

Valor de la proteína C reactiva en la detección de la necrosis en la pancreatitis aguda

V. Alfonso^a, F. Gómez^b, A. López^a, E. Moreno-Osset^a, R. del Valle^c, M.D. Antón^a, F. Blanes^d, T. Ripollés^e e I. Ortiz^a

^aServicio de Medicina Digestiva. Hospital Universitario Dr. Peset. ^bServicio de Medicina Preventiva. Hospital Malva-Rosa. ^cServicio de Bioquímica. Hospital Universitario Dr. Peset. ^dServicio de Cirugía. Hospital Universitario Dr. Peset. ^eServicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. España.

RESUMEN

OBJETIVOS: Valorar la utilidad de la proteína C reactiva (PCR) en la detección de la necrosis en la pancreatitis aguda y precisar el mejor nivel de corte de la PCR para esta finalidad.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se incluyeron, de forma retrospectiva, 157 pacientes con pancreatitis aguda a los que se había efectuado una tomografía computarizada (TC) con contraste intravenoso, entre las 72 h y el octavo día del inicio de la sintomatología, y determinado el valor de la PCR en el suero por nefelometría a partir de las 24 h del comienzo del dolor.

RESULTADOS: En total, fueron incluidos 94 varones y 63 mujeres, con una media de edad de 61 años (límites, 15-96 años). La etiología de la pancreatitis fue: litiasis biliar (53,5%), alcohol (20,4%), idiopática (10,8%) y otras causas (15,3%). La media (desviación estándar [DE]) del tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la extracción para valorar la PCR fue de 3,21 (1,7) días. Según los resultados de la TC, los pacientes se dividieron en dos grupos: los que presentaban una pancreatitis aguda edematosa intersticial (132 pacientes) y aquellos con una pancreatitis aguda necrosante (25 pacientes).

Las concentraciones medias de la PCR fueron: en los pacientes con pancreatitis aguda necrosante 322 mg/l (límites, 10,7-538) y en los que presentaban pancreatitis aguda intersticial 133 mg/l (3-442), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). El área bajo la curva ROC de la PCR frente a padecer necrosis fue de 0,862 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,778-0,946). Para valorar la presencia de necrosis pancreática un valor de corte de 200

mg/l presentó una sensibilidad del 88% y una especificidad del 75%, mientras que un valor de corte de 279 mg/l presentó una sensibilidad del 72% y una especificidad del 88%.

CONCLUSIONES: En la pancreatitis aguda una PCR menor o igual a 200 mg/l obtenida a las 72 h del inicio de la sintomatología es útil para descartar con elevada probabilidad la presencia de necrosis. Cuando se supera este valor se deberían practicar estudios adicionales para comprobar con certeza la existencia o no de necrosis pancreática; no obstante, cuando el valor es mayor de 279 mg/l el riesgo de necrosis aumenta notablemente.

C-REACTIVE PROTEIN LEVEL IN THE DETECTION OF NECROSIS IN ACUTE PANCREATITIS

OBJECTIVES: To evaluate the utility of C-reactive protein (CRP) in the detection of necrosis in acute pancreatitis and to determine the best cut-off point for CRP used for this purpose.

MATERIAL AND METHODS: We performed a retrospective study of 157 patients with acute pancreatitis who underwent computed tomography (CT) with intravenous contrast material between 72 h and 8 days after the onset of symptoms and whose serum CRP values were determined by nephelometry 24 h or later after the onset of pain.

RESULTS: Ninety-four patients were men and 63 were women, with a mean age of 61 years (range, 15-96 years). The cause of pancreatitis was biliary lithiasis in 53.5%, alcohol in 20.4%, and idiopathic in 10.8%. Other causes were found in 15.3%. The mean (standard deviation) time elapsed between symptom onset and extraction to evaluate CRP was 3.21 (1.7) days. The patients were divided into two groups according to the results of CT: 132 patients with acute interstitial edematous pancreatitis and 25 patients with acute necrotizing pancreatitis.

