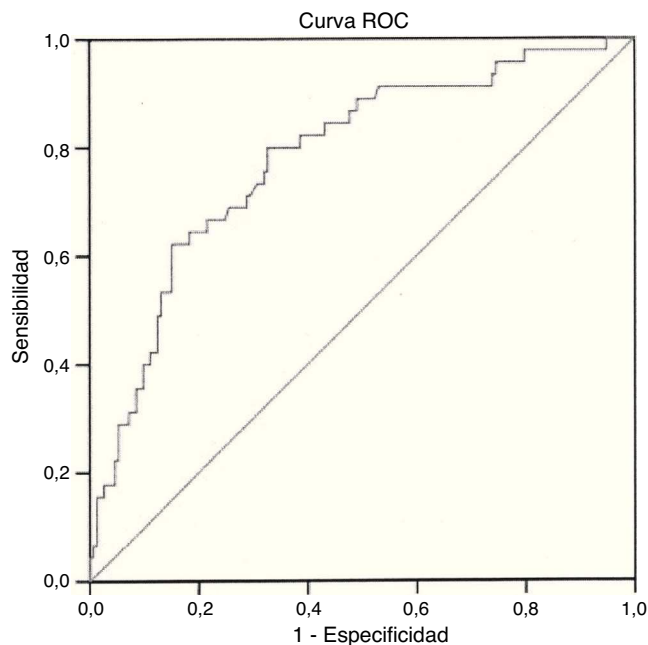


Figura 1 – Curva ROC (Característica Operativa del Receptor). Área bajo la curva 0,781.

Se obtuvo un resultado no significativo en la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow ($\chi^2 = 2,313$; $p = 0,97$), lo que indicó la correcta calibración del modelo, con una sensibilidad del 22,2%, especificidad del 94,8% y un porcentaje de correctos clasificados del 78,3%. El área bajo la curva (ROC) fue 0,781 (95% CI: 0,703-0,858) (fig. 1).

Discusión

La fragilidad en las personas de edad avanzada se asocia a un aumento de la actividad inflamatoria basal, que influye en el estado fisiológico del individuo de manera que reduce su capacidad para soportar diversas formas de estrés físico¹⁴. Las personas frágiles son más vulnerables a los efectos de la cirugía y por tanto más propensas a sufrir morbilidad postoperatoria. El cómo cuantificar el nivel de fragilidad que pueda ser relevante en la práctica clínica no está todavía bien definido¹⁰. Debido a que un número creciente de pacientes de mayor edad serán tratados con cirugía, debemos esperar un aumento en las tasas de morbilidad perioperatorias globales. Como resultado de este hecho, hay un renovado interés en la identificación de los factores asociados a resultados postoperatorios adversos en los pacientes quirúrgicos geriátricos²⁻⁶.

Con respecto a este punto, está bien establecido que la presencia de comorbilidades asociadas a una edad más avanzada favorece la aparición de complicaciones postoperatorias²⁹ y existe consenso sobre el hecho de que el estado nutricional debe normalizarse antes de la operación para evitar complicaciones postoperatorias graves³⁰.

Como hemos referido en la introducción, el envejecimiento se asocia a un aumento en los niveles séricos de mediadores inflamatorios tales como citocinas y proteínas de fase aguda. Una amplia gama de factores parece contribuir a esta elevación, creando un estado basal inflamatorio persistentemente elevado. Ha quedado demostrado también que algunos mediadores inflamatorios son fuertes predictores de mortalidad, independientemente de otros factores de riesgo, en estudios de cohortes realizados en personas de edad avanzada¹¹⁻¹³.

En nuestro estudio se ha llevado a cabo una revisión exhaustiva de las diferentes variables que pueden influir en la aparición de la morbilidad postoperatoria en pacientes mayores de 80 años tratados mediante cirugía. Se ha prestado especial atención a la evaluación de marcadores de inflamación (AGP, IL-6)³¹, que no están universalmente reconocidos como marcadores de riesgo quirúrgico por la comunidad médica.

Como se muestra en nuestra serie, la presencia de tumores malignos y, en particular, el cáncer de colon, conduce con frecuencia a intervenciones quirúrgicas en pacientes geriátricos². En el presente estudio, 11 de los 12 pacientes que murieron fueron operados a causa de un tumor maligno intraabdominal, siendo el adenocarcinoma de colon el diagnóstico primario más frecuente.

Al comparar los pacientes con y sin complicaciones postoperatorias, por encima de las diferencias observadas en muchas otras variables fisiológicas y de laboratorio, vale la pena señalar el perfil de los marcadores inflamatorios. De

acuerdo con nuestros datos, tanto los pacientes con cualquier tipo de complicación como los pacientes que solo presentaron complicaciones postoperatorias graves mostraron niveles séricos preoperatorios de PCR, IL-6 y AGP significativamente mayores que los pacientes no complicados. Cuando comparamos entre sí los 3 grupos determinados según el nivel de complejidad quirúrgica (GA, GB y GC), podemos apreciar que estos biomarcadores también están significativamente más elevados en el grupo que presentará mayores complicaciones tras la cirugía.

