



# **UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**

---

## **FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

### **UTILIDAD DEL INDICE NEUTROFILO LINFOCITO EN LA PREDICCIÓN DE SEVERIDAD DE LA APENDICITIS AGUDA: UN ESTUDIO MULTICENTRICO**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO**

**AUTOR**

**Alan Miguel Calderón Rojas**

**ASESOR**

**Dr. Homero Burgos Oliveros**

**TRUJILLO – PERÚ**

**2018**

**MIEMBROS DEL JURADO:**

---

**DR. JOSÉ CABALLERO ALVARADO**  
**PRESIDENTE**

---

**DR. LUIS SANCHEZ BARDALES**  
**SECRETARIO**

---

**DR. OTHONIEL BURGOS CHAVEZ**  
**VOCAL**

---

**DR. HOMERO BURGOS OLIVEROS**  
**ASESOR**

## **DEDICATORIA**

***A Dios,***

*por darme una vida de bendiciones, amor y esperanza.*

***A mis padres, Miguel y Susana,***

*por ser mi pilar más importante, por su apoyo, amor incondicional,  
por incentivar me a ser mejor en todos los ámbitos de mi vida, Este  
logro es tanto mío como suyo.*

***A mis hermanas, Susan, Silvia, Karen, Andrea,***

*Por sus consejos, por el amor que me brindan, por su ejemplo y  
tolerancia, que me impulsan a ser cada día mejor.*

## **AGRADECIMIENTOS**

*A Dios, por protegerme durante mi camino, por ser mi fortaleza espiritual, con la que puedo superar obstáculos y dificultades a lo largo de mi vida*

*A mis padres, a quienes amo infinitamente, porque esta es la mejor herencia que me pueden dejar, les estaré agradecido eternamente, ya que, sin su apoyo, no fuera posible este logro tan importante*

*A mis hermanas, por su amor, por su tolerancia, por su apoyo, me siento muy dichoso de tener la familia que tengo.*

*A mi asesor, por brindarme su apoyo y dedicación a la elaboración de esta tesis.*

*Alan Miguel Calderón Rojas*

## INDICE

	<i>Página</i>
<b>PÁGINAS PRELIMINARES.....</b>	<b>02</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>06</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>07</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>08</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>16</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>25</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>31</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>34</b>
<b>RECOMENDACIONES.....</b>	<b>35</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>36</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>43</b>

## RESUMEN

**OBJETIVO:** El objetivo fue determinar si el índice de neutrófilo linfocito es un marcador de inflamación útil en predecir el diagnóstico de apendicitis aguda complicada.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Se realizó un estudio observacional, analítico de pruebas diagnósticas, durante el período comprendido entre el 01 de noviembre del 2017 al 28 de febrero del 2018 en dos hospitales de la ciudad de Trujillo; se evaluaron a 375 pacientes con diagnóstico de apendicitis aguda que fueron operados durante ese periodo, encontrando una prevalencia de apendicitis aguda complicada (AAC) del 54,13%.

**RESULTADOS:** La edad en los grupos con y sin AAC fueron  $32,75 \pm 11,21$  y  $31,46 \pm 10,83$  años respectivamente ( $p > 0,05$ ); la proporción de varones en cada grupo fueron 59,61% y 65,12% respectivamente ( $p > 0,05$ ). Los valores del recuento de leucocitos, neutrófilos y linfocitos absolutos y el INL en los grupos con y sin AAC fueron, los leucocitos  $16156,15 \pm 3467,44$  y  $14427,08 \pm 2314,17$  ( $p < 0,001$ ); neutrófilos  $12911,95 \pm 3383,98$  y  $11237,52 \pm 2144,80$  ( $p < 0,001$ ); linfocitos  $1457,92 \pm 819,73$  y  $1849,18 \pm 668,85$  ( $p < 0,001$ ) y INL  $12,15 \pm 8,66$  y  $7,38 \pm 5,00$  ( $p < 0,001$ ) respectivamente. Tomando como punto de corte el valor del INL de 5,74 para AAC, se encontró una sensibilidad del 81,77%; especificidad del 45,93%; valor Predictivo Positivo del 64,09%; valor Predictivo Negativo 68,10% y una exactitud Diagnóstica del 72%.

**CONCLUSIONES:** Sugerimos que el INL preoperatorio es un marcador inflamatorio útil para diferenciar entre apendicitis aguda complicada y no complicada, y se puede utilizar como un complemento en el examen clínico.

**PALABRAS CLAVES:** Apendicitis aguda; apendicitis complicada; neutrófilos; linfocitos; índice neutrófilos linfocitos.

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** The objective was to determine if the neutrophil-to-lymphocyte ratio is a marker of inflammation useful in predicting the diagnosis of complicated acute appendicitis.

**MATERIAL AND METHOD:** An observational, analytical study of diagnostic tests was conducted during the period from November 1, 2017 to February 28, 2018 in two hospitals in the city of Trujillo; we evaluated 375 patients diagnosed with acute appendicitis who were operated during this period, finding a prevalence of complicated acute appendicitis (CAA) of 54.13%.

**RESULTS:** The age in the groups with and without AAC were  $32.75 \pm 11.21$  and  $31.46 \pm 10.83$  years respectively ( $p > 0.05$ ); the proportion of males in each group was 59.61% and 65.12% respectively ( $p > 0.05$ ). The leukocyte, absolute neutrophil and lymphocyte count values and the NLR in the groups with and without AAC were the leukocytes  $16156.15 \pm 3467.44$  and  $14427.08 \pm 2314.17$  ( $p < 0.001$ ); neutrophils  $12911.95 \pm 3383.98$  and  $11237.52 \pm 2144.80$  ( $p < 0.001$ ); lymphocytes  $1457.92 \pm 819.73$  and  $1849.18 \pm 668.85$  ( $p < 0.001$ ) and NLR  $12.15 \pm 8.66$  and  $7.38 \pm 5.00$  ( $p < 0.001$ ) respectively. Taking as a cut-off point the INL value of 5.74 for AAC, a sensitivity of 81.77% was found, specificity of 45.93%, positive predictive value of 64.09%, negative predictive value 68.10% and a diagnostic accuracy of 72%.