The mean CRP concentrations were: 322 mg/l (range, 10.7-538) in patients with acute necrotizing pancreatitis and 133

Correspondencia: Dr. V. Alfonso.
Pl. España 4, 3.ª. 46007 Valencia. España.

Recibido el 15-5-2002; aceptado para su publicación el 21-1-2003.

mg/l (range, 3-442) in those with acute interstitial pancreatitis; this difference was statistically significant ($p < 0.001$). The area under the ROC curve of CRP vs. the occurrence of necrosis was 0.862 (95% CI, 0.778, 0.946). To evaluate the presence of pancreatic necrosis a cut-off level of 200 mg/l showed a sensitivity of 88% and a specificity of 75% while a cut-off level of 279 mg/l presented a sensitivity of 72% and a specificity of 88%.

CONCLUSIONS: In acute pancreatitis, a CRP value of less than or equal to 200 mg/l obtained at 72 h of symptom onset is useful for ruling out, with a high degree of probability, the presence of necrosis. With higher values, additional investigations should be performed to determine the presence of pancreatic necrosis; nevertheless, with values higher than 279 mg/l the risk of necrosis markedly increases.

INTRODUCCIÓN

En el curso de la pancreatitis aguda es relevante el desarrollo de necrosis, su infección secundaria ocurre en el 40-70% de los casos y el fallo multiorgánico séptico es la causa del 80% de los fallecimientos por esta enfermedad¹⁻³. La proteína C reactiva (PCR) es útil para predecir la gravedad de la pancreatitis aguda⁴⁻¹¹. Algunos autores han manifestado la utilidad de la PCR para detectar necrosis pancreática, aunque no gozaría de elevada especificidad y no existe uniformidad en cuanto al valor de corte más preciso para definir la existencia de necrosis pancreática¹²⁻¹⁵.

El objetivo de este estudio fue confirmar la utilidad de la PCR en la detección de necrosis en la pancreatitis aguda y precisar el mejor valor de corte de la PCR con esta finalidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Se incluyeron, de forma retrospectiva, 157 pacientes con pancreatitis aguda admitidos en el Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia, entre agosto de 1997 y septiembre de 2000, a los que se había efectuado una tomografía computarizada (TC) con contraste entre las 72 h y el octavo día del inicio de la sintomatología y determinado el valor de la PCR en el suero a partir de las 24 h del comienzo del dolor. El diagnóstico de la pancreatitis aguda se estableció por la presencia de un dolor abdominal superior y una elevación sérica de amilasa y/o lipasa de al menos tres veces el límite superior de la normalidad (amilasemia > 660 U/l y/o lipasa > 570 U/l).

Métodos

A todos los pacientes se les efectuó una TC con contraste intravenoso, diagnosticándose una necrosis pancreática cuando el parénquima pancreático presentó alguna área en la que no pudo ser realizado. La PCR fue determinada mediante el reactivo N látex CRP mono por nefelometría (Dade Behring Marburg GmbH, Marburg, Alemania), en una muestra de suero obtenido en una sola extracción de sangre por paciente.

Para evaluar los factores pronósticos de Glasgow¹⁶ se obtuvieron en todos los pacientes, dentro de las primeras 48 h, los siguientes datos: edad, número de leucocitos en sangre, valores séricos de glucosa, LDH, urea, calcio y albúmina, y PaO₂. Además, se registró para todos los pacientes el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso, y el tiempo transcurrido

TABLA I. Descripción de los pacientes del estudio

Variable (categorías)	Frecuencia	Porcentaje
Sexo		
Varón	94	59,9
Mujer	63	40,1
Etiología		
Litiasis biliar	84	53,5
Alcohol	32	20,4
Idiopática	17	10,8
Otras causas	24	15,3
Necrosis		
Sí	25	15,9
No	132	84,1
	Media (DE)	Mediana
Edad (años)	61,8 (18,4)	66,5
Glasgow (puntos)	1,8 (1,4)	1,0
Proteína C reactiva (mg/l)	163,4 (133,3)	150,0
Tiempo entre síntomas y extracción (días)	3,21 (1,7)	3,0

DE: desviación estándar.

desde el ingreso hasta la extracción de la muestra para la determinación de la PCR en el suero. La suma de ambos refleja el tiempo pasado entre el inicio de los síntomas y la extracción de la muestra.

