

ARTÍCULO ORIGINAL

Procalcitonina y proteína C reactiva como marcadores precoces de falla de sutura digestiva.

Serum procalcitonin and C reactive protein as early detectors of anastomotic leakage.

Gabriela Wagner¹, Pablo Valsangiacomo², Gabriela Rodríguez Cantera³, Daisy Segura⁴, Luis Ruso Martínez⁵

DOI: 10.31837/cir.urug/2.2.1

Recibido: 27 de febrero de 2018

Aceptado: 26 de octubre de 2018

Resumen

La falla de sutura digestiva conlleva alta morbi-mortalidad y su diagnóstico precoz es un punto crítico y controversial. Se ha considerado necesario encontrar un marcador bioquímico de valor diagnóstico en ausencia de cuadro clínico evidente.

Hay creciente evidencia de la eficacia de la Procalcitonina (PCT) y Proteína C Reactiva (PCR) como marcadores precoces de falla de sutura digestiva, porque ambas han mostrado ser útiles para la predicción de infección intrabdominal.

Se realizó en el Hospital Maciel/ Clínica quirúrgica "3" (período: 14 meses), un estudio observacional, prospectivo, incluyendo todos los pacientes intervenidos de coordinación a los que se realizó una sutura digestiva. Se realizó la medición diaria de PCT y PCR pre y postoperatoria por 5 días con el objetivo de determinar la utilidad de ambas como indicadores precoces de falla de sutura. Se identificaron las complicaciones y establecieron dos grupos según la aparición o no de fuga anastomótica, diagnosticada clínicamente y/o imagenológicamente. Se incluyeron 28 pacientes, 14,3% presentaron falla de sutura con una mortalidad de 3,6%. Se encontró un aumento significativo de ambos marcadores en el grupo de falla de sutura (PCR $p=0,001$ y PCT $p=0,003$) con un aumento específico en el 3er día de postoperatorio.

La limitante de nuestro estudio es el bajo número de casos, en lo cual no se encontró diferencia significativa en el resto de las variables analizadas.

Este estudio permite inferir que la PCR y la PCT deben considerarse adecuados predictores precoces de falla de sutura y de infección intra-abdominal, a partir de las 48 hs de postoperatorio.

Palabras clave: sutura digestiva, procalcitonina, proteína C reactiva, falla de sutura

Abstract

Anastomotic leakage in digestive sutures determines high morbidity and mortality, but its early diagnosis is critical and controversial. There is an important interest on finding an early detection biomarker that allows early diagnosis without clinical evidences.

Many studies have shown the efficacy of Procalcitonin (PCT) and C Reactive Protein (CRP) as early detection biomarkers of anastomotic leakage, as they were demonstrated as useful intraabdominal infection predictors.

This prospective observational study took place in Hospital Maciel, Department of Surgery n° 3, in a period of 14 months, and included all patients undergoing elective surgery with a digestive suture. CRP and PCT were measured preoperatively and on postoperative days (POD) 1, 2, 3, 4, 5 and patients were followed for postoperative complications with the aim to determine if they were suitable as anastomotic leakage monitoring tool in the postoperative setting. We established two groups: with and without anastomotic leakage.

28 patients were included. 14,3% corresponded to the anastomotic leakage group with a mortality of 3,6%. We found a statistically significant increase of both biomarkers in the leakage group (CRP $p=0,001$ and PCT $p=0,003$) with a remarkable increase specially POD 3.

The main limitation of the study is the small number of patients. There was no statistically difference in demographic characteristics between groups.

According to our results, postoperative PCT and CRP determination can be used as adequate early predictors of anastomotic leakage from the POD 2.

Key Words: suture, calprotectin, c reactive protein, anastomotic leakage

¹ Clínica Quirúrgica 3. Hospital Maciel. Facultad de Medicina, UDELAR. Montevideo. Uruguay. gabiwt@gmail.com

^{2,3,4,5} Clínica Quirúrgica 3. Hospital Maciel. Facultad de Medicina, UDELAR. Montevideo. Uruguay



Introducción

La falla de sutura (FS) es la complicación más grave de la cirugía digestiva, se observa hasta un 28% de los casos.⁽¹⁾ ; con elevada morbilidad (48 %) y mortalidad de hasta 30%^(1,2).

