

Alfa-2-glicoproteína rica en leucina urinaria en pacientes con apendicitis aguda (Urinary leucine-rich alpha-2-glycoprotein in patients with acute appendicitis)

Heberto Machado-Montero¹, Wilfredo Salazar¹, Eduardo Reyna-Villasmil^{2✉}, Jorly Mejía-Montilla², Ismael Suárez-Torres²

¹ Servicio de Cirugía General, Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela. ² Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela

Recibido: 20 de Noviembre de 2014.

Aceptado: 7 de Marzo de 2015.

Publicado online: 5 de Abril de 2015

[TRABAJO ORIGINAL]

Resumen (español)

El objetivo de la investigación fue determinar la eficacia diagnóstica de la alfa-2-glicoproteína rica en leucina (A2GRL) urinaria en pacientes con apendicitis aguda. Se incluyeron pacientes con sospecha de apendicitis (grupo A; casos, n = 30). En el grupo B se incluyeron pacientes con dolor abdominal no quirúrgico (controles, n = 30) que asistieron al Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Zulia. Se evaluaron las características generales, concentraciones urinarias de A2GRL y eficacia diagnóstica de la prueba. La edad promedio de los pacientes en el grupo A fue de 36,3 +/- 8,8 años y en el grupo B de 35,8 +/- 9,6 años (p = ns). No se encontraron diferencias significativas en la distribución por sexo, peso y talla entre los dos grupos de estudio (p = ns). Las concentraciones de A2GRL urinaria fueron significativamente más altas en el grupo A (1543,8 +/- 762,7 ng/mL) comparado con los valores promedios en los pacientes del grupo B (774,1 +/- 356,1 ng/mL; p < 0,0001). La A2GRL presentó un valor por debajo de la curva 0,81. Un valor de corte de 1000 ng/mL mostró sensibilidad 73,3%, especificidad 70,0%, valor predictivo positivo 70,9% y valor predictivo negativo 72,4%. Se concluye que las concentraciones urinarias de A2GRL tiene una buena eficacia diagnóstica en pacientes con apendicitis aguda.

Palabras clave (español)

Alfa-2-glicoproteína rica en leucina; apendicitis aguda; diagnóstico

Abstract (english)

The objective of research was to determine diagnostic efficacy of urinary concentrations of leucine-rich alpha-2-glycoprotein (A2GRL) in patients with acute appendicitis. There were included patients with high suspicion of acute appendicitis (group A; cases, n = 30). In group B (controls, n = 30) were included patients with non-surgical abdominal pain who attended to Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Zulia. General characteristics, urinary concentrations of A2GRL and diagnostic efficacy of assay were evaluated. Mean age of patients in group A was 36.3 +/- 8.8 years-old and in group B was 35.8 +/- 9.6 years-old (p = ns). There were not found significant differences in sex distribution, weight and height between groups (p = ns). Urinary concentrations of A2GRL were significantly higher in group A (1543.8 +/- 762.7 ng/mL) compared with mean value in patients of group B (774.1 +/- 356.1 ng/mL; p < 0.0001). A2GRL presented a value below curve 0.81. A cut-off value of 1000 ng/mL, showed sensivity 73.3%, specificity 70.9%, positive predictive value 72.4% and negative predictive value 72.4%. It is concluded that urinary concentrations of A2GRL have a high diagnostic efficacy in patients with acute appendicitis.

Keywords (english)

Leucine-rich alpha-2-glycoprotein; acute appendicitis; Diagnosis

Introducción

La apendicitis aguda es la emergencia quirúrgica abdominal más frecuente (1). En los servicios de emergencia, es evaluado un número importante de pacientes con dolor en el cuadrante abdominal inferior derecho diariamente para excluir el diagnóstico de apendicitis aguda. De forma clásica el diagnóstico de apendicitis aguda está basado en una historia de dolor abdominal, náuseas, migración del dolor hacia la fosa iliaca derecha y signos de peritonitis local; la precisión diagnóstica basada en estos síntomas varía de 70 a 80% (1-3). Sin embargo, en algunos casos, las presentaciones clínicas pueden ser atípicas y se pueden cometer errores diagnósticos. Las dificultades diagnósticas llevan a los cirujanos a realizar cirugías innecesarias mientras que los retrasos diagnósticos pueden llevar a perforación y formación de abscesos (4). La perforación del apéndice ocurre en 15 - 25% de los pacientes tratados quirúrgicamente con sospecha de apendicitis aguda, con tasas más altas en pacientes ancianos (1).

