

Proteína C reactiva y su relación con las complicaciones posoperatorias en cirugía colorrectal electiva

Association between C-reactive protein and postoperative complications in elective colorectal surgery

Alejandro D. Moreira Grecco^{1,3} , Gonzalo H. Zapata^{1,3} , María F. Montesinos² , Rodrigo Morales Saifen^{1,3} , Tomás A. Flores³ , Luis E. Sarotto (h)³ 

1. Sección de Coloproctología.
2. División de Cirugía Oncológica.
3. División de Cirugía Gastroenterológica.

División Cirugía Gastroenterológica, Hospital de Clínicas de Buenos Aires José de San Martín. Buenos Aires. Argentina.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Conflicts of interest
None declared.

Correspondencia
Correspondence:
Alejandro Moreira Grecco
E-mail:
amgrecco@hospitaldeclinicas.uba.ar.

RESUMEN

Antecedentes: el uso de la proteína C reactiva (PCR) ha adquirido relevancia como identificador de complicaciones posoperatorias. La morbilidad en cirugía colorrectal se estima en un 30% de los pacientes operados, lo que demanda medidas para su temprana identificación y terapéutica.

Objetivo: describir las curvas de mediciones sucesivas de PCR y su relación con el desarrollo de complicaciones posoperatorias y niveles de glóbulos blancos en una serie de pacientes operados de cirugía colorrectal.

Materiales y métodos: se realizó una revisión retrospectiva sobre un registro prospectivo de 2205 pacientes operados por la División de Cirugía Gastroenterológica del Hospital de Clínicas, entre enero de 2019 y julio de 2020. Se incluyeron 69 pacientes que cumplieron con los criterios de selección. Se consignaron datos del seguimiento clínico y dosaje de PCR, recuento de glóbulos blancos, vía de abordaje y desarrollo de complicaciones.

Resultados: el promedio de edad fue de 59 años (DS 13,6; rango 33-85), 31 fueron hombres (43%). La tasa de complicaciones fue del 13,04%; más frecuente fue la fístula anastomótica (fístula, colección), seguida por complicaciones de la herida (hematoma, evisceración). Todos los pacientes mostraron un ascenso inicial del valor de PCR entre el 2° y 3er día, en relación con la lesión quirúrgica, los no complicados presentaron una cinética de descenso y los complicados, curvas de segundo ascenso o no descenso en las mediciones seriadas de PCR, y exhibían valores superiores de PCR cada día. Se advirtieron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de proteína C reactiva al 5° día posoperatorio en el subgrupo de pacientes complicados con respecto a aquellos con un curso indolente (28 mg/dL vs. 6,1 mg/dL, $p < 0,001$; IC: 11,24-39,61). Hubo diferencia significativa al 5o día entre complicados y no complicados, independientemente de la vía de abordaje, con un valor de corte de PCR de 10,92 mg/dL obtuvimos una sensibilidad del 87,50% y una especificidad del 100% para excluir complicaciones.

Conclusiones: la medición de la proteína C reactiva de forma seriada en los posoperatorios de cirugía colorrectal mostró un correlato con la identificación temprana de las complicaciones en nuestra serie, tanto en sus valores absolutos diarios como en la cinética de su comportamiento. Se formula el uso de valores de corte para el alta segura.

■ **Palabras clave:** colecistitis aguda, colecistectomía laparoscópica, colecistectomía laparoscópica difícil, litiasis vesicular, vesícula biliar, cirugía colorrectal, complicaciones en cirugía, proteína C reactiva, laparoscopia, cáncer colorrectal.

ABSTRACT

Background: The use of C-reactive protein (CRP) has gained relevance as a marker of marker of postoperative complications. As the incidence of complications of colorectal surgery is estimated to be of 30%, measures should for their early identification and treatment.

Objective: To describe the performance of consecutive CRP determinations and their relationship with the development of postoperative complications and with white blood cell count in a series of patients undergoing colorectal surgery.

Materials and methods: A retrospective review was performed using a prospective registry of 2205 patients operated on at the Department of Digestive Surgery of Hospital de Clínicas, between January 2019 and July 2020. A total of 69 patients fulfilling the selection criteria were included. Clinical follow-up data, CRP levels, white blood cell count, type of approach and development of complications were recorded.

Results: Mean age was 59 years (SD 13.6; range 33-85) and 31 were men (43%). The complication rate was 13.04%. Anastomotic leak (fistula, fluid collection) was the most common complication, followed by surgical site complications (hematoma, evisceration). All patients showed an initial increase in CRP values between days 2 and 3, in relation with the surgical lesion, and then decreased in those without complications. Patients with complications had second rise or lack of decrease in serial CRP measurements, and higher CRP values each day. There were statistically significant differences between the CRP levels on postoperative day 5 in the subgroup of patients with complications compared with those with an indolent course (28 mg/dL vs. 6.1 mg/dL, $p < 0.001$; CI: 11.24-39.61). There was a significant difference on day 5 between patients with and without complications, irrespective of the approach. With a cut-off value of CRP of 10.92 mg/dL on postoperative day 5 we obtained a sensitivity of 87.50% and specificity of 100% to rule out complications.

Conclusions: Serial determination of CRP in the postoperative period after colorectal surgery was associated with early identification of complications in our series, both in daily absolute values and in the kinetics of its performance. The use of cut-off values for safe discharge is proposed.

■ **Keywords:** colorectal surgery, surgical complications, C-reactive protein, laparoscopy, colorectal cancer.

Recibido | Received
03-05-21
Aceptado | Accepted
10-08-21

ID ORCID: Alejandro D. Moreira Grecco, 0000-0002-8383-4822; Gonzalo H. Zapata, 0000-0002-2550-4737; María F. Montesinos, 0000-0003-3751-3769; Rodrigo Morales Saifen, 0000-0002-2003-8861; Tomás A. Flores, 000-0002-9105-536X; Luis E. Sarotto (h), 0000-0002-7480-7144.

Introducción

La cirugía colorrectal tiene una tasa de morbilidad de hasta el 35% de los casos, y una proporción sustancial corresponde a complicaciones intraabdominales¹. Estas se pueden presentar luego del 5° y hasta el 7° día, cuando ya se ha iniciado la alimentación oral y en ocasiones se ha otorgado el alta hospitalaria². En el contexto del avance hacia cirugías mínimamente invasivas laparoscópicas y la aplicación de protocolo ERAS o tipo "fast-track", se ha reducido la estadía hospitalaria a favor de las altas tempranas³. Numerosos trabajos apuntan a buscar indicadores tempranos de complicaciones para identificar a los pacientes que se desvían del curso esperado y, de esta forma, individualizar las condiciones de egreso⁴.

La proteína C reactiva (PCR) forma parte de la respuesta inflamatoria sistémica y posee una vida media relativamente corta, por lo que su valor se puede modificar en períodos de 24 a 48 horas. Su presencia indica una reacción inflamatoria aguda y tiene un papel fundamental en la perpetuación de esta⁵. La posibilidad de medirla en sangre y su rápida respuesta a la inflamación la hacen un marcador atractivo para la detección temprana de complicaciones.

