

Procalcitonina y proteína C reactiva séricas como biomarcadores predictivos de dehiscencia de anastomosis intestinal en cirugía colorrectal

Procalcitonin and C-reactive protein as predictive biomarkers of anastomotic leak in colorectal surgery

Rebeca B. Jiménez-Lizaola^{1*}, Clotilde Fuentes-Orozco², José V. Pérez-Navarro³ y Rubén E. Morán-Galaviz³

¹Departamento de Cirugía General, Hospital General de Zona, Instituto Mexicano del Seguro Social, Puerto Vallarta; ²Departamento de Investigación Biomédica, Centro Médico Nacional de Occidente, Guadalajara; ³Departamento de Cirugía General, Centro Médico Nacional de Occidente, Guadalajara. Jalisco, México

Resumen

Antecedentes: La medición sérica de procalcitonina (PCT) y proteína C reactiva (PCR) como marcadores de infección intraabdominal posterior a la cirugía colorrectal ha tomado interés en los recientes años, sin embargo, la literatura que existe en la actualidad no es concluyente. **Objetivo:** Evaluar los biomarcadores séricos de inflamación procalcitonina (PCT) y proteína C reactiva (PCR) como factores predictores para dehiscencia de anastomosis (DA) en cirugía colorrectal. **Método:** Cohorte retrospectiva de pacientes con cirugía abdominal, con ileostomía o colostomía, que fueron protocolizados para restitución del tránsito intestinal por el departamento de cirugía general en un hospital de tercer nivel, de marzo de 2018 a marzo de 2020. **Resultados:** La DA ocurrió en 4 (36.4%) de 11 pacientes. Se comparó la media de dos grupos: el grupo 1 sin DA frente al grupo 2 que presentaron DA. Las concentraciones séricas de PCT3PO fueron de 4.86 ng/ml en el grupo 1 y 13.7 ng/ml en el grupo 2, y las de PCT5PO fueron de 1.3071 ng/ml y 6.74 ng/ml, respectivamente (desviación estándar [DE]: 5.04 vs. 11.53 y 0.779 vs. 10.44). Las concentraciones séricas de PCR3PO fueron de 194.7 mg/l en el grupo 1 y 100.97 mg/l en el grupo 2, y las de PCR5PO fueron de 159.8 mg/l y 65.67 mg/l, respectivamente (DE: 88.78 vs. 82.01 y 94.77 vs. 58.009). **Conclusiones:** La persistencia de valores elevados de PCR y PCT séricas al tercer y quinto día posoperatorios pudieran demostrar DA. Estos marcadores podrían agregarse como criterio de egreso.

Palabras clave: Dehiscencia de anastomosis. Procalcitonina. Proteína C reactiva. Valor predictivo positivo.

Abstract

Background: There has been recent interest in the seric levels of procalcitonin (PCT) and C reactive protein (PCR) as a marker of intraabdominal infection after a colorectal surgery, however, the actual literature remains inconclusive. **Objective:** To test if C-Reactive Protein (PCR) and procalcitonin (PCT) as predictive factors of anastomotic leak after colorectal surgery. **Method:** Retrospective cohort, of patients with ileostomy or colostomy who had intestinal transit restitution by general surgeons in our center, from march 2018 to march 2020. **Results:** We registered 4 (36.4%) anastomotic leaks. We compared median PCR and PCT between group 1 (without anastomotic leak) and group 2 (with anastomotic leak). Median PCT3PO was 4.86 ng/ml in group 1 vs 13.7 ng/ml in group 2, and PCT5PO was 1.3071 ng/ml vs 6.74 ng/ml (DS: 5.04 vs. 11.53 and 0.779 vs. 10.44). Median PCR3PO and PCR5PO was 194.7 mg/l in group 1 vs 100.97 mg/l in group 2, and 159.8 mg/l vs 65.67 mg/l, (DS:

Correspondencia:

*Rebeca B. Jiménez-Lizaola
E-mail: dra.barcelona.jl@gmail.com

Fecha de recepción: 17-06-2021
Fecha de aceptación: 29-07-2021
DOI: 10.24875/CIRU.21000529

Cir Cir. 2022;90(6):775-780
Contents available at PubMed
www.cirugiaycirujanos.com

0009-7411/© 2021 Academia Mexicana de Cirugía. Publicado por Permayer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

