

## TRABAJOS CIENTÍFICOS

# Utilidad de la proteína C reactiva y recuento de leucocitos en sospecha de apendicitis aguda\*

## Utility of C reactive protein and leukocyte count in suspected appendicitis

Drs. ALEX ESCALONA P<sup>1</sup>, FELIPE BELLOLIO R<sup>1</sup>, BRUNO DAGNINO U<sup>1</sup>, GUSTAVO PÉREZ B<sup>1</sup>, PAOLA VIVIANI G<sup>2</sup>, DAVID LAZO P<sup>1</sup>, LUIS IBÁÑEZ A<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Cirugía Digestiva. División de Cirugía. <sup>2</sup>Departamento de Salud Pública. Bioestadística. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile

### RESUMEN

**Introducción:** La Apendicitis Aguda (AA) es la emergencia quirúrgica más frecuente. La proteína C reactiva (PCR) es una proteína de fase aguda que sería de utilidad en el diagnóstico de AA. El objetivo de este trabajo es determinar el rendimiento de la PCR y el recuento de leucocitos (RL) en el diagnóstico de AA. **Material y Método:** Estudio prospectivo entre Marzo 2002 y Julio 2003. A todo paciente ingresado con sospecha de AA se le midió PCR y RL. El diagnóstico definitivo se hizo con el estudio histopatológico. Los pacientes no operados fueron seguidos hasta un mes después del alta. Se determinó los valores promedio de cada variable y se elaboró una curva ROC para RL y PCR. **Resultados:** Fueron incluidos 79 pacientes (43F/36M), con un edad promedio de 29+12,5 años. El promedio de duración de los síntomas hasta el ingreso fue de 30+24 hrs. Cincuenta y dos pacientes (65%) fueron sometidos a cirugía y se confirmó AA en 46 de ellos (88%). El cálculo de curvas ROC para PCR muestra el punto de corte (mejor valor de sensibilidad y especificidad) en 2,5mg/dL, con un área bajo la curva de 0,86, mientras que el cálculo para el RL muestra un punto de corte de 12700/mm<sup>3</sup> y un área bajo la curva de 0,73. El RL muestra mejor sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, LR(+) y LR(-) comparado con la PCR. La combinación de PCR >2,5 mg/dL y RL >12700/mm<sup>3</sup> mejora la especificidad, VPP y LR(+). **Conclusión:** El RL es más preciso que la PCR para el diagnóstico de AA.

**PALABRAS CLAVES:** *Apendicitis aguda, proteína C reactiva, leucocitos, diagnóstico, Curva ROC*

### SUMMARY

**Background:** Appendicitis is the most common surgical emergency of the abdomen. C-reactive protein (CRP) is one of the acute phase proteins, it may be useful in the diagnosis of appendicitis. The aim of this study was to determine the accuracy of CRP and leukocyte count measurement in the diagnosis of appendicitis. **Patients and Methods:** The study was performed prospectively from March 2002 to July 2003. CRP and leukocyte count was measured at admission when appendicitis was suspected. Diagnosis was confirmed with biopsy and patients were followed one month after admission. **Results:** Seventy nine patients

were included in this study, 43 (54 percent) were female. Mean age was  $29 \pm 12,5$  years old. The mean time of symptoms before admission was  $30 \pm 24$  hours. Fifty two patients (65 percent) underwent surgery; in 46 of them (88 percent) appendicitis was confirmed in biopsy. According to ROC curves the higher sensitivity and specificity for CRP and leukocyte count was 2,5 mg/dL y  $12700/\text{mm}^3$  respectively. The leukocyte count had a higher sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), positive and negative likelihood ratio (LR) compared to CRP in diagnosis of appendicitis. CRP and leukocyte count combination had a higher specificity, PPV and LR (+). *Discussion:* Leukocyte count had more accuracy compared to CRP in diagnosis of appendicitis.