Nuestro objetivo fue investigar el comportamiento de la PCR en los pacientes que cursan posoperatorio de cirugías colorrectales programadas y su relación con el diagnóstico temprano de complicaciones.

Material y métodos

Fueron incluidos todos los pacientes a los que se les realizó una cirugía colorrectal mayor programada, de forma consecutiva, entre enero de 2019 y marzo de 2020. Se consideró cirugía colorrectal mayor a aquella con resección colónica o rectal o combinación de ambas, con anastomosis o sin ella. Realizamos dosaje de proteína C reactiva de rutina a partir del 3^{er} día posoperatorio con un registro en una base prospectiva de datos. Se excluyeron cirugías de urgencia, aquellos cuyo único procedimiento fue la confección de ostomía, cirugía ano orificial o transanal, cirugías motivadas por enfermedad inflamatoria intestinal o sospecha de infección preoperatoria.

El diseño fue de tipo observacional de cohorte retrospectivo.

Se consignaron los datos filiatorios, antecedentes clínicos y quirúrgicos, interurrencias posoperatorias y estadía hospitalaria. Los casos de laparoscopias convertidas fueron incluidos en el grupo de cirugía convencional.

Procedimiento

Se realizó profilaxis antibiótica durante la inducción con ceftriaxona y metronidazol, y mantenimiento durante los primeros 3 días posoperatorios con el mismo esquema. En las cirugías con anastomosis bajas (a menos de 6 cm del margen anal), se realizó ileostomía o colostomía de protección.

Se realizaron estudios por imágenes complementarias, según el criterio del médico tratante, en caso de presentar alteración del conteo de glóbulos blancos, asociado a signos clínicos de infección, como fiebre, taquicardia o dolor abdominal agudo. Frente al curso indolente del posoperatorio, el alta fue otorgada entre el 6° y 8° día.

Estudio de proteína C reactiva

El dosaje de PCR se realizó de forma seriada a partir del 3^{er} día posoperatorio, junto con un hemograma y examen clínico dos veces al día. Se describió un grupo temprano con las determinaciones del 3^{er} día posoperatorio y otro grupo tardío al 5° día postoperatorio. No se realizaron mediciones preoperatorias de PCR, pero sí examen físico completo y laboratorio de rutina con hemograma. Los valores de PCR se determinaron en mg/dL, con un valor normal de < 0,5 mg/L, utilizando el método de inmunoturbimetría (Laboratorio Roche); en los trabajos europeos se encuentra como valor normal 5 mg/dL. No se realizaron dosajes luego del alta de los pacientes.

Se consideraron complicaciones los eventos incluidos en la categoría 3 o superior de la escala de Clavien-Dindo (p. ej., CD grado 3: complicaciones que requieren intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica, A: sin anestesia; B: con anestesia general; CD grado 4: complicaciones con amenaza de la vida con requerimiento de internación en terapia, A: disfunción de un órgano, B: disfunción multiorgánica, CD 5: óbito del paciente)⁶.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con software GraphPad Prism version 8.0.0[®] para Windows, (GraphPad Software, San Diego, California, USA, www.graphpad.com). Las variables continuas se informaron con promedio, desvío estándar (DS) o rango, y las variables categóricas con número y porcentajes. Se realizó la prueba univariada de ANOVA de dos vías y de tres vías, correlación de Spearman y curva ROC para determinar

la sensibilidad y especificidad. Se consideró $p < 0,05$ como diferencia estadísticamente significativa con un intervalo de confianza del 95%.

Se tomaron los recaudos éticos según las recomendaciones de Helsinki y Tokio y sus modificaciones posteriores.

Resultados

En el período consignado se realizaron 2205 cirugías, de las que se excluyeron 938 urgencias no colorrectales. De las 1267 cirugías restantes, 253 fueron coloproctológicas, identificando 99 cirugías colorrectales mayores programadas. Se excluyeron 30 pacientes por no presentar registros de PCR completos para el análisis (Fig. 1).

La edad promedio fue de 59 años (DS 13,6, rango 33-85), con 43% de varones. Las cirugías realizadas se muestran en la tabla 1. Se incluyeron 23 cirugías laparoscópicas, así como 43 convencionales y 3 laparoscópicas convertidas en el grupo convencional. La estadía hospitalaria promedio fue de 10,8 días (DS 10; rango 5-70); para los no complicados fue de 9,3 días (DS 4,25) con cirugía convencional, y de 6,7 días (DS 1,2) para los casos laparoscópicos.

Resultados posoperatorios

Del total de pacientes ($n = 69$), 7 presentaron complicaciones mayores (10,14%) (Tabla 2). Todos fueron operados por cáncer colorrectal. La complicación más frecuente fue fístula anastomótica (fístula, colección), seguida de complicaciones de la herida (hematoma, evisceración). De los 7 pacientes, 4 eran hombres, con un ASA de II o III. En este subgrupo, la estadía promedio fue de 22,3 días (rango 8-70). Cuatro requirieron reoperación: evacuación del hemoperitoneo, eventroplastia con malla de poliglactina, desmantelamiento de anastomosis y enterólisis. De los restantes tres pacientes, uno recibió un drenaje quirúrgico de la herida, y dos, drenajes percutáneos. No se registró mortalidad en la serie.

■ FIGURA 1

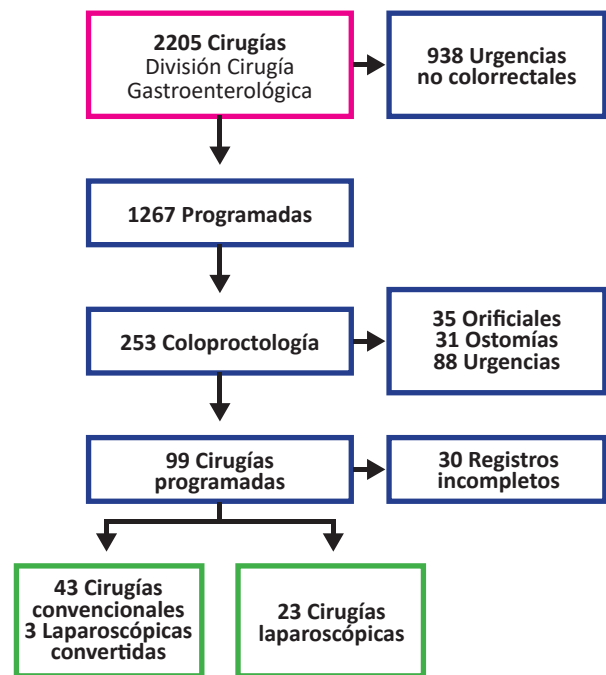


Diagrama de flujo de selección de pacientes

■ TABLA 1

Datos de la muestra, tipo de cirugía, abordaje, tiempo operatorio, estadía hospitalaria

	CONV	LAP	p
N	46	23	
Edad (promedio, años)	60,61	57,22	0,34
Sexo (varones)	21	10	0,93
Tiempo quirúrgico (min.)	190,33	175,39	0,90
Días de internación	9,70	12,22	0,61
Complicaciones	4	3	0,89
Diagnóstico			
Cáncer	40	23	
Divertículos	2		
Reconstrucción	4		

CONV: grupo convencional; LAP: grupo laparoscópico.