La mejora en la eficacia diagnóstica es deseable tanto para permitir un diagnóstico temprano como para evitar cirugías innecesarias. Nuevas técnicas diagnósticas como tomografía axial computada, ultrasonografía y algunos estudios de medicina nuclear han sido usadas en forma creciente para evaluar a los pacientes con sospecha de apendicitis (2,5). Sin embargo, algunos autores han sugerido que estas pruebas no son fáciles de utilizar en servicios de atención primaria y los costos incrementan en forma significativa la precisión diagnóstica (1). En contraste, diferentes pruebas de laboratorio preparatorias pueden ser fácilmente realizadas en los servicios de atención primaria y facilitan la realización del diagnóstico en pacientes con sospecha clínica de apendicitis aguda (6,7). Entre estas pruebas, los marcadores de inflamación pueden ser utilizados para complementar el diagnóstico de apendicitis aguda (8).

La alfa-2-glicoproteína rica en leucina (A2GRL) es una proteína secretora tipo 1 de fase aguda cuya expresión es regulada por los mediadores de respuesta de la fase aguda (9). Es una glicoproteína sérica de 312 aminoácidos de los cuales 66 son de leucina con peso molecular de 34 a 36 KDa y consiste en una única cadena de polipéptidos unida con un oligosacárido de galactosamida y cuatro de glucosamina (9,10). Las concentraciones se incrementan durante infecciones microbianas y cáncer, probablemente como resultado de la respuesta hepática a las citocinas pro-

inflamatorias (11). La secreción de A2GRL por las células del hepatoma humano se incrementa con el tratamiento de una mezcla de citocinas que incluyen interleucina-6, interleucina-1beta y factor de necrosis tumoral alfa que son inductores de los reactantes de fases agudas (12).

La función de la A2GRL es desconocida pero se ha comprobado que está ligada a citocromo C. Se ha sugerido que el citocromo C extracelular que es liberado por la muerte celular secundaria a inflamación aguda puede ser atrapada por un complejo junto a la A2GRL y ser sacado de la circulación (10). También tiene un papel en las interacciones de adhesión entre los linfocitos y el endotelio. Puede ayudar en el control de la granulopoyesis al modular la expresión de diferentes tipos de receptores de superficie, incluyendo receptores para el factor transformante y del crecimiento, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (10) y, posiblemente, del factor estimulante de colonias de macrófagos (11). Sin embargo, los métodos de estudio y los resultados concernientes al valor diagnóstico de la A2GRL en el diagnóstico de apendicitis aguda han sido escasos y contradictorios. Además, hasta la fecha se desconoce el valor diagnóstico en adultos con diagnóstico de la apendicitis aguda.

El objetivo de la investigación fue determinar la eficacia diagnóstica de las concentraciones urinarias de alfa-2-glicoproteína rica en leucina en pacientes con apendicitis aguda.

Materiales y métodos

Esta investigación fue realizada en el Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, estado Zulia durante el periodo de marzo de 2013 a agosto del 2014. Se seleccionaron pacientes con dolor abdominal que acudieron a la emergencia de Cirugía. El Comité de Ética del hospital aprobó la investigación y se obtuvo el consentimiento informado de todas las pacientes.

Selección de pacientes. Se incluyeron pacientes entre 18 y 60 años. Se excluyeron aquellos pacientes en los que el estudio anatomopatológico del apéndice no confirmó la patología, embarazo, pacientes con infecciones locales o sistémicas reconocidas, antecedentes de cirugía abdominal previa, enfermedades crónicas que puedan alterar el sistema gastrointestinal, anemia falciforme, enfermedades metabólicas hepáticas, neoplásicas, renales o autoinmunes que utilizaran algún medicamento que pueda alterar las concentraciones

urinarias de A2GRL. También se excluyeron aquellos pacientes que no quisieron participar en el estudio.

En todos los pacientes se determinaron los signos clínicos y la duración de los síntomas por el investigador. Los signos clínicos de apendicitis incluyeron dolor en el cuadrante inferior derecho del abdomen, dolor a la percusión y de rebote, rigidez localizada y rigidez difusa de la pared abdominal. Por lo menos un signo clínico debía estar presente para considerar al paciente como positivo para el diagnóstico de apendicitis para asignarlos al grupo A (casos). En el grupo B (controles), se incluyeron pacientes no quirúrgicos, en los que se descartó el diagnóstico de apendicitis que fueron hospitalizados y que tenían edades similares de los pacientes del grupo A. Ninguno de ellos fue operado por la patología causante del dolor abdominal.