88.78 vs. 82.01 and 94.77 vs. 58.009). **Conclusions:** *Persistent higher levels of seric PCR and PCT at 3rd and 5th postoperative day could be an anastomotic leakage. This biomarkers might be added as additional criteria of discharge.*

Keywords: *Anastomotic leak. Procalcitonin. C-reactive protein. Positive predictive value.*

Introducción

La fuga anastomótica es la complicación más temida después de una cirugía colorrectal, asociada a un incremento de la mortalidad y de la estancia hospitalaria¹. Altera el resultado funcional y resulta ser un factor de recurrencia local en el caso de tumores colorrectales², siendo considerada una complicación mayor posoperatoria y de gravedad más importante que cualquier otra complicación³, con una incidencia en rangos de entre el 3% y el 27%, dependiendo de factores de riesgo específicos⁴. Mientras que la prevención se considera como el mejor abordaje, un manejo oportuno después de presentarse la fuga está considerado como la mejor forma de reducir la gravedad de las complicaciones. La mayoría de las infecciones asociadas a reinstalación del tránsito intestinal son clínicamente evidentes entre el cuarto y el sexto días después de la cirugía⁵. En algunas ocasiones existe una presentación sutil, lo que puede ocasionar un retraso en el diagnóstico⁶.

El objetivo de este estudio fue evaluar los biomarcadores séricos de inflamación procalcitonina (PCT) y proteína C reactiva (PCR) como factores predictores para dehiscencia de anastomosis en cirugía colorrectal.

Método

Se estudió una cohorte retrospectiva de pacientes ingresados al servicio de cirugía general, referidos por cualquier servicio de tercer nivel o bien de cualquier unidad de segundo nivel de atención, con cirugía abdominal y con ileostomía o colostomía, que fueron protocolizados para restitución del tránsito intestinal en un hospital de tercer nivel, con un rango de hospitalización desde marzo de 2018 hasta marzo de 2020. Los criterios de inclusión fueron pacientes mayores de 18 años, derechohabientes a la institución, con diagnóstico de colostomía de etiología variable y sin enfermedad oncológica abdominal activa, sometidos a cirugía de restitución del tránsito intestinal en este hospital. Los criterios de no inclusión fueron pacientes menores de 18 años, con enfermedad renal crónica en hemodiálisis o diabetes *mellitus*

con mal control en el tratamiento (HbA1c > 7%), así como pérdida de seguimiento por parte del investigador. Se realizó la revisión de los expedientes tanto físicos como electrónicos. Se emplearon el promedio y la media como medida de tendencia central, y como medidas de dispersión se expresaron la desviación estándar (DE) y los valores mínimos y máximos. Las variables continuas se analizaron con la prueba t Student de una muestra o con la prueba de Wilcoxon, dependiendo de la distribución paramétrica o no de los datos. Se tomó como estadísticamente significativa una $p \leq 0.05$. Se determinaron la sensibilidad y la especificidad de la PCT y la PCR para dehiscencia de anastomosis intestinal, obteniéndose el nivel de significancia estadística y el punto de corte a través de las curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*), así como el cálculo del valor predictivo positivo y del valor predictivo negativo.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 11 pacientes que fueron intervenidos de cirugía colorrectal del 1 de marzo de 2018 al 1 de marzo de 2020. La distribución por sexo fue de 2 mujeres (18.2%) y 9 hombres (81.8%). La edad media de los pacientes fue de 47.45 años (DE: 13.49), con un mínimo de 21 años y un máximo de 63 años. A 5 pacientes (45.5%) se les realizó anastomosis ileocólica y a 6 (54.5%) anastomosis colorrectal. El sangrado transquirúrgico tuvo una media de 300 ml (DE: 228.035), con un mínimo de 50 ml y un máximo de 750 ml. Las enfermedades concomitantes encontradas en los pacientes fueron hipertensión arterial sistémica en 4 (27.3%), diabetes *mellitus* en control en 1 (9.1%), hipertensión arterial sistémica y diabetes *mellitus* en 1 (9.1%), y previamente sanos 6 (54.5%). Se definió como complicación la dehiscencia de anastomosis, presentándose en 4 (36.4%), y 7 pacientes no desarrollaron dicha complicación (63.6%). Los días de estancia hospitalaria fueron de media 11.64 días (DE: 5.573), con un mínimo de 5 días y un máximo de 20 días. El inicio de la vía oral se presentó con una media de 4.36 días (DE: 2.461), con un mínimo de 2 días y un máximo de 10 días (Tabla 1).