Es importante destacar que este mismo patrón se repite al analizar solo los pacientes tratados mediante cirugía electiva, después de eliminar los sesgos potenciales asociados a los procesos inflamatorios propios de la cirugía de urgencia.

Destaca la coherencia con la que las mismas variables se muestran asociadas a la existencia de complicaciones tanto si se incluye como si no la cirugía urgente, y si se considera el total de complicaciones o solo las graves.

Es destacable el hecho de que tras el análisis multivariante, las únicas variables asociadas de forma independiente con morbilidad sean los marcadores de inflamación (AGP, IL-6) y la existencia de neoplasia.

En primer lugar, cabe recalcar la obviedad de que la presencia de una neoplasia implica una serie de alteraciones inmunitarias y nutricionales que hacen previsible que forme parte de la ecuación.

Sin embargo, la aparición de los marcadores de inflamación como variables independientes asociadas a la morbilidad postoperatoria apoya la hipótesis de que en los pacientes de edad avanzada con alteraciones en estos marcadores, existen procesos subclínicos que debilitan el estado de salud y contribuyen a alterar el curso postoperatorio. Debemos pensar por tanto que estos marcadores inflamatorios podrían ser utilizados como marcadores objetivos de fragilidad.

En la misma línea de los datos obtenidos en nuestro estudio, Harris et al.¹¹ demostraron un aumento del riesgo de muerte asociado a niveles elevados de la proteína IL-6 y PCR en una muestra basada en una población de personas mayores sanas. Por otra parte, en un estudio con 1.020 participantes de 65 años o más que viven en la zona de Chianti de Italia³², los niveles altos de IL-6, PCR e IL-1RA se asociaron significativamente con un mal rendimiento físico y disminución de fuerza muscular.

Por otra parte, se ha demostrado que la AGP es útil en las estrategias de evaluación de riesgos de mortalidad para los pacientes de edad avanzada ingresados en centros de cuidados geriátricos¹³.

Centrándonos en la ecuación de riesgo obtenida, recordaremos que presenta una baja sensibilidad (22,2%) pero una alta especificidad (94,8%). Es decir, algunos pacientes de alto riesgo pueden no ser detectados, pero tenemos una alta probabilidad de identificar correctamente a aquellos que presentan riesgo bajo. Por otra parte, el porcentaje de correctos clasificados alcanza el 78%. La ecuación de valoración de riesgo POSSUM es reconocida como uno de los principales sistemas de predicción de riesgo quirúrgico usados a nivel mundial, por lo que la tomaremos como patrón de referencia para nuestros datos. En el artículo inicial publicado en 1991 la ecuación POSSUM de cálculo de riesgo de morbilidad presentaba una sensibilidad del 52% con especificidad del 92% y un porcentaje de correctos

clasificados del 84%²⁴. Hay que recordar que para la obtención de los datos se analizó a pacientes operados según diferentes tipos de cirugía y con muy diversos grados de morbilidad esperada, tal y como hemos realizado en nuestro estudio. Este hecho es obligado si se espera obtener una fórmula de aplicación global.

La falta de validación del modelo es el mayor factor limitante del estudio que presentamos.

Sin embargo, por lo que sabemos, no se ha informado anteriormente la posible relevancia clínica de la AGP y la IL-6 en este contexto. De hecho, los presentes hallazgos refuerzan la utilidad de la AGP y la IL-6 en la evaluación del riesgo preoperatorio de los pacientes quirúrgicos geriátricos, y en nuestra opinión, se trata de la contribución clínicamente relevante del estudio.

Por otra parte, creemos que con estos resultados se vuelve a abrir el debate sobre si las terapias preoperatorias con medicación antiinflamatoria podrían en un futuro mejorar el pronóstico postoperatorio en los pacientes ancianos que presentan alteración en los niveles de marcadores inflamatorios previos a la cirugía³³.

