



**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA/CARRERA MEDICINA
UNIDAD DE TITULACIÓN**



REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA			
FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE GRADUACIÓN			
TÍTULO Y SUBTÍTULO:	Leucocitosis e índice neutrófilo-linfocito como predictores de apendicitis aguda		
AUTOR(ES) (apellidos/nombres):	Coello Blacio Osmar Milton		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES) (apellidos/nombres):	Cornejo Carmigniani Eduardo/Esthela Tinoco		
INSTITUCIÓN:	Universidad de Guayaquil		
UNIDAD/FACULTAD:	Ciencias de la Salud		
MAESTRÍA/ESPECIALIDAD:	Medicina		
GRADO OBTENIDO:	Médico General		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	27 de mayo de 2018	No. DE PÁGINAS:	
ÁREAS TEMÁTICAS:	Apendicitis aguda		
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	Índice neutrófilo-linfocito; apendicitis aguda; leucocitosis, rendimiento diagnóstico.		
RESUMEN/ABSTRACT (150-250 palabras):			
La apendicitis aguda es una entidad clínica que está aumentando y su mortalidad está directamente relacionada con el diagnóstico y tratamiento temprano y oportuno. Aunque actualmente hay varios marcadores inflamatorios para medir la			



enfermedad, no todos son accesibles a las instituciones de salud, especialmente debido a su costo, por lo que es necesario evaluar alternativas fáciles, rápidas y de bajo costo.

ADJUNTO PDF:	☒	SI	☐	NO
	☐		☐	
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: 0984868647		E-mail: osmar_coello@hotmail.com	
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN:	Nombre:			
	Teléfono:			
	E-mail:			



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA/CARRERA MEDICINA
UNIDAD DE TITULACIÓN**

Guayaquil, 8 de mayo de 2018

CERTIFICACIÓN DEL TUTOR REVISOR

Habiendo sido nombrado **EDUARDO CORNEJO CARMIGNIANI**, tutor del trabajo de titulación certifico que el presente trabajo de titulación, elaborado por **OSMAR MILTON COELLO BLACIO** con C.I. No. 0703829143, con mi respectiva supervisión como requerimiento parcial para la obtención del título de MÉDICO, en la Carrera/Facultad, ha sido **REVISADO Y APROBADO** en todas sus partes, encontrándose apto para su sustentación.

Atentamente,

EDUARDO CORNEJO CARMIGNIANI

C.I. No. 0903949691



**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA/CARRERA MEDICINA
UNIDAD DE TITULACIÓN**

**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y DE AUTORIZACIÓN DE LICENCIA
GRATUITA.**

**LICENCIA GRATUITA INTRANSFERIBLE Y NO EXCLUSIVA PARA EL USO
NO COMERCIAL DE LA OBRA CON FINES NO ACADÉMICOS**

Yo, OSMAR MILTON COELLO BLACIO con C.I. No. 0703829143, certifico que los contenidos desarrollados en este trabajo de titulación, cuyo título es **“Leucocitosis e índice neutrófilo-linfocito como predictores de apendicitis aguda”** son de mi absoluta propiedad y responsabilidad Y SEGÚN EL Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN, autorizo el uso de una licencia gratuita intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la presente obra con fines no académicos, en favor de la Universidad de Guayaquil, para que haga uso del mismo, como fuera pertinente

OSMAR MILTON COELLO BLACIO

C.I. No. 0703829143

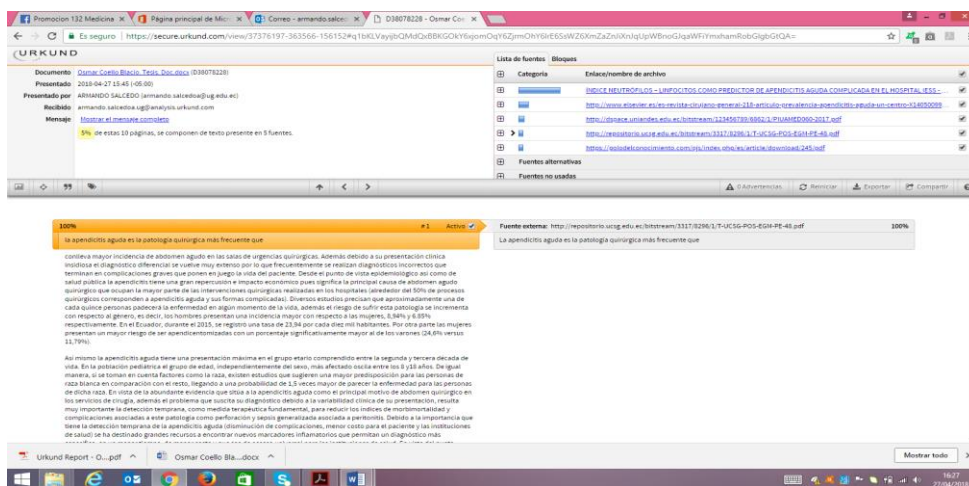


FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA/CARRERA MEDICINA
UNIDAD DE TITULACIÓN

CERTIFICADO PORCENTAJE DE SIMILITUD

Habiendo sido nombrado **DRA. ESTHELA TINOCO**, tutor del trabajo de titulación certifico que el presente trabajo de titulación ha sido elaborado por **OSMAR MILTON COELLO BLACIO**, con **C.I._0703829143**, con mi respectiva supervisión como requerimiento parcial para la obtención del título de **médico**.

Se informa que el trabajo de titulación: **“Leucocitosis e índice neutrófilo-linfocito como predictores de apendicitis aguda”**, ha sido orientado durante todo el periodo de ejecución en el programa antiplagio **“URKUND”** quedando el **5 %** de coincidencia.



<https://secure.arkund.com/view/16964445-251036-988649#DccxGdIxDADBv6>

Atentamente,

DRA. ESTHELA TINOCO
C.I. 0907327407



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA/CARRERA MEDICINA
UNIDAD DE TITULACIÓN**

Guayaquil, 09 de mayo de 2018

Sr. Dr. Cecil Flores Balseca
Director de Carrera de Medicina
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de Guayaquil
Guayaquil

De mis consideraciones:

Envío a Ud. el Informe correspondiente a la tutoría realizada al Trabajo de Titulación **“Leucocitosis e índice neutrófilo-linfocito como predictores de apendicitis aguda”** del (los) estudiante (s) **OSMAR MILTON COELLO BLACIO**, indicando que ha (n) cumplido con todos los parámetros establecidos en la normativa vigente:

- El trabajo es el resultado de una investigación.
- El estudiante demuestra conocimiento profesional integral.
- El trabajo presenta una propuesta en el área de conocimiento.
- El nivel de argumentación es coherente con el campo de conocimiento.

Adicionalmente, se adjunta el certificado de porcentaje de similitud y la valoración del trabajo de titulación con la respectiva calificación.

Dando por concluida esta tutoría de trabajo de titulación, **CERTIFICO**, para los fines pertinentes, que el (los) estudiante (s) está (n) apto (s) para continuar con el proceso de revisión final.

Atentamente,

DRA. ESTHELA TINOCO

C.I. 0907327407



DEDICATORIA

Dedico este proyecto a Karen, Katherin, Alí, Nick, Billy y Jack quienes han sido mis pilares fundamentales para seguir adelante.

A mis padres Hugo Coello y Nancy Blacio que con su incansable tesón, pragmatismo, esfuerzo y paciencia han sido una motivación durante toda la vida.

Gracias al esfuerzo de profesores y compañeros, pues su apoyo desinteresado siempre fue motivo de superación.



TABLA DE CONTENIDOS

FICHA DE REGISTRO PARA EL REPOSITORIO NACIONAL DE CIENCIA TECNOLOGÍA.	II
CERTIFICACIÓN DEL REVISOR.....	IV
DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y DE AUTORIZACIÓN DE LICENCIA GRATUITA.....	V
CERTIFICADO PORCENTAJE DE SIMILITUD.....	VI
CERTIFICADO DEL TUTOR.....	VII
DEDICATORIA.....	VIII
ÍNDICE DE TABLAS.....	XII
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	XIII
ÍNDICE DE APÉNDICES O ANEXOS.....	XIV
RESUMEN.....	XV
ABSTRACT.....	XVI
INTRODUCCIÓN.....	1
1. CAPÍTULO I.....	4
1.1 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	4
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	5
1.3 OBJETIVOS.....	5
1.3.1Objetivos generales.....	5
1.3.2Objetivos específicos.....	5



1.4 JUSTIFICACIÓN.....	5
1.5 DELIMITACIÓN.....	7
1.6 VARIABLES.....	7
1.7 HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	8
1.7.1 Hipótesis alternativa.....	8
1.7.2 Hipótesis nula.....	8
 2. CAPÍTULO II.....	 9
MARCO TEÓRICO.....	9
2.1 APENDICITIS AGUDA.....	9
2.2 LEUCOCITOSIS E ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO.....	11
2.3 REFERENTES INVESTIGATIVOS.....	14
 3. CAPÍTULO III.....	 19
MARCO METOLÓGICO.....	19
3.1 METODOLOGÍA.....	19
3.2 CARACTERIZACIÓN DE LA ZONA DE TRABAJO.....	19
3.3 UNIVERSO.....	20
3.3.1 Población Universo.....	20
3.4 MUESTRA.....	20
3.4.1 Unidad de Análisis.....	20
3.4.2 Unidad de Muestreo.....	20
3.4.3 Tamaño de la muestra.....	20



3.4.4 Población de estudio.....	20
3.5 CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	21
3.5.1 Criterios de inclusión.....	21
3.5.2 Criterios de exclusión.....	21
3.6 VIABILIDAD.....	22
3.7 VARIABLES DE INVESTIGACIÓN.....	22
3.8 TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.....	26
3.9 RECURSOS A EMPLEAR.....	26
3.9.1 Recursos humanos.....	26
3.9.2 Recursos físicos.....	26
3.10 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE LA MUESTRA.....	27
3.11 METODOLOGÍA PARA EL ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	27
3.12 ASPECTOS BIOÉTICOS.....	27
4. CAPÍTULO IV.....	29
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	29
4.1 RESULTADOS.....	29
4.2 DISCUSIÓN.....	36
5. CAPÍTULO V.....	43
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	43
5.1 CONCLUSIONES.....	43
5.2 RECOMENDACIONES.....	43
6. CAPÍTULO VI.....	44



BIBLIOGRAFÍA.....	44
-------------------	----

ÍNDICE DE TABLAS

CUADRO 1.....	30
<i>CUADRO 2</i>	31
<i>CUADRO 3</i>	31
<i>CUADRO 4</i>	32
<i>CUADRO 5</i>	32
<i>CUADRO 6</i>	33
<i>CUADRO 7</i>	34
<i>CUADRO 8</i>	35
<i>CUADRO 9</i>	35



ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICOS 1.....	29
GRÁFICO 2.....	29
GRÁFICO 3.....	31
GRÁFICO 4.....	33
GRÁFICO 5.....	34
GRÁFICO 6.....	36



ÍNDICE DE APÉNDICES O ANEXOS

Operacionalización de las variables.....	22
--	----



RESUMEN

Antecedentes: La apendicitis aguda es una entidad clínica que está aumentando y su mortalidad está directamente relacionada con el diagnóstico y tratamiento temprano y oportuno. Aunque actualmente hay varios marcadores inflamatorios para medir la enfermedad, no todos son accesibles a las instituciones de salud, especialmente debido a su costo, por lo que es necesario evaluar alternativas fáciles, rápidas y de bajo costo.

Objetivo: Determinar el rendimiento diagnóstico del índice de neutrófilos – linfocitos y leucocitosis en pacientes con sospecha de apendicitis aguda.

Materiales y métodos: Se trata de un estudio de diseño retrospectivo, cualitativo, observacional, analítico, no experimental de cohorte transversal de pruebas diagnósticas mediante la recolección de datos de pacientes ingresados y operados en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo durante el período de enero a diciembre de 2016. Se tomó una muestra de 150 pacientes con diagnóstico clínico de apendicitis aguda que fueron sometidos a cirugía con un cuadro clínico de máximo 24 horas de evolución y que a cuyo ingreso se realizó medición de hemograma. Se hizo una correlación diagnóstica entre el índice neutrófilos linfocitos (INL), leucocitosis, los hallazgos operatorios y patológicos. Se utilizaron valores de INL de 4, 5.5, 7 y 8.5 como puntos de corte.

Resultados: Se incluyeron 150 casos. El análisis determinó que la relación neutrófilos-linfocitos es una prueba diagnóstica con una baja correlación diagnóstica de apendicitis aguda (62,6%). El punto de corte con mayor especificidad (81,8%) fue de 4 con una sensibilidad, valor predictivo positivo y negativo del 73,43%, 95,9% y 34,61% respectivamente.

