

Índices inflamatorios predictores de apendicitis aguda complicada en niños

Inflammatory indexes predictors of complicated acute appendicitis in children

Jesús Daniel Ortiz-Ley^{1a}, Adriana del Rocío Rodríguez-Zepeda^{1b}, Carlos Paque-Bautista^{1c}, Alma Patricia González^{1d}, María Teresa Cano-Rodríguez^{2e}, Patricia Cortés-Salim^{1f}, Armando Gómez-Coles^{1g}, Gloria Patricia Sosa-Bustamante^{1h}

Resumen

Introducción: la apendicitis es la principal causa de abdomen agudo quirúrgico en pediatría; el retraso en su diagnóstico implica consecuencias graves.

Objetivo: conocer la utilidad de los índices inflamatorios para predicción de apendicitis aguda complicada (AAC) en niños.

Material y métodos: estudio transversal, analítico, retrolectivo. Incluimos pacientes de 3 a 17 años, con y sin apendicitis aguda (AA), con biometría hemática completa (BHC). Se registró BHC prequirúrgica, hallazgos quirúrgicos y resultado histopatológico; grupo I, AAC; grupo II, apendicitis aguda no complicada (AANC) y grupo III, sin AA; con análisis estratificado por grupo etario.

Resultados: se incluyeron 377 pacientes, edad 9 años (RIC 5-12.5), grupo I, 94; grupo II, 94, y grupo III, 189. El grupo I mostró elevación de los índices neutrófilos/linfocitos (INL), plaquetas/linfocitos (IPL) e inmuno/sistémico (IIS) y menor índice linfocitos/monocitos (ILM). Para AA, se observó en preescolares, INL (sensibilidad [S]: 0.85; especificidad [E]: 0.98), IPL (S: 0.76; E: 0.85), IIS (S: 0.92; E: 0.92); escolares, INL (S: 0.90; E: 0.96), IPL (S: 0.70; E: 0.86), IIS (E: 0.91; S: 0.91); adolescentes, INL (S: 0.85; E: 0.97), IPL (S: 0.26; E: 0.95), IIS (S: 0.86; E: 0.86); en AAC, S y E disminuyeron. INL, IPL, ILM e IIS se asociaron con AA en todas las edades; IPL e IIS en preescolares e ILM en escolares se asociaron con AAC.

Conclusión: INL, IPL, ILM e IIS son predictores de AA en edad pediátrica, así como, IPL e IIS en preescolares e ILM en escolares lo son de AAC.

Abstract

Background: Appendicitis is the main cause of acute surgical abdomen in pediatrics. Delay in the diagnosis implies serious consequences.

Objective: To know the utility of inflammation markers for predicting complicated acute appendicitis (CAA) in children.

Material and methods: Analytical cross-sectional retrolective study. We included patients from 3 to 17 years, with and without acute appendicitis (AA), who had complete blood count (CBC). Presurgical CBC, surgical findings and histopathologic results were recorded; group I, CAA; group II, uncomplicated acute appendicitis (UAA); and group III, without AA, with stratified analysis by age group.

Results: 377 patients were included, 9 years of age (IQR 5-12.5), group I (n = 94), group II (n = 94) and group III (n = 189). Group I showed elevation in the values of Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), Platelet/lymphocyte ratio (PLR) and Systemic immune inflammation (SII) index and lower levels for the Lymphocyte/monocyte ratio (LMR). For AA, in preschoolers, NLR (sensitivity [S]: 0.85; specificity [E]: 0.98), PLR (S: 0.76; E: 0.85), SII (S: 0.92; E: 0.92) was observed; school children, NLR (S: 0.90; E: 0.96), PLR (S: 0.70; E: 0.86), SII (S: 0.91; E: 0.91); adolescents, NLR (S: 0.85; E: 0.97), PLR (S: 0.26; E: 0.95), SII (S: 0.86; E: 0.86); in CAA, S and E decreased. NLR, PLR, LMR and SII were associated with AA in all ages; PLR and SII in preschoolers, LMR in school children were associated with CAA.

Conclusion: NLR, PLR, LMR and SII are predictors of AA in pediatric age, and for AAC, PLR and SII in preschoolers and LMR in school children.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional del Bajío, Hospital de Gineco Pediatría No. 48, Dirección de Educación e Investigación en Salud. León, Guanajuato, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional del Bajío, Hospital de Gineco Pediatría No. 48, Servicio de Cirugía Pediátrica. León, Guanajuato, México

ORCID: 0000-0001-6564-8666^a, 0000-0003-4568-4744^b, 0000-0002-2658-0491^c, 0000-0002-3401-7519^d, 0000-0002-1948-459X^e, 0000-0002-2660-6276^f, 0000-0003-0317-501X^g, 0000-0002-8460-4965^h