■ TABLA 2

Descripción de las complicaciones posoperatorias mayores que Clavien-Dindo 3

Diagnóstico	Cirugía	Complicación	Frecuencia (%)	Días de internación	Tratamiento
CCR	Operación de Miles	hemoperitoneo	1,45	23	reoperación
CCR	Resección anterior	evisceración grado IV	1,45	14	reoperación
CCR	Colectomía derecha laparoscópica	fístula tardía	1,45	70	reoperación
CCR	Resección anterior laparoscópica	hematoma de herida	1,45	8	drenaje
CCR	Resección anterior	colección para rectal (fístula)	1,45	12	drenaje
CCR	Resección anterior	oclusión intestinal	1,45	14	reoperación
CCR	Colectomía derecha laparoscópica	absceso	1,45	15	drenaje

CCR: cáncer colorrectal

Grupo de no complicados

La PCR presentó un pico el 3^{er} día con un valor promedio de 11,16 mg/dL (rango 1,43-98,8), a partir del cual disminuía hasta normalizarse o hasta el alta del paciente si no se presentaba un aumento entre el 5° y el 7° día. La mediana del valor al 5° día posoperatorio para estos fue de 6,38 mg/dL (rango 0,84-17,6) (Fig. 2).

La mediana en los pacientes operados por laparoscopia, en el período temprano, fue de 12,87 mg/dL (rango 0,84-17,60) y para el período tardío 7,25 mg/dL (rango 1,2-16,9). El grupo de cirugías convencionales presentaron valores de 11,43 mg/dL (rango 1,43-98,8) para el período temprano y 5,49 mg/dL (rango 2-44,4) para el período tardío, sin alcanzar una diferencia significativa entre ambos grupos.

PCR en complicados

Los valores fueron superiores con respecto a la curva diaria de PCR de los no complicados para todos los días posoperatorios (Fig. 3).

La mediana en el período temprano fue de 18,22 (rango 11,90-83,40) y en el tardío de 28 (rango 20-45,9), siendo estadísticamente significativas (día 3, $p < 0,05$ IC: 2,834-32,68; día 5 $p < 0,001$; IC: 11,24-39,61) (Fig. 4). En todos los casos de complicaciones, la PCR mostró un aumento o no disminución de su valor, previo a la evidencia clínica de complicación.

Considerando el análisis del grupo laparoscópico y convencional y la presencia o no de complicaciones con respecto a los valores de PCR al 3^{er} y 5° día, encontramos diferencias significativas con los valores de PCR al 5° día, pero no al 3^{er} día, independientemente de la vía de abordaje (Fig. 5).

Se realizó una prueba de correlación de Spearman entre los valores de leucocitos y los valores de PCR, donde se evidenció una correlación de $r: 0,52$ para el período temprano y $r: 0,35$ para el tardío, sin una diferencia significativa (Fig. 6).

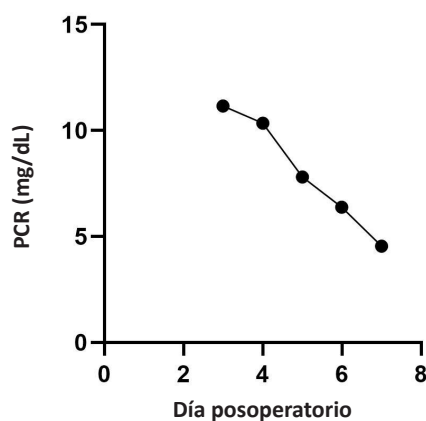
Asimismo, se observaron 6 pacientes con una PCR superior a 10 mg/dL al 6° día posoperatorio, que no mostraron complicaciones al alta, pero todos presentaban una curva descendente con respecto a los días previos.

Ninguno de los pacientes complicados mostraba valores normales al 3^{er} día (mediana 18,22 mg/dL; 11,90-83,4 mg/dL) o al 5° día (mediana 28 mg/dL, rango 20,6-45,9 mg/dL).

En el análisis de la curva ROC con un valor de corte de 10,92 mg/dL, obtuvimos una sensibilidad de 87,50% (IC: 71,93-95,03) y una especificidad de 100% (IC: 60,97-100) para la exclusión de complicaciones al 5° día posoperatorio.

■ FIGURA 2

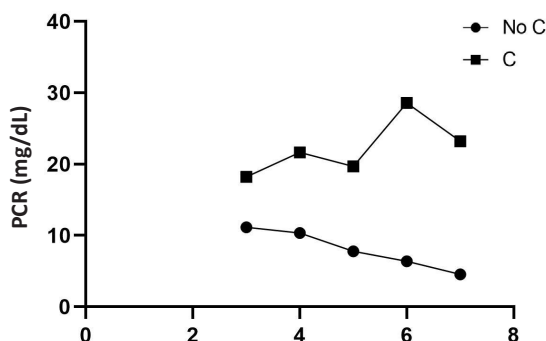
Proteína C reactiva (PCR) pacientes no complicados



Curva de PCR en pacientes no complicados desde el 3^{er} día posoperatorio. Nótese el patrón descendente de los valores desde su pico al 3^{er} día

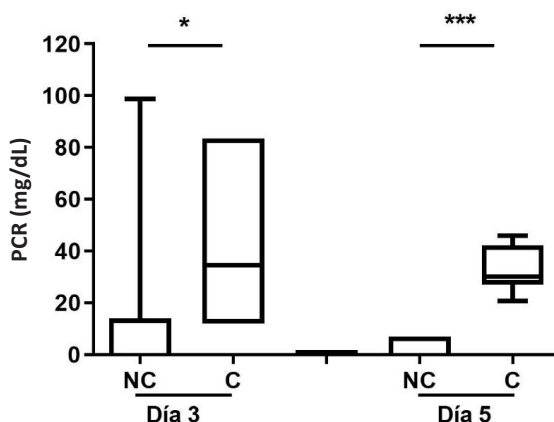
■ FIGURA 3

Proteína C reactiva (PCR) pacientes complicados y no complicados



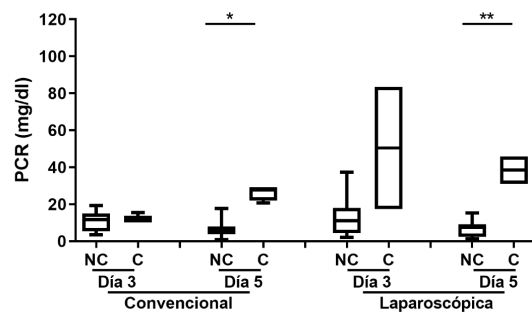
Curva de PCR en pacientes complicados y no complicados

