

# Utilidad de la proteína C reactiva en el diagnóstico oportuno de fuga de anastomosis en cirugía colorrectal

*Utility of C-reactive protein in the early diagnosis of anastomotic leakage in colorectal surgery*

Guillermo R. Guevara-Morales<sup>1\*</sup>, Marco A. Regalado-Torres<sup>1</sup>, Eduardo Cantarell-Castillo<sup>1</sup>, Ricardo Castro-Salas<sup>2</sup>, Rebeca Maldonado-Barrón<sup>3</sup> y Juan C. Castellanos-Juárez<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Cirugía General; <sup>2</sup>Servicio de Cirugía Oncológica; <sup>3</sup>Servicio de Coloproctología, Hospital Regional de Veracruz del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Veracruz, Veracruz, México

## Resumen

**Introducción:** La fuga de anastomosis (FA) en cirugía colorrectal es una complicación temida por el incremento de la morbi-mortalidad. La tasa de FA se reporta desde el 1 hasta el 25%. Realizar el diagnóstico de forma temprana es difícil.

**Objetivo:** Determinar el rendimiento diagnóstico de la proteína C reactiva (PCR) en una cohorte de pacientes sometidos a cirugía colorrectal electiva con anastomosis. **Método:** Se realizó un estudio prospectivo, comparativo, en 138 pacientes sometidos a cirugía colorrectal con anastomosis de forma electiva, analizando los valores séricos de la PCR los días 1, 3, 5 y 7 del posoperatorio, así como los de leucocitos y otros datos de sepsis abdominal. **Resultados:** La tasa de FA fue del 6.5%, y los valores de la PCR fueron significativamente más altos en el grupo de pacientes con FA en el tercer día del posoperatorio. Con un punto de corte de 18.5 mg/dl en el tercer día del posoperatorio se obtuvo una sensibilidad del 81%, una especificidad del 91%, un valor predictivo positivo del 45% y un valor predictivo negativo del 98%. **Conclusión:** La medición de la PCR en el tercer día del posoperatorio en pacientes sometidos a cirugía colorrectal electiva con anastomosis primaria o secundaria permite identificar las complicaciones sépticas, incluida la FA.

**PALABRAS CLAVE:** Fuga de anastomosis. Cirugía colorrectal. Proteína C reactiva.

## Abstract

**Introduction:** The anastomotic leakage (AL) in colorectal surgery is a complication feared by the increase in morbidity and mortality. The rate of AF is reported from 1 to 25%. Making the diagnosis early is difficult. **Objective:** To determine the diagnostic performance of the C reactive protein (CRP) in a cohort of patients undergoing elective colorectal surgery with anastomosis.

**Method:** A prospective, comparative study was conducted in 138 patients undergoing elective anastomosis with colorectal surgery, analyzing the serum values of CRP on postoperative days 1, 3, 5 and 7, as well as leukocytes and other abdominal sepsis data. **Results:** The AL rate was 6.5%, the CRP values were significantly higher in the group of patients with AF on the 3<sup>rd</sup> postoperative day; with a cut-off point of 18.5 mg/dl on the third postoperative day, it obtained sensitivity 81%, specificity 91%, positive predictive value 45%, negative predictive value 98%. **Conclusion:** Measurement of CRP on the third postoperative day in patients undergoing elective colorectal surgery with primary or secondary anastomosis allows the identification of septic complications including leakage of anastomosis.

**KEY WORDS:** Anastomotic leakage. Colorectal surgery. C reactive protein.

### Correspondencia:

\*Guillermo R. Guevara Morales  
Av. Díaz Mirón esquina Sayula s/n,  
Fraccionamiento Moderno  
C P. 91918, Veracruz, Ver., México  
E-mail: grobertoguevara@gmail.com

Fecha de recepción: 15-03-2018  
Fecha de aceptación: 24-04-2018  
DOI: 10.24875/CIRU.18000261

Cir Cir. 2018;86:432-436  
Contents available at PubMed  
www.cirugiaycirujanos.com

## Introducción

La fuga de anastomosis (FA) en cirugía colorrectal es una complicación temida por el incremento de la morbilidad y mortalidad de los pacientes en que se presenta. Con la finalidad de evitar o disminuir la FA se han descrito múltiples factores predisponentes, como la edad avanzada, el uso de corticoesteroides, la hipoalbuminemia, la anemia, la enfermedad inflamatoria intestinal y la distancia de la línea anastomótica al borde anal, entre otros. A pesar de la identificación de factores de riesgo, del surgimiento del grapado intestinal y de la mejora de las técnicas quirúrgicas, la tasa de FA reportada va del 1 al 25%<sup>1</sup>. El tiempo diagnóstico de la FA es variable y oscila entre los 3 y 45 días de posoperatorio; el objetivo es diagnosticar de forma temprana para disminuir la gravedad de la complicación y la mortalidad, que en ocasiones puede ser de hasta el 39%.

