

Procalcitonina y Proteína C reactiva como predictores precoces de fuga anastomótica en pacientes sometidos a cirugía resectiva de colon con anastomosis primaria electiva

Fatme Díaz Gasaly^{1,2,a}, Juan Mansilla Espinosa^{1,2,b}, Andrés Troncoso Trujillo^{1,2,c}, Nelson Muñoz Pérez^{1,2,d}, Armando Soto Fuentes^{1,2,e}, Pablo Navarro Cáceres^{2,f}

Procalcitonin and C-reactive protein as early predictors of anastomotic leak in patients who underwent colon resection surgery with elective primary anastomosis

Introduction: Anastomotic leak (AF) is a surgical complication, with an incidence of 2-14% and a mortality rate of 5-22%. The diagnosis is based on clinical and radiological criteria; it is associated with re-interventions, longer hospital stay and costs. **Aim:** To evaluate the use of C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) as early predictors of anastomotic leak (AL) in elective colon surgery. **Material and Method** Prospective observational study. 107 patients who underwent a partial colectomy for cancer with elective primary anastomosis in the Hospital Hernán Henríquez Aravena surgery unit in Temuco from April 2019 to April 2022. CRP and PCT were measured in all patients in the first 4 postoperative days. The primary measurement outcome was to determine the sensitivity, specificity, and negative predictive value (NPV) of CRP and PCT for AF. **Results:** 7.4% of the total presented AL. The PCT and CRP values were high in all the patients tending to normalization on the fourth postoperative day, except in the presence of a postoperative complication. The ROC curve analysis showed an area under the curve of 93% and 75% for CRP and PCT respectively on the third postoperative day, with this being the best combination. **Conclusion** Both PCT and CRP are useful predictors of AL, with a high NPV on the third postoperative day. These precede the clinic and require an imaging study to confirm the diagnosis and act immediately to reduce the morbidity and mortality associated with this complication.

Keywords: C-reactive protein; procalcitonin; anastomotic leak; intestinal anastomosis.

Resumen

Introducción: La fuga anastomótica (FA) es una complicación quirúrgica, que tiene una incidencia de 2-14% y una tasa de mortalidad del 5-22%. El diagnóstico se basa en criterios clínicos y radiológicos. Se asocia a re-intervenciones, mayor estadía hospitalaria y costos. **Objetivo:** Evaluar el uso de proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT) como predictores precoces de FA en cirugía de colon electiva. **Material y Método:** Estudio observacional prospectivo. 107 pacientes sometidos a colectomía parcial por cáncer con anastomosis primaria electiva, en el servicio de cirugía del Hospital Hernán Henríquez Aravena de Temuco desde abril 2019 hasta abril 2022. Se realizó medición de PCR y PCT en todos los pacientes los primeros 4 días postoperatorios. La medida de resultado primario fue determinar la sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo (VPN) de la PCR y PCT para la FA. **Resultados:** 7,4% del total presentó FA. Los valores de PCT y PCR se elevaron en todos los pacientes con tendencia a la normalización al cuarto día postoperatorio, excepto si presenta complicación postquirúrgica. El análisis de la curva ROC mostró un área bajo la curva de 93% y 75% para PRC y PCT, respectivamente, al tercer día postoperatorio, siendo ésta la mejor combinación. **Conclusión** Tanto la PCT como PCR son predictores útiles de FA, con una alto VPN al tercer día postoperatorio, éstos preceden a la clínica y obligan a un estudio de imágenes para confirmar el diagnóstico y actuar de manera inmediata, con el objetivo de disminuir la morbilidad asociada a esta complicación.

Palabras clave: proteína C reactiva; procalcitonina; fuga anastomótica; anastomosis intestinal.

¹Universidad de la Frontera, Temuco, Chile.

²Hospital Regional de Temuco Servicio de Cirugía, Temuco, Chile.

