



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
"DR. EDUARDO LICEAGA"
CIRUGIA GENERAL**

UTILIDAD DE LA BILIRRUBINA TOTAL Y EL ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO PARA EVALUAR EL RIESGO DE PERFORACIÓN EN APENDICITIS AGUDA EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"

**T E S I S D E P O S G R A D O
P A R A O B T E N E R E L T I T U L O D E
E S P E C I A L I S T A E N C I R U G Í A G E N E R A L**

P R E S E N T A :

DR. EDER ALEJANDRO SÁNCHEZ PÉREZ

ASESORES DE TESIS

DR. CÉSAR ATHIÉ GUTIÉRREZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE POSGRADO CIRUGÍA GENERAL.
DIRECTOR GENERAL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA".

DR. LUIS MAURICIO HURTADO LÓPEZ

PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO UNIVERSITARIO DE POSGRADO CIRUGÍA GENERAL.
JEFE DE SERVICIO CIRUGÍA GENERAL. HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA".

México, D.F. Julio de 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. César Athié Gutiérrez.

Profesor titular del Curso Universitario de Posgrado Cirugía General
Director General Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

Dr. Luis Mauricio Hurtado López.

Profesor adjunto del Curso Universitario de Posgrado Cirugía General, Jefe de Servicio
Cirugía General,
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

Dr. Eder Alejandro Sánchez Pérez

Médico Residente de Cirugía General
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

UTILIDAD DE LA BILIRRUBINA TOTAL Y EL ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO PARA EVALUAR EL RIESGO DE PERFORACIÓN EN APENDICITIS AGUDA EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA

Institución: Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Servicio: Cirugía General y Urgencias Médico-Quirúrgicas

Tipo de investigación: Clínica.

Financiamiento: Recursos existentes en el hospital: estudios de laboratorio y patología quirúrgica.

Investigadores:

- Eder Alejandro Sánchez Pérez. Médico Residente de cuarto año de Cirugía general, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

RFC: SAPE860517GJ7

Email: edalsape@hotmail.com

Tel. 5533513692

Firma:

- Dr. Luis Mauricio Hurtado López

Jefe de servicio de Cirugía General, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Profesor del curso de especialización en cirugía general UNAM.

RFC HULL630222AT0

Tel. 52469528

Firma:

Inicio Protocolo: Julio 2013.

INDICE

CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS	vii
ABREVIATURAS	viii
RESUMEN	ix

INTRODUCCIÓN 1

MARCO TEORICO Y ANTECEDENTES	1
DEFINICION DEL PROBLEMA	21
JUSTIFICACION	22
OBJETIVOS	23
OBJETIVO GENERAL	23
OBJETIVOS ESPECÍFICO	23
HIPOTESIS	24

MATERIAL Y MÉTODOS 25

TIPO DE ESTUDIO	25
DEFINICION DEL UNIVERSO ESTUDIADO	25
TAMAÑO DE LA MUESTRA	25
DEFINICION DE LAS UNIDADES DE OBSERVACIÓN	25
CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN	25
VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICION	27
RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANALISIS DE RESULTADOS	29
ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN	30
IMPLICACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO	31

RESULTADOS 32

<u>DISCUSIÓN</u>	<u>40</u>
<u>CONCLUSIONES</u>	<u>47</u>
<u>REFERENCIAS</u>	<u>48</u>
<u>ANEXOS</u>	<u>53</u>

LISTAS DE TABLAS

<i>Tabla 1. Sensibilidad y especificidad de los principales síntomas y signos en apendicitis aguda.....</i>	<i>2</i>
<i>Tabla 2. Escala de Alvarado.....</i>	<i>3</i>
<i>Tabla 3. Escala RIPASA.....</i>	<i>6</i>
<i>Tabla 4. Comparativa de grupos según evidencia de perforación con relación a edad.....</i>	<i>32</i>
<i>Tabla 5. Relación de puntajes de Alvarado y RIPASA con perforación apendicular.....</i>	<i>33</i>
<i>Tabla 6. Relación de leucocitos totales y neutrófilos con perforación apendicular.....</i>	<i>33</i>
<i>Tabla 7. Relación bilirrubinas, valor de corte 1.22 mg/dL y perforación apendicular.....</i>	<i>34</i>
<i>Tabla 8. Relación de índice de Zahorec > 5.74 y perforación apendicular.....</i>	<i>35</i>
<i>Tabla 9. Índice de Zahorec > 5.74 +bilirrubinas totales > 1.22 mg/dL y perforación apendicular.....</i>	<i>36</i>
<i>Tabla 10. Relación de (índice de Zahorec > 5.74 o bilirrubinas totales > 1.22 mg/dL) y perforación apendicular.....</i>	<i>36</i>
<i>Tabla 11. Relación de días de estancia en posoperatorio con perforación apendicular....</i>	<i>38</i>

LISTAS DE FIGURAS

<i>Figura 1. Relación de porcentaje de neutrófilos y perforación apendicular.....</i>	<i>34</i>
<i>Figura 2. Curva ROC para índice de Zahorec >5.74 y perforación apendicular.....</i>	<i>37</i>
<i>Figura 3. Curva ROC para bilirrubinas totales >1.22mg/dL y perforación apendicular.....</i>	<i>38</i>
<i>Figura 4. Grafica de cajas de perforación apendicular y días de estancia en posoperatorio.....</i>	<i>39</i>

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA

A mis padres por haber estado a mi lado de forma paciente, constante e incondicional, siendo mi pilar de desarrollo humano y profesional.

A mi esposa por su comprensión y ayuda infinita. Por estar a mi lado en los momentos de mayor cansancio, dándome la alegría y energía necesaria para continuar con mis proyectos.

Agradezco de forma profunda a cada uno de mis maestros que me enseñaron las artes quirúrgicas con evidencia, pero sobre todo a ejercer con pasión.

Dedico el presente trabajo a mi futura hija Sofía, quien me concedió una fuerte inspiración al final de mi formación médica.

ABREVIATURAS

AINES: antiinflamatorios no esteroideos

AUC: área bajo la curva

CI: intervalo de confianza

CUCI: colitis ulcerativa crónica inespecífica

DSS: disease severity score

G-CSF: factor estimulador de colonias granulocíticas.

gr: gramos

IL-6: interleucina-6

IV: intravenoso

mg/dL: miligramos/decilitros

mm: milímetros

mmol/L: milomoles/litro

OR: Odds Ratio

PCR: proteína C reactiva

RDW: ancho de distribución eritrocitaria

RIPASA: Raja Isteri Pengiran Anak Saleha appendicitis

RM: Resonancia magnética

TAC: tomografía axial computarizada

TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa

USG: ultrasonido

vs: versus

RESUMEN

INTRODUCCION

La apendicitis aguda es el diagnóstico más común de dolor abdominal que amerita un procedimiento quirúrgico urgente. Un retraso en el manejo puede ocasionar complicaciones tales como la perforación apendicular, con un incremento de morbi-mortalidad y de los costos hospitalarios.

Se han utilizado hasta el momento diversas escalas para el diagnóstico y predicción de complicaciones sin evidencia contundente a la fecha de la utilidad de alguna.

Los objetivos del estudio fueron evaluar la utilidad de marcadores séricos y variable clínicas utilizadas en el servicio de urgencias del Hospital General de México como factores de riesgo para perforación apendicular.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio de Cohorte en el cual se obtuvieron 153 pacientes quienes fueron sometidos a apendicectomía ya sea abierta o laparoscópica, con diagnóstico de probable apendicitis aguda. Las variables medidas a los pacientes fueron: edad, sexo, puntaje de Alvarado, RIPASA, tiempo desde el inicio del cuadro, bilirrubinas séricas totales, índice de Zahorec, leucocitos totales, porcentaje de neutrófilos, reporte histopatológico de pieza quirúrgica, si hubo evidencia macro o microscópica de perforación y días de estancia hospitalaria posoperatoria.

RESULTADOS

En total se obtuvieron 153 pacientes, 75 hombres y 78 mujeres. Edad media de 34.7 años. Con relación a los hallazgos histopatológicos y clínicos, el 50.3% presentó apendicitis sin perforación, 32.6% apendicitis con perforación y 16.9% sin evidencia de apendicitis. Se dividió la muestra en dos grupos, con o sin perforación apendicular, tomando los hallazgos macro o microscópicos de la pieza quirúrgica. No hubo diferencia

entre la edad de ambos grupos, ni en el tiempo de inicio del cuadro, puntajes de RIPASA y de Alvarado en el preoperatorio de los pacientes.

Dentro de los laboratoriales tomados al ingreso no se encontró diferencia en los leucocitos totales para ambos grupos, sin embargo si hubo diferencia para el porcentaje de neutrófilos (84.07% vs 77.86%; $p=0.0001$). En relación a los niveles séricos de bilirrubinas, tomando como punto de corte 1.22mg/dL se encontró diferencia significativa entre los perforados y no perforados, teniendo una OR de 2.792 veces más probabilidad de tener perforación por arriba del punto de corte ((IC 95%, 1.392 a 5.598). En relación al índice de Zahorec se encontró que con valores superiores a 5.74 se tiene una probabilidad de 3.102 veces más de perforación apendicular en comparación con los que tienen valores menores a dicho punto de corte (IC 95%, 1.402 a 6.871). Ambas pruebas tienen una certeza diagnóstica de 67.6%.

En nuestro estudio si se encontró una diferencia significativa en los días de estancia hospitalaria posoperatoria en los pacientes quienes presentaron perforación apendicular y los que no (4.04 vs 2.21 días, $p=0.012$).

CONCLUSIONES

A pesar de que hubo diferencia significativa para los parámetros de índice de Zahorec, neutrófilos y bilirrubinas totales, con OR cercanos a 3 veces más riesgo de perforación, consideramos que estos parámetros no tienen relevancia en la clínica por su baja certeza diagnóstica. Consideramos que una completa evaluación de las condiciones generales individualizada es crucial para el triage de los pacientes en el servicio de urgencias.

INTRODUCCION

MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

INTRODUCCIÓN

La apendicitis aguda, definida como una inflamación del apéndice vermiforme vestigial, es el diagnóstico más común de dolor abdominal que requiere de un procedimiento quirúrgico urgente. Diversas situaciones conllevan un retraso en el diagnóstico, lo cual podría concluir en perforación apendicular e incrementar la morbilidad y la estancia hospitalaria. ^(1, 2)

CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

El apéndice se localiza en la base del ciego, cerca de la válvula ileocecal, justo en la convergencia de las tres tenias del colon. Es un divertículo verdadero de la base del ciego, conteniendo todas las capas del colon. Es irrigada por la arteria apendicular, la cual viaja en el mesoapéndice proveniente de la arterial ileocólica, rama de la mesentérica superior.

Presenta varios tipos de disposiciones, las cuales diversifican las manifestaciones clínicas y vuelven difícil el diagnóstico (retrocecal, subcecal, preileal, postileal y pélvica).

Dentro de las capas apendiculares se encuentran depósitos de células linfoides B y T, las cuales otorgan a este órgano funciones inmunológicas. Con el transcurso del tiempo estas células tienden a atrofiarse. ⁽²⁾

EPIDEMIOLOGÍA

Con una incidencia de 1.5 a 1.9 por cada 1000 habitantes, se considera que el riesgo de padecer apendicitis en algún momento de la vida es de 6.7% para mujeres y 8.6% para varones, y mayormente de los 25 a 35 años de edad ⁽³⁾

Representa el 0.6% de todas las admisiones hospitalarias en Estados Unidos, resultando en aproximadamente 1 millón de días de hospitalización y 3 billones de dólares en costo hospitalario ⁽⁴⁾. Se estima que representa el 27.5% de los procedimientos quirúrgicos de urgencias, lo que representa aproximadamente 250 mil procedimientos en Estados Unidos ⁽⁵⁾

FISIOPATOLOGÍA

En el inicio del proceso inflamatorio apendicular, se propone como principal etiología una obstrucción de la luz debida a la presencia de fecalitos o cálculos, hiperplasia linfoide, procesos infecciosos, tumores malignos, y parásitos, entre otros. Sin embargo, esta obstrucción no siempre es identificada. Al obstruirse la luz, se presenta acumulación de moco y distensión, incrementando la presión intraluminal y resultando en estasis linfática, oclusión de pequeños vasos y trombosis, y posterior isquemia y necrosis de la pared. El proceso obstructivo va acompañado de sobrecrecimiento bacteriano, incrementando la reacción inflamatoria del órgano. Dentro de los microorganismos más comunes en el proceso apendicular se encuentran *E. coli*, *peptosestreptococcus*, *Bacteriodes fragilis* y *Pseudomonas spp.*⁽²⁾

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El dolor abdominal es el síntoma más común en el cuadro apendicular. Se presenta como una constelación de manifestaciones clínicas con cierta progresión clásica que involucra dolor abdominal en el cuadrante inferior derecho, anorexia, náusea y vómito. La migración del dolor iniciado de epigastrio o periumbilical hacia la fosa iliaca derecha se presenta en el 50-60% de los pacientes^(2, 6) En muchos pacientes las características clínicas son poco específicas, que van desde indigestión, flatulencia, malestar general y diarrea, hasta sintomatología urinaria como parte de la historia clínica (tabla 1)

Tabla 1. Sensibilidad y especificidad de los principales síntomas y signos en apendicitis aguda		
Síntoma o signo	Sensibilidad	Especificidad
Hiporexia	58-91%	37-40%
Náusea y vómito	40-72%	45-69%
Diarrea	9-24%	58-65%
Dolor a la descompresión	80-87%	69-78%
Fiebre	27-74%	50-84%

(6)

Dentro de los signos clínicos con mayor relevancia en el diagnóstico se encuentra el punto de McBurney, el cual presenta una sensibilidad de 50-94% y una especificidad de 76-86%. El signo de Rovsing se presenta con una sensibilidad entre 22-68% y especificidad de 58-96%; el signo del psoas con sensibilidad de 13-42% y especificidad de 79-97%; y el signo de obturador con sensibilidad de 8% y especificidad de 94%⁽²⁾.

