

Niveles Séricos de Proteína C Reactiva como Marcador de Gravedad de Colecistitis Aguda Litiásica. Serie de Casos Prospectiva

Serum Levels of C-Reactive Protein as a Marker of Gravity of Acute Cholecystitis. Prospective Series of Cases

Nataniel Claros¹; Ramiro Pinilla¹; Daniel Rojas¹; Paola Carreño¹ & Carlos Manterola^{2,3}

CLAROS, N.; PINILLA, R.; ROJAS, D.; CARREÑO, P. & MANTEROLA, C. Niveles séricos de proteína c reactiva como marcador de gravedad de colecistitis aguda litiásica. serie de casos prospectiva. *Int. J. Morphol.*, 38(4):1155-1159, 2020.

RESUMEN: La colecistitis aguda (CA) es la principal complicación de la litiasis vesicular. Existe evidencia que respalda el hecho que la proteína C reactiva (PCR) se elevaría en distintos niveles según gravedad de la CA. El objetivo de este estudio fue determinar asociación entre valores de PCR y estadios clínicos de gravedad de CA. Serie de casos consecutivos de adultos con CA diagnosticada por clínica, ultrasonografía y criterios de Tokio; tratados en un centro de salud terciario de La Paz, Bolivia (diciembre 2019 y enero 2020). La variable resultado fue niveles de PCR. Otras de interés fueron variables biodemográficas. Se aplicó estadística descriptiva (cálculo de porcentajes, de medidas de tendencia central y de dispersión); y posteriormente, se aplicaron estadísticas analíticas para estudiar asociación entre variables (test exacto de Fisher para variables categóricas y t de student para variables continuas). Se estudiaron 44 pacientes (33 con CA leve y 10 con CA moderada), con edad promedio de 51,7±15,3 años; 59,1 % de sexo femenino. El peso, estatura e IMC promedio fueron 69,6±10,3 kg; 1,6±0,1 m; y 27,0±3,1 kg/m² respectivamente. Las cifras promedio de PCR fueron 9,0±11,6 y 29,5±20,2 en los subgrupos CA leve y moderada respectivamente (p=0,001). Los valores de PCR se asociaron a dos estadios de gravedad clínica de CA.

PALABRAS CLAVE: Colecistitis aguda; Proteína C reactiva; Colecistectomía; Factores pronósticos.

INTRODUCCIÓN

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína sérica inespecífica, secretada por macrófagos, linfocitos, hepatocitos, células endoteliales, de músculo liso; y adipocitos. Se produce como respuesta a las citoquinas inflamatorias especialmente interleucina 6 (Sproston & Ashworth, 2018; Pay & Shaw, 2019). Es una proteína pentamérica reactante de fase aguda, que media la inmunidad innata por adhesión a los patógenos extraños y células dañadas; gatillando la activación de la vía clásica del complemento. Se libera 6 a 8 horas después de iniciada la noxa y su pico suele alcanzarse después de 24 a 72 horas; con una vida media de 19 horas. Su concentración cae 10 a 24 horas después de controlada la noxa y cumplida su vida media (Sproston & Ashworth; Pay & Shaw). Diversas condiciones como edad, hábito tabáquico, obesidad, niveles de colesterol y diferencias individuales; pueden alterar su nivel basal (0,8mg/dl (Sproston & Ashworth).

Por su parte, la colelitiasis, tiene una prevalencia de 10 a 20 % de la población general, de los cuales, se estima que la mitad son sintomáticos. La colecistitis aguda (CA) es la principal complicación de la colelitiasis y se presenta hasta en el 20 % de los pacientes sintomáticos (Strasberg, 2008); y el estándar de referencia de su tratamiento actual es la colecistectomía laparoscópica y de preferencia en forma precoz.

Una forma de clasificar la gravedad de la CA, son las guías clínicas de Tokio originalmente publicadas en 2007, revisadas en 2013 y actualizadas en 2018 (Yokoe *et al.*, 2018). Estas, ofrecen características de diagnóstico, estadificación, gravedad y tratamiento para CA y colangitis aguda; patologías que se asocian a morbimortalidad considerable en casos de tratamiento no oportuno, en especial en pacientes con comorbilidades (Koti *et al.*, 2015; Loozen *et al.*, 2018).