Algunos pacientes con FS asintomáticas evolucionaron favorablemente con tratamiento conservador pero los casos sintomáticos dependiendo de la precocidad del diagnóstico necesitaran un tratamiento mas agresivo que dependerá del grado de infección intrabdominal, pudiendo ser un drenaje percutáneo o una re-intervención quirúrgica con la eventualidad de una ostomía, con consecuencias funcionales relevantes o en casos graves de sepsis, el tratamiento de la falla multiorgánica y la necesidad de laparostomía y re-intervenciones en un ámbito de cuidados intensivos. Todo lo cual prolongará su estancia hospitalaria con un elevado coste sanitario. Por tanto, el diagnóstico tardío condiciona la terapéutica y disminuye las posibilidades de realizar un tratamiento eficaz y en las mejores condiciones, lo que empeora el pronóstico de estos pacientes^(2,3).

El diagnóstico precoz de FS continúa siendo el mayor punto crítico y controversial y en tal sentido se han publicado múltiples trabajos en busca de factores predictores de la misma^(4,8,9) y entre otros se ha propuesto la dosificación de Procalcitonina (PCT) y Proteína C Reactiva (PCR) por su valor como indicador precoz de infección abdominal^(3,4,5,6).

Está bien establecido que la presentación clínica de FS es inespecífica, por la presencia de signos comunes entre pacientes complicados y los que cursan un postoperatorio normal y ello favorece el diagnóstico tardío. La manifestación como peritonitis, colección intra-abdominal o fuga en imágenes contrastadas, habitualmente aparecen avanzada la evolución, hasta varios días después de producida la falla de sutura, lo que lleva al retraso del diagnóstico.^(2,3,6)

El intervalo de tiempo entre la aparición de una fuga anastomótica y su diagnóstico es ampliamente variable entre 3 días y hasta 45 días.^(6,14)

Entre las causas de diagnóstico tardío debemos señalar los falsos negativos de los métodos de imagen para el diagnóstico de falla de sutura. La técnica más utilizada es la tomografía computarizada (TC) la cual ha mostrado limitaciones; con una precisión diagnóstica baja: sensibilidad de 59% y especificidad de 88% para evidenciar filtración a nivel de la sutura⁽⁹⁾.

Asimismo el trauma quirúrgico de por sí puede determinar la aparición de elementos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) por lo que se considera de gran utilidad encontrar un marcador bioquímico capaz de diferenciar entre la presencia de un SIRS de origen infeccioso y uno que no lo sea.^(3,6)

La PCR es un marcador sistémico de inflamación y lesión tisular que no es específico de infección. Se trata de una proteína codificada en el cromosoma 11 y sintetizada fundamentalmente en los hepatocitos como un reactante de fase aguda en respuesta al estímulo de interleuquina 6.⁽¹²⁾ El trauma quirúrgico genera un aumento de la misma reduciendo su valor predictivo para el diagnóstico precoz de infección en el postoperatorio. A pesar de ello, varios estudios han demostrado que un valor por encima del normal al 3er y/o 4to día postoperatorio en pacientes con sutura colorrectal es un buen predictor de complicación infecciosa postoperatoria.^(2,3,4,6)



Por otra parte, la PCT es un polipéptido de 116 aminoácidos, prohormona de la calcitonina, codificada por el gen Calc-1 en el cromosoma 11, que se produce en diversos órganos y tipos celulares, en respuesta a estímulos pro-inflamatorios, particularmente de origen bacteriano. Es altamente sintetizada bajo la estimulación de endotoxinas bacterianas, y exhibe una cinética más rápida que la PCR.

En condiciones normales, la transcripción de dicho gen está suprimida a excepción de las células neuroendocrinas de pulmón y tiroides con concentraciones en individuos sanos inferiores a 0,5 ng/ml⁽³⁾. La PCT se libera en la circulación 3 a 4 hs después de la inyección de una endotoxina, alcanzando niveles máximos en menos de 24 hs, y su regreso a valores normales es más rápido que otros marcadores. La PCR en cambio alcanza su pico máximo luego de al menos 36 hs del estímulo.

Esto ha llevado a pensar que la PCT sería un indicador de seguimiento muy adecuada en el perioperatorio de estos pacientes.