Palabras clave

Apendicitis
Pediatría
Inflamación
Estudios Transversales

Keywords

Appendicitis
Pediatrics
Inflammation
Cross-Sectional Studies

Fecha de recibido: 19/12/2022

Fecha de aceptado: 09/01/2023

Comunicación con:

Gloria Patricia Sosa Bustamante
✉ patriciasosab@hotmail.com
☎ 477 717 4800, extensión 31804

Cómo citar este artículo: Ortiz-Ley JD, Rodríguez-Zepeda AR, Paque-Bautista C, González AP, Cano-Rodríguez MT, Cortés-Salim P *et al*. Índices inflamatorios predictores de apendicitis aguda complicada en niños. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61 Supl 2:S161-70.

Introducción

La apendicitis aguda (AA) es el trastorno abdominal quirúrgico más común en niños mayores de dos años. La evaluación clínica es la piedra angular del diagnóstico. La prevalencia en nuestro país corresponde a 47.79% de los padecimientos quirúrgicos de urgencia y con incidencia de 1.5 a 1.9 por cada 1000 habitantes.¹ La tasa de errores en el diagnóstico incrementa a medida que la edad decrece: < 3 años 70-100%, preescolares: 19-57%, escolares: 12-28%, adolescentes < 15%. La demora en el diagnóstico y una alta tasa de diagnósticos erróneos conllevan a complicaciones como perforación intestinal, absceso, peritonitis, sepsis abdominal, lo cual aumenta la morbilidad.^{2,3}

La AA se produce por obstrucción de la luz apendicular; posteriormente, las células epiteliales que recubren el apéndice continúan secretando moco y aumenta la presión intraluminal que, al exceder la presión venosa apendicular, genera trombosis de las vénulas que drenan el apéndice (fase I: edematosa o hiperémica). Con la congestión vascular, la mucosa se vuelve hipóxica y comienza a ulcerarse, con lo que daña la barrera mucosa. Las bacterias intraluminales se multiplican y la pared edematosa precipita la invasión bacteriana (fase II: flegmonosa o catarral). El proceso inflamatorio progresa e involucra la serosa del apéndice, la cual inflama el peritoneo (dolor en fosa iliaca derecha). Si la presión intraluminal continúa elevándose, se produce infarto venoso, necrosis total de la pared y perforación, que puede evolucionar hacia la formación de un absceso (fase III) o peritonitis generalizada (fase IV).⁴

Aun con el desarrollo de escalas clínicas como la de Alvarado y la *Pediatric Appendicitis Score* (PAS),⁵ así como de herramientas radiológicas, como la ecografía abdominal (en la que la tasa de éxito declina debido a causas asociadas con el paciente y la experiencia del operador) y la tomografía computarizada (cuya radiación se ha asociado fuertemente con enfermedades neoplásicas), sigue habiendo dificultades y retraso en el diagnóstico de AA.³

Debido a lo anterior, se han buscado nuevas herramientas que puedan mejorar la precisión diagnóstica y la predicción. Si se considera que la AA es un proceso en el que la respuesta inflamatoria se activa de forma intensa, la biometría hemática completa (BHC) puede aportar información útil, además de que es un estudio accesible, seguro y rápido.⁶ Hay en la literatura información de que la cuenta total de leucocitos tiene una sensibilidad y especificidad del 67.5 y 36.3%, respectivamente, y los neutrófilos totales elevados tienen una sensibilidad y especificidad del 60.1 y 90.9%, respectivamente, para los casos de AA.⁷ También se han reportado resultados prometedores del Índice neutrófilos/linfocitos (INL) para predecir tanto el diagnóstico como las

complicaciones de la AA;⁸ el Índice linfocito/monocito (ILM) como parámetro predictor para diagnósticos diferenciales de AA,⁹ y el Índice plaquetas/linfocitos (IPL) reportado en diversos estudios con niveles significativamente elevados en pacientes con apendicitis aguda, especialmente en apendicitis aguda complicada (AAC).¹⁰ En relación con el Índice inmunosistémico (IIS), su elevación se observa en procesos inflamatorios intensos en los que hay elevación de neutrófilos y plaquetas, además del bajo nivel de linfocitos; se ha analizado en diversas patologías como cáncer, obesidad, tabaquismo y sepsis, sin reportes hasta este momento en población pediátrica con AA.¹¹

El propósito del presente estudio es evaluar la utilidad de los índices inflamatorios obtenidos de la BHC para la predicción de AAC en la edad pediátrica.