Análisis estadístico

Se realizó un estudio descriptivo de las variables, tanto global como teniendo en cuenta el desarrollo de necrosis. Se utilizó el test de la t de Student, previa comprobación de la normalidad de las distribuciones por el test de Saphiro-Wilks, para detectar diferencias en las concentraciones de PCR entre los individuos que desarrollaron o no necrosis. Seguidamente, se valoró la existencia de fenómenos de confusión o modificación del efecto del tiempo transcurrido entre el inicio de la sintomatología y la extracción de la muestra sobre la relación entre la PCR y la presencia de necrosis mediante su inclusión simultánea en un modelo de regresión logística. Una vez descartada la presencia de interacción o confusión, se calculó el área bajo la curva ROC (*receiver operating characteristic*) y su intervalo de confianza (IC) de la PCR frente a la presencia de necrosis. Finalmente, se seleccionó el punto de corte que maximizó la suma de la sensibilidad y la especificidad, siempre que ambas fueran superiores a 0,7. Para la confección de la base de datos y su posterior análisis, se utilizó el paquete estadístico SPSS, versión 9.0. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas con un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Según los resultados de la TC, los pacientes se dividieron en dos grupos: los que presentaban una pancreatitis aguda edematosa intersticial ($n = 132$) y los que presentaban una pancreatitis aguda necrosante ($n = 25$). Los principales parámetros descriptivos de los pacientes se recogen en las tablas I y II.

La media de las concentraciones de la PCR (fig. 1) en los pacientes con pancreatitis aguda necrosante fue de 322,3 mg/l (límites, 10,7-538) y de 133,4 mg/l (3-442) en los que presentaban pancreatitis aguda intersticial, resultando significativa esta diferencia ($p < 0,001$). En la figura 2 se incluye el valor de PCR según los diferentes grados de necrosis.

No se encontró evidencia de interacción ni confusión relevante entre el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la toma de muestras y el valor de la PCR en relación con la presencia de necrosis.

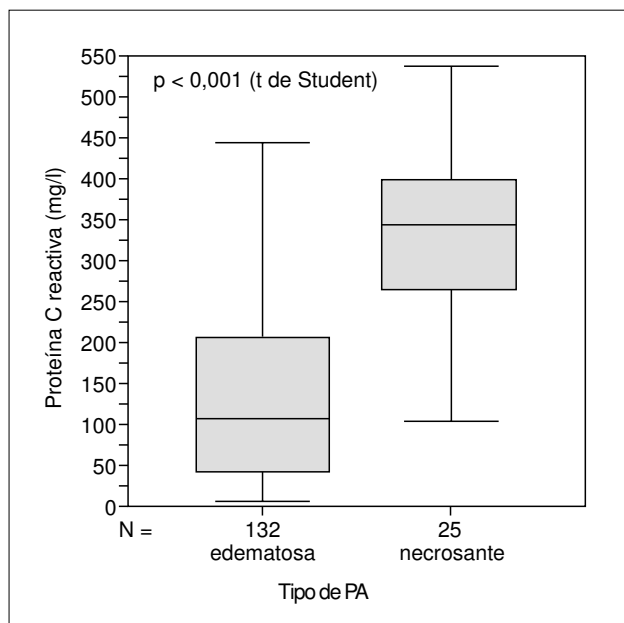


Fig. 1. Diagrama de cajas de los valores de proteína C reactiva en enfermos de pancreatitis aguda (PA) con y sin necrosis.