La cirugía gastrointestinal determina un aumento de estos marcadores en el postoperatorio inmediato y se ha postulado^(2,3,6,13) que ambos son útiles para la predicción de infección intra-abdominal postoperatoria (IIAP), con un valor predictivo negativo muy alto ya en los primeros 3 días de postoperatorio, aunque con un valor predictivo positivo bajo, siendo la combinación entre ambas, PCR y PCT, el mejor predictor conocido más que su determinación de forma aislada.⁽⁶⁾

Objetivo

El objetivo del estudio fue determinar la utilidad de la PCT y la PCR en la aparición de IIAP por FS en los pacientes intervenidos en un servicio de cirugía general. Se estableció como hipótesis que los valores de PCT y PCR se presentarían alterados de forma precoz en el postoperatorio de los casos con FS.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional, de método diagnóstico, prospectivo. La población correspondió a 28 pacientes intervenidos de patología benigna o maligna del tubo digestivo -excluyendo glándulas anexas- en los que se realizó una sutura digestiva (anastomosis de tipo: esófago-gástrica, gastro-entérica, entero-entérica, ileo-cólica, colo-cólica y colo-rectal), operados de coordinación en la Clínica Quirúrgica “3” (Hospital Maciel), en el período: octubre de 2015/diciembre de 2016; mayores de 18 años de edad, sin infección intercurrente y con valores de PCT menores a 0,05 ng/ml en el preoperatorio. Se excluyeron los pacientes operados en la urgencia y un caso por no aceptar ser incluido en el estudio. Los criterios de inclusión y exclusión se muestran en la **tabla 1**.

Tabla 1.

Criterios de inclusión y exclusión.

INCLUSION	EXCLUSION
Pacientes que en los que se realice algún tipo sutura digestiva	Estar cursando una infección intercurrente al momento de la cirugía.
Mayores de 18 años de edad	Valores de PCT mayores a 0,5 ng/ml preoperatorio
Intervenidos de coordinación	Pacientes operados de urgencia

El tamaño muestral, se realizó para conseguir una precisión del 10% (IC 95%), con una potencia del 80%, según el número de suturas digestivas anuales que se realizan en el servicio donde se llevó a cabo este estudio se calculó un “n” necesario de 28 pacientes.

Las variables consideradas para el análisis fueron: edad, sexo, ASA, patología benigna o maligna, tipo de sutura digestiva y técnica de confección de la misma, estancia postoperatoria, complicación postoperatoria, parámetros clínicos de evaluación diaria registrada del 1° al 5° día postoperatorio.

Los datos fueron extraídos del registro de ingreso y de las descripciones operatorias del sistema informático PDQ de ASSE, asociado al seguimiento postoperatorio realizado por el equipo tratante en planillas estandarizadas de seguimiento.

Se realizó la medición diaria de PCT y PCR mediante extracción sanguínea el día anterior a la cirugía a fin de obtener un valor control para cada paciente y luego desde el 1er al 5to día post operatorio. La PCR se determinó por un método de inmunturbidometría, utilizando un analizador Beckman Coulter Au 5420 (Fullerton, California, USA). La PCT se determinó con un inmunoanalizador multiparamétrico VIDAS (BRAHMS, Hennigsdorf, Alemania) mediante un método de enzima inmunoensayo.

Se realizó un registro de las complicaciones según la clasificación de Dindo- Clavien⁽¹⁵⁾ y se identificaron los casos FS, registrando si mediaron medidas diagnósticas previas a la re-intervención como ecografía o tomografía. Se establecieron dos grupos: con FS (confirmada y que requirió una conducta quirúrgica) y sin FS.

Se realizó un seguimiento diario de ambos grupos hasta el alta y luego con control en policlínica a la semana y a los 30 días de la intervención, siendo este el el punto final de seguimiento de este protocolo.

Se realizó la base de datos y el análisis estadístico con programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences Inc. Chicago, Illinois, USA) versión 21.0 para Windows.

Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo. Con un IC 95%.

La precisión diagnóstica de la PCR y de la PCT para la detección de la IIAP se evaluó mediante la construcción de curvas ROC (receiver operating characteristics) obteniendo un punto de corte óptimo para el que se calculó los valores de sensibilidad y especificidad.^(19,20)

Las variables cuantitativas fueron expresadas como media \pm DE y las variables cualitativas como porcentaje. Se realizó un análisis uni y multivariado.