**CONCLUSIONS:** We suggest that preoperative NLR is a useful inflammatory marker to differentiate between complicated and uncomplicated acute appendicitis, and can be used as a complement in the clinical examination.

**KEY WORDS:** Acute appendicitis; complicated appendicitis; lymphocyte; neutrophil; neutrophil-to-lymphocyte ratio.

## I. INTRODUCCIÓN

La apendicitis aguda es una de las patologías quirúrgicas agudas más frecuentes del abdomen, y la apendicectomía es una de las operaciones más frecuentemente realizadas en el mundo (1). Las incidencias mundiales oscilan entre 7,5 y 22,71 por 10.000 y el riesgo a lo largo de la vida es alrededor del 16,3% (2–4). La apendicitis no tratada puede progresar a gangrena o perforación con la peritonitis resultante o la formación de abscesos. Hasta el momento La apendicectomía constituye el pilar para el tratamiento de la apendicitis aguda, con el objetivo de prevenir la perforación, la peritonitis, la formación de abscesos y la recurrencia, aunque este enfoque está cambiando (5,6).

La apendicitis aguda es causada por la obstrucción de la luz apendicular, la obstrucción causa un aumento de la presión intraluminal con la consiguiente secreción continua de fluidos y moco de la mucosa y el estancamiento de este material; por otro lado, las bacterias intestinales dentro del apéndice se multiplican, generando infección focal que puede posteriormente ser generalizada. Adicionalmente a estos eventos, hay un compromiso vascular que lleva a isquemia de la pared apendicular, pérdida de integridad epitelial e invasión bacteriana de la pared apendicular. En unas pocas horas, esta afección localizada puede empeorar debido a la trombosis arterial y venosa, llevando a gangrena y perforación del apéndice.

Por ende el diagnóstico preciso y rápido reduce el riesgo de perforación y la tasa de apendicetomías negativas, en general, el recuento leucocitario total y el recuento de neutrófilos se utilizan como herramientas de diagnóstico en la apendicitis (7); Goodman et al, sugirieron el uso del índice neutrófilos linfocitos (INL) como herramienta de diagnóstico en adultos para el diagnóstico de apendicitis (8).

El INL deriva del recuento total de neutrófilos y linfocitos, los cuales ante un evento inflamatorio tienen un comportamiento diferente, por un lado la activación de las enzimas pro inflamatorias y la liberación de ácido araquidónico provocan neutrofilia, mientras que la liberación de cortisol asociada a la situación de estrés genera linfopenia (9).

El índice neutrófilo/linfocito (INL), es un parámetro simple definido como el recuento absoluto de neutrófilos dividido por el recuento de linfocitos, es un marcador efectivo de inflamación que se está usando cada vez más para evaluar resultados en pacientes quirúrgicos (10,11); su utilidad ha sido demostrado en pacientes críticos (12–14), enfermedades neoplásicas (15,16), infecciosas (17,18), coronarias (19), entre otras (20–22). En el contexto de la apendicitis aguda, se ha estudiado con la finalidad de predecir el diagnóstico, estancia hospitalaria, así mismo como un predictor de complicaciones postoperatorias (23,24).

**Khan et al**, (2017, Irlanda), validaron prospectivamente la utilidad de la razón neutrófilo linfocito en predecir la severidad de la apendicitis aguda en pacientes con sospecha de apendicitis en un periodo de 18 meses, encontrando que 453 pacientes fueron incluidos en el estudio; 55.2% (n = 245) fueron mujeres con edad promedio de 23 años. Dos tercios (n = 281, 62.03%) se sometieron a tratamiento quirúrgico. Histológicamente, la apendicitis se confirmó en 214 (76%) pacientes. Un INL > 6.36 o PCR > 28 se asociaron estadísticamente con apendicitis aguda complicada, con una mediana de un día extra hospitalario (p < 0,0001). La media del INL fue estadísticamente más alta en pacientes con complicaciones postoperatorias (14.42 vs. 7.29 para el grupo de apendicitis simple, p < 0.001) (25).

**Sevinc et al**, (2016, Turquía), estudiaron la eficacia de parámetros de laboratorio simple incluyendo el INL, recuento plaquetario, volumen plaquetario medio y niveles de bilirrubina sérica en el diagnóstico de apendicitis aguda y el reconocimiento de apendicitis aguda perforada, para lo cual evaluaron 3392 pacientes en una base de datos de 10 años. Los pacientes se dividieron en dos grupos acorde a los hallazgos histopatológicos (grupo 1 apéndice normal, grupo 2 apendicitis aguda; este último se subdividió en apendicitis aguda simple y perforada. El recuento de glóbulos blancos (RGB), bilirrubina e INL fueron parámetros significativos para el diagnóstico de apendicitis aguda. Los valores de corte fueron 11900 / mm<sup>3</sup> para RGB (sensibilidad: 71,2%; especificidad: 67,2%; OR: 5,13), 1,0 mg / dl para la bilirrubina (sensibilidad: 19,1%; especificidad: 92,4%; OR:

2,96), y 3,0 para INL (sensibilidad: 81.2%; especificidad: 53.1%; OR: 4.27). La bilirrubina sérica y el INL fueron variables independientes para el diagnóstico de apendicitis perforada. Los valores de corte fueron 1.0 mg / dl para la bilirrubina (sensibilidad: 78.4%, especificidad: 41.7%, OR: 2.6) y 4.8 para el INL (sensibilidad: 81.2%; especificidad: 53.1%; OR: 2.6) (26).

**Boshnak et al**, (2017, Egipto), investigaron los cambios en el volumen plaquetario medio (VPM) y otros parámetros de laboratorio en el diagnóstico de apendicitis aguda; 200 pacientes que fueron a cirugía fueron incluidos. Ciento veinticinco (62.5%) pacientes tuvieron apendicitis aguda no complicada, 20 (10%) tuvieron apendicitis aguda complicada, mientras que 55 (27.5%) tuvieron apéndice normal. RGB ( $p < 0.001$ ), neutrófilos ( $p < 0.001$ ), INL ( $p < 0.001$ ) y PCR ( $p = 0.001$ ) fueron más altos, mientras que los linfocitos ( $p < 0.001$ ) y el recuento plaquetario ( $p = 0.020$ ) fueron menores en la apendicectomía positiva en comparación con los pacientes con apendicectomía negativa. Usando el análisis de la curva ROC, la sensibilidad, la especificidad y la precisión diagnóstica respectivamente fueron 44.83, 100.0 y 72.415% para el recuento de glóbulos blancos, 72.41, 81.82 y 77.115% para el recuento de neutrófilos y 89.66, 63.64 y 76.65% para PCR (27).