Tabla 1. Resultados de la media, la desviación estándar y los valores mínimo y máximo de las variables edad, sangrado transquirúrgico, días de estancia hospitalaria y días de inicio de la dieta por vía oral del total de los pacientes

	Edad (años)	Sangrado transquirúrgico (ml)	Días de hospitalización	Días de inicio de la vía oral
Media	47.45	300	11.64	4.36
Desviación estándar	13.493	228.035	5.573	2.461
Mínimo	21	50	5	2
Máximo	63	750	20	10

Tabla 2. Resultados de la media, la desviación estándar y los valores mínimo y máximo de las variables de edad, sangrado transquirúrgico, días de estancia hospitalaria y días de inicio de la dieta por vía oral del total de los pacientes

Variable	Grupo 1 (n = 7)	Grupo 2 (n = 4)	p
Edad	42.8 (DE: 4.34)	55.5 (DE: 7.724)	0.142
Sangrado transquirúrgico	250 ml (DE: 180.27)	387.5 ml (DE: 303.795)	0.566
PCT preoperatoria	0.614 ng/ml (DE: 1.35)	0.055 ng/ml (DE: 0.1)	0.381
PCT al 3.º día	4.86 ng/ml (DE: 5.04)	13.7 ng/ml (DE: 11.53)	0.089
PCT al 5.º día	1.3071 ng/ml (DE: 0.779)	6.74 ng/ml (DE: 10.44)	0.257
PCR preoperatoria	17.9 mg/l (DE: 37.54)	13.35 mg/l (DE: 16.58)	0.680
PCR al 3.º día	194.7 mg/l (DE: 88.78)	100.97 mg/l (DE: 82.01)	0.059
PCR al 5.º día	159.8 mg/l (DE: 94.77)	65.67 mg/l (DE: 58.009)	0.131
Inicio de la vía oral	4 días (DE: 2)	5 días (DE: 3.367)	0.561
Días de estancia hospitalaria	10.14 días (DE: 4.741)	14.25 días (DE: 6.65)	0.154

DE: desviación estándar; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina.

Se analizó la media de PCR y de PCT previo al procedimiento quirúrgico y al tercer y quinto días posquirúrgicos. Los resultados se muestran en la tabla 2.

Se evaluaron los valores de PCR y PCT preoperatoria y los obtenidos al tercer y quinto días del posoperatorio entre los pacientes que no presentaron dehiscencia de anastomosis (grupo 1) y aquellos que sí la presentaron (grupo 2), encontrando que en el grupo 1 la media de los valores de PCT preoperatoria fue de 0.614 ng/ml,

contra 0.055 ng/ml en el grupo 2 (DE: 1.35 vs. 0.1; $p = 0.381$). La medias de los valores de las determinaciones de PCT al tercer y quinto días de postoperatorio fueron de 4.86 ng/ml en el grupo 1 y 13.7 ng/ml en el grupo 2, y de 1.3071 ng/ml y 6.74 ng/ml, respectivamente (DE: 5.04 vs. 11.53 y 0.779 vs. 10.44; $p = 0.089$ y $p = 0.257$, respectivamente).

La media de los valores de PCR preoperatoria del grupo 1 fue de 17.9 mg/l, contra 13.35 mg/l en el grupo 2 (DE: 37.54 vs. 16.58; $p = 0.680$). La media de los valores de las determinaciones de PCR al tercer y quinto día de postoperatorio fueron de 194.7 mg/l en el grupo 1 y 100.97 mg/l en el grupo 2, y de 159.8 mg/l y 65.67 mg/l, respectivamente (DE: 88.78 vs. 82.01 y 94.77 vs. 58.009; $p = 0.059$ y $p = 0.131$, respectivamente).

La edad media de los pacientes del grupo 1 fue de 42.8 años y la de los pacientes del grupo 2 fue de 55.5 años (DE: 4.34 vs. 7.724; $p = 0.142$). El valor medio de sangrado transquirúrgico en el grupo 1 fue de 250 ml contra 387.5 ml en el grupo 2 (DE: 180.27 vs. 303.795; $p = 0.566$). El inicio de la dieta por vía oral en el grupo 1 tuvo una media de 4 días contra 5 días en el grupo 2 (DE: 2 vs. 3.367; $p = 0.561$). Los días de estancia hospitalaria obtuvieron una media de 10.14 días en el grupo 1 contra 14.25 días en el grupo 2 (DE: 4.741 vs. 6.65; $p = 0.154$).