**KEY WORDS:** *Appendicitis, C-reactive protein, Leukocytes, Diagnosis, ROC Curve*

## INTRODUCCIÓN

La apendicitis aguda (AA) es una de las patologías quirúrgicas más frecuentes en Chile y el mundo. En nuestro país, anualmente hay cerca de 40 mil egresos hospitalarios por patología apendicular<sup>1</sup>, y se describe una mortalidad de 2,4 por mil apendicectomías<sup>2,3</sup>. A pesar de su alta frecuencia, en distintas series se describe hasta un 40% de exploración negativa<sup>4</sup>. Esta cifra varía de acuerdo a la edad y el sexo principalmente, siendo el grupo de mayor dificultad en el diagnóstico las mujeres en edad fértil<sup>5</sup>.

En los últimos años se ha intentado disminuir esta cifra a través del uso de exámenes complementarios de laboratorio, como el recuento de leucocitos (RL) y la proteína C reactiva (PCR) y también a través del uso de imágenes, como la ultrasonografía o la tomografía axial computada. Estos agregan costo a la hospitalización, y no se encuentran disponibles en todos los hospitales y no siempre aumentan en forma significativa la precisión diagnóstica.

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína de fase aguda, se une a múltiples proteínas de la pared de microorganismos, con lo cual cumpliría funciones de opsonización. Es predominantemente sintetizada en el hígado, y su secreción comienza a las 4-6 horas del estímulo, duplicándose cada 8 horas, con un peak a las 36-50 horas. Su elevación ocurre frente a la presencia de cualquier evento inflamatorio, incluyendo la mayoría de las infecciones, trauma, cirugía y otras situaciones<sup>6</sup>.

En el último tiempo, se ha estudiado el rol que tendría la determinación de la PCR en los pacientes con dolor abdominal sugerente de AA. Sin embargo, los resultados han sido variados y contradictorios<sup>4,5,7-9</sup>. El objetivo de este estudio es evaluar la utilidad de la medición del recuento de leucocitos y la PCR en pacientes con sospecha de AA. La hipótesis de trabajo es que el RL es mejor discriminador que la PCR para el diagnóstico de apendicitis aguda.

## MATERIAL Y MÉTODO

### Pacientes

Estudio prospectivo desde marzo de 2002 a julio de 2003 en el que se incluyó a pacientes mayores de 15 años hospitalizados con diagnóstico de AA o en observación de AA. Todos los pacientes ingresaron a través del servicio de urgencia de nuestro hospital. Se excluyó a los pacientes en los cuales se determinó al momento del ingreso otra patología que explicara sus síntomas.

A todos los pacientes se les realizó determinación de PCR con técnica inmunturbidimétrica (valor normal  $<1,0$  mg/dL) y RL (valor normal  $<10500/\text{mm}^3$ ) al momento del ingreso. Durante la hospitalización, los pacientes fueron sometidos a cirugía u observación clínica según la decisión del equipo quirúrgico tratante. Se confirmó con estudio anatómo-patológico el diagnóstico de AA en los pacientes apendicectomizados, y a los no apendicectomizados se les realizó un seguimiento hasta un mes después del alta. Según la evolución, se analizaron dos grupos de pacientes. El primero formado con aquellos con diagnóstico de apendicitis aguda confirmada, y un segundo grupo con los no operados más los apendicectomizados con histología normal.

Se determinó previamente un tamaño muestral necesario de al menos 31 pacientes por grupo para *comparar los promedios de ambas variables en los grupos estudiados*, con una potencia de 80% y un valor  $p < 0,05$ .

### Métodos estadísticos

*Se realizó el cálculo de los promedios de las variables estudiadas por grupo.* Se calculó la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos, negativos y cociente de probabilidad (likelihood ratio, LR) de la medición de PCR y el recuento de leucocitos para el diagnóstico de apendicitis aguda.

La comparación entre ambos grupos se realizó

Tabla 1

## CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON Y SIN DIAGNÓSTICO DEFINITIVO DE APENDICITIS AGUDA

	AA (+), n=46	AA (-), n=33	Valor p
Sexo masculino/femenino (%)	27(58)/19(42)	9(27)/24(73)	0,005
Edad (años $\pm$ DE)	29,4 $\pm$ 12,7	29,8 $\pm$ 12,3	0,88
Tiempo evolución (hrs $\pm$ DE)	33,1 $\pm$ 33	29,2 $\pm$ 21	0,55
PCR (mg/dL $\pm$ DE)	8,38 $\pm$ 9,5	2,71 $\pm$ 4,5	0,021
RL (/mm_ $\pm$ DE)	16256 $\pm$ 5902	9251 $\pm$ 3029	0,0001

AA: Apendicitis aguda; PCR: Proteína C Reactiva.; RL: Recuento de Leucocitos.

con el test t de Student para las variables continuas y el test de chi cuadrado para las variables categóricas, considerando significativo un valor  $p < 0,05$ .