¹ Servicio de Cirugía, Hospital Obrero N° 1 de La Paz, Bolivia.

² Departamento de Cirugía, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

³ Centro de Estudios Morfológicos y Quirúrgicos (CEMyQ), Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

Aunque existe evidencia que considera la elevación de PCR como marcador diagnóstico (Kabul Gurbulak *et al.*, 2015; Yokoe *et al.*), no existe un punto de corte para los diferentes estadios de gravedad de CA.

Asumiendo que la PCR es un reactante de fase aguda inespecífico, sería interesante conocer su asociación con estadios de gravedad de la CA, pues podría ser de utilidad en la toma de decisiones de cirugía de urgencia.

El objetivo de este estudio fue determinar asociación entre valores de PCR y estadios clínicos de gravedad de CA.

MATERIAL Y MÉTODO

Este manuscrito fue preparado de acuerdo con la declaración MInCir para el reporte de estudios observacionales descriptivos (Manterola & Astudillo, 2013).

Diseño: Serie de casos prospectiva.

Escenario: Hospital Obrero N° 1 de la Caja Nacional de Salud La Paz – Bolivia (centro sanitario de nivel terciario).

Participantes: Se incluyó pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, con CA diagnosticada mediante cuadro clínico, criterios de Tokio 2018 (Yokoe *et al.*) y ultrasonografía abdominal; admitidos por urgencia y sometidos a colecistectomía laparoscópica; en el período comprendido entre el 1 de diciembre de 2019 y el 31 de enero de 2020.

Criterios de exclusión: Se excluyeron pacientes con coledocolitiasis concomitante, comorbilidades descompensadas (diabetes mellitus e insuficiencias orgánicas), inmunodepresión de cualquier origen, uso de antibióticos y embarazo.

Estrategia de muestreo: Se utilizó un muestreo de tipo no probabilístico de casos consecutivos.

Estimación del tamaño de la muestra: Se trabajó con la totalidad de sujetos con CA que cumplieron los criterios de inclusión en el período estudiado.

Variabes: Valor de PCR preoperatoria. Otras variables de interés fueron: biodemográficas (edad, género, estatura, peso, IMC), comorbilidades, y recuento de leucocitos totales. Todos los pacientes fueron clasificados respecto de su gravedad en el postoperatorio inmediato en CA leve, moderada y grave.

Definiciones: Se definió como CA litiasica al cuadro clínico de dolor abdominal tipo cólico, localizado en cuadrante superior derecho, con eventual irradiación a dorsal ipsilateral; que no cede pese al uso de antiespasmódicos. Los criterios diagnósticos de Tokio se detallan en la Tabla I.

Seguimiento: No aplica para este estudio.

Estadísticas: Los datos de todos los pacientes reclutados en el periodo en estudio, fueron incluidos en una base de datos SPSS 20, creada para tal efecto. Se comenzó con un análisis exploratorio de los datos. Posteriormente, se aplicó estadística descriptiva, con cálculo de porcentajes, de medidas de tendencia central y de dispersión (promedios, desviación estándar, y valores extremos). Finalmente, se aplicó estadística analítica para estudiar asociación entre variables, utilizándose de Chi2 de Pearson y test exacto de Fisher para variables categóricas y t de student para variables continuas.

Principios éticos: Se observaron las directrices éticas para la investigación definida por la Declaración de Helsinki (Organización Mundial de la Salud, 2013). Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito.

RESULTADOS

Descripción general de la muestra: La población a estudio está conformada por 44 pacientes, con edad promedio de 51,7±15,3 años; 59,1 % de los cuales son femeninos. El peso, la estatura y el IMC promedio fueron 69,6±10,3 kg; 1,6±0,0 m; y 27,0±3,1 kg/m² respectivamente. La temperatura al ingreso fue 36,9±0,6°C. Por otra parte, se verificó que el 54,5 % de los pacientes tenían alguna comorbilidad.

Análisis de subgrupos: El 77,3 % de los casos (34 pacientes), presentaron una CA leve; y 22,7 % una CA moderada (no hubo CA grave). Respecto de las variables biodemográficas, no se verificaron diferencias estadísticamente significativas en los subgrupos en estudio, (Tabla II).

Respecto de comorbilidades, se pudo verificar diferencias entre los subgrupos de CA leve y moderada (47,1 % vs. 60,0 % respectivamente; p=0,002); siendo más frecuente en ambos subgrupos la hipertensión arterial (Tabla III).