Se cuenta con el consentimiento informado firmado de todos pacientes incluidos en el este estudio, que fue aprobado por el comité de ética del Hospital Maciel.

Resultados

Se estudiaron 28 pacientes; 17 (60%) hombres y 10 (40%) mujeres, con una media de edad 54 años +13. En la **tabla 2** se describen las variables demográficas de los casos analizados. No se encontró diferencia significativa en cuanto a la edad, el sexo, el ASA ni el sector de tubo digestivo intervenido en los grupos con FS y sin FS.



Tabla 2 - Variables demográficas				
	Todos los pacientes	Pacientes con falla de sutura	Pacientes sin falla de sutura	P
Edad Media	54 + 13	57,5 + 18,3	53 + 20,3	0,703
Sexo (Hombre/Mujer)		4/0	15/9	0,189
ASA (%)				0,553
ASA I		0	0	
ASA II		3(75)	21(87,5)	
ASA III		1(25)	4(12,5)	
ASA IV		0	0	
Sector del TD				0,271
Gastrico		0	3	
I Delgado		1	1	
Colorectal		3	20	

Siete (25%) casos presentaron complicaciones postoperatorias. Tres de ellos, infecciones de sitio quirúrgico. De las mismas dos fueron superficiales y se solucionaron con drenaje local y curaciones diarias. Una paciente presentó un absceso de pared a nivel de la cicatriz operatoria que requirió una limpieza quirúrgica extensa bajo anestesia general con buena evolución.

Se diagnosticó falla de sutura en cuatro (14%) pacientes. Dos de ellos se diagnosticaron en etapa de peritonitis purulenta. Uno de estos mostró una isquemia extensa a nivel de la anastomosis lo que determinó la FS el primer día postoperatorio, el otro presentó una estenosis posterior a la anastomosis ocasionando la filtración de la sutura al 5to día postoperatorio.

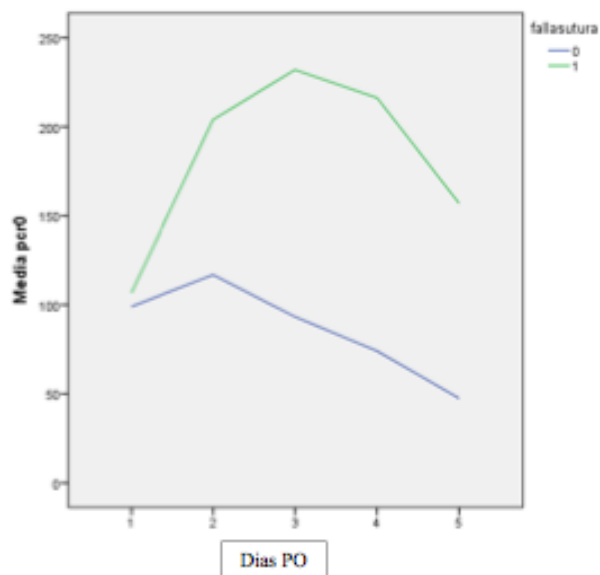


Gráfico 1. Media PCR en relación al día del postoperatorio.

De los pacientes con falla de sutura dos de ellos (50%) requirieron re-intervención de urgencia sin mediar estudio imagenológico (1er día y 5to día postoperatorio). En el 50% restante se realizó TC la cual en ambos casos confirmó el diagnóstico y definió la re-intervención (al 4to día y 6to día postoperatorio).

La mortalidad en este estudio fue de 3,6% y correspondió al fallecimiento de uno de los casos de FS, a las 24 hs de la re-intervención.

Los niveles séricos basales de PCR y PCT no evidenciaron diferencias entre ambos grupos de pacientes. Los niveles de PCR aumentaron en el postoperatorio en el 100% de los casos, mientras los niveles de PCT aumentaron en el 89,3%. Ambos indicadores se elevaron de forma marcada en el 100% de los pacientes con FS.

