



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”**

PROCOLO

**ÍNDICE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS COMO PRUEBA DIAGNÓSTICA EN LA
APENDICITIS EN AUSENCIA DE LEUCOCITOSIS**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL

PRESENTA:

DR. MARCO ANTONIO MADRIGAL TÉLLEZ

PRESIDENTE DE TESIS

DR. CÉSAR ATHIÉ GUTIÉRREZ

ASESOR DE TESIS:

DR. LUIS MAURICIO HURTADO LÓPEZ

MÉDICO ADSCRITO DE CIRUGÍA GENERAL

CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO, 15 DE JULIO DE 2016.



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 de Cirugía General
Director general del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

Dr. Luis Mauricio Hurtado López.

Profesor adjunto del curso universitario de posgrado Cirugía General
Jefe del servicio de Cirugía General del Hospital General de México "Dr. Eduardo
Liceaga".

Dr. Marco Antonio Madrigal Téllez

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

ÍNDICE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS COMO PRUEBA DIAGNÓSTICA EN LA APENDICITIS EN AUSENCIA DE LEUCOCITOSIS EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.

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:

Marco Antonio Madrigal Téllez. Médico Residente de cuarto año de Cirugía General, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

RFC: MATM870413I76

Email: marco_madrigal@hotmail.com

Tel. 4772660519

Firma:

Dr. Luis Mauricio Hurtado López

Jefe del 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: Enero 2011.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	4
ABREVIATURAS.....	5
INTRODUCCIÓN	8
MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES.....	8
INTRODUCCIÓN	8
ANATOMÍA	8
EPIDEMIOLOGÍA	9
FISIOPATOLOGÍA	9
CUADRO CLÍNICO	9
EXÁMENES DE LABORATORIO	11
ESCALAS CLÍNICAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE APENDICITIS	13
ESTUDIOS DE IMÁGEN	16
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	18
TRATAMIENTO	18
COMPLICACIONES	20
PRONÓSTICO	22
DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.....	23
JUSTIFICACIÓN.....	24
OBJETIVOS.....	25
OBJETIVO PRINCIPAL	25
OBJETIVOS GENERALES.....	25
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	26
HIPÓTESIS	26
MATERIAL Y MÉTODOS	27
TIPO DE ESTUDIO.....	27
DEFINICIÓN DE UNIVERSO.....	27
TAMAÑO DE LA MUESTRA	27

DEFINICIÓN DE LAS UNIDADES DE OBSERVACIÓN	27
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	27
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	27
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	28
VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN.....	28
RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	29
ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	30
RECURSOS HUMANOS	30
RECURSOS MATERIALES	30
PRESUPUESTO.....	30
DIFUSIÓN	30
IMPLICACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO	31
RESULTADOS.....	32
DISCUSIÓN	39
CONCLUSIONES	41
ANEXO 1.....	42
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	42
BIBLIOGRAFÍA	43

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LOS PRINCIPALES SÍNTOMAS Y SIGNOS EN APENDICITIS AGUDA.....	10
TABLA 2. ESCALA DE ALVARADO.	14
TABLA 3. ESCALA RIPASA.....	15
TABLA 4. CLASIFICACIÓN APENDICULAR POR FASES.	34
TABLA 5. HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS EN CASOS SIN APENDICITIS. 34	
TABLA 6. T DE STUDENT EN LEUCOCITOSIS.....	35
TABLA 7. COORDENADAS DE LA CURVA ROC.....	36
TABLA 8. TABLA DE CONTINGENCIAS.....	37
TABLA 9. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS.....	37
TABLA 10. BILIRRUBINAS EN PACIENTES SIN LEUCOCITOSIS.....	38
TABLA 11. BILIRRUBINAS EN PACIENTES CON APENDICITIS.	38

ÍNDICE DE GRÁFICAS

GRÁFICA 1. GÉNERO.....	32
GRÁFICA 2. HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS.....	33
GRÁFICA 3. CURVA ROC RELACIÓN NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS.	35

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por haberme apoyado en todo momento a pesar de las dificultades, por que son la base de mi esfuerzo y mis logros también son suyos.

A mis hermanos, que siempre me dieron palabras de aliento para continuar dando lo mejor de mí.

A Samuel, gracias por ser mi mejor compañero.

Agradezco infinitamente a mis maestros por enseñarme el arte de la cirugía, cuya mayor ciencia radica en su humanidad.

A mis residentes de mayor jerarquía que creyeron en mí, para forjarme como cirujano.

Y finalmente a mis hermanos quirúrgicos, que sin darme cuenta a partir del 1 de Marzo de 2013 formaríamos una gran familia.

ABREVIATURAS

- ❖ AUC: área bajo la curva
- ❖ RNL: relación Neutrófilos/Linfocitos
- ❖ DSS: disease severity score
- ❖ CI: intervalo de confianza
- ❖ CUCI: colitis ulcerativa crónica inespecífica
- ❖ G-CSF: factor estimulador de colonias granulocíticas
- ❖ g: 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
- ❖ USG: ultrasonido
- ❖ vs: versus

RESUMEN

Introducción

La apendicitis aguda es el diagnóstico de abdomen agudo más frecuente que requiere de tratamiento quirúrgico de urgencia, un retraso en su diagnóstico y tratamiento elevan la morbimortalidad. El éxito depende de un diagnóstico temprano, evitando la gangrena o perforación de la misma.

Existe dificultad en el diagnóstico cuando a pesar de la sospecha clínica no encontramos datos contundentes durante la exploración, además de que nuestros estudios complementarios de laboratorio se encuentran sin alteraciones, por lo que se han elaborado distintas escalas como herramientas auxiliares, así mismo se ha probado el uso de diferentes marcadores bioquímicos como indicadores de la enfermedad, sin embargo no existe evidencia que sustente su uso rutinario.

Los objetivos del estudio fueron evaluar la utilidad de marcadores de inflamación en el servicio de urgencias del Hospital General de México como herramienta para confirmar o descartar apendicitis en ausencia de leucocitosis.

Material y Métodos

Se realizó un estudio transversal analítico en el cual se obtuvieron 188 pacientes, los cuales fueron intervenidos quirúrgicamente a apendicectomía con abordaje laparoscópico o abierto bajo el diagnóstico de abdomen agudo, probable apendicitis aguda. Dentro de las variables medidas fueron las siguientes: edad, sexo, bilirrubinas séricas totales, relación Neutrófilos/Linfocitos, leucocitos totales, porcentaje de neutrófilos, reporte histopatológico de la pieza quirúrgica y reporte transoperatorio de aspecto macroscópico del apéndice.

Resultados

En total se obtuvieron 188 pacientes, 97 hombres y 91 mujeres, con una edad promedio de 32.42 años, mediana de 28. Dentro de los hallazgos histopatológicos se encontró que hubo apendicitis en 87.2% de los casos, reportando un 12.8% de apéndices blancas.

Se encontró que si únicamente se utilizara la cuenta total de leucocitos para sospechar apendicitis en un cuadro doloroso abdominal, no hay diferencia estadísticamente significativa $p=0.120$ entre las cifras de los pacientes que presentan apendicitis y los que no.

A los pacientes que no presentaron leucocitosis se les evaluó la relación Neutrófilos/Linfocitos, elaborando una curva ROC para evaluar sus coordenadas, con un área bajo la curva de .63, dentro de las cuales se determinó que el valor más adecuado de dicha relación para diagnosticar apendicitis en ausencia de

leucocitosis sería de 1.51, con una sensibilidad de 90% y una especificidad de 44%.

Al realizar la prueba de Fisher encontramos un valor de $p=0.037$, es decir hay diferencia estadísticamente significativa.

A la aplicación de pruebas diagnósticas se demostró una sensibilidad del 90%, especificidad del 44%, valor predictivo positivo del 84%, valor predictivo negativo de 57%, razones de verosimilitud de (LR+) 1.61 y (LR-) .23, así como una Odds Ratio de 3.33.

Con respecto a las bilirrubinas séricas totales no se encontró diferencia significativa en paciente con y sin apendicitis.

Conclusiones

Se demostró diferencia estadísticamente significativa para la relación Neutrófilos/Linfocitos como prueba diagnóstica en apendicitis sin leucocitosis, sin embargo el tamaño de la muestra es pequeño, por lo que los parámetros de las pruebas diagnósticas resultan en evidencia débil para sacar conclusiones, sin embargo el presente trabajo puede servir como base para una tesis que complete nuestro tamaño de muestra.

ÍNDICE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS COMO PRUEBA DIAGNÓSTICA EN LA APENDICITIS EN AUSENCIA DE LEUCOCITOSIS EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

INTRODUCCIÓN

MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

INTRODUCCIÓN

La apendicitis aguda es el diagnóstico de abdomen agudo más frecuente que requiere de tratamiento quirúrgico de urgencia, un retraso en su diagnóstico y tratamiento elevan la morbimortalidad. Hoy en día su diagnóstico continúa siendo un reto, ya que no siempre presenta sintomatología clásica o signos apendiculares. Además existen diferentes diagnósticos diferenciales para síndrome doloroso abdominal localizado en fosa iliaca derecha, principalmente en mujeres.