La FA se define como la salida de contenido luminal a través de la unión quirúrgica de dos vísceras huecas, la cual se puede evidenciar mediante estudios de imagen contrastados, por tomografía computada o mediante presencia de fuga o absceso perianastomótico en la laparotomía, que puede o no (FA subclínica) condicionar datos de respuesta inflamatoria sistémica<sup>2-4</sup>.

Establecer el diagnóstico de FA en cirugía colorrectal de forma oportuna es difícil y supone un reto para los cirujanos aun cuando exista una vigilancia posquirúrgica estrecha. La presencia de signos y síntomas abdominales, respiratorios y neurológicos generalmente ocurre después del cuarto día de posoperatorio. Aunado a esto, la sensibilidad y la especificidad de algunas pruebas de imagen (ecografía, tomografía computada, enemas contrastados) en ocasiones pueden subestimar el diagnóstico de FA por sus tasas de falsos negativos<sup>5-9</sup>.

En algunos estudios clínicos se ha demostrado la utilidad de algunos marcadores séricos de respuesta inflamatoria, como la proteína C reactiva (PCR), que tiene una vida media de 19 horas, para realizar el diagnóstico precoz de FA<sup>3,10-12</sup>.

El objetivo de este estudio fue determinar el rendimiento diagnóstico de la PCR en una cohorte de pacientes sometidos a cirugía colorrectal electiva con anastomosis.

## Método

Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo y comparativo en pacientes sometidos a cirugía

colorrectal con resección y anastomosis (primaria y secundaria) de forma electiva, entre julio de 2014 y noviembre de 2017.

Se registraron los valores séricos de la PCR al primer, tercer, quinto y séptimo día de posoperatorio, así como la determinación de leucocitos, los signos vitales y algunos otros datos de sepsis abdominal. Todos fueron registrados en los primeros 7 días en una base de datos. Los pacientes tuvieron un seguimiento a 30 días. El resto de las variables estudiadas fueron la edad, el sexo, la indicación de cirugía, el tipo de anastomosis, la localización de la resección y la estancia intrahospitalaria.

Se excluyeron pacientes con sospecha o evidencia de infección prequirúrgica, pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, pacientes con estoma de protección y aquellos con registro clínico incompleto.

En el manejo posoperatorio, los pacientes tuvieron inicio de la vía oral a los 3-5 días tras el evento quirúrgico. En el control del dolor se utilizó un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) más un opiáceo. Se corroboró la FA mediante datos clínicos y de laboratorio, más tomografía computada de abdomen y pelvis (Fig. 1) simple y contrastada; en algunos casos se realizó laparotomía.

El tratamiento de las FA se realizó según los hallazgos de los estudios de imagen, la condición clínica del paciente y el criterio del cirujano (laparotomía, drenaje percutáneo o manejo conservador).

## Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva calculando porcentajes y medias. Se utilizaron la prueba de ji al cuadrado y de Mann-Whitney, según el tipo de variables. Se realizó una curva ROC (*receiver operator characteristic*) para determinar el área bajo la curva en los días 1, 3 y 5 de posoperatorio, así como el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo y los cocientes de probabilidad. El análisis se realizó con el programa SPSS 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Se consideró  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

El presente trabajo se realizó con previa autorización del comité local de ética e investigación.

## Resultados

Durante el periodo de estudio se analizaron 138 pacientes, de los cuales 52 fueron hombres (37.6%) y 86 mujeres (62.3%), con una edad promedio de 56.9 ±

13.4 años. La indicación de la cirugía fue cáncer (etapas clínicas I, IIA, IIB, IIC, IIA de la clasificación TNM, 7.<sup>a</sup> ed.)<sup>13</sup>, en 30 casos (21%), enfermedad diverticular en 65 (47%) y otra indicación en 43 (31%). El 14% de los pacientes presentaban diabetes *mellitus* tipo 2 y el 11.4% tenían hipertensión arterial sistémica.

