

CORRELACIÓN ENTRE MARCADORES INFLAMATORIOS Y HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS EN LA APENDICITIS AGUDA

¹ Carolina Muzo Díaz ² Roberto Estévez Echanique

¹ MD, Especialista en Cirugía General, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador
² Ing. Profesor del Instituto Superior de Posgrado, Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador

RESUMEN

Antecedente: la apendicitis aguda (AA) es la causa más común de emergencias quirúrgicas agudas que requieren intervención quirúrgica; se estima que el riesgo de padecerla durante la vida es del 7 %.

Objetivo: analizar el papel de la proteína C reactiva (PCR), recuento de glóbulos blancos (CWB) y porcentaje de neutrófilos (PN) para optimizar la calidad del diagnóstico de apendicitis aguda y compararlo con los hallazgos histopatológicos.

Metodología: se realizó un estudio prospectivo en 210 pacientes con diagnóstico clínico de apendicitis aguda que fueron intervenidos quirúrgicamente en los que se realizó hemograma y PCR durante el período prequirúrgico. Las muestras obtenidas en el transquirúrgico fueron analizadas mediante histopatología. Se realizó una correlación diagnóstica entre los marcadores proinflamatorios y los hallazgos operatorios y patológicos.

Resultados: en los pacientes con apendicitis aguda complicada se observó: conteo de leucocitos mayor de $15 \times 10^9/l$, porcentaje de neutrófilos mayor de 85% y PCR mayor de 10 mg/L. Cifras elevadas de PCR, WBC y PN fueron observadas en 102 pacientes (48.57%), tomando en cuenta que los valores de PCR mayores de 21.48 mg/L se relacionaron con estadios avanzados de apendicitis. El histopatológico mostró que las apendicitis de tipo gangrenoso fue la más frecuente (51% eran mujeres y 48% hombres); el rango de edad fluctuó entre 15 y 80 años (media: 24,4).

Conclusión: la medición de la PCR mejora la precisión diagnóstica de apendicitis aguda, sobre todo si se suman los valores de leucocitos y porcentaje de neutrófilos. La PCR y la neutrofilia son marcadores inflamatorios de gran sensibilidad diagnóstica y pronóstica de apendicitis aguda.

Palabras claves: apendicitis aguda, proteína C reactiva, leucocitos, porcentaje de neutrófilos, hallazgos histopatológicos.

ABSTRACT

Background: Acute appendicitis (AA) is the most common acute surgical emergencies requiring surgery cause a risk of suffering during the life of an estimated 7%.

Objective: To analyze the role of C-reactive protein (CRP), white blood count (WBC) and Neutrophil percentage (NP) in improving the accuracy of acute appendicitis diagnosis and to compare it with the histopathology findings. **Methodology:** A prospective study was conducted in 210 patients with clinical diagnosis of acute appendicitis who underwent surgery which underwent a blood test and PCR in the pre-surgical. The samples obtained in the transsurgical were analyzed by histopathology and subsequently correlated with the pro inflammatory markers was made. **Results:** In patients with appendicitis CRP and WBC were elevated in 126 patients (72.8%), while the NP and CRP were higher in 117 patients (67.6%) and CRP, WBC and PN were elevated in 116 patients (67.6%); taking into account that CRP values greater than 11.7 mg / dl and above 82% neutrophils correlated with advanced stages of appendicitis. Histopathological showed that gangrenous appendicitis were the most frequent type, 51% of patients were women and 48% were men, aged between 15 and 80 years with a mean of 24.4.

Conclusion: Measuring PCR improves the diagnostic accuracy of acute appendicitis especially if the values of leukocytes and percentage of neutrophils are added. CRP and neutrophilic inflammatory markers are great sensitivity for the diagnosis and prognosis of acute appendicitis.