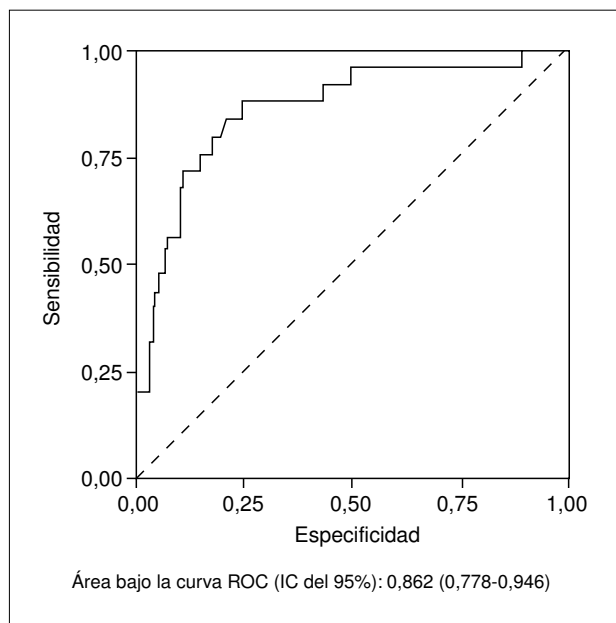


Fig. 3. Área bajo la curva ROC de la proteína C reactiva frente a padecer necrosis.

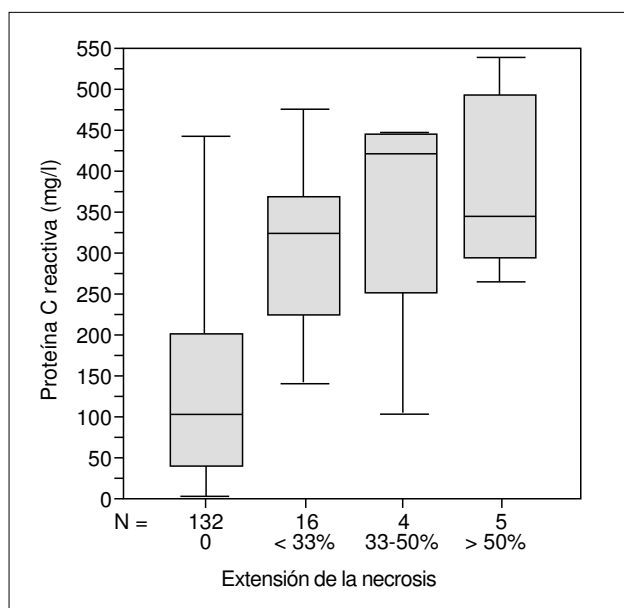


Fig. 2. Valores de proteína C reactiva según los diferentes grados de necrosis pancreática.

El área bajo la curva ROC de la PCR frente a padecer necrosis (fig. 3) fue de 0,862 (IC del 95%, 0,778-0,946). En la tabla III se exponen los principales puntos de corte elegibles según los criterios mencionados con anterioridad. Entre éstos, se eligieron el punto de corte más sensible (200 mg/l) y el más específico (279 mg/l), respectivamente (fig. 4), para clasificar la PCR en tres categorías: *a*) < 201 mg/l; *b*) de 201 a 279 mg/l, y *c*) > 279 mg/l. Las tablas IV y V reflejan los resultados del modelo de regre-

TABLA II. Descripción de los pacientes del estudio según el desarrollo de necrosis