El sitio de resección fue el colon derecho en 36 pacientes (26%), el colon izquierdo en 79 (57.24%) y el recto en 23 (16.6%). En el 94.92% se efectuó resección mediante laparotomía y el 5% se llevó a cabo cirugía laparoscópica. En el 85% de los pacientes se efectuó una prueba neumática de la anastomosis, y en el 100% se verificaron la permeabilidad y la ausencia de fugas. El tipo de anastomosis realizada fue mecánica en 75 pacientes (54%) y manual en 63 (45.65%). La estancia hospitalaria fue de  $7.7 \pm 12$  días (Tabla 1).

La tasa de FA fue del 6.5% en los pacientes sometidos a cirugía colorrectal. Según el diagnóstico de FA se dividió a los pacientes en dos grupos: grupo A, 129 pacientes sin FA, y grupo B, 9 pacientes con FA. El diagnóstico se realizó entre los días 3 y 5 de posoperatorio; solo en un paciente se realizó después de los 20 días de posoperatorio. De las características estudiadas, solo hubo diferencia significativa en los días de estancia hospitalaria (7.3 días vs. 24.5 días;  $p = 0.0014$ ). Los valores de leucocitos, y los signos y síntomas de FA, no presentaron diferencia antes del día 5 posoperatorio.

Al analizar los valores de la PCR según la presencia de FA (Tabla 2) no se encontró significancia estadística en el primer día de posoperatorio ( $p = 0.22$ ); en los días 3, 5 y 7 los valores de la PCR fueron significativamente mayores en el grupo B (tercer día  $p < 0.001$  y quinto día  $p = 0.001$ ) (Fig. 2).

En el análisis ROC se incluyeron los valores de la PCR, y el área bajo la curva fue de 0.45 el primer día de posoperatorio, 0.98 el tercer día posoperatorio y 0.96 el quinto día; por tener como objetivo el diagnóstico temprano, no se incluyeron los valores del séptimo día. El mejor rendimiento diagnóstico de los días medidos fue el del tercero, pues con un punto de corte de 18.5 mg/dl se obtuvo una sensibilidad del 81%, una especificidad del 91%, un valor predictivo positivo del 45% y un valor predictivo negativo del 98%, con unos cocientes de probabilidad de +9 y -0.02 (Fig. 3).

Al evaluar los valores de la PCR en el tercer día de posoperatorio, en los pacientes sin complicaciones fue 8.98 mg/dl (intervalo de confianza (IC) 95%: 8.72-9.26), en los pacientes con FA fue 30.7 mg/dl (IC 95%: 23.54-37.9) y en los pacientes con alguna otra complicación séptica (se descartó FA) fue 14.18 mg/dl (IC 95%: 12.6-20.6 IC 95%) (Tabla 3 y Fig. 4).

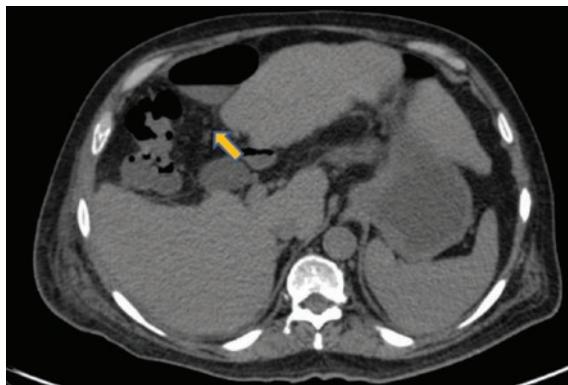


Figura 1. Corte axial de tomografía de abdomen que muestra datos de absceso (líquido y gas) perianastomótico en paciente con fuga de anastomosis de ileo-transverso.