El diagnóstico de apendicitis es predominantemente clínico, sin embargo, debido a la variabilidad de los síntomas y signos encontrados en la exploración, se debe recurrir a estudios de laboratorio e imagen complementarios o para tener una orientación diagnóstica más adecuada ⁽²⁾. El abordaje inicial del paciente con dolor abdominal en fosa iliaca derecha requiere una historia clínica completa ⁽⁷⁾. El cuadro clínico típico apendicular se presenta sólo en el 60% de los casos ⁽⁸⁾, resultando difícil establecer el diagnóstico. Diagnósticos erróneos de apendicitis ocurren hasta en 12% de los casos. Tasas negativas de hasta el 20% han sido aceptables con el fin de evitar las consecuencias de una apendicitis complicada, alcanzando tasas incluso del 40% en mujeres en edad reproductiva ⁽⁹⁾. El mayor reto diagnóstico radica en la población pediátrica (específicamente en el grupo de 3 años o menos), geriátrica, y en mujeres en edad fértil (principalmente embarazadas del segundo o tercer trimestre, debido a la movilización de órganos abdominales secundario a incremento del tamaño uterino) ⁽¹⁰⁾.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Es usual que en pacientes con apendicitis aguda se encuentre leucocitosis con desviación de la curva de distribución a la izquierda, y neutrofilia mayor a 75%. La elevación de proteína C reactiva se presenta en apendicitis mayores a 12 horas de evolución. Es de importancia mencionar que la combinación de mediciones de proteína C reactiva elevada y leucocitosis o neutrofilia predice mejor el diagnóstico, con una sensibilidad de hasta el 97-100% de los casos. El examen general de orina puede presentarse anormal entre 19-40% de los casos, encontrándose piuria, bacteriuria y hematuria.

ESCALAS CLÍNICAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE APENDICITIS

Una escala ideal para evaluar a posibles pacientes que presenten determinado padecimiento debe ser una herramienta que incremente la velocidad del trabajo, al mismo tiempo debe tener certeza en la toma de decisiones y reducir el número de estudios imagenológicos potencialmente perjudiciales y costosos ⁽¹¹⁾. Se han diseñado diversas escalas para valorar el riesgo de padecer apendicitis y de sus posibles complicaciones, de las cuales la más ampliamente utilizada es la escala de Alvarado modificada.

La escala de Alvarado fue diseñada en 1985(tabla 2), como parte de un estudio retrospectivo con el objetivo de reducir el número total de apendicectomías blancas sin elevar el riesgo de perforación. La población estudiada constaba de 305 individuos recolectados entre enero de 1975 y diciembre de 1976 ⁽¹²⁾. Partiendo de los anteriores se realizó el estudio encontrando diversa sensibilidad y especificidad para cada uno de los parámetros analizados. Posterior al análisis se asignaron puntajes para cada aspecto como se describen en la tabla 2. De acuerdo a los puntajes de la escala de Alvarado, conforme el puntaje aumenta, la posibilidad de apendicitis es mayor (1-4 puntos: 30% de posibilidad, 5-6 puntos: 66% de posibilidad y 7-10 puntos: 93% de posibilidad, sugiriendo egreso, observación y cirugía respectivamente) ^(12, 13)

Tabla 2. ESCALA DE ALVARADO⁽¹²⁾	
CARACTERISTICA	PUNTAJE
Migración	1
Anorexia	1
Nausea	1
Rigidez en cuadrante inferior derecho	2
Dolor a la descompresión	1
Fiebre	1
Leucocitosis	2
Desviación de la curva leucocitaria a la izquierda	1
Total	10

De acuerdo a los resultados publicados en un meta-análisis, la puntuación de Alvarado es útil para el descarte diagnóstico de apendicitis aguda con menos de 5 en todos los grupos de pacientes, sin embargo no se puede utilizar para tomar una decisión quirúrgica debido a su baja sensibilidad, por lo cual es necesaria la valoración de un cirujano. La escala se encuentra bien calibrada en hombres, es inconsistente en niños y sobre predice la probabilidad de apendicitis en mujeres ⁽¹³⁾. En éste último grupo, escalas como AIR han demostrado tener una mayor certeza diagnóstica ⁽¹⁴⁾.

Se han implementado diversas modificaciones a la escala de Alvarado, dentro de las cuales se incluye el tenesmo. Fisiopatológicamente, una vez ocluida la luz apendicular en el proceso de apendicitis aguda se incrementa la presión por las secreciones propias y la proliferación bacteriana. El dolor visceral causa el reflejo de defecación y provoca tenesmo. Utilizando la escala de Alvarado vs escala de Alvarado modificada con tenesmo se logran valores de 71% y 38% de sensibilidad y especificidad respectivamente, vs 84% y 67% con la escala modificada ⁽¹⁵⁾.

En otro estudio realizado a pacientes que ingresan con dolor en fosa iliaca derecha, se evaluó la presentación clínica de los datos obtenidos de la escala de Alvarado, encontrando únicamente diferencia estadísticamente significativa para migración del dolor, fiebre y neutrofilia ⁽¹⁶⁾.

En 2010 se publicó un estudio llevado a cabo en 312 pacientes de población asiática cuyo objetivo era aplicar una escala de valoración para predecir que pacientes podrían presentar apendicitis aguda. Ellos incluyeron 15 parámetros descritos en la tabla 3. Con un punto de corte de 7.5 puntos la escala tiene una sensibilidad de 0.88 y especificidad de 0.67, certeza diagnóstica de 0.81, valor predictivo positivo de 0.93 y negativo de 0.53 (tabla 3).

Tabla 3. ESCALA RIPASA	
DATOS	PUNTAJE
Datos epidemiológicos	
Hombre	1
Mujer	0.5
< 39.9	1
>40	0.5
Extranjero	1
Síntomas	
Dolor en fosa iliaca derecha	0.5
Nausea/ Vómito	1
Migración de dolor	0.5
Anorexia	1
Síntomas <48 horas	1
Síntomas >48 horas	0.5
Signos	
Hipersensibilidad en fosa iliaca derecha	1
Resistencia muscular voluntaria	2
Rebote	1
Signo de Rovsing	2
Temperatura >37° y < 39° C	1
Laboratorios	
Leucocitosis	1
Examen general de Orina negativo	1
TOTAL	16

En un estudio realizado en 2012 en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, se comparó la efectividad de la escala de Alvarado modificada en comparación con RIPASA, encontrando una sensibilidad de 0.89 y 0.91 respectivamente; y una especificidad de 0.69 y 0.84⁽³⁾.

Otra escala que se ha utilizado inicialmente en niños y posteriormente fue validada en adultos es la escala de Lintula, con un rango que va de 0 a 32 puntos, cuyo punto de corte es 21 para apendicitis, y <15 descarta apendicitis. Los pacientes en el rango entre 16 y 20 deben permanecer en observación. Su uso ha reportado una sensibilidad de 88.1% y especificidad de 91.66%, de acuerdo a un estudio realizado con una n de 156 adultos⁽¹⁸⁾. A considerar en la población geriátrica (>65 años), la apendicitis tiene un curso más complicado. Según el estudio realizado en 41 personas en el cual se compara Lintula vs Alvarado, resulta ser mejor predictor ésta última (AUC: 92.8%, 95% CI: 87.4%-98.2% vs AUC: 96.9%, 95% CI: 94%-99.8%, respectivamente) En éste mismo estudio se determinó como punto de corte de descarte 3 puntos en Alvarado (sensibilidad 100% y especificidad 77.4%) y punto de corte para diagnóstico de 6 puntos (sensibilidad 80.5% y especificidad 94.9%)⁽¹⁹⁾.

Comparando los pacientes con apendicitis no complicada de los pacientes con apendicitis complicada, estos últimos presentan menos migración del dolor pero más anorexia y fiebre. En otro estudio se encontró que los pacientes con apendicitis perforada tienen un tiempo medio de dolor abdominal más largo (1 vs 2 días), así como una temperatura mayor (37.9°C vs 37.4°C, P<0.001)⁽²⁰⁾.

ESTUDIOS DE IMAGEN

Se han desarrollado diferentes escalas de valoración clínica, así como auxiliares diagnósticos para disminuir el tiempo que tarda desde el diagnóstico hasta la resolución de éste⁽¹⁾. Un diagnóstico tardío o incorrecto puede conllevar a diferentes complicaciones como infección de sitio quirúrgico, perforación, abscesos, sepsis y muerte⁽³⁾. Para solucionar lo anterior se han utilizado estudios de imagen como ultrasonido y tomografía, sin embargo tienen la desventaja

de que incrementan el riesgo asociado a cáncer por radiación, requiere de un operador, y no se encuentran disponibles en todos los centros hospitalarios ⁽⁴⁾. Se debe considerar que el uso de Tomografía está asociado con una elevación en el riesgo de presentar cáncer especialmente en pacientes jóvenes, en donde la incidencia de apendicitis es mayor ⁽¹¹⁾.

El uso de estudios de imagen de rutina en pacientes con apendicitis aguda es propuesto como la última herramienta diagnóstica, sin embargo, el uso selectivo de estudios de imagen se recomienda. El uso indiscriminado de estudios imagenológicos se ha asociado con un incremento de la del número de pacientes con resultados falsos positivos y falsos negativos en pacientes con baja o alta probabilidad de apendicitis respectivamente ⁽²¹⁾.

A pesar de que el USG reporta especificidad entre 88% y 98%, su sensibilidad es subóptima (78%-100%), particularmente en el curso temprano de la enfermedad. Los pacientes frecuentemente son referidos para realización de tomografía abdominal, la cual presenta mejor sensibilidad y especificidad como método diagnóstico (92%-100% y 87%-100%, respectivamente) ⁽²²⁾.

Radiografía de abdomen:

A pesar de ser ampliamente utilizadas y de forma rutinaria en gran parte de los servicios de urgencias, el uso de radiografías de abdomen en dos posiciones tiene poca utilidad en el diagnóstico. Aun así, dentro de los datos obtenidos de estas, y que pudieran corresponder con apendicitis aguda, se encuentran:

- Imagen de coprostasis en ciego (sensibilidad en las primeras 24 horas del cuadro de 97.05%)
- Apendicolito localizado en el cuadrante inferior derecho (7-22% sensibilidad)
- Íleo en cuadrante inferior derecho (sensibilidad 15-55%)
- Incremento en la densidad de tejidos blandos (12-33%)
- Aire dentro del apéndice (<2% de sensibilidad)
- Escoliosis lumbar (sensibilidad 1-14%)

- Borramiento de la sombra del psoas
- Aire libre (en casos de perforación)
- Deformidad de los bordes cecales (sensibilidad 1-8%).
- Patrón de despulimiento en las densidades del cuadrante inferior derecho ^(2, 6).

Ultrasonido

El ultrasonido puede resultar en la confirmación diagnóstica de apendicitis, sin embargo es una prueba que no lo descarta ⁽¹⁰⁾. Las ventajas que puede tener el USG en comparación con la TAC abdominal son mayor eficiencia para obtener las imágenes, la nula exposición del paciente a radiación, y que no se usa medio de contraste, sin embargo, la certeza diagnóstica es menor, es menor la capacidad para diferenciar de diagnósticos alternos, es operador dependiente y existe dificultad para la obtención de imágenes, en particular en pacientes obesos ⁽²⁾.

