

Correlación de los marcadores inflamatorios (proteína C reactiva, neutrofilia y leucocitosis) en las diferentes fases de la apendicitis aguda

GUSTAVO A. AGUIRRE, ANDRÉS FALLA, WILLIAM SÁNCHEZ

Palabras clave: apendicitis; inflamación; marcadores biológicos; diagnóstico; evaluación.

Resumen

Objetivo. Determinar si existe correlación entre la elevación de marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR), leucocitosis y neutrofilia, con las diferentes etapas de la apendicitis aguda.

Materiales y métodos. Se llevó a cabo un estudio prospectivo entre enero y mayo de 2011. Se evaluaron 100 pacientes con diagnóstico clínico de apendicitis aguda que fueron sometidos a cirugía con un cuadro clínico de máximo 24 horas de evolución y que a cuyo ingreso se realizó medición de hemograma y PCR. Se hizo una correlación diagnóstica entre los marcadores proinflamatorios y los hallazgos operatorios y patológicos. El análisis estadístico se hizo con el programa EpiInfo y las variables se analizaron con la prueba de ji al cuadrado.

Resultados. De 100 pacientes seleccionados para el estudio, 74 cumplieron los criterios de inclusión. Se evaluó la relación entre el estadio de la enfermedad

y los niveles de PCR, leucocitosis y neutrofilia. Hubo un gran incremento de los niveles de PCR en los pacientes con apendicitis complicada (gangrenosa y perforada), con una curva ROC (Receiver Operating Curve) de 11,7 mg/dl (rango, 8,7 a 14,85 mg/dl). La sensibilidad diagnóstica global de esta prueba fue de 75,6 %, con una elevación al 93,1 % en las fases complicadas ($p=0,01$).

Conclusiones. La PCR y la neutrofilia son marcadores inflamatorios con una gran sensibilidad para el diagnóstico de apendicitis aguda. En los pacientes con una alta sospecha clínica hay una correlación directa y proporcional con los niveles de los marcadores inflamatorios, y nuestros resultados ayudan a decidir la conducta terapéutica, anotando que los valores de PCR superiores a 11,7 mg/dl y de neutrófilos superiores a 82 % se correlacionan con estadios avanzados de apendicitis.

Introducción

La apendicitis aguda es una de las enfermedades quirúrgicas abdominales más frecuentes en el mundo, con una incidencia de 1,33 por 1.000 hombres y de 0,99 por 1.000 mujeres, con una mayor frecuencia en las tres primeras décadas de la vida¹. La mortalidad anual promedio reportada es de 2,4 por 1.000 apendicetomías^{2,3}. A pesar de su gran frecuencia, en diferentes series se describen hasta 37 % de apendicetomías ‘incidentales’ por diagnósticos falsos positivos⁴. Esta cifra varía según la edad y, principalmente, el sexo femenino, siendo el

Departamento de Cirugía General, Hospital Militar Central, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, D.C., Colombia

Fecha de recibido: 3 de abril de 2014

Fecha de aprobación: 26 de mayo de 2014

Citar como: Aguirre GA, Falla A, Sánchez W. Correlación de los marcadores inflamatorios (proteína C reactiva, neutrofilia y leucocitosis) en las diferentes fases de la apendicitis aguda. Rev Colomb Cir. 2014;29:110-115.

grupo de mayor dificultad diagnóstica el de las mujeres en edad fértil ⁵.

En los últimos años se ha intentado disminuir la cifra de diagnósticos falsos positivos con el uso de exámenes complementarios de laboratorio, entre los que se incluyen los marcadores inflamatorios en sangre periférica, como el recuento de leucocitos y la PCR, y también, mediante las imágenes diagnósticas, como el ultrasonido y la tomografía axial computadorizada, con sensibilidad y especificidad variables reportadas ⁶⁻⁸.

Andersson reportó un metaanálisis de 24 estudios en el que se evaluó el papel de los marcadores de la inflamación en el diagnóstico de la apendicitis, llegando a la conclusión de que los marcadores en sí son factores predictores débiles de la apendicitis, a menos que se combinen con los hallazgos clínicos ⁹. Sin embargo, en otros estudios, como el de Sengupta, *et al.*, en el que se evaluaron 98 pacientes con dolor abdominal, reportaron la utilidad de los marcadores inflamatorios con un valor diagnóstico negativo y sensibilidad del 100 % cuando la PCR y el conteo de leucocitos se combinan, concluyendo que un paciente con conteo normal de leucocitos (menor o igual a 11.000 /ml) y de PCR (menor o igual a 10 mg/dl) es poco probable que tenga apendicitis y puede ser enviado a casa con seguridad ¹⁰.