■ FIGURA 4



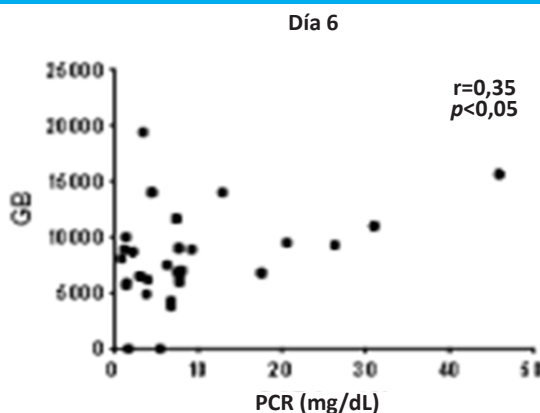
Valores de PCR (proteína C reactiva) en grupo temprano (3^{er} día posoperatorio) y tardío (5° día posoperatorio) para pacientes complicados y no complicados. Datos expresados en mediana y rango. * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$. NC: no complicado; C: complicado

■ FIGURA 5



Valores de PCR (proteína C reactiva) en grupo temprano (3^{er} día posoperatorio) y tardío (5^o día posoperatorio) para pacientes complicados y no complicados, según la vía de abordaje. Datos expresados en mediana y máximo y mínimo. * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$. NC: no complicado; C: complicado

■ FIGURA 6



Prueba de correlación de Spearman entre valor de PCR (proteína C reactiva) y glóbulos blancos (GB), al día 3 y al día 6.

Discusión

La PCR se sintetiza casi exclusivamente en el hepatocito frente a la estimulación con interleucina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e IL-1-b⁷. Se une al receptor Fc gammaglobulinas de los leucocitos y a las células endoteliales a través de la activación de IL-8⁸. Al instaurarse el proceso inflamatorio, aumenta su concentración plasmática durante las primeras 6 horas y alcanza el pico máximo entre las 24-72 horas, pero disminuye rápidamente al resolverse⁸. Su corta vida media (19 horas) ofrece una ventaja para el monitorización temprana y le confiere ventajas sobre otras proteínas de fase aguda, como la albúmina o la ferritina, que presenta una vida media mayor. Los niveles son independientes de la dieta, el ritmo circadiano o las medicaciones⁹. En cuanto a su uso en cirugías abdominales mayores, Adamina y col. refieren que los valores de PCR en los pacientes no complicados son menores en cualquier día posoperatorio comparados con los pa-

cientes con complicaciones infecciosas, y que presenta un descenso más rápido a partir del 3^{er} día posoperatorio¹⁰. A su vez, describen el pico de PCR al segundo día posoperatorio para los pacientes no complicados y al tercero para los complicados; los valores elevados descienden hacia el 5^o día.

La perpetuación de estos valores es un indicador de complicaciones posoperatorias y se relaciona su descenso con un alto valor predictivo negativo para el desarrollo de complicaciones al alta¹. Se identifica una cinética particular denominada “patrón de aumento y disminución” en los pacientes no complicados, y un “patrón de aumento sostenido” o “segundo pico” para los pacientes complicados¹¹. En nuestra serie observamos que el comportamiento de la curva de PCR en el posoperatorio sin intercurencias es descendente desde el tercer día posoperatorio hasta normalizar, y los pacientes con complicaciones mostraban valores superiores a los normales (aumento progresivo o no descenso) durante su evolución hasta la resolución de la complicación.

La cirugía colorrectal tiene una tasa de morbilidad del 30% y una tasa de mortalidad del 3 al 4%¹². Las complicaciones se producen desde el posoperatorio inmediato hasta luego del 15^o día, pero son más frecuentes entre el 3^o y 10^o día posoperatorio¹³. La implementación de protocolos de recuperación acelerada y de cirugías mínimamente invasivas ha hecho que la estadía hospitalaria se reduzca significativamente. El desarrollo de una complicación luego del alta del paciente supone una reinternación y, probablemente, un retraso en su tratamiento.

El aumento o no normalización de los valores de PCR luego de una anastomosis intestinal ha sido relacionado con la aparición de fístulas anastomóticas¹⁴. Un nivel de PCR inferior a 140 mg/L al 3^{er} día posoperatorio excluye el desarrollo de una fístula con una sensibilidad del 78% y especificidad del 86%¹⁵. Welsch y col. informaron que la concentración óptima de PCR al 3^{er} día posoperatorio para diferenciar los grupos con complicaciones y sin ellas era de 140 mg/dL¹⁶. Kørner y col. establecieron un valor de corte de 190 mg/dL para la PCR al 3^{er} día para identificar las complicaciones intra-abdominales, y así identificar 4 de cada 5 pacientes con fístulas¹⁷. Pantel y col. fijaron un punto de corte al 3^{er} día posoperatorio de 127 mg/dL para determinar los pacientes sin complicaciones, y evaluaron, a su vez, un punto de corte de 145 mg/dL para la readmisión y de 147 mg/dL para el desarrollo de fístula, con un valor predictivo negativo de 93% y 99%, respectivamente¹⁸. Benoit y col. describen un valor de PCR < 100 mg/dL para una sensibilidad del 85% y especificidad del 33% para predecir el desarrollo de complicaciones al 3^{er} día posoperatorio, y al 5^o día una sensibilidad del 72% y especifici-

cidad del 75% con un área bajo la curva ROC de 0,81, teniendo la medición al 5º día un valor predictivo negativo (VPN) del 89,4% y un valor predictivo positivo (VPP) del 49%. Del metanálisis de Warschkow y col. se desprende que, a medida que transcurren los días del posoperatorio, aumenta la especificidad de la determinación de PCR para la detección de complicaciones; la mayor sensibilidad se describe al 4º día del posoperatorio¹⁹.

En nuestra serie, encontramos diferencias significativas en los valores de PCR entre los pacientes complicados y no complicados en el análisis global de la muestra. Para el análisis por grupo de abordaje, las diferencias significativas solo se vieron con la medición al 5º día, tanto para los pacientes operados por laparoscopia como para aquellos sometidos a cirugía convencional. Estos resultados pueden deberse a la gran dispersión de los valores de PCR en el 3º día, al impacto inflamatorio de la cirugía aun al 3º día, o que muchas de las complicaciones se gesten más tardíamente en el posoperatorio. Establecimos un valor de corte de PCR al 5º día posoperatorio de 10,92 mg/dL con una sensibilidad del 87,5% y especificidad del 100% para la exclusión de complicaciones.

Por anticiparse a la presentación clínica de la complicación, un nivel aumentado puede llevar a realizar estudios para la detección temprana durante los días 3º a 5º del posoperatorio, como, por ejemplo, con una tomografía. Esta sistemática ha sido propuesta por Straatman⁴ y por Adamina, quienes informan que, con una PCR al 4º día menor de 5,6 mg/dL, tienen un VPN sobre la aparición de complicaciones del 100% y permiten otorgar un alta temprana. Si este valor es superior a 12 mg/dL, realizan una tomografía computarizada (TC) aun en ausencia de signos clínicos de infección y, si el valor se encuentra entre estos dos extremos, continúan con la internación bajo observación²⁰.