Dentro de las pruebas diagnósticas ultrasonográficas se encuentra la medición bajo máxima compresión directa apendicular, obteniendo el diagnóstico cuando mide más de 6mm. Si no se logra mantener la compresión apendicular o se encuentra una pared delgada se debe utilizar de Doppler color, el cual refleja un patrón circunferencial inflamatorio por incremento de la vascularidad ⁽⁶⁾.

Tomografía

Dentro de los hallazgos por TAC de apendicitis encontramos:

- Grosos mayor a 6mm.
- Pared mayor a 2mm.
- Estriación de la grasa pericecal
- Realce al medio de contraste de la pared apendicular
- Visualización de apendicolito ⁽²⁾.

Resonancia magnética

La resonancia magnética es un método alternativo en pacientes que resulten alérgicos al medio de contraste yodado. Debido a que representa altos costos y tiempo en su elaboración, algunos autores refieren a este método únicamente en pacientes embarazadas en quienes el ultrasonido se presenta como prueba no concluyente. En resonancia magnética el apéndice se aprecia como una estructura tubular con prolongación intraluminal T1 y T2. El proceso inflamatorio apendicular causa una hiperintensidad en la grasa periapendicular. La apendicitis aguda por RM se diagnóstica siguiendo los mismos parámetros métricos que por tomografía ⁽⁶⁾.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Diversas condiciones pueden ser consideradas como diagnóstico de apendicitis aguda, variando de acuerdo al sexo y edad de cada paciente y pudiendo corresponder con manifestaciones de otras patologías del aparato gastrointestinal, ginecológicas, urológicas y sistémicas. A continuación se describe una serie de patologías con las cuales se tiene que realizar el diagnóstico diferencial de apendicitis aguda.

- Divertículo de Meckel
- Adenitis mesentérica
- Ileitis aguda
- Gastroenteritis aguda
- Salmonelosis
- Enfermedad de Crohn
- CUCI
- Absceso tuboovárico
- Enfermedad inflamatoria pélvica
- Ruptura de quiste de ovario
- Mittelschmerz
- Torsión ovárica
- Endometriosis
- Síndrome de hiperestimulación ovárica

- Embarazo ectópico
- Endometritis aguda
- Cólico renoureteral
- Epididimitis
- Torsión testicular^(2, 4).

TRATAMIENTO

El objetivo terapéutico en apendicitis aguda es establecer un diagnóstico temprano y una pronta intervención quirúrgica. Un retraso en el diagnóstico debido al inicio inespecífico del cuadro genera, en ocasiones, una intervención un tanto apresurada, considerando como aceptable hasta un 15-20% de apendicectomías negativas⁽²³⁾.

Tratamiento médico

La estabilización del paciente debe ser primordial, a fin de llevar en las mejores condiciones posibles al paciente a la intervención quirúrgica y retardando lo menos posible el manejo quirúrgico.

En relación con la terapia antimicrobiana, se debe diferenciar dependiendo si es una apendicitis complicada o una no complicada. Ante la sospecha de apendicitis no complicada, se debe dar profilaxis antibiótica alrededor de 60 minutos o menos antes de la intervención quirúrgica; se puede establecer profilaxis con cefoxitina 1-2 gr IV, ampicilina-sulbactam 3 gr IV, cefazolina 2 gr IV+ metronidazol 500 mg IV. En caso de pacientes alérgicos a penicilina, se puede utilizar clindamicina + ciprofloxacino, levofloxacino, gentamicina o aztreonam. El manejo antibiótico posoperatorio se considera no necesario en estos casos⁽²³⁾.

En casos de que se tenga la sospecha de apendicitis complicada, se debe iniciar antibioticoterapia de amplio espectro de forma empírica. Dentro de los esquemas posibles, se deben utilizar piperacilina-tazobactam o ticarcilina- clavulanato, o combinaciones de cefalosporinas de tercera generación + metronidazol. Alternativas a dichos esquemas se

consideran ciprofloxacino o levofloxacino + metronidazol, o monoterapias con carbapenémicos como imipenem cilastatina, meropenem o ertapenem. La antibioticoterapia puede ser continuada hasta que no se encuentre evidencia clínica del proceso infeccioso, típicamente a los 5-7 días ⁽²³⁾.

Tratamiento quirúrgico

La apendicectomía abierta desarrollada a través de incisiones en el cuadrante inferior derecho fue realizada de forma primaria en 1894, transcurriendo prácticamente sin cambios durante 100 años. La apendicectomía laparoscópica se realizó por primera vez en 1983, ganando aceptación gradualmente. Al momento existe controversia en la literatura sobre cuál de los dos métodos resulta mejor como procedimiento terapéutico y ante sus complicaciones.

En un meta-análisis realizado en 2010 con ensayos clínicos controlados desde 1990 a diciembre del 2009, se reportan las siguientes diferencias:

- Existe una diferencia significativa de 12.35 minutos más en el abordaje laparoscópico.
- Se logra una diferencia de 0.6 días menor en cirugía laparoscópica en relación a la estancia hospitalaria.
- El retorno a la dieta normal se logra 0.34 días más rápido en cirugía laparoscópica.
- No existe diferencia en el dolor posoperatorio al primer día.
- Hay una tasa menor, estadísticamente significativa, de infecciones en heridas quirúrgicas en apendicectomía laparoscópica respecto a la abierta (3.81% vs 8.41%).
- No hay diferencia significativa en la formación de abscesos intraabdominales, sin embargo hay tendencia a favor de la apendicectomía abierta.
- No hay diferencia en el íleo postoperatorio, ni en el sangrado en ambos abordajes.

Hay mayor tasa de infecciones urinarias postoperatorias en apendicectomías laparoscópicas ⁽²⁴⁾.

La existencia macroscópica de apéndice no aguda continúa siendo un dilema para el cirujano, puesto que las apendicetomías de apéndices histológicamente normales podrían tener asociados riesgos de complicaciones potenciales, los cuales pueden ser evitados. Un reporte del

2013, en el cual se analizan los cambios histopatológicos de un total de 129 pacientes que macroscópicamente no presentaban datos de apendicitis y les fue realizada apendicectomía, revela que en el 94.6% de los casos había evidencia de un proceso patológico, representando el 38.9% a cambios inflamatorios crónicos (lumen obliterado por cicatrices, fibrosis submucosa o lipomatosis), apendicitis aguda en el 26.4% (apendicitis flegmonosa en 13.2%) y hallazgos neurogénicos en 14%. La apendicectomía en casos donde no hay cambios macroscópicos de agudización continua siendo controversial, puesto que se asocia a altos costos de hospitalización, prolongada estancia intrahospitalaria y elevada morbi-mortalidad en comparación con los pacientes con apendicitis aguda. La razón podría ser que requieren mayor tiempo en llegar al diagnóstico correcto posterior a un diagnóstico inicial equivocado ⁽⁹⁾.

COMPLICACIONES

En caso de perforación apendicular, la morbilidad y mortalidad aumenta de forma considerable con tasas de complicación de hasta el 58% ⁽⁵⁾.

Chen *et al* reportan que los pacientes con perforación apendicular son mayormente proclives a desarrollar abscesos intraabdominales y sepsis en comparación con pacientes sin perforación (6.9% vs 3.9% y 3.5% vs .5%, $p=0.001$). Además reportan un tiempo de estancia intrahospitalaria considerablemente mayor (4.8 vs 7.2 días, $p=0.004$) ⁽²⁵⁾.

El riesgo de ruptura apendicular es sumamente bajo en las primeras 24 horas de inicio del cuadro, llegando al 6% después de las 36 horas, y sumándose 5% de probabilidad por cada 12 horas transcurridas. El tiempo considerado como de menor riesgo para perforación son las primeras 36 horas. La incidencia global reportada de perforación apendicular es del 13% - 37% ⁽²⁶⁾.

De acuerdo a un estudio publicado en 2013 en el que se compara el curso clínico de los pacientes tratados de forma oportuna vs tardía, se reporta una diferencia significativa en cuanto a las complicaciones en el grupo en el que se realizó la apendicetomía en menos de 24 horas de ingreso al servicio de urgencias, en comparación con el grupo que se realizó después de 24

horas (5.6% vs 18.5%, $p= 0.008$), así como un mayor porcentaje de apendicitis complicada (13.2% vs 26.1, $P <0.05$)⁽⁵⁾. En contraparte, otro estudio revela que no hay diferencia entre el porcentaje de perforación apendicular en pacientes con apendicitis aguda entre los pacientes en los que se intervienen con menos de 48 horas posteriores al ingreso y entre los que se intervienen con más de 48 horas al ingreso (9.9% vs 11.2%, $p=0.85$)⁽⁸⁾.

Se ha reportado que los valores de PCR al ingreso del paciente podrían tener un rol importante en la decisión de posponer o no el procedimiento quirúrgico, encontrando que pacientes con niveles de PCR al ingreso normales (<99 mg/dL) es seguro posponer la cirugía, mientras que una elevación tendrá un mayor riesgo de perforación apendicular⁽²⁷⁾.

Por otra parte, un estudio brasileño de 255 pacientes reportó que hay diferencia en las tasas de perforaciones apendiculares dependiente de variables socioeconómicas, demostrado por el tiempo que transcurría entre la admisión hospitalaria y la apendicectomía en hospitales públicos, así como mayor estancia hospitalaria⁽²⁸⁾.

El determinar la severidad del cuadro apendicular debería servir para proporcionar un adecuado manejo postoperatorio. Según encuestas aplicadas a 142 cirujanos, en el 99% de los casos se empleó algún tipo de clasificación para determinar esta severidad, sin embargo ello no tuvo repercusión en el manejo de antibióticos⁽²⁹⁾. La variabilidad incrementa aún más cuando se establecen clasificaciones para determinar severidad entre los diversos especialistas involucrados en el diagnóstico (cirujano, radiólogo y patólogo) con relevancia clínica en relación a días de estancia, costo y comportamiento clínico⁽³⁰⁾.

Recientemente se ha propuesto una clasificación de la severidad de la enfermedad dependiente de los hallazgos quirúrgicos, denominada DSS, designada de la siguiente forma: Grado 0: apéndice normal; Grado I: apéndice inflamada sin perforación; Grado 2: apéndice gangrenosa sin perforación; Grado 3: apéndice perforada con fluido localizado (a menos de 10 cm de radio y contiguo a la apéndice); Grado 4: apéndice perforado con absceso regional (>5 cm directamente

en contacto con el apéndice perforado); Grado 5: apéndice perforado con peritonitis generalizada o difusa. De acuerdo a esta clasificación, se ha observado que el incremento del grado de severidad conlleva un incremento en las tasas de complicaciones postoperatorias y estancia hospitalaria de los grados 1 a 4. Con respecto al grado 5 refieren que se necesita una muestra más grande para obtener datos más fiables ⁽³¹⁾.

PRONÓSTICO

El pronóstico depende de la severidad del cuadro. Diversos aspectos se han considerado como marcadores pronóstico de perforación apendicular.

Es común encontrar niveles de bilirrubinas elevados en pacientes con varios procesos infecciosos, con gérmenes provenientes de intestino, pero este mismo hallazgo es infrecuente en infecciones virales ⁽³²⁾. El mecanismo detrás de la elevación de los niveles de la bilirrubina no está completamente claro, sin embargo se relaciona con la respuesta inflamatoria secundaria a la bacteriemia ⁽⁷⁾.

La primera vez que se reportó la presencia de ictericia como un hallazgo de apendicitis fue en 1969 por Miller, y no fue sino hasta fechas recientes cuando se empezó a estudiar como marcador de severidad en el cuadro ⁽³³⁾.

El hígado recibe sangre a través del sistema portal, el cual acarrea nutrientes y otras sustancias, incluyendo bacterias y toxinas ⁽³⁴⁾. Éstas son comúnmente depuradas por detoxificación y acción inmunológica en el sistema reticular endoplásmico funcionando como sistema de primera línea ⁽¹⁾. Datos de estudios en animales sugieren que la hiperbilirrubinemia es un factor protector en el desarrollo de sepsis por bacterias Gram negativas. En humanos no se ha logrado establecer dicho patrón, sin embargo, el desarrollo de hiperbilirrubinemia en pacientes con sepsis severa se asocia de un peor pronóstico ⁽³⁵⁾.