La sensibilidad y la especificidad de la PCT al tercer día posoperatorio para dehiscencia de anastomosis fueron del 75% y del 72%, respectivamente, cuando los valores superaban los 4.18 ng/dl, como se muestra en la figura 1.

La sensibilidad y la especificidad de la PCT al quinto día posoperatorio para dehiscencia de anastomosis fueron del 75% y del 86%, respectivamente, cuando los valores superaban de 1.73 ng/dl, como se muestra en la figura 2.

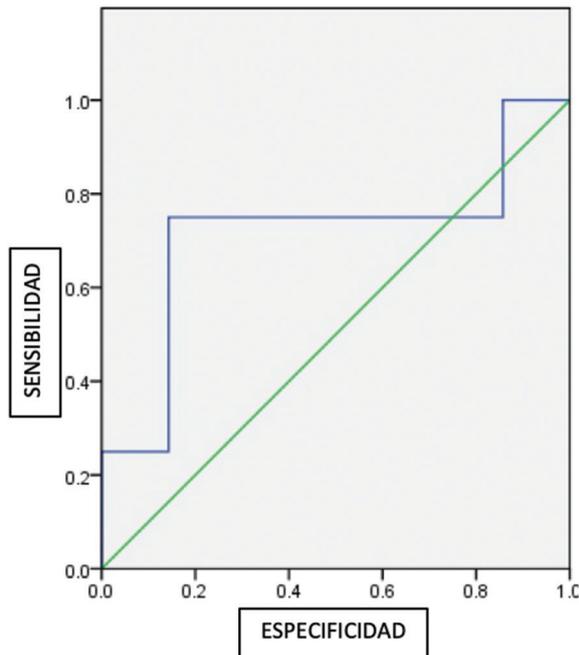


Figura 1. Curva ROC que muestra la sensibilidad y la especificidad de la procalcitonina al tercer día posoperatorio.

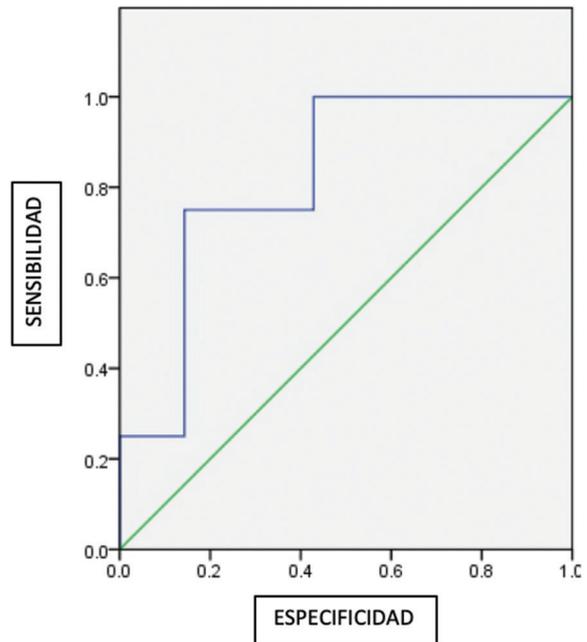


Figura 2. Curva ROC que muestra la sensibilidad y la especificidad de la procalcitonina al quinto día posoperatorio.

La sensibilidad y la especificidad de la PCR al tercer día posoperatorio para dehiscencia de anastomosis fueron del 50% y del 30%, respectivamente, cuando los valores superaban los 3.26 mg/l.

La sensibilidad y la especificidad de la PCR al quinto día posoperatorio para dehiscencia de anastomosis fueron del 75% y del 15%, respectivamente, cuando los valores superaban los 30.75 mg/l.

