

Proteína C reactiva y apendicitis aguda

Drs. Jose Luis Leyba*, Carlos Bravo*, Alejandra Dehollain**, José Isaac***

Servicio de Cirugía III. Hospital Vargas de Caracas

RESUMEN

Se realiza un estudio prospectivo para determinar la utilidad de los niveles séricos preoperatorios de proteína C reactiva en el diagnóstico y pronóstico de los pacientes con cuadro clínico sugestivo de apendicitis aguda.

Se incluyen 52 pacientes los cuales se clasifican en apendicitis no complicada (fases catarral y flegmonosa), o en apendicitis complicada (gangrena, perforación y/o peritonitis purulenta), según los hallazgos clínicos y anatomopatológicos de la pieza operatoria.

Se relacionan estos hallazgos con los niveles preoperatorios de proteína C reactiva, así como también con otros parámetros clínicos y paraclínicos (tiempo de evolución, fiebre, defensa abdominal, leucocitosis, neutrofilia y morbilidad posoperatoria).

El 25 % de los pacientes con apendicitis aguda confirmada histológicamente presentó un valor normal de proteína C reactiva (< 1 mg/dL).

Los pacientes con apendicitis complicada presentaron niveles de proteína C reactiva superiores a los pacientes con cuadro no complicado siendo la diferencia entre ambos grupos estadísticamente significativa ($P < 0,01$). Sin embargo, dentro del mismo grupo considerado como enfermedad complicada, los valores de proteína C reactiva no fueron un parámetro independiente para morbilidad posoperatoria ($P > 0,05$).

De los demás parámetros evaluados, solo la fiebre se presentó con la suficiente frecuencia como para poder

predecir una etapa complicada de la enfermedad.

Se concluye que la proteína C reactiva no es una prueba confiable para descartar una apendicitis aguda. Sin embargo, valores elevados de la misma (> 6 mg/dL) se asocian más frecuentemente a etapas complicadas de la enfermedad.

En estos pacientes el inicio de antibióticoterapia combinada en el mismo preoperatorio así como la indicación absoluta de un abordaje laparoscópico permitiría minimizar las complicaciones infecciosas posoperatorias las cuales son más frecuentes cuando la apendicitis progresa a una fase complicada.

Palabras clave: Apendicitis aguda. Proteína C reactiva. Complicaciones.

SUMMARY

A prospective study is done to assess the value of preoperative C reactive protein serum levels in the diagnosis and prognosis of patients with clinical feature of acute appendicitis.

Fifty-two patients were included and divided in uncomplicated appendicitis (edematous and flegmonous phases) or complicated appendicitis (gangrene, perforation and/or purulent peritonitis), depending on the clinical and anatomopatological findings of the surgical specimen.

This findings were correlated with the preoperative values of C reactive protein, and also with other clinical and paraclinical parameters (time of evolution, fever, abdominal guarding, leukocytosis, neutrophilia and post-operative morbidity).

Twenty-five percent (25 %) of the patients with histologic confirmation of acute appendicitis had normal values of C reactive protein (< 1 mg/dL).

The patients with complicated appendicitis had supe-

* Médico Especialista en Cirugía General. Adjunto al Servicio de Cirugía III del Hospital Vargas de Caracas.

** Médico Residente del Posgrado de Anatomía Patológica. Hospital Vargas de Caracas.

*** Médico Especialista en Cirugía General. Profesor Asistente. Cátedra de Clínica y Terapéutica Quirúrgica "A". Facultad de Medicina. Escuela "José María Vargas". Universidad Central de Venezuela.

rior C reactive protein levels than the patients with uncomplicated disease, being this difference between both groups statistically significant ($P < 0.01$). However, inside the group of complicated disease, the C reactive protein values weren't an independent parameter for postoperative morbidity ($P > 0.05$).

Among the others parameters evaluated, only the fever had enough frequency to predict a complicated stage of the disease.

We concluded that the C reactive protein is not a trustworthy test to exclude an acute appendicitis. However elevated levels of this test (> 6 mg/dL) are more frequently associated with complicated stages of the disease.