En los pacientes sin FS la PCR alcanzó su máximo a las 48 hs postoperatorio con un valor promedio de 116,4 mg/L. En los pacientes con FS el pico a las 72 hs postoperatorio con un valor promedio de 161,5 mg/L. La máxima concentración de PCT se alcanzó a las 24 hs en el grupo de pacientes sin FS con un promedio de 0,20 ng/mL, en cambio en el caso de los pacientes con FS el máximo fue a las 72 hs con valor promedio de 4,23 ng/mL.

Los niveles séricos de PCR no fueron significativamente diferentes en ambos grupos de pacientes a las 24 hs de la cirugía, pero a las 48, 72 y 96 horas del postoperatorio se encontraban significativamente aumentados en el grupo de falla de sutura. (p=0,001) **Gráfico 1.**

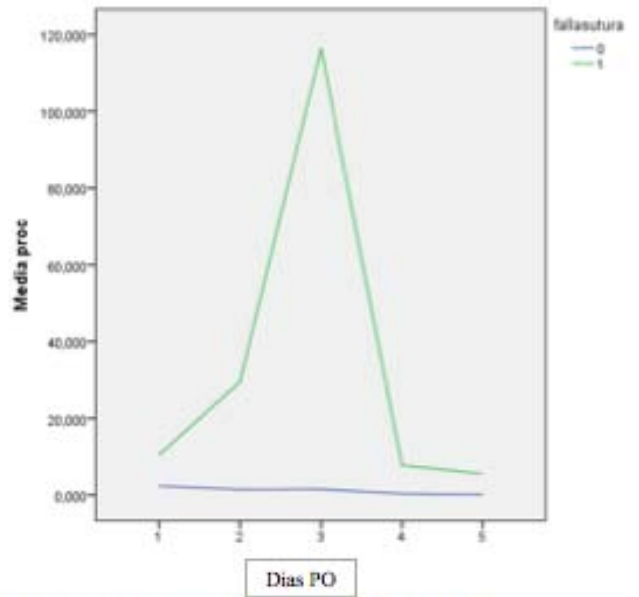


Gráfico 2. Media PCT en relación al día del postoperatorio.

Los niveles de PCT mostraron un aumento con valores significativos en el grupo de FS en el 2do, 3er y 4to día PO (p=0,003). Pero fue en el 3er día en el que el valor de la PCT mostró un aumento marcado elevado en este grupo como vemos en el **Gráfico 2.**

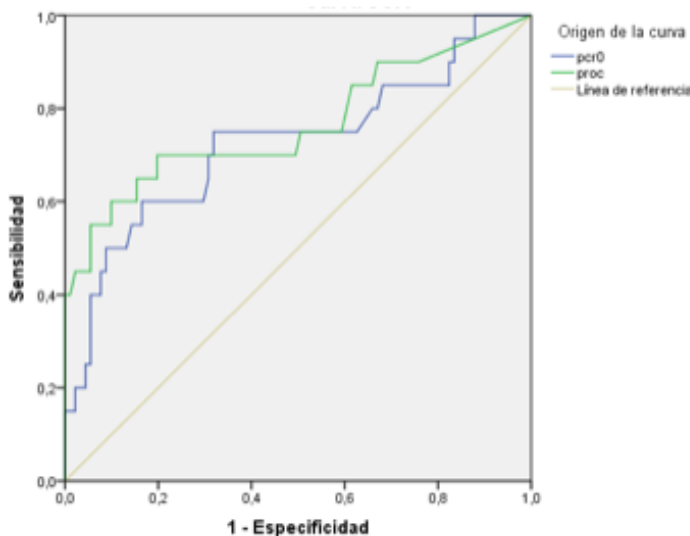


Gráfico 3. Curvas ROC para los valores de PCR y PCT con significación estadística.

El área bajo la curva ROC (**Gráfico 3**) para PCR correspondió a 0,726 (con un IC 95% p=0,001) y para PCT correspondió a 0,765 (con un IC 95% p=0,001). Los puntos de corte fueron definidos por índice de Youden resultando en un valor de PCR 161,5 mg/L al 3er día con una sensibilidad de 100% y especificidad de 87% y un valor de PCT de 4,23 ng/mL al 3er día con una sensibilidad de 75% y una especificidad de 100%.