En relación con parámetros inflamatorios de laboratorio se determinaron diferencias estadísticamente significativas en las determinaciones de leucocitos totales (p=0,009) y PCR (p=0,001), con valores promedio de normalidad para ambos en el subgrupo de CA leve; y de franca anormalidad en el subgrupo de CA moderada (Tabla IV).

Tabla I. Criterios diagnostico de tokyo (Yokoe *et al.*, 2018).

- A. Signos locales de inflamación
 (1) Signo de Murphy presente
 (2) Dolor, masa palpable, contractura en cuadrante superior derecho del abdomen
- B. Signos sistémicos de inflamación
 (1) Fiebre
 (2) Elevación de PCR
 (3) Elevación del recuento total de leucocitos
- C. Hallazgos imagenológicos característicos de colecistitis aguda
 Sospecha diagnóstica: Un ítem del dominio A + un ítem del dominio B
 Diagnóstico definitivo: Un ítem del dominio A + un ítem del dominio B + C

Nota: La hepatitis aguda, otras enfermedades abdominales agudas y colecistitis crónica deben ser excluidos. Sensibilidad: 91,2 % Especificidad: 96,9 %

Tabla II. Distribución de variables biodemográficas en los subgrupos en estudio.

Variable	CA leve (n=34)	CA moderada (n=10)	<i>p</i>
Edad (años)	51±15	55±17	0,686
Género			
Femenino (%)	67,6	30,0	0,033
Masculino (%)	32,4	70,0	
Estatura (m)	1,57±0,9	1,6±0,1	0,325
Peso (kg)	68,0±9,9	74,8±10,4	0,395
IMC (Kg/m ²)	27,7±4,2	28,1±2,4	0,231
Temperatura (°C)	36,8±0,6	36,9±0,6	0,906

Tabla III. Distribucion de co-morbilidades en los subgrupos en estudio.

Comorbilidades	CA leve (n=34)	CA moderada (n=10)	<i>p</i>
Ninguna	47,1	60,0	0,002
HTA	29,4	20,0	0,0001
HTA + DM2	11,8	10,0	0,001
DM2	5,9	10,0	0,0001
Eritrocitosis	2,9	0,0	-
Hipotiroidismo	2,9	0,0	-
T O T A L	100,0	100,0	

HTA: Hipertensión arterial DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

Tabla IV. Distribucion de parámetros inflamatorios de laboratorio en los subgrupos en estudio.

Parámetros inflamatorios	CA leve (n=34)	CA moderada (n=10)	<i>p</i>
Leucocitos totales (mm ³)	8317±2477	18790±3939	0,009
PCR	9,0±11,6	29,5±20,2	0,001

DISCUSIÓN

Novedad de la propuesta: Generar evidencia respecto del rol de la determinación de PCR en pacientes con CA en términos de su gravedad, es relevante pues es una herramienta que puede ayudar en la toma de decisiones terapéuticas según el pronóstico de la enfermedad. Esto, debido a que existe evidencia que apoya la indicación de colecistectomía temprana en cuadros de CA (Wu *et al.*, 2015; Roulin *et al.*, 2016; Claros *et al.*, 2017).

Comentario e interpretación de resultados: Nosotros encontramos claramente que la CA leve y moderada tienen

niveles séricos de PCR diferentes, así para la CA leve es de 8,98 mg/dl y para la CA Moderada de 29,5 mg/dl lo que muestra que la mayor elevación se corrobora con el grado de CA determinada. Identificamos como valor normal teórico de PCR de 0,8 mg/dl², y se reportan niveles promedios de PCR de 0,7 mg/dl para la CA leve; 1,5 mg/dl para la CA moderada; y 5,3 mg/dl para la CA grave (Yuzbasioglu *et al.*, 2017), es decir que el nivel sérico en la CA leve estaría dentro de límites normales, hecho que no podría ajustarse a la verdad toda vez que su elevación es un parámetro de diagnóstico en los criterios de Tokio 2018 (Yokoe *et al.*).