El éxito depende de un diagnóstico temprano, evitando la gangrena o perforación de la misma. Sin embargo, el panorama se torna difícil cuando a pesar de la sospecha clínica no encontramos datos contundentes durante la exploración, además de que nuestros estudios complementarios de laboratorio se encuentran sin alteraciones, como los leucocitos en la biometría hemática por mencionar un ejemplo. Existen diversas escalas que a menudo se emplean para determinar el riesgo de padecer apendicitis, aunque no son del todo sensibles ni específicas.

Ante ésta situación el cirujano se enfrenta a dos escenarios, esperar y solicitar un estudio de imagen, dejando progresar la enfermedad ó realizar la intervención quirúrgica con los riesgos que ésta conlleve.

Los objetivos del estudio fueron evaluar la utilidad de marcadores de inflamación en el servicio de urgencias del Hospital General de México como herramienta para confirmar o descartar apendicitis en ausencia de leucocitosis. ⁽¹⁻³⁾

ANATOMÍA

El apéndice vermicular se encuentra en la base del ciego, cerca de la válvula ileocecal dónde convergen las tres tenias del cólon. Es un divertículo verdadero de la base del ciego ya que contiene todas las capas del cólon. Está irrigada por la arteria apendicular, la cual discurre a través del mesoapéndice proveniente de la arteria ileocólica, rama de la arteria mesentérica superior.

Presenta diferentes disposiciones, las cuales diversifican las manifestaciones clínicas y complican el diagnóstico (retrocecal, subcecal, preileal, postileal y pélvica).

Dentro de las capas apendiculares hay depósitos de células linfoides B y T, las cuales le confieren funciones inmunológicas. Con el transcurso del tiempo estas células tienden a atrofiarse. ⁽²⁾

EPIDEMIOLOGÍA

Con una incidencia que va 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. Principalmente entre los 25 a 35 años de edad⁽⁴⁾. Representa el 0.6% del total de las admisiones hospitalarias en Estados Unidos, resultando en aproximadamente 1 millón de días de hospitalización y 3 billones de dólares en costo hospitalario ⁽⁵⁾.

Se estima que ocupa el 27.5% de los procedimientos quirúrgicos de urgencia, lo que representa aproximadamente 250 mil procedimientos en Estados Unidos por año ⁽⁶⁾.

FISIOPATOLOGÍA

Al inicio del proceso inflamatorio apendicular, se propone como principal etiología una obstrucción de la luz secundaria a la presencia de un fecalito o cálculo, hiperplasia linfóide, procesos infecciosos, tumoraciones y parásitos, entre otros. Es importante señalar que no siempre se logra identificar la causa.

Cuando se obstruye la luz apendicular se presenta acumulación de moco con posterior distensión, incrementando la presión intraluminal, provocando estasis linfática, oclusión de pequeños vasos y trombosis, con su consecuente isquemia y necrosis de la pared.

El proceso obstructivo se acompaña de proliferación bacteriana, aumentando la reacción inflamatoria del órgano. Dentro de los microorganismos que más comúnmente encontramos en el proceso apendicular están E. coli, Peptostreptococcus, Bacteroides fragilis y Pseudomonas spp.⁽²⁾.

CUADRO CLÍNICO

Dolor abdominal es el principal síntoma en el cuadro apendicular. Se presenta como una serie de manifestaciones clínicas con cierta progresión clásica que involucra frecuentemente dolor en el cuadrante inferior derecho, anorexia, náusea y vómito.

Únicamente 50 a 60% de los pacientes presentan migración del dolor cuando inicia en epigastrio o en el área periumbilical ^(2, 7). En algunos 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.

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%

(7)

A la exploración física dentro de los signos clínicos con mayor relevancia en el diagnóstico se encuentra el punto de McBurney, el cual presenta sensibilidad de 50-94% y especificidad de 76-86%. El signo de Rovsing se presenta con sensibilidad entre 22-68% y especificidad de 58-96%; el signo del psoas cuenta 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 principalmente clínico, sin embargo, debido a la variabilidad de los síntomas y signos encontrados durante la exploración física, no es infrecuente recurrir a exámenes de laboratorio e imagen complementarios para tener una orientación clínica y diagnóstica más adecuada ⁽²⁾, ya que se reportan hasta 20 a 30% de las exploraciones físicas como negativas ⁽⁸⁾.

En el abordaje del paciente con dolor abdominal localizado en fosa iliaca derecha requiere una historia clínica completa ⁽⁹⁾. El cuadro clínico clásico apendicular se presenta únicamente en el 60% de los casos ⁽¹⁰⁾, lo que dificulta establecer el diagnóstico. Diagnósticos erróneos de apendicitis ocurren hasta en 12% del total de los casos. Tasas negativas de hasta el 20% son aceptadas con el fin de evitar las consecuencias de una apendicitis complicada, alcanzando tasas incluso del 40% en mujeres en edad reproductiva ⁽¹¹⁾.

La mayor dificultad diagnóstica se encuentra 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 secundario al incremento del tamaño uterino) ⁽³⁾.

EXÁMENES DE LABORATORIO

La cuenta total de células blancas, porcentaje de neutrófilos y cuantificación de proteína C reactiva son los parámetros que a menudo se utilizan como herramienta diagnóstica cuando existe la sospecha de apendicitis ⁽⁸⁾.

Es común que en pacientes con apendicitis aguda se encuentre leucocitosis con desviación de la curva de distribución hacia la izquierda, y con la presencia de neutrofilia mayor a 75%. Se ha reportado que hasta el 79% de los pacientes presentan elevación leucocitaria, aunque una elevación en éstas células hace más probable el diagnóstico de apendicitis, no lo descarta, pues podría tratarse de otra enfermedad que esté simulando dicha patología, por lo que una cuenta elevada no es sensible ni específica. Así mismo se ha encontrado apendicitis con leucopenia hasta en 2.6% de los pacientes ^(8, 12).

Aunque 18.4% de los pacientes se van a presentar con una cifra total normal de células blancas es importante saber que pueden presentar enfermedad complicada, ya que esa cifra normal no se relaciona con menor riesgo de perforación ⁽¹²⁾.

La elevación de la proteína C reactiva se encuentra en apendicitis con más de 12 horas de evolución. Es importante mencionar que la combinación de mediciones de proteína C reactiva elevada y la leucocitosis o neutrofilia predicen mejor el diagnóstico, con una sensibilidad que va del 97 al 100% ⁽⁸⁾.

Cifras por encima de 150mg/dL de PCR al ingreso se han vinculado con un proceso inflamatorio más severo, resultando en procedimientos quirúrgicos más complejos. En cuanto a las apendicectomías laparoscópicas se presenta una mayor tasa de conversión en comparación con pacientes quienes presentan un valor más bajo ⁽¹³⁾.

No es infrecuente encontrar niveles de bilirrubinas elevados en pacientes con algún proceso infeccioso con flora proveniente de intestino, pero este mismo hallazgo es infrecuente en infecciones virales ⁽¹⁴⁾. El mecanismo que describe la elevación de los niveles de las bilirrubinas no está completamente claro, sin embargo se relaciona con la respuesta inflamatoria que causa la bacteriemia ⁽⁹⁾.

El hígado recibe sangre que proviene del sistema portal, el cual acarrea entre otras sustancias bacterias y toxinas ⁽¹⁵⁾. Normalmente son depuradas por detoxificación y procesos inmunológicos en el sistema reticular endoplásmico ⁽¹⁾. Estudios realizados en animales muestran que la hiperbilirrubinemia es un factor protector en el desarrollo de sepsis por bacterias Gram negativas, sin embargo en humanos no se ha logrado demostrar el mismo efecto, aunque, el desarrollo de hiperbilirrubinemia en pacientes con sepsis severa esta asociado a un peor pronóstico ⁽¹⁶⁾.

En un estudio prospectivo se llevó a cabo una comparación entre la cuenta total leucocitaria, 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 bilirrubinas totales (1.04 vs .7 mg/dL, P= 0.047)⁽¹⁷⁾. Esto se complementa con otro grupo de estudios, donde se demostró que la perforación incrementa los niveles de bilirrubina con una especificidad de 88.3% para valores de bilirrubinas >21 mmol/L⁽¹⁸⁾.

Recientemente se ha investigado el rol que ocupa la procalcitonina en apendicitis aguda, normalmente se secreta a través de las células C de la glándula tiroides y K del pulmón. Por lo general se mantiene en niveles indetectables por debajo de 0.05 nanogramos/dL, pero cuando es estimulada por endotoxinas sus niveles se elevan considerablemente.

La procalcitonina normalmente no responde a la inflamación estéril o a inflamaciones de tipo viral, aunque en un meta-análisis realizado en 2013, se encontró que ésta tiene una alta certeza en el diagnóstico de apendicitis aguda complicada⁽⁵⁾. Por otra parte, se ha visto que los niveles de PCR y procalcitonina son valores diagnósticos independientes en combinación con la escala de Alvarado para apendicitis complicada⁽¹⁹⁾.