Discusión

En el presente estudio se compararon los valores de PCR y PCT preoperatorios con los obtenidos al tercer y quinto día postoperatorios. La utilidad diagnóstica de la PCR después de una cirugía colorrectal ya ha sido establecida por otros autores. Dependiendo de la metodología de cada estudio, las concentraciones séricas de PCR al tercer o cuarto día son las más exactas⁷. Un valor por arriba de 12.5 mg/dl de PCR sérica se considera una alta sospecha de complicaciones sépticas⁸. Welsch et al.⁹ concluyeron que la PCR sérica era sensible, pero no un marcador biológico específico de complicaciones infecciosas. Pedersen et al.¹⁰ reportaron que unos valores de PCR sérica por arriba de 200 mg/l en el tercer día posoperatorio sugerían mayor evaluación, sin ser suficientes para el diagnóstico. Almeida et al.¹¹

demonstraron que un valor de PCR sérica por arriba de 140 mg/l en el tercer día posoperatorio podría ser predictivo para dehiscencia de anastomosis cuando otros focos infecciosos han sido descartados. Ortega-Deballon et al.⁷ concluyeron que con unos valores de PCR sérica menores de 125 mg/l al cuarto día posoperatorio puede ser seguro egresar al paciente.

Se ha demostrado que la PCT es un marcador biológico para sepsis bacteriana, siendo útil para la detección temprana de infección durante la pancreatitis o posterior a una cirugía, siendo un factor pronóstico en pacientes con peritonitis secundaria. A pesar de que la PCT es un predictor fiable para síndrome de respuesta inflamatoria sistémica durante las primeras 24 horas después de la cirugía colorrectal, su utilidad como marcador para dehiscencia de anastomosis después de una cirugía colorrectal no ha sido estudiada¹². Chromik et al.¹³ realizaron un estudio prospectivo aleatorizado con 20 pacientes con niveles de PCT por arriba de 0.15 mg/dl posterior a una cirugía colorrectal, quienes fueron aleatorizados a un grupo que recibió antibióticos u otro grupo que no los recibió. Los pacientes que recibieron antibióticos tuvieron menos complicaciones infecciosas, pero estas no fueron específicas para dehiscencia de anastomosis. Lagoutte et al.¹⁴

determinaron la cinética de la PCT con dehiscencia de anastomosis en comparación con lo reportado para la PCR sérica. Determinaron que la medición de la PCT parece no ser más sensible ni más temprana que la PCR para diagnosticar dehiscencia de anastomosis, e incluso, cuando los casos de dehiscencia de anastomosis se analizaron de forma individual, un pico mayor de PCT ocurrió en menos de la mitad de los pacientes, mientras que la mayoría tuvieron valores de PCT similares a los de aquellos que no presentaron dicha complicación. García-Grano et al.¹⁵ observaron que la PCT sérica aumentaba en todos los pacientes en el día 1 posoperatorio, con tendencia a la normalización en el día 4 posoperatorio, en los pacientes que no presentaron complicaciones, en contraste con un incremento estadísticamente significativo de la PCT sérica en los pacientes con una dehiscencia de anastomosis mayor en los días 3 y 5 del posoperatorio, concluyendo que la PCT sérica fue mejor que la PCR sérica para la predicción temprana de dehiscencia de anastomosis mayor, observando una tendencia similar en el presente estudio, pues la PCT sérica al tercer y quinto días mostró tener mayores sensibilidad y especificidad para dehiscencia temprana de anastomosis en comparación con la PCR. El porcentaje de dehiscencia de anastomosis observado en el presente estudio (36.4%) se encuentra por encima de lo reportado en la literatura (13%)¹⁵. Sin embargo, esto puede entenderse por la muestra reducida de pacientes y porque la mayoría de ellos, al encontrarse en un hospital de referencia de tercer nivel, presentaban múltiple comorbilidad o cirugías previas que en algunos casos se encontraban asociadas a sepsis abdominal. La mortalidad en el presente estudio fue del 0%; no obstante, una paciente que presentó PCR sérica elevada al quinto día y que no desarrolló dehiscencia de anastomosis falleció el día 11 posoperatorio por un infarto agudo al miocardio. No se ha demostrado una asociación entre la PCR sérica elevada y la enfermedad coronaria.

Conclusiones

La dehiscencia de anastomosis intestinal en cirugía colorrectal continúa siendo una de las complicaciones más frecuentes y temidas, tanto para el cirujano como para el paciente, ya que requiere un manejo multidisciplinario y estancias hospitalarias prolongadas, suponiendo elevados costos y mala calidad de vida, por lo que son necesarios métodos diagnósticos

oportunos, confiables y accesibles para detectar estas complicaciones y poder manejarlas. En el presente estudio, a pesar de no encontrar una diferencia estadísticamente significativa, los valores de PCR y PCT séricas al tercer y quinto días posoperatorio parecen persistir elevados en los pacientes que desarrollaron dehiscencia de anastomosis. Se requieren estudios con muestras de mayor tamaño para confirmar o descartar el uso de la PCR y la PCT como predictores de dehiscencia de anastomosis.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional de Occidente por permitirles utilizar los recursos para la elaboración de este artículo con fines educativos.

