

## Niveles de proteína C reactiva, bilirrubina y leucocitos como predictores de evolución anatomopatológica apendicular

### Levels of C-reactive Protein, Bilirubin and Leucocytes as Predictors of Anatomopathological Appendicular Evolution

Ander Bengoechea Trujillo<sup>1\*</sup><https://orcid.org/0000-0003-0090-6139>

Elena Borreiros Rodríguez<sup>2</sup><https://orcid.org/0000-0001-7523-5005>

Daniel Pérez Gomar<sup>1</sup><https://orcid.org/0000-0002-5591-5393>

Maria de los Ángeles Mayo Ossorio<sup>2</sup><https://orcid.org/0000-0003-0667-2863>

José Manuel Pacheco García<sup>1</sup><https://orcid.org/0000-0001-7734-3894>

<sup>1</sup>Hospital Universitario “Puerta del Mar”, Servicio de Cirugía General. Cádiz, España.

<sup>2</sup>Universidad de Cádiz, Facultad de Medicina de Cádiz. España.

\*Autor para correspondencia: [ander\\_bengo@yahoo.es](mailto:ander_bengo@yahoo.es)

#### RESUMEN

**Introducción:** La apendicitis aguda es la urgencia quirúrgica más frecuente en cualquier hospital del mundo. Aunque la mayoría de las veces se trata de un proceso intrabdominal banal, en ocasiones presenta una no desdeñable morbilidad y todavía en la época actual. Esta morbimortalidad se asocia, en la mayoría de los casos, a estados avanzados de afección apendicular.

**Objetivo:** Predecir, con la cifra de bilirrubina, la proteína C reactiva y el recuento leucocitario, el estado del proceso apendicular agudo que presentaban los pacientes.

**Métodos:** Se realizó un estudio observacional descriptivo en el que se han incluido aquellos pacientes intervenidos por sospecha de apendicitis aguda durante un periodo de 3 años (2017-2019) que cumplieran los criterios de inclusión. Se analizó,

como datos de laboratorio, la cifra de leucocitos, proteína C reactiva y bilirrubina.

**Resultados:** Se observó un aumento de las cifras de proteína C reactiva y bilirrubina en los casos apendiculares avanzados, al igual que otros autores han evidenciado en la literatura. Así mismo, estos dos valores han resultado ser un factor de riesgo para presentar formas graves. El nivel de leucocitos sin embargo no ha demostrado relacionarse con la gravedad del proceso.

**Conclusiones:** Vemos relevante el uso de los biomarcadores estudiados para predecir la gravedad apendicular con el objetivo de mejorar la asistencia en estos enfermos y disminuir las complicaciones derivadas del retraso terapéutico.

**Palabras clave:** apendicitis; peritonitis; abdomen agudo; marcadores inflamatorios, PCR, bilirrubina.

## ABSTRACT

**Introduction:** Acute appendicitis is the most frequent surgical emergency in any hospital worldwide. Although most of the time it is a trivial intraabdominal process, sometimes it presents an unneglectable morbidity. This morbidity and the subsequent mortality are associated, in most cases, with advanced stages of an appendicular disease.

**Objective:** To predict, using the value corresponding to bilirubin, C-reactive protein and leukocyte count, the state of acute appendicular process presented by patients.

**Methods:** A descriptive observational study was carried out, including patients operated on for suspected acute appendicitis during a period of three years (2017-2019) and who met the inclusion criteria. The values for leukocyte count, C-reactive protein, and bilirubin were analyzed as laboratory data.

**Results:** An increase in the values of C-reactive protein and bilirubin levels was observed in advanced appendicular cases, as other authors have shown in the medical literature. Likewise, these two values have turned out to be a risk factor for presenting severe forms. However, the level of leukocytes has not been shown to be related to the severity of the process.

**Conclusions:** We consider the use of the biomarkers studied as relevant to predict appendicular severity in view of improving care of these patients and reducing complications derived from therapeutic delay.

**Keywords:** appendicitis; peritonitis; acute abdomen; inflammatory markers; PCR.

Recibido: 23/01/2020

Aceptado: 20/02/2020

## Introducción

Los procesos apendiculares evolucionados corresponden casi al 25 % de todas las intervenciones quirúrgicas por esta enfermedad.