Basados en los anteriores reportes, planeamos este estudio para evaluar de manera prospectiva la posible correlación entre los marcadores de inflamación en sangre periférica como factores adyuvantes en el diagnóstico de las diferentes fases de la apendicitis aguda.

Materiales y métodos

Se diseñó un estudio prospectivo con 100 pacientes que consultaron al Servicio de Urgencias del Hospital Militar Central en Bogotá entre enero y abril de 2011 con diagnóstico clínico de apendicitis aguda.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años de edad, con cuadro clínico de no más de 24 horas de evolución sospechoso de apendicitis aguda, a quienes se les decidió una conducta quirúrgica. Al momento de su ingreso en la preparación preoperatoria, se tomaron exámenes generales de sangre periférica, incluyendo la PCR y el recuento de leucocitos.

Se consideraron normales PCR menor de 0,5 mg/dl y conteo de leucocitos de menos de 12.000 por dl, con un recuento de neutrófilos menor de 75 %. Para evitar sesgos de selección, los cirujanos y patólogos desconocían el objeto del estudio y solamente fue conocido por los autores, quienes no participaron en los actos quirúrgicos.

Las causas de exclusión fueron la presencia de condiciones clínicas o antecedentes que pudieran alterar los valores de PCR o el recuento de leucocitos (linfomas, enfermedades inmunológicas como artritis reumatoide, lupus, leucemias, sida, etc.).

Se clasificaron de acuerdo con la fase descrita de la apendicitis, en cuatro fases: edematosa, supurativa, gangrenosa y perforada. Asimismo, se agruparon en pacientes con apendicitis complicada o no complicada, considerándose complicada la apendicitis en fase gangrenosa o fase perforada.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa EpiInfo 3.5.4 y para el análisis de las variables se utilizó la prueba de ji al cuadrado, considerando significativa una p mayor de 0,01, y se analizó la curva ROC de las variables continuas.

Resultados

Se incluyeron 100 pacientes con diagnóstico de apendicitis aguda, de los cuales se excluyeron 15 por falta de especificación del tiempo de evolución del cuadro clínico, y 11 por no cumplir con otros criterios de inclusión, para una población total de estudio de 74 pacientes, de los cuales, 24 eran mujeres y 50 hombres.

En el total de la población estudiada no se evidenció correlación de la fase de la apendicitis aguda con el sexo ($\chi^2=0,22$; $p=0,514$); sin embargo, se apreció un pico de incidencia en la segunda y cuarta décadas de la vida.

En la población de estudio se encontró que el valor promedio de los niveles de PCR en casos de apendicitis aguda en fases complicadas oscilaba entre 8,7 y 14,85 mg/dl, con un valor de la curva ROC de 11,7 mg/dl para apendicitis complicada. En relación con el análisis de la PCR, fue positiva (>0,5 mg/dl) en todas las fases de apendicitis, con mayor elevación en los estadios avanzados. Se encontró que del total de la población estudiada,

el 75,7 % tenía PCR positiva en el momento del ingreso ($\chi^2=11,76$; $p=0,06$); sin embargo, en los pacientes con apendicitis complicada se apreció un incremento de la sensibilidad diagnóstica, alcanzando el 93,1 % ($p=0,01$) (figura 1 y tabla 1).

La presencia de leucocitosis no muestra una correlación estadísticamente significativa con el estadio de la enfermedad (tablas 2 y figura 1). Al contrario, la neutrofilia (>75 %) se asoció con apendicitis en los estadios complicados ($p=0,008$) (tabla 3). Los valores promedio de neutrofilia en el total de la población con apendicitis complicada, oscilaron entre 80,9 y 82,5 %, mostrando un valor ROC de

82 % comparados con los valores en pacientes con apendicitis no complicada, en quienes se encontraron valores promedio inferiores a 75 %. La correlación entre los niveles de PCR y neutrofilia mayor de 75 %, es significativa y directamente proporcional, convirtiéndose en conjunto en un factor pronóstico positivo de correlación diagnóstica (tabla 4).