El poder discriminador de las variables se extrajo del área de curvas ROC (receiver operating characteristic curve) las cuáles se construyen en base a cruces entre la sensibilidad y la especificidad de un examen para diversos puntos de corte. Un área bajo la curva cercana a 1 indica que la discriminación del test es excelente. En cambio, un valor cercano a 0,5 indica que la discriminación es pobre.

## RESULTADOS

La serie está compuesta por 79 pacientes, 43 (54%) de sexo femenino con edad promedio de  $29 \pm 12,5$  años. El tiempo de evolución de síntomas al ingreso es de  $30 \pm 24$  horas. En total, 52 (65%)

pacientes fueron operados y en 46 de ellos (88%) se hizo un diagnóstico definitivo de AA, de acuerdo al estudio anatómo-patológico. En los restantes 6 casos, 3 presentaron patología ginecológica, uno adenitis mesentérica y en dos casos no se encontró una causa del cuadro clínico.

En la Tabla 1 se resumen características clínicas y de laboratorio de los dos grupos estudiados, observándose una diferencia entre los grupos para el recuento de leucocitos ( $p < 0,0001$ ) y para la determinación de PCR ( $p < 0,002$ ).

El resultado de la curva ROC para el recuento de leucocitos (Figura 1) obtuvo un punto de corte que combina la mejor sensibilidad y especificidad) de 12700/mm\_, con un área bajo la curva de 0,86 (IC 95%=0,76-0,92). El mismo análisis para la medición de PCR (Figura 2), muestra un punto de corte 2,5 mg/dL, y un área bajo la curva de 0,73 (IC 95%=0,61-0,82). Al comparar ambas curvas no

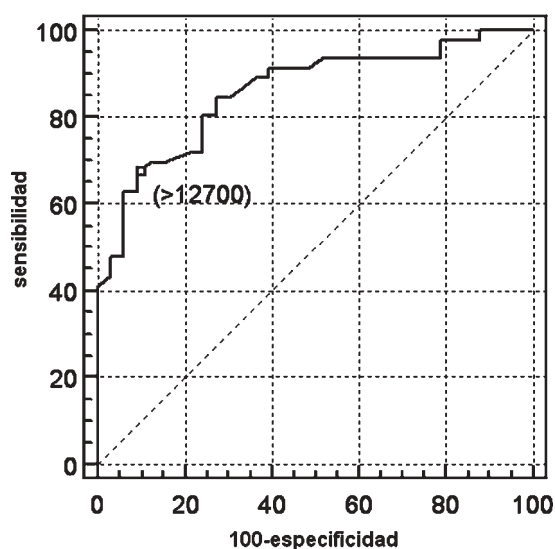


Figura 1. Curva ROC para recuento de leucocitos (/mm\_). Entre paréntesis se indica el punto de corte que con el valor que combina la mejor sensibilidad y especificidad.

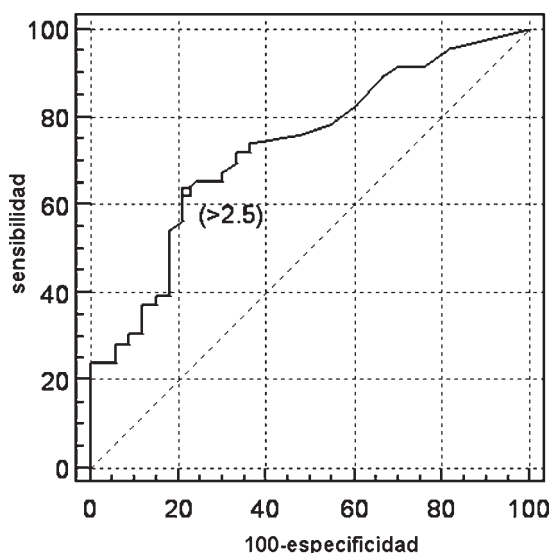


Figura 2. Curva ROC para proteína C reactiva (mg/dl). Entre paréntesis se indica el punto de corte que con el valor que combina la mejor sensibilidad y especificidad.