La elevada morbimortalidad que presentan los procesos apendiculares evolucionados es claramente disminuida si estos son tratados de forma adecuada y precoz.

La espera, durante un intervalo razonable de horas, en las formas apendiculares simples no conllevaría mayores complicaciones, sin embargo, en las formas evolucionadas exigirían no demorar el acto quirúrgico. Por ello, poder presumir de forma precoz una apendicitis gangrenosa o perforada, permitiría lograr que la urgencia quirúrgica pase a ser realizada lo antes posible.

Estos parámetros analíticos fueron elegidos por su amplia utilización y su rapidez y facilidad en la adquisición de los resultados.

No encontramos en la literatura evidencia fiable de la existencia de factores que nos predigan ante qué tipo de apendicitis nos enfrentamos una vez establecido el diagnóstico. Este estudio, con un elevado número de casos, sobre los posibles predictores de este tipo de procesos evolucionados, podría contribuir a mejorar la actitud terapéutica. El objetivo fue predecir, con la cifra de bilirrubina, proteína C reactiva (PCR) y el recuento leucocitario, el estado del proceso apendicular agudo que presentan los pacientes.

## Métodos

Se trató de un estudio observacional descriptivo en el cual se incluyó una serie de pacientes intervenidos de urgencia por sospecha de apendicitis aguda en el Hospital Universitario “Puerta del Mar”. Todos los pacientes estudiados firmaron un consentimiento informado autorizando expresamente, en el apartado correspondiente, la utilización de sus datos y/o muestras para estudios científicos.

Los criterios de inclusión fueron todos los pacientes mayores de 14 años intervenidos con carácter urgente por sospecha de apendicitis aguda durante el periodo de estudio.

Los criterios de exclusión fueron los pacientes intervenidos con carácter urgente por sospecha de apendicitis aguda menores de 14 años, ingresados por otra patología o con resultado anatomopatológico diferente al de los subtipos de apendicitis aguda.

Se buscó en el registro de actividad quirúrgica todos los pacientes intervenidos por sospecha de apendicitis aguda durante 2017-2019, y posteriormente, se recogieron los datos de las historias clínicas digitalizadas disponibles en los archivos informáticos del Hospital. Se han valorado los resultados de las pruebas analíticas: PCR, leucocitos y bilirrubina, así como los resultados obtenidos de anatomía patológica divididos en dos subgrupos calificados como formas simples o evolucionadas. Las características se describen en la tabla 1.

**Tabla 1-** Características de las variables y valores de referencia

Variable	Definición	Características
Leucocitosis	Niveles de leucocitos superiores a $11 \times 10^3 \mu\text{l}$	Leucocitosis leve $< 14,000 \mu\text{l}$ Leucocitosis moderada o intensa $>14,000 \mu\text{l}$
Elevación de PCR	Niveles de PCR superiores a 5 mg/l	
Hiperbilirrubinemia	Niveles de bilirrubina total superiores a 1,20 mg/dl	
Anatomía patológica	Hallazgo anatomopatológico de la muestra quirúrgica	Apendicitis no evolucionadas (apéndice no patológico, catarral o flemonosa) Apendicitis evolucionadas (purulenta o gangrenosa-perforada)

Los datos recogidos se incluyeron en una base de datos para luego ser procesados con el programa SPSS *Statistics* versión 22. Posteriormente se realizó el análisis

descriptivo de cada una de las variables recogidas en ambos grupos de estudio (apendicitis no evolucionadas vs apendicitis evolucionadas), con media, desviación estándar y mediana para la variable recuento de leucocitos, y frecuencias y por cientos para las variables nivel de PCR y nivel de bilirrubina. Se calculó un IC del 95 % para porcentajes, media y mediana. Seguidamente se llevó a cabo un análisis bivalente de todas las variables preoperatorias, comparándolas con pacientes diagnosticados de apendicitis no evolucionadas y apendicitis evolucionadas. Las variables categóricas se analizaron mediante chi-cuadrado y para analizar una variable categórica y una numérica, se realizó un contraste de independencia mediante *t-student*. La correlación entre variables se ha estudiado mediante el coeficiente de correlación de *Pearson*. Todas las variables con un valor  $p < 0,05$  en el análisis bivalente fueron tenidas en cuenta para el análisis multivariante. Se llevó a cabo un modelo de regresión logística para determinar aquellas variables que están independientemente asociadas con las apendicitis evolucionadas.