Discusión

El diagnóstico de la apendicitis aguda continúa siendo un reto médico, en especial, en sus fases tempranas. El uso de puntajes como el de Alvarado muestran un papel diagnóstico limitado en los pacientes con apendicitis

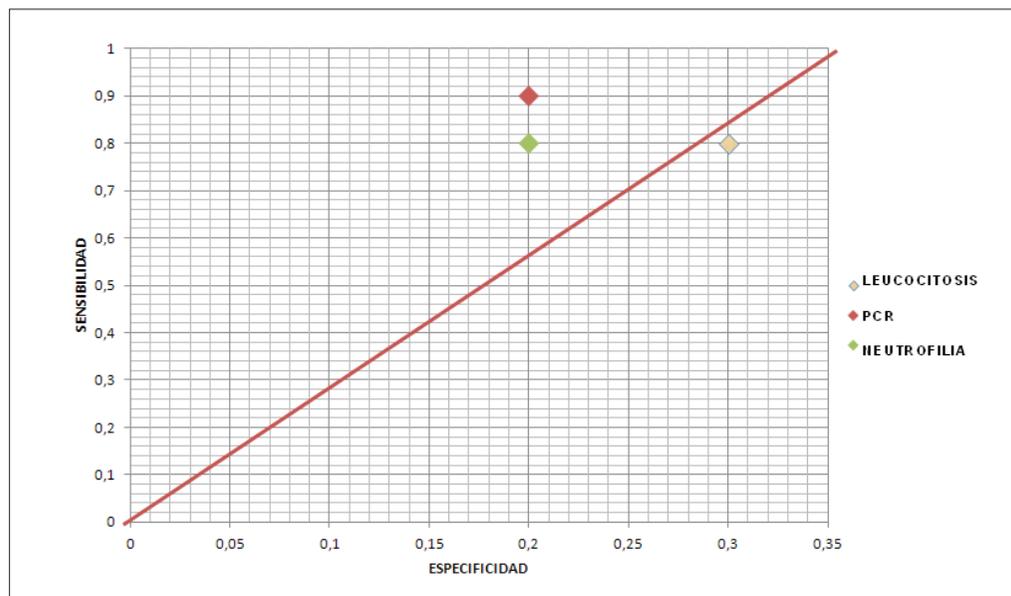


FIGURA 1. Análisis ROC para PCR, leucocitosis y neutrofilia

TABLA 1.

Correlación entre los niveles de PCR y fases complicada y no complicada de la apendicitis

PCR			
Estadio de la apendicitis	Negativo (menor o igual a 10 mg/Ldl)	Positivo (mayor de 10 mg/Ldl)	Total
Complicada	2 (6,9%)	27 (93,1%)	29
No complicada	16 (35,6%)	29 (64,4%)	45
Total	18 (24,3%)	56 (75,7%)	74

TABLA 2.

Correlación entre los conteos de leucocitos, y las fases complicada y no complicada de la apendicitis

Leucocitosis			
Estadio de la apendicitis	Más de 12.000 (células/dl)	Menos de 12.000 (células/dl)	Total (células/dl)
Complicada	23 (79,3%)	6 (20,7%)	29
No complicada	31 (68,9%)	14 (31,1%)	45
Total	54 (73%)	20 (27%)	74

TABLA 3.

Correlación entre los porcentajes de neutrófilos, y fases complicada y no complicada de la apendicitis

Estadio apendicitis	Neutrofilia		Total
	Menos de 75 %	Más de 75 %	
Complicada	5 (17,2%)	24 (82,8%)	24
No complicada	20 (44,4%)	25 (55,6%)	45
Total	25 (33,8%)	49 (66,2%)	74

TABLA 4.

Correlación entre los valores de PCR y el porcentaje de neutrófilos en apendicitis aguda

Neutrófilos	Correlación entre neutrofilia y PCR		Total
	PCR negativo	PCR positivo	
Menos de 75 %	6 (24%)	19 (76%)	25
Más de 75 %	12 (24,5%)	37 (75,5%)	49
Total	18 (24,3%)	56 (75,7%)	74

en fase temprana; sin embargo, la elevación de los diferentes marcadores inflamatorios y su correlación con la clínica pueden orientar hacia un diagnóstico más temprano¹¹⁻¹⁸. El diagnóstico de la apendicitis aguda es fundamentalmente clínico; sin embargo, en las fases tempranas de la enfermedad, y especialmente en las mujeres, la decisión quirúrgica puede llevar a un porcentaje de apendicectomías incidentales que llega en algunas series hasta el 37 %¹⁹.