Tabla 1. Características de los pacientes sometidos a cirugía colorrectal con anastomosis

	n	%
Edad $56.9 \pm 13.4$ años		
Sexo		
Hombre	52	38
Mujer	86	62
Indicación		
Cáncer	30	21
Enfermedad diverticular	65	47
Otra	43	32
Comorbilidad		
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2	19	14
Hipertensión arterial	15	11
Tipo de resección		
Colon derecho	36	26
Colon izquierdo	79	57
Recto	23	16
Tipo de anastomosis		
Manual	63	45
Mecánica	75	54
Estancia hospitalaria $7.7 \pm 12$ días		

El índice de complicaciones sépticas (incluida la FA) fue del 14%. De acuerdo con la clasificación de Clavien-Dindo, en 2 (1.4%) pacientes fue de grado I, en 5 (3.6%) fue de grado II, en 4 (2.8%) fue de grado IIIa, en 2 (1.4%) fue de grado IIIb, en 3 (2.1%) fue de grado IV, en 2 (1.4%) fue de grado IVb y solo en 1 (0.7%) fue de grado V.

## Discusión

Realizar el diagnóstico de FA de forma temprana es difícil. Se estima que la sensibilidad y la especificidad del diagnóstico de FA de los cirujanos son del

**Tabla 2.** Valores de la proteína C reactiva (en mg/dl) en los días de posoperatorio según el grupo de estudio

Día posoperatorio	Grupo A	Grupo B	p
Día 1	11.1	11.6	0.22
Día 3	9.8	30.7	< 0.001
Día 5	8.1	21.3	0.001
Día 7	7.4	11.6	0.005

**Tabla 3.** Valores de la proteína C reactiva (en mg/dl) en el día 3 de posoperatorio según el tipo de complicación

	Valores de PCR	IC 95%
Sin complicación	8.98	8.72-9.26
Fuga de anastomosis	30.7	23.54-37.9
Otra complicación séptica	14.18	17.6-20.6

IC: intervalo de confianza; PCR: proteína C reactiva

41 y el 59%, respectivamente<sup>14</sup>. Esto puede explicarse por la aparición de datos de respuesta inflamatoria después del día 5-6 de posoperatorio<sup>5-9</sup>.

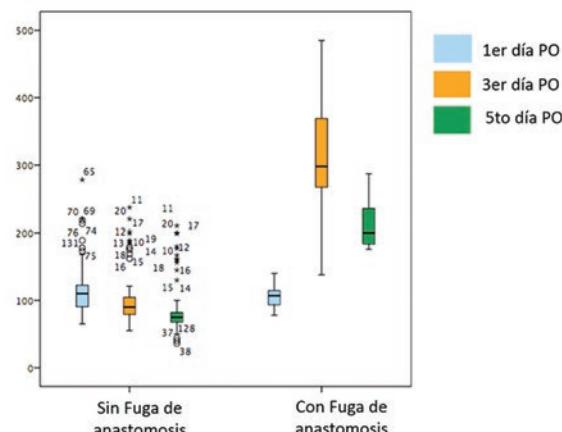
Se han descrito numerosas estrategias para la identificación del riesgo de FA, como evaluar la perfusión de la anastomosis o el uso de verde de indocianina, que ha demostrado disminuir hasta un 5% el índice de FA<sup>15</sup>.

Se han evaluado algunos marcadores como predictores de FA, como las citocinas en líquido peritoneal, la PCR, la procalcitonina, la calprotectina y las proteínas de unión ácidos grados (I-FABP), entre otros, y se han asociado a una buena precisión diagnóstica<sup>3,16,17</sup>.

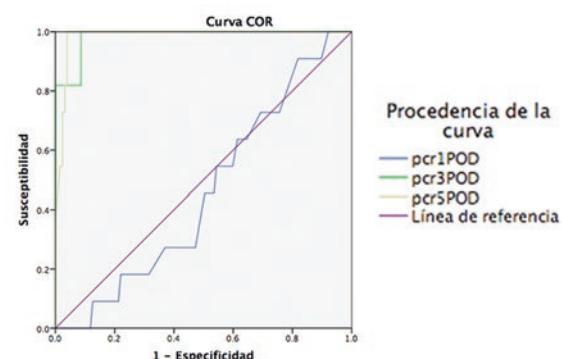
La PCR es un marcador con amplia disponibilidad y costo no elevado o menor que los anteriores mencionados. Su utilidad como predictor de FA en cirugía colorrectal se ha evaluado en múltiples estudios. En este trabajo mostró tener una alta sensibilidad y especificidad; sin embargo, el punto de corte obtenido fue más alto que en algunos estudios publicados, como el metaanálisis realizado por Warschkow, et al.<sup>18</sup> con seis estudios ( $n = 1832$ ), en el que con un punto de corte  $> 13.5 \text{ mg/dl}$  en el cuarto día posoperatorio se obtuvieron una sensibilidad del 68% y una especificidad del 83% (IC 95%: 77-90%), con un valor predictivo negativo del 89%.