Key words: Appendicitis, C-reactive protein, leukocytes, percentage of neutrophils, histopathologic findings

INTRODUCCIÓN

La apendicitis aguda (AA) es la patología quirúrgica más frecuentemente evaluada en los servicios de urgencia y ocupa el primer lugar entre las intervenciones quirúrgicas realizadas en estos servicios de todo el mundo.⁴; su incidencia es de 1.17 por 1.000 y el riesgo de presentarla durante la vida es de 8.6% en los hombres y 6.7% en

las mujeres (promedio: 7%)^{21,17}; su incidencia es mayor en los adolescentes y adultos jóvenes.²¹ En nuestro país es la tercera causa de enfermedad y, anualmente, hay cerca de 33.949 egresos hospitalarios por patología apendicular.¹²

Diagnóstico: es principalmente clínico;^{4,14} se sustenta, usualmente, en la anamnesis y el examen físico.¹⁷ Sin embargo, a pesar de su alta frecuencia, en distintas series se describe hasta 40% de exploraciones negativas;¹⁹ por lo cual, con el propósito de disminuir los costos económicos y las complicaciones quirúrgicas en los pacientes sin apendicitis o en pacientes con apendicitis complicada, se ha incorporado diversos estudios de imagen, laboratorio y técnicas laparoscópicas que contribuyen al diagnóstico y eventual tratamiento de la apendicitis.²²

Correspondencia: Carolina Muzo Díaz
 Universidad Central del Ecuador.
 carito_1082@hotmail.com / 0992848503
 Rev. Ecuat. Pediatr. 2016; 17 (2); 16 - 19

Técnicas de imagen:

Para lograr un diagnóstico rápido y preciso se ha utilizado ultrasonido (US), tomografía (TC) y laparoscopia diagnóstica (LD). Los principales problemas del uso rutinario de imágenes diagnósticas son: radiación ionizante potencialmente perjudicial reportada con TC, ineficacia del examen (ya que es operador dependiente en el US) y morbilidad asociada con la técnica quirúrgica (en la laparoscopia diagnóstica).³

Exámenes de laboratorio:

Los marcadores inflamatorios sistémicos así como el recuento de leucocitos (RL), porcentaje de neutrófilos (PN) y la proteína C reactiva (PCR), por varios años fueron utilizados como herramientas de diagnóstico;^{1,2,25} en la actualidad, son considerados como factores predictores del pronóstico de gravedad de la apendicitis aguda.^{3,6,9,0}

- Proteína C reactiva (PCR): es un marcador inflamatorio inespecífico. Es una proteína de fase aguda que se sintetiza predominantemente en el hígado, su secreción comienza entre 4 y 6 horas después del estímulo, se duplica a las 8 horas, su concentración sérica máxima (pico) ocurre entre 36 y 50 horas después del estímulo inflamatorio, su producción es controlada por la interleucina-6 (IL-6) y en pocos minutos se incrementa de 10 a 1.000 veces. Se eleva con cualquier evento inflamatorio, incluyendo la mayoría de las infecciones, traumatismos, intervenciones quirúrgicas y otras situaciones.^{13,17,25}

- PCR, RL y PN: por sí solos no han demostrado suficiente sensibilidad ni especificidad para predecir el riesgo de apendicitis; no obstante, las cifras elevadas de estas 3 pruebas mejoran el diagnóstico de apendicitis y las concentraciones mayores de 10mg/L pueden ser útiles para el pronóstico de la apendicitis complicada.^{1,10,13,15}

El objetivo de este estudio fue analizar el papel de la PCR, RL y PN en la mejora del diagnóstico de apendicitis aguda comparado con los hallazgos histopatológicos en las distintas fases de la apendicitis.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio prospectivo con 210 pacientes que acudieron al Servicio de Emergencia del Hospital Dr. Gustavo Domínguez de la ciudad de Santo Domingo de los Tsáchilas con diagnóstico clínico de apendicitis aguda en el período comprendido entre julio y diciembre de 2015.

Criterios de inclusión:

pacientes de 15 a 80 años de edad sin distinción de raza, sexo, biotipo constitucional ni enfermedades pre-existentes, diagnosticados de apendicitis aguda mediante la evaluación clínica realizada por los médicos cirujanos del Servicio de Cirugía General (participaron los cirujanos de mayor experiencia y aquellos en etapa de formación).

En el período pre-quirúrgico se realizó, a todos los pacientes, exámenes de sangre periférica que incluyó PCR, recuento leucocitario y porcentaje de neutrófilos.