Cuando comparamos las vías de abordaje, no encontramos diferencias significativas y suponemos que es consecuencia del tamaño de la muestra. Otros grupos, como Pedrazzini y col., informan una PCR al 3º día de casi el doble en los pacientes operados con cirugía convencional comparados con los operados con cirugía laparoscópicas (205 vs. 104 mg/L), y un valor de corte de PCR de 120 mg/L para excluir complicaciones con un VPN del 97,7%²¹. Straatman y col. también refieren un menor aumento de la PCR de los pacientes operados por laparoscopia¹.

Asimismo, múltiples estudios han analizado su utilidad como predictor negativo para el alta¹⁹. La curva de ascenso-descenso asociada a valores normales entre el 5º y 7º día posoperatorio presentan un alto grado de seguridad. Sin embargo, lo inverso no es válido, ya

que el valor predictivo positivo es de entre el 27 y el 50%, según el día en que se lo determine¹⁹. Algunos estudios basan la decisión de alta en el valor absoluto de PCR, mientras que otros abogan por las variaciones de esta. Así, la ausencia de descenso o un segundo ascenso, aun dentro de valores normales, constituyen signos de alarma. En nuestro estudio observamos que ningún paciente complicado tenía una PCR menor de 14 mg/dL al 5º día posoperatorio, y que los pacientes no complicados que presentaban PCR anormales al 5º día tenían una curva descendente en las determinaciones seriadas de PCR.

Por último, en concordancia con Benoit y col., no encontramos relación entre la determinación de glóbulos blancos y el desarrollo de las complicaciones, ni correlación entre los valores de PCR y los leucocitos¹¹. Almeida y col. encontraron que el nivel de leucocitos era diferente entre los pacientes con fístulas y sin ellas, solo al 7º día, cuando la mayoría de las fístulas ya era evidente clínicamente, en comparación con la elevación anticipada de la PCR en los pacientes con fístulas¹⁵. En este sentido, la utilización de la PCR como predictor negativo de complicaciones es superior al estudio de los leucocitos.

Debilidades y limitaciones del trabajo

Nuestro informe presenta algunas limitaciones, como la de ser un análisis retrospectivo, ocuparse de un grupo pequeño de pacientes complicados y no ser nosotros los cirujanos intervinientes ciegos a los valores de PCR.

La exclusión de los pacientes con registros incompletos de PCR en el posoperatorio podrían favorecer un sesgo de selección en los casos estudiados.

Conclusión

Los valores de PCR en el posoperatorio de cirugía colorrectal mayor aumentan hasta el tercer día y luego, en los pacientes no complicados, descienden hasta normalizar. En los pacientes complicados operados tanto por laparoscopia como con cirugía convencional, los valores de PCR al 3º y 5º día son mayores que los de los no complicados, pudiendo esta utilizarse como marcador o predictor de complicaciones posoperatorias. Creemos que la determinación de rutina de la PCR puede ayudar en la detección temprana de las complicaciones, así como proporcionar un alta segura de los pacientes.

■ ENGLISH VERSION

Introduction

The mortality rate of colorectal surgery is almost 35% and a significant proportion corresponds to intraabdominal complications¹ which usually occur between postoperative days 5 and 7, when oral feeding has started and, occasionally, the patient has been discharged². In the context of moving towards laparoscopic minimally invasive surgeries and ERAS or "fast-track" protocols, length of hospital stay has been reduced and patients are discharged from hospital earlier³. Several studies have focused on finding early indicators of complications to identify patients who deviate from the expected course and, thus, individualize the conditions upon discharge⁴.

C-reactive protein (CRP) is part of the systemic inflammatory response and has a relatively short half-life, so its levels can vary in 24 to 48 hours. The presence of CRP indicates an acute inflammatory reaction and plays a fundamental role in maintaining acute inflammation⁵. The possibility of measuring CRP in blood and its rapid response to inflammation make PCR an attractive marker for early detection of complications.

The aim of our study was to investigate the performance of CRP in the postoperative period following scheduled colorectal surgeries and its association with the early diagnosis of complications.

Material and methods

All the patients consecutively undergoing major scheduled colorectal surgery between January 2019 and March 2020 were included. Major colorectal surgery was defined as colonic or rectal resection or a combination of both, with or without anastomosis. C-reactive protein was routinely measured starting on postoperative day 3 and recorded in a prospective database. Emergency surgeries, ostomy preparation as a single procedure, surgery for anal orifice or transanal surgery, surgeries due to inflammatory bowel disease or suspected preoperative infection were excluded.

The study design was observational and retrospective.

The personal data, medical and surgical history, postoperative complications, and length of hospital stay were recorded. Those cases of laparoscopic surgery converted to open surgery were considered in the conventional surgery group.

Procedure

Ceftriaxone and metronidazole were administered as antibiotic prophylaxis during induction and maintained during the first 3 postoperative days with the same regimen. In surgeries with low colorectal anastomoses (less than 6 cm from the anal verge), a protective ileostomy or colostomy was performed.

Complementary imaging tests were performed at the discretion of the treating physician in case of abnormal white blood cell count associated with clinical signs of infection, such as fever, tachycardia or acute abdominal pain. If the postoperative period was uneventful, the patient was discharged between postoperative days 6 and 8.

C-reactive protein measurement

Serial determinations of CRP were performed starting on postoperative day 3 together with complete blood count and clinical examination twice a day. An early group was described with CRP levels on postoperative day 3 and a late group with CRP levels on postoperative day 5. We did not measure preoperative levels of CRP, but all the patients underwent preoperative clinical examination and routine laboratory tests with complete blood count. CRP values were determined in mg/dL by immunoturbidimetry (Roche Laboratory) with a normal value < 0.5 mg/L; the normal value in European studies is 5 mg/dL. We did not measure CRP after hospital discharge.

Complications grade 3 or greater of the Clavien-Dindo classification were considered (e.g., CD grade 3: complications requiring surgical, endoscopic or radiological intervention, A: not under general anesthesia; B: under general anesthesia; CD grade 4: life-threatening complications requiring intensive care management, A: single organ dysfunction, B: multiorgan dysfunction; CD grade 5: death of patient)⁶.

Statistical analysis

The software GraphPad Prism 8.0.0® for Windows (Graph Pad Software, San Diego, California, USA) was used for statistical analysis. Continuous variables are expressed as mean, standard deviation (SD), or range, and categorical variables as frequencies and percentages. Two-way and three-way ANOVA and

Spearman's correlation coefficient were used; a ROC curve was constructed to determine sensitivity and specificity. A p value < 0.05 was considered statistically significant with 95% confidence interval.

The study was conducted following the ethical principles of the Declaration of Helsinki and revised in Tokyo.