**Kelly et al**, (2015, Irlanda), evaluaron la utilidad del INL en predecir severidad de apendicitis aguda, estancia hospitalaria y tasas de complicaciones a los 30 días; 663 pacientes que tuvieron cirugía por apendicitis en un periodo de 4 años fueron evaluados, encontrando que 57,3% (n = 380) fueron varones, con una edad media de 23,6 años y 461 apéndices (69,6%) tuvieron inflamación simple en la evaluación histológica. Un INL > 6.35 o PCR > 55.6 se asociaron estadísticamente con apendicitis aguda severa, con una mediana de un día de ingreso hospitalario adicional (p < 0,0001). La media del INL fue estadísticamente más alta en pacientes con complicaciones postoperatorias (13.69 para severos vs 7.29 para el grupo de apendicitis simple, p = 0.016) (28).

**Villar et al**, (2014, Perú), se propusieron determinar cuál es el rendimiento diagnóstico del índice de neutrófilos - linfocitos en pacientes con sospecha de apendicitis aguda, evaluaron 348 pacientes con diagnóstico preoperatorio de apendicitis aguda, distribuidos en dos grupos, grupo I (325 pacientes con apendicitis aguda) y grupo II (23 pacientes sin apendicitis aguda); el 92,92% de los pacientes con apendicitis aguda tuvo un valor  $\geq 3,5$  y en el grupo de pacientes sin apendicitis aguda, el 43,48% de los pacientes tuvo un valor por encima de este punto de corte (p < 0,001). El rendimiento del índice de neutrófilos – linfocitos en predecir apendicitis aguda tuvo una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del 92,92%, 56,52%, 96,79% y 36,11% respectivamente; el rendimiento diagnóstico global del índice de neutrófilos - linfocitos en predecir apendicitis aguda fue del 86,60% (29).

Como se ha referido la apendicitis aguda continua siendo una patología quirúrgica muy frecuente que está asociada a morbilidad sino se hace un diagnóstico precoz, por otro lado, también es sabido que la mayoría de establecimientos de salud de primer nivel de atención e incluso hospitales de mayor nivel no cuenta con exámenes de laboratorio completos o tecnología de imágenes que permitan hacer un diagnóstico preciso, por tal razón es necesario realizar un trabajo de investigación que permita identificar un marcador que tenga un rendimiento alto en el diagnóstico de apendicitis aguda complicada, por esta razón deseamos evaluar la utilidad del índice neutrófilos linfocitos en el diagnóstico de apendicitis aguda complicada en el Hospital Regional Docente y Belén de Trujillo, por tal motivo nos hemos planteado el siguiente problema:

**Enunciado del problema:**

¿El índice de neutrófilo linfocito es un marcador de inflamación útil en predecir el diagnóstico de apendicitis aguda complicada en pacientes que van a una apendicectomía en el Hospital Regional Docente y de Belén de Trujillo durante el periodo de estudio comprendido entre noviembre del 2017 a febrero del 2018?

## **Objetivos:**

### **General:**

Determinar si el índice de neutrófilo linfocito es un marcador de inflamación útil en predecir el diagnóstico de apendicitis aguda complicada en pacientes que van a una apendicectomía en el Hospital Regional Docente y de Belén de Trujillo durante el periodo de estudio comprendido entre noviembre del 2017 a febrero del 2018.

### **Específicos:**

- Determinar la sensibilidad y especificidad del índice de neutrófilos - linfocitos en el diagnóstico de apendicitis aguda complicada.
- Determinar el valor predictivo positivo y negativo del índice de neutrófilos - linfocitos en el diagnóstico de apendicitis aguda complicada.
- Determinar la exactitud diagnóstica del índice de neutrófilos - linfocitos en el diagnóstico de apendicitis aguda complicada.

### **Hipótesis:**

**Ho:** El índice de neutrófilo linfocito no es un marcador de inflamación útil en predecir el diagnóstico de apendicitis aguda complicada en pacientes que van a una apendicectomía en el Hospital Regional Docente y de

Belén de Trujillo durante el periodo de estudio comprendido entre **noviembre del 2017 a febrero del 2018.**

**Ha:** El índice de neutrófilo linfocito si es un marcador de inflamación útil en predecir el diagnóstico de apendicitis aguda complicada en pacientes que van a una apendicectomía en el Hospital Regional Docente y de Belén de Trujillo durante el periodo de estudio comprendido entre noviembre del 2017 a febrero del 2018.

## II. MATERIAL Y MÉTODOS

### 1. MATERIALES Y MÉTODOS

#### Diseño de estudio

**Tipo de estudio:** El presente estudio correspondió:

1. Por la asignación de la investigación: Observacional
2. Por la comparación de grupos: Analítico
3. Por su naturaleza del estudio: Retrospectivo
4. Por la recolección de datos en un solo momento: Transversal

#### Diseño de estudio

Correspondió a un diseño de pruebas diagnósticas.

Población	O <sub>1</sub>
-----------	----------------

**Población de estudio:** Fueron los pacientes operados por apendicitis aguda y demostrados por estudio histopatológico.

**O<sub>1</sub>** Apendicitis aguda complicada.

## **Población, muestra y muestreo**

### **Población universo:**

La población en estudio estuvo constituida por todos los pacientes mayores de 17 años que acudieron al Servicio de Cirugía General del Hospital Regional Docente y Belén de Trujillo operados y demostrados por histopatología de haber tenido apendicitis aguda.

### **Población de estudio:**

La población en estudio estuvo constituida por todos los pacientes mayores de 17 años que acudieron al Servicio de Cirugía General del Hospital Regional Docente y Belén de Trujillo operados y demostrados por estudio histopatológico de haber tenido apendicitis aguda durante el periodo de tiempo comprendido entre noviembre del 2017 a febrero del 2018.