Son numerosos los estudios en que se evalúa la utilidad de los marcadores inflamatorios en sangre periférica como herramientas adyuvantes en el diagnóstico de la apendicitis aguda; en general, se puede considerar que los resultados no son homogéneos, confirmándose efectivamente que las pruebas son muy sensibles para diagnosticar abdomen agudo pero, como era de esperarse, poco específicas para el diagnóstico de apendicitis aguda. Con el uso reciente de manera rutinaria de la ecografía y la tomografía axial computadorizada, y últimamente con la introducción de la laparoscopia como herramienta diagnóstica y terapéutica en el abdomen agudo y en el estudio de la apendicitis, el reporte de apendicectomías incidentales es cada vez menor, con una tasa de menos de 5 %¹⁹⁻²².

Sanabria, *et al.*, concuerdan con los hallazgos de otros investigadores en que el tiempo de evolución de los síntomas de la apendicitis no se correlaciona exactamente con la fase de presentación de la enfermedad²³⁻²⁴. Estos hallazgos también fueron reproducidos en el presente estudio, en el que se incluyeron exclusivamente pacientes con menos de 24 horas de evolución de la sintomatología abdominal, encontrándose 39 %²⁹ con apendicitis complicada (necrosada, perforada con peritonitis o sin ella) y concluyéndose que la fase evolutiva de la enfermedad no depende exclusivamente del tiempo y es multifactorial.

La proteína C reactiva es una proteína de fase aguda que se une a múltiples proteínas de la pared de los microorganismos, con lo cual cumpliría funciones de opsonización. Se sintetiza predominantemente en el hígado y su secreción comienza a las cuatro a seis horas del estímulo, duplicándose cada ocho horas, con un pico a las 36 a 50 horas. Se eleva ante la presencia de cualquier evento inflamatorio, incluyendo la mayoría de las infecciones, el trauma y la cirugía. No es específica de apendicitis aguda, pero los estudios han demostrado su gran sensibilidad y correlación diagnóstica con el examen clínico^{1,7,25-30}.

Sengupta, *et al.*, concuerdan en la baja especificidad de la PCR y el recuento de leucocitos para el diagnóstico de la apendicitis aguda. Sin embargo, reportan como un hecho relevante un valor diagnóstico negativo de 100 % si los recuentos de estos marcadores inflamatorios son normales, concluyendo que, en la práctica clínica, un paciente con dolor abdominal atípico o no claramente establecido en el hemiabdomen inferior se podría dar de alta del servicio de urgencias con un alto grado de seguridad¹⁰.

Andersson hizo un metanálisis incluyendo 24 estudios, para determinar el valor diagnóstico de 28 variables en el diagnóstico de la apendicitis aguda. En el estudio se concluyó que las variables inflamatorias (PCR, recuento de leucocitos y neutrófilos) fueron fuertes factores predictores para apendicitis complicada (perforada), con un área ROC de 0,85 a 0,87⁹. Estos reportes concuerdan con los hallazgos del presente estudio, en el que se confirmó que niveles elevados de PCR (11,7 mg/dl, en promedio) se correlacionaron con la presencia de apendicitis complicada en 93,1% de los pacientes con necrosis o perforación apendicular (p=0,01).

En los pacientes que no cursan con un cuadro clínico típico de apendicitis aguda y en quienes la duda diagnóstica persiste, la PCR se constituye en una herramienta de trabajo que permite corroborar o descartar la sospecha diagnóstica. El uso de otros marcadores inflamatorios, como la leucocitosis y la neutrofilia, no muestran un alto rendimiento diagnóstico determinativo para la apendicitis aguda. Sin embargo, en la gran mayoría de los casos de apendicitis aguda estos marcadores se elevan^{27,29,30}. En la presente serie, la presencia de neutrofilia mayor de 75 % se correlacionó con apendicitis complicada, con un valor estadístico significativo ($p=0,008$).