Conclusión: El índice de linfocitos neutrófilos asociado con la leucocitosis demostró ser un buen indicador y predictor de la apendicitis aguda y sus estadios más graves.



Palabras claves: Índice neutrófilo-linfocito; apendicitis aguda; leucocitosis, rendimiento diagnóstico.

ABSTRACT

Background: Acute appendicitis is a clinical entity that is increasing and its mortality is directly related to early and timely diagnosis and treatment. Although there are currently several inflammatory markers to measure the disease, not all are accessible to health institutions, especially because of their cost, so it is necessary to evaluate easy, fast and low-cost alternatives.

Objective: To determine the diagnostic performance of the neutrophil index - lymphocytes and leukocytosis in patients with suspected acute appendicitis.

Materials and methods: This is a retrospective, qualitative, observational, analytical, non-experimental design study of a cross-sectional cohort of diagnostic tests by collecting data from patients admitted to and operated at the Teodoro Maldonado Carbo Specialties Hospital during the January period to December 2016. A sample of 150 patients with a clinical diagnosis of acute appendicitis who underwent surgery with a clinical picture of maximum 24 hours of evolution and whose admission was made a blood cell count was taken. A diagnostic correlation was made between neutrophil lymphocyte index (INL), leukocytosis, operative and pathological findings. INL values of 4, 5.5, 7 and 8.5 were used as cut points.

Results: 150 cases were included. The analysis determined that the neutrophil-lymphocyte ratio is a diagnostic test with a low diagnostic correlation of acute appendicitis (62.6%). The cut point with the highest specificity (81.8%) was 4 with a sensitivity, positive and negative predictive value of 73.43%, 95.9% and 34.61% respectively.



Conclusion: The neutrophil lymphocyte index associated with leukocytosis proved to be a good indicator and predictor of acute appendicitis and its most severe stages.

Keywords: Neutrophil-lymphocyte index; acute appendicitis; leukocytosis, diagnostic yield.



**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA/CARRERA MEDICINA**

UNIDAD DE TITULACIÓN

**“LEUCOCITOSIS E ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO COMO
PREDICTORES DE APENDICITIS AGUDA”**

Autor: Osmar Coello Blacio

Tutor: Dra. Esthela Tinoco

Resumen

La apendicitis aguda es una entidad clínica que está aumentando y su mortalidad está directamente relacionada con el diagnóstico y tratamiento temprano y oportuno. Aunque actualmente hay varios marcadores inflamatorios para medir la enfermedad, no todos son accesibles a las instituciones de salud, especialmente debido a su costo, por lo que es necesario evaluar alternativas fáciles, rápidas y de bajo costo.

Palabras claves: Índice neutrófilo-linfocito; apendicitis aguda; leucocitosis, rendimiento diagnóstico.



Universidad de Guayaquil

INTRODUCCIÓN

Según estiman datos de la OMS la apendicitis aguda es la patología quirúrgica más frecuente que conlleva mayor incidencia de abdomen agudo en las salas de urgencias quirúrgicas. Además debido a su presentación clínica insidiosa el diagnóstico diferencial se vuelve muy extenso por lo que frecuentemente se realizan diagnósticos incorrectos que terminan en complicaciones graves que ponen en juego la vida del paciente¹.

Desde el punto de vista epidemiológico así como de salud pública la apendicitis tiene una gran repercusión e impacto económico pues significa la principal causa de abdomen agudo quirúrgico que ocupan la mayor parte de las intervenciones quirúrgicas realizadas en los hospitales (alrededor del 50% de procesos quirúrgicos corresponden a apendicitis aguda y sus formas complicadas)².

Diversos estudios precisan que aproximadamente una de cada quince personas padecerá la enfermedad en algún momento de la vida, además el riesgo de sufrir esta patología se incrementa con respecto al género, es decir, los hombres presentan una incidencia mayor con respecto a las mujeres, 8,94% y 6.85% respectivamente³. En el Ecuador, durante el 2015, se registró una tasa de 23,94 por cada diez mil habitantes. Por otra parte las mujeres presentan un mayor riesgo de ser apendicentomizadas con un porcentaje significativamente mayor al de los varones (24,6% versus 11,79%)^{1,2}.

Así mismo la apendicitis aguda tiene una presentación máxima en el grupo etario comprendido entre la segunda y tercera década de vida. En la población pediátrica el grupo de edad, independientemente del sexo, más afectado oscila entre los 8 y 18 años⁴. De igual manera, si se toman en cuenta factores como la raza, existen estudios que sugieren una mayor predisposición para las personas de raza blanca en comparación con el resto, llegando a una probabilidad de 1,5 veces mayor de parecer la enfermedad para las personas de dicha raza³.

En vista de la abundante evidencia que sitúa a la apendicitis aguda como el principal motivo de abdomen quirúrgico en los servicios de cirugía, además el

problema que suscita su diagnóstico debido a la variabilidad clínica de su presentación, resulta muy importante la detección temprana, como medida terapéutica fundamental, para reducir los índices de morbilidad y complicaciones asociadas a esta patología como perforación y sepsis generalizada asociada a peritonitis.

Debido a la importancia que tiene la detección temprana de la apendicitis aguda (disminución de complicaciones, menor costo para el paciente y las instituciones de salud) se ha destinado grandes recursos a encontrar nuevos marcadores inflamatorios que permitan un diagnóstico más específico, en un menor tiempo, de menor costo y que sea de acceso universal para las instituciones de salud.

En vista del punto anterior surge la determinación del índice neutrófilo-linfocito (INL) asociado al recuento leucocitario como indicadores de estado inflamatorio sistémico, que gracias a su elevado margen de especificidad y sensibilidad están siendo tomados en cuenta como marcadores efectivos de gran valor pronóstico⁵. Además, proporcionan una indicación rápida de la extensión de un proceso inflamatorio, en diferentes enfermedades cardiovasculares, gastrointestinales malignas y benignas.

Por su parte el índice neutrófilos-linfocitos integra, por un lado, el aumento del porcentaje de neutrófilos que circulan en el torrente sanguíneo gracias a la liberación de factores quimiotácticos producidos por agentes microbianos y por otra parte la depreciación del porcentaje de linfocitos constituyendo un parámetro, que asociado al recuento elevado de leucocitos, tienen un gran valor diagnóstico de apendicitis aguda que permite tener un mejor pronóstico o post operatorio del paciente ^{5, 6}.

Hasta la fecha no existen trabajos claros que determinen un punto de corte ideal para mejorar el rendimiento diagnóstico del INL, por lo tanto el presente estudio plantea determinar el punto de corte óptimo de manera que mejore el rendimiento diagnóstico del INL en pacientes con sospecha de apendicitis aguda en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

Además, el INL y la leucocitosis, al contrario de otros marcadores, estos no requieren una cuantificación específica en el análisis, siendo así marcadores

eficientes y sencillos de obtener, ya que poseen la ventaja de que su obtención y uso no requiere recursos adicionales, ni equipo, ni personal capacitado^{5,7}. Por lo tanto estos biomarcadores se vuelve un valor predictivo muy importante especialmente en áreas con difícil acceso a nivel económico y geográfico ya que su uso permite una aproximación rápida de la extensión del proceso inflamatorio permitiendo realizar un manejo ágil del paciente y derivarlo a un centro especializado.

Tanto la leucocitosis como el índice neutrófilos linfocitos plasman los actos fisiológicos y fisiopatológicos que se producen en el individuo como respuesta innata a los procesos inflamatorios constituidos y que tienen un origen predominante bacteriano⁸. Diversos estudios demuestran que estos marcadores inflamatorios tienen una excelente tasa de sensibilidad y especificidad, que asociados a un mayor punto de corte, tienen gran rendimiento diagnóstico de apendicitis aguda. Además se los puede obtener de un hemograma básico por lo que resultan muy accesibles, rápidos y de bajo costo especialmente para las zonas o casas de salud con limitados recursos económicos o demográficamente situados en zonas de difícil acceso donde un diagnóstico precoz resulta vital para preservar la vida del paciente^{7,8}.

Una vez abierto el telón de los biomarcadores y explicado la importancia que tiene dentro del diagnóstico y pronóstico de esta patología abdominal emerge el presente trabajo que tendrá como finalidad global determinar el rendimiento diagnóstico del índice neutrófilo- linfocito y leucocitosis como factores predictores de apendicitis aguda. Así mismo, como parte de este propósito global, el presente estudio buscará determinar la especificidad, la sensibilidad. Como parte de esta investigación se examinará los valores predictores negativos y los valores predictores positivos para poder medir la eficacia real de estas pruebas diagnósticas. Finalmente se pondrá énfasis en determinar un punto de corte ideal de estos biocamarcadores que permitan una mayor aproximación diagnóstica.

CAPÍTULO I

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

La apendicitis aguda constituye la patología abdominal más frecuente en las salas de emergencia quirúrgica, pero debido a sus manifestaciones clínicas inespecíficas continúa siendo de difícil diagnóstico aun para el médico más especializado. Además el diagnóstico de esta patología está basada en la anamnesis y los respectivos exámenes de gabinete como el hemograma, marcadores bioquímicos, ultrasonido abdominal y tomografía axial computarizada abdomino-pélvica que tiene una elevada tasa de especificidad y sensibilidad^{8,9}. Estos biomarcadores y exámenes de imagen más específicos, que a pesar de su alta especificidad y sensibilidad, son de difícil acceso en cuanto al tiempo, costo y complejidad que significa para las instituciones de salud.

Tomando en cuenta la prevalencia e incidencia constantes de esta enfermedad y considerando, que un diagnóstico temprano, permite el control de la historia de la misma, surge el problema de la investigación, es decir, que no existe ningún marcador de laboratorio que permita realizar un diagnóstico rápido, no invasivo, certero, de bajo costo y de acceso universal de apendicitis aguda que a la vez permita excluirla de algún otro proceso inflamatorio gastrointestinal benigno o maligno o enfermedad cardiovascular.

En el servicio diario de emergencia del Hospital Teodoro Maldonado Carbo ingresan un sin número de pacientes con dolor abdominal que aluden un cuadro clínico compatible con apendicitis aguda, en dicha situación es fundamental priorizar los pacientes para evitar las complicaciones de un diagnóstico erróneo o tardío. Cabe destacar que el tiempo juega un papel preponderante a la hora de evaluar las complicaciones de esta patología, además las pruebas complementarias y el cuadro clínico muchas veces son inespecíficos. Por lo tanto y debido a las razones anteriormente desplegadas resulta transcendental el estudio de estos marcadores, leucocitosis e índice neutrófilo-linfocito; determinar el campo de utilidad, es decir, su valor óptimo que permita establecerlo como un factor pronóstico de apendicitis aguda, ya que su uso sugiere un apoyo importante en el marco de la medicina diagnóstica.

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Tiene el índice neutrófilos- linfocitos y leucocitosis valor predictivo de apendicitis aguda?

OBJETIVOS

Objetivos generales

Determinar el rendimiento diagnóstico del índice de neutrófilos – linfocitos y leucocitosis en pacientes con sospecha de apendicitis aguda en el Hospital Teodoro Maldonado.

Objetivos específicos

- ✓ Determinar el valor del punto de corte óptimo del INL, en pacientes con leucocitosis, como predictores de apendicitis aguda.
- ✓ Determinar la especificidad y sensibilidad del índice de neutrófilo-linfocito y leucocitosis en el marco del diagnóstico de la apendicitis aguda.
- ✓ Determinar el valor predictivo negativo y el valor predictivo positivo del índice neutrófilo – linfocito y leucocitosis en el marco del diagnóstico de apendicitis aguda.

JUSTIFICACIÓN

En el lapso de los años, se han planteado y efectivizado la realización diversos sistemas de alcance diagnóstico para apendicitis aguda, considerando siempre como el predictor ideal a aquella valoración que sea económica, no invasiva y de acceso universal, logrando además establecer una buena exactitud diagnóstica. Además si se toma en cuenta la prevalencia e incidencia constantes de esta patología en la población adulta y considerando que un diagnóstico temprano permitiría el control de la historia natural de esta enfermedad aportando mejores resultados en términos de morbilidad y mortalidad^{3,4}. Así mismo la gran mayoría de individuos que acuden a los hospitales corresponden a grupos poblacionales con escasos recursos económicos en donde las decisiones de relevancia en este contexto como el de realizar una intervención

quirúrgica deben ser tomadas considerando los escasos elementos de apoyo al diagnóstico que caracterizan a la mayoría de los centros del sistema sanitario.