La hiperbilirrubinemia en rangos de 2-10 mg/dL es vista frecuentemente en pacientes con sepsis, así como niveles entre 1 y 3 veces el valor normal de fosfatasa alcalina. La patogenia de la ictericia en sepsis es multifactorial. Principalmente asociada a colestasis, pudiera deberse además a hemólisis. La hemólisis puede ser producto de sustancias producidas por bacterias, como la producción de fosfolipasa C por *C Perfringens*. La colestasis se produce por una inhibición de la excreción canalicular de bilirrubina conjugada por acción de citosinas proinflamatorias, incluyendo TNF- α e IL-6 liberadas por macrófagos en respuesta a endotoxinas⁽³⁶⁾. La colestasis es inducida por el lipopolisacarido o endotoxinas liberadas por bacterias Gram negativas. El lipopolisacarido es primariamente eliminado por las células de Kupffer (células mononucleares residentes del hígado) quienes a su vez producen citosinas proinflamatorias. Estas citosinas proinflamatorias localmente producidas activan los receptores de membrana de hepatocitos y colangiocitos los cuales alteran su expresión y función de transportadores biliares. En los hepatocitos se produce una regulación a la baja del sistema involucrado en la captura de ácidos biliares y excreción, resultando en una incapacidad para la adecuada formación de bilis y acumulación de ácidos biliares y toxinas en el hígado y en el suero. En los hepatocitos, las señales inflamatorias producen una reducción en los niveles de expresión de los transportadores hepatocelulares⁽³²⁾.

En sepsis se induce la producción de otras moléculas pequeñas como óxido nítrico, sintetizada en el las células de Kupffer y en células endoteliales. El óxido nítrico tiene un efecto dual en el hígado; niveles bajos son hepatoprotectores (vasodilatan, mantienen el gasto cardiaco, previenen apoptosis y estimulan el flujo biliar) mientras que niveles altos son perjudiciales (daño por radicales libres, produce hipotensión severa, colapso vascular y colestasis).

La invasión de las bacterias Gram (-) a través de la muscularis propia del apéndice conduce a una invasión directa o translocación de los gérmenes en el sistema portal⁽³⁷⁾. Cuando la carga bacteriana sobrepasa la función de las células de Kupffer, puede causar disfunción y daño a los hepatocitos, reflejando un incremento en las bilirrubinas séricas, con o sin elevación de las

enzimas hepáticas. Interleucinas como IL-6, y FNT se han considerado como responsables de la disminución de la función excretora del hígado⁽¹⁾.

Otra de las posibles causas de ictericia en cuadros apendiculares podría ser secundaria a hemólisis producida por ciertas bacterias, incluida E. Coli (bacteria más frecuentemente aislada en cultivos peritoneales)⁽²⁶⁾.

En un estudio retrospectivo desarrollado en pacientes con diagnóstico de sepsis severa admitidos en la unidad de cuidados intensivos, se observó que valores de bilirrubinas mayores a 2 mg/dL indicaban choque séptico (75% vs 41% p=0.004) requiriendo en mayor cantidad vasopresor (75% vs 34%, p=0.001) en comparación con aquellos pacientes quienes presentaban un nivel de bilirrubinas menor a 2 mg/dL⁽³⁵⁾.

Según estudios de Chaudhary et al, se han encontrado niveles séricos de bilirrubinas incrementados en pacientes con apendicitis, alcanzando niveles considerablemente mayores con una media de 3.62 mg/dL en pacientes con apéndices perforadas o gangrenosas (P=<0.001). En este mismo estudio se encontró que un alza > 3 mg/dL podría corresponder a casos de apendicitis gangrenosa perforada⁽¹⁾.

En un estudio prospectivo de 134 pacientes (Beltrán *et al*), se realiza una comparación entre el conteo total leucocitario, proteína C reactiva y bilirrubinas totales en el grupo de apendicitis perforada vs no perforada, encontrando que la cuenta leucocitaria fue similar en ambos grupos, con valores más altos de proteína C reactiva en el grupo de apendicitis perforada (176 vs 80 mg/L, P = 0.001), así como diferencia significativa en los valores de bilirrubina total (1.04 vs .7 mg/dL, P= 0.047)⁽²⁶⁾. Esto se complementa con otro grupo de estudios piloto, donde se encontró que la perforación incrementa aún más los niveles de bilirrubina con una especificidad de 88.3% para valores de bilirrubinas >21 mmol/L⁽³⁸⁾.

Muller et al publicaron un estudio retrospectivo de 500 apendicectomías consecutivas en donde encontraron que a un nivel de corte óptimo de 1.1 mg/dL, se encuentra una sensibilidad de 48% y una especificidad de .72% (área bajo la curva .65, 95 CI .576-.723) en relación con apendicitis perforada. Denotan en el estudio que a pesar de haber relación estadísticamente significativa no posee certeza diagnóstica óptima para discernir entre apendicitis aguda perforada o no ⁽³⁹⁾.

En otro estudio tipo cohorte retrospectiva se encuentra que una determinación de bilirrubina sérica mayor a 18 mmol/L se asocia a una mayor tasa de perforación o gangrena apendicular. Sin embargo no encuentran relevancia clínica ya que presenta una OR de 1.024 (95% CI 1.011-1.037) ⁽⁴⁰⁾.

Recientemente se ha explorado el papel de la procalcitonina en apendicitis aguda, la cual normalmente se secreta a través de las células C de la glándula tiroides y K del pulmón. Normalmente mantiene niveles indetectables por debajo de 0.05 nanogramos/d, pero cuando se estimula por endotoxinas, los niveles se elevan considerablemente. La procalcitonina no responde a la inflamación estéril o a inflamaciones virales, sin embargo, en un meta-análisis realizado en 2013, se encontró que ésta tiene una alta certeza en el diagnóstico de apendicitis aguda complicada ⁽⁴⁾. Por otra parte, se ha visto que los resultados de PCR y procalcitonina son valores diagnósticos independientes en adición a la escala de Alvarado para apendicitis complicada ⁽¹⁶⁾.

Valores superiores a 150mg/dL de PCR al ingreso se han asociado con un mayor proceso inflamatorio, resultando en procedimientos quirúrgicos más complejos. En caso de apendicectomías laparoscópicas se presenta una mayor tasa de conversión en comparación con pacientes quienes presentan un valor menor al anterior ⁽⁴¹⁾.

Se ha reconocido en trabajos previos el rol de endotoxemia en la generación de neutrofilia y linfopenia. La linfopenia se puede presentar posterior a trauma severo, sepsis severa o respuesta inflamatoria. Diversos mecanismos se han descrito dentro de los responsables del

descenso de los linfocitos T CD4 y aumento de los linfocitos T CD8, siendo un marcador de inmunosupresión la relación menor a 1 de estos dos. La neutrofilia es un fenómeno contrario en la respuesta inflamatoria sistémica a la linfopenia. Se produce debido a la demarginación de los neutrófilos, retardo de la apoptosis de neutrófilos y estimulación de las células progenitoras por G-CSF ⁽⁴²⁾.

En un estudio realizado en 2001 se observó que la relación neutrófilo/linfocito es un buen marcador pronóstico para el egreso hospitalario y para la monitorización y evaluación de la respuesta inflamatoria en pacientes admitidos a unidad de cuidados intensivos ⁽⁴²⁾.

La relación neutrófilo/linfocito presenta un aumento mucho más rápido que PCR en la fase aguda de la respuesta inflamatoria debido a que el *pool* de neutrófilos es la médula ósea, mientras que la PCR se sintetiza en el hígado en respuesta a IL-6. En recientes estudios se ha observado que una relación neutrófilo/linfocito mayor a 5 se asocia a apendicitis complicada, correlacionando mejor con el hallazgo en comparación con el conteo leucocitario total, PCR e índice pronóstico de Glasgow ⁽⁴³⁾.

En un estudio retrospectivo publicado en 2014 en donde se buscaba establecer como riesgo de apendicitis aguda un incremento en la relación neutrófilo/linfocito se encontró que con un nivel mayor a 5.74 se tenía una sensibilidad de 70.8% y una especificidad de 48.5%, una área bajo la curva de .609 (95% CI 0.560-0.659; $p < 0.001$) para determinar apendicitis complicada ⁽⁴⁴⁾.

Ishizuka *et al* proponen en un estudio retrospectivo que la relación neutrófilo linfocito debería tener un punto de corte óptimo en 8, ya que en este valor se presenta una mayor área bajo la curva (.679). Concluyen que pacientes con apendicitis aguda y con una relación neutrófilo/linfocito mayor a 8, tienen un riesgo 4.17 veces más de apendicitis complicada en comparación con los presenta una RNL menor a 8 (95%, CI 2.298-7.566; $p < 0.001$) ⁽⁴⁵⁾.

Se han encontrado diversas implicaciones acerca de los niveles de RDW en diversos procesos inflamatorios. Al momento no hay una explicación clara de los procesos fisiopatológicos que llevan a esta fluctuación en el valor de RDW, sin embargo se ha asociado con peor pronóstico. *Narci et al* reportan un nivel de RDW menor en pacientes con apendicitis aguda comparado con el grupo control (15.4 vs 15.9, $p=0.01$) sin embargo no reconocen al momento ninguna utilidad diagnóstica ⁽⁴⁶⁾.

En estudios previos se ha reportado que hay una mayor cantidad de complicaciones postoperatorias y estancia hospitalaria en pacientes con apendicitis perforada, reportándose estancias de 4.7 días vs 1.7 días en pacientes sin perforación apendicular ⁽²⁶⁾.

Se han hecho diversas críticas en relación con los estudios que tratan de demostrar la implicación que tiene la elevación de los marcadores antes mencionados en el desarrollo o no de perforación o complicación en apendicitis aguda destacando en varios de ellos la presencia de una alta tasa de apendicectomías negativas (blancas) y una elevada tasa de complicaciones, refiriendo un déficit en la estandarización de procedimientos diagnósticos en las diversas instituciones en donde se realizan dichos estudios ⁽⁴⁷⁾.

DEFINICION DE PROBLEMA

Debido a que al momento no hay ningún estudio publicado en donde se reconozca la importancia de marcadores clínicos o bioquímicos en la tasa de complicación/severidad en pacientes con diagnóstico de apendicitis aguda en México, decidimos realizar el presente estudio. Partimos de los siguientes cuestionamientos:

- ¿Cuál es la utilidad clínica diagnóstica de los marcadores séricos tomados en el servicio de urgencias (leucocitos, neutrófilos, bilirrubinas, índice de Zahorec) y de las variables clínicas del paciente (puntaje de Alvarado, RIPASA, tiempo de inicio del cuadro) en los pacientes adultos con probable diagnóstico de apendicitis aguda y su grado de severidad en los pacientes que son sometidos a apendicetomía en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”?

JUSTIFICACION

La apendicitis representa el primer lugar en incidencia de causa de dolor abdominal en el servicio de urgencias. Su atención y correcto *triage* representan un reto para el clínico, por lo cual diversos métodos se encuentran en estudio para una valoración a profundidad. Por lo anterior, consideramos de suma importancia realizar este estudio. En él, trataremos de determinar la utilidad clínica que tienen los marcadores séricos antes mencionados, y ver en qué grado repercute en los hallazgos quirúrgicos e histopatológicos, así como en el pronóstico posoperatorio del paciente.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Evaluar la utilidad de los marcadores séricos y de las variables clínicas, utilizados en el servicio de urgencias del Hospital General de México en los pacientes con sospecha clínica de apendicitis aguda y que serán sometidos a apendicectomía como factores de riesgo para perforación apendicular.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar si existe correlación entre los niveles plasmáticos de bilirrubinas, índice de Zahorec, cuenta leucocitaria y neutrofilia en los pacientes con presencia de perforación apendicular.
- Determinar si el aumento en los marcadores séricos niveles plasmáticos de bilirrubinas, índice de Zahorec, cuenta leucocitaria y neutrofilia tiene correlación con el pronóstico y días de estancia postoperatorios.

HIPOTESIS

Hipótesis nula:

- Una elevación en los valores de leucocitos totales, porcentaje de neutrofilia, bilirrubinas totales séricas e índice de Zahorec no tendría repercusión en el riesgo de perforación apendicular

Hipótesis alterna

- Una elevación en los valores de leucocitos totales, porcentaje de neutrofilia, bilirrubinas totales séricas e índice de Zahorec conllevaría a un mayor riesgo de perforación apendicular

MATERIAL Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio de cohorte.

DEFINICION DE UNIVERSO

Nuestro universo de estudio serán los pacientes sometidos a apendicectomía en el servicio de urgencias de Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” partiendo de un probable diagnóstico de apendicitis (diagnóstico realizado clínicamente por parte de los médicos del servicio de urgencias médico-quirúrgicas).

TAMAÑO DE LA MUESTRA

En total durante el año 2012 en el servicio de urgencias del Hospital General de México se realizaron un total de 337 apendicectomías (141 mujeres y 196 hombres). Teniendo como población el valor anterior se calculó la muestra a recolectar teniendo un porcentaje de errores del 5%, un nivel de confianza del 90%, una distribución del 50%. Se obtuvo el resultado de muestra óptima de 151 individuos⁽⁴⁸⁾, los cuales se recolectaron desde Julio del 2013 a Agosto del 2014.