In these patients the start of a combined antibiotic therapy in the same preoperative period as well as the total indication for a laparoscopic approach could allow to minimize the postoperative infectious complications that are more frequent when the appendicitis evolved to a complicated phase.

Key words: Acute appendicitis. C reactive protein. Complications.

INTRODUCCIÓN

La proteína C reactiva (PCR) es una globulina sérica cuyos valores normales en individuos sanos son ínfimos. La misma constituye uno de los "reactantes de fase aguda" que aparecen en infecciones y agresiones hísticas, comenzando a elevarse a las 8 horas del inicio de un proceso inflamatorio agudo y alcanzando su cifra más alta a las 24-48 horas (1,2).

Distintos trabajos han tratado de precisar la utilidad de la PCR en la apendicitis aguda con resultados variables en cuanto a su valor diagnóstico (3-5).

Sin embargo, la asociación de un nivel elevado de PCR con etapas complicadas de la apendicitis (gangrena, perforación y/o peritonitis purulenta) es bastante frecuente (4-7), por lo que la misma pudiera representar un parámetro que permita predecir preoperatoriamente la fase de evolución de la enfermedad.

En la apendicitis no complicada la monoterapia antibiótica en una sola dosis preoperatoria es suficiente para reducir al mínimo las complicaciones infecciosas, mientras que en las etapas complicadas es preferible el uso de terapia combinada en varias dosis (8). El conocimiento preoperatorio de la fase de evolución de la apendicitis permitiría decidir el

uso de monoterapia vs terapia combinada en este mismo período.

Si bien pensamos que en los pacientes con diagnóstico presuntivo de apendicitis aguda el abordaje ideal es por laparoscopia, tenemos que los beneficios del mismo en relación con la cirugía abierta son más notorios en los casos complicados (9) por lo que niveles preoperatorios elevados de PCR pudieran ser indicación formal para utilizar cirugía de invasión mínima.

En el presente trabajo nos proponemos determinar la utilidad de los niveles preoperatorios de PCR, junto a otros parámetros clínicos y paraclínicos, en el diagnóstico y pronóstico intra y posoperatorio del paciente con cuadro clínico presuntivo de apendicitis aguda.

PACIENTES Y MÉTODOS

En todos los pacientes con diagnóstico clínico de apendicitis aguda evaluados por los autores en el área de emergencia del Hospital Vargas de Caracas entre diciembre de 2001 y enero de 2003, se obtuvieron muestras para determinación sérica preoperatoria de PCR y se precisó a su vez en cada uno de ellos: 1. tiempo de evolución del dolor abdominal; 2. presencia de fiebre mayor a 38,5° C; 3. defensa abdominal y número de cuadrantes abdominales con dicho signo; 4. cuenta blanca y 5. neutrofilia.

Los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente practicándoseles apendicectomía abierta o laparoscópica según la disponibilidad de esta última y/o la preferencia del cirujano. Complementariamente se indicaron antibióticos parenterales que se continuaron por un período posoperatorio variable según los hallazgos intraoperatorios y la evolución del enfermo.

Se excluyen del estudio los pacientes con diagnóstico intraoperatorio distinto a apendicitis aguda, así como aquellos en los que el estudio anatomopatológico del apéndice no confirmara la patología en cuestión. También se excluyeron los pacientes con enfermedades autoinmunes y/o neoplasias, ya que estas patologías pueden alterar los valores de PCR (10).

Se relacionan los valores de PCR con los hallazgos intraoperatorios, considerando las fases catarral y flegmonosa como apendicitis no complicada (grupo 1); y la gangrena, perforación, o presencia de peri-

tonitis purulenta como apendicitis complicada (grupo 2).

Se evaluó al paciente diariamente en el posoperatorio hasta su egreso y ambulatoriamente a la semana y al mes de intervenido, determinándose los índices de morbi-mortalidad y relacionándolos con la fase de evolución de la apendicitis y con los valores preoperatorios de PCR.

Para el análisis estadístico se utilizó t de Student no pareada, Chi cuadrado y prueba exacta de Fisher.