Variables (categorías)	Con necrosis	Sin necrosis
Sexo		
Varón	12 (48,0) ^a	82 (62,1) ^a
Mujer	13 (52,0) ^a	50 (37,9) ^a
Etiología		
Litiasis biliar	14 (56,0) ^a	70 (53,0) ^a
Alcohol	7 (28,0) ^a	25 (18,9) ^a
Idiopática	3 (12,0) ^a	14 (10,6) ^a
Otras	1 (4,0) ^a	23 (17,4) ^a
Edad (años)	59,6 (17,1)-61 ^b	62,2 (18,6)-67,0 ^b
Glasgow (puntos)	3,3 (1,7)-3,0 ^b	1,5 (1,2)-1,0 ^b
Proteína C reactiva (mg/l)	322,3 (123,8)-343,0 ^b	133,4 (112,3)-106,0 ^b
Tiempo entre síntomas y extracción (días)	3,4 (1,7)-3,0 ^b	3,2 (1,7)-3,0 ^b

^aFrecuencia absoluta (porcentaje). ^bMedia (desviación estándar)-mediana.

sión logística ajustado para esta nueva variable, así como sus cocientes de probabilidad. El área bajo la curva ROC (fig. 5) de esta nueva variable fue de 0,855 (IC del 95%, 0,769-0,941).

DISCUSIÓN

La mortalidad y la morbilidad en la pancreatitis aguda necrosante es mucho mayor que en la pancreatitis aguda intersticial. El fallo orgánico séptico multisistémico es la causa de la mayoría de los fallecimientos por pancreatitis aguda. La necrosis pancreática es el factor más importante para el desarrollo posterior de complicaciones infecciosas^{2,3}.

La PCR fue identificada en 1930 y ha sido considerada como una «proteína de fase aguda» sintetizada por los he-

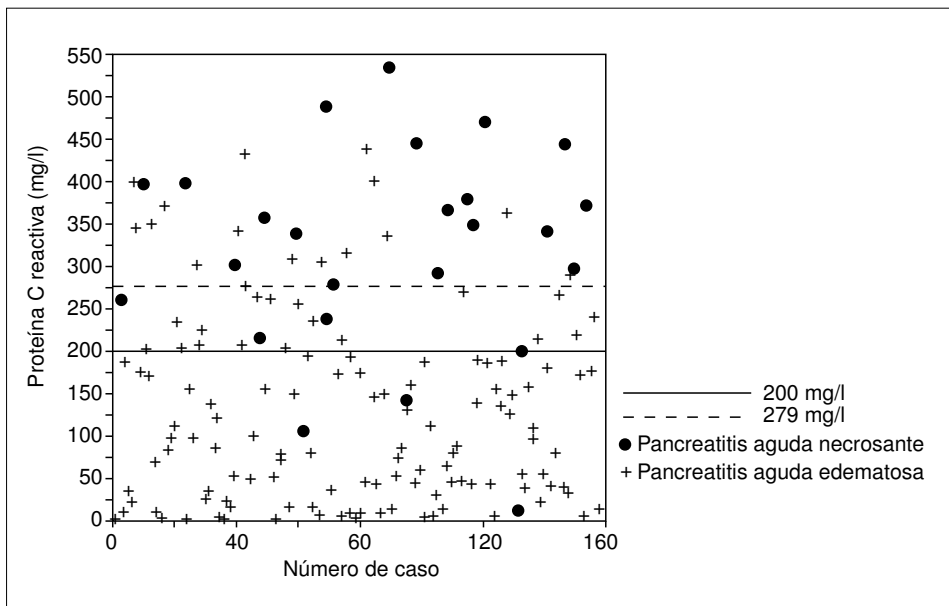


Fig. 4. Valores individuales de la proteína C reactiva según la presencia o no de necrosis y situación de los puntos de corte.