Recolección de muestra y determinación de las concentraciones de A2GRL. Los sujetos seleccionados suministraron una muestra de orina (5 ml) con la técnica del chorro medio en un envase estéril. Las muestras de orina se congelaron a -80°C. Posteriormente las muestras de orina fueron colocadas en envases separados y diluidas 1:20 en una solución búffer. La cuantificación de las concentraciones de A2GRL se realizó utilizando la prueba de ELISA de acuerdo al procedimiento recomendado por el fabricante (IBL America, Minneapolis, USA). El personal del laboratorio desconocía el diagnóstico del paciente. Los cirujanos conocían los resultados del laboratorio de rutina pero no el de las concentraciones de A2GRL antes de tomar la decisión de realizar la cirugía. Todos los apéndices fueron examinados histológicamente con el protocolo de rutina y de acuerdo a los hallazgos de anatomía patológica los pacientes fueron confirmados como apendicitis aguda.

Análisis estadístico. Los datos se expresan como valores absolutos y relativos, presentados en tablas y figuras. Se utilizó la prueba t de Student para las variables cuantitativas y la prueba exacta de Fischer para las variables cualitativas. La precisión de las

concentraciones urinarias de A2GRL para el diagnóstico de apendicitis se presentó en función de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. Se utilizó la curva operador-receptor para determinar el mejor valor de corte. Se consideró $p < 0,05$ como estadísticamente significativa.

Resultados

Se seleccionaron 60 pacientes para la investigación, de los cuales treinta pacientes con apendicitis (grupo A) y 30 pacientes considerados como controles (grupo B). Las características generales de los pacientes se muestran en la tabla 1. La edad de los pacientes en el grupo A fue de 36,3 +/- 8,8 años y en el grupo B de 35,8 +/- 9,6 años ($p = 0,834$). En el grupo A la mayoría de los pacientes eran de sexo masculino (16 pacientes, 53,3%) mientras que en el grupo B fueron la mayoría de sexo femenino (18 pacientes, 60,0%). Esta diferencia no fue significativa ($p = 0,605$). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores promedio de peso y talla entre los dos grupos de estudio ($p = 0,225$ y $0,213$, respectivamente).

En la figura 1 se muestran las concentraciones urinarias de alfa-2-glicoproteína rica en leucina en cada uno de los grupos. Las concentraciones urinarias de A2GRL fueron significativamente más altas en el grupo A (1543,8 +/- 762,7 ng/mL) comparado con los valores promedios en los pacientes del grupo B (774,1 +/- 356,1 ng/mL; $p < 0,0001$).

En la figura 2 se muestra la curva receptor/operador para la precisión de las concentraciones urinarias de A2GRL para el diagnóstico de apendicitis. La A2GRL tiene un valor de área bajo la curva para discriminación de 0,81. Un valor de corte de 1000 ng/mL presentó sensibilidad del 73,3% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 54,1 - 85,2), especificidad del 70,0% (IC del 95%, 50,5 - 85,2), valor predictivo positivo del 70,9% (IC del 95%, 51,6 - 85,7) y valor predictivo negativo del 72,4% (IC del 95%, 52,8 - 87,2).

Tabla 1. Características generales.

	GRUPO A Casos (n = 30)	GRUPO B Controles (n = 30)	p
Edad, años	36,3 +/- 8,8	35,8 +/- 9,6	0,834
Sexo, n (%)			
Femenino	17 (56,7)	14 (46,7)	0,605
Masculino	13 (43,3)	16 (53,3)	
Peso, Kilogramos	91,0 +/- 17,6	85,3 +/- 18,4	0,225
Talla, centímetros	173,9 +/- 10,4	176,2 +/- 7,9	0,213