Discusión

Es reconocido que el seguimiento clínico estricto e incluso en combinación con estudios paraclínicos clásicos de rutina (ej: leucocitosis) no han demostrado ser parámetros suficientes para solucionar el problema del diagnóstico tardío de las FS.⁽¹⁷⁾

Hay evidencia cada vez más fuerte que la elevación de algunos marcadores séricos, como hemos planteado la PCR y PCT, pueden ser utilizados como elementos de referencia para poder realizar un diagnóstico precoz y por tanto un tratamiento más oportuno^(2,3,6,7, 10,14); lo cual permitiría disminuir la morbimortalidad dependiente de la fuga anastomótica, al adelantarnos a los signos clínicos y por otra parte la utilización de los mismos como indicadores de seguridad para otorgar el alta a un paciente con buena evolución.

Los resultados de nuestro estudio muestran que la elevación de la PCR y la PCT es habitual en las primeras 24 horas en todos los pacientes que son intervenidos quirúrgicamente, al menos en lo que se refiere a la patología digestiva. Pero evidenciamos un descenso hacia la normalidad de los valores iniciales de ambos marcadores en todos los pacientes que no tuvieron complicaciones y presentaron valores normales de PCR y PCT al 4o y 5o día postoperatorio. Se ha visto que la PCR puede demorar hasta 7 a 10 días en normalizar su valor⁽¹⁸⁾.

Ambas proteínas han mostrado ser marcadores útiles para la predicción de infección intraabdominal en el postoperatorio, sobre todo en los primeros 4 días del postoperatorio. Este es un hecho fundamental porque es el período paucisintomático y que condiciona el habitual retraso en el diagnóstico de la FS.

Considerándolos como marcadores aislados, aunque la PCR es un marcador de infección general se ha demostrado que su valor aumentado al 2o y 3er día postoperatorio es un buen predictor de infección postoperatoria^(7,13,23).

Se considera que la PCT es un marcador con mayor valor para la predicción de infección intraabdominal por FS porque se eleva más rápidamente y tiene mayor especificidad^(6,14,16,24). Aunque puede establecerse que al relacionarlas entre sí, se encuentra – sobre todo a las 72 horas del postoperatorio – que la combinación de ambas cobra un valor aun mayor que el resultado aislado de cada una de ellas⁽⁶⁾. Ortega-Deballon⁽⁷⁾ demostró que los niveles séricos de PCR en el cuarto día de postoperatorio son buenos predictores de dehiscencia de sutura en cirugía colo-rectal; para un punto de corte de 125 mg/l, la sensibilidad fue de 81,8%, la especificidad de 64,4% y el VPN de 95,8%. García- Granero⁽¹⁴⁾ obtuvo resultados similares para los valores correspondientes al 3ro, 4to, y 5to. días de postoperatorio, como buenos predictores de falla anastomótica mayor, con una sensibilidad superior a 90%, un VPN mayor del 99% y un VPP inferior al 17%, pero no así en los casos de dehiscencia menor.

Es ampliamente referido que el diagnóstico clínico de FS se hace evidente habitualmente al 7º u 8º día postoperatorio, incluso estudios mencionan hasta 12 días postoperatorios^(11,21,22) por lo que podemos decir que tanto la PCT como la PCR permiten un diagnóstico temprano de la FS de hasta 4 o 5 días antes que la evidencia clínica, con consecuente impacto positivo sobre el pronóstico del paciente.

El valor principal de este estudio consiste en la posibilidad de contar con indicadores eficaces de fuga anastomótica precoz que permitan la realización de estudios imagenológicos dirigidos, antes de que la clínica del paciente despierte sospecha alguna.



El principal punto débil de nuestro estudio es el bajo número de pacientes, lo cual es proporcional al volumen limitado de suturas digestivas que se realizan en nuestro centro.

Nuestros resultados evidencian una relación entre el valor de la PCT y la PCR entre el 2o y 4o día postoperatorio con valores altos de sensibilidad y especificidad ajustados a los trabajos publicados en la literatura internacional.

Conclusiones

El presente estudio sugiere que existe estrecha relación entre los niveles séricos de PCR y PCT a partir de las 48 hs postoperatorias como indicadores precoces de infección intra-abdominal por FS. Dicha relación se evidencia y se mantiene con valores significativos en el 2º, 3º y 4º día postoperatorio. Por consecuencia puede inferirse que tanto la PCR como la PCT pueden ser considerados adecuados predictores precoces de FS; aunque se consigna la necesidad incluir un mayor número de pacientes para dar firmeza a estas conclusiones.