^a<https://orcid.org/0000-0002-4755-9659>

^b<https://orcid.org/0009-0004-4047-1912>

^c<https://orcid.org/0000-0001-6924-1572>

^d<https://orcid.org/0000-0001-5390-4028>

^e<https://orcid.org/0009-0007-6265-3655>

^f<https://orcid.org/0000-0002-5467-5009>

Recibido el 2023-07-31 y aceptado para publicación el 2023-10-16

Correspondencia a:

Dra. Fatme Díaz Gasaly.
fatme.dg@gmail.com

E-ISSN 2452-4549



Introducción

La fuga anastomótica (FA) es una complicación quirúrgica compleja y de gran impacto en la cirugía colorrectal. La tasa de incidencia reportada es variable entre 2-14% cuando se incluyen las anastomosis colorrectales bajas. Por su parte, la tasa de mortalidad varía entre 5 a 22%¹. El diagnóstico de FA se basa en criterios clínicos y radiológicos. Almeida et al², la define como signos clínicos de peritonitis y/o evidencia clínica de líquido fecal libre intraabdominal o saliendo del sitio de drenaje, o su confirmación tomográfica con la presencia de líquido o aire adyacente a la anastomosis. Sin embargo, las manifestaciones clínicas pueden ser tardías durante la primera semana postoperatoria.

En la actualidad existen múltiples factores de riesgos reconocidos de FA, pero sigue siendo un desafío predecir su desarrollo en pacientes individuales^{3,4}. Su pesquisa precoz es trascendental para obtener mejores resultados, ya que se asocia a re-intervenciones, con altas tasas de morbilidad, aumentando la estadía hospitalaria y costos asociados, con un deterioro importante en la calidad de vida del paciente¹.

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína de fase aguda, que aumenta entre las 6 y 48 h después de la cirugía, su vida media es corta y constante (19 h), retornando a su basal si cesa la inflamación. Recientemente, se ha descrito como predictor temprano de FA en cirugía oncológica⁵⁻⁷. Por otro lado, la procalcitonina (PCT), una prohormona de la calcitonina producida por las células C, tiene una concentración plasmática muy baja en pacientes sanos (0,01-0,05 mg/ml) y aumenta durante infecciones bacterianas, parasitarias o fúngicas generalizadas o graves. Sin embargo, sigue siendo normal en infecciones virales o reacciones inflamatorias no infecciosas, por lo que se ha descrito como un marcador precoz, sensible y específico de sepsis^{4,8}.

El presente estudio fue diseñado para evaluar el uso de PCR y PCT como marcadores precoces de FA en colectomía parcial de carácter oncológico electivo y establecer valores de corte local con sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y positivo de éstos, con el objetivo de estandarizar algoritmos de trabajo para el diagnóstico y tratamiento precoz de esta complicación. De esta forma reducir la morbi-mortalidad asociada, estadías hospitalarias prolongadas, evitar retrasos en el inicio de tratamiento adyuvante y, por otro lado, optimizar los recursos de un hospital público.

Material y Método

Diseño

Estudio observacional prospectivo. Se incluyeron en este estudio 107 pacientes sometidos a colectomía parcial por cáncer con anastomosis primaria electiva, en el servicio de cirugía del Hospital Hernán Henríquez Aravena de Temuco (HHHA) desde abril 2019 hasta abril 2022.

Criterios de inclusión: colectomía parcial electiva oncológica efectuada por cirujano coloproctólogo.

Criterios de exclusión: Pacientes con cuadro infeccioso intercurrente, cáncer de recto medio y bajo, cirugías de urgencia, embarazadas, insuficiencia hepática, paciente con indicación de ostomía electiva, colectomía electiva por patología benigna, menores de 18 años.

Pacientes

Se registraron los datos demográficos (edad y sexo), comorbilidades, clasificación ASA (Sociedad Americana Anestesiistas), analítica preoperatoria y tipo de cirugía.

La preparación mecánica del intestino se realizó de rutina sólo en colectomía parcial distal al ángulo esplénico. No se realizó preparación intestinal con antibióticos en ningún paciente. Todos los pacientes recibieron profilaxis antibiótica endovenosa 30 minutos previo a la incisión con cefazolina más metronidazol por una vez. La reconstitución de tránsito se realizó con anastomosis manual o grapada.

Procedimientos del estudio

A todos los pacientes se midió de forma diaria hemograma, PCR y PCT, los primeros cuatro días postoperatorios en un rango horario de 6.00 am - 8.00 am.

Los niveles séricos de proteína C reactiva se midieron por un método inmunturbidimétrico de látex con un analizador Roche/hitachi Cobas c 501, el intervalo de referencia para población adulta sana es inferior a 5 mg/l.

La PCT se midió mediante el inmunoensayo de electro quimioluminiscencia Elecsys BRAHMS PCT, la sensibilidad del ensayo funcional es de 0,06 ng/ml; un valor < 0,5 ng/ml representa un riesgo bajo de sepsis grave o shock séptico, y un valor > 2 ng/ml representa un riesgo alto de sepsis grave o shock séptico. El intervalo de referencia obtenido en adultos sanos es inferior a 0,046 ng/ml.