DEFINICION DE LAS UNIDADES DE OBSERVACION

Los sujetos sometidos al estudio son pacientes quienes acudieron al servicio de urgencias del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” y que se encontró posterior al interrogatorio y exploración física cuadro compatible con apendicitis aguda.

CRITERIOS DE INCLUSION

Se incluyeron en el presente estudio pacientes que fueron sometidos a cirugía ya sea por vía laparoscópica o abierta con diagnóstico probable de apendicitis aguda basados en clínica y

pruebas de laboratorio en el servicio de Urgencias Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Se excluyen del estudio pacientes quienes se conozcan con antecedentes de hepatopatías, discrasias sanguíneas, que conocieran previamente alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático.

CRITERIOS DE ELIMINACION

Se eliminan del estudio aquellos pacientes en los cuales no fue posible recabar estudio anatomopatológico, en quienes no se hayan logrado capturar todos los datos solicitados en la hoja de captura de datos.

VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

Edad: número de años cumplidos del paciente al momento del ingreso.

Puntaje de Alvarado: escala clínica y laboratorios desarrollada en 1986 en la cual se puede obtener la probabilidad de apendicitis aguda en pacientes con cuadro clínico sugestivo, se considera punto de corte mayor o igual a 7 puntos⁽¹²⁾.

Puntaje de RIPASA. Escala desarrollada en 2010, en donde con 15 parámetros se obtiene una puntuación menor a 16 puntos. El punto de corte para probabilidad de apendicitis aguda es 7.5⁽¹⁷⁾.

Tiempo de inicio del cuadro: se considera tiempo desde la aparición del primer síntoma en el paciente hasta el momento en el cual será sometido al procedimiento quirúrgico. Se mide en horas.

Bilirrubinas totales séricas: medición en plasma de los valores séricos al momento del ingreso del paciente al servicio de urgencias. Se mide en mg/dL, el parámetro reportado en el laboratorio del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” es 1.22 mg/dL, correspondiente con la literatura. Consideraremos hiperbilirrubinemia valores mayores a 1.22mg/dL.

Relación neutrófilos/linfocitos (índice de Zahorec): razón que resulta el dividir el número total de neutrófilos entre el número de linfocitos totales. Se considera anormal cuando sobrepasa 5.74.

Leucocitos totales: descrito en la biometría hemática obtenida al ingreso del paciente al servicio de urgencias médico quirúrgicas. Se considera normal por debajo de 10×10^3 células por mm^3 . Leucocitosis se describe como el incremento en el número total de leucocitos por arriba del valor normal.

Neutrófilos: porcentaje de polimorfonucleares obtenidos de la biometría hemática solicitada al ingreso del paciente al servicio de urgencias. Se considera neutrofilia cuando se encuentra un porcentaje de neutrófilos superior a 70%.

Reporte histopatológico positivo para apendicitis aguda: el reporte de patología se consideró positivo cuando hubiera infiltración de polimorfonucleares en la pared apendicular.

Perforación apendicular: evidencia reportada por el cirujano macroscópicamente de perforación apendicular por discontinuidad de la serosa o en el reporte de patología.

Días de estancia intrahospitalaria en posoperatorio: Tiempo en días transcurrido desde el egreso al paciente de la sala de recuperación a los pabellones de cirugía general hasta su egreso hospitalario, medido en días.

Uso de antibiótico: se considera cualquier terapia antimicrobiana ingerida por el paciente, ya sea por autoprescripción o por indicación médica desde el inicio de su padecimiento hasta su ingreso al servicio de urgencias médico quirúrgicas.

Uso de analgésicos: cualquier ingesta de AINES, antiespasmódicos o antiinflamatorios esteroideos desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso del paciente, ya sea por indicación médica o por autoprescripción.

RECOLECCION DE DATOS Y ANALISIS DE LOS RESULTADOS

Se realizó la captura de datos durante la estancia del paciente en el servicio de urgencias previo a la intervención quirúrgica. En el posoperatorio se capturaron los datos relacionados a los hallazgos transoperatorios. Se dio seguimiento al paciente durante su estancia hasta el egreso. La captura de los datos de estudios histopatológicos se realizó a través del catálogo de biopsia disponible en el intranet del Hospital General de México.

Se buscó intencionadamente reinternamientos por complicaciones esperadas del procedimiento quirúrgico durante los 3 meses posteriores al egreso.

Los resultados fueron capturados en una hoja de recolección de datos diseñada para la misma función y posteriormente se plasmaron en una base de datos en Excel Microsoft 2010. (**anexo 1**)

Para los diversos análisis se realizaron medidas de tendencia central, t de student, Ji^2 , con obtención de la *Odds Ratio*, así como análisis específico para una prueba diagnóstica, con obtención de curva ROC.

Graficando resultados con significancia estadística.

Se procesó y se hizo el análisis de datos Statistical Package for the Social Sciences para Windows, versión 18.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA).

ORGANIZACION DE LA INVESTIGACION

RECURSOS HUMANOS

Se solicitó apoyo posterior a capacitación de los residentes de segundo y tercer año quienes se encontraban en rotación por el servicio de urgencia durante los meses de captura de datos. Se unificaron criterios de captura y posterior a ello se permitió que capturaran datos de los pacientes.

RECURSOS MATERIALES.

No se requirió ningún recurso distinto al que se utiliza en el diagnóstico y manejo del paciente en el servicio de Urgencias medico quirúrgicas del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

PRESUPUESTO.

No se requirió apoyo presupuestal de ningún organismo para el desarrollo del presente estudio.

DIFUSIÓN

Se difundió el proyecto entre los médicos adscritos al servicio de urgencias médico quirúrgicas del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” así como a los médicos residentes que se encuentran en rotación por dicho servicio. Se informó al personal de enfermería la necesidad de registrar adecuadamente al inicio tiempo de ingreso y signos vitales.

IMPLICACIONES ETICAS DEL ESTUDIO

Sólo se utilizaron técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se identificó al paciente ni se trataron aspectos sensibles de su conducta.

El presente estudio no irrumpe con ninguna de las pautas éticas internacionales para la investigación médica y por lo tanto no se requiere del uso de consentimiento informado.

RESULTADOS

Se obtuvieron un total 153 individuos en la cohorte realizada. Se encontró un total de 75 hombres (49.01%) y 78 mujeres (50.98%). La edad media de la muestra fue de 34.79 años con una desviación estándar de ± 13.49 años.

Al total de las apendicectomías se realizó estudio histopatológico, de las cuales se obtuvieron 26 (16.99%) sin evidencia de apendicitis, 77 (50.32%) con hallazgos de apendicitis aguda sin perforación y 50(32.67%) con evidencia macroscópica o microscópica de perforación.

En relación a la evidencia de perforación, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en relación a la edad (tabla 4).

Tabla 4. Comparativa de grupos según evidencia de perforación con relación a edad.					
Perforación	Media de edad	mínimo	máximo	Desviación estándar	Valor de p
No	34.83	12	95	13.674	P=.971
si	35.73	8	67	13.259	

En relación con las escalas de predicción de apendicitis aguda 108 (70.5%) tuvieron un puntaje Alvarado mayor o igual a 7, 45 menor a 7(29.4%). El puntaje RIPASA fue en 132 pacientes superior a 7.5 (86.2%) mientras en 21 de los pacientes su puntaje fue menor a 7.5 (13.7%). No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con perforación apendicular y los pacientes sin perforación con relación a puntaje de RIPASA y Alvarado (tabla 5).

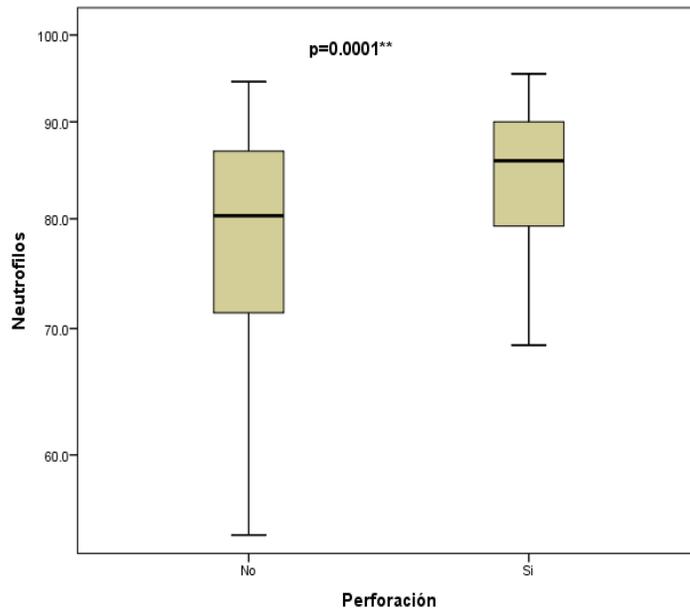
Tabla 5. Relación de puntajes de Alvarado y RIPASA con perforación apendicular						
Escala de valoración	Perforación	media	mínimo	máximo	Desviación estándar	
RIPASA	Si	10.62	3	14.5	2.713	<i>p=0.101</i>
	No	9.9	4.5	15	2.184	
Alvarado	Si	7.58	2	10	1.96	<i>p=0.134</i>
	no	7.07	3	10	1.716	

En la literatura se menciona la modificación del cuadro apendicular por uso de antibiótico o analgésicos, ya que estos podrían retrasar el tiempo de diagnóstico en pacientes con apendicitis aguda. En nuestro estudio un total de 30 pacientes consumieron antibiótico previo al internamiento y un total de 69 pacientes consumieron analgésicos. No se encontró diferencia significativa entre los grupos de perforación apendicular y no perforación comparado con consumo de antibiótico y analgésico (posterior a prueba de Xi cuadrada se obtuvieron $p=0.62$ y $p=0.86$ respectivamente).

De todos los pacientes operados se tomaron laboratorios al ingreso, teniendo en cuenta leucocitos totales, porcentaje de neutrófilos, bilirrubinas totales y relación neutrófilo linfocito. La media de leucocitos totales para los pacientes con perforación apendicular fue de 14.85×10^3 vs 13.569×10^3 en los no perforados ($p=0.134$) (tabla 6). El porcentaje de neutrófilos en los pacientes con perforación fue estadísticamente mayor con un 84.074% vs 77.864% ($p=0.0001$) (figura 1).

Tabla 6. Relación de leucocitos totales y neutrófilos con perforación apendicular						
Parámetro	perforación	media	mínimo	máximo	Desviación estándar	Valor de <i>p</i>
Leucocitos	Si	14.85	4.9	30.5	5.33	<i>P=0.134</i>
	No	13.56	2.9	22.7	4.77	
Neutrófilos	Si	84.07	68.6	95.4	7.409	<i>P=0.0001**</i>
	no	77.86	42.8	94.5	11.563	

Figura 1. Relación de porcentaje de neutrófilos y perforación apendicular



No hubo diferencia en el tiempo de inicio del cuadro estadísticamente significativa en el tiempo de inicio del cuadro para los pacientes con perforación apendicular en comparación con los no perforados, teniendo parámetros de 66.2 horas (DE± 64.33) vs 50.6 horas (DE±58.95), p=0.158.

Tomando en cuenta los valores séricos de bilirrubinas totales se obtuvieron los siguientes resultados (tabla 7).

Parámetro		unidades	perforación		Total
			Si	no	
Bilirrubinas totales	>1.22 mg/dL	Número	30	36	66
		Porcentaje	60%	35%	43.1%
	≤1.22mg/dL	Número	20	67	87
		Porcentaje	40%	65%	56.9%
Total		Número	50	103	153
		Porcentaje	100%	100%	100%

Calculando la relación de riesgo se obtuvo que la posibilidad de perforación en pacientes con diagnóstico de apendicitis aguda y que presenten valores de bilirrubina totales $> 1.22\text{mg/dL}$ es 2.792 veces más en comparación con los pacientes con bilirrubinas totales $\leq 1.22\text{mg/dL}$ (IC 95%, 1.392 a 5.598). Se obtuvo un Valor predictivo positivo de 45.5%, valor predictivo negativo de 77%, así como una probabilidad post-prueba positiva de 35% y probabilidad post-prueba negativa de 16.2%.