La PCR también ha sido utilizada como predictor de CA gangrenosa (OR: 1,088; IC95 % 1,031; 1,121; $p=0,003$); sugiriéndose que, por cada unidad que aumenta la PCR, la probabilidad de CA gangrenosa incrementaría en 8,5 % (área bajo la curva de 0,727). En este artículo, se determinó además asociación de estadios de CA con leucocitosis y grosor de la pared vesicular medida por ecografía (Menéndez-Sanchez *et al.*, 2019). Existe otro estudio, en el que se definió que el punto de corte para determinar gangrena vesicular es 94 mg/dl (Nikfarjam *et al.*, 2011). En un estudio de pruebas diagnósticas, se reportó que los puntos de corte para CA leve, moderada y grave (gangrenosa) fueron 19,0; 70,7 y 199,0 mg/dl (Kabul Gurbulak *et al.*). En un estudio observacional de 141 pacientes con CA, se determinó que valores de PCR por sobre 200 mg/dL se asociaron a valores predictivos positivo y negativo de 50 % y 100 % respectivamente, para predecir CA gangrenosa; con sensibilidad y especificidad de 100 % y 87,9 % respectivamente (Mok *et al.*, 2014). En otro estudio retrospectivo de 682 casos de CA, se definieron como puntos de corte de los grupos leve, moderado y grave; valores de PCR de 18,9; 133,5; y 237,2 mg/L respectivamente (Kabul Gurbulak *et al.*). Finalmente, en un estudio de cohorte retrospectiva de 115 pacientes con CA, se pudo verificar en el análisis multivariado, que la PCR se comportó como variable predictiva, con valores sobre los 15,3 mg/dl (sensibilidad y valor predictivo negativo de 90,6 % y 95,0 % respectivamente (Real-Noval *et al.*, 2019). Lamentablemente no pudimos verificar estos hallazgos en nuestro estudio, por no haber reclutado pacientes con CA grave.

Limitaciones del estudio: Entre las limitaciones del estudio, cabe señalar que se trata de una serie pequeña, con subgrupos de tamaño heterogéneo, lo que dificulta poder establecer puntos de corte para los parámetros inflamatorios que fueron estudiados. Otra limitación radica en que no se diagnosticaron pacientes con CA grave, quedando sin conocer el comportamiento del recuento total de leucocitos y la PCR en este subgrupo. El valor de la PCR en conjunto con la clínica son indicadores pronósticos de CA leve y moderada. Queda pendiente establecer los puntos de corte por subgrupos de gravedad; lo que podría ayudar en la toma de decisiones respecto de la urgencia de la indicación de cirugía.

CLAROS, N.; PINILLA, R.; ROJAS, D.; CARREÑO, P. & MANTEROLA, C. Serum Levels of C-Reactive Protein as a Marker of Gravity of Acute Cholecystitis. Prospective Series of Cases. *Int. J. Morphol.*, 38(4):1155-1159, 2020.

SUMMARY: Serum levels of C-reactive protein as a marker of gravity of acute cholecystitis. Prospective series of cases. Acute cholecystitis (AC) is the main

complication of cholelithiasis. There is evidence supporting the fact that C-reactive protein (CRP) would rise at different levels depending on severity of AC. The objective of this study was to determine the association between CRP values and clinical stages of CA severity. Series of consecutive cases of adults with AC diagnosed by clinical, ultrasound and Tokyo criteria; treated at a tertiary health center in La Paz, Bolivia between December 2019 and January 2020. The result variable was CRP determination. Others of interest were biodemographic variables. Descriptive statistics (calculation of percentages, measures of central tendency and dispersion) were applied; later, analytical statistics were applied to study the association between variables (Fisher's exact test for categorical variables and Student's t test for continuous variables). Also, 44 patients were treated (33 with mild AC and 10 with moderate AC), with an average age of 51.7 ± 15.3 years; 59.1 % female. Average weight, height and BMI were 69.6 ± 10.3 kg; 1.59 ± 0.1 m; and 27 ± 3.1 kg/m² respectively. The mean CRP values were 9.0 ± 11.6 and 29.5 ± 20.2 in the mild and moderate AC subgroups respectively ($p=0.001$). CRP values were associated with two stages of clinical severity of Acute Cholecystitis.