### **Criterios de inclusión**

1. Pacientes mayores a 17 años de edad.
2. Pacientes que hayan sido operados en el periodo de estudio por apendicitis aguda.
3. Comprobados por histopatología
4. Historias clínicas con datos completos.

### **Criterios de exclusión**

1. Pacientes con peritonitis difusa o generalizada.
2. Pacientes con plastrón apendicular.

### **Determinación del tamaño de muestra y diseño estadístico del muestreo:**

#### **Unidad de análisis**

La unidad de análisis lo constituyeron cada uno de los pacientes mayores de 17 años que acudieron al Servicio de Cirugía General del Hospital Regional Docente y Belén de Trujillo operados y demostrados por estudio histopatológico de haber tenido apendicitis aguda durante el periodo de tiempo comprendido entre noviembre del 2017 a febrero del 2018.

#### **Unidad de muestreo**

No se tuvo, dado que fueron incorporados todos los pacientes al estudio.

## Tamaño de la muestra:

Por la naturaleza del estudio ingresaron todos los pacientes que acudieron en este periodo de estudio, los cuales fueron 375 pacientes con apendicitis aguda que fueron intervenidos quirúrgicamente y demostrados por estudio histopatológico.

## Definición operacional de variables

VARIABLE	TIPO	ESCALA DE MEDICION	INDICE	INDICADOR
<b>Dependiente</b>				
Apendicitis complicada	Categórica	Nominal	HC	si/no
<b>Covariables</b>				
Edad	Numérica – discontinua	De razón	HC	años
Sexo	Categórica	Nominal	HC	M / F
Procedencia	Categórica	Nominal	HC	Urbano / Rural
Alcoholismo	Categórica	Nominal	HC	si / no
Fumador	Categórica	Nominal	HC	si / no
HTA	Categórica	Nominal	HC	si / no
DM 2	Categórica	Nominal	HC	si / no
Tiempo de enfermedad	Numérica – discreta	De razón	HC	horas
Recuento de leucocitos	Numérica – discreta	De razón	HC	leucocitos
Neutrófilos	Numérica – discreta	De razón	HC	Nº
Linfocitos	Numérica – discreta	De razón	HC	Nº
INL	Numérica – discreta	De razón	HC	u
Vacío quirúrgico	Numérica – discreta	De razón	HC	horas
Tiempo operatorio	Numérica – discreta	De razón	HC	minutos
Tipo de apendicectomía	Categórica	Nominal	HC	A / L
Estancia hospitalaria	Numérica – discreta	De razón	HC	días

### **Razón Neutrófilo Linfocitos**

El índice de neutrófilos – linfocitos (INL) se calculó dividiendo los valores absolutos de neutrófilos y linfocitos obtenidos; para efectos de su evaluación se consideró un punto de corte de 5,74; valor que fue referido por Kahramanca S et al (30).

### **Severidad de la Apendicitis Aguda**

La apendicitis aguda se clasificó en simple o no complicada (catarral y supurada) y la complicada (gangrenada y perforada).

## **2. PROCEDIMIENTO**

1. Una vez aprobado el proyecto de investigación y obtenida la resolución del Proyecto de investigación por el comité de investigación de la Escuela de Medicina y el Comité de ética de la Universidad, se procedió a solicitar el permiso correspondiente al Hospital Regional Docente y Belén de Trujillo para la ejecución respectiva.
2. Obtenido el permiso, se procedió a realizar la revisión de historias clínicas de los pacientes operados de apendicitis aguda.
3. Los datos acordes a las variables de estudio fueron colocados en una hoja de recolección de datos de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección. posteriormente se acudió al servicio de Patología para corroborar la apendicitis aguda y su estadio.

4. Una vez que se tuvo la data de trabajo según el instrumento propuesto (ANEXO 1) se llevó al software estadístico SPSS v. 24 y se realizó el análisis estadístico respectivo.

### **Plan de análisis de datos**

La data fue analizada utilizando el programa estadístico SPSS versión 24, la cual permitió obtener la información en una forma resumida y ordenada para realizar el análisis respectivo.

### **Estadística descriptiva**

En cuanto a las medidas de tendencia central se calculó la media, y en las medidas de dispersión la desviación estándar. También se obtuvieron datos de distribución de frecuencias, porcentajes, histogramas.

### **Estadística Analítica**

En el análisis estadístico, se realizó en primer lugar un análisis bivariado a través de la prueba Chi Cuadrado ( $X^2$ ), Test exacto de Fisher para variables categóricas y la prueba t de student para variables cuantitativas; las asociaciones fueron consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse fue menor al 5% ( $p < 0.05$ ). Se calculó así mismo la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN con su respectivo IC al 95%; se construyó la curva ROC para conocer la exactitud diagnóstica del INL en la predicción de apendicitis aguda complicada.

## **Aspectos éticos**

El estudio fue realizado tomando en cuenta los principios de investigación con seres humanos de la Declaración de Helsinki II y contó con el permiso del Comité de Investigación y Ética de la Universidad Privada Antenor Orrego.

La información obtenida durante este proceso fue de uso exclusivo del personal investigador, manteniéndose en secreto y anonimato los datos obtenidos al momento de mostrar los resultados obtenidos. Se solicitó consentimiento informado a cada paciente y se siguió las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en seres humanos (31). Seguimos los artículos de la declaración de Helsinki haciendo énfasis en los siguientes artículos (32,33).

Artículo 6: El propósito principal de la investigación médica en seres humanos fue comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos). Incluso, las mejores intervenciones probadas deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad. El presente estudio buscó evaluar si el índice neutrófilo linfocito es un predictor de severidad en pacientes con apendicitis aguda.

Artículo 7: La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. El presente estudio siguió los principios éticos a fin de proteger la información de cada paciente participante.

Artículo 21: La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Hemos realizado una exhaustiva búsqueda bibliográfica y análisis crítico de la literatura científica disponible.

Artículo 23: Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal. Dado que se trabajó con el paciente de manera directa, se evitó colocar información estrictamente personal, de tal manera que se salvaguardó la privacidad y confidencialidad de los datos, al no tener nombres a la hora de hacer la base de datos; solo una codificación.