Results

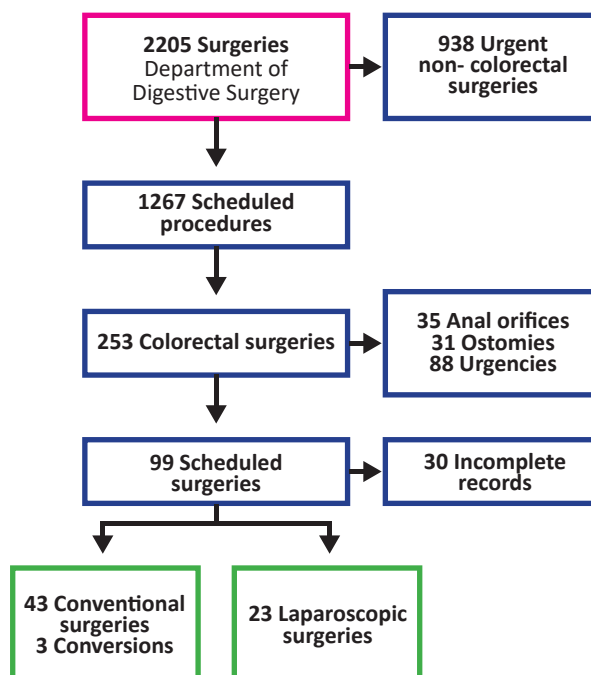
During the study period 2205 surgeries were performed: 938 corresponded to urgent procedures other than colorectal surgeries. Of the remaining 1267 surgeries, 253 were colorectal procedures and 99 of these were major scheduled colorectal surgeries. Thirty patients were excluded due to lack of complete CRP records for the analysis (Fig. 1).

Mean age was 59 years (SD 13.6, range 33-85) and 43% were men. The surgeries performed are shown in Table 1. Thirty-three were laparoscopic surgeries, 43 were conventional surgeries and 3 were laparoscopic procedures converted to conventional surgery. Mean length of hospital stay was 10.8 days (SD 10, range 5-70); patients without complications in the conventional surgery group were hospitalized for 9.3 days (SD 4.25) and 6.7 days (SD 1.2) in the laparoscopy group.

Postoperative outcomes

Of 69 patients, 7 (10.14%) presented major complications (Table 2). All the patients were operated on for colorectal cancer. Anastomotic leak (fistula, fluid collection) was the most common complication, followed by surgical site complications (hematoma, evisceration). Of the 7 patients, 4 were men with ASA grade II or III. In this subgroup, mean length of hospital stay was 22.3 days (range 8-70). Four patients required reoperation: evacuation of hemoperitoneum, incisional hernia repair with polyglactin mesh, dismantling of anastomosis and enterolysis. Of the remaining three patients, one required surgical drainage of the surgical

■ FIGURE 1



Flow diagram of patient selection

■ TABLE 1

Characteristics of the sample, type of surgery, operative time and length of hospital stay

	CONV	LAP	p
N	46	23	
Age (mean, years)	60.61	57.22	0.34
[partial] Male sex	21	10	0.93
Operative time (min)	190.33	175.39	0.90
Days of hospitalization	9.70	12.22	0.61
Complications	4	3	0.89
Diagnosis			
Cancer	40	23	
Diverticula	2		
Reconstruction	4		

CONV: conventional group; LAP: laparoscopic group

■ TABLE 2

Postoperative complications of the Clavien-Dindo classification > grade 3

Diagnosis	Surgery	Complication	Frequency (%)	Days of hospitalization	Treatment
CRC	Miles' operation	Hemoperitoneum	1.45	23	Reoperation
CRC	Anterior resection	Grade IV evisceration	1.45	14	Reoperation
CRC	Laparoscopic right colon resection	Late fistula	1.45	70	Reoperation
CRC	Laparoscopic anterior resection	Surgical site hematoma	1.45	8	Drainage
CRC	Anterior resection	Pararectal fluid collection (fistula)	1.45	12	Drainage
CRC	Anterior resection	Bowel obstruction	1.45	14	Reoperation
CRC	Laparoscopic right colon resection	Abscess	1.45	15	Drainage

CRC: colorectal cancer

site, and two underwent percutaneous drainage. There were no deaths in the series.

Group without complications

Mean peak CRP of day 3 was 11.16 mg/dL (range 1.43-98.8) and then decreased until reaching normal values or until the patient was discharged if CRP did not increase between day 5 and 7. On postoperative day 5, mean CPR level was 6.38 mg/dL (range 0.84-17.6) (Fig. 2).

In patients undergoing laparoscopy, median CRP levels in the early and late period were 12.87 mg/dL (range 0.84-17.60) and 7.25 mg/dL (range 1.2-16.9), respectively. In patients undergoing conventional surgery, median CRP levels in the early and late period were 11.43 mg/dL (range 1.43-98.8) and 5.49 mg/dL (range 2-44.4), respectively, with no significant differences between both groups.

CRP in patients with complications

CRP values were higher than those in patients without complications throughout all the postoperative days (Fig. 3).

Median CRP levels in the early and late period were 18.22 (range 11.90-83.40) and 28 (range 20-45.9), respectively, and this difference was statistically significant (day 3, $p < 0.05$; CI: 2.834-32.68; day 5 $p < 0.001$; CI: 11.24-39.61) (Fig. 4). In all the cases with complications, CRP either increased or did not decrease before symptoms and signs developed.

We found significant differences in CRP values on day 5 but not on day 3 in patients who developed complications, independently of the type of approach (laparoscopy or conventional surgery) (Fig. 5).

The Spearman's correlation coefficient between white blood cell count and CRP levels, showed a correlation (r) of 0.52 for the early period and of 0.35 for the late period, without a significant difference (Fig. 6).

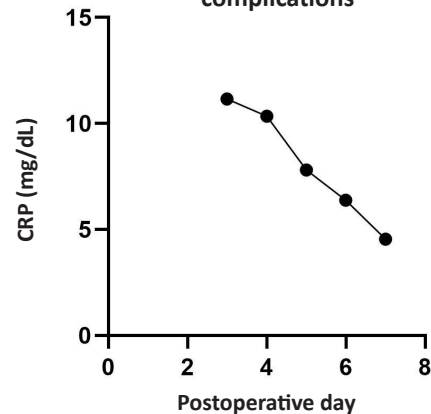
Likewise, 6 patients with CRP levels > 10 mg/dL on postoperative day 6 did not show complications on discharge, but they all had a downward curve compared with the previous days.

None of the patients with complications had normal values on day 3 (median 18.22 mg/dL, range 11.90-83.4 mg/dL) or on day 5 (median 28 mg/dL, range 20.6-45.9 mg/dL).

In the analysis of the ROC curve, a cut-off value of 10.92 mg/dL had a sensitivity of 87.50% (CI: 71.93-95.03) and a specificity of 100% (CI: 60.97-100) to exclude complications on postoperative day 5.

■ FIGURE 2

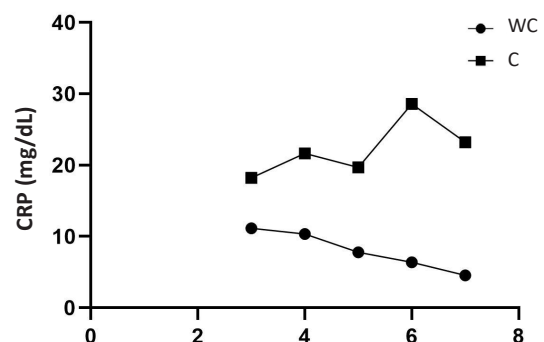
C-reactive protein (CRP) in patients without complications



CRP curve in patients without complications from postoperative day 3. See the descent pattern of CRP levels after the peak on day 3.