## Resultados

En 256 pacientes (75,7 %) la anatomía patológica fue compatible con apendicitis no evolucionada, mientras que en 82 pacientes (24,3 %) los resultados anatomopatológicos revelaron formas evolucionadas. El nivel medio de PCR fue 108,6 mg/dl (DT = 60,5), con un rango de valores que oscilaron entre 1 y 281 mg/dl. En el caso de la bilirrubina, el valor medio fue 0,92 mg/dl (DT = 0,48) y sus valores oscilaron entre 0,11 y 2,32 mg/dl. 89 pacientes (26,3 %) no presentaron leucocitosis o su leucocitosis fue leve ( $< 14,000 \mu\text{l}$ ), mientras que 249 pacientes (73,7 %) presentaron leucocitosis moderada o intensa ( $> 14,000 \mu\text{l}$ ) (Tabla 2).

**Tabla 2- Resultados variables estudiadas**

	Rango; Media ± DT	n (%)
Nivel de PCR	1-281; 108,6±60,5	
Nivel de bilirrubina	0,11-2,32; 0,92±0,48	
<i>Anatomía patológica</i>		
Apendicitis no evolucionada		256 (75,7)
Apendicitis evolucionada		82 (24,3)
<i>Leucocitosis</i>		
No		89 (26,3)
Sí		249 (73,7)

En el análisis bivalente no se observó asociación estadísticamente significativa entre la leucocitosis con la anatomía patológica ( $p = 0,906$ ). Por el contrario, se observó una asociación significativa entre los niveles de PCR y bilirrubina los cuales fueron significativamente superiores en pacientes con apendicitis evolucionada con respecto a los pacientes con apendicitis no evolucionada: nivel PCR para las formas simples de 96 vs 147,8 mg/l ( $p < 0,001$ ) para las evolucionadas y bilirrubina con valores de 0,8 vs 1,2 mg/dl ( $p < 0,001$ ) (Tabla 3).

**Tabla 3- Relaciones variables con grado de evolución apendicular**

	Anatomía patológica		p-valor
	Apendicitis no evolucionada	Apendicitis evolucionada	
Leucocitosis, n (%)			0,906
Leve	67 (26,2 %)	22 (26,8 %)	
Moderada-Intensa	189 (73,8 %)	60 (73,2 %)	
Nivel PCR, media ±DT	96,0 ± 59,9	147,8 ± 43,4	< 0,001*
Nivel bilirrubina, media ±DT	0,8 ± 0,5	1,2 ± 0,4	< 0,001*

Para estudiar el efecto que las variables demográficas y clínicas tienen en la predicción de una apendicitis evolucionada, se realizó un modelo de regresión logística múltiple, demostrándose que los niveles de PCR y de bilirrubina también mostraron efectos directos y significativos, por lo que un aumento en el nivel de dichos parámetros aumenta la probabilidad de presentar una apendicitis evolucionada: PCR (OR = 1,01,  $p < 0,001$ ) y bilirrubina (OR = 2,41,  $p = 0,039$ ) (Tabla 4).

Tabla 4- Relaciones variables con riesgo de presentar apendicitis evolucionada

Variabes	B	ET	OR (IC 95%)	p-valor
Leucocitosis intensa	-0,197	0,45	0,82 (0,34 -1,98)	0,661
Nivel de PCR	0,013	0,01	1,01 (1,01 -1,02)	< 0,001***
Nivel de bilirrubina	0,879	0,43	2,41 (1,05 -5,55)	0,039*

También se ha calculado la curva ROC, en la que se observa como la sensibilidad y la especificidad varían según se establezca un punto de corte u otro para clasificar a los casos en un grupo de predicción, y que el área bajo la curva es 0,896 y estadísticamente significativo ( $p < 0,001$ ) (Fig. 1).