Seguimos además las recomendaciones del código de ética y deontología del colegio médico que en su artículo 42 establece que todo médico que

investiga debe hacerlo respetando la normativa internacional y nacional que regula la investigación con seres humanos así como la Declaración de Helsinki (34).

### III. RESULTADOS

Se realizó un estudio observacional, analítico de pruebas diagnósticas, durante el período comprendido entre el 01 de noviembre del 2017 al 28 de febrero del 2018; se evaluaron a 375 pacientes con diagnóstico de apendicitis aguda que fueron operados durante ese periodo, encontrando una prevalencia de apendicitis aguda complicada (AAC) del 54,13%.

La tabla 1 muestra características generales de las personas adultas según la presencia de apendicitis aguda complicada, la edad en los grupos con y sin AAC fueron  $32,75 \pm 11,21$  y  $31,46 \pm 10,83$  años respectivamente ( $p > 0,05$ ); la proporción de varones en cada grupo fueron 59,61% y 65,12% respectivamente ( $p > 0,05$ ).

La tabla 2 muestra los valores del recuento de leucocitos, neutrófilos y linfocitos absolutos y el INL en los grupos con y sin AAC: los leucocitos  $16156,15 \pm 3467,44$  y  $14427,08 \pm 2314,17$  ( $p < 0,001$ ); neutrófilos  $12911,95 \pm 3383,98$  y  $11237,52 \pm 2144,80$  ( $p < 0,001$ ); linfocitos  $1457,92 \pm 819,73$  y  $1849,18 \pm 668,85$  ( $p < 0,001$ ) y INL  $12,15 \pm 8,66$  y  $7,38 \pm 5,00$  ( $p < 0,001$ ) (tabla2).

Tomando como punto de corte el valor del INL de 5,74 para AAC, se encontró una sensibilidad del 81,77%; IC 95% [76,46% - 87,08%], especificidad del 45,93%; IC 95% [38,48% - 53,38%], valor Predictivo

Positivo del 64,09%; IC 95% [58,25% - 69,94%], valor Predictivo Negativo 68,10%; IC 95% [59,62% - 76,59%] y una exactitud Diagnóstica del 72%; IC 95% [66,80% - 77,20%] (Tabla 3 y Gráfico 1).

**TABLA 1****Distribución de pacientes con apendicitis aguda según características generales y apendicitis aguda complicada****Nov 2017 - Feb 2018**

<b>Características generales</b>	<b>Apendicitis Aguda Complicada</b>		<b>*Valor p</b>
	<b>Si (n = 203)</b>	<b>No (n = 172)</b>	
<b>Edad (años)</b>	32,75 ± 11,21	31,46 ± 10,83	0,259
<b>Género (M/T)</b>	121 (59,61%)	112 (65,12%)	0,273
<b>Procedencia (U/T)</b>	124 (61,08%)	102 (59,30%)	0,725
<b>IMC (Kg/m2)</b>	24,68 ± 4,38	24,27 ± 4,23	0,364
Normal	103 (50,74%)	94 (54,65%)	0,702
Sobrepeso	78 (38,42%)	59 (34,30%)	
Obesidad	22 (10,84%)	19 (11,05%)	
<b>HTA (Si/T)</b>	1 (0,49%)	3 (1,74%)	0,240
<b>DM2 (Si/T)</b>	4 (1,97%)	1 (0,58%)	0,243

\* = t student; test exacto de Fisher; chi-cuadrado

**TABLA 2**

**Distribución de pacientes con apendicitis aguda según características clínicas y apendicitis aguda complicada**

**Nov 2017 - Feb 2018**

Características generales	Apendicitis Aguda Complicada		*Valor p
	Si (n = 203)	No (n = 172)	
<b>Tiempo de enfermedad</b> (horas)	33,39 ± 10,03	23,90 ± 11,40	0,001
<b>Leucocitos</b>	16156,15 ± 3467,44	14427,08 ± 2314,17	0,001
<b>Neutrófilos</b>	12911,95 ± 3383,98	11237,52 ± 2144,80	0,001
<b>Linfocitos</b>	1457,92 ± 819,73	1849,18 ± 668,85	0,001
<b>INL</b>	12,15 ± 8,66	7,38 ± 5,00	0,001
<b>Tiempo preoperatorio</b> (horas)	10,69 ± 3,94	10,59 ± 3,84	0,790
<b>Tipo de apendicitis aguda</b>			NA
Catarral	-	31 (18,02%)	
Supurada	-	141 (81,98%)	
Gangrenada	149 (73,40%)	-	
Perforada	54 (26,60%)	-	
<b>Tiempo operatorio</b> (min)	53,67 ± 14,87	35,82 ± 12,14	0,001
<b>Estancia hospitalaria</b> (días)	3,03 ± 1,53	1,65 ± 0,92	0,001

\* = t student; chi-cuadrado

**TABLA 3****Distribución de pacientes con apendicitis aguda según INL y apendicitis aguda complicada****Nov 2017 - Feb 2018**

INL	Apendicitis Aguda Complicada		Total
	Si (n = 203)	No (n = 172)	
> 5,74	166 (81,77%)	93 (54,07%)	259
≤ 5,74	37 (18,23%)	79 (45,93%)	116

\* chi-cuadrado

Sensibilidad : 81,77% IC 95% [76,46% - 87,08%]

Especificidad : 45,93% IC 95% [38,48% - 53,38%]

Valor Predictivo Positivo : 64,09% IC 95% [58,25% - 69,94%]