Al ser la apendicitis aguda un proceso patológico de carácter inflamatorio, es lógico esperar que la gran mayoría de los pacientes que la padecen tengan elevados los marcadores inflamatorios. Sin embargo, encontramos de utilidad los resultados de esta investigación como factores

adyuvantes para la selección de las posibles estrategias quirúrgicas, debido a que una elevación importante de la PCR y de los neutrófilos, aun en apendicitis con menos de 24 horas de evolución, se correlacionan con fases avanzadas de la enfermedad en estado gangrenoso o perforado.

Conclusiones

La PCR y la neutrofilia son marcadores inflamatorios con una gran sensibilidad para el diagnóstico de apendicitis aguda. En los pacientes con una alta sospecha clínica, hay una correlación directa y proporcional con los niveles de los marcadores inflamatorios, y los presentes resultados ayudan a decidir la conducta terapéutica, anotándose que valores de PCR superiores a 11,7 mg/dl y de neutrófilos superiores a 82 %, se correlacionan con estadios avanzados de apendicitis.

Correlation of the inflammatory markers (C reactive protein, neutrophilia and leukocytosis) in the different phases of acute appendicitis

Abstract

Objective: To determine if there is a correlation between the elevation of inflammatory markers such as C reactive protein (PCR), leukocytosis and neutrophilia with the different stages of acute appendicitis.

Materials and Methods: Prospective study carried out between January and May 2011 to evaluate 100 patients with a clinical diagnosis of acute appendicitis that were brought to surgery with clinical evolution of maximum 24 hours and that on admission hemogram and PCR measurement were done, in order to establish the diagnostic correlation between pro-inflammatory markers and the surgical and pathological findings. The statistical analysis was done with the program *epi info* and variables were analyzed using *chi square test*.

Results: 100 patients were collected, 74 met inclusion criteria. We evaluated the relationship between the stage of the disease and the levels of CRP, leukocytosis and neutrophilia. There was a great increase in the levels of CRP in patients with complicated appendicitis (gangrenous and perforated) with an ROC value of 1.7 mg/dl (range 8.7 - 14.85 mg/dl). Global diagnostic sensitivity diagnose of this test was 75.6 %, with a lift to the 93.1 % in complicated phases ($p = 0.01$).

Conclusions: PCR levels and the neutrophilia are inflammatory markers with high sensitivity in the diagnosis of acute appendicitis. There is a direct and proportional correlation with the levels of inflammatory markers in patients with a high clinical suspicion. Our results will help to define the therapeutic conduct, observing that PCR scoring values superior to 11.7 PCR mg/dl and neutrophils higher than 82 % correlate with advanced stages of acute appendicitis.

Key words: appendicitis; inflammation; biological markers; diagnosis; evaluation.