En vista del párrafo anteriormente citado cabe señalar que la determinación del índice neutrófilos linfocitos (INL) y fórmula leucocitaria elevada (leucocitosis), como indicadores del estado inflamatorio sistémico, están surgiendo como nuevos marcadores pronósticos, pues proporcionan una indicación rápida de la extensión de un proceso inflamatorio, ya sea en enfermedades cardiovasculares, gastrointestinales malignas y benignas⁶. Además el INL asociado a leucocitosis, al contrario de otros marcadores, este no requiere una cuantificación específica en el análisis, siendo así un marcador eficiente y sencillo de obtener, ya que posee la ventaja de que su obtención y uso no requiere recursos adicionales, ni equipo, ni personal capacitado.

Por lo tanto, el INL y la leucocitosis permiten un valor predictivo muy importante especialmente en áreas con difícil acceso a nivel económico y geográfico ya que su uso consiente una aproximación rápida de la extensión del proceso inflamatorio permitiendo realizar un manejo ágil del paciente y derivarlo a un centro especializado.

La valoración de los parámetros analíticos como el índice neutrófilos linfocitos y leucocitosis resulta relevante y dada la escasez de investigaciones similares es importante llevar a cabo dicha investigación porque no solo está orientado al paciente sino también al cirujano para poder predecir el tiempo y los recursos destinados en una intervención quirúrgica, de manera que permita priorizar el ingreso a sala de aquellos sujetos con mayor riesgo de complicaciones.

Dada la importancia que presenta esta patología y la cantidad de recursos que se le destinan resulta fundamental conocer los puntos de corte en comparación con la literatura extranjera. Además hasta la fecha no existen trabajos claros que determinen un punto de corte ideal para mejorar el rendimiento diagnóstico del INL en pacientes con leucocitosis, por lo tanto, el presente estudio plantea determinar el punto de corte óptimo de manera que mejore el rendimiento diagnóstico del INL, asociado a leucocitosis, en pacientes con sospecha de apendicitis aguda en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

DELIMITACIÓN

Línea de Investigación: Cirugía: Apendicitis Aguda

Sub-línea de investigación: Perfil epidemiológico, Marcadores inflamatorios

Campo: Medicina.

Área: Pregrado

Tiempo: Enero a diciembre de 2016.

Aspecto: Factores que influyan en el rendimiento diagnóstico del índice neutrófilo-linfocito y leucocitosis en pacientes con apendicitis aguda

Tema: Índice neutrófilo-linfocito y leucocitosis como predictores de apendicitis aguda en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo durante el período de enero a septiembre de 2016.

Objetivo de estudio: Rendimiento diagnóstico del Índice neutrófilo-linfocito y leucocitosis en pacientes con apendicitis aguda.

VARIABLES

VARIABLE	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADO R	ÍNDICE
DEPENDIENTE				
Apendicitis aguda	Categórica	Nominal	HC	Anatomía patológica
Leucocitosis	Cuantitativa	De razón	HC	S, E, VPP, VPN
INDEPENDIENTE				

Índice neutrófilos/linfocitos	Cuantitativa	De razón	HC	S, E, VPP, VPN
INTERDEPENDIENTES				
Edad	Numérica	Proporcional	HC	Años
Sexo	Categórica	Nominal	HC	M/F

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Hipótesis alternativa:

El índice neutrófilo-linfocito y leucocitosis tienen valor predictivo de apendicitis aguda.

Hipótesis nula:

El índice neutrófilo-linfocito y leucocitosis no tienen valor predictivo de apendicitis aguda.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

APENDICITIS AGUDA

La apendicitis aguda es una causa común de dolor abdominal agudo en todas las edades, pues según cifras de la OMS, esta patología es la fuente primordial de abdomen agudo en todas las sala de emergencias quirúrgicas, ocupando alrededor del 50% de todas cirugías practicadas por el área de emergencia del departamento de cirugía, adicionalmente el 34% de todas las laparotomías corresponden a pacientes con apendicitis aguda⁹.

Por ejemplo el 7% de la población general en Estados Unidos es afectada con esta patología, además presenta una tasa de incidencia de 1,1 casos por cada 1.000 personas al año. Se encuentra una mayor tasa de incidencia en el sexo masculino como un margen del 60%. Con respecto al promedio de edad y su tasa de incidencia, se ubica los 19 años como la edad más proclive para padecer la enfermedad, donde en casi la mitad de este porcentaje se encuentran los pacientes con apendicitis aguda que tienen entre 10 y 30 años^{10, 11, 12}.

La etiología de apendicitis aguda está basada en la obstrucción de la luz apendicular, dentro de las causas más importantes se encuentran los fecalitos, material orgánico o sustancias sólidas con subsecuente acumulación de líquido, isquemia, necrosis y/o perforación y cuerpos extraños¹². Además los fecalitos vienen a ser el factor etiológico predominante de la obstrucción de la luz apendicular, pues se reconocen en el 40% de las apendicitis agudas, en 65% de las apendicitis gangrenosas sin rotura y 90% de las apendicitis gangrenosas sin perforación. Por otra parte existen estudios donde se han encontrado factores genéticos, ambientales, neurogénicos y étnicos capaces de producir esta enfermedad^{10, 11}.

Desde el punto de vista fisiopatológico de la apendicitis aguda, la enfermedad se inicia con la obstrucción de la luz apendicular que favorece el acúmulo de moco que conlleva a la proliferación bacteriana. Esta acumulación permite acrecentar el contenido líquido dentro del apéndice de manera que aumenta la presión intraluminal llegando a producir una mayor lentitud o detención del flujo

linfático que a la vez conlleva a la producción de una trombosis venosa con oclusión parcial o total de pequeños vasos sanguíneos^{13, 14}.

Así mismo la obstrucción tiene consecuencias negativas que terminan en la acumulación excesiva de sangre en la mucosa del apéndice, éste debido a la congestión apendicular, se tornará hipóxico produciendo la diseminación bacteriana por todo el epitelio apendicular. De igual manera si la presión dentro del lumen apendicular no cede y continúa aumentando, con una hipoxia sostenida, se produce el deterioro de los vasos arteriales que promueve la aparición de necrosis de la pared intestinal y perforación derivando en un cuadro de abdomen agudo por peritonitis ^{13, 14}.

El diagnóstico de la apendicitis aguda está basado principalmente en la anamnesis y el examen físico, la sintomatología inicial, aunque a veces inespecífica, incluye dolor abdominal con irradiación hacia fosa iliaca derecha, náuseas, vómitos y fiebre. Cabe mencionar que los datos clínicos pueden significar una precisión diagnóstica que puede llegar a 70-90%, dependiendo de la pericia y experiencia del médico ^{13, 15}. Sin embargo, muchos pacientes tienen una presentación atípica, que requiere el uso de pruebas de laboratorio para su confirmación diagnóstica. Dentro del abanico de pruebas de laboratorio están presentes el recuento de leucocitos y de granulocitos, la proporción de las células polimorfonucleares de la sangre y la proteína C-reactiva sérica ¹⁵.

Es importante mencionar que los estudios de imagen, como la ecografía y la tomografía computarizada (TC), se han convertido en el estándar para la evaluación de pacientes con AA y han demostrado mejor precisión diagnóstica, lamentablemente dichas pruebas representan un elevado costo para las instituciones de salud. La ecografía, aunque económicamente es más accesible y rápida que la TAC, existen factores que pueden alterar la calidad de la misma, por ejemplo, el sobrepeso, el espesor de la pared abdominal, la falta de ayuno, la distensión de asas intestinales y además la escasa colaboración del paciente ^{16, 17}.

A pesar de la alta frecuencia de apendicitis, el diagnóstico exacto continúa siendo difícil, la tasa de complicaciones es elevada así como el número de

apendicetomías negativas, de manera que varios estudios han examinado una variedad de biomarcadores asociados con los procesos inflamatorios como la apendicitis, estos poseen el potencial de proporcionar criterios objetivos, de carácter no invasivos, que significan una ayuda fundamental en el diagnóstico de apendicitis aguda, además de permitir predecir la gravedad de la condición sin efectos adversos sobre el paciente¹⁵.

Así mismo varios marcadores han demostrado tener una buena precisión diagnóstica y fiabilidad, pero con consecuencias financieras que resultan variables a la hora de analizar los resultados, por ejemplo, la proteína C-reactiva (PCR), que es un marcador inflamatorio no específico, es una proteína de fase aguda que se produce en el hígado en concentraciones en suero menos de 10 mg/l. Algunos estudios informan que el PCR es más preciso que el recuento de leucocitos en sangre, con una sensibilidad y especificidad de 96% y 78% respectivamente¹⁵.

LEUCOCITOSIS E ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO

Desde el punto de vista inmunológico la causa más importante de la neutrofilia es la infección aguda, así mismo puede haber otras causas como la presencia de infección crónica, procesos mieloproliferativos, utilización de glucocorticoides y liberación de adrenalina que pueden incrementar su conteaje en minutos. Además la linfocitopenia, sola o asociada con alteraciones en los recuentos de los neutrófilos, es un hallazgo frecuente en pacientes con apendicitis aguda complicada con afectación sistémica. Así mismo existen otras enfermedades (patologías infecciosas, neoplasias, inmunodeficiencias y radioterapia) que también pueden ocasionar la activación de la cascada neutrofílica, de manera que es importante tener en cuenta las diversas patologías inflamatorias a la hora del diagnóstico diferencial ^{9,14}.

El índice neutrófilo/linfocito se define como el recuento absoluto de neutrófilos dividido por el recuento de linfocitos, es un marcador que tiene gran efectividad para definir un proceso inflamatorio, que asociado a un conteo elevado de leucocitos, se está usando cada vez más para evaluar resultados en pacientes quirúrgicos previo apendicectomía⁶. Este marcador es económico, de fácil acceso y puede ser calculado de manera sencilla. Resulta útil el índice

neutrófilos linfocitos porque es un parámetro simple que evalúa de forma temprana un proceso inflamatorio, además que asociado a leucocitosis muestran una elevada probabilidad de apendicitis aguda. Ambos marcadores poseen una elevada especificidad en el diagnóstico de la enfermedad^{9, 18}.

Los neutrófilos son células multinucleadas con gran cantidad de granulocitos intracelulares que se producen en la médula ósea; fisiológicamente una parte de los neutrófilos maduros son liberados en el torrente sanguíneo, pero la mayoría permanecen en estado de reserva en el interior de la médula ósea liberándose solo cuando existe un estímulo inflamatorio. Los microorganismos bacterianos liberan factores quimiotácticos que atraen a los neutrófilos, de tal manera que estas células son las primeras en arribar al sitio de infección para destruir los agentes bacterianos, además liberan citosinas que magnifican la inflamación y facilitan el reclutamiento de otras células fagocíticas^{9, 15, 18}.

El índice neutrófilo-linfocito y la leucocitosis reflejan la inflamación sistémica y la relación entre la respuesta inmune innata (neutrófilos) y adaptativa (linfocitos), es decir, que son el resultado de una respuesta inflamatoria que gatilla la liberación de metabolitos producto de la degradación del ácido araquidónico y de factores activadores de plaquetas que derivan en la producción de neutrofilia; así mismo el estrés inflamatorio aumenta la secreción de cortisol que desemboca en linfopenia. Así mismo los neutrófilos generan especies de radicales libres, óxido nítrico y arginasa, los cuales interfieren en la función de los linfocitos T. Por lo tanto, mientras mayor sea el proceso inflamatorio de base, la diferencia entre neutrófilos y linfocitos también será mayor, así como también será mayor el número de leucocitos totales¹⁸.

Debido al bajo costo y elevada tasa de especificidad como predictores diagnósticos de apendicitis aguda, la leucocitosis y el índice neutrófilo-linfocito, resultan marcadores útiles en la determinación de diversos procesos inflamatorios. Estudios han determinado el rendimiento diagnóstico que tienen estos marcadores en los diferentes procesos inflamatorios, por ejemplo, gastrointestinales, renales y tumorales¹⁹.

Una vez establecido el cuadro apendicular el conteo total de leucocitos tiende a aumentar, así mismo y dentro de los parámetros leucocitarios, los

valores de neutrófilos aumentan a medida que la inflamación avanza y el cuadro se complica, por otra parte, los valores de linfocitos tiene una tendencia a disminuir en las fases más avanzada de la enfermedad. Por lo tanto a medida que el cuadro inflamatorio se agrava el valor o punto de corte del índice neutrófilo-linfocito marcará una tendencia a incrementarse, es decir, que valores elevados del INL estarán asociados a cuadros de apendicitis aguda complicada^{19, 20}.

Tanto el recuento de leucocitos como el índice neutrófilo/linfocito (INL) reflejan el grado de activación de la cascada inflamatoria en el paciente. Por lo tanto la respuesta inflamatoria del huésped es a su vez directamente proporcional a la posibilidad de que el agente bacteriano colonizador o infeccioso migre hacia el torrente sanguíneo; en ese sentido la evaluación de la respuesta inflamatoria, a través de la biometría hemática, por medio del conteo diferencial de los elementos celulares de la serie blanca puede ser más práctico y fácil de medir^{18, 20}.