Quizás nuestros resultados se asemejan más a los publicados por Singh et al.<sup>11</sup>, en cuyo metaanálisis, que incluyó siete estudios ( $n = 2483$ ), la tasa de FA fue del 9.6% con un punto de corte de 17.2 mg/dl, un área bajo la curva de 0.81 y un valor predictivo negativo del 97%.

Se ha documentado que la PCR no difiere de la procalcitonina en el rendimiento diagnóstico de FA en el



**Figura 2.** Diagrama de cajas que muestra los valores de proteína C reactiva (mg/dl) en los días 1, 3 y 5 de posoperatorio según el grupo de estudio.

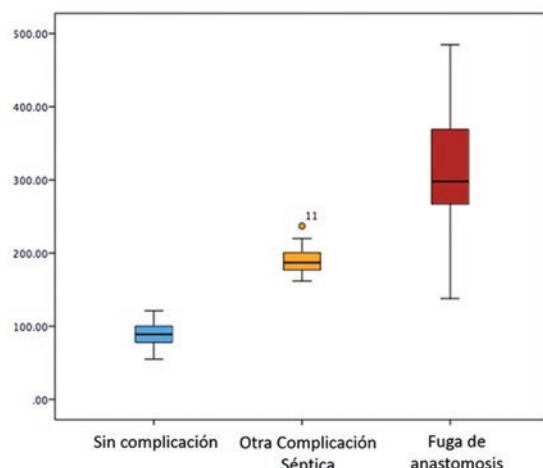


**Figura 3.** Análisis de la curva ROC de los valores de proteína C reactiva en los días 1, 3 y 5 de posoperatorio. Área bajo la curva el primer día, 0.45; el tercer día, 0.98; y el quinto día, 0.96.

tercer día posoperatorio. Así mismo, su sensibilidad y su especificidad aumentan al combinarse con el uso de otros biomarcadores, tal como se concluye en el estudio realizado por Reisinger, et al.<sup>3</sup>, en el que la PCR mostró tener una sensibilidad del 100% y una especificidad del 64%, con un área bajo la curva ROC de 0.82 para un valor  $> 9.9 \text{ mg/dl}$  en el día 4 de posoperatorio; además, con la adición de la calprotectina, la especificidad aumenta al 89% con un área bajo la curva de 0.93<sup>10</sup>.

Por sí solo, un valor de la PCR  $> 14 \text{ mg/dl}$  en el tercer día posoperatorio es indicativo de complicación séptica, la cual deberá ser investigada con un algoritmo diagnóstico (biometría hemática, electrólitos, radiografía de tórax, cultivos de orina y de herida, e incluso tomografía computada con contraste) a fin de descartar o confirmar la FA<sup>12</sup>.

Otro punto a considerar son los puntajes o escalas predictivas de FA. Un puntaje con el protocolo



**Figura 4.** Diagrama de cajas que muestra los valores de proteína C reactiva (mg/dl) en el día 3 de posoperatorio según el tipo de complicación.

diagnóstico propuesto por Den Dulk, et al.<sup>1</sup> (que incluye el uso de PCR), probado en 1066 pacientes, mostró una reducción del tiempo de diagnóstico de FA de 1.5 a 4 días.

De forma general, la limitante de este tipo de estudios al evaluar la FA es la falta de un verdadero método de referencia<sup>3</sup>, y en particular en este estudio la principal limitante fue no contar con mediciones de PCR al ingreso del paciente ni con mediciones diarias, no tener grupo control y no disponer de estudios de imagen en todos los pacientes. Es preciso mencionar que el hospital donde se efectuó el presente estudio es público y con formación de médicos residentes, lo cual puede contribuir a estos resultados.

## Conclusión

La medición de la PCR en el tercer día de postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía colorrectal electiva con anastomosis primaria o secundaria permite identificar las complicaciones sépticas, incluida la FA, la cual deberá confirmarse mediante estudios de imagen con contraste o laparotomía, o ambos, según el estado clínico del paciente y el criterio del cirujano.