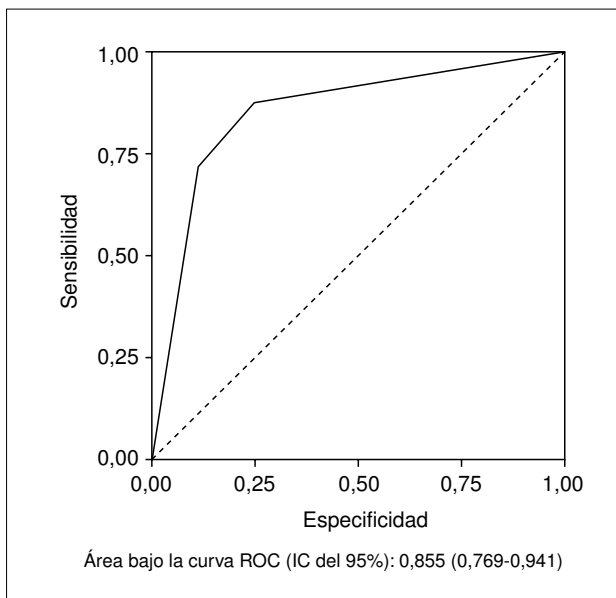


Fig. 5. Curva ROC de la proteína C reactiva categorizada (< 201, 201-279, > 279 mg/l).

patocitos, que indica de forma inespecífica la presencia de una lesión tisular, una respuesta inflamatoria e infección¹⁷; además, ésta aumenta en enfermedades neoplásicas. Esta proteína es un marcador útil para predecir la gravedad de la pancreatitis aguda⁴⁻¹¹. Alcanza sus cifras más elevadas tras 48 h del inicio de la pancreatitis aguda^{18,19}.

En nuestro estudio fueron incluidos 157 pacientes, 25 sufrieron una pancreatitis aguda necrosante y 132 una pancreatitis aguda edematosa, que fueron detectadas mediante TC con contraste. Hemos empleado la TC

TABLA III. Posibles puntos de corte sobre la concentración de proteína C reactiva (PCR)

PCR (mg/l)	Especificidad	Sensibilidad
150	0,5833	0,8800
200	0,7500	0,8800
213	0,7879	0,8400
232	0,8182	0,8000
261	0,8485	0,7600
279	0,8864	0,7200

TABLA IV. Resultados de la regresión logística con la proteína C reactiva (PCR) categorizada

Variable	Coficiente	Odds ratio	IC del 95% ^a	IC del 95% ^b
Constante	-3,49	—	—	—
PCR < 201	—	1	—	—
PCR 201-279 mg/l	1,99	7,33	1,51	35,56
PCR > 279 mg/l	3,68	39,60	10,39	150,82

^aLímite inferior del IC del 95%.

^bLímite superior del IC del 95%.

TABLA V. Cocientes de probabilidad de los diferentes valores de la proteína C reactiva (PCR)

PCR	PA edematosa ^a	PA necrosante ^a	Total ^a	Cocientes de probabilidad ^b
< 201 mg/l	99	3	102	0,16 (0,06-0,47)
201-279 mg/l	18	4	22	1,17 (0,43-3,18)
> 279 mg/l	15	18	33	6,34 (3,71-10,82)

^aNúmero de enfermos. ^bCociente de probabilidad (IC del 95%). PA: pancreatitis aguda.

con contraste por ser el mejor método indirecto para detectar una pancreatitis aguda necrosante²⁰⁻²². Las concentraciones medias de la PCR fueron de 322 mg/l en los pacientes que tenían pancreatitis aguda necro-

sante y 133 mg/l en los que la presentaban del tipo intersticial, con una diferencia significativa entre ambos grupos.

Büchler et al¹² estudiaron 35 pacientes con pancreatitis aguda, que fue en 13 casos edematosa y en 22 necrosante, definidas éstas mediante laparotomía. Tomando un valor de PCR > 100 mg/l detectaron necrosis pancreática en el 95% de los casos.

Uhl et al¹³ incluyeron 52 pacientes con pancreatitis aguda, 23 de ellos con pancreatitis necrosante establecida mediante laparotomía. Estos autores constataron que dentro de los 5 días tras el comienzo de la enfermedad la precisión de la PCR para detectar pancreatitis aguda necrosante fue del 86%, con un valor de corte de más de 120 mg/l, y observaron que la cifra más elevada de PCR se daba entre el tercer y cuarto días tras el inicio de los síntomas.