Se relacionó el hallazgo intraoperatorio con el estudio de anatomía patológica de la pieza. De esta manera se confirmó en cada caso si realmente se trataba de una etapa complicada o no de la enfermedad.

RESULTADOS

Desde diciembre de 2001 hasta enero 2003 ingresamos al servicio de Cirugía III del Hospital Vargas de Caracas 64 pacientes (41 hombres y 23 mujeres) con diagnóstico clínico de apendicitis aguda en quienes se determinaron los niveles séricos de PCR preoperatoriamente.

Se incluyeron en el estudio 52 pacientes (37 hombres y 15 mujeres) ya que en 10 casos (15,6 %) se obtuvo como hallazgo intraoperatorio una patología distinta a la apendicitis aguda y en dos pacientes (3,1 %) el estudio histopatológico no confirmó el diagnóstico de apendicitis aguda.

La edad promedio fue de 25,7 años (12 a 65 años)

De los pacientes con diagnóstico definitivo de apendicitis aguda 34 (65,4 %) correspondieron a una fase no complicada y 18 (34,6 %) a una etapa complicada según los criterios mencionados anteriormente. La distribución detallada se presenta en el Cuadro 1.

El valor promedio de PCR para los casos no complicados fue de 2,5 mg/dL (0 a 10 mg/dL) mientras que para los casos complicados fue de 16,3 mg/dL (5,2 a 33,8 mg/dL) ($P < 0,01$).

En 12 pacientes (todos del grupo 1) el valor de PCR estuvo dentro de límites normales (< 1 mg/dL).

El 44 % de los casos con apendicitis complicada (grupo 2) refería un tiempo de evolución mayor o igual a 48 horas.

Trece casos del grupo 2 (72,2 %) referían o presentaban al momento del ingreso temperatura cuantificada $> 38,5^{\circ}\text{C}$, mientras que sólo 7 pacientes

Cuadro 1

Distribución de los casos según sexo y fase de evolución.

Fase	Sexo	Hombres	Mujeres	Total
Catarral		5	0	5
Flegmonosa		19	10	29 (55,7%)
Gangrenosa		4	2	6
Perforada		7	2	9 (17,3%)
Peritonitis purulenta		2	1	3
Total		37	15	52

(20,6 %) con apendicitis no complicada presentaron fiebre ($P < 0,01$).

La defensa abdominal se presentó en el 73 % de los pacientes, y su ubicación en más de 1 cuadrante abdominal se observó en el 20,6 % de los pacientes del grupo 1 y en el 66,6 % de los casos del grupo 2, ($0,02 < P < 0,05$).

En los pacientes con apendicitis no complicada se obtuvo un promedio de 13 747 leucocitos/mm \geq y en los casos complicados el mismo fue de 16 505 leucocitos/mm \geq , ($0,02 < P < 0,05$).

El nivel de leucocitos fue $< 10\ 000/\text{mm}\geq$ en 5 pacientes (9,6 %, correspondientes todos al grupo 1) y en 2 casos (3,8 %) tanto la PCR como los leucocitos presentaban valores normales.

El 96,1 % de los pacientes presentó neutrofilia y en sólo 3 casos (5,7 %), correspondientes a apendicitis no complicada, la proporción de neutrófilos fue menor al 70 %.

Se presentaron 6 complicaciones, todas correspondieron a infecciones de la herida operatoria (1 en el primer grupo y 5 en el segundo), lo que equivale a una morbilidad global de 11,5 % y específica de 2,7% para el grupo 1 y 33,3 % para grupo 2, ($0,01 < P < 0,02$).

Un paciente falleció por sepsis respiratoria para una mortalidad de 1,9 %.

Los pacientes con apendicitis complicada que presentaron infecciones posoperatorias tuvieron una PCR promedio de 20,4 mg%, mientras que en aquellos del mismo grupo pero sin complicaciones posoperatorias la PCR promedio fue de 14,6 mg%, ($P > 0,05$).