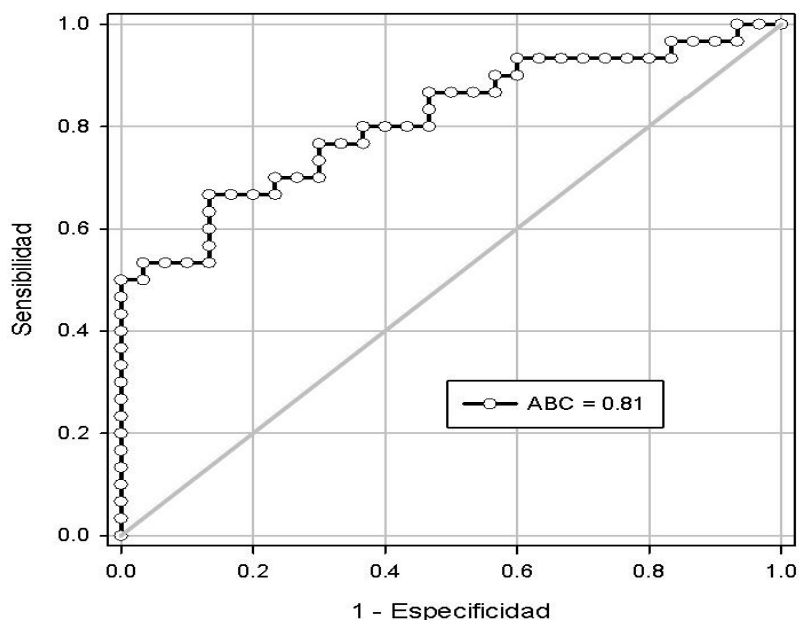


Figura 2. Curva operador-receptor para alfa-2-glicoproteína rica en leucina urinaria en el diagnóstico de apendicitis

Los datos de la presente investigación y otras investigaciones previas sugieren que la A2GRL puede ser un marcador sensible y específico para el diagnóstico de apendicitis, principalmente debido a que las condiciones de inflamación (principalmente bacteriana) llevan a aumento de las concentraciones de la glicoproteína (16,17,20). Las concentraciones de A2GRL en orina pueden ser de potencial utilidad clínica para identificar pacientes con alta sospecha de apendicitis. La A2GRL puede estar aumentada en pacientes con pielonefritis, consistente con su papel en los procesos inflamatorios locales. Por lo tanto, su eficacia diagnóstica en la apendicitis aguda podría depender de la exclusión de otras infecciones tisulares, como pielonefritis, abscesos e enfermedad inflamatoria pélvica, de acuerdo a lo reportado en estudios previos (21).

En la presente investigación se decidió realizar las mediciones de las concentraciones urinarias de A2GRL debido a que las pruebas urinarias tienen

ventajas potenciales comparadas con otras mediciones séricas / plasmáticas, ya que la orina generalmente es menos dolorosa de obtener, ciertas proteínas pueden estar concentradas en forma selectiva y tienen la utilidad de un uso y aceptación más amplio. Sin embargo, se desconoce la depuración renal de esta glicoproteína y tampoco se conoce si esta es filtrada en forma selectiva en la orina. También se debe determinar los efectos de la deshidratación en las concentraciones urinarias de este marcador y determinar los valores en otras condiciones patológicas diferentes a la apendicitis aguda.

Se concluye que las concentraciones urinarias de alfa-2-glicoproteína rica en leucina tiene una buena eficacia diagnóstica en pacientes con apendicitis aguda. Sin embargo, dado que la A2GRL es un reactante de fase aguda puede estar elevado en otras patologías quirúrgicas, inflamatorias o infecciosas.

Referencias

1. Andersson RE. Meta-analysis of the clinical and laboratory diagnosis of appendicitis. *Br J Surg.* 2004; 91: 28-37. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
2. Yu CW, Juan LI, Wu MH, Shen CJ, Wu JY, Lee CC. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cell count for suspected acute appendicitis. *Br J Surg.* 2013; 100: 322-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
3. Saade R, Benítez G, Aponte M. Historia del diagnóstico y tratamiento de la apendicitis aguda. *Rev Fac Med (Caracas).* 2005; 28: 75-8. [\[Google Scholar\]](#)