Financiación

El presente estudio fue parcialmente financiado con una beca de la Fundació Assaig para la Investigació Sanitària.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Population Prospects: The 2008 Revision Population Database [consultado 25 Jun 25 2008]. Disponible en: <http://www.un.org/esa/population/unpop.htm>
2. Rigberg D, Cole M, Hiyama D, McFadden D. Surgery in the nineties. *Am Surg.* 2000;66:813-6.
3. Audisio RA. The surgical risk of elderly patients with cancer. *Surg Oncol.* 2004;13:169-73.
4. Bufalari A, Ferri M, Cao P, Cirocchi R, Bisacci R, Moggi L. Surgical care in octogenarians. *Br J Surg.* 1996;83:1783-7.
5. Gardner B, Palasti S. A comparison of hospital costs and morbidity between octogenarians and other patients undergoing general surgical operations. *Surg Gynecol Obstet.* 1990;171:299-304.
6. Louis DJ, Hsu A, Brand MI, Saclarides TJ. Morbidity and mortality in octogenarians and older undergoing major intestinal surgery. *Dis de colon Rectum.* 2009;52:59-63.
7. Reiss R, Deutsch A, Nudelman I. Surgical problems in octogenarians: Epidemiological analysis of 1,083 consecutive admissions. *World J Surg.* 1992;16:1017-20.
8. Tan KY, Kawamura Y, Mizokami K, Sasaki J, Tsujinaka S, Malda T, et al. Colorectal surgery in octogenarian patients—outcomes and predictors of morbidity. *Int J Colorectal Dis.* 2009;24:185-9.
9. Heriot AG, Tekkis PP, Smith JJ, Cohen CR, Montgomery A, Audisio RA, et al. Prediction of postoperative mortality in elderly patients with colorectal cancer. *Dis de colon Rectum.* 2006;49:816-24.

10. Partridge JSL, Harari D, Dhesei JK. Frailty in the older surgical patient: A review. *Age Ageing*. 2012;41:142-7.
11. Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, Corti MC, Vercholder S, Ettinger Jr WH, et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med*. 1999;106:506-12.
12. Jylhä M, Paavilainen P, Lehtimäki T, Goebeler S, Karhunen PJ, Hervonen A, et al. Interleukin-1 receptor antagonist, interleukin-6, and C-reactive protein as predictors of mortality in nonagenarians: The vitality 90+ study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62:1016-21.
13. Henry OF, Blacher J, Verdavaïne J, Duviquet M, Safar ME. Alpha 1-acid glycoprotein is an independent predictor of in-hospital death in the elderly. *Age Ageing*. 2003;32:37-42.
14. Suárez Krabbe K, Pedersen M, Bruunsgaard H. Inflammatory mediators in the elderly. *Exp Gerontol*. 2004;39:687-99.
15. Chung HY, Cesari M, Anton S, Marzetti E, Giovannini S, Seo AY, et al. Molecular inflammation: Underpinnings of aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev*. 2009;8:18-30.
16. Ershler WB, Keller ET. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annu Rev Med*. 2000;51:245-70.
17. Ronning B, Wyller TB, Seljeflot I, Jordhoy MS, Skovlund E, Nesbakken A, et al. Frailty measures, inflammatory biomarkers and postoperative complications in older surgical patients. *Age Ageing*. 2010;39:758-61.
18. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chron Dis*. 1987;40:373-83.
19. Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc*. 1975;23:433-41.
20. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel index. *Md State Med J*. 1965;14:61-5.
21. New classification of physical status. House of Delegates of the ASA. *Anesthesiology*. 1963;24:111.
22. Ware JE, Kosinski MMA, Keller SD. A 12-item Short-Form Health Survey: Construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care*. 1996;34:220-33.
23. Cohendy R, Gros T, Arnaud-Battandier F, Tran G, Plaze JM, Elediam J, et al. Preoperative nutritional evaluation of elderly patients: The Mini Nutritional Assessment as a practical tool. *Clin Nutr*. 1999;18:345-8.
24. Copeland GP, Jones D, Walters M. POSSUM: A scoring system for surgical audit. *Br J Surg*. 1991;78:355-60.
25. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications. *Ann Surg*. 2004;240:205-13.
26. Medarde-Ferrer M, Serra-Genis C, Roca J, Quer X, Sala F, Palau MA, et al. Evaluación objetiva del grado de comorbilidad en pacientes geriátricos con neoplasia de colon: relación con los resultados quirúrgicos y la supervivencia. *Cir Esp*. 2013;91:231-6.
27. Calero P, Ruiz J, Sanjuanbenito A, Calero A, Diez M, Latorre R, et al. Colecistitis agudas: ¿está justificado hoy en día diferir la cirugía? *Cir Esp*. 2010;88:92-6.
28. Ciga MA, Oteiza F, Ortiz H. Estudio prospectivo de las complicaciones de la cirugía de la hernia en función de la edad de los pacientes. *Cir Esp*. 2004;75:204-6.
29. Roche JJ, Wenn RT, Sahota O, Moran CG. Effect of comorbidities and postoperative complications on mortality after hip fracture in elderly people: Prospective observational cohort study. *BMJ*. 2005;331:1374.
30. Jin F, Chung F. Minimizing perioperative adverse events in the elderly. *Br J Anaesth*. 2001;87:608-24.
31. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J*. 1990;265:621-36.
32. Cesari M, Penninx BW, Pahor M, Lauretani F, Corsi AM, Rhys Williams G, et al. Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59:242-8.
33. Mahdy AM, Galley HF, Abdel-Wahed MA, El-Korny KT, Sheta SA, Webster NR, et al. Differential modulation of interleukin-6 and interleukin-10 by diclofenac in patients undergoing major surgery. *Br J Anaesth*. 2002;88:797-802.