Cuadro 2

Parámetros clínicos y paraclínicos según fase complicada o no

	Apendicitis no complicada	Apendicitis complicada	P
PCR *	2,5 mg%	16,3 mg%	< 0,01
Fiebre	20,6%	72,2%	< 0,01
Defensa			
> 1 cuadrante	20,6%	66%	< 0,05
Leucocitos/mm ³	13 747	16 505	< 0,05
Morbilidad	2,9%	27,8%	< 0,02

* Valores promedio

El diagnóstico intraoperatorio de la fase de evolución de la apendicitis coincidió con el estudio histopatológico del órgano en el 86,5 % de los casos.

DISCUSIÓN

La apendicitis aguda es la patología abdominal aguda que más frecuentemente enfrenta el cirujano, y a pesar de los avances técnicos de la medicina, el diagnóstico de la misma sigue siendo clínico, con una incidencia de apendicectomías negativas del 15 %-30 % (11-13).

En nuestra serie el 18,7 % de los pacientes ingresados con el diagnóstico clínico de apendicitis aguda presentó otra patología como causa del dolor, ocurriendo el 60 % de estos casos en el sexo femenino.

En un intento por reducir estas cifras, se han realizado estudios con diferentes reactantes de fase aguda, como la PCR, interleucina 6 y fosfolipasa A2 (4-6); se busca así establecer parámetros que permitan confirmar o descartar el diagnóstico.

Sin embargo, al revisar los resultados de estas series no encontramos uniformidad de criterios, y específicamente en el caso de la PCR, observamos que si bien algunos autores afirman que un valor normal se asocia en la mayoría de los casos con una apendicectomía negativa (3), otros concluyen que no se puede excluir una apendicitis aguda mediante una PCR normal (4).

En un meta-análisis de 22 artículos publicados al respecto se concluye que la PCR es una prueba de mediana exactitud para diagnosticar apendicitis

aguda (14).

En nuestro trabajo 13 de 52 pacientes (25 %) con apendicitis aguda confirmada histológicamente presentaba un valor preoperatorio normal de PCR, por lo que consideramos inadecuado descartar el diagnóstico en base a este parámetro.

La mayoría de los autores está de acuerdo en que el diagnóstico de apendicitis aguda es improbable si los niveles de PCR y glóbulos blancos son normales (3,5,6). Sin embargo, podemos observar que en nuestra serie, 2 pacientes (3,8 %) se presentaron con leucocitos y PCR normales.

En un estudio doble ciego con 56 pacientes se concluyó que un valor normal de PCR en un paciente con dolor de más de 12 horas de evolución excluía el diagnóstico de apendicitis aguda (15), sin embargo, en nuestro estudio observamos cuatro pacientes (7,7 %) con estas características cuyo diagnóstico intraoperatorio e histopatológico fue apendicitis aguda.

La PCR resultó ser un buen examen para predecir cuál paciente presentaba una apendicitis aguda complicada. El valor promedio de PCR en los casos con apendicitis complicada fue significativamente mayor al de los pacientes con apendicitis no complicada ($P < 0,01$). La PCR se encontró por encima de 6 mg/dL en el 83,3 % de los casos con apendicitis en fase complicada y sólo en el 8,8 % de los casos con apendicitis no complicada ($P < 0,01$), por lo que podemos decir que en los pacientes con apendicitis aguda que presenten una PCR > 6 mg/dL es mucho más probable encontrar una etapa complicada de la enfermedad.

De todos los demás parámetros estudiados observamos que si bien el tiempo de evolución > 48 h, la presencia de fiebre y la defensa abdominal en más de 1 cuadrante son datos que indican una mayor probabilidad de apendicitis complicada, sólo la temperatura $> 38,5^{\circ}$ C se presentó con la suficiente frecuencia como para poder predecir la fase de evolución del cuadro.

En algunos trabajos se ha sugerido que la PCR pudiera ser un parámetro independiente en el pronóstico posoperatorio del paciente con abdomen agudo (16). En nuestra serie, encontramos una morbilidad posoperatoria mayor en los pacientes con apendicitis aguda complicada ($P < 0,02$); sin embargo, al comparar dentro de este mismo grupo los valores de PCR de los casos sin morbilidad con aquellos que presentaron complicaciones posope-

ratorias no observamos diferencias estadísticamente significativas ($P > 0,05$).