Ambos marcadores han sido probados en la estadificación de mortalidad en eventos cardíacos mayores. Desde el punto de vista fisiopatológico el aumento del número de neutrófilos y la disminución del número de linfocitos pueden suprimir las células “killer” activadas por linfocinas, con lo que aumenta la propensión a la progresión del daño tisular en apendicitis aguda., factor pronóstico en muchos tipos de cáncer, o como predictor y marcador de inflamación o patologías infecciosas^{21, 22}. Existen diversos valores de estos biomarcadores con diferentes métodos y en diferentes poblaciones. Resulta fundamental mencionar que no existe un valor referencial universal que se encuentre disponible para su comparación.

Es conocido que tanto el índice neutrófilos linfocitos como la leucocitosis se incrementan en algunas enfermedades inflamatorias, es decir, se consideran como marcadores de respuesta inflamatoria. La respuesta inflamatoria sistémica causa neutrofilia y linfopenia, resultando en un aumento del índice neutrófilos linfocitos, por ende, pacientes con cuadros agravados o complicados con sepsis severa tienen un elevado índice neutrófilos linfocitos, en donde el paciente tiene un mal pronóstico^{22, 23}.

De igual manera valores elevados de INL y leucocitosis han sido reportados en diversos estudios de enfermedades neoplásicas como en mama, pulmón, estómago, colon, recto y páncreas; además que se han asociado a un peor pronóstico, estadios agresivos y avanzados de la enfermedad²³. Cabe mencionar que valores superiores de estos marcadores inflamatorios se han relacionado con una elevada mortalidad y morbilidad en estudios con pacientes cardiopatas (enfermedad coronaria aguda y crónica). Adicionalmente, dentro del marco hospitalario, se ha reportado que valores elevados del INL, asociados a pacientes con leucocitosis, tienen un valor predictor que es independiente de otros estudios de laboratorio o análisis histopatológico ^{6, 21}.

Una proporción elevada de granulocitos en el conteo total de leucocitos y un conteo elevado de neutrófilos se ha visto en la mayoría de pacientes con apendicitis, pero hay que tener en cuenta que no es específica para esta enfermedad. Además cifras con conteos de células blancas entre 20 mil y 30 mil células por mm³ encienden las alarmas de la posibilidad de estar ante un cuadro de apéndice perforado con o sin absceso, es decir, que un recuento de leucocitos normal no excluye el diagnóstico de apendicitis aguda²⁴.

En el marco del diagnóstico de la apendicitis, los factores de riesgo que implica la utilización del INL en pacientes con leucocitosis es que la tasa de falsos positivos puede ser muy alta debido a la utilización y uso en diferentes entidades clínicas asociadas con enfermedad inflamatoria. Dentro de la evaluación del paciente y el uso concomitante de otros marcadores son fundamentales para revelar la situación del paciente, disminuyendo drásticamente los errores en el diagnóstico ²⁵.

Valores muy elevados de INL y leucocitosis están asociados a un mal pronóstico y aparición de apendicitis complicada. Valores o puntos de corte del INL por encima de 11,6 significan una diferencia estadística muy significativa, pues están relacionados con la aparición de sepsis y disfunción orgánica múltiple independientemente de las enfermedades intra y extra hospitalarias²⁶.

REFERENTES INVESTIGATIVOS

En un estudio de Vallejo²⁶ et al determinaron que el INL fue un rápido predictor de bacteriemia, en pacientes que ingresaron a urgencias, cuando se

obtuvieron resultados caracterizados por un punto de corte de 13,2 con una leucocitosis superior a 11.000 células/mm³, además de presentar una sensibilidad del 63% y especificidad del 71,6%. Camacho⁷ et al en su estudio sugieren que un INL elevado está asociado a un pronóstico negativo, además sugieren diversos puntos de corte para establecer un INL normal (valores mayores a 2.5, a 2.7, a 3, y un INL mayor a 4). El estudio también refleja la variación de un rango normal en el conteo de neutrófilos y leucocitos que va a depender de la raza.

Según Anderson²⁷ y su meta análisis de 24 estudios donde se evaluó la función de los marcadores de la inflamación en el diagnóstico de la apendicitis, llegando a la conclusión de que biomarcadores como el INL, el recuento leucocitario o la PCR resultaban factores predictores débiles de la apendicitis por sí solos a menos que se combinen con los hallazgos clínicos. Además en otros estudio se evaluaron 98 pacientes con dolor abdominal, reportaron la utilidad de los marcadores inflamatorios con un valor diagnóstico negativo y sensibilidad del 100 % cuando la PCR y el conteo de leucocitos se combinaban, de manera que concluyeron que un paciente que presentaba conteo normal de leucocitos (menor o igual a 11.000 /ml), de PCR (menor o igual a 10 mg/ dl) y un cuadro clínico asintomático resultaba poco probable que tenga apendicitis y puede ser enviado al domicilio con seguridad²⁸.

Oliveiro²⁹ encontró una media para la leucocitosis de 10.500 células/mm³ de sangre y para sus formas complicadas señaló valores superiores a 13.000 células/mm³ de sangre, por consiguiente determinó que no solo la leucocitosis es importante para el diagnóstico de apendicitis aguda, sino también para sospechar el estadio evolutivo de la enfermedad; por lo que concluía que a mayor leucocitosis y desviación izquierda con sus formas jóvenes y elementos tóxicos en sangre periférica, más comprometido se encuentra el órgano.

Serrano Hinojosa³⁰ en un estudio realizado en Ecuador en el 2009, en 100 pacientes, menciona que la sensibilidad del recuento de leucocitos para el diagnóstico de apendicitis aguda fue del 86,5% y la especificidad del 92,86%, además señala que el valor predictivo positivo fue del 98,67 % y el valor predictivo negativo del 52,0%. Así mismo Cardall³⁰ et al realizaron un estudio de

tipo prospectivo, donde para un recuento total de leucocitos > 10.000 células / cc, encontraron una sensibilidad del 76% y una especificidad del 52%.

Bravo Medina³¹ realizó un estudio retrospectivo para determinar el rendimiento diagnóstico de la leucocitosis y neutrofilia con una muestra de 180 pacientes determinando una sensibilidad de 98,72% y una especificidad de 75% para la leucocitosis, por lo tanto, este estudio concluyó que ambos biomarcadores deberían ser considerados en el diagnóstico inicial de apendicitis aguda. Además concluyó que estos marcadores resultaban ser rápidas, fáciles, económicas y reproducibles dado que tenían una elevada sensibilidad y especificidad.

Por otra parte Rodríguez^{19, 32} et al, en su estudio retrospectivo de 152 pacientes con diagnóstico de apendicitis aguda, manifiesta que el recuento de leucocitos es inespecífico y su sensibilidad es muy baja para distinguir entre pacientes con y sin apendicitis o para diferenciar entre pacientes con y sin apendicitis aguda complicada, de tal manera que su estudio priorizó en el enfoque clínico como pilar fundamental del diagnóstico.

Kato³² et al realizó un estudio retrospectivo con la finalidad de relacionar el índice de neutrófilo-linfocito en el diagnóstico de apendicitis aguda complicada en los pacientes sometidos a la apendicetomía entre enero de 2003 y diciembre de 2014 en el Hospital de las Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo. El valor medio en la INL entre las AA no complicadas fue de 9,35 y entre las complicadas de 15,35. Hubo una diferencia significativa entre las tasas de neutrófilo / linfocito y las AA complicadas y no complicadas ($p < 0,01$). El INL de 5,0 presentó sensibilidad del 80,8% y especificidad del 32,5%; cuando el valor del INL fue de 3,5 la sensibilidad aumenta al 93,3% y la especificidad decrece al 18,8%.

Shimizu³³ et al efectuaron un estudio con la intención de determinar el valor del índice neutrófilo linfocito que se relacione con la predicción de apendicitis aguda utilizando un diseño de pruebas diagnósticas en el cual se incluyó a 342 pacientes con dicho diagnóstico, determinando que el encontrar un índice neutrófilo linfocito menor o igual a cinco predecía un menor riesgo de presentar apendicitis aguda.

Kahramanca³⁴ et al realizaron un estudio con la finalidad de encontrar la asociación entre el índice neutrófilo linfocito y la predicción de las formas complicadas de apendicitis aguda a través de una investigación retrospectiva de pruebas diagnósticas en 897 pacientes de los cuales 753 presentaron apéndices catarrales y 144 presentaron las formas gangrenadas y perforadas; observando que un índice mayor de 5.74 se asociaba significativamente con la aparición de formas más severas con un valor de sensibilidad de 71% y un valor de especificidad de 49%.

Mohsen³⁵ realizó un trabajo de investigación con la intención de encontrar el punto de corte óptimo del índice de neutrófilos/linfocitos el cual sirva como predictor de apendicitis aguda en pacientes de la unidad de pediatría, en estos pacientes se realizó el estudio confirmatorio de la infección por medio del examen anatomopatológico. La edad promedio de 7.9 años obtuvo una sensibilidad del índice neutrófilos/linfocitos de 96%.

Ishizuka³⁶ et al llevaron a cabo un trabajo de investigación para encontrar el valor del índice neutrófilos/linfocitos relacionado a su capacidad de predecir la presencia de formas complicadas de apendicitis aguda; en 314 pacientes se observó que el índice neutrófilos/linfocitos en valores superiores a 8 se asociaba de manera significativa con la aparición de formas severas de apendicitis aguda, con una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de 65%, 27%, 73% y 39%, respectivamente.

De igual manera Markar¹⁸ et al realizaron una investigación con la finalidad de encontrar la utilidad del índice neutrófilo linfocito que apoye al diagnóstico de apendicitis aguda. Se realizó una valoración retrospectiva de pruebas diagnósticas en la que se incluyeron a 1117 pacientes apendicectomizados, además de pertenecer a una población que incluía individuos de 16 a 94 años de edad, en relación al índice neutrófilo linfocito se encontró para este una exactitud diagnóstica de 84% que significaba un grado de intermedio de sensibilidad y que fue superior al obtenido para la proteína C reactiva y para el recuento leucocitario.

Yazici³⁷ et al ejecutó un estudio con el propósito de determinar el valor del índice neutrófilo linfocito relacionado con la presencia de apendicitis aguda, para

ello realizó una revisión retrospectiva en 240 pacientes de los cuales se confirmó el diagnóstico en 190 y en relación al índice neutrófilo linfocito se observó que este fue mayor de 3.5 en un 90% de los casos confirmados con diagnóstico de apendicitis y únicamente en el 12% de los individuos en quienes se logró excluir este diagnóstico anatomopatológico; dando una variabilidad significativa ($p < 0.05$). Los resultados indicaban que el INL parecía ser un parámetro más sensible que el recuento total de leucocitos, cuando se evaluó retrospectivamente. Según el estudio un INL con punto de corte de 3,5 se podía utilizar en la predicción de la apendicitis en pacientes pediátricos.

Bialas³⁸ et al desarrollaron una investigación con la finalidad de evaluar la utilidad diagnóstica del INL en la apendicitis aguda. El estudio contó con 469 pacientes; de los cuales 280 (59,7%) mujeres y 189 (40,3%) hombres, con una edad media para ambos géneros de 34 años; que se sometieron a cirugía debido a la sospecha de apendicitis. El estudio determinó que los valores óptimos de INL y leucocitosis, de acuerdo con la sensibilidad y la especificidad, eran de 3,5 y 12000 / mm³ respectivamente. Así mismo un INL de mayor o igual a 3,5 obtuvo una mayor sensibilidad que la leucocitosis.

CAPÍTULO III

MARCO METOLÓGICO

METODOLOGÍA

Se trata de un estudio de diseño retrospectivo, cualitativo, observacional, analítico, no experimental de cohorte transversal que tiene la finalidad de determinar la utilidad del índice neutrófilos linfocitos asociado a leucocitosis como factores predictores de apendicitis aguda en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo durante el período comprendido entre enero hasta diciembre de 2016, los cuales sumaron un total de 450 pacientes.

Se tomó una muestra de 450 pacientes con diagnóstico clínico de apendicitis aguda que fueron sometidos a cirugía con un cuadro clínico de máximo 24 horas de evolución y que a cuyo ingreso se realizó medición de hemograma. Se hizo una correlación diagnóstica entre el índice neutrófilos linfocitos (INL), leucocitosis, los hallazgos operatorios y patológicos.