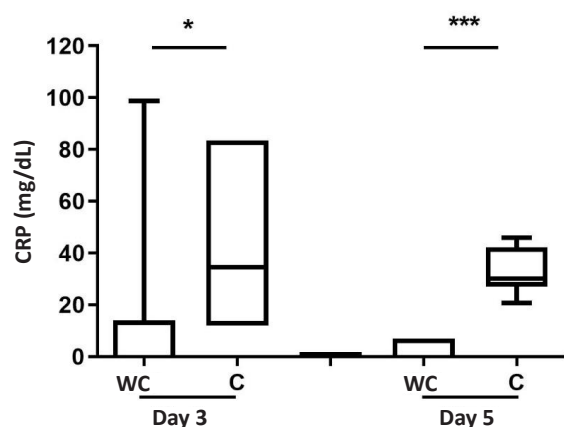
■ FIGURE 3

C-reactive protein (CRP) in patients with and without complications



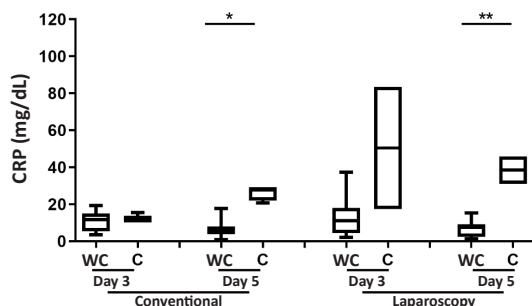
CRP curve in patients with and without complications

■ FIGURE 4



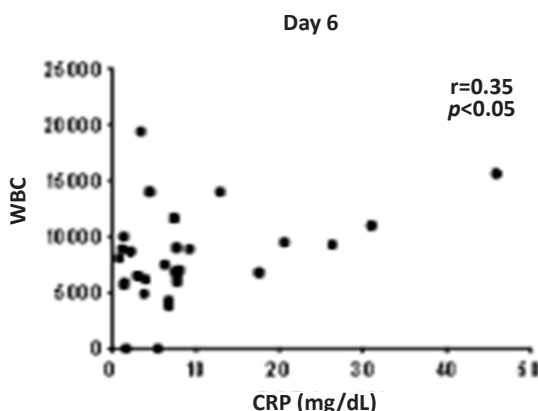
C-reactive protein (CRP) values in the early group (postoperative day 3) and late group (postoperative day 5) for patients with and without complications. Data are expressed in median and range. * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$. WC: without complications; C: with complications

■ FIGURE 5



C-reactive protein (CRP) values in the early group (postoperative day 3) and late group (postoperative day 5) for patients with and without complications by type of approach. Data are expressed in median and maximum and minimum. * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$. WC: without complications; C: with complications

■ FIGURE 6



Spearman's correlation coefficient between C-reactive protein (CRP) and white blood cell (WBC) count on day 3 and 6

Discussion

The synthesis of CRP mainly occurs in hepatocytes in response to increased levels of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and IL-1- β . CRP binds to immunoglobulin gamma receptor called Fc of leukocytes and to endothelial cells via the activation of IL-8⁸. When the inflammatory process begins, CRP plasma concentration increases during the first 6 hours and reaches a maximum peak between 24-72 hours, but rapidly decreases as inflammation resolves⁸. Its short half-life (19 hours) allows for early monitoring and confers advantages over other acute-phase proteins, such as albumin or ferritin which has longer half-life. Plasma levels of CRP are independent of diet, circadian rhythm or medications⁹. Adamina et al. reported that CRP levels measured on any postoperative day after major abdominal surgeries in patients without postoperative infections were lower and decreased more rapidly from postoperative day 3 than in patients with postoperative infections¹⁰. Peak levels of CRP were reached on postoperative day 2 for

patients without complications and on postoperative day 3 for patients with complications and declined on day 5.

Sustained high levels are an indicator of postoperative complications and their decline has high negative predictive value for the development of complications at discharge¹. A particular kinetics known as "increase and decrease pattern" is identified in patients without complications and "a steady rise or second rise" is seen in those with complications¹¹. In our series, the CRP curve in the postoperative period without complications descended on postoperative day 3 until reaching normal values, while patients with complications had CRP levels above normal values (progressive increase or lack of decrease) during the postoperative course until complications resolved.

Colorectal surgery has a morbidity rate of 30% and a mortality rate of 3 to 4%¹². Complications occur from the immediate postoperative period until postoperative day 15 or beyond but are most common between postoperative day 3 and 10¹³. The implementation of accelerated recovery protocols and minimally invasive surgeries has significantly reduced length of hospital stay. The development of a complication after the patient has been discharged involves readmission and, probably, treatment delays.

Increased CRP values or lack of return to normal levels after colorectal anastomosis have been related with the development of anastomotic leakages¹⁴. CRP levels < 140 mg/L on the postoperative day 3 excludes the development of fistula with a sensitivity of 78% and a specificity of 86%¹⁵. Welsh et al. reported that CRP levels of 140 mg/L on postoperative day 3 are useful to differentiate patients with complications from those without complications¹⁶. Kørner et al. established that a cut-off value of 190 mg/dL for CRP on day 3 was associated with intraabdominal complications and identified 4 of 5 patients with fistulas¹⁷. In their study, Pantel et al. determined a cut-off value of 127 mg/dL on postoperative day 3 for patients without complications, of 145mg/L for readmissions and of 147 mg/dL for the development of fistula, with a negative predictive value of 93% and 99%, respectively¹⁸. Benoit et al. described that CRP value < 100 mg/dL on postoperative day 3 had a sensitivity of 85% and specificity of 33% to predict the development of complications; on day 5, sensitivity was 72% and specificity was 75%, with an area under the ROC curve of 0.81, a negative predictive value (NPV) of 89.4% and positive predictive value (PPV) of 49%. In the meta-analysis by Warschkow et al., the specificity of CRP to detect complications increases throughout the postoperative period, with the highest sensitivity on day 4¹⁹.

In our series, we found significant differences in CRP levels in patients with and without complications in the global analysis of the sample. When the analysis was performed according to the approach used, we only found a significant difference on CRP measured on

day 5, both for patients operated by laparoscopy and conventional surgery. These results may be due to the wide dispersion of CRP values on day 3, to the impact of surgical inflammation even on day 3, or to the fact that many of the complications develop later in the postoperative period. We established a cut-off value of CRP of 10.92 mg/dL on postoperative day 5 to rule out complications with a sensitivity of 87.5% and specificity of 100%.