Material y métodos

Estudio transversal analítico retrolectivo, realizado en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco-Pediatría No. 48 del Centro Médico Nacional del Bajío, perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Incluimos pacientes pediátricos de 3 años a 17 años con 11 meses de edad, de ambos géneros, con AA (confirmada con los hallazgos quirúrgicos y reporte histopatológico) y sin AA (pacientes que acudieron a atención a consulta externa de pediatría sin diagnóstico de apendicitis), que contaran con BHC del momento del ingreso a hospitalización (prequirúrgica) para los pacientes con AA y con BHC de los 15 días previos a la consulta para los pacientes sin AA. No se incluyeron pacientes en tratamiento con esteroides o inmunomoduladores, con quimioterapia o con estimulantes de colonias de granulocitos o megacariocitos; pacientes con enfermedades previamente diagnosticadas, como inmunodeficiencia primaria o secundaria, enfermedades reumatológicas, hepatopatía crónica o con enfermedad hematológica-oncológica; pacientes que cursaran con enfermedades infecciosas activas o procesos inflamatorios agudos o crónicos. Se eliminaron pacientes con reporte de BHC incompleta o aquellos pacientes que fueran trasladados a otra unidad que no permitieran la identificación de los resultados de la BHC o histopatológicos o pacientes con diagnóstico de AA sin reporte de histopatología.

El estudio fue autorizado por el Comité de Ética para la Investigación en Salud y el Comité Local de Investigación en Salud, con número de registro R-2021-1002-040. De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en su artículo 17, el presente estudio se consideró como investigación sin riesgo; se realizó revisión de los expedientes clínicos y electrónicos, sin tener contacto en ningún momento con los

pacientes; no se requirió de carta de consentimiento informado y se autorizó la carta de excepción de consentimiento informado.

Se inició la recolección de datos en la que se registró nombre del paciente, número de seguridad social, edad, género y resultado de la BHC; además de que se registraron, en el caso de los pacientes con AA, los hallazgos intraoperatorios y el reporte histopatológico del apéndice resecado.

Posteriormente, se categorizó a los pacientes en tres grupos, grupo I: con AAC; grupo II: con AANC, y grupo III: pacientes sin AA.

Se consideraron como AAC aquellos casos en los que tanto los hallazgos intraoperatorios como el reporte histopatológico reportara apéndice gangrenoso, perforado o abscedado; los casos de AANC fueron aquellos en los que se reportó apendicitis edematosa o fibrinopurulenta; los pacientes sin AA fueron aquellos pacientes que acudieron a atención a consulta externa de pediatría sin diagnóstico de apendicitis.

Se registró el reporte de la BHC, la cuenta total de leucocitos, neutrófilos totales, monocitos totales, linfocitos totales y plaquetas totales; se calculó el INL (cociente del recuento absoluto de neutrófilos entre el recuento absoluto de linfocitos), el IPL (cociente del recuento absoluto de plaquetas entre el recuento absoluto de linfocitos), el ILM (cociente del recuento absoluto de linfocitos entre el recuento absoluto de monocitos) y el IIS (producto de multiplicar el valor de neutrófilos por el valor de plaquetas y este dividirse entre el valor absoluto de linfocitos). Hasta nuestro conocimiento, no se cuenta con consenso de puntos de corte de los índices inflamatorios para apendicitis en pediatría.

Finalmente, se analizó a la población total del estudio de acuerdo con el grupo etario, preescolares (3-5 años), escolares (6-10 años) y adolescentes (niños 12-17 años y 11 meses, y niñas 11-17 años y 11 meses).

La variable dependiente fue la AAC.

En relación con el tamaño de la muestra, se calculó para prueba diagnóstica con el paquete estadístico Epidat 3.1, y con base en los resultados de Celik *et al.*,¹² que reportaron para el INL de 10.4 una sensibilidad de 61.1% y una especificidad de 73.2% para la identificación de AAC en niños. Con un nivel de confianza de 95%, precisión absoluta del 7% y razón de enfermos/no enfermos de 1, se obtuvo un tamaño de muestra de 188 pacientes con AA y 189 sin AA, con un total de 377 sujetos de estudio.