De las mediciones de bometría hemática al ingreso de cada paciente se obtuvieron los valores de neutrófilos y linfocitos y se calculó el índice de Zahorec, obteniendo los siguientes resultados relacionados a perforación apendicular (tabla 8)

Parámetro		unidades	perforación		Total
			si	No	
Índice de Zahorec	>5.74	Número	40	58	98
		Porcentaje	80%	56%	64%
	≤ 5.74	Número	10	45	55
		Porcentaje	20%	44%	36%
Total		Número	50	103	153
		Porcentaje	100%	100%	100%

El cálculo de riesgo de perforación para pacientes con diagnóstico clínico de apendicitis aguda e índice de Zahorec > 5.74 resultó en 3.103 veces más en comparación con paciente con índice de Zahorec ≤ 5.74 (IC 95%, 1.402 a 6.871). Se obtuvo un valor predictivo positivo de 40.8%, valor predictivo negativo de 80%, probabilidad post-prueba positiva de 30.9% y post-prueba negativa de 12.6%

Partiendo de los resultados anteriores se realizaron dos tablas de contingencias mixtas (tabla 9 y 10). La primera describe la posibilidad de perforación apendicular en pacientes con apendicitis

aguda cuando se presente bilirrubina total mayor a 1.22 mg/dL e índice de Zahorec > 5.74. Se obtuvieron los siguientes valores:

Tabla 9. Índice de Zahorec > 5.74 +bilirrubinas totales > 1.22 mg/dL y perforación apendicular				
parámetro		perforación		Total
		si	no	
Índice de Zahorec + bilirrubinas totales	>5.74 y > 1.22 mg/dL	26	25	51
	≤5.74 y ≤ 1.22 mg/dL	24	78	102
total		50	103	153

Con lo anterior se obtuvo una posibilidad de perforación en pacientes con diagnóstico de apendicitis aguda y que presentan bilirrubinas totales > 1.22 mg/dL + índice de Zahorec > 5.74 de 3.4 veces más en comparación con pacientes con diagnóstico clínico de apendicitis aguda y que presentan bilirrubinas totales ≤ 1.22 mg/dL o índice de Zahorec ≤ 5.74 (IC 95%, 1.654 a 6.907).

La segunda prueba que se realizó compara la posibilidad de perforación apendicular en pacientes con apendicitis aguda cuando se presente bilirrubina total mayor a 1.22 mg/dL o índice de Zahorec > 5.74. Se obtuvieron los siguientes valores:

Tabla 10. Relación de (índice de Zahorec > 5.74 o bilirrubinas totales > 1.22 mg/dL) y perforación apendicular				
parámetro		perforación		Total
		si	no	
Índice de Zahorec o bilirrubinas totales	>5.74 o > 1.22 mg/dL	45	69	114
	≤5.74 o ≤ 1.22 mg/dL	5	34	39
total		50	103	153

Con lo anterior se obtuvo una posibilidad de perforación en pacientes con diagnóstico de apendicitis aguda y que presentan bilirrubinas totales > 1.22 mg/dL o índice de Zahorec > 5.74 de 4.435 veces más en comparación con pacientes con diagnóstico clínico de apendicitis aguda y que presentan bilirrubinas totales ≤ 1.22 mg/dL o índice de Zahorec ≤ 5.74 (IC 95%, 1.613 a 12.189).

Es importante mencionar que a pesar de que tanto el índice de Zahorec >5.74 y las bilirrubinas totales >1.22 mg/dL presentan riesgos positivos para perforación apendicular, sus áreas bajo la curva son de .676 para ambas (figura 3 y figura 4).

Figura 2. Curva ROC para índice de Zahorec >5.74 y perforación apendicular.

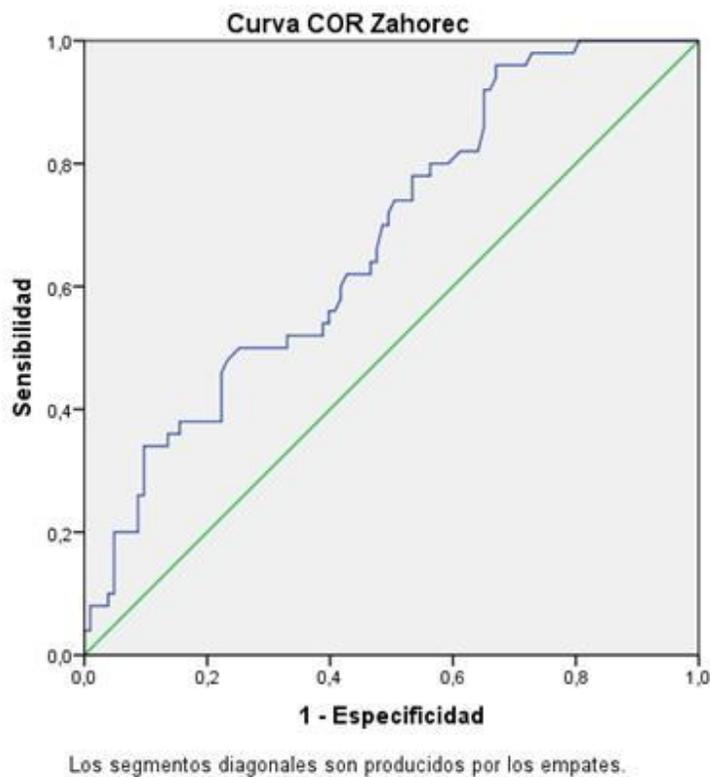
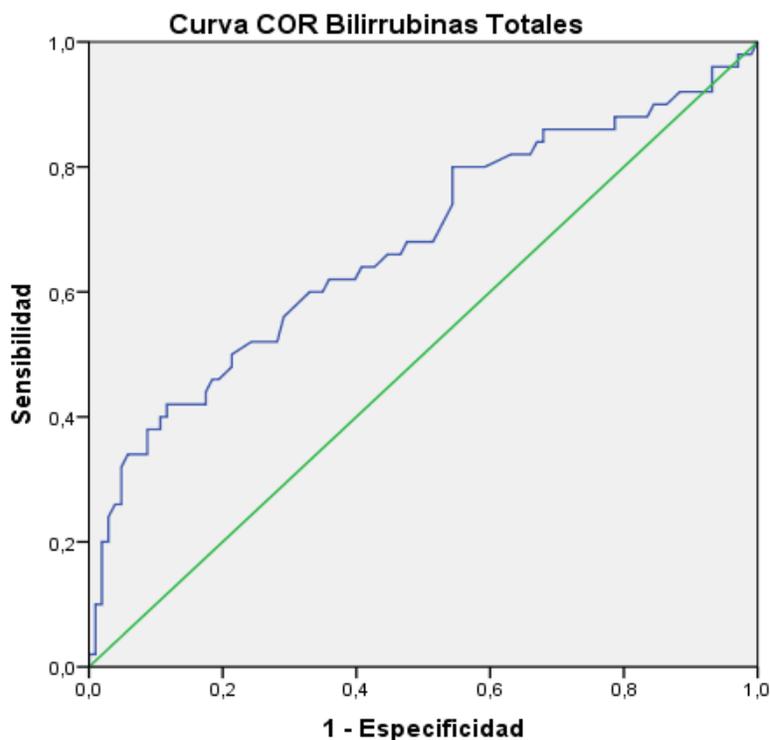


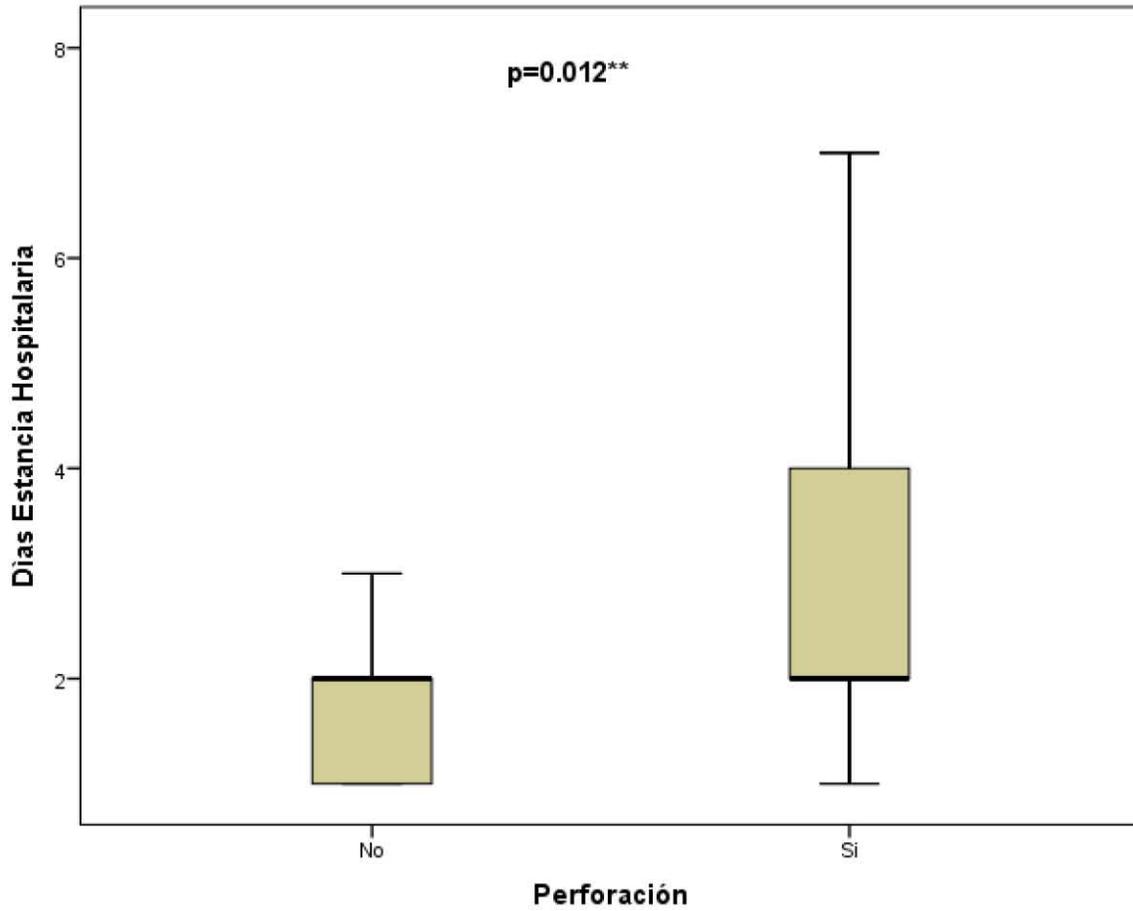
Figura 3. Curva ROC para bilirrubinas totales >1.22mg/dL y perforación apendicular.



Dentro de nuestro estudio se encontró que la perforación apendicular se asocia con una estancia intrahospitalaria en el posoperatorio considerablemente mayor (tabla 11 y figura 4).

Tabla 11. Relación de días de estancia en posoperatorio con perforación apendicular						
Parámetro	perforación	media	mínimo	máximo	Desviación estándar	Valor de p
Días de estancia en posoperatorio	Si	4.04	1	29	4.655	<i>P=0.012**</i>
	No	2.21	1	22	2.611	

Figura 4. Grafica de cajas de perforación apendicular y días de estancia en posoperatorio.



DISCUSIÓN

La apendicitis aguda representa la causa más frecuente de atención al servicio de urgencias por un diagnóstico quirúrgico. Presenta una incidencia mayor en hombres. De los 153 pacientes recolectados en este estudio, el 50.98% corresponden a mujeres y 49.01% a hombres. Esta patología presenta un pico de incidencia entre los 25 y 35 años. Los pacientes analizados en esta cohorte tenían una edad media de 34.79 años \pm 13.49.

Según la historia natural de la enfermedad, los pacientes que cursan con apendicitis aguda terminan con perforación del órgano, siendo esta última una de las principales causas de complicación en el posoperatorio y que dificultan el proceso quirúrgico ⁽⁴¹⁾. Por tal motivo, el detectar a los pacientes en estadios tempranos de la enfermedad y no postergar el manejo, así como determinar quiénes se encuentran con perforación apendicular continúa siendo el principal reto para el cirujano.

Diversos elementos clínico-laboratoriales se han enunciado como posibles causas de desarrollo de complicaciones en apendicitis aguda.

En varios estudios se ha encontrado diferencia estadísticamente significativa en la edad de los pacientes, siendo mayor en pacientes con apendicitis aguda perforada/complicada ^(41, 43, 45). En nuestra cohorte no encontramos diferencia en la edad entre el grupo de apendicitis perforada y los pacientes que tuvieron apendicitis no perforada (35.73 ± 13.259 vs 34.83 ± 13.674 , $p=0.971$).

La presentación clínica variada, así como el tiempo de evolución, son parámetros a tomar en consideración al tratar de discernir entre pacientes quienes cursen con un cuadro amplio y florido y pacientes quienes solamente cursan con datos escuetos de abdomen agudo por probable apendicitis. Parámetros como la temperatura son asociados a perforación apendicular, Ishizuka *et al* ⁽⁴⁵⁾ reportan que pacientes con diagnóstico clínico de apendicitis aguda y temperatura > 37 grados centígrados tienen un riesgo 2.715 veces más de padecer un cuadro de apendicitis perforada en comparación con pacientes con temperatura inferior a esta (95% CI,

1.339-5.508; $p=0.006$). En nuestra serie no hubo diferencia en la temperatura entre los pacientes con o sin perforación apendicular.