Se ha evidenciado en trabajos previos el rol de la endotoxemia en el desarrollo de neutrofilia y linfopenia. La linfopenia se puede deber a trauma severo, sepsis severa o respuesta inflamatoria. Distintos procesos se han descrito dentro de los involucrados en el descenso de los linfocitos T CD4 y aumento de los linfocitos T CD8, tomándose como marcador de inmunosupresión una relación por debajo a 1 entre estos dos. La neutrofilia es un fenómeno contrario en la respuesta inflamatoria sistémica a la linfopenia, ya que se produce por la demarginación de los neutrófilos, retardo en su apoptosis y estimulación de las células progenitoras por G-CSF⁽²⁰⁾.

En un estudio llevado a cabo en 2001 por Zahorec, se observó que la relación Neutrófilos/Linfocitos es un marcador pronóstico útil para el egreso hospitalario, la monitorización y evaluación de la respuesta inflamatoria en pacientes admitidos a una unidad de terapia intensiva⁽²⁰⁾.

La relación Neutrófilos/Linfocitos, también conocida como índice de Zahorec, presenta un aumento mucho más rápido que la PCR durante la fase aguda de la respuesta inflamatoria, esto a causa de que el pool de neutrófilos es la médula ósea, mientras que la PCR es sintetizada en el hígado en respuesta a la IL-6. En diferentes estudios se ha visto que una relación Neutrófilos/Linfocitos >5 se encuentra asociada a apendicitis complicada, presentando una mejor correlación con el hallazgo que con el conteo leucocitario total y PCR⁽²¹⁾.

Durante un estudio retrospectivo en donde se buscaba establecer como riesgo de apendicitis aguda un incremento en la relación Neutrófilos/Linfocitos, se demostró que con un nivel >5.74 se tenía una sensibilidad de 70.8% y una especificidad de 48.5%, con un AUC de .609 (95% CI 0.560-0.659; $p<0.001$) para determinar si se trataba de apendicitis complicada⁽²²⁾.

También Ishizuka propone en un estudio retrospectivo que el índice de Zahorec debiera tener un punto de corte óptimo en 8, puesto que en este valor se haya una mayor área bajo la curva (.679). Concluye además que pacientes con apendicitis aguda y una relación Neutrófilos/Linfocitos mayor a 8, tienen un riesgo 4.17 veces más de apendicitis complicada que con los que presentan una RNL <8 (95%, CI 2.298-7.566; $p<0.001$)⁽²³⁾.

Se han realizado críticas en cuanto a la relación de los estudios que intentan demostrar la implicación que tiene la elevación de los marcadores antes mencionados en la presencia de la enfermedad, el desarrollo o no de perforación y complicación en apendicitis aguda, destacando en varios de ellos la presencia de una alta tasa de apendicectomías blancas y una alta tasa de complicaciones, señalando un déficit en la estandarización de procedimientos diagnósticos en las instituciones en las que se realizaron estos estudios⁽²⁴⁾.

Finalmente entre el 19 y 40% de los casos vamos a encontrar alteraciones en el examen general de orina, encontrándose piuria, bacteriuria y hematuria. Por lo que un examen general de orina patológico tampoco descarta la presencia de apendicitis⁽²⁾.

ESCALAS CLÍNICAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE APENDICITIS

Una escala ideal para evaluar pacientes que presenten determinado padecimiento debe ser una herramienta que incremente la velocidad del diagnóstico, al mismo tiempo debe tener certeza en la toma de decisiones y reducir el número de estudios imagenológicos potencialmente perjudiciales y costosos⁽²⁵⁾.

Se han elaborado diversas escalas para valorar el riesgo de padecer apendicitis y de sus posibles complicaciones, de las cuales la más utilizada es la de Alvarado modificada.

Dicha escala fue diseñada en el año de 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⁽²⁶⁾.

Partiendo de lo anterior, se realizó un estudio retrospectivo encontrando diversa sensibilidad y especificidad para cada una de las variables analizadas. Posterior al análisis se asignaron puntajes para cada parámetro. De acuerdo a los puntajes de la escala de Alvarado, conforme aumentan, la posibilidad de padecer 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)^(26, 27).

Tabla 2. Escala de Alvarado.

Tabla 2. ESCALA DE ALVARADO ⁽²⁶⁾	
CARACTERÍSTICA	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, la puntuación de Alvarado es útil para el descarte diagnóstico de apendicitis aguda con menos de 5 puntos en todos los grupos de pacientes, sin embargo no se puede utilizar para tomar una decisión quirúrgica por su baja sensibilidad, lo que hace necesario 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 ⁽²⁷⁾. En éste último grupo, escalas como AIR han demostrado tener una mayor certeza diagnóstica ⁽²⁸⁾.

Se han hecho diferentes modificaciones a la escala de Alvarado, dentro de las cuales se agrega el tenesmo. Fisiopatológicamente, una vez ocluida la luz apendicular, 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 ⁽²⁹⁾.

En un estudio realizado a pacientes con dolor en fosa iliaca derecha, se evaluó la presentación clínica de los datos obtenidos de la escala de Alvarado, encontrando solamente diferencia estadísticamente significativa para migración del dolor, fiebre y neutrofilia ⁽¹⁹⁾.

En 2010 se publicó un estudio cuyo objetivo era aplicar una escala de valoración para predecir qué pacientes podrían presentar apendicitis aguda. Ellos incluyeron 15 parámetros distintos que se describen en la tabla 3. Con un punto de corte de 7.5, 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. Escala RIPASA.

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
Náusea/ Vómito	1
Migración de dolor	0.5
Anorexia	1
Síntomas <48 horas	1
Síntomas >48 horas	.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

(30)

En 2012 en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, se comparó la efectividad de la escala de Alvarado modificada con la escala de RIPASA, encontrando una sensibilidad de 0.89 y 0.91 respectivamente; y una especificidad de 0.69 y 0.84 ⁽⁴⁾.

Otra escala que se ha utilizado inicialmente en niños y posteriormente fue validada en adultos es la de Lintula, con un rango de 0 a 32 puntos, cuyo punto de corte es 21 para apendicitis, y <15 descarta la apendicitis. Los pacientes que se encuentran entre 16 y 20 deben permanecer en observación. Su uso ha reportado una sensibilidad de 88.1% y especificidad de 91.66%⁽³¹⁾.

En la población geriátrica la evolución de la apendicitis es diferente por su forma de presentación. Según un estudio 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 para padecer apendicitis (sensibilidad 100% y especificidad 77.4%) y punto de corte para diagnóstico de 6 puntos (sensibilidad 80.5% y especificidad 94.9%)⁽³²⁾.

Comparando pacientes con apendicitis no complicada con los de apendicitis complicada, los últimos presentan menos migración del dolor pero más anorexia y fiebre. En otro estudio se encontró que pacientes con apendicitis perforada tienen un tiempo medio de dolor abdominal más largo (1 vs 2 días), así como presentar temperatura más elevada (37.9°C vs 37.4°C, P<0.001)⁽³³⁾.

ESTUDIOS DE IMÁGEN

Se han realizado distintas escalas de valoración clínica, así como auxiliares diagnósticos para aminorar el tiempo que tarda del diagnóstico hasta la resolución de éste⁽¹⁾. Un diagnóstico tardío o incorrecto puede derivar en diferentes complicaciones como lo son infección de sitio quirúrgico, perforación, abscesos, sepsis e incluso la muerte⁽⁴⁾.

Para evitar éste tipo de situaciones se han utilizado diferentes estudios de imagen como la radiografía, el ultrasonido y la tomografía, sin embargo tienen la desventaja de que requiere de un operador, aumenta el riesgo de cáncer asociado a radiación y no se encuentran disponibles en todos los centros hospitalarios⁽⁵⁾.

Se debe de tomar en cuenta que el uso de Tomografía está asociado con un aumento en el riesgo de presentar cáncer especialmente en pacientes jóvenes, en donde la incidencia de apendicitis es mayor⁽²⁵⁾.

El uso de estudios de imagen en pacientes con apendicitis aguda es propuesto como la última herramienta diagnóstica, aunque su uso selectivo está recomendado. El uso indiscriminado de estos estudios se ha asociado con un incremento del número de resultados falsos positivos y falsos negativos en pacientes con baja o alta probabilidad de apendicitis respectivamente⁽³⁴⁾.

A pesar de que el USG reporta una especificidad que oscila entre el 88% y 98%, su sensibilidad es subóptima (78%-100%), particularmente en el inicio de la enfermedad. Los pacientes frecuentemente son enviados para la realización de tomografía abdominal, la cual tiene una mejor sensibilidad y especificidad como método diagnóstico (92%-100% y 87%-100%, respectivamente)⁽³⁵⁾.

Radiografía de abdomen

A pesar de ser sumamente utilizadas y de forma rutinaria en muchos de los servicios de urgencias, la radiografía de abdomen en dos posiciones tiene poca

utilidad en el diagnóstico. Aun así, los hallazgos que podemos encontrar en ellas y que son compatibles con apendicitis aguda, se encuentran:

- ❖ Coprostasis en ciego (sensibilidad en las primeras 24 horas del cuadro de 97.05%)
- ❖ Apendicolito en cuadrante inferior derecho (7-22% sensibilidad)
- ❖ Íleo en cuadrante inferior derecho (sensibilidad 15-55%)
- ❖ Incremento en la densidad de los tejidos blandos (12-33%)
- ❖ Aire dentro del apéndice (<2% de sensibilidad)
- ❖ Escoliosis lumbar (sensibilidad 1-14%)
- ❖ Borramiento de la sombra del psoas
- ❖ Aire libre intraabdominal (en casos de perforación)
- ❖ Deformidad de los bordes cecales (sensibilidad 1-8%).
- ❖ Patrón de despulimiento en las densidades del cuadrante inferior derecho(2, 7).