Se investigó un total de 450 historias clínicas de las cuales 300 no fueron consideradas porque no cumplían con los criterios de exclusión o porque presentaban un deterioro en la historia (historia clínica o datos de laboratorio incompletos). Posteriormente quedaron un total de 150 pacientes que fueron incluidas en su totalidad pues cumplían con los criterios de inclusión.

El cálculo del INL se lo realizó mediante el recuento absoluto de neutrófilos dividido por el recuento de linfocitos. Tanto el INL como la leucocitosis se consideraron como variables independientes y se calculó del hemograma preoperatorio que se toma de rutina previo a la cirugía, además se utilizaron como puntos de corte valores de 4, 5.5, 7 y 8.5 para el INL y valores iguales o mayores a 11 mil células por milímetro cúbico de sangre para leucocitosis. Los datos fueron recolectados de las historias clínicas de los pacientes contenidas en el sistema de datos AS400.

CARACTERIZACIÓN DE LA ZONA DE TRABAJO

Unidad de Cirugía General del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo, ubicado en Guayaquil.

UNIVERSO

Población Universo

La población de estudio fueron todos los pacientes adultos diagnosticados de apendicitis aguda en el Teodoro Maldonado Carbo- IESS durante el período comprendido entre enero hasta diciembre de 2016 que fueron sometidos a apendicectomía de emergencia en un período máximo de 24 horas de evolución.

MUESTRA

Unidad de Análisis

Constituida por cada una de las historias clínicas de pacientes diagnosticados con apendicitis aguda, en un laxo de 24 de horas de evolución, que hayan sido atendidos e intervenidos quirúrgicamente en el Servicio de Emergencia de Cirugía del Hospital Teodoro Maldonado Carbo – IESS en el período comprendido entre enero hasta diciembre de 2016 y que cumplan los criterios de selección.

Unidad de Muestreo

Cada una de las historias clínicas de los pacientes atendidos en el Servicio de Cirugía del Hospital Teodoro Maldonado Carbo – IESS en el período comprendido entre enero hasta diciembre de 2016 y que cumplan los criterios de selección.

Tamaño de la muestra:

Se ha seleccionado a la totalidad de la población que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

Población de estudio

Pacientes con diagnóstico de apendicitis aguda atendidos en el Departamento de Cirugía del Hospital Teodoro Maldonado Carbo- IESS en el período correspondiente a enero-diciembre de 2016 y que cumplieron con los siguientes criterios de selección:

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

Pacientes evaluados y apendicectomizados en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo, durante el período comprendido de enero hasta diciembre de 2016.

Examen de biometría hemática completa en la valoración de emergencia con resultados disponibles en el sistema de registro médico AS400.

Pacientes con último número de historia clínica terminada en 2, 4 y 6.

Pacientes con resultado del examen de anatomía patológica del apéndice vermiforme extraído durante apendicectomía en el sistema de registro médico AS400.

Pacientes que registren nota postquirúrgica y protocolo postoperatorio en el sistema de registro médico AS400.

Pacientes con diagnóstico clínico de apendicitis aguda que fueron sometidos a cirugía con un cuadro clínico de máximo 24 horas de evolución.

Criterios de exclusión:

Pacientes que no fueron evaluados y apendicectomizados en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo – IESS en el período de enero hasta septiembre de 2016.

Pacientes embarazadas.

Pacientes cuyo resultado de anatomía patológica del apéndice extraído no consta en el sistema de registro médico AS400.

Resultado no disponible de biometría hemática en el sistema de registro médico AS400.

Pacientes que utilizan corticoide al momento de la evaluación.

Pacientes con peritonitis generalizada, pacientes oncológicos y con trastornos inmunológicos, en tratamiento inmunosupresor e infección de herida quirúrgica.

VIABILIDAD

El presente estudio es viable debido al interés e importancia que tiene en el área de salud, además existen las autorizaciones pertinentes para su realización. Por lo tanto cuenta con el respaldo de la Universidad de Guayaquil; cuenta también con la aceptación, cooperación y asistencia institucional del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo y sus respectivas áreas como: La Jefatura de la Unidad Técnica de Cirugía General, encargada al Dr. Juan Vicente Morán Ampuero y el Departamento Coordinador General de Investigación, encargada al Dr. Wilson Benítez; así mismo cuenta con el respaldo de la tutora de tesis Dra. Esthela Tinoco y del Dr. Juan Pilco, coordinador general del internado de medicina de la Universidad de Guayaquil.

VARIABLES DE INVESTIGACIÓN

VARIABLE	DIMENSIÓN	DEFINICIÓN OPERACION AL E INDICADOR	ESCALA	FUENTE
EDAD	Todos los pacientes que ingresan con apendicitis aguda y son sometidos a apendicectomía.	Tiempo en años completos transcurridos desde el nacimiento que comprende desde los 3 años hasta los 89 años.	Cuantitativa numérica Adulto joven (18-40 años) = 1 Adulto maduro (41 – 64 años) = 2 Adulto mayor (mayor o igual a 65 años)= 3	Historia Clínica

Sexo	Todos los pacientes que ingresan con apendicitis aguda y son sometidos a apendicectomía.	Fenotipo masculino o femenino	Cualitativa Masculino = 1 Femenino = 2	Historia Clínica
Tiempo en horas de evolución del cuadro clínico	Todos los pacientes que ingresan con apendicitis aguda y son sometidos a apendicectomía	Tiempo transcurrido en horas desde el inicio del cuadro clínico hasta la resolución quirúrgica	Cuantitativa Numérica Menor o igual a 24 horas = 1 Mayor a 24 horas y menor o igual a 48 horas = 2 Mayor a 48 horas = 3	Historia Clínica
Leucocitos	Todos los pacientes que ingresan con apendicitis aguda y son sometidos a apendicectomía	Elevación del conteo de leucocitos por milímetro cúbico de sangre	Cuantitativa Valor menor a 4500 (leucopenia) = 1 Valor entre 4500 a 10000 (normal) = 2	Historia Clínica

			Valor mayor o igual a 11000 (leucocitosis) = 3	
Neutrófilos	Todos los pacientes que ingresan con apendicitis aguda y son sometidos a apendicectomía	Elevación del conteo de neutrófilos por milímetro cúbico de sangre	Cuantitativa Valor menor a 2200 (neutropenia) = 1 Valor entre 2200 a 7000 (normal) = 2 Valor mayor a 7000 (neutrofilia) = 3	Historia Clínica
Linfocitos	Todos los pacientes que ingresan con apendicitis aguda y que fueron sometidos a apendicectomía	Elevación del conteo de linfocitos por milímetro cúbico de sangre	Cuantitativa Valor menor a 1100 (linfopenia) = 1 Valor entre 1100 a 4000 (normal) = 2	Historia Clínica

			Valor mayor a 4000 (linfocitosis) = 3	
ÍNDICE NEUTROFILOS LINFOCITOS	Todos los pacientes que ingresan con apendicitis aguda y que fueron sometidos a apendicectomía	Cociente resultante del valor absoluto de neutrófilos y el valor absoluto de linfocitos obtenidos a partir de la biometría hemática.	Cuantitativa	Historia Clínica
Cirugía realizada	Todos los pacientes que ingresan con apendicitis aguda y que fueron sometidos a apendicectomía	Intervención quirúrgica realizada a pacientes con diagnóstico clínico de apendicitis aguda	Cualitativa Apendicectomía abierta = 1 Apendicectomía laparoscópica = 2	Historia Clínica

TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Se trata de un estudio de diseño retrospectivo, cualitativo, observacional, analítico, no experimental de cohorte transversal.

RECURSOS A EMPLEAR

Recursos humanos

- ✓ Pacientes con cuadro clínico de apendicitis aguda en el área de cirugía del Hospital Teodoro Maldonado Carbo.
- ✓ Médicos residentes y especialistas en cirugía general y laparoscopia del Hospital Teodoro Maldonado Carbo.
- ✓ Personal de la salud y personal administrativo que brindaron la facilidad con determinada información.
- ✓ Tutora y directora de tesis: Dra. Esthela Tinoco.
- ✓ Investigador: Osmar Coello Blacio.

Recursos físicos:

- ✓ Computadoras del Hospital Teodoro Maldonado Carbo y utilización del sistema AS400 para las respectivas búsquedas de las historias clínicas de pacientes.
- ✓ Computador personal.
- ✓ Libros de cirugía general e inmunología para el estudio de apendicitis aguda y biocamarcadores facilitados por la biblioteca de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Guayaquil.
- ✓ Impresora y scanner.
- ✓ Recursos varios: papel bond, bolígrafo, lápiz, pendrive.

PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE LA MUESTRA

Para obtener el acceso a la información de las historias clínicas registradas en el sistema de registro médico AS400 de pacientes con sospecha diagnóstica de apendicitis aguda y sometidos apendicectomía en el Hospital Teodoro

Maldonado Carbo, en el período comprendido de enero hasta diciembre de 2016, se procedió a solicitar la aprobación del Comité de Ética Asistencial del Hospital del IESS “Teodoro Maldonado Carbo”.

Se revisó de manera retrospectiva las 150 historias clínicas, obteniendo de ellas la fecha de admisión, sexo, edad, valor cuantitativo de leucocitos, valor cuantitativo de neutrófilos, valor cuantitativo de linfocitos, valor cuantitativo de índice neutrófilos linfocitos, tiempo en horas de evolución del cuadro clínico, tipo de cirugía realizada y diagnóstico intraoperatorio. Toda esta información fue recopilada en la hoja de recolección de datos y posteriormente fue ingresada al programa estadístico Excel para determinar las categorías de las variables y posterior definición de frecuencias de las mismas, realización de las tablas cruzadas, gráficos de asociación y tablas de correlación.

METODOLOGÍA PARA EL ANÁLISIS DE RESULTADOS

Para elaborar la base de datos y el procesamiento de los mismos se empleó la hoja de cálculo de Excel 2016. Para el análisis se empleó estadística descriptiva y se presenta los datos en tablas de contingencia. La precisión diagnóstica se evaluó mediante el análisis de la curva característica de funcionamiento del receptor (ROC). Se identificaron valores de corte apropiados, se determinó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo; además la valoración de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativa.

ASPECTOS BIOÉTICOS

La presente investigación cuenta la aprobación del Comité de Ética Asistencial y de la Jefatura de la Unidad Técnica de Cirugía General del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo para que se permita la recolección de datos registrados en el sistema informático de registro médico de pacientes AS400. Además se garantiza la confidencialidad de los datos obtenidos de las historias clínicas que permitirán la conformación de una base de datos única para la obtención de la muestra. Cabe mencionar que el estudio, al tener una metodología retrospectiva con recolección de datos a partir de la historia clínica, no realiza ninguna modificación o intervención fisiológica, psicológica o social del paciente incluido en el estudio.

CAPITULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

RESULTADOS

Gráfico No. 1. Variable según el sexo. Base de datos de las HC del HTMC, enero a diciembre de 2016. Elaboración propia.

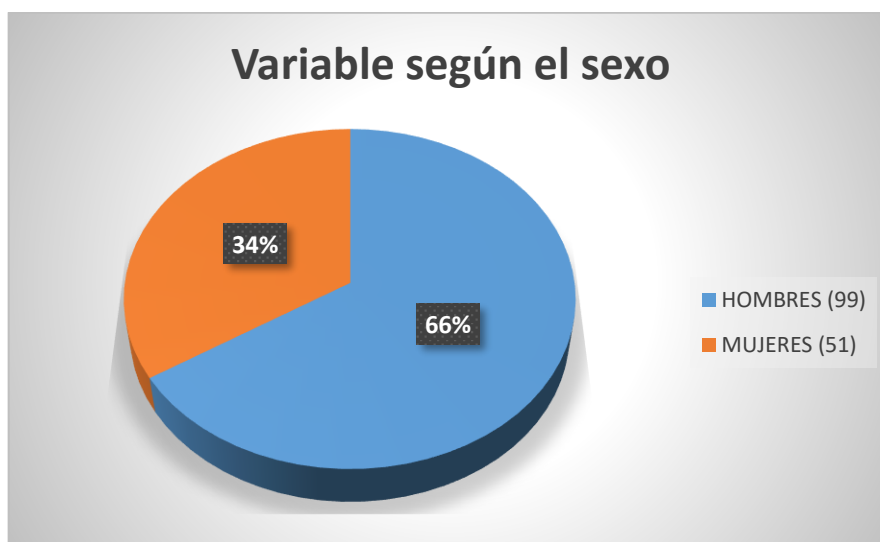
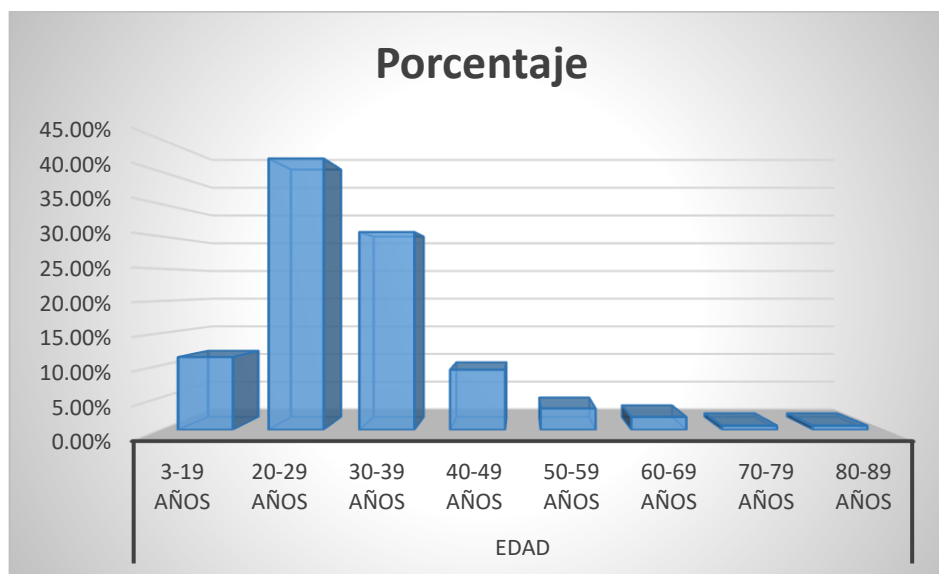


Gráfico No.2. Variable según el grupo etario de edad. Base de datos de las HC del HTMC, enero a diciembre de 2016. Elaboración propia.