Rau et al¹⁴ estudiaron 70 pacientes con pancreatitis aguda que, basándose en los hallazgos de la TC con contraste o los resultados intraoperatorios, fueron clasificados como pancreatitis necrosante en 39 casos e intersticial-edematosa en 31 casos. Obtuvieron como mejor punto de corte de PCR para predecir necrosis un valor > 140 mg/l. La distinción óptima mediante PCR entre pancreatitis aguda necrosante y edematosa se apreció el tercer día tras el inicio de los síntomas, con una sensibilidad del 83%, una especificidad del 84% y una precisión del 83%.

Es interesante señalar que la elección de un punto óptimo de corte es compleja (sobre todo en lo que se refiere al cálculo del peso que tienen los falsos positivos y los falsos negativos) y depende, básicamente, de los objetivos que se pretenden conseguir con una prueba (que ésta sea muy específica o muy sensible). En nuestra muestra un punto de corte de 150 mg/l tiene la misma sensibilidad que 200 mg/l, y mucha menos especificidad, por lo que parece lógico elegir este último como mejor punto de corte que el anterior.

En nuestro caso, a partir de los valores de la PCR podemos distinguir tres zonas de diferente riesgo: a) PCR < 201 mg/l, donde el riesgo de padecer necrosis es bajo en nuestra muestra (3 de 99 casos); b) PCR de 201 a 279 mg/l, de riesgo intermedio (4 de 22), y c) PCR > 279 mg/l, de riesgo alto (18 de 33).

Los cocientes de probabilidad informan de cuánto más probable es un resultado en los diferentes valores entre los individuos que presentan o no la enfermedad. En este estudio una concentración de PCR menor o igual a 200 mg/l es aproximadamente seis veces más probable en los individuos con pancreatitis aguda edematosa, mientras que una PCR > 279 mg/l es aproximadamente seis veces más probable en pacientes que han desarrollado necrosis. Los resultados de la regresión logística apuntan en este sentido, y se puede decir que los enfermos con una PCR entre 201 y 279 mg/l tienen un riesgo siete veces mayor de padecer necrosis que aquellos que poseen un valor de PCR igual o menor a 200 mg/l. Asimismo, aquellos individuos cuya PCR es > 279 mg/l tienen un riesgo de padecer necrosis casi cuarenta veces

mayor que aquellos cuyas concentraciones no superan los 200 mg/l.

Nuestros resultados apoyan la utilidad de la PCR para distinguir la forma anatomopatológica de la pancreatitis aguda, pudiendo concluir que en esta enfermedad una PCR menor o igual a 200 mg/l obtenida a las 72 h del inicio de los síntomas es útil para descartar con elevada probabilidad la presencia de necrosis; cuando se supera este valor, se deberían practicar estudios adicionales para comprobar con certeza la existencia o no de necrosis pancreática, aunque cuando el valor es > 279 mg/l el riesgo de necrosis aumenta notablemente.