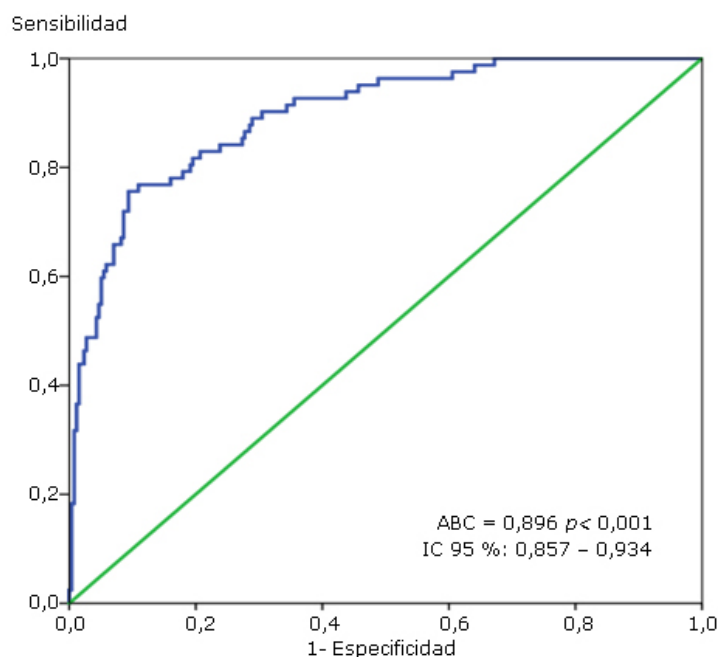


Fig. 1- Curva ROC de sensibilidad y especificidad.

El coeficiente de correlación lineal de *Pearson* fue positivo y estadísticamente significativo en todas las variables ( $p < 0,001$ ) por lo que existe una relación lineal entre las variables cuantitativas del modelo y las variables como se muestra en la figura 2.

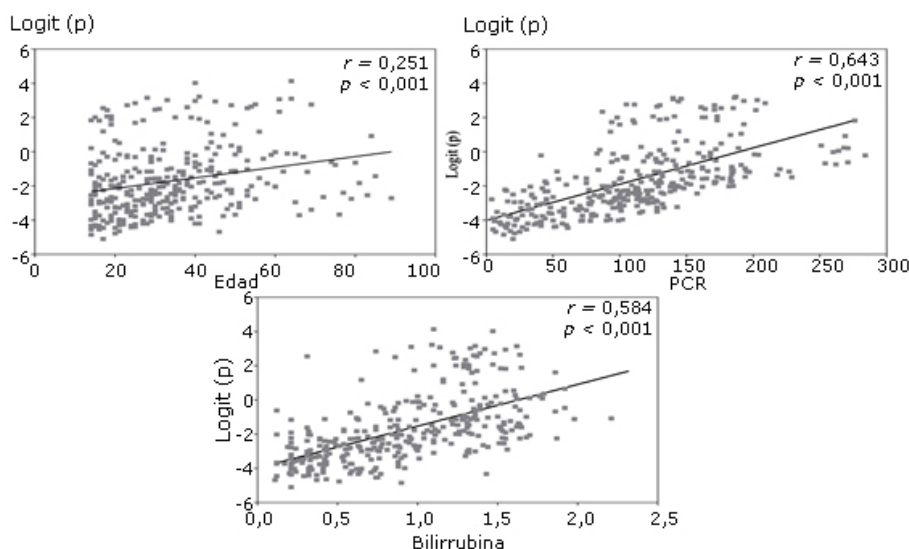


Fig. 2. Relación *Pearson* entre variables.

## Discusión

Esta enfermedad, en la actualidad asumida como un proceso banal, puede acarrear en ocasiones cifras elevadas de morbilidad, y en menor medida, de mortalidad.<sup>(1,2,3)</sup> Esta morbimortalidad viene asociada en gran medida al grado de evolución del proceso apendicular, sobre todo en formas gangrenosas y perforadas, así como en la instauración de peritonitis asociada. Así mismo, el costo que conllevan sus potenciales complicaciones para los sistemas sanitarios es muy elevado.