Referencias

- Escalona PA, Bellolio RF, Dagnino UB, Pérez BG, Viviani GP, Lazo PD, *et al.* Utilidad de la proteína C reactiva y recuento de leucocitos en sospecha de apendicitis aguda. *Rev Chil Cir.* 2006;58:122-6.
- De la Fuente M, Puga B, Braghetto I, Yentzen G. Características epidemiológicas de la apendicitis en Chile. *Rev Chil Cir.* 1991;43:412-8.
- Blomqvist P, Andersson R, Granath F, Lambe M, Ekborn A. Mortality after Appendectomy in Sweden, 1987-1996. *Ann Surg.* 2001;233:455-60.
- Andersson R, Hugander A, Ghazi S, Ravn H, Offenbartl K, Nystrom P, *et al.* Diagnostic value of disease history, clinical presentation and inflammatory parameters of appendicitis. *World J Surg.* 1999;23:133-40.
- Paulson E, Kalady M, Pappas T. Suspected appendicitis. *N Engl J Med.* 2003;384:236-42.
- Eskelinen M, Ikonen J, Lipponen P. A computer-based diagnostic score to aid in diagnosis of acute appendicitis: A prospective study of 1333 patients with acute abdominal pain. *Theor Surg.* 1992;7:86-90.
- Rodríguez-Sanjuan JC, Martín-Parra JI, Seco I, García-Castillo L, Naranjo A. C- reactive protein and leukocyte count in the diagnosis of acute appendicitis in children. *Dis Colon Rectum.* 1999;42:1325-9.
- Gronroos JM, Gronroos P. Leukocyte count and C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis. *Br J Surg.* 1999;86:501-4.
- Andersson R. Meta-analysis of the clinical and laboratory diagnosis of appendicitis. *Br J Surg.* 2004;91:28-37.
- Sengupta A, Bax G, Paterson-Brown S. White cell count and C-reactive protein measurement in patients with possible appendicitis. *Ann R Coll Surg Engl.* 2009;91:113-5.
- Fenyo G. Routine use of a scoring system for decision-making in suspected acute appendicitis in adults. *Acta Chir Scand.* 1987;153:545-51.
- Ohmann C, Yang Q, Franke C. Diagnostic scores for acute appendicitis. *Eur J Surg.* 1995;161:273-81.
- Malik KA, Khan A, Waheed I. Evaluation of the Alvarado score in diagnosis of acute appendicitis. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2000;10:392-4.
- Shrivastava UK, Gupta A, Sharma D. Evaluation of the Alvarado score in the diagnosis of acute appendicitis. *Trop Gastroenterol.* 2004;25:184-6.
- Winn RD, Laura S, Douglas C, Davidson P, Gani JS. Protocol-based approach to suspected appendicitis, incorporating the Alvarado score and outpatient antibiotics. *ANZ J Surg.* 2004;74:324-9.
- Subotic AM, Sijacki AD, Dugalic VD, Antic AA, Vukovic GM, Vukojevic VS, *et al.* Evaluation of the Alvarado score in the diagnosis of acute appendicitis. *Acta Chir Yugosl.* 2008;55:55-61.
- Andersson M, Andersson RE. The appendicitis inflammatory response score: A tool for the diagnosis of acute appendicitis that outperforms the Alvarado score. *World J Surg.* 2008;32:1843-9.
- Ohle R, O'Reilly F, O'Brien KK, Fahey T, Dimitrov BD. The Alvarado score for predicting acute appendicitis: A systematic review. *BMC Med.* 2011;9:139.
- Garbarino S, Shimi SM. Routine diagnostic laparoscopy reduces the rate of unnecessary appendectomies in young women. *Surg Endosc.* 2009;23:527-33.
- Newman J, Arthi C. Negative laparoscopic appendectomy: The value of diagnostic laparoscopy. *Br J Hosp Med.* 2014;75:111.
- Al-Khayal KA, Al-Omran MA. Computed tomography and ultrasonography in the diagnosis of equivocal acute appendicitis. A meta-analysis. *Saudi Med J.* 2007;28:173-80.
- Terasawa T, Blackmore CC, Bent S, Kohlwes RJ. Systematic review: Computed tomography and ultrasonography to detect acute appendicitis in adults and adolescents. *Ann Intern Med.* 2004;141:537-46.
- Sanabria A, Domínguez L, Vega V, Osorio C, Serna A, Bermúdez C. Tiempo de evolución de la apendicitis y riesgo de perforación. *Rev Colomb Cir.* 2013;28:24-30.
- Clyde C, Bax T, Merg A, MacFarlane M, Lin P, Beyersdorf S, *et al.* Timing of intervention does not affect outcome in acute appendicitis in a large community practice. *Am J Surg.* 2008;195:590-2.
- Al-Saigh AH. C-reactive protein in the differential diagnosis of the acute abdomen, especially acute appendicitis. *J R Coll Surg Edinb.* 1992;37:238-40.
- Gurleyik E, Gurleyik G, Unalmiser S. Accuracy of serum C-reactive protein measurements in diagnosis of acute appendicitis compared with surgeon's clinical impression. *Dis Colon Rectum.* 1995;38:1270-4.
- Yang HR, Wang YC, Chung PK, Chen WK, Jeng LB, Chen RJ. Role of leukocyte count, neutrophil percentage, and C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis in the elderly. *Am Surg.* 2005;71:344-7.
- Hallan S, Asberg A. The accuracy of C-reactive protein in diagnosing acute appendicitis a meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest.* 1997;57:373-80.
- Grönroos JM, Grönroos P. Leucocyte count and C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis. *Br J Surg.* 1999; 86:501-4.
- Ortega-Deballon P, Ruiz de Adana-Belbel JC, Hernández-Matías A, García-Septiem J, Moreno-Azcoita M. Usefulness of laboratory data in the management of right iliac fossa pain in adults. *Dis Colon Rectum.* 2008;51:1093-9.

Correspondencia: William Sánchez,
 Correo electrónico: sanchez.william@cable.net.co
 Bogotá, D.C., Colombia