Cuadro No. 1. Diseño específico de estudio. Elaboración propia.

	Apendicitis aguda		
	SI Leucocitos >11000	NO Leucocitos < 11000	
Índice Neutrófilo /Linfocito	Elevado	VP (A)	FP (B)
	No elevado	FN (C)	VN (D)

Sensibilidad $A \div (A+C)$

Especificidad $D \div (B+D)$

Valor predictivo positivo $A/(A+B)$

Valor predictivo negativo $D/(C+D)$

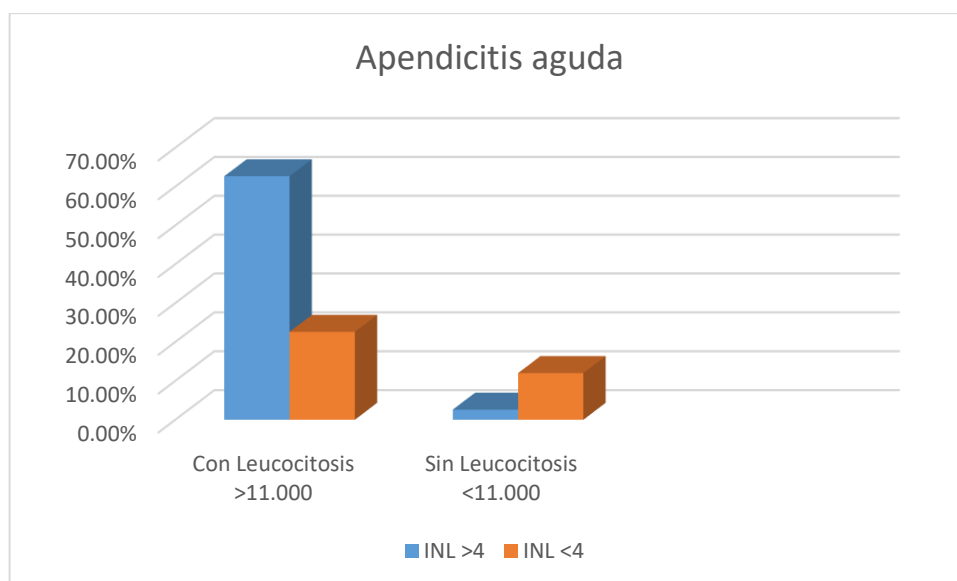
Cuadro No. 2. Pacientes con apendicitis aguda con INL de ≥ 4 y leucocitosis ≥ 11.000 células por mm³ de sangre. Base de datos de las HC del HTMC, enero a diciembre de 2016. Elaboración propia.

Apendicitis Aguda			
INL/Leucocitosis	SI	NO	TOTAL
≥ 4	94	4	98
< 4	34	18	52
TOTAL	128	22	150

Cuadro No. 3. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, punto de corte del INL ≥ 4 y ≥ 11.000 células por mm³ de sangre para leucocitosis, del índice neutrófilo linfocito y leucocitosis para apendicitis aguda en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo, período comprendido entre enero a diciembre de 2016. Elaboración propia.

Sensibilidad	73,43%
Especificidad	81,8%
Valor predictivo negativo	34,61%
valor predictivo positivo	95,9%

Gráfico No.3. Porcentaje de pacientes con apendicitis aguda con INL de ≥ 4 y leucocitosis ≥ 11.000 células por mm³ de sangre. . Base de datos de las HC del HTMC, enero a diciembre de 2016. Elaboración propia.



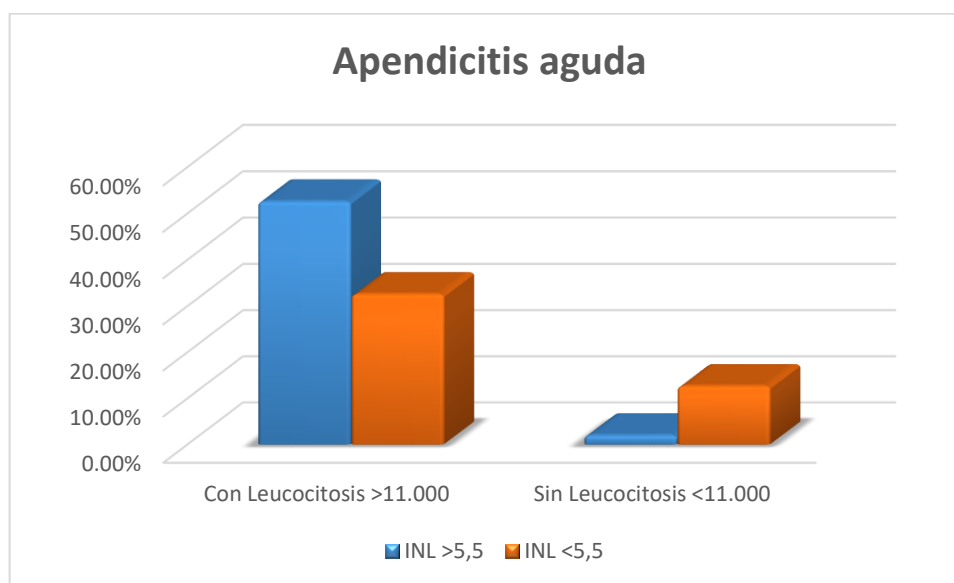
Cuadro No. 4. Pacientes con apendicitis aguda con INL de $\geq 5,5$ y leucocitosis ≥ 11.000 células por mm³ de sangre. Base de datos de las HC del HTMC, enero a diciembre de 2016. Elaboración propia.

Apendicitis Aguda			
INL/Leucocitosis	SI	NO	TOTAL
$\geq 5,5$	79	3	82
$< 5,5$	49	19	68
TOTAL	128	22	150

Cuadro No. 5. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, punto de corte del INL $\geq 5,5$ y ≥ 11.000 células por mm³ de sangre para leucocitosis, del índice neutrófilo linfocito y leucocitosis para apendicitis aguda en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo, período comprendido entre enero a diciembre de 2016. Elaboración propia.

Sensibilidad	61,71%
Especificidad	86,36%
Valor predictivo negativo	27,94%
Valor predictivo positivo	96,3%

Gráfico No. 4. Porcentaje de pacientes con apendicitis aguda con INL de ≥ 4 y leucocitosis ≥ 11.000 células por mm³ de sangre. Base de datos de las HC del HTMC, enero a diciembre de 2016. Elaboración propia.



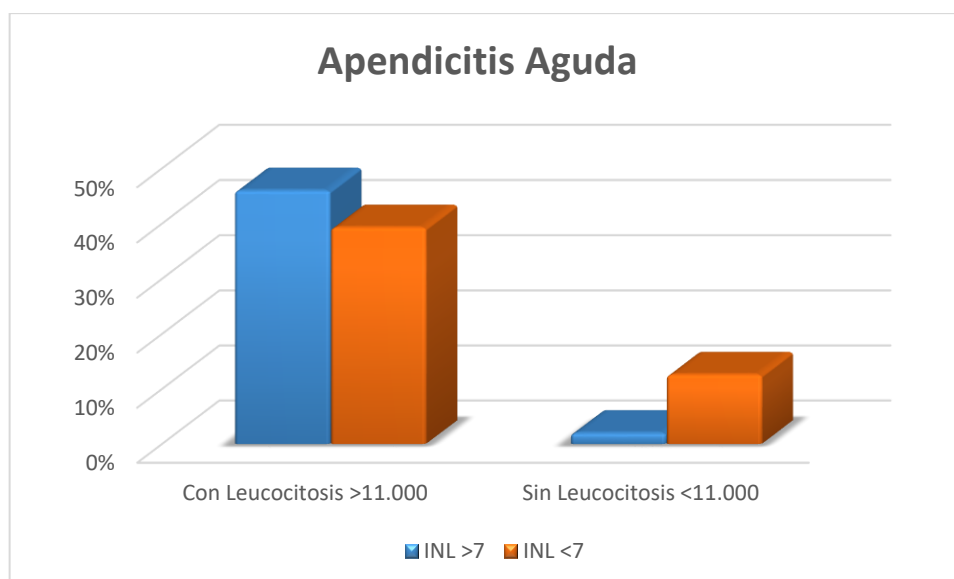
Cuadro No. 6. Pacientes con apendicitis aguda con INL de ≥ 7 y leucocitosis ≥ 11.000 células por mm³ de sangre. Base de datos de las HC del HTMC, enero a diciembre de 2016. Elaboración propia.

Apendicitis Aguda			
INL/Leucocitosis	SI	NO	TOTAL
≥ 7	69	3	72
< 7	59	19	78
TOTAL	128	22	150

Cuadro No. 7. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, punto de corte del INL ≥ 7 y ≥ 11.000 células por mm³ de sangre para leucocitosis, del índice neutrófilo linfocito y leucocitosis para apendicitis aguda en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo, período comprendido entre enero a diciembre de 2016. Elaboración propia.

Sensibilidad	53,3%
Especificidad	86,3%
Valor predictivo positivo	95,83%
Valor predictivo negativo	24,35%

Gráfico No. 5. Porcentaje de pacientes con apendicitis aguda con INL de ≥ 7 y leucocitosis ≥ 11.000 células por mm³ de sangre. Base de datos de las HC del HTMC, enero a diciembre de 2016. Elaboración propia.



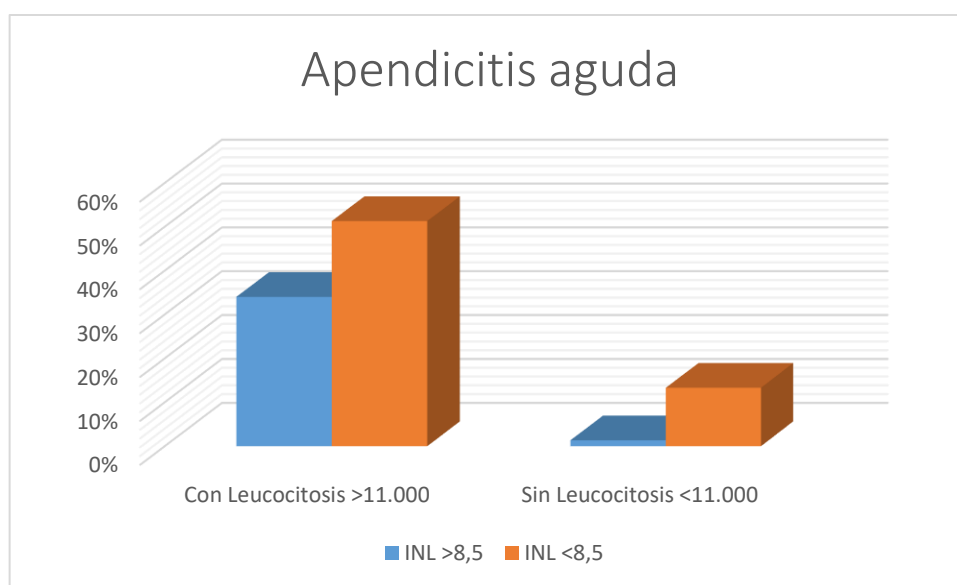
Cuadro No. 8. Pacientes con apendicitis aguda con INL de $\geq 8,5$ y leucocitosis ≥ 11.000 células por mm³ de sangre. Base de datos de las HC del HTMC, enero a diciembre de 2016. Elaboración propia.