## Agradecimientos

Al grupo de cirujanos generales, cirujanos oncólogos y cirujanos colorrectales del Hospital Regional

ISSSTE Veracruz por permitir la realización de este trabajo.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## Bibliografía

- Den Dulk M, Noter SL, Hendriks ER, Brouwers MA, van der Vlies CH, Oostenbroek RJ, et al. Improved diagnosis and treatment of anastomotic leakage after colorectal surgery. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35:420-6.
- Peel AL, Taylor EW, Surgical Infection Study Group. Proposed definitions for the audit of postoperative infection: a discussion paper. *Ann R Coll Surg Engl.* 1991;73:385-8.
- Reisinger KW, Poeze M, Hulsewé KW, van Acker BA, van Bijnen AA, Hoofwijk AG, et al. Accurate prediction of anastomotic leakage after colorectal surgery using plasma markers for intestinal damage and inflammation. *J Am Coll Surg.* 2014;219:744-51.
- Martin G, Dupré A, Mulliez A, Prunel F, Slim K, Pezet D. Validation of a score for the early diagnosis of anastomotic leakage following elective colorectal surgery. *J Visc Surg.* 2015;152:5-10.
- Bellows CF, Webber LS, Albo D, Awad S, Berger DH. Early predictors of anastomotic leaks after colectomy. *Tech Coloproctol.* 2009;13:41.
- Kingham TP, Pachter HL. Colonic anastomosis leak: risk factors, diagnosis, and treatment. *J Am Coll Surg.* 2009;208:269.
- Bokey EL, Chapuis PH, Fung C. Postoperative morbidity and mortality following resection of the colon and rectum for cancer. *Dis Colon Rectum.* 1995;38:480.
- Alves A, Panis Y, Pocard M, Regimbeau JM, Valleur P. Management of anastomotic leakage after nondiverted large bowel resection. *J Am Coll Surg.* 1999;189:554.
- Ortega-Deballon P, Radais F, Facy O, D'Athis P, Masson D, Charles PE, et al. C-reactive protein is an early predictor of septic complications after elective colorectal surgery. *World J Surg.* 2010;34:808.
- Cousin F, Ortega-Deballon P, Bourredjem A, Doussot A, Giaccaglia V, Fournel I. Diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for the early diagnosis of intra-abdominal infection after elective colorectal surgery: a meta-analysis. *Ann Surg.* 2016;264:252-6.
- Singh PP, Zeng IS, Srinivasa S, Lemanu DP, Connolly AB, Hill AG. Systematic review and meta-analysis of use of serum C-reactive protein levels to predict anastomotic leak after colorectal surgery. *Br J Surg.* 2014;101:339-46.
- Almeida AB, Faria G, Moreira H, Pinto-de-Sousa J, Correia-da-Silva P, Maia JC. Elevated serum C-reactive protein as a predictive factor for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Int J Surg.* 2012;87:91.
- AJCC. Colon and rectum cancer staging. AJCC Cancer Staging Manual. 7<sup>th</sup> ed. New York: Springer; 2010.
- Karliczek A, Harlaar NJ, Zeebregts CJ, Wiggers T, Baas PC, van Dam GM. Surgeons lack predictive accuracy for anastomotic leakage in gastrointestinal surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2009;24:569-76.
- Blanco-Colino R, Espin-Basany E. Intraoperative use of ICG fluorescence imaging to reduce the risk of anastomotic leakage in colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *E Tech Coloproctol.* 2018;22:15.
- Matthiessen P, Henriksson M, Hallböök O, Grunditz E, Norén B, Arbram G. Increase of serum C-reactive protein is an early indicator of subsequent symptomatic anastomotic leakage after anterior resection. *Colorectal Dis.* 2008;10:75.
- Burak U, Murat G, Yexsim E. Early prediction of anastomotic leakage after colorectal surgery by measuring peritoneal cytokines: prospective study. *Int J Surg.* 2008;6:28-35.
- Warschkow R, Beutner U, Steffen T, Müller SA, Schmied BM, Güller U, et al. Safe and early discharge after colorectal surgery due to C-reactive protein: a diagnostic meta-analysis of 1832 patients. *Ann Surg.* 2012;256:245-50.