Los pacientes fueron sometidos a más pruebas diagnósticas postoperatorias o tratamiento solo en caso de síntomas o signos de una complicación. El diagnóstico de FA se comprobó con la presencia de

neumoperitoneo libre o peri anastomótico y líquido libre en el TAC AP con contraste endovenoso (No se utilizó contraste oral ni rectal en este estudio)

Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa IBM SPSS *Statistics* (versión 23.0). Se utilizó tablas de frecuencia para variables categóricas y para las variables continuas se utilizó la mediana como medida de tendencia central. *Test* exacto de Fisher para comparar variables cualitativas. Los *test* de Kruskal-Wallis y de Mann-Whitney se usaron para comparar las variables cuantitativas entre grupos. Análisis de curvas de características operativas del receptor (ROC) para la determinación de la sensibilidad y especificidad de PCR y PCT con intervalos de confianza del 95%. Se obtiene una curva ROC y el área bajo la curva (AUC) la cual es una medida directa de la precisión diagnóstica de la prueba estadística realizada

Se consideró un valor de $p < 0,05$ como umbral para la significancia estadística.

Cada paciente aprobó su participación en el estudio a través del consentimiento informado. Éste trabaja cuenta con el respaldo del comité de ética local.

Resultados

De los 107 pacientes incluidos en nuestro estudio 61 (57%) eran hombres y 46 (43%) mujeres, con una mediana de 69 años. Se realizó un abordaje laparoscópico en 29 pacientes (27%) y en los 78 (73%) se decidió exploración abierta por diferentes motivos como: tamaño tumoral o múltiples cirugías abdominales previas. Las características demográficas, así como comorbilidades, analítica preoperatoria y tipo de cirugía, se muestran en las Tablas 1 y 2.

La morbilidad posoperatorias se observó en 21 (19,6%) pacientes, de los cuales 3 pacientes fueron grado I (14,2%), 6 (28,5%) grado II, 11 (52%) grado IIIb y 1 (4,76%) grado IVa, según la clasificación de Clavien-Dindo. El detalle del tipo de complicación se describe en la Tabla 3 según orden de frecuencia. En esta serie no hubo mortalidad posoperatoria.

En cuanto a la fuga anastomótica, se detectó en 8 pacientes (7,4%), de los cuales 5 fueron poscolectomía izquierda, 2 poscolectomía derecha y uno posresección anterior. Los valores de PCT y PCR se elevaron en todos los pacientes con tendencia a la normalización al cuarto día postoperatorio, excepto los que presentaron FA, lo que se detalla en las Figuras 1 A, B y C.

Tabla 1. Características preoperatorias de los pacientes (n: 107)

Característica	Total	Rango intercuantil (R.I)
Edad (años)	69*	19
IMC (Kg/m ²)**	33,8*	5,2
Analítica preoperatoria		
- Hematocrito	38,3%*	10
- Hemoglobina	12,6 mg/dl*	3,8
- CEA	3,9 ng/ml*	8,23
- Prealbúmina	21,4 mg/dl*	8
- Albúmina	4,3 mg/dl*	0,5
- Proteínas totales	7,2 mg/dl*	0,92
Sexo		
- Femenino	43% (46)	
- Masculino	57% (61)	
Hipertensión arterial	49,5% (53)	
Diabetes mellitus	32,7% (35)	
Cardiopatía coronaria	4,7% (5)	
ASA		
I	1,9% (2)	
II	36,4% (39)	
III	46,7% (50)	
IV	15% (16)	
Abordaje		
- Abierto	73% (78)	
- Laparoscópico	27% (29)	

**IMC: índice de masa corporal. *Los valores se expresan como mediana.

Tabla 2. Tipo de cirugía y modalidad

Cirugía	Total	Abordaje abierto	Laparoscópico
Sigmoidectomía	34,6% (37)	59,5% (22)	40,5% (15)
Colectomía derecha	49,5% (53)	79,2% (42)	20,7% (11)
Colectomía izquierda	7,5% (8)	100% (8)	
Resección anterior	8,4% (9)	66,6% (6)	33,3% (3)

Tabla 3. Morbilidad posoperatoria

Complicación	% (n)
Fuga anastomosis	7,47% (8)
Sangrado	2,8% (3)
Neumonía	2,8% (3)
Evisceración	1,86% (2)
Íleo postoperatorio	1,86% (2)
Infección urinaria	0,93 (1)
Arritmia cardíaca	0,93 (2)