Apendicitis Aguda			
INL/Leucocitosis	SI	NO	TOTAL
$\geq 8,5$	51	2	53
$< 8,5$	77	20	97
TOTAL	128	22	150

Cuadro No.9. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, punto de corte del INL $\geq 8,5$ y ≥ 11.000 células por mm³ de sangre para leucocitosis, del índice neutrófilo linfocito y leucocitosis para apendicitis aguda en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo, período comprendido entre enero a diciembre de 2016. Elaboración propia.

Sensibilidad	39,84%
Especificidad	90,9%
Valor predictivo positivo	96,22%
Valor predictivo negativo	20,6%

Gráfico No. 6. Porcentaje de pacientes con apendicitis aguda con INL de $\geq 8,5$ y leucocitosis ≥ 11.000 células por mm^3 de sangre. . Base de datos de las HC del HTMC, enero a diciembre de 2016. Elaboración propia.



DISCUSIÓN

La apendicitis aguda presenta una gran incidencia y prevalencia puesto que se encuentra entre las patologías quirúrgicas más habituales y en donde resulta complicado realizar un diagnóstico temprano, correcto y seguro sobre todo a la presentación insidiosa del cuadro clínico, es decir, la presentación en muchas ocasiones es atípica y el diagnóstico no se puede basar únicamente en la historia

clínica y el examen físico ^{9,10}. El obtener un diagnóstico preoperatorio preciso sigue siendo un reto pues existe la posibilidad de apendicitis aguda en cualquier paciente que presente abdomen agudo. Aunque los exámenes de laboratorio y pruebas de imagen son válidas junto con la historia clínica y la exploración física, sus limitaciones se traducen en el enfoque clínico como pilar en el diagnóstico de apendicitis aguda.

El conteo de leucocitos probablemente es la prueba de laboratorio más utilizada en el diagnóstico de apendicitis aguda. Un conteo elevado de leucocitos es el hallazgo de laboratorio más temprano que indica inflamación apendicular, este junto con el conteo de neutrófilos y linfocitos, aunque son pruebas fáciles y rápidas de realizar, no revelan información específica para determinar el diagnóstico certero de esta patología, pero valores elevados del INL asociados a leucocitosis son marcadores tempranos para el diagnóstico de apendicitis aguda complicada ³⁰.

Se estudiaron 150 historias clínicas de pacientes intervenidos quirúrgicamente en el Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo; 99 pacientes fueron de sexo masculino correspondiente al 66% y 51 pacientes para el sexo femenino correspondiente al 34%, datos que corroboran la información de prevalencia mundial de la apendicitis aguda (Gráfico No.1). Además estos datos siguen las tendencias descritas por Di Saveiro³⁹ et al evidenció que el riesgo en la vida de padecer de apendicitis aguda varía dependiendo del sexo, encontrando que en las mujeres el riesgo es de 6.7% mientras que en los hombres es de 8.6%.

La edad de los pacientes estuvo comprendida entre 3 y 89 años, además se aprecia una mayor distribución de casos para el grupo etario comprendido los 20 y 29 (Gráfico No.2). Así mismo la media de edad fue de 28,9 años, el promedio de 31 años y la moda de 25 años; estos resultados confirman las estadísticas mundiales, siendo la categoría de adultos jóvenes correspondiente al 72.6% la más representativa de toda la población estudiada.

El estudio concuerda con Di Saverio³⁹ et al que concluyó que el rango de edad que más a menudo se ve afectado por apendicitis aguda está comprendido

entre 10 y 30 años, es decir, que la evidencia concuerda con la presentada en el actual trabajo. Por otra parte, el estudio corrobora las cifras obtenidas del INEC las cuales mencionan que la enfermedad se presenta con mayor frecuencia en la segunda y tercera década de la vida, con una edad pico a los 22 años; el pico del estudio actual fue de 28,9 años lo que puede deberse al tamaño reducido de la muestra¹.

Con respecto al INL este obtuvo un promedio de la muestra de 8.64, una moda de 2,80 y una mediana de 6,46. Además el INL, asociado a pacientes con leucocitosis, muestra que cuanto mayor es el punto de corte del INL mayor es la especificidad de ambos marcadores (puntos de corte de 4, 5.5, 7 y 8.5 con especificidad de 81.8%, 86.36%, 86.46% y 90,9% respectivamente). Estos resultados contrastan con los estudios de Bialas³⁸ y Yazici³⁷ que determinaron que puntos de corte más elevados tienen una menor especificidad, esto puede deberse debido al tamaño de la muestra.

Es importante considerar que un INL ≥ 4 asociado a leucocitosis abarca la mayor población de la muestra de estudio y fue quien obtuvo la mayor especificidad, por lo que su valor se considerará para determinar el rendimiento diagnóstico de los marcadores evaluados en este trabajo (Gráfico No. 3). Consecuentemente el rendimiento de la leucocitosis y el INL estuvo determinada por valores de sensibilidad de 73,43%, especificidad de 81,8%, valor predictivo positivo de 95,9% y valor predictivo negativo de 34,61%, valores que confirman que estos biomarcadores tienen una elevada especificidad. Por otra parte, estos resultados contrastan con los estudios de Cardall³⁰ et al que encontraron una sensibilidad del 76% y una especificidad del 52%.

Por otra parte los estudios de Serrano Hinojosa³⁰ están más acorde con los resultados de la presente investigación proponiendo datos para la S, E, VPP y VPN de 86,5%, 92,6%, 98,67% y 52,0% con una razón de verosimilitud positiva de 12,05, negativa de 0,15 y con un índice de Youden de 0,9. Por lo tanto la leucocitosis es una herramienta diagnóstica fundamental para determinar el diagnóstico de apendicitis aguda y sus formas complicadas.

Durante la comparación de datos de las historias clínicas y los resultados del presente estudio se puede decir que pacientes, con un punto de corte más

elevado del INL y valores de leucocitosis superiores a 11 mil células por mm³ de sangre, fueron más propensos a formas de apendicitis aguda complicada. El presente estudio concuerda con datos de Shimizu³³ et al y Kahramanca³⁴ et al, que observaron que un INL mayor de 5.74 se asociaba significativamente con la aparición de formas más severas de apendicitis aguda con valores de sensibilidad de 71% y especificidad de 49%.

En lo que respecta a la valoración del INL con un punto de corte ≥ 4 y leucocitosis ≥ 11.000 células por mm³ de sangre se encontraron valores de sensibilidad (S) 73,43%, especificidad (E) 81,8%, valor predictivo positivo (VPP) de 95,9% y valor predictivo negativo (VPN) 34,61% valores que resultan discretamente bajos como para considerarse un punto de corte de utilidad en la práctica clínica, es decir, que estos valores no pueden ser protocolizados dentro del marco diagnóstico definitivo, aun cuando alcanzan valores suficientemente elevados para expresar significancia estadística respecto al riesgo de apendicitis (Cuadros No. 2 y 3).

Se analizó también el valor cuantitativo de neutrófilos, de acuerdo a los valores de categorización el 0.66% de pacientes tuvieron neutropenia, el 13,33% tuvieron un valor normal de neutrófilos y el 86% de pacientes tuvieron neutrofilia. Por lo tanto el actual estudio concuerda con Aguirre²⁸ y Markar¹⁸ et al quienes asociaron una neutrofilia mayor del 75% en pacientes con apendicitis aguda.

Ishizuka³⁶ et al observaron que el índice neutrófilos/linfocitos en valores superiores a 8 se asociaba de manera significativa con la aparición de formas severas de apendicitis aguda, con una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de 65%, 27%, 73% y 39%, respectivamente; datos que por sus puntos de sensibilidad y especificidad no coinciden con los resultados obtenidos en este trabajo; además la pobre especificidad de la prueba no permite considerarla como un instrumento útil que determine de manera exacta la enfermedad o sus complicaciones.

En los cuadros No. 4 y 5 se distribuye a los pacientes según un punto de corte de 5,5 encontrando un incremento en la especificidad de hasta el 86,36%, mientras que existe una caída en la sensibilidad hasta el 61,7% con respecto al punto de corte anterior; el VPP y VPN se establecen en 96,3% y 27,94%

respectivamente. Según Shimizu³³ et al este punto de corte representa cifras mucho más útiles desde el punto de vista clínico; además alcanza la significancia estadística requerida ($p < 0.01$) lo que le confiere utilidad para su aplicación rutinaria.

Cuando se tiene en cuenta un punto de corte de 7 los valores de S, E, VPP y VPN son de 53,3%, 86,3%, 95,83% y 24,35% correspondientemente (Cuadros No. 6 y 7). Se puede decir, que tras los análisis realizados, que a medida que el punto de corte aumenta la sensibilidad y especificidad resultan inversamente proporcionales. El estudio determinó que el valor medio del INL en pacientes con leucocitosis fue de 8,5 con una S, E, VPP y VPN de 39,84%, 90,9%, 96,22% y 20,6% respectivamente (Cuadros No. 8 y 9). Además se estableció que el aumento en el valor del punto de corte del INL asociado a leucocitosis conlleva a un diagnóstico más específico y certero de apendicitis aguda y sus formas complicadas. Estos datos concuerdan con Shimizu³³ et al que mencionaron que un punto de corte por debajo de 5, independientemente de la leucocitosis, no poseen relevancia diagnóstica de apendicitis aguda.

Los resultados confirman que la media del INL, asociado a pacientes con leucocitosis, tiende a incrementarse conforme la patología se complica, estos datos obtenidos concuerdan con la literatura revisada y están emparentados con una respuesta de tipo aguda representada principalmente por una neutrofilia y linfopenia. Autores como Kahramanca³⁴ et al, se propusieron evaluar el rendimiento diagnóstico del INL para predecir apendicitis aguda, encontrando que un punto de corte de 4,68 se asoció con la apendicitis aguda, los valores de sensibilidad y especificidad fueron del 65,3% y 54,7%, respectivamente, resultados que hacen que estos estudios tengan pobre rendimiento diagnóstico.

Así mismo los hallazgos del presente estudio contrastan con Kahramanca³⁴ et al, ya que con un punto de corte de 5,5 (S, 91,7% y E, 86,6%) y leucocitosis (S, 91,33% y E, 86,67%) tienden a mostrar valores de especificidad claramente mayores al estudio mencionado porque lo que confieren al INL preoperatorio, asociado a pacientes con un recuento leucocitario elevado, como un parámetro útil para ayudar en el diagnóstico de apendicitis aguda.

Por otra parte los resultados alcanzados contrastan con varios estudios que plantean un punto de corte del INL de 3.5 para predecir apendicitis aguda, pues como se puede apreciar en este estudio, el mencionado punto de corte resulta poco útil para predecir apendicitis aguda pues tiene una especificidad relativamente más bajas que un punto de corte mayor. Como se observa en el trabajo realizado, a un punto de corte mayor, la prueba resulta más específica, de tal manera que se puede utilizar dicha punto de corte para acercarse mejor al diagnóstico.

Se puede apreciar en el vigente estudio y basados en las referencias bibliográficas que el INL, independientemente del estado leucocitario, no posee valores referenciales fijos que permitan establecer el diagnóstico y gravedad de la apendicitis aguda. Es decir, los resultados del INL y la leucocitosis varían de acuerdo al tiempo y evolución clínica del paciente, de manera que resulta complejo establecer valores óptimos de sensibilidad y especificidad de estos biomarcadores. Por lo tanto se necesitan de otros elementos de diagnóstico para considerar el verdadero valor predictivo del INL y la leucocitosis; escoger de manera arbitraria un punto de corte ideal puede resultar inadecuado para predecir la apendicitis aguda, sobre todo debido a cuadro clínico y características insidiosas de esta enfermedad. Por otra parte cuando se trata de las complicaciones de esta patología ya se ha demostrado que valores muy elevados de estos marcadores están bien emparentados con las complicaciones de la patología de estudio.

El 85% de los pacientes con leucocitosis presentaron un índice neutrófilo linfocito mayor o igual a 4, 5.5, 7 y 8.5 respectivamente, mientras que en el grupo sin leucocitosis solo el 14,75% presentaron un índice neutrófilo linfocito mayor o igual a 4, 5.5, 7 y 8.5 (Gráficos 3,4, 5 y 6). En vista de los resultados expuestos resulta fundamental resaltar el valor que tiene la fórmula leucocitaria, específicamente la neutrofilia ya que es un marcador inflamatorio con una gran sensibilidad para el diagnóstico de apendicitis aguda. La leucocitosis es más sensible para la detección de apendicitis en etapa temprana; en este punto el índice neutrófilos – linfocitos puede predecir apendicitis aguda y su severidad.