Financiamiento

Al tratarse de un hospital de referencia de al menos cuatro Estados de la República, se cuenta con una gran cantidad de pacientes con estas patologías, así como con la experiencia del recurso médico que realiza las intervenciones quirúrgicas. El Hospital de Especialidades cuenta con servicio de laboratorio las 24 horas del día, con la posibilidad de tomar exámenes a cualquier hora, y además se cuenta con el material necesario para realizar los análisis de dichos biomarcadores, ya sean guantes, jeringas, tubos de muestra, etc., y con enfermeras y médicos capacitados para realizar dichas muestras.

Conflicto de intereses

Los investigadores, así como los autores de este trabajo, declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

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 declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Tan WJ, Ng WQ, Sultana R, de Souza NN, Chew MH, Foo FJ, et al. Systematic review and meta-analysis of the use of serum procalcitonin levels to predict intra-abdominal infections after colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2018;33:171-80.
2. 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.
3. Park J, Huh J, Park Y, Cho Y, Yun S, Kim H, et al. Risk factors of anastomotic leakage and long-term survival after colorectal surgery. *Medicine.* 2015;95:e2890.
4. Su'a BU, Mikaere HL, Rahiri JL, Bissett IB, Hill AG. Systematic review of the role of biomarkers in diagnosing anastomotic leakage following colorectal surgery. *Br J Surg.* 2017;104:503-12.
5. Wierdak M, Pisarska M, Kusnierz-Cabala B, Kisielewski M, Major P, Witowski J, et al. Use of inflammatory markers in the early detection of infectious complications after laparoscopic colorectal cancer surgery with the ERAS protocol. *Videosurgery Miniinv.* 2018;13:315-25.
6. Dulk M, Witvliet M, Neijenhuis P, Hingh I, Engel A, Velde C, et al. The DULK (Dutch leakage) and modified DULK score compared: actively seek the leak. *ACPGI.* 2013;15:e528-33.
7. 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 colo-rectal surgery. *World J Surg.* 2010;34:808-14.
8. Warschkow R, Tarantino I, Torzewski M, Naf F, Lange J, Steffen T. Diagnostic accuracy of C-reactive protein and white blood cell counts in the early detection of inflammatory complications after open resection of colorectal cancer: a retrospective study of 1,187 patients. *Int J Colorectal Dis.* 2011;26:1405-13.
9. Welsch T, Muller SA, Ulrich A, Kischlat A, Hinz U, Kienle P, et al. C-reactive protein as early predictor for infectious postoperative complications in rectal surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2007;22:1499-507.
10. Pedersen T, Roikjaer O, Jess P. Increased levels of C-reactive protein and leukocyte count are poor predictors of anastomotic leakage following laparoscopic colorectal resection. *Dan Med J.* 2012;59:A4552.
11. 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;10:87-91.
12. Komen N, de Bruin RW, Kleinrensink GJ, Jeekel J, Lange JF. Anastomotic leakage, the search for a reliable biomarker: a review of the literature. *Colorectal Dis.* 2008;10:109-15.
13. Chromik AM, Endter F, Uhl W, Thiede A, Reith HB, Mittelkotter U. Pre-emptive antibiotic treatment vs 'standard' treatment in patients with elevated serum procalcitonin levels after elective colorectal surgery: a prospective randomised pilot study. *Langenbecks Arch Surg.* 2006;391:187-94.
14. Lagoutte N, Facy O, Ravoire A, Chalumeau C, Jonval L, Rat P, et al. C-reactive protein and procalcitonin for the early detection of anastomotic leakage after elective colorectal surgery: pilot study in 100 patients. *J Visc Surg.* 2012;149:e345-9.
15. García-Granero A, Frasson M, Flor-Lorente B, Blanco F, Puga R, Carratalá A, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as early predictors of anastomotic leak in colorectal surgery: a prospective observational study. *Dis Colon Rectum.* 2013;56:475-83.