Diversas escalas se han utilizado para predecir el diagnóstico clínico de apendicitis, sin embargo no hay alguna validada al momento para predecir complicaciones. Estudios como el de Chaudhary *et al* ⁽¹⁾ reportan una relación estadísticamente significativa en el puntaje de Alvarado en pacientes con perforación apendicular y quienes no tienen perforación apendicular (8.25 ± 1.49 vs 6.48 ± 1.78 , $p=0.01$). En nuestro estudio no encontramos diferencia entre los puntajes de escalas clínicas de valoración en pacientes con sospecha de apendicitis aguda utilizadas de forma común en nuestra institución (escala de Alvarado⁽¹²⁾ y RIPASA ⁽¹⁷⁾) y la presencia o ausencia de perforación apendicular. Las medias de puntaje de Alvarado y RIPASA en los grupos de pacientes con perforación apendicular y sin perforación fueron 7.58 ± 1.96 vs 7.07 ± 1.716 ($p=0.134$) y 10.62 ± 2.713 vs 9.9 ± 2.184 ($p=0.101$).

En el intento de disminuir la cantidad de complicaciones de apendicitis aguda, muchas veces se tienen tasas de intervenciones quirúrgicas altas, sometiendo a pacientes a procedimientos quirúrgicos innecesarios y a sus posibles complicaciones. March *et al*, en un estudio retrospectivo de 5 años ($n=1059$), reporta apendicectomías blancas de 21.6% ⁽⁸⁾. Series como la de Chambers *et al* reportan un porcentaje de 26.28% de apendicectomías blancas ($n=1347$) ⁽⁴⁰⁾. Diversas críticas se han expresado a estos porcentajes tan altos de apendicectomías negativas, como la expresada por Debnath ⁽⁴⁷⁾, quien menciona que no debe ser permisible una tasa tan alta de apendicectomías negativas cuando en la mayoría de los centros se tiene una amplia gama de estudios de gabinete con los cuales se puede apoyar el diagnóstico. En nuestra serie se obtuvo un porcentaje aceptable de apendicectomías negativas, 16.99%, 50.32% de los pacientes tenían apendicitis aguda sin perforación y 32.67% presentaban perforación apendicular.

El tiempo de evolución del cuadro clínico y el tiempo de retraso a la cirugía han sido ampliamente analizados en busca de ser pieza clave en la evolución hacia perforación

apendicular. Sammalkorpi *et al* en un estudio prospectivo ($n=477$) encontró que la mediana de tiempo de retraso prehospitalario de pacientes con apendicitis complicada era de 36 horas, en comparación con 22 horas en los pacientes sin apendicitis complicada ($p<0.001$)⁽²⁷⁾. Beltrán *et al* en un estudio prospectivo ($n=132$), reporta una media de tiempo de evolución de los síntomas en pacientes con apendicitis aguda perforada en comparación con apendicitis aguda no perforada de 105.2 ± 79.2 vs 38.6 ± 17.5 horas ($p=0.002$)⁽²⁶⁾. En el estudio de Chen *et al* se compara el tiempo de estancia en el servicio de urgencias y perforación apendicular, no encontrando diferencia estadísticamente significativa para perforación apendicular en los grupos de estancia <8 horas, entre 8 y 24 horas y >24 horas (13.2%, 11.4% y 14.8% respectivamente $p=0.864$)⁽²⁵⁾. March *et al* no encontró diferencia en el porcentaje de perforación apendicular en los pacientes que tenían un tiempo de inicio del cuadro mayor a 48 horas y entre los que tenían un periodo menor a 48 horas (11.2% vs 9.9%, $p=0.85$)⁽⁸⁾. En nuestro estudio no se encontró correlación entre el tiempo de inicio del cuadro hasta el momento del procedimiento quirúrgico y la evidencia de perforación apendicular o no (66.2 ± 64.33 horas vs 50.6 ± 58.95 horas; $p=0.158$)

En los servicios de urgencias de la mayor parte de centros hospitalarios de referencia se encuentran disponibles una amplia batería de estudios laboratoriales, dentro de los que se incluyen: biometría hemática, pruebas funcionales hepáticas, marcadores inflamatorios como proteína C reactiva y procalcitonina. Estos últimos en fechas recientes se han investigado a fondo para tratar de predecir la evolución clínica y el pronóstico de los pacientes.

Shimizu *et al* en un estudio retrospectivo ($n=342$), de pacientes sometidos a apendicectomía, describió asociaciones para apendicitis no complicada en comparación con apendicitis complicada. Encontró que los pacientes con cuenta total leucocitaria $> 11.5 \times 10^3$ células/mm³ tiene un riesgo de 0.479 veces de padecer apendicitis no complicada (95% CI, 0.247-0.930; $p=0.030$). Describió en relación a la proteína C reactiva que un valor > 110 mg/L tiene un riesgo de 0.239 veces de apendicitis no complicada (95% CI, 0.068-0.839; $p=0.025$)⁽⁴³⁾. Shelton *et al* describe en su estudio de pacientes sometidos a apendicectomía laparoscópica, que los

pacientes en quienes se tuvo que convertir el procedimiento a abierto por dificultad técnica tienen una media de proteína C reactiva medida al momento del ingreso de 162mg/dL vs 71 mg/dL en pacientes en quienes sí se pudo terminar el procedimiento por vía laparoscópica ($p<0.001$)⁽⁴¹⁾. En el estudio de Chen *et al* se encontró que en pacientes con apendicitis perforada en comparación con los pacientes con apendicitis no perforada, hay cifras de neutrófilos considerablemente mayores ($84.2\% \pm 7$ vs $80\% \pm 10.2$; $p=0.034$), linfocitos menores ($10.3\% \pm 5.8$ vs $13.9\% \pm 8.8$; $p=0.041$) y proteína C reactiva mayor (53.1 mg/dL ± 30.7 vs 37.7 mg/dL ± 33 ; $p=0.41$)⁽²⁵⁾. En el estudio de Beltrán *et al* no se encontró diferencia en la cantidad de leucocitos totales en comparación con perforación apendicular, sin embargo si hubo una medición de proteína C reactiva mayor en pacientes con apendicitis perforada en comparación con apendicitis no perforada (176 ± 82.6 mg/dL vs 80 ± 76 mg/dL; $p=0.011$)⁽²⁶⁾. Mc Gowan *et al* presentan un estudio retrospectivo en donde encontraron diferencias entre los pacientes quienes tenían leucocitosis mayor a 11×10^3 células/mm³ (81.17% vs 63.29% , $p<0.001$) y neutrófilos mayor a 7×10^3 células/mm³ (88.31% vs 70.37% , $p<0.001$) en relación a la existencia o no de apendicitis aguda perforada⁽⁷⁾. En nuestro medio hospitalario la medición de proteína C reactiva no se encuentra a disposición en todos los turnos, motivo por el cual no se consideró como parámetro bioquímico en el estudio. En relación con el conteo de leucocitos totales en el grupo de apendicitis perforada comparado con los no perforados no hubo diferencia estadísticamente significativa (14.85 ± 5.33 vs 13.56 ± 4.77 ; $p=0.134$). En contraparte, en el porcentaje de neutrófilos si obtuvimos diferencia estadísticamente significativa en los grupos en cuestión, teniendo una media de $84.07\% \pm 7.409$ vs $77.86\% \pm 11.56$ respectivamente ($p=0.0001$).

Otro parámetro utilizado en múltiples estudios como posible marcador de perforación/complicación en apendicitis aguda es el valor sérico de bilirrubinas totales. Chambers *et al* reportan en un estudio retrospectivo de pacientes sometidos a apendicectomía ($n=1298$) asociaciones entre los niveles de bilirrubinas y la posibilidad de presentar un grado histológico mayor en apendicitis aguda. Refiere que si el paciente tiene un grado histológico de perforación/gangrena tiene una probabilidad de 50.8% de tener bilirrubina mayor a 18mg/L al

ingreso. Un 30.4% de los pacientes con incremento de la bilirrubina tienen evidencia histopatológica de perforación/gangrena. A este valor de bilirrubinas totales encuentra una especificidad y sensibilidad del 69%, con una certeza diagnóstica de 0.755⁽⁴⁰⁾. En su estudio, Muller *et al* obtienen un punto de corte óptimo de >1.1 mg/dL como marcador de perforación apendicular, teniendo una sensibilidad de 0.48, especificidad de 0.72 y certeza diagnóstica medida por el área bajo la curva de 0.65 (95% CI, 0.576-0.723), con una Odds Ratio de 2.62 veces para perforación apendicular (95% CI, 1.65-4.16)⁽³⁹⁾. Otro estudio publicado por Socea *et al* prospectivo ($n=387$), encuentra diferencia significativa entre los valores de bilirrubinas séricas totales en los pacientes con apendicitis aguda severa y no severa, reportando promedios de 1.06 y 0.56 mg/dL respectivamente ($p=0.0000$)⁽³⁷⁾. Mc Gowan *et al* presentan un estudio retrospectivo ($n=1171$) en donde encontraron que el número de pacientes que tenían bilirrubina >21 μ mol/L (>1.2mg/dL) con diagnóstico de apendicitis aguda perforada en comparación con la no perforada era significativamente mayor (55.19% vs 9.58%, $p<0.001$). Reporta que con el punto de corte de >21 μ mol/L para el valor sérico de bilirrubinas totales, se obtiene una sensibilidad de 62.5%, especificidad de 88.3%, un OR de 12.59 veces para perforación apendicular (95% CI, 8.42-18.81)⁽⁷⁾. En otro estudio publicado por Hong *et al* de carácter prospectivo ($n=1195$) se establece que con un punto de corte de 0.85 mg/dL para bilirrubinas totales, se tiene una *Odds Ratio* de 1.772 veces más de presentar apendicitis perforada en comparación con los pacientes que tiene un valor por debajo de este nivel (95% CI, 1.320-2.379; $p=0.0001$), presentando una certeza diagnóstica de 0.636⁽³³⁾. Beltrán *et al*, en relación con las bilirrubinas totales, encontró que los pacientes con apendicitis perforada tenían una media de 1.04 ± 0.5 vs 0.7 ± 0.3 mg/dL en comparación a pacientes con apendicitis no perforada ($p=0.047$). Determinó como punto de corte óptimo 0.76 mg/dL para bilirrubinas totales y predicción de apendicitis perforada, con un área bajo la curva de 0.633 (95% CI, 0.533-0.732; $p=0.011$), sensibilidad de 0.57 y especificidad de 0.51⁽²⁶⁾. En nuestro medio se estableció que el punto de corte para bilirrubinas fuera 1.22 mg/dL. Con este parámetro, encontramos valores similares a los reportados en la literatura. A valores mayores a 1.22mg/dL obtuvimos un riesgo de 2.792 veces más en comparación con pacientes quienes se encontraban por debajo de dicho nivel de presentar apendicitis aguda perforada (95% IC, 1.392-5.598). A este valor de

corte se encuentra una sensibilidad de 60% y una especificidad de 65%, certeza diagnóstica de 67.6%. Una sensibilidad mayor se obtiene a un valor de corte de 0.95 mg/dL (80%), una especificidad de 80% en nuestro estudio se establece a niveles mayores de 1.52 mg/dL.

En el año 2001, Zahorec publicó la utilidad de la relación neutrófilo/linfocito como parámetro para determinar la respuesta inflamatoria sistémica ante procesos sépticos⁽⁴²⁾. En fechas recientes, se han realizado diversos estudios en donde se trata de establecer la utilidad del índice de Zahorec para anticipar perforación apendicular. Kahramanca *et al* publicó un estudio retrospectivo ($n=1067$), en donde establece para el diagnóstico de apendicitis aguda un punto de corte de >4.68 , con una sensibilidad de 0.653, especificidad de 0.547 y área bajo la curva de 0.639 (95% CI, 0.591-0.687; $p<0.001$). Para determinar apendicitis complicada se utilizó un punto de corte óptimo de > 5.74 , el cual presenta una sensibilidad de 0.708, con especificidad de 0.485, valor predictivo positivo de 0.208, valor predictivo negativo de 0.897, teniendo una certeza diagnóstica de 0.609 (95% CI, 0.560-0.659; $p<0.001$)⁽⁴⁴⁾. Estudios similares fueron conducidos por Ishizuka *et al* estableciendo como punto de corte óptimo basado en curvas ROC de 8 para apendicitis gangrenosa, con una sensibilidad de 0.725, especificidad de 0.620, área bajo la curva de 0.679, teniendo un riesgo mayor para presentar apendicitis aguda perforada de 3.016 veces (95% CI, 1.535–5.926; $P= 0.001$)⁽⁴⁵⁾. Otro estudio, de carácter retrospectivo ($n=342$) encontró que a un punto de corte de <5 para el índice de Zahorec se tiene un riesgo de 0.421 veces menos probabilidad de tener apendicitis perforada (95% CI, 0.218-0.811; $p=0.010$)⁽⁴³⁾. En nuestra cohorte encontramos que a valores de índice de Zahorec > 5.74 , se tiene 3.103 veces más riesgo de apendicitis perforada en comparación con pacientes quienes tienen un índice < 5.74 (95% IC, 1.402-6.871), teniendo una sensibilidad de 80%, especificidad de 56.3%, certeza diagnóstica de 67.6%. El punto de corte para tener una especificidad del 80% fue 14, sin embargo en este punto la sensibilidad cae a 38%.