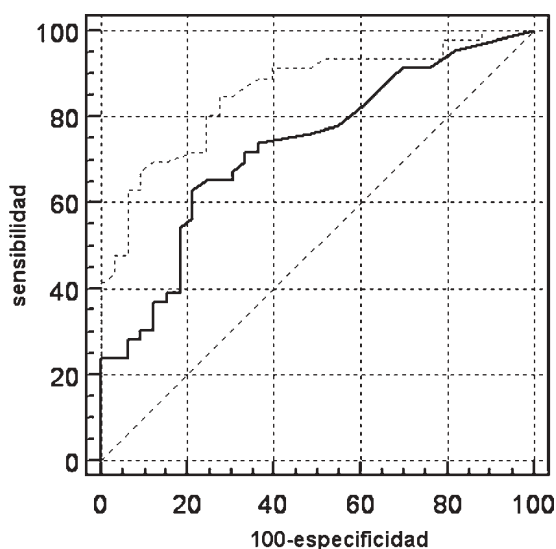


Figura 3. Curva ROC para recuento de leucocitos y proteína C reactiva. La línea continua corresponde a la curva de la PCR. La línea discontinua corresponde a la curva del recuento de leucocitos ( $p=NS$ ).

se observa diferencia significativa ( $p = 0,061$ ) (Figura 3).

El cálculo de los valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) y cociente de probabilidad positivo (LR(+)) y negativo (LR(-)) de las variables en estudio, muestra los mejores valores de sensibilidad, VPN y LR(-) para el recuento de leucocitos mayor a  $12700/mm_3$ . La combinación del RL  $>12700/mm_3$  y la PCR  $>2,5$  mg/dL mejora discretamente la especificidad, VPP y LR (+) (Tabla 2).

### DISCUSIÓN

La apendicitis aguda es una de las patologías quirúrgicas de urgencia más frecuente, a pesar de lo cual las exploraciones negativas alcanzan hasta un 20% o más según la edad y el sexo<sup>4,5,10</sup>. Múlti-

ples trabajos han tratado de relacionar variables clínicas, de laboratorio y/o de imágenes para aumentar la exactitud diagnóstica. Sin embargo, no logran precisar un rol claro de la determinación de PCR en pacientes con sospecha de apendicitis aguda<sup>4,5,7-9</sup>.

Este estudio muestra la evolución de 79 pacientes hospitalizados por sospecha de apendicitis aguda, seguidos en forma prospectiva, y su relación con 2 variables de laboratorio: el recuento de leucocitos y la concentración de PCR. El tamaño muestral se obtuvo determinando previamente el número necesario para comparar los promedios de las variables en ambos grupos. El porcentaje de apendicectomías en blanco es de un 12%, lo que es comparable con lo descrito en la literatura<sup>5,10</sup>.

Los valores promedio de PCR y recuento de leucocitos en los pacientes con apendicitis aguda son significativamente mayores que en los pacientes sin apendicitis aguda. Sin embargo, esto no nos permite determinar si un examen es mejor que el otro para el diagnóstico de apendicitis.

En esta serie, la comparación de las curvas ROC entre la medición de PCR y el recuento de leucocitos muestra un mejor poder discriminatorio de este último. Lo mismo ocurre al evaluar la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, y cocientes de probabilidad positivo y negativo.