BIBLIOGRAFÍA

- Gerzof SG, Banks PA, Robbins AH, Johnson WL, Spechler SJ, Wetzner SM, et al. Early diagnosis of pancreatic infection by computed tomography-guided aspiration. *Gastroenterology* 1987;93:1315-20.
- Beger HG, Bittner R, Block S, Büchler M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. *Gastroenterology* 1986;91:433-8.
- Widdison AL, Karanjia ND. Pancreatic infection complicating acute pancreatitis. *Br J Surg* 1993;80:148-54.
- Poulakkainen P, Valtonen V, Paananen A, Schröder T. C-reactive protein (CRP) and serum phospholipase A₂ in the assessment of the severity of acute pancreatitis. *Gut* 1987;28:764-71.
- Wilson C, Heads A, Shenkin A, Imrie CW. C-reactive protein, antiproteases and complement factors as objective markers of severity in acute pancreatitis. *Br J Surg* 1989;76:177-81.
- Pezzilli R, D'Eril GVM, Morselli-Labate AM, Merlini G, Barakat B, Bosoni T. Serum amyloid A, procalcitonin, and C-reactive protein in early assessment of severity of acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2000;45:1072-8.
- García Lozano A, García-Villanova J, Martín L, Martínez D, Mansilla D, Rodenas V, et al. Predicción de la severidad de una pancreatitis aguda por la proteína C reactiva. *Rev Esp Enferm Dig* 1992;82:231-3.
- Kaw M, Singh S. Serum lipase, C-reactive protein, and interleukin-6 levels in ERCP-induced pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2001;54:435-40.
- Domínguez-Muñoz JE, Carballo F, García MJ, de Diego JM, Gea F, Yangüela J, et al. Monitoring of serum proteinase-antiproteinase balance and systemic inflammatory response in prognostic evaluation of acute pancreatitis. Results of a prospective multicenter study. *Dig Dis Sci* 1993;38:507-13.
- Viedma JA, Pérez-Mateo M, Domínguez JE, Carballo F. Role of interleukin-6 in acute pancreatitis. Comparison with C-reactive protein and phospholipase A₂. *Gut* 1992;33:1264-7.
- De la Peña J, De las Heras G, Casafont F, Pons F. Estudio prospectivo del valor pronóstico de la proteína C reactiva, alfa 1-antitripsina y alfa 1-glicoproteína ácida en la pancreatitis aguda. *Rev Esp Enferm Dig* 1991;79:337-40.
- Büchler M, Malfertheiner P, Schoetensack C, Uhl W, Beger HG. Sensitivity of antiproteases, complement factors and C-reactive protein in detecting pancreatic necrosis. Results of a prospective clinical study. *Int J Pancreatol* 1986;1:227-35.
- Uhl W, Büchler M, Malfertheiner P, Martini M, Beger HG. PMN-elastase in comparison with CRP, antiproteases, and LDH as indicators of necrosis in human acute pancreatitis. *Pancreas* 1991;6:253-9.
- Rau B, Cebulla M, Uhl W, Schoenberg MH, Beger HG. The clinical value of human pancreas-specific protein procarboxypeptidase B as an indicator of necrosis in acute pancreatitis: comparison to CRP and LDH. *Pancreas* 1998;17:134-9.
- Rau B, Steinbach G, Baumgart K, Gansauge F, Grünert A, Beger HG. Serum amyloid A versus C-reactive protein in acute pancreatitis: clinical value of an alternative acute-phase reactant. *Crit Care Med* 2000;28:736-42.

16. Blamey SL, Imrie CW, O'Neill, Gilmour WH, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut* 1984;25:1340-6.
17. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med* 1999;17:1019-25.
18. Messmann H, Vogt W, Holstege A, Lock G, Heinisch A, von Fustenber A, et al. Post-ERP pancreatitis as a model for cytokine induced acute phase response in acute pancreatitis. *Gut* 1997;40:80-5.
19. Müller C, Uhl W, Gloor B, Worni M, Roggo A, Borgstrom A, et al. Acute pancreatitis. Clinical and technical laboratory diagnostic and prognostic assessment. *Swiss Surg* 2000;6:235-40.
20. Kivisaari L, Somer K, Standertskjöld-Nordenstam C-G, Schröder T, Kivilaakso E, Lempinen M. A new method for the diagnosis of acute hemorrhagic necrotising pancreatitis using contrast-enhanced CT. *Gastrointest Radiol* 1984;9:27-30.
21. Block S, Maier W, Bittner R, Büchler M, Malfertheiner P, Beger HG. Identification of pancreas necrosis in severe acute pancreatitis: imaging procedures *versus* clinical staging. *Gut* 1986; 27:1035-42.
22. Bradley EL, Murphy F, Ferguson CH. Prediction of pancreatic necrosis by dynamic pancreatography. *Ann Surg* 1989;210:495-504.