La estancia posoperatoria se ha asociado a mayor avance de la patología inflamatoria apendicular. Chen *et al* encontró que los pacientes que tienen una estancia mayor a 24 horas en el servicio de urgencias tienen una estancia posoperatoria mayor en comparación con los

pacientes que se operan entre 8-24 horas y con menos de 8 horas de estancia en el servicio de urgencias (8 ± 7.4 , 44 ± 2.2 , 5 ± 4.3 ; $p=0.001$); encontrando además una mayor cantidad de infecciones de herida quirúrgica en el grupo de apendicitis perforada en comparación con las no perforadas (34.5% vs 13.1% , $p=0.001$)⁽²⁵⁾. Beltrán *et al* encuentran en su estudio que el tiempo de estancia hospitalaria es considerablemente mayor para pacientes con apendicitis perforada en comparación con la no perforada, teniendo medias de 4.7 ± 2.5 días vs 1.7 ± 0.6 días ($p=0.041$)⁽²⁶⁾. En nuestro estudio los pacientes con apendicitis perforada tuvieron una estancia de 4.04 ± 4.655 días en comparación con 2.21 ± 2.611 días en pacientes con apendicitis aguda no perforada ($p=0.012$).

CONCLUSIONES

En resumen, en nuestro estudio se observó que si hay diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes que tienen mayor porcentaje de neutrófilos, índice de Zahorec >5.74 y bilirrubinas séricas $>1.22\text{mg/dL}$, siendo estos dos últimos factores de riesgo de perforación apendicular, con un riesgo hasta 3 veces mayor en comparación con los pacientes que tienen estos valores por debajo de los niveles de corte. Sin embargo, debido a la baja certeza diagnóstica que tienen (67% para ambos), no se considera que puedan tener relevancia clínica en el momento de la toma de decisiones acerca del manejo médico y quirúrgico en los pacientes con diagnóstico clínico de apendicitis aguda.

En nuestra cohorte, se encontró que el grado de avance de la enfermedad inflamatoria apendicular sí determina un mayor tiempo de estancia hospitalaria, lo que conlleva a un incremento de los costos de atención de los pacientes.

Consideramos que se debe ser muy juicioso al momento del abordaje de un paciente con dolor abdominal en cuadrante inferior derecho y en el que se sospecha de apendicitis aguda, recurriendo a la batería de estudios de gabinete e imagenología cuando se considere pertinente en cada caso.

REFERENCIAS

1. Chaudhary P, Kumar A, Saxena N, Biswal UC. Hyperbilirubinemia as a predictor of gangrenous/perforated appendicitis: a prospective study. *Annals of gastroenterology: quarterly publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*. 2013;26(4):325.
2. Ronald F Martin MW, Wenliang Chen. acute appendicitis in adult: Clinical manifestations and differential diagnosis. Uptodate 2015.
3. Reyes-García N, Zaldívar-Ramírez FR, Cruz-Martínez R, Sandoval-Martínez MD, Gutiérrez-Banda CA, Athié-Gutiérrez C. Precisión diagnóstica de la escala RIPASA para el diagnóstico de apendicitis aguda: análisis comparativo con la escala de Alvarado modificada. *Cirujano general*. 2012;34(2):101-6.
4. 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. *British Journal of Surgery*. 2013;100(3):322-9.
5. Giraud G, Baracchi F, Pellegrino L, Dal Corso HM, Borghi F. Prompt or delayed appendectomy? Influence of timing of surgery for acute appendicitis. *Surgery today*. 2013;43(4):392-6.
6. Petroianu A. Diagnosis of acute appendicitis. *Int J Surg*. 2012;10(3):115-9.
7. McGowan DR, Sims HM, Zia K, Uheba M, Shaikh IA. The value of biochemical markers in predicting a perforation in acute appendicitis. *ANZ journal of surgery*. 2013;83(1-2):79-83.
8. March B, Gillies D, Gani J. Appendicectomies performed > 48 hours after admission to a dedicated acute general surgical unit. *Annals of The Royal College of Surgeons of England*. 2014;96(8):614-7.
9. Zdichavsky M, Gögele H, Blank G, Kraulich M, Meile T, von Feilitzsch M, et al. Histological characterization of appendectomy specimens with intraoperative appearance of vascular injection. *Surgical endoscopy*. 2013;27(3):849-53.
10. Ronald F Martin MW, Wenliang Chen. Acute appendicitis in adults: Diagnostic evaluation. Uptodate2015.
11. Sammalkorpi HE, Mentula P, Leppäniemi A. A new adult appendicitis score improves diagnostic accuracy of acute appendicitis-a prospective study. *BMC gastroenterology*. 2014;14(1):114.
12. Alvarado A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. *Annals of emergency medicine*. 1986;15(5):557-64.
13. Ohle R, O'Reilly F, O'Brien KK, Fahey T, Dimitrov BD. The Alvarado score for predicting acute appendicitis: a systematic review. *BMC medicine*. 2011;9:139.
14. De Castro S, Ünlü Ç, Steller EP, Van Wagenveld B, Vrouwenraets B. Evaluation of the appendicitis inflammatory response score for patients with acute appendicitis. *World journal of surgery*. 2012;36(7):1540-5.
15. Bulus H, Tas A, Morkavuk B, Soy D, Coskun A. Can the efficiency of modified Alvarado scoring system in the diagnosis acute appendicitis be increased with tenesmus? *Wiener klinische Wochenschrift*. 2013;125(1-2):16-20.
16. Wu JY, Chen HC, Lee SH, Chan RC, Lee CC, Chang SS. Diagnostic role of procalcitonin in patients with suspected appendicitis. *World journal of surgery*. 2012;36(8):1744-9.

17. Chong C, Adi M, Thien A, Suyoi A, Mackie A, Tin A, et al. Development of the RIPASA score: a new appendicitis scoring system for the diagnosis of acute appendicitis. *Singapore medical journal*. 2010;51(3):220.
18. Yoldas O, Karaca T, Tez M. External validation of Lintula score in Turkish acute appendicitis patients. *International Journal of Surgery*. 2012;10(1):25-7.
19. Konan A, Hayran M, Kilic YA, Karakoç D, Kaynaroglu V. Scoring systems in the diagnosis of acute appendicitis in the elderly. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2011;17(5):396-400.
20. Bröker ME, van Lieshout EM, van der Elst M, Stassen LP, Schepers T. Discriminating between simple and perforated appendicitis. *Journal of Surgical Research*. 2012;176(1):79-83.
21. Andersson M, Rubér M, Ekerfelt C, Hallgren HB, Olaison G, Andersson RE. Can new inflammatory markers improve the diagnosis of acute appendicitis? *World journal of surgery*. 2014;38(11):2777-83.
22. Huckins DS, Simon HK, Copeland K, Spiro DM, Gogain J, Wandell M. A novel biomarker panel to rule out acute appendicitis in pediatric patients with abdominal pain. *The American journal of emergency medicine*. 2013;31(9):1368-75.
23. Douglas Smink DIS, Martin Weiser, Wenliang Chen. Management of acute appendicitis in adults. *Uptodate*2015.
24. Li X, Zhang J, Sang L, Zhang W, Chu Z, Li X, et al. Laparoscopic versus conventional appendectomy-a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC gastroenterology*. 2010;10(1):129.
25. Chen C-C, Ting C-T, Tsai M-J, Hsu W-C, Chen P-C, Lee M-D, et al. Appendectomy timing: Will delayed surgery increase the complications? *Journal of the Chinese Medical Association*. 2015.
26. Beltran MA, Mendez PE, Barrera RE, Contreras MA, Wilson CS, Cortes VJ, et al. Is hyperbilirubinaemia in appendicitis a better predictor of perforation than C-reactive protein?—a prospective study. *Indian Journal of Surgery*. 2009;71(5):265-72.
27. Sammalkorpi HE, Leppäniemi A, Mentula P. High admission C-reactive protein level and longer in-hospital delay to surgery are associated with increased risk of complicated appendicitis. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2015;400(2):221-8.
28. Steinman M, Rogeri PS, Lenci LL, Kirschner CC, Teixeira JC, Gonçalves PDS, et al. Appendicitis: What does really make the difference between private and public hospitals? *BMC emergency medicine*. 2013;13(1):15.
29. Corona-Cruz JF, Melchor-Ruan J, Gracida-Mancilla NI, Vega-Chavaje GR, Sánchez-Lozada R. Uso inapropiado de antibióticos en apendicitis aguda. Resultado de una encuesta a cirujanos mexicanos. *Cir Ciruj*. 2007;75(1):25-30.
30. Farzal Z, Farzal Z, Khan N, Fischer A. The diagnostic dilemma of identifying perforated appendicitis. *Journal of Surgical Research*. 2015.
31. Garst GC, Moore EE, Banerjee MN, Leopold DK, Burlew CC, Bensard DD, et al. Acute appendicitis: a disease severity score for the acute care surgeon. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2013;74(1):32-6.
32. Kosters A, Karpen SJ, editors. The role of inflammation in cholestasis—clinical and basic aspects. *Seminars in liver disease*; 2010: NIH Public Access.

33. Hong YR, Chung C-W, Kim JW, Kwon CI, Ahn DH, Kwon SW, et al. Hyperbilirubinemia is a significant indicator for the severity of acute appendicitis. *Journal of the Korean Society of Coloproctology*. 2012;28(5):247-52.
34. Jamaluddin M, Hussain S, Ahmad H. Hyperbilirubinaemia a predictive factor for complicated acute appendicitis: a study in a tertiary care hospital. *J Pak Med Assoc*. 2013;63(11).
35. Patel JJ, Taneja A, Niccum D, Kumar G, Jacobs E, Nanchal R. The association of serum bilirubin levels on the outcomes of severe sepsis. *Journal of intensive care medicine*. 2015;30(1):23-9.
36. Minemura M, Tajiri K, Shimizu Y. Liver involvement in systemic infection. *World journal of hepatology*. 2014;6(9):632.
37. Socea B, Carap A, Rac-Albu M, Constantin V. The value of serum bilirubin level and of white blood cell count as severity markers for acute appendicitis. *Chirurgia (Bucur)*. 2013;108(6):829-34.
38. McGowan D, Sims H, Shaikh I, Uheba M. The value of hyperbilirubinaemia in the diagnosis of acute appendicitis. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2011;93(6):498.
39. Muller S, Falch C, Axt S, Wilhelm P, Hein D, Königsrainer A, et al. Diagnostic accuracy of hyperbilirubinaemia in anticipating appendicitis and its severity. *Emergency Medicine Journal*. 2014:emermed-2013-203349.
40. Chambers A, Bismohun S, Davies H, White P, Patil A. Predictive value of abnormally raised serum bilirubin in acute appendicitis: A cohort study. *International Journal of Surgery*. 2015;13:207-10.
41. Shelton J, Brown J, Young J. Preoperative C-reactive protein predicts the severity and likelihood of complications following appendectomy. *Annals of The Royal College of Surgeons of England*. 2014;96(5):369-72.
42. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratislavské lekárske listy*. 2001;102(1):5-14.
43. Shimizu T, Ishizuka M, Kubota K. A lower neutrophil to lymphocyte ratio is closely associated with catarrhal appendicitis versus severe appendicitis. *Surgery today*. 2015:1-6.
44. Kahramanca S, Ozgehan G, Seker D, Gokce EI, Seker G, Tunç G, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of acute appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2014;20(1):19-22.
45. Ishizuka M, Shimizu T, Kubota K. Neutrophil-to-lymphocyte ratio has a close association with gangrenous appendicitis in patients undergoing appendectomy. *International surgery*. 2013;97(4):299-304.
46. Narci H, Turk E, Karagulle E, Togan T, Karabulut K. The role of red cell distribution width in the diagnosis of acute appendicitis: a retrospective case-controlled study. *World J Emerg Surg*. 2013;8:46.
47. Debnath J, Ravikumar R, Bhatia M. Diagnosing appendicitis with serum bilirubin level: Is there any problem? *International Journal of Surgery*. 2015.
48. Anuario Estadístico Enero-Diciembre 2012 [Internet]. 2012.