Ultrasonido

El USG puede resultar en la confirmación del diagnóstico de apendicitis, sin embargo es una prueba que no lo descarta ⁽³⁾. Dentro de las ventajas que puede tener en comparación con la TAC son mayor eficiencia para obtención de imágenes, nula exposición a radiación, y que no se emplea medio de contraste, sin embargo, la certeza diagnóstica y la capacidad para diferenciar de diagnósticos alternos son más bajas, es operador dependiente y existe dificultad para la obtención de imágenes cuando se trata de pacientes obesos ⁽²⁾.

Dentro de las pruebas diagnósticas ultrasonográficas utilizadas se encuentra la medición bajo máxima compresión directa apendicular, siendo diagnóstica cuando mide más de 6 mm. Si no se logra mantener la compresión apendicular o se encuentra una pared delgada se debe emplear el Doppler color, el cual refleja un patrón circunferencial inflamatorio debido al incremento de la vascularidad ⁽⁷⁾.

Tomografía

Dentro de los hallazgos por TAC compatibles con apendicitis encontramos:

- ❖ Grosor mayor a 6 mm
- ❖ 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 RM es un método alternativo para los pacientes que son alérgicos al medio de contraste yodado. Ya que representa altos costos y requiere mayor tiempo en su elaboración, algunos autores se refieren a este método únicamente en pacientes embarazadas en quienes el USG se presenta como prueba no concluyente.

En la RM el proceso inflamatorio apendicular causa una hiperintensidad en la

grasa periapendicular. La apendicitis aguda por RM se diagnóstica siguiendo los mismos parámetros métricos utilizados en la TAC ⁽⁷⁾.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Múltiples condiciones pueden ser consideradas como diagnóstico de apendicitis aguda, las cuales varían de acuerdo al sexo y edad, pudiendo corresponder con manifestaciones clínicas de otras entidades nosológicas ya sean del aparato gastrointestinal, ginecológicas, urológicas y sistémicas.

A continuación se señalan una serie de patologías que se deben tomar en cuenta para realizar el diagnóstico diferencial de apendicitis aguda:

- ❖ Adenitis mesentérica
- ❖ Ileitis aguda
- ❖ Gastroenteritis aguda
- ❖ Salmonelosis
- ❖ Enfermedad de Crohn
- ❖ CUCI
- ❖ Divertículo de Meckel
- ❖ Síndrome de Mittelschmerz
- ❖ Torsión ovárica
- ❖ Endometriosis
- ❖ Síndrome de hiperestimulación ovárica
- ❖ Absceso tubovárico
- ❖ Enfermedad pélvica inflamatoria
- ❖ Ruptura de quiste de ovario
- ❖ Embarazo ectópico
- ❖ Endometritis aguda
- ❖ Cólico renoureteral
- ❖ Epididimitis
- ❖ Torsión testicular^(2, 5).

TRATAMIENTO

El principal objetivo en apendicitis aguda es establecer un diagnóstico oportuno y realizar una pronta intervención quirúrgica. El retraso en el diagnóstico debido al inicio inespecífico del cuadro muchas veces genera una intervención apresurada, considerando como aceptable hasta un 15-20% de apendicectomías blancas ⁽²³⁾.

Tratamiento médico

La estabilización del paciente debe ser el primer paso, con la finalidad de llevarlo en las mejores condiciones posibles a su intervención quirúrgica y retardando lo menos posible el manejo quirúrgico.

En relación con la terapia antimicrobiana, se debe distinguir si se trata de una apendicitis complicada o no. Ante la sospecha de apendicitis no complicada, se debe dar profilaxis antibiótica a 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 no se considera necesario en estos casos ⁽³⁶⁾.

En casos de sospecha de apendicitis complicada, se debe iniciar terapia antimicrobiana de amplio espectro de forma empírica. Dentro de los esquemas posibles se puede utilizar Piperacilina-Tazobactam o Ticarcilina-Clavulanato, o combinaciones de cefalosporinas de tercera generación con 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 ⁽³⁶⁾.

Tratamiento quirúrgico

Actualmente el tratamiento de la apendicitis consiste en una intervención quirúrgica para extirpar dicho órgano, la cuál tiene 2 abordajes, el abierto y el laparoscópico.

En la cirugía abierta se realiza con una incisión en el cuadrante inferior derecho del abdomen o en el hemiabdomen inferior. El abordaje laparoscópico se realiza mediante 3 o 4 incisiones que van de .5 a 1cm por las cuales se introducen trócares, los cuales son puertos laparoscópicos por los que se trabaja a través de ellos con equipo de laparoscopia.

Hoy día continúa habiendo controversia sobre las ventajas y desventajas de cada unos de los abordajes y sobre cuál es mejor que otro.

En un meta-análisis se reportan las siguientes diferencias:

- ❖ Existe un aumento en el tiempo de 12.35 minutos más en el abordaje por laparoscopia.
- ❖ Se logra una estancia intrahospitalaria menor de 0.6 días en cirugía laparoscópica.
- ❖ El retorno a una dieta normal se logra 0.34 días más rápido en cirugía laparoscópica.
- ❖ No hay diferencia en el dolor posoperatorio al primer día.
- ❖ Hay una tasa menor, estadísticamente significativa, de infecciones en

heridas quirúrgicas en apendicectomía laparoscópica (3.81% vs 8.41%).

- ❖ No existe diferencia significativa en la formación de abscesos intraabdominales, aunque hay tendencia a favor de la apendicectomía abierta.
- ❖ No presentan diferencias en el íleo postoperatorio, ni en sangrado en ambos abordajes. Existe mayor tasa de infecciones de vías urinarias postoperatorias en las apendicectomías laparoscópicas ⁽³⁷⁾.

La evidencia macroscópica de ausencia de apendicitis continúa siendo un reto para el cirujano, ya que la realización de apendicetomías en apéndices histológicamente normales podrían tener asociados riesgos de complicaciones potenciales, las cuales pueden ser evitadas. Aunque las complicaciones por una apendicitis complicada son peores que las que puede presentar una apendicectomía blanca ⁽⁸⁾.

Aunque en un reporte en el cual son analizados los cambios histopatológicos de 129 pacientes que macroscópicamente no presentaban datos de apendicitis y se les realizó apendicectomía, muestra que en el 94.6% había evidencia de un proceso patológico, de los cuales el 38.9% pertenece a cambios inflamatorios crónicos, 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 en controversia, pues se asocia a elevados costos de hospitalización con una estancia intrahospitalaria prolongada y una mayor morbilidad en comparación con pacientes que presentaron apendicitis aguda. La justificación podría ser que requieren más tiempo en llegar al diagnóstico correcto posterior a uno inicialmente erróneo ⁽¹¹⁾.

COMPLICACIONES

En caso de enfermedad avanzada y exista perforación apendicular, la morbilidad y mortalidad aumentan de manera considerable con tasas de complicación de hasta el 58% ⁽⁶⁾.

Existe evidencia que reporta que los pacientes con perforación apendicular son más propensos a desarrollar abscesos intraabdominales y sepsis en comparación con los que no (3% más en ambos casos, $p=.001$). Además en ocasiones requieren de reoperación y reportan un tiempo de estancia intrahospitalaria considerablemente mayor (2.4 días, $p=0.004$) ^(12, 38).

La cuenta leucocitaria no es un valor predictivo que se pueda tomar en cuenta para saber si existe o no perforación apendicular, ya que hay estudios que demuestran que existe la misma proporción tanto en pacientes con cuentas normales como elevadas ⁽¹²⁾.

El riesgo de perforación apendicular es muy bajo en las primeras 24 horas del padecimiento, llegando a 6% después de las primeras 36 horas, y agregándose un 5% de probabilidad por cada 12 horas transcurridas. El tiempo estimado como de menor riesgo para perforación son las primeras 36 horas. La incidencia reportada de perforación apendicular va del 13% al 37% ⁽¹⁷⁾.

De acuerdo a un estudio publicado en 2013 en el que compara la evolución clínica 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 a menos de 24 horas del ingreso, en comparación con el grupo que se realizó la intervención después (5.6% vs 18.5%, $p= 0.008$), así como una mayor presentación de apendicitis complicada (13.2% vs 26.1, $P <0.05$) ⁽⁶⁾.

Por otro lado, hay un estudio que muestra que no existe diferencia alguna entre el porcentaje de perforación apendicular en pacientes con apendicitis aguda que se intervienen con menos de 48 horas después del ingreso y entre los que se intervienen con más de ese tiempo (9.9% vs 11.2%, $p=0.85$) ⁽¹⁰⁾.

Sin embargo, un estudio reportó que la diferencia en las tasas de perforaciones apendiculares dependen de variables socioeconómicas, demostrado por el tiempo que transcurría entre el ingreso y la intervención quirúrgica en hospitales públicos, así como una mayor estancia intrahospitalaria ⁽³⁹⁾.