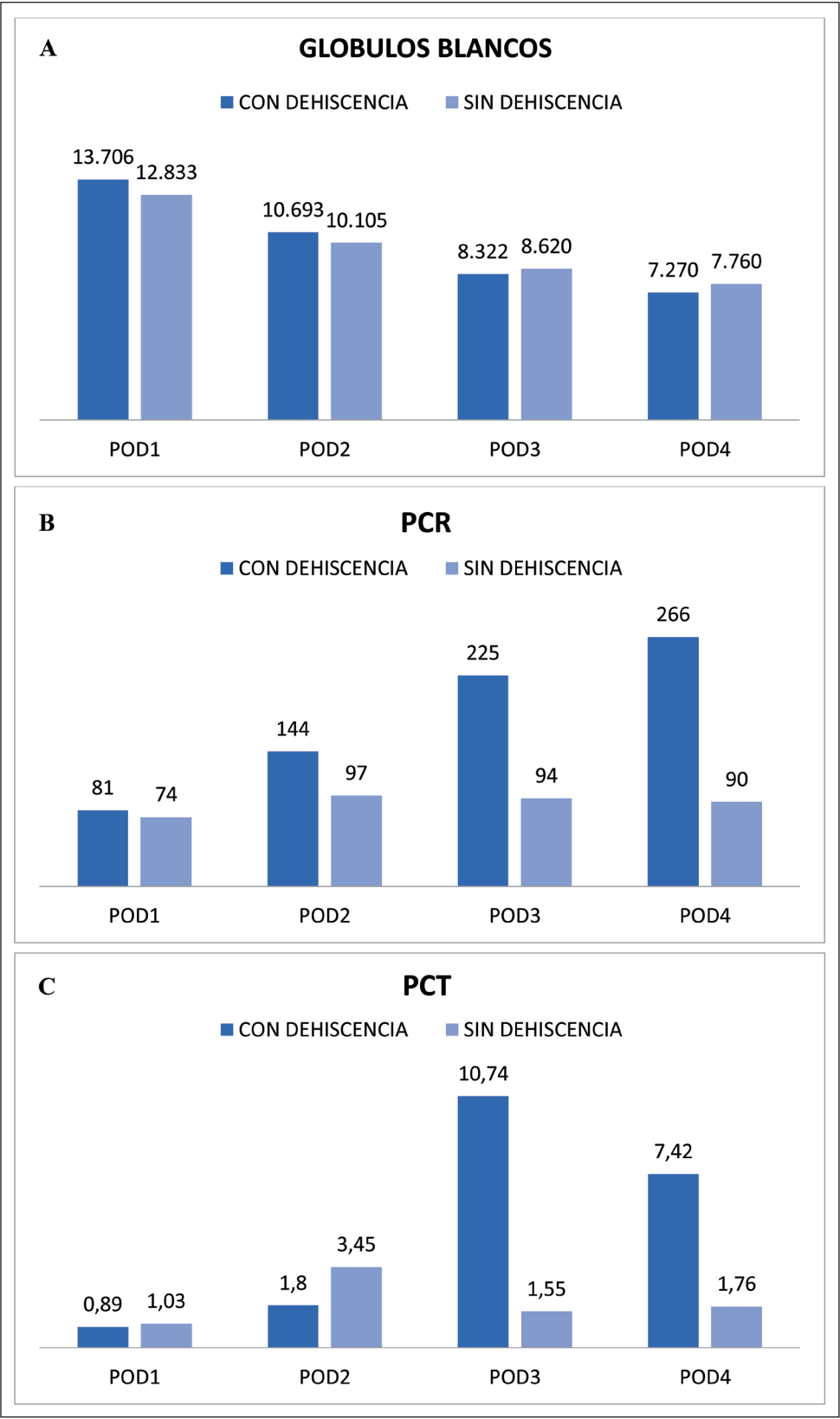


Figura 1. Analítica posoperatoria de los niveles séricos de **A)** Glóbulos blancos (GB); **B)** proteína C reactiva (PCR) y **C)** procalcitonina (PCT). Desde el primer al cuarto día postoperatorio (POD) para pacientes con y sin dehiscencia; los valores se expresan como mediana.