En los pacientes con una alta sospecha clínica de apendicitis aguda existe una correlación directa y proporcional con los niveles de los marcadores inflamatorios (índice neutrófilo-linfocito, neutrofilia y leucocitosis) y los estadios avanzados de apendicitis. Por lo tanto, el INL asociado a otros marcadores inflamatorios ayuda a decidir la conducta terapéutica, anotándose que valores de INL superior a 5.5, neutrófilos superiores a 82 % y leucocitosis (11000 mCL) se correlaciona con cuadros más agravados de apendicitis²⁸.

En el Ecuador se encontró una sensibilidad y especificidad, del 79.1%, 48.2% respectivamente, con un valor del INL de 5,2 para predecir apendicitis aguda³⁵. Finalmente, un estudio más reciente y con características similares al nuestro, se encontró que valores de INL superiores a 5.47 marcan una sensibilidad 78% y especificidad 79% para distinguir apendicitis complicada de no complicada por lo que se puede utilizar como un complemento a la historia clínica.

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

- ✓ El rendimiento diagnóstico de leucocitosis e índice neutrófilo-linfocito como predictores de apendicitis aguda fue de 62,66%.
- ✓ No se puede determinar un punto de corte óptimo del INL asociado a leucocitosis debido a la variabilidad clínica que presenta la apendicitis aguda.
- ✓ La sensibilidad y especificidad del índice neutrófilo – linfocito y leucocitosis fue de 73,43% y 81,8% respectivamente.
- ✓ El valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del índice neutrófilo – linfocito y leucocitosis fue de 95,9% y 34,61% respectivamente.

RECOMENDACIONES

1. Se recomienda nuevos estudios con mayor tamaño muestral para corroborar la asociación predictiva de significancia observada para la razón neutrófilo linfocito y leucocitosis en pacientes con apendicitis aguda.
2. Además teniendo en cuenta que determinar el índice neutrófilos linfocitos y leucocitosis es una práctica rápida, simple y de bajo costo, se recomienda protocolizar, en las áreas de emergencia, su aplicación en pacientes con sospecha de apendicitis aguda como ayuda en el diagnóstico inicial de esta patología.
3. Se sugiere capacitar a los médicos tratantes, médicos posgradistas, médicos generales e internos rotativos sobre la utilidad del índice neutrófilos linfocitos y leucocitosis en el diagnóstico de apendicitis aguda.

CAPÍTULO VI

BIBLIOGRAFÍA

1. INEC. La apendicitis aguda es la causa de mayor morbilidad en Ecuador. Revista de Estadística y Metodología. 2016; 4 (1): 1-5. Disponible en <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/la-apendicitis-aguda-es-la-causa-de-mayor-morbilidad-en-ecuador/>
2. Ávila, M. Apendicitis aguda: revisión de la presentación histopatológica en Boyacá, Colombia. Rev. Colomb. 2015; 30:125-30. Disponible en <http://www.scielo.org.co/pdf/rcci/v30n2/v30n2a7.pdf>
3. Álvarez, F. Valor de los parámetros de laboratorio para el diagnóstico de estadiaje de apendicitis aguda. Ciencias Biomédicas. 2017; 1(1):50-56. Disponible en http://repositorio.unap.edu.pe/bitstream/handle/UNAP/3877/Alvarez_Tapia_Fernanda_Emperatriz.pdf?sequence=4&isAllowed=y
4. Santillán, C. Factores de riesgo, complicaciones de la apendicitis aguda en adolescentes mayores y su tendencia en el Hospital Dr. Abel Gilbert Pontón, periodo enero a diciembre del 2014. Repositorio UG. 2015. Disponible en <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/10960/1/Factores%20de%20riesgo%2C%20complicaciones%20de%20la%20apendicitis%20aguda%20e.pdf>
5. Martínez, D. El índice neutrófilo/linfocito como marcador de disfunción sistémica endotelial en sujetos asintomáticos. Revista Scient Direct. 2016; 36(4): 397-403
6. Gálvez, JR. Índice neutrófilos-linfocitos como predictor de gravedad y mortalidad en pacientes con sepsis abdominal. Med Int Méx. 2016; 32(1): 41-47. Disponible en file:///C:/Users/User/Downloads/indice_neutrofilos.pdf
7. Camacho L, Gerson CR. Asociación del índice neutrófilo-linfocito y el estadio clínico en el diagnóstico inicial de melanoma. Gaceta Mexicana de Oncología. 2015; 15(5). Disponible en <http://www.elsevier.es/es->

revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-asociacion-del-indice-neutrofilo-linfocito-el-S1665920116300761

8. Kucuk A, Fatih M. The role of neutrophil lymphocyte ratio to leverage the differential diagnosis of familial Mediterranean fever attack and acute appendicitis. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2016; 31(2): 386-391. Disponible en <http://kjim.org/journal/view.php?doi=10.3904/kjim.2015.039>
9. Reyes HH. Índice neutrófilos – linfocitos como predictor de apendicitis aguda complicada en el Hospital IESS - San Francisco de Quito durante el período comprendido entre mayo del 2016 – abril de 2017. Repositorio Académico Universidad Católica del Ecuador. 2017.
10. Debnath J, George R, Ravikumar R. Imaging in acute appendicitis: What, when, and why? *Medical Journal Armed Forces India*. 2017; 73(1):74-79.
11. Alvarado A. How to improve the clinical diagnosis of acute appendicitis in resource limited settings. *World Journal of Emergency Surgery*. 2016; 11(1). Disponible en <https://wjes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13017-016-0071-8>
12. Souza GL, Martínez OJ. Apendicitis aguda. Manejo quirúrgico y no quirúrgico. *Revista Médica Instituto Mexicano Seguro Social*. 2016; 55(1):76-81. Disponible en <http://www.redalyc.org/jatsRepo/4577/457749297020/457749297020.pdf>
13. Schwartz SBrunicard C. Principios de cirugía. 1st ed. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 2008
14. Rúgeles López. Inmunología. Una ciencia activa. 2 da. Ed. Antioquia. Editorial Universidad de Antioquia; 2009. Disponible en https://books.google.com.ec/books?id=2yIZdSTdjKcC&pg=PA74&lpg=PA74&dq=inmunologia+neutrofilos&source=bl&ots=Y7K4Ri0_Nb&sig=N-NQdDn931x4dCEUZny8beQ6q9k&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwiU5vyV4czaAhWH7VMKHSHuBBsQ6AEIzjAF#v=onepage&q=inmunologia%20neutrofilos&f=false
15. Jurado, BM. Razón neutrófilo linfocito como factor predictor de perforación apendicular en pacientes con apendicitis aguda en el Hospital Regional de Trujillo. Repositorio UPAO; 2017. Disponible en <http://repositorio.upao.edu.pe/handle/upaorep/2636>

16. Atema J, et al. Comparison of Imaging Strategies with Conditional versus Immediate Contrast-Enhanced Computed Tomography in Patients with Clinical Suspicion of Acute Appendicitis. *European Radiology*. 2015; 25(8):2445-2452.
17. Shogilev D, et al. Diagnosing Appendicitis: Evidence-Based Review of the Diagnostic Approach in 2014. *Western Journal of Emergency Medicine*. 2015; 15(7):859-871.
18. Sánchez R. Índice neutrófilos/linfocitos como valor predictivo de apendicitis aguda perforada. Repositorio Académico Universidad César Vallejo. 2016. Disponible en <http://repositorio.ucv.edu.pe/handle/UCV/593>.
19. Rodríguez GH. Prevalencia de apendicitis aguda en un centro de segundo nivel de atención. *Revista Elsevier*. 2016; 36(2): 87-90. Disponible en <http://www.elsevier.es/es-revista-cirujano-general-218-articulo-prevalencia-apendicitis-aguda-un-centro-X1405009914551822>
20. Loonen A, de Jager C, Tosserams J, Biomarkers and molecular analysis to improve bloodstream infection diagnostics in an emergency care unit. *PLoS One*. 2014; 9(1): 87-93. Disponible en <http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0087315&type=printable>
21. Toktas O, Aslan M. Mean platelet volume, red cell distribution width, neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in the diagnosis acute appendicitis. *Eastern Journal of Medicine*. 2017; 22(1): 5-9. Disponible en <http://dx.doi.org/10.5505/ejm.2017.85570>.
22. Kostakis D, Machairas N, Damaskos C, et al. As. Platelet indices and neutrophil to lymphocyte ratio in adults with acute appendicitis. *South African Journal of Surgery*. 2016; 54(1): 29-34. Disponible en http://www.scielo.org.za/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0038-23612016000100006&lng=en&tlng=en.
23. Rodríguez L, Yurgaky J. Síndromes paraneoplásicos en tumores gastrointestinales. Revisión de tema. *Revista RCG*. 2017; 32(3). Disponible en <https://www.revistagastrocol.com/index.php/rcg/article/view/155>

24. Martínez R. Asociación del índice neutrófilo-linfocito y mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis del Hospital General de ECATEPEC Dr. José Ma Rodríguez. Repositorio Institucional. 2017. Disponible en <http://ri.uaemex.mx/handle/20.500.11799/65492>.
25. Vallejo C, Londoño H, Zabala D, et al. Relación neutrófilos-linfocitos en bacteriemia en pacientes adultos que ingresan al Servicio de Urgencias. *Revista ScienceDirect*. 2017; 26(3): 138-143. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S012173721730081X>
26. Gonzalo I, Bambs C, Espinoza, M, et al. Un índice neutrófilo/linfocito elevado se asocia a peor pronóstico en cáncer de colon etapa II resecado. *Rev. Méd. Chile*. 2015; 141(5). Disponible en https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872013000500008
27. Andersson R. Meta-analysis of the clinical and laboratory diagnosis of appendicitis. *Br J Surg*. 2004; 91(1):28-37.
28. Aguirre G. Correlación de los marcadores inflamatorios (proteína C reactiva, neutrofilia y leucocitosis) en las diferentes fases de la apendicitis aguda. *Rev Colomb*. 2015. 29(1): 110-112. Disponible en <http://www.scielo.org.co/pdf/rccci/v29n2/v29n2a5.pdf>
29. Oliveira A. Leucocitosis con desviación izquierda en apendicitis aguda. *Revista AMC*. 2016. 20(2). Disponible en http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552016000200004
30. Alarco J. Sensibilidad y especificidad del recuento leucocitario como apoyo en el diagnóstico de apendicitis aguda. *Rev. méd Panacea*, 2015; 4(2): 45-50. Disponible en <https://www.researchgate.net/publication/270279489>
31. Bravo M R. Validez de la leucocitosis de control en pacientes con duda diagnóstica de apendicitis aguda, Hospitales Vicente Corral Moscoso y José Carrasco Arteaga, Cuenca. 2014.
32. Kato JM, Rodríguez J, Koike M, et al. Relação neutrófilo/linfócito no diagnóstico da apendicite aguda complicada. *Rev Med*. 2016; 95(1):48-50. Disponible en <file:///C:/Users/User/Downloads/118038-217665-1-SM.pdf>

33. Shimizu T, Ishizuka M, Kubota K. A lower neutrophil to lymphocyte ratio is closely associated with catarrhal appendicitis versus severe appendicitis. *Surgery Today*. 2016; 46(1): 84–89. Disponible en <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00595-015-1125-3>
34. Kahramanca S, Özgehan G, Şeker D, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of acute appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2014; 20(1): 19-22. Disponible en <http://www.tjtes.org/eng/jvi.aspx?pdirev=travma&plng=eng&un=UTD-20688>
35. Cahuapaza, S. Índice de neutrófilos-linfocitos como predictor de apendicitis aguda complicada en el Hospital Regional de Ayacucho agosto 2016 - julio 2017. Repositorio de la Universidad Nacional del Altiplano. 2017.
36. Ishizuka M, Shimizu T, Keiichi K. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Has a Close Association With Gangrenous Appendicitis in Patients Undergoing Appendectomy. *Int Surg*. 2014; 97(4) 299-304. Disponible en <http://www.internationalsurgery.org/doi/10.9738/CC161.1?code=icsu-site>
37. Yazici M, Ozkisacik S, Oztan MO, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio in the diagnosis of childhood appendicitis. *Turk J Pediatr*. 2014; 52(4):400-3. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21043386>
38. Białas M, Taran K, Gryszkiewicz M, et al. Evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio usefulness in the diagnosis of appendicitis. *Wiad Lek*. 2016; 59(10).
39. Di Saverio S, Birindelli A, D. Kelly M, et al. WSES Jerusalem guidelines for diagnosis and treatment of acute appendicitis. *World Journal of Emergency Surgery*. 2016; 11(34). Disponible en <https://wjes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13017-016-0090-5>