KEY WORDS: Acute cholecystitis; C-reactive protein; Cholecystectomy; Prognostic factors.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Claros, N.; Pinilla, R.; Feraudy, I. & Chambi, C. Colecistectomía laparoscópica precoz vs. tardía en pacientes con colecistitis aguda. *Cuad. Hosp. Clin.*, 58(2):7-13, 2017.
- Kabul Gurbulak, E.; Gurbulak, B.; Akgun, I.E.; Duzkoylu, Y.; Battal, M.; Fevzi Celayir, M. & Demir, U. Prediction of the grade of acute cholecystitis by plasma level of C-reactive protein. *Iran. Red. Crescent. Med. J.*, 17(4):e28091, 2015.
- Koti, R. S.; Davidson, C. J. & Davidson, B. R. Surgical management of acute cholecystitis. *Langenbecks Arch. Surg.*, 400(4):403-19, 2015.
- Loozen, C. S.; van Ramshorst, B; van Santvoort, H. C. & Boerma, D. Acute cholecystitis in elderly patients: A case for early cholecystectomy. *J. Visc. Surg.*, 155(2):99-103, 2018.
- Manterola, C. & Astudillo, P. Checklist for reporting of descriptive observational studies. MINCIR initiative. *Int. J. Morphol.*, 31(1):115-20, 2013.
- Menéndez-Sanchez, P.; León-Salinas, C.; Amo-Salas, M.; Méndez-Cesa, B. & García-Carranza, A. Asociación de parámetros analíticos y radiológicos en el diagnóstico de la colecistitis aguda. *Rev. Gastroenterol. Mex.*, 84(4):449-54, 2019.
- Mok, K. W.; Reddy, R.; Wood, F.; Turner, P.; Ward, J. B.; Pursnani, K. G. & Date, R. S. Is C-reactive protein a useful adjunct in selecting patients for emergency cholecystectomy by predicting severe/gangrenous cholecystitis? *Int. J. Surg.*, 12(7):649-53, 2014.
- Nikfarjam, M.; Niumsawatt, V.; Sethu, A.; Fink, M. A.; Muralidharan, V.; Starkey, G.; Jones, R. M. & Christophi, C. Outcomes of contemporary management of gangrenous and non-gangrenous acute cholecystitis. *HPB (Oxford)*, 13(8):551-8, 2011.

- Organización Mundial de la Salud. *Helsinki Statement. WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*. Fortaleza, 64th WMA General Assembly, 2013. Disponible en: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects>
- Pay, J. B. & Shaw, A. M. Towards salivary C-reactive protein as a viable biomarker of systemic inflammation. *Clin. Biochem.*, 68:1-8, 2019.
- Real-Naval, H.; Fernández-Fernández, J. & Soler-Dorda, G. Predicting factors for the diagnosis of gangrene acute cholecystitis. *Cir. Cir.*, 87(4):443-9, 2019.
- Roulin, D.; Saadi, A.; Di Mare, L.; Demartines, N. & Halkic, N. Early versus delayed cholecystectomy for acute cholecystitis, are the 72 hours still the rule?: a randomized trial. *Ann. Surg.*, 264(5):717-22, 2016.
- Sproston, N. R. & Ashworth, J. J. Role of C-Reactive Protein at sites of inflammation and infection. *Front. Immunol.*, 9:754, 2018.
- Strasberg, S. M. Acute calculous cholecystitis. *N. Engl. J. Med.*, 358(26):2804-11, 2008.
- Wu, X. D.; Tian, X.; Liu, M. M.; Wu, L.; Zhao, S. & Zhao, L. Meta-analysis comparing early versus delayed laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Br. J. Surg.*, 102(11):1302-13, 2015.
- Yokoe, M.; Hata, J.; Takada, T.; Strasberg, S. M.; Asbun, H. J.; Wakabayashi, G.; Kozaka, K.; Endo, I.; Deziel, D. J.; Miura, F.; *et al.* Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.*, 25(1):41-54, 2018.
- Yuzbasioglu, Y.; Ucoz, D.; Icme, F.; Ercan Haydar, G.; Uzunosmanoglu, H. & Pekcici, P. The role of C-reactive protein in the evaluation of the severity of acute cholecystitis. *Acta Med. Mediterr.*, 33:475-80, 2017.

Dirección para correspondencia:
Dr. Carlos Manterola Delgado
Departamento de Cirugía y CEMyQ
Universidad de La Frontera
Temuco
CHILE

E-mail: carlos.manterola@ufrontera.cl

Recibido : 02-02-2020
Aceptado: 18-04-2020