En el análisis de la curva ROC de la PCR con respecto a la FA, al tercer día postoperatorio, se obtuvo como punto de corte para PCR 138,5 mg/l proporcionando una sensibilidad (Sn) 88%, especificidad (Sp) 76%, valor predictivo positivo (VPP) 23% y un valor predictivo negativo (VPN) 99%, con una precisión diagnóstica del área bajo la curva (AUC) de 93% ($p = 0,001$) (Figura 2). Por otro lado, el umbral para la PCT al tercer día postoperatorio fue de 0,15 ng/mL con Sn 88%, Sp 35% y VPP 10%, VPN 97%, y un AUC de 75% ($p = 0,021$) (Figura 3).

En este estudio, la totalidad de los casos que evolucionaron con FA tuvieron valores de PCR y PCT al tercer día postoperatorio por encima de 138,5 mg/dl y 0,15 ng/ml respectivamente. En los pacientes con elevación de PCR y PCT al tercer día posoperatorio, se complementó el estudio con urocultivo, hemocultivos, cultivos de herida operatoria en casos seleccionados y una tomografía axial computarizada (TC) de tórax, abdomen y pelvis con contraste endovenoso. El diagnóstico de FA se comprobó con la presencia de neumoperitoneo libre o peri anastomótico y líquido libre en el TC.

En todos los pacientes con FA confirmada, se inició tratamiento antibiótico endovenoso, ajustados posteriormente según cultivos. En nuestro estudio se decidió re explorar el 100% (8) de los pacientes con FA, ya que como centro no contamos con la disponibilidad de drenaje percutáneo de urgencia o mediano en caso de ser requerido. La mediana de tiempo de la cirugía a la reoperación fue de 3 días. El abordaje de la cirugía inicial en los pacientes con FA, fue 75% (6) abierto y 25% (2) laparoscópico, en cuanto a la reoperación, se conservó el abordaje inicial, sin embargo se convirtió a cirugía abierta en los 2 casos de abordaje laparoscópico por los hallazgos intraoperatorios. En el 50% (4) de los casos, se realizó refuerzo de la anastomosis más ileostomía en asa de protección, 25% (2) refuerzo de anastomosis y 25% (2) restante requirió resección de anastomosis más colostomía terminal.

Por otro lado, en la evolución clínica de los pacientes con falsos positivos para FA, se evidenciaron complicaciones como hemoperitoneo, evisceración cubierta, infecciones urinarias y respiratorias entre otras.

Discusión

El presente estudio demuestra que tanto la PCR como PCT son marcadores útiles en la predicción de fuga anastomótica, ambos con un alto valor predictivo negativo sobre todo al tercer día posoperatorio.

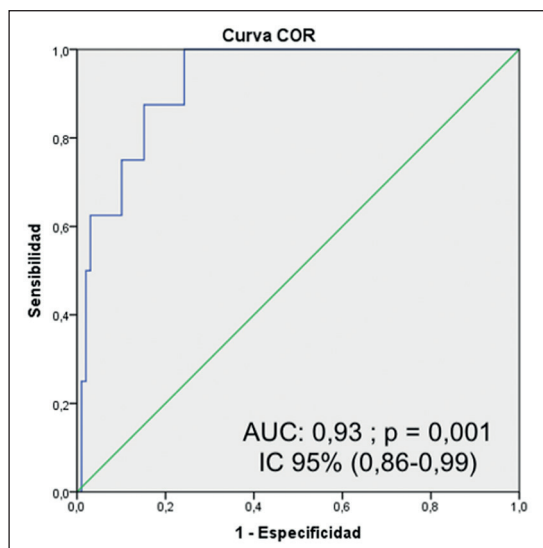


Figura 2. Curva ROC para PCR el tercer día posoperatorio con AUC 0,93.

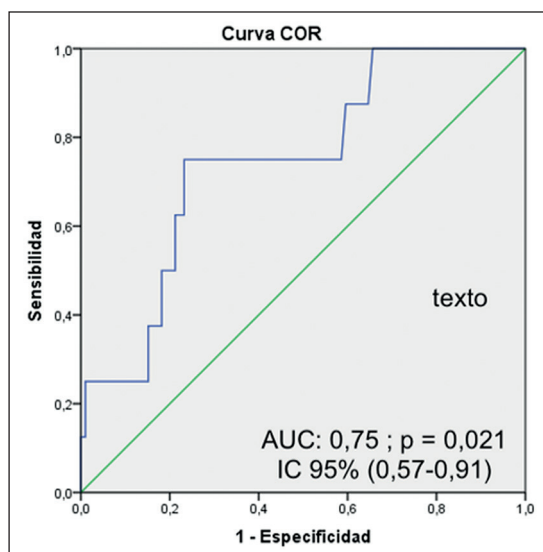


Figura 3. Curva ROC para PCT el tercer día posoperatorio con AUC 0,75.