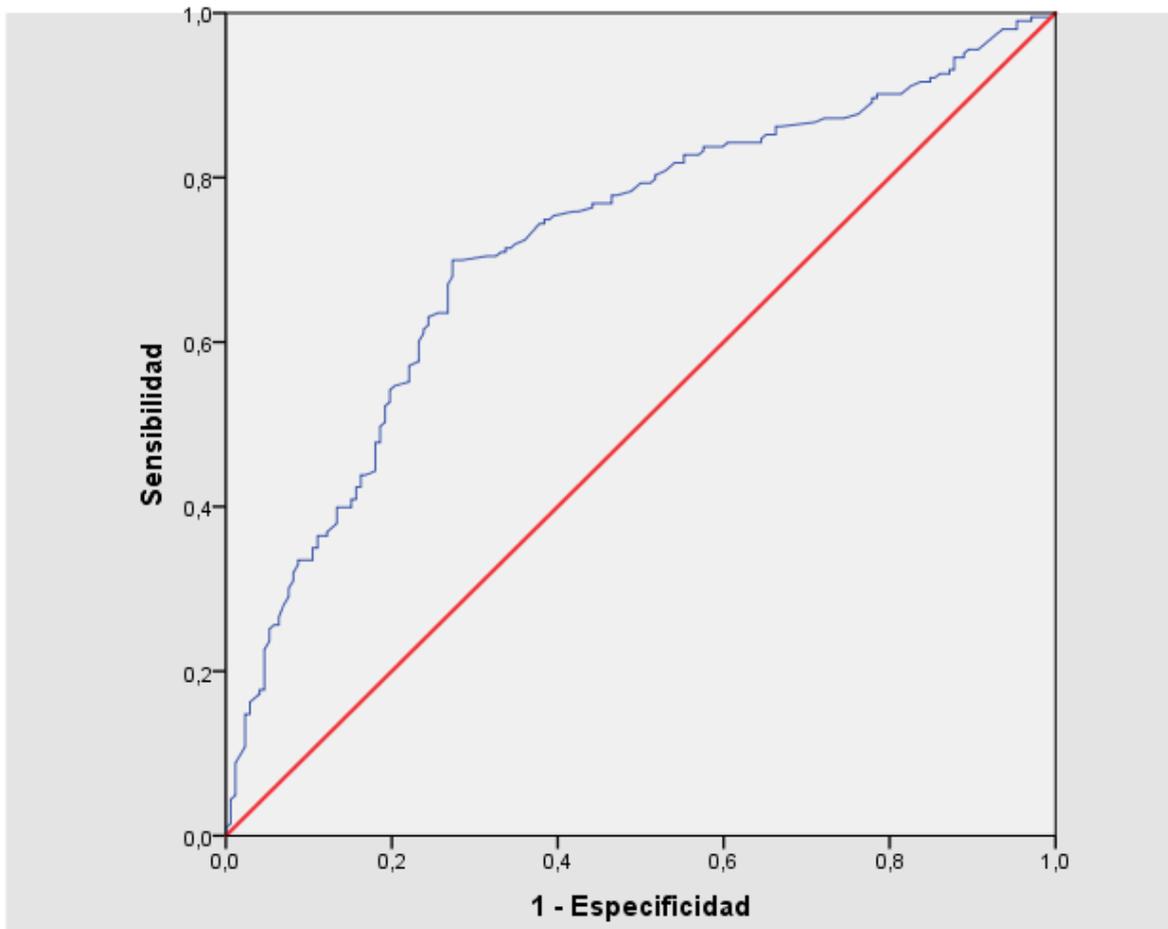
Valor Predictivo Negativo : 68,10% IC 95% [59,62% - 76,59%]

Exactitud Diagnóstica : 72% IC 95% [66,80% - 77,20%]

## GRAFICO 1

Curva ROC para la predicción de apendicitis aguda complicada

Nov 2017 - Feb 2018



## IV. DISCUSIÓN

La apendicitis aguda es una de las emergencias quirúrgicas más frecuentes en todo el mundo. Su etiología sigue siendo poco conocida, con pocos avances en las últimas décadas. Obtener un diagnóstico preoperatorio confiable y de certeza sigue siendo un desafío, dada que la posibilidad de apendicitis debe ser considerada en cualquier paciente que presente abdomen agudo. Aunque los biomarcadores y las imágenes son valiosos adyuvantes a la historia y examen clínico, tienen sus limitaciones, pero integrando en conjunto su desempeño clínico podemos elevar la probabilidad de su presencia (35–37).

Se utiliza una clasificación clínica para estratificar el tratamiento basado en la inflamación simple (no complicada) y complicada (gangrenada o perforada), aunque muchos pacientes permanecen con un diagnóstico equívoco, que es uno de los dilemas más desafiantes (38). Es en este escenario que un biomarcador como el INL juega un rol importante en poder discriminar la severidad de la apendicitis aguda.

En nuestro estudio el valor de corte del INL para la apendicitis aguda complicada fue 5,74, con una sensibilidad del 81,77% y una especificidad del 45,93%; una investigación realizada por Kahramanca S et al (23), en Turquía, utilizando un punto de corte similar al nuestro encontraron una sensibilidad y especificidad de 70,8% y 48,5%; aunque con un punto de corte

diferente (INL = 8), el estudio realizado por Ishizuka M et al (24), en Japón encontraron una sensibilidad y especificidad del 73% y 39%, para predecir apendicitis aguda gangrenada; otro estudio realizado en Irlanda por Kelly M et al (28), en el que utilizaron un punto de corte de 6,35 para predecir la gravedad de la apendicitis encontraron una sensibilidad de 84,9% y especificidad del 48,2%. Hay muy pocos estudios sobre este tema, pero todos informan que el INL parece tener una mayor precisión diagnóstica que las pruebas de laboratorio de diagnóstico tradicionales (ya sea el recuento de leucocitos o proteína C reactiva de manera aislada); se ha reportado que el INL a la admisión hospitalaria es un predictor independiente de apendicitis aguda (26,39); aunque con puntos de corte variables, se observa que los valores del INL son mayores en los casos que se ha usado para predecir apendicitis complicada que en los casos en los que se ha querido predecir si estamos frente a apendicitis aguda.

Este fenómeno puede explicar el mayor valor de corte en la apendicitis complicada. Al iniciar el cuadro inflamatorio se observa un mayor aumento en el número de neutrófilos y al avanzar el cuadro a estadios complicados el recuento de linfocitos puede incluso descender significativamente, obteniéndose valores de INL elevados en los casos complicados que, en los no complicados (40), por lo anterior parece ser que el INL es muy útil para diferenciar casos complicados.