El clasificar la severidad del cuadro apendicular debería servir para establecer el manejo. De acuerdo a encuestas aplicadas a 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 ⁽⁴⁰⁾.

Recientemente se ha propuesto una clasificación de severidad de la enfermedad según los hallazgos quirúrgicos, que lleva por nombre DSS, establecida de la siguiente forma:

- ❖ Grado 0: apéndice normal
- ❖ Grado 1: 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 ésta etapificación, se ha visto que el incremento de la severidad conlleva un aumento en la tasa de complicaciones postoperatorias y estancia intrahospitalaria de los grados que van del 1 al 4. Con respecto al grado 5 se describe que se necesita una muestra más grande para obtener datos más contundentes ⁽⁴¹⁾.

PRONÓSTICO

El pronóstico depende de la severidad del cuadro. Diversos aspectos se han considerado como marcadores pronósticos de perforación apendicular. Sin embargo si el diagnóstico y tratamiento quirúrgicos son oportunos, deberá ser bueno.

Es importante recalcar que una enfermedad avanzada puede culminar en una sepsis, lo cual aumenta el riesgo de mortalidad. Así mismo, este tipo de pacientes presentan una mayor probabilidad de desarrollar abscesos intraabdominales, sepsis, requerir una intervención quirúrgica más compleja y en ocasiones reintervención quirúrgica^(12, 38). Pacientes intervenidos con una apendicitis complicados presentan también un mayor tiempo de estancia intrahospitalaria, que va de 4.8 vs 7.2 días $p=0.004$ ⁽³⁸⁾.

Por lo anterior, el pronóstico siempre irá de acuerdo a la fase en que se diagnostica y se trata el cuadro apendicular, el cual puede ser muy bueno o derivar en la muerte, con tasas de complicación de hasta el 58% en una fase complicada⁽⁶⁾.

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

En nuestra práctica quirúrgica diaria nos enfrentamos a pacientes con cuadro clínico de probable apendicitis, sin embargo en exámenes complementarios de apoyo que son primordiales para nosotros como lo es la biometría hemática uno de sus marcadores que son los leucocitos no se encuentran alterados, lo que modifica la conducta a seguir, progresa la enfermedad y se retrasa el tratamiento.

¿Cuál es la utilidad clínica diagnóstica de los marcadores séricos tomados en el servicio de urgencias (Índice Neutrófilos/Linfocitos y bilirrubinas totales) en el servicio de urgencias del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga?

JUSTIFICACIÓN

La apendicitis representa el primer lugar en incidencia de causa de dolor abdominal en el servicio de urgencias. Su atención y correcto diagnóstico representan un reto para el médico, incluso en ocasiones para el cirujano, por lo que su diagnóstico oportuno y tratamiento son importantes para una adecuada evolución del enfermo.

Es relativamente frecuente que exista duda en el diagnóstico, sin embargo se retrasa el tratamiento y permite se desarrolle una fase más avanzada de la enfermedad, por lo que sería de gran ayuda contar con un índice útil que se pueda obtener de la batería de rutina de exámenes de laboratorio que contamos en urgencias y que nos ayude en el diagnóstico.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar si la relación Neutrófilos/Linfocitos es una prueba útil al ingreso del paciente para diagnosticar apendicitis en los casos donde no hay leucocitosis en el servicio de urgencias del Hospital General de México.

OBJETIVOS GENERALES

Evaluar si la determinación de bilirrubinas totales es una prueba útil al ingreso del paciente para diagnosticar apendicitis en los casos donde no hay leucocitosis en el servicio de urgencias del Hospital General de México.

Evaluar si la relación Neutrófilos/Linfocitos en combinación con las bilirrubinas totales son una prueba útil al ingreso del paciente para diagnosticar apendicitis en los casos donde no hay leucocitosis en el servicio de urgencias del Hospital General de México.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La determinación del índice Neutrófilos/Linfocitos tomada al ingreso del paciente al servicio de urgencias me servirá para descartar la presencia de apendicitis?

HIPÓTESIS

Ho: Si el índice Neutrófilos/Linfocitos tomada al ingreso de un paciente con sospecha de apendicitis no tiene relación con la enfermedad (reporte histopatológico), entonces los pacientes con índice Neutrófilos/Linfocitos mayores a 3 no tendrán probabilidad de presentar apendicitis.

Ha: Si el índice Neutrófilos/Linfocitos tomada al ingreso de un paciente con sospecha de apendicitis tiene relación con la enfermedad (reporte histopatológico), entonces los pacientes con índice Neutrófilos/Linfocitos mayores a 3 tendrán probabilidad de presentar apendicitis.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Transversal analítico.

DEFINICIÓN DE UNIVERSO

Nuestro universo son los pacientes que fueron sometidos a apendicectomía por parte del servicio de urgencias de Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” con un diagnóstico de abdomen agudo, probable apendicitis (diagnóstico realizado clínicamente por parte del personal médico del servicio de urgencias).

TAMAÑO DE LA MUESTRA

En total del 1 de julio de 2013 al 31 de agosto de 2014 en el servicio de urgencias del Hospital General de México se llevaron a cabo un total de 188 apendicectomías (91 mujeres y 98 hombres). Teniendo como población el valor anterior, se calculó la muestra a recolectar teniendo un porcentaje de error del 5%, un nivel de confianza del 95%, una distribución del 50%. Se obtuvo el resultado de muestra óptima de 180 individuos⁽⁴²⁾.

DEFINICIÓN DE LAS UNIDADES DE OBSERVACIÓN

Los sujetos sometidos al estudio son pacientes que acudieron al servicio de urgencias médico-quirúrgicas del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” y compatibles con diagnóstico de abdomen agudo, probable apendicitis aguda.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron los pacientes que fueron sometidos a intervención quirúrgica, ya sea por abordaje laparoscópico o abierto, todos ellos con diagnóstico probable de apendicitis aguda fundamentado en la historia clínica, la exploración física y pruebas de laboratorio realizadas en el servicio de Urgencias Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyen del estudio todo paciente que se conozca con antecedentes de hepatopatías, discrasias sanguíneas ó que se conocieran previamente

alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático. Todo paciente menor de 18 años cumplidos a su ingreso.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Se eliminan del estudio todos aquellos pacientes de los que no fue posible recabar su estudio anatomopatológico, en quienes no se cuente con la totalidad de los datos requeridos en la hoja de captura de datos.

VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

Edad: es el número de años cumplidos del paciente a su ingreso.

Bilirrubinas totales séricas: es la medición plasmática de los valores séricos al momento del ingreso del paciente al servicio de urgencias. Medido en mg/dL, el parámetro reportado en el laboratorio del Hospital corresponde a 1.22 mg/dL, que coincide con la literatura. Consideraremos hiperbilirrubinemia cifras por encima de 1.22mg/dL.

Relación Neutrófilos/Linfocitos (índice de Zahorec): razón que resulta de la división del número total de neutrófilos entre el número de linfocitos totales. Se considera anormal cuando es >5.74 .

Leucocitos totales: reportado en la biometría hemática completa tomada al ingreso del paciente al servicio de urgencias médico-quirúrgicas. Se considera normal por debajo de 10×10^3 células por mm^3 . Leucocitosis es entonces el incremento en el número total de leucocitos por encima del valor normal.

Neutrófilos: es el porcentaje de polimorfonucleares reportados en la biometría hemática tomada al ingreso del paciente al servicio de urgencias médico-quirúrgicas. Se describe neutrofilia cuando se encuentra un porcentaje de neutrófilos $>70\%$.

Reporte histopatológico positivo para apendicitis aguda: el reporte de patología se consideró positivo cuando la descripción fuera diferente a la del tejido normal.

Perforación apendicular: evidencia macroscópica reportada en el transoperatorio por discontinuidad de la serosa o en el reporte histopatológico.

RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Se llevo a cabo la captura de datos durante la estancia del paciente en el servicio de urgencias médico-quirúrgicas, antes de la intervención quirúrgica. La captura de los resultados del reporte histopatológicos se realizó a través del catálogo de biopsia disponible en el software propio del Hospital General de México.

Los resultados se capturaron en la hoja diseñada para la recolección de datos y posteriormente se plasmaron en una base de datos de Excel Microsoft 2011. (anexo 1)

Para el análisis estadístico se realizaron pruebas como T de student, prueba de Fisher, se realizaron pruebas diagnósticas, se utilizó tabla de contingencias y se elaboró una curva ROC, así mismo se obtuvo la Odds Ratio.

Se graficaron resultados que fueron estadísticamente significativos.

ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

RECURSOS HUMANOS

Se capacitaron a los residentes de primero, segundo y tercer año quienes se encontraban en su rotación por el servicio de urgencias durante los meses de captura de datos, mismos que se recolectaron en la hoja diseñada para dicha tarea.

RECURSOS MATERIALES

No se requirió ningún recurso extra al que se utiliza rutinariamente en el diagnóstico y manejo del paciente en el servicio de Urgencias médico-quirúrgicas.

PRESUPUESTO

No hubo necesidad de apoyo presupuestal de ningún organismo para el desarrollo del éste estudio.

DIFUSIÓN

Se realizó difusión del proyecto entre los médicos adscritos del servicio de urgencias médico-quirúrgicas del Hospital, así como a los médicos residentes que se encontraban en rotación por ese mismo servicio.