La sospecha clínica de FA es fundamental, caracterizada por dolor abdominal, íleo prolongado, mala tolerancia oral, fiebre y/o taquicardia, sin embargo, la expresión de ésta puede ser insidiosa y tardía^{1,2}.

La tasa de fuga anastomótica de este trabajo es similar a la reportada en grandes series internacionales de referencia^{1,5,9}. Del mismo modo, nuestros datos concuerdan con los presentados por otros autores como Cousin y Ortega-Deballon et al¹⁰, quienes demostraron que la concentración sérica de PCR y PCT aumenta, significativamente, inmediatamente después de la cirugía, con tendencia a la normalización al tercer día en pacientes sin complicaciones, por lo que su persistencia sugiere una fuga

anastomótica que debe ser estudiada. Establecen un valor de corte para PCR de 125 mg/l con un AUC de 0,8 en el día 4 postoperatorio, reportando una Sn del 81,8%, Sp 64,4% y VPN 95,8%.

García et al⁵, describe que una PCR mayor a 150 al tercer día postoperatorio se asocia con un porcentaje de FA del 58-75%, y se aumenta la Sn prácticamente al 100% para una procalcitonina mayor a 0,31 mg/dl al quinto día.

El examen de elección como apoyo diagnóstico es el TC de abdomen y pelvis con contraste endovenoso; la cual presenta una Sn y Sp cercana al 75% y 87% respectivamente para el diagnóstico de FA, alcanzando una Sn del 95% en anastomosis del lado izquierdo con el uso complementario de contraste rectal^{1,7,10}.

En caso de encontrar signos radiológicos de FA como: extravasación de contraste administrado por vía endoluminal, colección intraabdominal alrededor de la anastomosis, absceso presacro cerca de la anastomosis, aire peri anastomótico o libre intraabdominal, se debe iniciar reposo intestinal, aporte de nutrición parenteral, antibióticos y corrección

hidroelectrolítica¹⁰. Cuando tenemos un diagnóstico de FA precoz y sin signos de peritonitis a la TC hasta un 20% de los pacientes pueden responder a manejo conservador, sin embargo el 80% va a requerir algún tipo de intervención como drenaje percutáneo o reexploración quirúrgica con necesidad eventual de ostomías, mayor ocupación de unidades de cuidados intensivos, mayor estadía hospitalaria, gastos asociados y deterioro en la calidad de vida, sobre todo cuando el diagnóstico es tardío¹⁰⁻¹³.

El impacto en los días de hospitalización es muy considerable, Bannura et al¹⁴, expone una serie de 610 pacientes con FA en que el promedio de días de hospitalización se prolonga de 10,7 en pacientes sin filtración a 27,9 días para pacientes con filtración.

En nuestro trabajo se evidencian valores de corte de PCR y PCT en el tercer día posoperatorio comparables con lo publicado en los diferentes estudios y metaanálisis^{5,6,9-11}.

Esto nos permite extrapolar los resultados y evidencia científica a la práctica clínica, generando algoritmos de trabajo locales (Figura 4), donde todos