Valores normales de referencia:

- Recuento leucocitario menor de $10 \times 10^9/L$.
- Porcentaje de neutrófilos menor de 70%
- PCR menor de 10mg/L

Se midió, en el laboratorio del Hospital, los niveles de proteína C reactiva (PCR) mediante inmunoturbidimetría (rango normal: 0 a 5 mg/L).

Para evitar los sesgos en los puntos de corte de los 3 exámenes realizados –tanto de normalidad como de alteración de los valores de cada cifra– se consideraron los valores de referencia del Score de AIR que estratifica los valores obtenidos.

Hallazgos histopatológicos de las muestras (apéndices) obtenidas durante el transquirúrgico: Se los clasificó según sus distintas fases:

- Hiperplasia linfoidea (apéndice normal)
- Fase inicial
- Fase supurativa
- Fase necrótica (necrótica y perforada). Éstas se consideran apendicitis complicada.

Criterios de exclusión: edad pediátrica, enfermedades inmunitarias que alteren los valores de PCR previo a la valoración, y pacientes intervenidos quirúrgicamente que fueron diagnosticados de apendicitis aguda en otras casas de salud.

Análisis estadístico:

Se utilizó el programa EpiInfo 3.5.4. Para analizar las variables se utilizó la prueba de chi cuadrado considerando significativa una $p > 0.01$, y se analizó la curva ROC de las variables continuas.

RESULTADOS

De los 210 pacientes incluidos en el estudio, 108 (51%) fueron de sexo femenino y 102 (49%) del sexo masculino.

Hallazgos histopatológicos:

Se los estratificó según sus fases: hiperplasia linfoide, fase inicial, fase supurativa y fase necrótica. El promedio de edad fue de 24.4 años (Tabla 1).

Número de casos	N	%
Mujer	108	51
Hombre	102	49
Total	210	100
Hallazgos histopatológicos		
Hiperplasia linfoidea	13	6.1
Fase Inicial	10	4.7
Fase supurativa	85	40.4
Fase necrótica	102	48.5
Total	210	100
Edad	Media	Rango
Años	24.4	15-80

Marcadores de respuesta inflamatoria (recuento leucocitario, porcentaje de neutrófilos y PCR):

Se los relacionó con los diferentes "estadios de apendicitis":

- Rangos de leucocitos entre 10 y 14,9 ($\times 10^9/l$) no mostraron diferencia significativa entre las apendicitis complicadas y las no complicadas; en cambio, en los rangos mayores de 15($\times 10^9/l$) predominaron en las apendicitis complicadas.
- Porcentaje de neutrófilos: los rangos mayores de 85% se relacionaron con apendicitis complicadas.
- Concentraciones de PCR: las comprendidas entre 10 y 40 mg/L se relacionaron directamente con los cuadros sintomáticos de apendicitis complicada (Tabla 2).

Tabla 2. Correlación entre leucocitos, neutrófilos y PCR con los estadios de apendicitis

Estadios de apendicitis					
Marcadores de respuesta inflamatoria	Sin apendicitis	Apendicitis no complicada	Apendicitis complicada	Total	p
Leucocitos ($\times 10^9/l$)					
10 a 14,9	11	57	5	123	0,59
≥ 15	2	38	47	87	0,41
Neutrófilos					
70 a 87	11	42	33	86	0,41
>85	2	53	69	124	0,59
Valor de PCR mg/L					
Menos de 10	9	13	0	22	0,10
10 a 40	4	82	102	188	0,90
Más de 50	0	0	0	0	0
Total	13	95	102	210	

Fuente: datos de la investigación. Elaborado por: los autores.
Valores de referencia: marcadores inflamatorios tomados del Score AIR.

Los resultados obtenidos permiten señalar que las cifras elevadas de estos 3 parámetros de laboratorio se relacionaron directamente con los estadios avanzados de apendicitis.

Los rangos de PCR más observados fueron de 10,56 a 15,56 mg/L (mediageneral: 14,98mg/L). El promedio: 12,23 mg/L en las apendicitis no complicadas y 21,48 mg/L en las complicadas.