Tres factores definen la evolución de la enfermedad; el tiempo desde la presentación de los síntomas hasta la llegada a un centro sanitario, las comorbilidades previas del paciente y por último el tiempo de actuación en la asistencia sanitaria, siendo este último el único que el clínico puede influir.

Diagnosticar de forma precoz y realizar el tratamiento quirúrgico oportuno en las formas graves de apendicitis es crucial de cara a disminuir las tasas de morbimortalidad de los pacientes.<sup>(3,4)</sup>

Los tres valores analíticos estudiados son ampliamente utilizados para el diagnóstico del dolor abdominal, asequibles en cualquier servicio de urgencias y



de muy rápida obtención. Todos los pacientes estudiados los tenían solicitados en la primera asistencia a urgencias.

Los resultados del estudio no demuestran una asociación significativa entre los niveles de leucocitos y el estado anatomopatológico de la apendicitis, ya que en ambos grupos (apendicitis no evolucionada vs. apendicitis evolucionada) el porcentaje de enfermos que presentó leucocitosis leve o moderada/intensa fue similar.

Estos resultados coinciden con los datos recogidos en otros estudios publicados en la literatura,<sup>(5,6)</sup> en los cuales tampoco se evidenció asociación de estos parámetros. Esta ausencia de asociación podría justificarse por tratarse de un marcador con una distribución muy errática y variable entre unos pacientes y otros.

En cuanto a la proteína C reactiva (PCR), hemos encontrado niveles significativamente mayores en pacientes con procesos apendiculares avanzados, lo que apoya la idea de que existe una correlación entre la gravedad de la infección y el ascenso de los niveles de PCR, tal y como se refleja en otros trabajos revisados.<sup>(5,6,7,8,9,10)</sup>

Además, basándonos en el estudio de regresión logística múltiple, podemos concluir que la PCR es un buen predictor de evolución del proceso apendicular.

Los niveles de bilirrubina se pueden hallar elevados debido a otras enfermedades del metabolismo hepático o a un proceso hemolítico. Al igual que nosotros, varios autores<sup>(11,12,13,14)</sup> han estudiado la relación existente entre la elevación de estos niveles y la evolución del proceso inflamatorio, evidenciándose una elevación de las cifras de bilirrubina en los procesos apendiculares gangrenosos y perforados. No obstante, ninguno de los estudios presenta datos acerca de ambos marcadores como predictores de perforación apendicular.

En este caso, podemos observar un aumento significativo de los niveles medios de este marcador cuando comparamos ambos grupos.

En el análisis de regresión logística constatamos que la bilirrubina es el parámetro de laboratorio más efectivo para predecir la evolución apendicular, con una *odds ratio* de 2'41. Por tanto, concluimos, que la bilirrubina es un predictor independiente de perforación apendicular con una gran especificidad.

En resumen, según los resultados de este estudio la cifra de leucocitos tiene una capacidad discriminatoria débil de la gravedad del proceso, sin embargo, la PCR y la bilirrubina son buenos predictores del grado de evolución de inflamación apendicular, siendo quizás, la bilirrubina el parámetro que más validez y significación tiene una vez que se ha elevado. Por todo ello, podría recomendarse la solicitud de los niveles de PCR y bilirrubina como pruebas diagnósticas de rutina en la valoración de la gravedad de los pacientes diagnosticados de apendicitis aguda.

Las principales limitaciones de este estudio son, en primer lugar, que no se estratifican a los pacientes por comorbilidad y existen determinadas enfermedades acompañantes que podrían modificar los valores de alguna de las variables de estudio y en segundo lugar se trata de un estudio unicéntrico, lo que podría limitar la extrapolación de los datos.