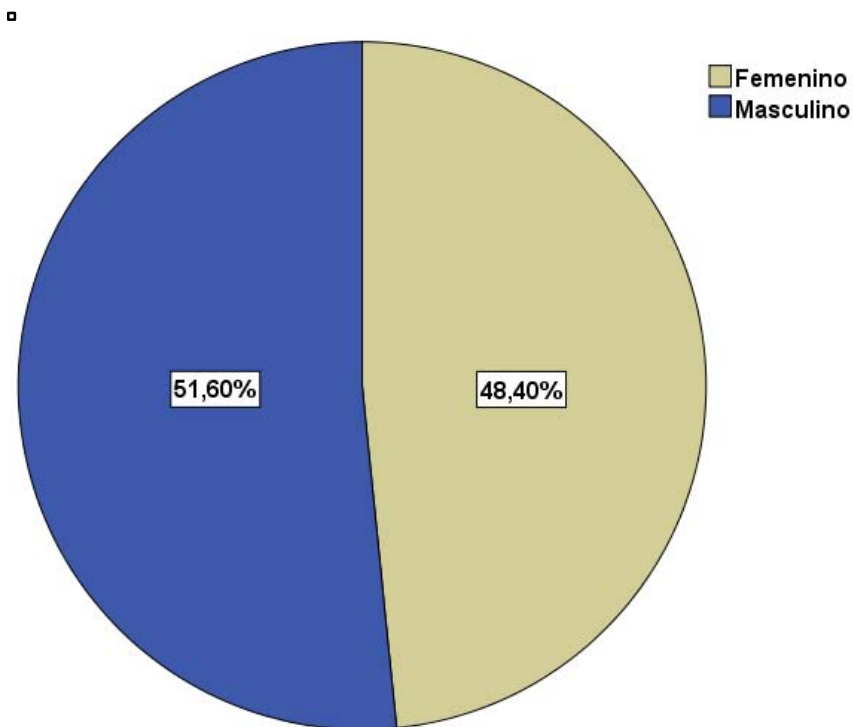
IMPLICACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO

Sólo se utilizaron técnicas y métodos de investigación documental de tipo retrospectivos, revisión de expedientes clínicos y otros en los que no se identificó al paciente ni se trataron aspectos sensibles referentes a su conducta. Éste estudio no irrumpe con ninguna pauta ética internacional para la investigación médica, y por lo tanto no se requiere del uso de un consentimiento informado.

RESULTADOS

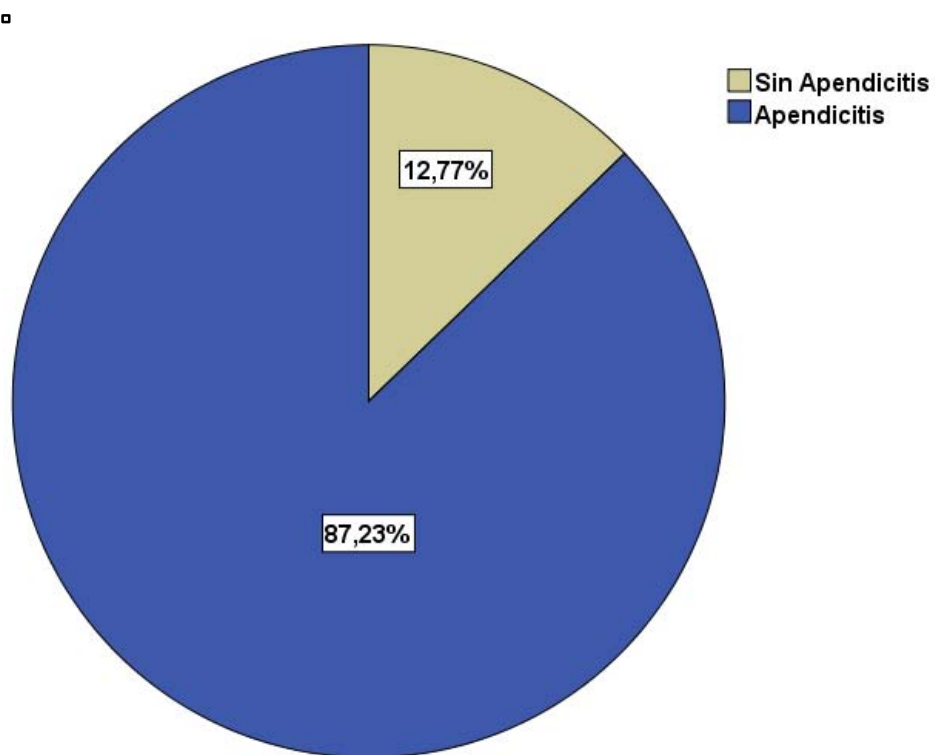
Entre el 1 de Julio de 2013 al 31 de Agosto de 2014, se registraron un total de 188 casos con dolor abdominal sugestivo de apendicitis aguda en el servicio de Urgencias del Hospital General de México de los cuáles hubo 97 hombres (51.6%) y 91 mujeres (48.4%). La edad promedio fue de 32.43 años (Desviación estándar ± 13.64), mínimo de 18, máximo 80, mediana 28 años.

Gráfica 1. Género.



Estos pacientes fueron sometidos a cirugía por presentar abdomen agudo y sospecha de apendicitis aguda; en los hallazgos histopatológicos definitivos se encontró que hubo apendicitis en 164/188 casos (87.2%) y se reportaron como apéndices blancas 24/188 (12.8%).

Gráfica 2. Hallazgos histopatológicos.



De acuerdo a la clasificación macroscópica transoperatoria se clasificaron en fases los casos con apendicitis, mostrando en la siguiente tabla como quedaron distribuidos:

Tabla 4. Clasificación apendicular por fases.

Fase	Casos	Porcentaje
Normal	24	12,8
1	74	39,4
2	12	6,4
3	44	23,4
4	34	18,1
Total	188	100,0

De los 24 casos sin apendicitis, los hallazgos encontrados fueron:

Tabla 5. Hallazgos histopatológicos en casos sin apendicitis.

Histopatológico	Frecuencia	Porcentaje
APÉNDICE SIN ALTERACIONES	3	12,5
CARCINOMA NEUROENDOCRINO BIEN DIFERENCIADO EN APÉNDICE	1	4,2
COLECISTITIS CRÓNICA ESCLEROTRÓFICA	1	4,2
ENDOMETRIOSIS APÉNDICULAR	1	4,2
HIPERPLASIA FOLICULAR	15	62,5
MUCOCELE APÉNDICULAR	1	4,2
PIOSALPINX	2	8,4
Total	24	100,0

Si solo tomáramos en cuenta los leucocitos para sospechar en un cuadro doloroso abdominal la presencia de apendicitis, al realizar una prueba de t de student, observamos que hay una $p=0.120$, es decir no hay diferencia estadística entre leucocitosis de los pacientes con apendicitis que aquellos casos sin apendicitis:

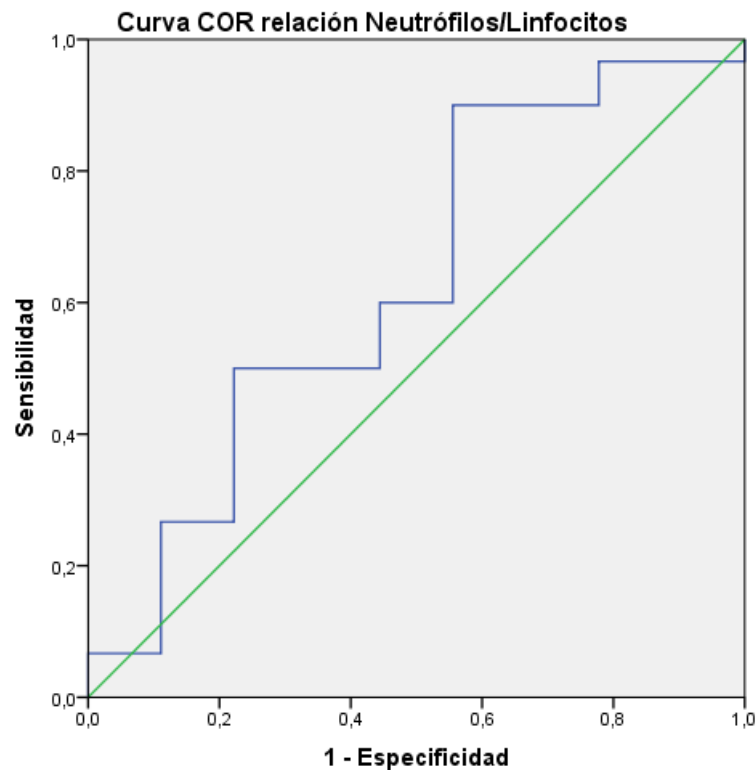
Tabla 6. T de student en leucocitosis.

Leucocitosis		N	Media	DE \pm	p
Apendicitis	No	24	13,1900	6,67020	0,12
	Si	164	15,0704	5,32871	

Los pacientes sin leucocitosis fueron 39 (20.7% del total de la muestra); 9 sin apendicitis y 30 con apendicitis. Al evaluar la relación Neutrófilos/Linfocitos para diagnosticar apendicitis en los casos donde no hay leucocitosis, se elaboró una curva ROC para evaluar las coordenadas de la curva:

Gráfica 3. Curva ROC relación Neutrófilos/Linfocitos.