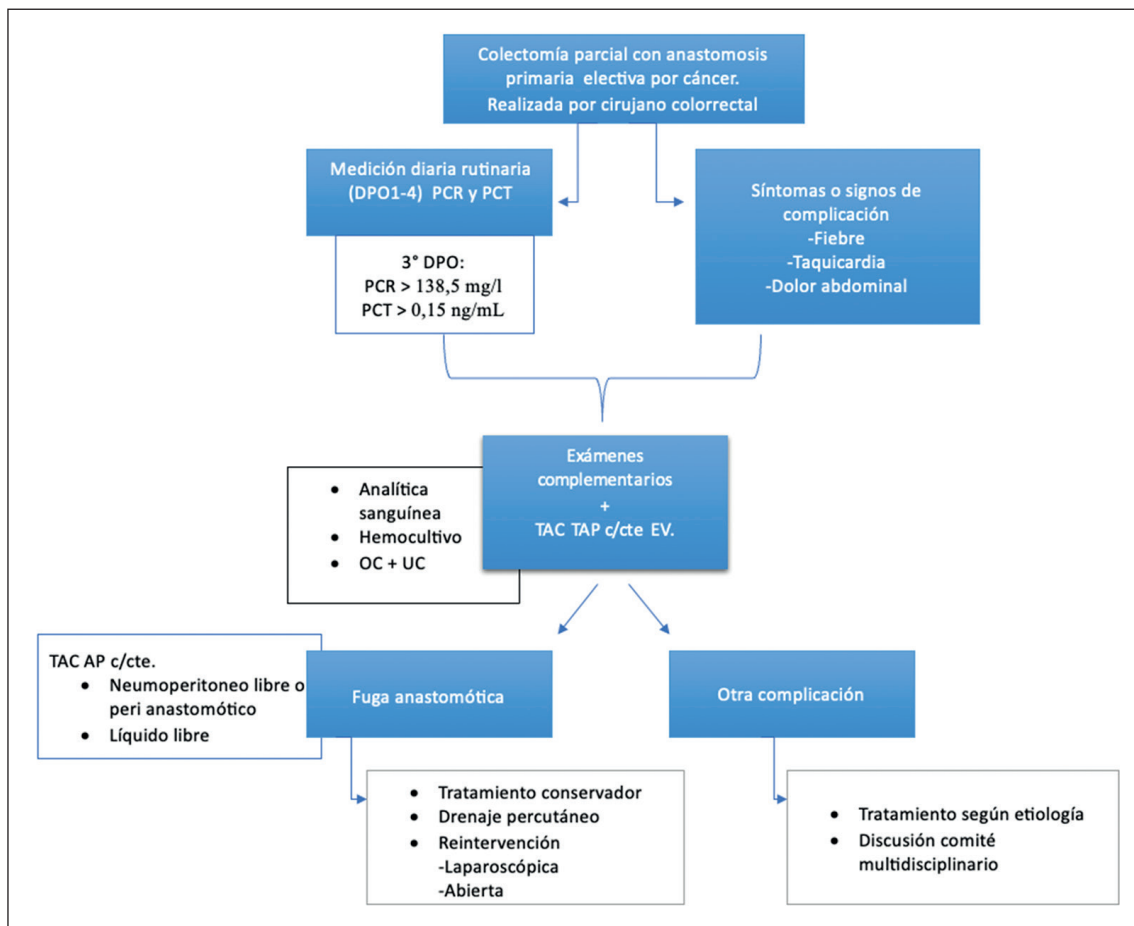


Figura 4. Algoritmo de trabajo poscolectomía parcial electiva con anastomosis primaria, en servicio de cirugía HHHH (DPO: día posoperatorio).

los pacientes con niveles de PCR y PCT bajo los valores de corte descritos y sin signos de infección clínica (fiebre, taquicardia, dolor abdominal intenso, etc.) pueden recibir un alta temprana con seguridad, gracias a su alto VPN. Al contrario, si los niveles están sobre los valores de corte, deben ser sometidos a exámenes complementarios como TC de abdomen y pelvis con contraste para descartar la presencia de una FA, ya que estos biomarcadores preceden su diagnóstico clínico. Los pacientes con niveles altos y TC negativo para FA, deben ser discutidos caso a caso por el equipo médico en busca de otra complicación.

La importancia de nuestro estudio, además de conocer los valores de corte local para PCR y PCT, es que nos permite generar algoritmos de trabajo basados en la evidencia, realizar un diagnóstico precoz de una complicación que, clínicamente, puede expresarse de forma tardía y devastadora. Realizar un tratamiento oportuno, además de disminuir la morbimortalidad, necesidad de unidad de cuidados intensivos, estadía hospitalaria prolongada y costos asociados, permite que el paciente esté en condiciones óptimas de iniciar un tratamiento adyuvante sin retrasos en caso de ser necesario.

Todo lo anterior ayuda a optimizar los recursos humanos, quirúrgicos y económicos sobre todo en un hospital público, como es nuestro caso, donde se resuelve toda la patología quirúrgica oncológica de la novena región.

Limitaciones

Algunas limitaciones de este estudio y del centro asistencial donde se realizó deben ser abordadas.

1. El tamaño de la muestra estuvo limitado por la cantidad de cirugías electivas permitidas durante el período seleccionado (2019-2022) debido a la pandemia por COVID 19.

2. El total de pacientes con FA fueron reintervenidos quirúrgicamente, ya que no contamos con la disponibilidad inmediata de drenaje percutáneo en caso de requerirlo.