As CRP levels increase before the clinical presentation of the complication, increased levels may indicate the need for tests as CT scan for early detection during postoperative days 3 to 5. This approach has been proposed by Straatman⁴ and Adamina, who reported that CRP levels < 5.6 mg/dL on day 4 have a NPV of 100% for the development of complications and allow early discharge. If this value is > 12 mg/dL, a computed tomography (CT) scan is performed even in the absence of clinical signs of infection and, if the value is between these two limits, the patient remains hospitalized and monitored²⁰.

When we compared both approaches, we did not find significant differences and we assume that this is a consequence of the sample size. Other groups, as Pedrazzini et al. reported that CRP levels on postoperative day 3 were almost twice as high in patients undergoing conventional surgery versus those undergoing laparoscopic surgery (205 vs. 104 mg/L), and that a cut-off value of 120 mg/L excluded complications, with a NPV of 97.7%²¹. Straatman et al. also reported lower CRP levels after laparoscopic surgery¹.

Likewise, multiple studies have analyzed its value as a negative predictor for discharge¹⁹. The ascent-descent curve associated with normal values between postoperative days 5 and 7 is highly safe. However, the opposite is not valid, since the positive predictive value is between 27 and 50%, depending on the day on which it is measured¹⁹. Some authors decide hospital discharge based on the absolute CRP

value, while others advocate CRP variations. Thus, the absence of a decline or a second rise, even within normal values, are signs of alarm. In our report none of the patients with complications had CRP < 14 mg/dL on postoperative day 5, and those without complications who had abnormal CRP on day 5 had a descent curve in serial CRP determinations.

Finally, in agreement with Benoit et al., we did not find any association between white blood cell count and the development of complications, or between CRP values and leukocytes¹¹. Almeida et al. found that white blood cell count was different between patients with and without fistulas only on day 7, when most fistulas were already clinically evident, compared with early elevation of CRP in patients with fistulas¹⁵. In this sense, the use of CRP as a negative predictor of complications is better than white blood cell count.

Weaknesses and limitations of the study

The retrospective nature of the analysis, the small number of patients with complications, and the fact that the attending surgeons were not blinded to the CRP values, are some limitations of our report.

The exclusion of patients with incomplete records of CRP in the postoperative period could promote selection bias in the cases studied.

Conclusion

CRP values in the postoperative period of major colorectal surgery increase until the third day and then decrease to normal levels in patients without complications. In patients with complications operated on either by laparoscopy or conventional surgery, CRP values on day 3 and 5 are higher than those of patients without complications. Thus, CRP can be used as a marker or predictor of postoperative complications. We believe that routine determination of CRP can help in early detection of complications and provide safe discharge of patients.

Referencias bibliográficas /References

1. Straatman J, Cuesta MA, Tuynman JB, Veenhof AAFA, Bemelman WA, van der Peet DL. C-reactive protein in predicting major postoperative complications are there differences in open and minimally invasive colorectal surgery? Substudy from a randomized clinical trial. *Surg Endosc.* 2018; 32(6): 2877-85, 2018. doi: 10.1007/s00464-017-5996-9.
2. Singh PP, Zeng ISL, 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(4): 339-46. doi: 10.1002/bjs.9354.
3. Gustafsson UO, et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced recovery after surgery (ERAS®) society recommendations. *World J Surg.* 2013; 37(2): 259-84. doi: 10.1007/s00268-012-1772-0.
4. Straatman J, Cuesta MA, Gisbertz SS, van der Peet DL. Value of a step-up diagnosis plan: CRP and CT-scan to diagnose and manage postoperative complications after major abdominal surgery. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2014; 106(8):515-21.
5. Volanakis JE. Human C-reactive protein: Expression, structure, and function. *Molecular Immunology.* 2001; 38(2-3):189-97. doi: 10.1016/S0161-5890(01)00042-6.
6. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004; 240(2):205-13. doi: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
7. Morley AA. Digital PCR: A brief history. *Biomol Detect Quantif.* 2014; 1(1): 1-2. doi: 10.1016/j.bdq.2014.06.001.
8. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol.* 2018; 9:1-11. doi: 10.3389/fimmu.2018.00754.
9. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *Clin Invest.* 2003; 111(12):1805-12. doi: 10.1172/JCI18921.
10. Adamina M, Steffen T, Tarantino I, Beutner U, Schmied BM, Warschkow R. Meta-analysis of the predictive value of C-reactive protein for infectious complications in abdominal surgery. *Br J Surg.* 2015; 102(6):590-8. 2015, doi: 10.1002/bjs.9756.
11. Benoit O, et al. C-Reactive Protein Values after Colorectal Resection: Can We Discharge a Patient with a C-Reactive Protein

- Value >100? A Retrospective Cohort Study. *Dis Colon Rectum*. 2019; 62(1):88-96. doi: 10.1097/DCR.0000000000001216.
12. Alves A, et al. Postoperative mortality and morbidity in French patients undergoing colorectal surgery: results of a prospective multicenter study. *Arch Surg*. 2005; 140(3):278-83, discussion 284. doi: 10.1001/archsurg.140.3.278.
 13. Unit GS. Anastomotic leakage after elective colorectal surgery: a prospective multicentre observational study on use of the Dutch leakage score, serum procalcitonin and serum C-reactive protein for diagnosis. *BJs open*. 2020; 4(3):499-507. doi: 10.1002/bjs5.50269.
 14. Matthiessen P, Henriksson M, Hallböök O, Grunditz E, Norén B, Arbmán G. Increase of serum C-reactive protein is an early indicator of subsequent symptomatic anastomotic leakage after anterior resection. *Color Dis*. 2008; 10(1):75-80. doi: 10.1111/j.1463-1318.2007.01300.x.
 15. 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*. 2011; 10(2):87-91. doi: 10.1016/j.ijsu.2011.12.006.
 16. Welsch T, et al. C-reactive protein as early predictor for infectious postoperative complications in rectal surgery. *Int J Colorectal Dis*. 2007;22(12): 1499-507. doi: 10.1007/s00384-007-0354-3.
 17. Kørner H, Nielsen HJ, Søreide JA, Nedrebø BS, Søreide K, Knapp JC. Diagnostic accuracy of C-reactive protein for intraabdominal infections after colorectal resections. *J Gastrointest Surg*. 2009; 13(9):1599-606. doi: 10.1007/s11605-009-0928-1.
 18. Pantel HJ, et al. Should they stay or should they go? The utility of C-reactive protein in predicting readmission and anastomotic leak after colorectal resection. *Dis Colon Rectum*. 2019; 62(2):241-7. doi: 10.1097/DCR.0000000000001225.
 19. Warschkow R, 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(2):245-50. doi: 10.1097/SLA.0b013e31825b60f0.
 20. Adamina M, et al. Monitoring c-reactive protein after laparoscopic colorectal surgery excludes infectious complications and allows for safe and early discharge. *Surg Endosc*. 2014;28(10):2939-48. doi: 10.1007/s00464-014-3556-0.
 21. Pedrazzini C, et al. C-reactive protein as early predictor of complications after minimally invasive colorectal resection. *J Surg Res*. 2017; 210: 261-8. doi: 10.1016/j.jss.2016.11.047.