En relación a lo anterior, es claro que no se tiene un valor referencial fijo tanto para discriminar la apendicitis aguda o su severidad, por ende, se observa valores de sensibilidad y especificidad variables que hacen difícil la comparación, aunque la mayoría tiene mejores rendimientos diagnósticos en discriminar la severidad de la apendicitis aguda por un fenómeno fisiopatológico. Otra limitación de nuestro estudio fue la naturaleza retrospectiva de la investigación, dado que los datos de las historias clínicas no permitieron controlar de manera estricta el registro de los pacientes.

Deberíamos continuar con estudios adicionales evaluando el INL sobre tratamiento del plastrón apendicular, complicaciones a 30 días como la predicción de infección de sitio operatorio entre otras; incluso se ha utilizado en otros escenarios tanto quirúrgicos como médicos.

## V. CONCLUSIONES

1. La sensibilidad y especificidad del Índice neutrófilo linfocito en predecir severidad de la apendicitis aguda fue 81,77% y 45,93% respectivamente.
2. El valor Predictivo Positivo y valor predictivo negativo del Índice neutrófilo linfocito en predecir severidad de la apendicitis aguda fue 64,09% y 68,10%.
3. La exactitud diagnóstica del Índice neutrófilo linfocito en predecir severidad de la apendicitis aguda fue 72%.

## **VI. RECOMENDACIONES**

Impulsar la investigación en un área tan frecuente como lo es la apendicitis aguda, desde su diagnóstico y pronóstico; la universidad debería promover líneas de investigación que se integren con los centros hospitalarios para evitar hacer estudios retrospectivos, por otro lado facilitar al alumno la toma de datos más confiables.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Papandria D, Goldstein SD, Rhee D, Salazar JH, Arlikar J, Gorgy A, et al. Risk of perforation increases with delay in recognition and surgery for acute appendicitis. *J Surg Res.* octubre de 2013;184(2):723-9.
2. Lin K-B, Chan C-L, Yang N-P, Lai RK, Liu Y-H, Zhu S-Z, et al. Epidemiology of appendicitis and appendectomy for the low-income population in Taiwan, 2003-2011. *BMC Gastroenterol.* 13 de febrero de 2015;15:18.
3. Lee JH, Park YS, Choi JS. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in South Korea: national registry data. *J Epidemiol.* 2010;20(2):97-105.
4. Al-Omran M, Mamdani M, McLeod RS. Epidemiologic features of acute appendicitis in Ontario, Canada. *Can J Surg J Can Chir.* agosto de 2003;46(4):263-8.
5. Hall NJ, Eaton S. Non-operative management of appendicitis in children. *Arch Dis Child.* 24 de octubre de 2017;
6. Poon SHT, Lee JWY, Ng KM, Chiu GWY, Wong BYK, Foo CC, et al. The current management of acute uncomplicated appendicitis: should there be a change in paradigm? A systematic review of the literatures and analysis of treatment performance. *World J Emerg Surg WJES.* 2017;12:46.
7. 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 WJES*. 6 de agosto de 2012;7(1):27.
8. Goodman DA, Goodman CB, Monk JS. Use of the neutrophil:lymphocyte ratio in the diagnosis of appendicitis. *Am Surg*. marzo de 1995;61(3):257-9.
  9. VALORACIÓN DEL USO DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO (INL) COMO NUEVO MARCADOR PRONÓSTICO EN LAS COLECISTITIS AGUDAS | Cirugía Española [Internet]. [citado 13 de noviembre de 2017]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-espanola-36-congresos-xx-reunion-nacional-cirugia-20-sesion-c-hbp-biliopancretica-i-1689-comunicacion-valoracin-del-uso-del-ndice-16619>
  10. Paliogiannis P, Zinellu A. Predictive Values of C-Reactive Protein and Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Detecting Anastomotic Leak in Open Colorectal Surgery. *Dig Surg*. 30 de octubre de 2017;
  11. Duchesne JC, Tatum D, Jones G, Davis B, Robledo R, DeMoya M, et al. Multi-institutional analysis of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in patients with severe hemorrhage: A new mortality predictor value. *J Trauma Acute Care Surg*. noviembre de 2017;83(5):888-93.
  12. Riché F, Gayat E, Barthélémy R, Le Dorze M, Matéo J, Payen D. Reversal of neutrophil-to-lymphocyte count ratio in early versus late death from septic shock. *Crit Care Lond Engl*. 16 de diciembre de 2015;19:439.

13. Yilmaz H, Cakmak M, Inan O, Darcin T, Akcay A. Can neutrophil-lymphocyte ratio be independent risk factor for predicting acute kidney injury in patients with severe sepsis? *Ren Fail.* marzo de 2015;37(2):225-9.
14. de Jager CPC, van Wijk PTL, Mathoera RB, de Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever PC. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care Lond Engl.* 2010;14(5):R192.
15. Song Y, Yang Y, Gao P, Chen X, Yu D, Xu Y, et al. The preoperative neutrophil to lymphocyte ratio is a superior indicator of prognosis compared with other inflammatory biomarkers in resectable colorectal cancer. *BMC Cancer.* 10 de noviembre de 2017;17(1):744.
16. Min G-T, Li Y-M, Yao N, Wang J, Wang H-P, Chen W. The Pretreatment Neutrophil-Lymphocyte Ratio May Predict Prognosis of Patients with liver Cancer: Meta-Analysis. *Clin Transplant.* 7 de noviembre de 2017;
17. van Wolfswinkel ME, Vliegenthart-Jongbloed K, de Mendonça Melo M, Wever PC, McCall MB, Koelewijn R, et al. Predictive value of lymphocytopenia and the neutrophil-lymphocyte count ratio for severe imported malaria. *Malar J.* 18 de marzo de 2013;12:101.
18. Kartal O, Kartal AT. Value of neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios in pneumonia. *Bratisl Lek Listy.* 2017;118(9):513-6.