En base a los resultados obtenidos en este estudio podemos decir que la PCR no debe utilizarse con un fin diagnóstico en pacientes con sospecha de apendicitis aguda. De todos los parámetros clínicos y paraclínicos estudiados, fueron los valores elevados de PCR los que se asociaron más frecuentemente con etapas complicadas de la enfermedad. Estas etapas son las que presentan mayor morbilidad posoperatoria, por lo que recomendamos en estos casos iniciar antibióticoterapia combinada (dos o más fármacos) desde el mismo preoperatorio, así como también realizar un abordaje quirúrgico por laparoscopia, a fin de minimizar dichas complicaciones.

REFERENCIAS

1. Young B, Gleeson M, Cripps A. C-reactive protein: A critical review. *Pathology*. 1991;23:118-124.
2. Kragbjerg P, Holmberg H, Vikerfors T. Serum concentrations of interleukin-6, tumor necrosis factor and C-reactive protein in patients undergoing major operations. *Eur J Surg*. 1995;161:17-22.
3. Asfar S, Safar H, Khourshedd M, Dashti H, al-Bader A. Would measurement of C-reactive protein reduce the rate of negative exploration for acute appendicitis? *J R Coll Surg Edinb*. 2000;45(1):21-24.
4. Erylmaz R, Sahin M, Alimoglu O, Bas G, Ozkan OV. The value of C-reactive protein and leucocyte count in preventing negative appendectomies. *Ulus Travma Derg*. 2001;7(3):142-145.
5. Gronroos JM, Gronroos P. Leucocyte count and C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis. *Br J Surg*. 1999;86(4):501-504.
6. Gronroos JM, Forsstrom JJ, Irjala K, Nevalainen TJ. Phospholipase A2, C-reactive protein, and white blood cell count in the diagnosis of acute appendicitis. *Clin Chem*. 1994;40(9):1757-1760.
7. Korner H, Sondenaa K, Soreide JA. Perforated and non-perforated appendicitis. One disease or two entities? *Eur J Surg*. 2001;167(7):525-530.
8. Leyba JL, Benatuil R, Ramirez R. Uso de antibióticoterapia posoperatoria en pacientes con apendicitis aguda en fase flegmonosa. *Rev Venez Cir*. 2000;53(3):124-130.
9. Navarrete S, Cantele H, Leyba J, Vassallo M. Apendicectomía laparoscópica en la apendicitis aguda complicada. *Gac Méd Caracas*. 2002;110(2):217-221.
10. Pepys MB. C-reactive protein fifty years on. *Lancet*. 1981;1:653-656.
11. Jess P, Bjerregaard B, Brynitz S, Holst Christensen J, Kalaja E, Lund Kristenssen J. Acute appendicitis: Prospective trial concerning diagnostic accuracy and complications. *Am J Surg*. 1981;141:232-234.
12. Pieper R, Kager L, Nasman P. Acute appendicitis: A clinical study of 1 018 cases of emergency appendectomies. *Acta Chir Scand*. 1982;148:51-62.
13. Hoffmann J, Rasmussen O. Aids in the diagnosis of acute appendicitis. *Br J Surg*. 1989;76:774-779.
14. Hallan S, Asberg A. The accuracy of C-reactive protein in diagnosing acute appendicitis – a meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest*. 1997;57:373-380.
15. Albu E, Miller BM, Choi Y, Lakhanpal S, Murthy RN, Gerst PH. Diagnostic value of C-reactive protein in acute appendicitis. *Dis Colon Rectum*. 1994;37:49-51.
16. Guzman F, Hinestroza D, Reyes J, Herrera J. Importancia de la determinación de proteína C reactiva en pacientes con abdomen agudo quirúrgico. *Rev Venez Cir*. 1999;52(3-4):80-83.

Correspondencia: Dr. Leyba: Clínica Sta Sofía, Torre Alfa, piso 4, consultorio 4-D, El Cafetal, Caracas. Tlf: 9855189 / 04123147775.

e-mail: jlleyba@yahoo.es