El promedio de horas de evolución del cuadro en los pacientes analizados en este estudio es de 30 horas. Es sabido que el peak de concentración de la PCR se alcanza a las 40 horas. Esto podría explicar que en esta serie la determinación de PCR tiene un poder discriminatorio menor que el recuento de leucocitos. Es probable que la aplicación de este examen en pacientes con sospecha de apendicitis aguda con mayor tiempo de evolución, por ejemplo, incluyendo sólo a pacientes con un cuadro clínico de más de 24 horas, tenga mayor utilidad diagnóstica. En este sentido, existen estudios que muestran que la PCR es de utilidad en la toma seriada de muestras en los pacientes hospita-

Tabla 2

#### DETERMINACIÓN DE SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VALORES PREDICTIVOS POSITIVOS, NEGATIVO Y CUOCIENTE DE PROBABILIDAD POSITIVO Y NEGATIVO

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	LR (+)	LR (-)
PCR $>2,5$ mg/dL	63%	79%	78%	62%	2,97	0,47
Rcto leucocitos $>12700/mm^3$	67%	91%	88%	68%	7,41	0,36
PCR $>2,5$ mg/dL y rcto. leucocitos $>12700/mm^3$	46%	94%	91%	55%	7,47	0,58

PCR: Proteína C Reactiva; VPP: Valor Predictivo Positivo; VPN: Valor Predictivo Negativo; LR (+): Likelihood ratio Positivo; LR(-): Likelihood ratio Negativo.

lizados en observación por sospecha de apendicitis aguda<sup>11,12</sup>.

Así mismo, otros reportes mencionan la marcada diferencia entre los valores de PCR en los pacientes con apendicitis no complicada versus los con apendicitis complicadas<sup>4,7-9,11,13</sup>. Esta evaluación no fue analizada en este estudio.

El análisis de ambos exámenes en conjunto mejora discretamente la especificidad, VPP y LR(+). Este aumento, sin embargo, es muy discreto y probablemente no tiene un impacto clínico que justifique en forma plena su utilización. Esto es especialmente importante si además se considera que la determinación de PCR no está ampliamente disponible en los centros de atención de urgencia de nuestro país y tiene un costo mayor que el recuento de leucocitos.

En resumen, de acuerdo a los resultados de este estudio, el recuento de leucocitos es mejor como examen diagnóstico que la PCR en pacientes con sospecha de apendicitis aguda. Debería ser, por lo tanto, el examen de elección en estos pacientes. Es probable que la Proteína C Reactiva tenga un rol en pacientes con más tiempo de evolución de síntomas o sea útil como parámetro de control en observación clínica.

### REFERENCIAS

1. Estadísticas de Egresos Hospitalarios 2001, Departamento de Estadísticas e Información de Salud, Ministerio de Salud, Chile.
2. De la Fuente M, Puga B, Braghetto I, Yentzen G. Características epidemiológicas de la apendicitis en Chile. *Rev Chil Cir* 1991; 43: 412-418.
3. Blomqvist P, Andersson R, Granath F, LAMBE M, EKBORN A. Mortality after Appendectomy in Sweden, 1987-1996. *Ann Surg* 2001; 233(4): 455-60.
4. 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.
5. Paulson E, Kalady M, Pappas T. Suspected appendicitis. *N Engl J Med* 2003; 384(3): 236-42.
6. Pova P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 2002; 28: 235-43.
7. Rodríguez-Sanjuan JC, Martín-Parra JI, Seco I, García-Castillo L, Naranjo A. C-Reactive Protein and Leukocyte count in the diagnosis of acute apendicitis in children. *Dis Colon Rectum* 1999; 42(10): 1325-29.
8. Gronroos JM, Gronroos P. Leukocyte count and C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis. *Br J Surg* 1999; 86(4): 501-04.
9. Andersson R. Meta-analysis of the clinical and laboratory diagnosis of appendicitis. *Br J Surg* 2004; 91: 28-37.
10. Espinoza R, Ohmke J, García-Huidobro I, Guzmán S, Azócar M. Apendicectomía negativa: experiencia en un hospital universitario. *Rev Méd Chile* 1998; 126: 75-80.
11. Andersson R, Hugander A, Ravn H, Offenbartl K, Ghazi S, Nystrom P *et al*. Repeated Clinical and Laboratory Examinations in Patients with an Equivocal Diagnosis of Appendicitis. *World J. Surg* 2000; 24: 479-85.
12. Eriksson S, Granstrom L, Carlstrom A. Accuracy of serum C-reactive protein and total leucocyte count in patients with suspected acute appendicitis. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 1145-9.
13. 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: 1270-74.