▫



Las coordenadas quedaron de la siguiente manera:

Tabla 7. Coordenadas de la curva ROC.

□

Coordenadas de la curva

Variables resultado de contraste:
RelacionNeutLinfos

Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
-,1772	1,000	1,000
,8276	,967	1,000
,8814	,967	,889
,9688	,967	,778
1,0849	,933	,778
1,2742	,900	,778
1,4076	,900	,667
1,5184	,900	,556
1,6861	,867	,556
1,7746	,833	,556
1,8376	,800	,556
2,1265	,767	,556
2,3866	,733	,556
2,4592	,700	,556
2,5153	,667	,556
2,5708	,633	,556
2,6225	,600	,556
2,6936	,600	,444
2,7685	,567	,444
2,7882	,533	,444
2,8333	,500	,444
2,9686	,500	,333
3,0728	,500	,222
3,2034	,467	,222
3,4049	,433	,222
3,8669	,400	,222
4,3778	,367	,222
4,6344	,333	,222
4,7793	,300	,222

Con un área bajo la curva de 0.63, el valor más adecuado de la relación Neutrófilos/Linfocitos para diagnosticar apendicitis en los casos donde no hay leucocitosis sería de 1.51 con una sensibilidad de 90% y especificidad de 0.44%.

Al aplicar este valor, tomando como altamente sugestivo de apendicitis los casos con un índice de 1.51 encontramos mediante una tabla de contingencias:

Tabla 8. Tabla de contingencias.

Valor 1,51		Apendicitis		Total
		No	Si	
Relación Neutrófilos / Linfocitos	No	4	3	7
	Si	5	27	32
<i>Total</i>		9	30	39

Al realizar la prueba exacta de Fisher, obtenemos un valor de $p= 0.037$, es decir hay diferencias estadísticamente significativas.

Las pruebas diagnósticas con el valor de 1.51 se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 9. Pruebas diagnósticas.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	
Sensibilidad	0,9
Especificidad	0,44
VPP	0,84
VPN	0,57
LR+	1,61
LR-	0,23
Odds Ratio	3,33

Con respecto a las bilirrubinas, estas no presentaron diferencias significativas entre los casos con y sin leucocitosis ($p=0.681$):

Tabla 10. Bilirrubinas en pacientes sin leucocitosis.

Bilirrubinas		N	Media	DE ±	p
Apendicitis	No	9	,9744	,45851	0.68
	Si	30	1,0827	,73730	

Ni tampoco hubo diferencias en toda la muestra:

Tabla 11. Bilirrubinas en pacientes con apendicitis.

Bilirrubinas		N	Media	DE ±	p
Apendicitis	No	24	1,0583	,59476	0.29
	Si	164	1,2909	1,06038	

DISCUSIÓN

La apendicitis aguda es el diagnóstico más frecuente en el servicio de urgencias que requiere de una intervención quirúrgica. De la muestra obtenida de 188 pacientes el 51.6% fueron hombres y 48.4% mujeres, en la literatura mundial se reporta mayor incidencia en hombres, lo cual corresponde con nuestros resultados.

Se presenta un pico en la incidencia entre los 25 y 35 años de edad, en promedio nuestra población contaba con 32.43 años y una mediana de 28, lo cual entra dentro de los parámetros de los reportes.

Del total de casos, 164/188 se reportaron con hallazgo histopatológico de apendicitis, siendo 87.2%, mientras que el conteo de apéndices blancas fue de 24/188, siendo 12.8%, encontrándose los rangos del hospital dentro de lo permitido en cuanto a apéndices negativas se refiere, reportada en hasta el 20% en la literatura.

En cuanto a los hallazgos histopatológicos se evidenció que 58.5% de las apendicectomías se están realizando en fases tempranas y únicamente el 41.5% en etapas avanzadas, de las cuales el 18.1% se encontraron perforadas, lo que nos indica que la gran mayoría de los pacientes se diagnosticaron y trataron oportunamente. Así mismo su pronóstico se espera sea mejor.

De nuestra base de datos obtuvimos que de 39 pacientes con apendicitis sin leucocitosis únicamente 4 presentaron apéndice normal, 22 fase I, 4 fase II, 6 fase III y 3 fase IV, lo cual nos indica que a pesar de no presentar elevación leucocitaria como respuesta inflamatoria, ya había pacientes que presentaban enfermedad complicada. Esto nos urge a tener un marcador bioquímico que sea una herramienta diagnóstica útil para poder diagnosticar la enfermedad a pesar de no contar con datos contundentes a la exploración ni en los estudios de laboratorio.

Incluso si el paciente presentara leucocitosis, no se toma como un parámetro adecuado para realizar el diagnóstico de apendicitis. Si bien es un marcador de respuesta inflamatoria, no es específico, ya que puede presentarse elevación de las células blancas en muchas otras patologías que son diagnósticos diferenciales de apendicitis y estar presentes sin tener la enfermedad, pues la literatura reporta estos datos, y al ser analizados por nosotros de igual manera, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los leucocitos de los pacientes con apendicitis que aquellos casos sin la enfermedad.

Retomando la aplicación del índice de Zahorec a nuestra población sin leucocitosis con apendicitis, que fueron 30, al elaborarse la curva ROC, encontramos un área bajo la curva de .63, el cual es un valor que se considera bajo, evaluando las coordenadas se consideró como punto de corte 1.51 para diagnosticar apendicitis en los pacientes que no presentan leucocitosis, con una sensibilidad del 90% y especificidad de .44%.

Aunque presenta una adecuada sensibilidad la especificidad es baja, además ese punto de corte es muy bajo, por lo que pacientes sanos que se tomen una biometría hemática y se realice el índice quedarían por encima del mismo, dentro de los rangos que Zahorec reporta como fisiológicos, es decir, para que un paciente presente dicho punto de corte podría tener alguna alteración a la respuesta inflamatoria o alguna deficiencia a nivel inmunológico y no deberse propiamente por la enfermedad.

Si bien la Odds ratio que arroja este mismo punto de corte hace propenso al paciente 3.3 veces más a padecer la enfermedad que aquellos pacientes que presenten un valor por debajo a 1.51, lo cual es aún más difícil por lo comentado anteriormente.

Dentro de las pruebas diagnósticas se encontró un buen VPP que es de 84% y un VPN de 54%, los cuales no son despreciables, sin embargo no nos determinan que se trate de una prueba que pueda ser diagnóstica, al menos en estos momentos.

Hablando de las bilirrubinas séricas totales no se encontró alguna diferencia estadísticamente significativa ($p=0.681$) entre los pacientes que se presentan con apendicitis y sin apendicitis sin leucocitosis, por lo que al menos en los pacientes sin leucocitosis podemos descartar utilidad de la prueba, sin embargo vale la pena recordar que en pacientes que presentan respuesta inflamatoria si se consideran marcadores de severidad.

CONCLUSIONES

En esta serie el tamaño de la muestra es pequeño, por lo que las pruebas diagnósticas resulta una evidencia débil para sacar conclusiones. Sin embargo, puede servir como base para una tesis que complete nuestro tamaño de muestra.

Es probable que si se amplía la muestra pueda mejorar la especificidad del índice de Zahorec aplicado a pacientes que presentan probable apendicitis sin leucocitosis y resulte en un prueba diagnóstica que nos ayude a establecer la presencia de enfermedad en ausencia de datos contundentes a la exploración y de respuesta inflamatoria evidenciada en la biometría hemática.

Una vez completada la muestra valdría la pena realizar pruebas diagnósticas en un punto de corte más elevado, aunque disminuya la sensibilidad buscamos una mejor especificidad, ya que la sospecha clínica de padecimiento apendicular la tenemos y cuando existe la duda lo que se busca es descartar la presencia de la misma.

Hasta el día de hoy no existe un marcador sérico cuya certeza nos permita utilizarlo como herramienta para establecer el diagnóstico de apendicitis, por lo que hoy por hoy el diagnóstico continúa siendo clínico.

Ante la sospecha clínica de apendicitis en ausencia de leucocitosis se recomienda continuar el abordaje diagnóstico apoyados en un estudio de imagen, pues la falta de respuesta inflamatoria no le exime de que esté presente la enfermedad o se trate de un diagnóstico diferencial.

Es necesario continuar haciendo estudios para encontrar un marcador que se pueda emplear como herramienta diagnóstica, ya que en la literatura mundial se hace evidente la necesidad de encontrar uno, ya que mejoraría de por medio en gran medida la morbimortalidad de los pacientes.