19. Budzianowski J, Pieszko K, Burchardt P, Rzeźniczak J, Hiczkiwicz J. The Role of Hematological Indices in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Dis Markers*. 2017;2017:3041565.
20. Zhang J, Cai L, Song Y, Shan B, He M, Ren Q, et al. Prognostic role of neutrophil lymphocyte ratio in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Oncotarget*. 29 de septiembre de 2017;8(44):77752-60.
21. Yang D-H, Qian M-Z, Wei M-M, Li J, Yu M-M, Lu X-M, et al. The correlation of neutrophil-to-lymphocyte ratio with the presence and activity of myasthenia gravis. *Oncotarget*. 29 de septiembre de 2017;8(44):76099-107.
22. Artoni A, Abbattista M, Bucciarelli P, Gianniello F, Scalabrino E, Pappalardo E, et al. Platelet to Lymphocyte Ratio and Neutrophil to Lymphocyte Ratio as Risk Factors for Venous Thrombosis. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb*. 1 de enero de 2017;1076029617733039.
23. Kahramanca S, Ozgehan G, Seker D, Gökce EI, Seker G, Tunç G, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of acute appendicitis. *Ulus Travma Ve Acil Cerrahi Derg Turk J Trauma Emerg Surg TJTES*. enero de 2014;20(1):19-22.
24. Ishizuka M, Shimizu T, Kubota K. Neutrophil-to-lymphocyte ratio has a close association with gangrenous appendicitis in patients undergoing appendectomy. *Int Surg*. diciembre de 2012;97(4):299-304.

25. Khan A, Riaz M, Kelly ME, Khan W, Waldron R, Barry K, et al. Prospective validation of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a diagnostic and management adjunct in acute appendicitis. *Ir J Med Sci.* 25 de julio de 2017;
26. Sevinç MM, Kınacı E, Çakar E, Bayrak S, Özakay A, Aren A, et al. Diagnostic value of basic laboratory parameters for simple and perforated acute appendicitis: an analysis of 3392 cases. *Ulus Travma Ve Acil Cerrahi Derg Turk J Trauma Emerg Surg TJTES.* marzo de 2016;22(2):155-62.
27. Boshnak N, Boshnaq M, Elgohary H. Evaluation of Platelet Indices and Red Cell Distribution Width as New Biomarkers for the Diagnosis of Acute Appendicitis. *J Investig Surg Off J Acad Surg Res.* 16 de febrero de 2017;1-9.
28. Kelly ME, Khan A, Riaz M, Bolger JC, Bennani F, Khan W, et al. The Utility of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Severity Predictor of Acute Appendicitis, Length of Hospital Stay and Postoperative Complication Rates. *Dig Surg.* 2015;32(6):459-63.
29. Burga V, Anyery R. Rendimiento diagnóstico del índice de neutrófilos - linfocitos en pacientes con sospecha de apendicitis aguda. *Repos Digit UPAO* [Internet]. 2014 [citado 13 de noviembre de 2017]; Disponible en: <http://repositorio.upao.edu.pe/handle/upaorep/508>
30. Suppiah A, Malde D, Arab T, Hamed M, Allgar V, Smith AM, et al. The prognostic value of the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in acute

pancreatitis: identification of an optimal NLR. J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract. abril de 2013;17(4):675-81.

31. WMA - The World Medical Association-Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. [citado 13 de noviembre de 2017]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
32. Das NK, Sil A. Evolution of Ethics in Clinical Research and Ethics Committee. Indian J Dermatol. agosto de 2017;62(4):373-9.
33. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA. 27 de noviembre de 2013;310(20):2191-4.
34. Microsoft Word - CODIGO DE ETICA 2008.doc - CODIGO\_CMP\_ETICA.pdf [Internet]. [citado 13 de noviembre de 2017]. Disponible en: [http://cmp.org.pe/wp-content/uploads/2016/07/CODIGO\\_CMP\\_ETICA.pdf](http://cmp.org.pe/wp-content/uploads/2016/07/CODIGO_CMP_ETICA.pdf)
35. Shommu NS, Jenne CN, Blackwood J, Joffe AR, Martin D-A, Thompson GC, et al. Metabolomic and inflammatory mediator based biomarker profiling as a potential novel method to aid pediatric appendicitis identification. PloS One. 2018;13(3):e0193563.
36. Nevler A, Berger Y, Rabinovitz A, Zmora O, Shabtai M, Rosin D, et al. Diagnostic Value of Serum Bilirubin and Liver Enzyme Levels in Acute Appendicitis. Isr Med Assoc J IMAJ. marzo de 2018;20(3):176-81.

37. Bolmers MD, van Rossem CC, Gorter RR, Bemelman WA, van Geloven A a. W, Heij HA, et al. Imaging in pediatric appendicitis is key to a low normal appendix percentage: a national audit on the outcome of appendectomy for appendicitis in children. *Pediatr Surg Int.* 9 de marzo de 2018;
38. Bhangu A, Søreide K, Di Saverio S, Assarsson JH, Drake FT. Acute appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Lond Engl.* 26 de septiembre de 2015;386(10000):1278-87.
39. Markar SR, Karthikesalingam A, Falzon A, Kan Y. The diagnostic value of neutrophil: lymphocyte ratio in adults with suspected acute appendicitis. *Acta Chir Belg.* octubre de 2010;110(5):543-7.
40. Shimizu T, Ishizuka M, Kubota K. A lower neutrophil to lymphocyte ratio is closely associated with catarrhal appendicitis versus severe appendicitis. *Surg Today.* enero de 2016;46(1):84-9.

## VIII. ANEXOS

### ANEXO N° 1

#### UTILIDAD DEL INDICE NEUTROFILO LINFOCITO EN LA PREDICCIÓN DE SEVERIDAD DE LA APENDICITIS AGUDA: UN ESTUDIO MULTICENTRICO

#### HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Historia clínica: .....

1. Edad: ..... ( años )
2. Sexo: ( Masculino ) ( Femenino )
3. Procedencia: (Urbano) (Rural)
4. Peso: .....Kg
5. Talla: .....cm
6. Alcoholismo: (SI) (NO)
7. Fumador: (SI) (NO)
8. HTA (SI) (NO)
9. DM tipo 2 (SI) (NO)
10. Tiempo de Enfermedad.....horas.
11. Hemograma:.....
12. Neutrófilos: .....
13. Linfocitos: .....
14. INL: .....
15. Tiempo desde la admisión hasta la cirugía.....horas
16. Tipo de apendicitis:
  - Catarral ( )
  - Supurada ( )
  - Gangrenada ( )
  - Perforada ( )
17. Tiempo Operatorio:.....Min
18. Estancia Hospitalaria.....días