La apendicitis aguda es sin duda una de las urgencias más prevalentes en todo el mundo, aunque suele presentarse como un cuadro leve de fácil resolución, a veces conlleva una no despreciable morbimortalidad debido a la evolución de dicho proceso, así como a un aumento de los gastos sanitarios. En el armamento diagnóstico, el clínico posee múltiples opciones para el diagnóstico de apendicitis, pero no está claro cuáles son marcadores de evolución de la enfermedad. Poder tener, una serie de predictores biológicos, de fácil alcance, que nos pudiera orientar de la gravedad del proceso nos ayudaría a predecir cuáles son aquellas que se presentan en estadios avanzados con el fin de adecuar el tratamiento y celeridad de la intervención.

### **Agradecimientos**

Al servicio de Cirugía General, al servicio de informática y al servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario “Puerta del Mar”.

## **Referencias bibliográficas**

1. Bhangu A, Søreide K, Di Saverio S, Assarsson JH, Drake FT. Acute appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet*. 2015;386(10000):1278.
2. Ditillo MF, Dziura JD, Rabinovici R. Is it safe to delay appendectomy in adults with acute appendicitis? *Ann Surg*. 2006 Nov;244(5):656-60.
3. United Kingdom National Surgical Research Collaborative, Bhangu A. Safety of short, in-hospital delays before surgery for acute appendicitis: multicentre cohort study, systematic review, and meta-analysis. *Ann Surg*. 2014;259(5):894.
4. Teixeira PG, Sivrikoz E, Inaba K, Talving P, Lam L, Demetriades D, et al. Appendectomy timing: waiting until the next morning increases the risk of surgical site infections. *Ann Surg*. 2012 Sep;256(3):538-43.
5. Andersson REB. Meta-analysis of the clinical and laboratory diagnosis of appendicitis. *Br J Surg*. 2004;91(1):28-37.
6. Xharra S, Gashi-Luci L, Xharra K, Veselaj F, Bicaj B, Sada F, et al. Correlation of serum C-reactive protein, white blood count and neutrophil percentage with histopathology findings in acute appendicitis. *World J Emerg Surg*. 2012;7(1):27-32.
7. Al-Abed YA, Alobaid N, Myint F. Diagnostic markers in acute appendicitis. *Am J Surg*. 2014;209(6):1043-1047.
8. Yang HR, Wang YC, Chung PK, Chen WK, Jeng LB, Chen RJ, et al. Laboratory tests in patients with acute appendicitis. *ANZ J Surg*. 2006;76(1-2):71-74.
9. Grönroos JM, Grönroos P. Leucocyte count and C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis. *Br J Surg*. 1999;86(4):501-504.
10. Amalsh T, Shankar M, Shankar R. CRP in acute appendicitis: is it a necessary investigation? *Int J Surg*. 2004;2(2):88-9.
11. Sand M, Bechara FG, Holland-Letz T, Sand D, Mehnert G, Mann B, et al. Diagnostic value of hyperbilirubinemia as a predictive factor for appendiceal perforation in acute appendicitis. *Am J Surg*. 2009;198(2):193-8.
12. Estrada JJ, Petrosyan M, Barnhart J, Tao M, Sohn H, Towfigh S, et al. Hyperbilirubinemia in appendicitis: a new predictor of perforation. *J Gastrointest Surg*. 2007;11(6):714-18.

13. Burcharth J, Pommergaard HC, Rosenberg J, Gögenur I. Hyperbilirubinemia as a predictor for appendiceal perforation: a systematic review. Scand J Surg. 2013;102(2):55-60.
14. Wu H, Huang C, Chang Y, Chou C, Ling C. Use of changes overtime in serum inflammatory parameters in patients with equivocal appendicitis. Surg. 2006;139(6):789-96.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### Contribuciones de los autores

*Ander Bengoechea Trujillo*: Investigador principal. Recogida de datos. Coordinación elaboración. Escritura artículo.

*Elena Borreiros Rodríguez*: Recogida de datos. Estudio estadístico. Valoración resultados. Escritura artículo.

*Daniel Pérez Gomar*: Recogida datos. Valoración resultados. Búsqueda bibliográfica.

*María de los Ángeles Mayo Ossorio*: Valoración Resultados. Búsqueda bibliográfica.

*José Manuel Pacheco García*: Valoración resultados. Revisión artículo.