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

HOJA DE RECOLECCION DATOS APENDICES																			
fecha ingreso		hora ingreso		responsable															
nombre	edad	sexo	expediente	TENSION ARTERIAL	frecuencia c	temperatura	frecuencia respiratoria												
<table border="1"> <tr> <td>personales patologicos</td> <td></td> </tr> <tr> <td>diabetes</td> <td></td> </tr> <tr> <td>hipertension</td> <td></td> </tr> <tr> <td>inmunosupresion</td> <td></td> </tr> <tr> <td>consumos de medicamentos</td> <td></td> </tr> <tr> <td>obesidad</td> <td></td> </tr> </table>								personales patologicos		diabetes		hipertension		inmunosupresion		consumos de medicamentos		obesidad	
personales patologicos																			
diabetes																			
hipertension																			
inmunosupresion																			
consumos de medicamentos																			
obesidad																			
padecimiento actual				laboratorios															
	presencia	tiempo previo al ingreso		leucos		lactato													
anorexia				neutrofilos		EGO													
nausea				hb		PCR													
vómito				plaq		PROCALCITONINA													
dolor difuso				RDW															
dolor en FID				glucosa															
dierrea				bilirrubina D															
sintomas urinarios				bilirrubina I															
migracion de dolor				DHL															
estreñimiento				amilasa															
				urea															
				creat															
signos		presencia		tiempo desde estancia a cirugía															
Mc Burney																			
pcas																			
obturador																			
talo'percusion				MANEJO QUIRURGICO															
Rovsing				hallazgos quirurgicos		ABORDAJE:													
Von blumberg				HALLAZGOS ALTERNOS															
Rigidez abdominal				posicion		GRADO DSS													
plastrón				dias de estancia intrahospitalaria															
Fiebre																			
medicamentos		presencia	cual	complicaciones posoperatorias en la estancia															
antibioticos				REOPERACION															
analgescicos				FALLECIMIENTO															
BIOPSIA																			
HALLAZGOS APENDICULARES				PERFORACION															
HALLAZGOS ALTERNOS				PERITONITIS															

BIBLIOGRAFÍA

1. Poras Chaudhary AK, Neeraj Saxena, Upendra C. Biswal. Hyperbilirubinemia as a predictor of gangrenous perforated.pdf>. *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 adults clinical manifestation and differential diagnosis.pdf>. *Uptodate*. 2015.
3. Ronald F Martin MW, Wenliang Chen. Acute appendicitis in adults Diagnostic evaluation..pdf>. *Uptodate*. 2015.
4. Nallely Reyes-García FRZv-Rr, Rodrigo Cruz-Martínez, Marco Diego Sandoval-Martínez, Carlos Alfredo Gutiérrez-Banda, César Athié-Gutiérrez. Precisión diagnóstica de la escala RIPASA para el diagnóstico de apendicitis aguda análisis comparativo con la escala de Alvarado modifi cada.pdf>. *Cirugia y Cirujanos*. 2012;34(2).
5. Yu CW, Juan LI, Wu MH, Shen CJ, Wu JY, Lee CC. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cell count for suspected acute appendicitis. *Br J Surg*. 2013;100(3):322-9.
6. Giraud G, Baracchi F, Pellegrino L, Dal Corso HM, Borghi F. Prompt or delayed appendectomy? Influence of timing of surgery for acute appendicitis. *Surg Today*. 2013;43(4):392-6.
7. Petroianu A. Diagnosis of acute appendicitis. *Int J Surg*. 2012;10(3):115-9.
8. Keskek M, Tez M, Yoldas O, Acar A, Akgul O, Gocmen E, et al. Receiver operating characteristic analysis of leukocyte counts in operations for suspected appendicitis. *Am J Emerg Med*. 2008;26(7):769-72.
9. McGowan DR, Sims HM, Zia K, Uheba M, Shaikh IA. The value of biochemical markers in predicting a perforation in acute appendicitis. *ANZ J Surg*. 2013;83(1-2):79-83.
10. March B, Gillies D, Gani J. Appendicectomies performed >48 hours after admission to a dedicated acute general surgical unit. *Ann R Coll Surg Engl*. 2014;96(8):614-7.
11. Zdichavsky M, Gogele H, Blank G, Kraulich M, Meile T, von Feilitzsch M, et al. Histological characterization of appendectomy specimens with intraoperative appearance of vascular injection. *Surg Endosc*. 2013;27(3):849-53.
12. Feng YY, Lai YC, Su YJ, Chang WH. Acute perforated appendicitis with leukopenic presentation. *Am J Emerg Med*. 2008;26(6):735 e3-4.
13. Shelton JA, Brown JJ, Young JA. Preoperative C-reactive protein predicts the severity and likelihood of complications following appendectomy. *Ann R Coll Surg Engl*. 2014;96(5):369-72.
14. Kusters A, Karpen SJ. The role of inflammation in cholestasis: clinical and basic aspects. *Semin Liver Dis*. 2010;30(2):186-94.
15. Muhammad Jamaluddin SMAH, Humaid Ahmad. Hyperbilirubinaemia a predictive factor for complicated acute appendicitis, a study in a tertiary care hospital.pdf>. *Journal of Pakistan Medical Association*. 2013;63(11):1374.

16. Patel JJ, Taneja A, Niccum D, Kumar G, Jacobs E, Nanchal R. The association of serum bilirubin levels on the outcomes of severe sepsis. *J Intensive Care Med*. 2015;30(1):23-9.
17. 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.
18. McGowan DR, Sims HM, Shaikh I, Uheba M. The value of hyperbilirubinaemia in the diagnosis of acute appendicitis. *Ann R Coll Surg Engl*. 2011;93(6):498.
19. Wu JY, Chen HC, Lee SH, Chan RC, Lee CC, Chang SS. Diagnostic role of procalcitonin in patients with suspected appendicitis. *World J Surg*. 2012;36(8):1744-9.
20. R Z. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid an simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill.pdf>. *Bratislava Medical Journal*. 2001;102(1):5-14.
21. Shimizu T, Ishizuka M, Kubota K. A lower neutrophil to lymphocyte ratio is closely associated with catarrhal appendicitis versus severe appendicitis. *Surgery Today*. 2015;46(1):84-9.
22. Kahramanca S, Ozgehan G, Seker D, Gokce EI, Seker G, Tunc G, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of acute appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2014;20(1):19-22.
23. Mitsuru Ishizuka TS, Keiichi Kubota. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Has a Close association with gangrenous appendicitis in patients undergoing appendectomy.pdf>. *Int Surg*. 2012;97:299-304.
24. Debnath J, Ravikumar R, Bhatia M. Diagnosing appendicitis with serum bilirubin level: Is there any problem? *Int J Surg*. 2015;21:175.
25. Sammalkorpi HE, Mentula P, Leppaniemi A. A new adult appendicitis score improves diagnostic accuracy of acute appendicitis--a prospective study. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:114.
26. Alvarado A. *Ann Emerg Med* (1986) A Practical Score for the Early Diagnosis of Acute Appendicitis.pdf>. *Annals of Emergency Medicine*. 1986.
27. Ohle R, O'Reilly F, O'Brien KK, Fahey T, Dimitrov BD. The Alvarado score for predicting acute appendicitis: a systematic review. *BMC Med*. 2011;9:139.
28. de Castro SMM, Ünlü Ç, Steller EP, van Wagenveld BA, Vrouwenraets BC. Evaluation of the Appendicitis Inflammatory Response Score for Patients with Acute Appendicitis. *World Journal of Surgery*. 2012;36(7):1540-5.
29. Bulus H, Tas A, Morkavuk B, Koklu S, 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.
30. Chong C F AMIW, Thien A, Suyoi A, Mackie A J, Tin A S, Tripathi S, Jaman N H, Tan K K, Kok K Y, Mathew V V, Paw O, Chua H B, Yapp S K. Development of the RIPASA score, a new appendicitis scoring system for the diagnosis of acute appendicitis.pdf>. *Singapore Medical Journal*. 2010;51(3):220.
31. 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.

32. Konan A, Hayran M, Kilic YA, Karakoc D, Kaynaroglu V. Scoring systems in the diagnosis of acute appendicitis in the elderly. *Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2011;17(5):396-400.
33. Bröker MEE, van Lieshout EMM, van der Elst M, Stassen LPS, Schepers T. Discriminating Between Simple and Perforated Appendicitis. *Journal of Surgical Research*. 2012;176(1):79-83.
34. Andersson M, Ruber M, Ekerfelt C, Hallgren HB, Olaison G, Andersson RE. Can new inflammatory markers improve the diagnosis of acute appendicitis? *World J Surg*. 2014;38(11):2777-83.
35. 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.
36. Douglas Smink DIS, Martin Weiser, Wenliang Chen. Management in acute appendicitis in adults.pdf>. Uptodate. 2015.
37. 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 Gastroenterol*. 2010;10:129.
38. Chen CC, Ting CT, Tsai MJ, Hsu WC, Chen PC, Lee MD, et al. Appendectomy timing: Will delayed surgery increase the complications? *J Chin Med Assoc*. 2015;78(7):395-9.
39. Steinman M RP, Lenci LL, Kirschner CC, Teixeira JC, Gonçalves PDS, et al. Appendicitis: What does really make the difference between private and public hospitals?.pdf>. *BMC emergency medicine*. 2013;13(1):15.
40. José Francisco Corona-Cruz JM-R, Noé Isaías Gracida-Mancilla, Gerardo Ricardo Vega-Chavaje, Raúl Sánchez-Lozada. Uso inapropiado de antibióticos en apendicitis aguda..pdf>. *Cirugia y Cirujanos*. 2007;75:25.
41. 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. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;74(1):32-6.
42. Anuario Estadístico Enero Diciembre 2012.pdf>. Internet. 2012.