Relación de los hallazgos histopatológicos o estadios de apendicitis con las horas de evolución y los valores de PCR:

Las fases con más muestras reportadas fueron la supurativa (75 muestras) y la necrótica (74 muestras), cuyo tiempo de evolución fue menor de 24 horas; además, en éstas los niveles de PCR fueron mayores de 10mg/L en 88% y 100%, respectivamente.

En general, los estadios avanzados de apendicitis se presentaron en menos de 24 horas con cifras de PCR mayores de 10mg/L (Tabla 3).

Tabla 3. Correlación entre PCR, horas de evolución y estadios de apendicitis

Estadios de apendicitis	Horas de evolución				PCR	
	24 horas		24 horas		T	10 mg/L
	N	%	N	%	T	10 mg/L
Hiperplasia linfoidea	13	6.19	0		13	
Fase inicial	10	4.76	0		7	
Fase supurativa	75	35.72	10	4.76	85	75
Fase necrótica	74	35.24	26	13.33	102	102
Total	172	81.91%	38	18.09%	210	188

Fuente: datos de la investigación. Elaborado por: los autores.

DISCUSIÓN

El presente estudio, realizado en el Hospital Dr. Gustavo Domínguez Z. de la ciudad de Santo Domingo de los Tsáchilas incluyó a 210 pacientes con diagnóstico de apendicitis aguda a los que se realizó exámenes de laboratorio en el período pre-quirúrgico y, posteriormente, apendicetomía convencional.

Fueron incluidos pacientes hombres y mujeres teniendo un ligero predominio la población femenina pero no con mucha significancia; estos datos concuerdan con varios estudios de similares características.^{1,5,7} La población más intervenida fue mayoría de adultos jóvenes (lo que concuerda con los reportados en ciertos otros estudios).^{5,24}

El diagnóstico de apendicitis es aún difícil en ciertas poblaciones; v.gr.: niños, mujeres en edad fértil y ancianos, a pesar de que el diagnóstico es esencialmente clínico en cualquier población; no obstante, durante los últimos años se ha venido implementado ciertos exámenes de laboratorio (PCR, leucocitosis y neutrofilia) que, complementando a la sintomatología frecuente de apendicitis, pueden afinar su diagnóstico y a la vez advertir del riesgo de posibles complicaciones. Éstos también han sido evaluados como variables que integran el Score AIR que suma los parámetros clínicos y de laboratorio.^{10,14,15}

En un meta análisis realizado por Anderson M.² se evaluó las cifras elevadas de PCR, leucocitosis y neutrofilia en los cuadros sintomáticos de apendicitis aguda y se observó que los niveles de estos 3 parámetros se relacionan directamente con las fases complicadas de apendicitis, tanto que son considerados –en otros estudios– como factores predictores de perforación de apendicitis.^{3,11,26}

En nuestro estudio se observó que los valores de neutrófilos mayores de 85% y de PCR mayores de 20mg/dL sumados a cualquier cifra de leucocitosis tuvo una correlación directa con los estadios avanzados de apendicitis –según también lo afirman en sus estudios.^{16,27}

En un estudio colombiano⁴ se encontró que los niveles de PCR en las apendicitis aguda en fases complicadas oscilaba entre 8,7 y 14,85 mg/L (promedio: 11,7 mg/dl); en nuestro estudio las cifras promedio de PCR fue un poco más alto (21,6 mg/dL) en los estadios avanzados o fases complicadas (lo cual tiene cierta similitud con un estudio realizado en una población brasileña).²⁴

Nuestro estudio también evaluó las horas de evolución del cuadro sintomático de apendicitis aguda, y su relación con los niveles de PCR y estadios de apendicitis. Se observó que tanto las fases supurativas como las gangrenosas tuvieron un lapso evolutivo menor de 24 horas asociado con valores de PCR entre 10 y 40 mg/dl –los datos fueron similares en estos estudios.^{4,7,27}