Conclusión

Tanto la PRC como PCT son predictores útiles de FA, con una alto VPN sobre todo al tercer día

postoperatorio. Éstos preceden a la clínica y obligan a un estudio de imágenes para confirmar el diagnóstico y actuar de manera inmediata, con el objetivo de disminuir la morbimortalidad asociada a esta complicación. Sin embargo, existe un grupo de pacientes en los cuales, a pesar de la elevación de estos biomarcadores, no hay evidencia de FA, por lo que este grupo hace necesaria una evaluación cuidadosa previo al alta, descartando otro tipo de complicaciones quirúrgicas y/o médicas y administrando el tratamiento que corresponda según el caso.

Aprobación ética. El estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico del Servicio de Salud de la Araucanía Sur, acreditado por la Autoridad Sanitaria según Resolución N° J1-29658 del 07 de noviembre de 2017 y Resolución Exenta N° 15871 del 23 de diciembre de 2020.

Consentimiento para participar: Se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes individuales incluidos en el estudio.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflictos de interés: Ninguno.

Financiamiento: proyecto de investigación científica DIUFRO; código DI20-0037

Rol

Fatme Díaz: Concepción y diseño, recolección de resultados, redacción.

Juan Mansilla: Concepción y diseño, aporte de pacientes, aprobación versión final, revisión crítica.

Andrés Troncoso: Revisión crítica, aprobación versión final.

Nelson Muñoz: Aporte de pacientes, análisis e interpretación de datos, aprobación versión final.

Armando Soto: Aporte de pacientes, aprobación versión final.

Pablo Navarro: Asesoría estadística, asesoría técnica o administrativa.

Bibliografía

1. López-Köstner F, Cerda C, Wainstein C, Kronberg U, Larach A, Larach J, et al. Impacto de las filtraciones anastomóticas en cirugía colorrectal. *Rev Chil Cir.* 2016;68:417-21. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262016000600004&lng=es. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchic.2016.05.009>.
2. Almeida A, 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. *International Journal of Surgery* 2012. (London, England);10:87-91. <https://doi.org/10.1016/j.ijvsu.2011.12.006>
3. Zarnescu EC, Zarnescu NO, Costea R. Updates of Risk Factors for Anastomotic Leakage after Colorectal Surgery. *Diagnostics* [Internet]. 2021;11(12):2382. <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics11122382>
4. Dressler J, Shah N, Lueckel S, William G. Predicting anastomotic leak after elective colectomy: Utility of a modified frailty index. *Diseases of the Colon & Rectum* 2022;65:574-80. doi: 10.1097/DCR.0000000000001998
5. Garcia-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. doi: 10.1097/DCR.0b013e31826ce825
6. Singh P, Zeng I, Srinivasa S, Lemanu D, Connolly A, Hill A. 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. doi: 10.1002/bjs.9354
7. Mackay G, Molloy R, O'Dwyer P. C-reactive protein as a predictor of postoperative infective complications following elective colorectal resection. *Colorectal Disease* 2011;13:583-7. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2010.02236.x>
8. Gendrel D, Bohuon C. Procalcitonin, a marker for bacterial infections. *Annales de biologie clinique* 2000;30:497-509. [https://doi.org/10.1016/S0399-077X\(00\)80013-X](https://doi.org/10.1016/S0399-077X(00)80013-X)
9. Warschkow R, Beutner U, Steffen T, Müller S, Schmied B, 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. doi: 10.1097/SLA.0b013e31825b60f0
10. 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. doi: 10.1097/SLA.0000000000001545
11. Borraez B, Orozco J, Anduquia F, Hurtado N, Soto J, Lozada I. Increase in C-reactive protein as early predictor of anastomotic leakage in abdominal surgery. *Cir. cir.* [revista en la Internet]. 2022;90(6):759-64. <https://doi.org/10.24875/ciru.21000597>.
12. Girard E, Messenger M, Sauvanet A, Benoist S, Piessen G, Mabrut J, et al. Anastomotic leakage after gastrointestinal surgery: diagnosis and management. *Journal of visceral surgery*, 2014;151:441-50. <https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2014.10.004>
13. Messias B, Botelho R, Saad S, Mocchetti E, Turke K, Waisberg J. Serum C-reactive protein is a useful marker to exclude anastomotic leakage after colorectal surgery. *Sci Rep.* 2020;10:1687. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58780-3>
14. Bannura G, Cumsille M, Barrera A, Contreras J, Melo C, Soto D, et al. Factores asociados a la dehiscencia clínica de una anastomosis intestinal grapada: análisis multivariado de 610 pacientes consecutivos. *Rev Chil Cir.* 2006;58:341-6. <https://dx.doi.org/10.4067/S0718-40262006000500006>