4. Ng KC, Lai SW. Clinical analysis of the related factors in acute appendicitis. *Yale J Biol Med.* 2002; 75: 41-5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Wu HP, Huang CY, Chang YJ, Chou CC, Lin CY. Use of changes over time in serum inflammatory parameters in patients with equivocal appendicitis. *Surgery.* 2006; 139: 789-96. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Schellekens DH, Hulsewé KW, van Acker BA, van Bijnen AA, de Jaegere TM, Sastrowijoto SH, Buurman WA, Derikx JP. Evaluation of the diagnostic accuracy of plasma markers for early diagnosis in patients suspected for acute appendicitis. *Acad Emerg Med.* 2013; 20: 703-10. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Park HC, Yang DH, Lee BH. The laparoscopic approach for perforated appendicitis, including cases complicated by abscess formation. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2009; 19: 727-30. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Leyba J, Bravo C, Dehollain A, Isaac J. Proteína C reactiva y apendicitis aguda. *Gac Méd Caracas.* 2006; 114: 17-21. [[Google Scholar](#)]
9. O'Donnell LC, Druhan LJ, Avalos BR. Molecular characterization and expression analysis of leucine-rich alpha2-glycoprotein, a novel marker of granulocytic differentiation. *J Leukoc Biol.* 2002; 72: 478-85. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Serada S, Fujimoto M, Terabe F, Iijima H, Shinzaki S, Matsuzaki S, Ohkawara T, Nezu R, Nakajima S, Kobayashi T, Plevy SE, Takehara T, Naka T. Serum leucine-rich alpha-2 glycoprotein is a disease activity biomarker in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2012; 18: 2169-79. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Saito K, Tanaka T, Kanda H, Ebisuno Y, Izawa D, Kawamoto S, Okubo K, Miyasaka M. Gene expression profiling of mucosal addressin cell adhesion molecule-1+ high endothelial venule cells (HEV) and identification of a leucine-rich HEV glycoprotein as a HEV marker. *J Immunol.* 2002; 168: 1050-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Shirai R, Gotou R, Hirano F, Ikeda K, Inoue S. Autologous extracellular cytochrome c is an endogenous ligand for leucine-rich alpha2-glycoprotein and beta-type phospholipase A2 inhibitor. *J Biol Chem.* 2010; 285: 21607-14. [[PubMed](#)]
13. Tuller T, Atar S, Ruppin E, Gurevich M, Achiron A. Common and specific signatures of gene expression and protein-protein interactions in autoimmune diseases. *Genes Immun.* 2013; 14: 67-82. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Gabay C. Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8 Suppl 2: S3. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Beltrán M, Barrera R, Díaz R, Jaramillo L, Larraín C, Valenzuela C. Progresión de la respuesta inflamatoria sistémica en pacientes con apendicitis. *Rev Chil Cir.* 2014; 66: 333-40. [[Google Scholar](#)]
16. Kentsis A, Ahmed S, Kurek K, Brennan E, Bradwin G, Steen H, Bachur R. Detection and diagnostic value of urine leucine-rich α -2-glycoprotein in children with suspected acute appendicitis. *Ann Emerg Med.* 2012; 60: 78-83. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Kharbanda AB, Rai AJ, Cosme Y, Liu K, Dayan PS. Novel serum and urine markers for pediatric appendicitis. *Acad Emerg Med.* 2012; 19: 56-62. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Imada A, Ina K, Shimada M, Yokoyama T, Yokoyama Y, Nishio Y, Yamaguchi T, Ando T, Kusugami K. Coordinate upregulation of interleukin-8 and growth-related gene product-alpha is present in the colonic mucosa of inflammatory bowel. *Scand J Gastroenterol.* 2001; 36: 854-64. [[PubMed](#)]
19. Delacour H, Servonnet A, Perrot A, Vigezzi JF, Ramirez JM. ROC (receiver operating characteristics) curve: principles and application in biology. *Ann Biol Clin (Paris).* 2005; 63: 145-54. [[PubMed](#)]
20. Türkyilmaz Z, Sönmez K, Karabulut R, Elbeğ S, Moralioglu S, Demirtola A, Demiroğullari B, Ozen IO, Başaklar AC, Kale N. Sequential cytokine levels in the diagnosis of appendicitis. *Scand J Clin Lab Invest.* 2006; 66: 723-31. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Lannergård A, Larsson A, Kragstbjerg P, Friman G. Correlations between serum amyloid A protein and C-reactive protein in infectious diseases. *Scand J Clin Lab Invest.* 2003; 63: 267-72. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

Como citar este artículo:
Machado-Montero H, Salazar W, Reyna-Villasmil E, Mejia-Montilla Y, Suárez-Torres I. Alfa-2-glicoproteína rica en leucina urinaria en pacientes con apendicitis aguda. *Avan Biomed* 2015; 4: 3-8.