BIBLIOGRAFÍA

1. Aguirre G. *Correlación de los marcadores inflamatorios (proteína C Reactiva, neutrofilia y neucocitosis) en las diferentes fases de la apendicitis aguda.* *Rev Colomb Cir* 2015; 29:110-115.
2. Andersson M. *Meta-analysis of the clinical and laboratory diagnosis of appendicitis.* *British Journal of Surgery* 2004;91:28-37.
3. Andersson M. *The Appendicitis Inflammatory Response Score: A Tool for the Diagnosis of Acute Appendicitis that Outperforms the Alvarado Score* *World J Surg* 2008;32:1843-1849.
4. Ávila M. *Apendicitis aguda: revisión de la presentación histopatológica en Boyacá, Colombia.* 2015 abril;30(2). Bogotá.
5. Barreto S. *Acute perforated appendicitis: an analysis of risk factors to guide surgical decision making.* *Indian Journal of Medical Sciences* 2010;64(2).
6. Bastawrous S. *Anovel reporting system to improve accuracy appendicitis imaging.* *American Journal of Roentgenology* 2015;204(6):1212-1219.
7. Beltrán M. *Score diagnóstico de apendicitis: Estudio prospectivo, doble ciego, no aleatorio.* *Rev Chilena de Cirugía* 2004;56(6):550-557.
8. Chandrasekaran T, Johnson N. *Acute appendicitis.* *Intestinal Surgery II* 2014;pp.2-5.
9. Casado P. *Enfermedades trazadoras del abdomen agudo quirúrgico no traumático.* *Archivos Médicos de Cirugía* 2014;18(3).
10. De Castro S & Col. *Evaluation of the Appendicitis Inflammatory Response Score for Patients with Acute Appendicitis.* *World J Surg* 2012;36:1540-1545.
11. Escalona A. *Utilidad de la proteína C reactiva y recuento de leucocitos en sospecha de apendicitis aguda.* *Rev Chilena de Cirugía* 2006;58:122-126.
12. Humes D. *Appendicitis.* *Clinical Evidence* 2007;7:408.
13. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC). *En: Estadística Anual de Egresos Hospitalarios.* 2013.
14. Kolla'r D. *Predicting Acute Appendicitis? A comparison of the Alvarado Score, the Appendicitis Inflammatory Response Score and Clinical Assessment.* *World Journal Surgery* 2014;pp.1-9.
15. Muhammad Q. *RIPASA Score: A new diagnostic score for diagnosis of acute appendicitis.* *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan* 2014;24(12): 894-897.
16. Muzamil S. *Total leucocyte count, c-reactive protein and neutrophil count: diagnostic aid in acute appendicitis.* *The Saudi Journal of Gastroenterology* 2009; 15(2).
17. Ospina J. *Utilidad de una escala diagnóstica en casos de apendicitis aguda.* *Revista Colombiana de Cirugía* 2011; 26:234-241.
18. Petroianu A. *Diagnosis of acute appendicitis.* *International Journal of Surgery* 2012;10(115e):119.
19. Pova P. *C-reactive protein: a valuable marker of sepsis.* *Intensive Care Med* 2002;28:235-243.
20. Sammalkorpi H. *A new adult appendicitis score improves diagnostic accuracy of acute appendicitis: a prospective study.* *Bio Med Central, Gastroenterology* 2014;14:114.
21. Craig S. *Appendicitis clinical presentation.* 2014. *Emedicine. medscape.com /article/773895-overview.*
22. Scott A. *Risk stratification by the appendicitis inflammatory response score to guide decision-making in patients with suspected appendicitis* 2015;102: 563-572.
23. Thurston F. *Improvement in the Diagnosis of Appendicitis.* *Advance Surgery* 2013; 47: 299328.
24. Velásquez D. *Evaluación prospectiva de la Escala de Alvarado en el diagnóstico de apendicitis aguda.* *Cirujano General* 2010;32(1).
25. Von-Mühlen B. *AIR Score Assessment for Acute Appendicitis.* *Arq Bras Cir Dig* 2015;171173.
26. Xharra S. *Correlation of serum C-reactive protein, white blood count and neutrophil percentage with histopathology findings in acute appendicitis.* *World J Emergency Surgery* 2012;2:7-27.
27. Yu C. *Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cell count for suspected acute appendicitis.* *British Journal of Surgery* 2013;100:322-329.