Bibliografía

1. Kiewiet JJ, van Ruler O, Boermeester MA, Reitsma JB. A decision rule to aid selection of patients with abdominal sepsis requiring a relaparotomy. *BMC Surg.* 2013;13:28 Doi: 10.1186/1471-2482-13-28
2. Reisinger KW, Poeze M, Hulsewé KW, van Acker BA, van Bijnen AA, Hoofwijk AG, et al. Accurate prediction of anastomotic leakage after colorectal surgery using plasma markers for intestinal damage and inflammation. *J Am Coll Surg.* 2014; 219(4):744-51.
3. Oberhofer D, Juras J, Pavčić AM, Rancić Zurić I, Rumenjak V. Comparison of C-reactive protein and procalcitonin as predictors of postoperative infectious complications after elective colorectal surgery. *Croat Med J.* 2012; 53(6):612-9.
4. Daams F, Wu Z, Lahaye MJ, Jeekel J, Lange JF. Prediction and diagnosis of colorectal anastomotic leakage: A systematic review of literature. *World J Gastrointest Surg.* 2014; 6(2):14-26.
5. Reoyo JP, Martínez RM, Ortega JA, León R, Seco JL. Procalcitonina y sepsis en pacientes de cirugía general. *Gac Med Bilbao.* 2010; 107(4):123-7.
6. Domínguez E, López V, Estévez S, Mariño E, Ballinas J, Carrera E, et al. Procalcitonina y proteína C reactiva como marcadores precoces de infección intraabdominal postoperatoria en pacientes operados de cáncer gastrointestinal. *Cir Esp.* 2014; 92(4): 240-6.
7. Ortega P, Radais F, Olivier F, D'Athis P, Masson D, Charles P et al. C-reactive protein is an early predictor of septic complications after elective colorectal surgery. *World J Surg.* 2010; 34(4):808-14.



8. Guarneri C, Vanerio P, Lyford-Pike P. Técnica con indocianina verde (ICG) como predictor de la falla de sutura: inicio de la experiencia en nuestro medio. *Rev Chil Cir* 2016; 68(3):214-218.
9. Kornmann VN, van Ramshorst B, Smits AB, Bollen TL, Boerma D. Beware of false-negative CT scan for anastomotic leakage after colonic surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2014; 29(4):445-51.
10. 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(5):345-9.
11. Hyman N, Manchester TL, Osler T, Burns B, Cataldo PA. Anastomotic leaks after intestinal anastomosis: it's later than you think. *Ann Surg.* 2007; 245(2):254-8.
12. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol.* 2001; 38(2-3):189-97.
13. Welsch T, Müller 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(12):1499–507.
14. 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(4):475–83.
15. 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.
16. Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection and sepsis: Clinical utility and limitations. *Crit Care Med.* 2008; 36(3):941–52.
17. Pedersen T, Roikjær 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(12):A4552.
18. 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(2):87-91.
19. Beck JR, Shultz EK. The use of receiver operating characteristic (ROC) curves in test performance evaluation. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110(1):13-20.
20. Argimón Pallas, JM. Jimenez Villa J. Anexo 3. Sensibilidad y Especificidad. En: Métodos de Investigación clínica y epidemiológica. 3ª edición. Barcelona. Elsevier. 2004; 339-44



21. Canelas A, Bun M, Cabo JK, Laporte M, Peczan C, Rotholtz N. Risk factors associated to anastomotic leakage in laparoscopic colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2010; 53(4): 12-37
22. Daams F, Wu Z, Lahaye MJ, Jeekel J, Lange JF. Prediction and diagnosis of colorectal anastomotic leakage: A systematic review of literature. *World J Gastrointest Surg.* 2014; 6(2):14-26.
23. Eckmann C, Sanchez-Garcia M. Monitoring treatment response in abdominal sepsis with procalcitonin--if only! *Crit Care.* 2013; 17(6):1017.
24. Di Filippo, A., Lombardi, A., Ognibene, A., Messeri, G., Tonelli, F. Procalcitonin as an early marker of postoperative infectious complications. *Minerva Chirurgica.* 2002; 57(1):59-62.