En cuanto al análisis estadístico, se reportaron frecuencias y porcentajes para las variables nominales, así como estadística descriptiva de todas las variables cuantitativas. La distribución de normalidad fue determinada con la prueba de Kolmogorov-Smirnov; los datos no mostraron distribución normal, por lo que se reportaron con mediana y rangos intercuartílicos. Para comparar variables cuantitativas entre los tres grupos de estudio, grupo I (AAC), II (AANC) y III (sin AA), se empleó la prueba de Kruskal-Wallis, ya que las variables no presentaron distribución normal. Se empleó prueba de chi cuadrada para comparar variables nominales de acuerdo con la frecuencia de estas. Se reportó sensibilidad, especificidad, razón de verosimilitud (*likelihood ratio* +) y área bajo la curva; se llevaron a cabo curvas ROC (por sus siglas en inglés, que en español significan *característica operativa del receptor*) para los índices inflamatorios. Para analizar la asociación de los índices inflamatorios con AA y AAC se utilizó la prueba de razón de momios (RM). Se utilizaron los programas estadísticos NCSS 2022 *free trial* y Epidat 3.1. Se consideró significación estadística con un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Incluimos 377 pacientes pediátricos, con diagnóstico de AA ($n = 188$) y sin AA ($n = 189$). Los pacientes se distribuyeron por grupo etario en preescolares ($n = 105$), escolares ($n = 142$) y adolescentes ($n = 130$). Además, para su análisis se categorizaron en grupo I (AAC), grupo II (AANC) y grupo III (sin AA), y se compararon las características clínicas, cuentas celulares e índices inflamatorios de los pacientes preescolares, escolares y adolescentes. En el grupo I, en preescolares, escolares y adolescentes, se observaron valores más altos de INL, IPL e IIS, así como un ILM más bajo (cuadro I).

Se calcularon los puntos de corte de los índices inflamatorios y se observó adecuada sensibilidad y especificidad para INL, IPL e IIS en los tres grupos etarios, para la identificación de AA (cuadro II) y, aunque para AAC disminuyeron tanto la sensibilidad como especificidad, continuaron siendo significativas para INL, IPL e IIS en preescolares y adolescentes y solo para el IIS en escolares (cuadro III).

Se muestran las curvas ROC de los índices inflamatorios por grupo etario en pacientes con AA para distinguir de pacientes sin AA (figura 1) y en pacientes con AAC para diferenciar de pacientes con AANC (figura 2).

En el cuadro IV se muestra la asociación de los índices inflamatorios INL, ILM, IPL e IIS con AA en todos los grupos etarios; se demostró también asociación significativa de IPL e IIS en preescolares e ILM en escolares con AAC.

Cuadro I Comparación de las características clínicas, cuentas celulares e índices inflamatorios por grupo etario y grupo de estudio

Preescolares (3-5 años) n = 105				
VARIABLES	Grupo I (n = 21)	Grupo II (n = 21)	Grupo III (n = 63)	p
Edad (años)*	4 (3.5-5)	3 (3-5)	4 (3-4)	0.06
Sexo (m)†	10	10	20	0.26
Peso (kg)*	17 (14.4-20.6)	14 (12.75-15.8)	13.9 (12-16.5)	0.01
CTL (10 ³ /μl)*	15.8 (13.1-19.8)	15.46 (10.1-21.33)	8.29 (6.59-10)	< 0.001
NT (10 ³ /μl)*	12.69 (9.9-15.9)	13.65 (7.03-16.3)	2.5 (1.81-3.09)	< 0.001
LT (x10 ³ /μl)*	1.23 (0.74-1.69)	2.79 (1.49-3.42)	3.9 (3.17-5.98)	< 0.001
MT (x10 ³ /μl)*	0.76 (0.46-1.0)	0.960 (0.64-1.44)	0.62 (0.44-0.78)	0.006
PT (x10 ³ /μl)*	367 (292-403)	370 (268-496)	329 (284-382)	0.29
INL*	9.05 (7.74-14.28)	5.26 (2.17-7.55)	0.55 (0.41-0.83)	< 0.001
ILM*	1.56 (1.24-2.38)	2.49 (1.3-4.24)	7.37 (5.93-10.43)	< 0.001
IPL*	235.22 (206.59-463.19)	127.21 (100.63-281.97)	81.6 (51.93-107.07)	< 0.001
IIS (x10 ⁶)*	3.56 (2.3-4.83)	1.685 (1.128-2.25)	1.94 (1.13-2.66)	< 0.001
Escolares (niños: 6-11 años / niñas: 6-10 años) n = 142				
VARIABLES	Grupo I (n = 45)	Grupo II (n = 39)	Grupo III (n = 58)	p
Edad (años)*	9 (7-10)	8 (8-9)	8 (6-9)	0.11
Sexo (m)†	14	17	18	0.37
Peso (kg)*	31 (24.75-40.75)	29 (25-38)	24 (20.5-32.87)	0.001
CTL (10 ³ /μl)*	16.41 (13.5-19.33)	14.64 (12.8-17.6)	7.42 (6.09-9.34)	< 0.001
NT (10 ³ /μl)*	12.75 (11.39-17)	12.8 (9.8-14.85)	3.12 (2.41-4.45)	< 0.001
LT (x10 ³ /μl)*	1.23 (0.7-1.55)	1.23 (0.77-1.9)	2.83 (2.28-3.92)	< 0.001
MT (x10 ³ /μl)*	0.84 (0.63-1.18)	0.95 (0.53-1.19)	0.57 (0.4-0.67)	< 0.001
PT (x10 ³ /μl)*	307 (262.5-305.5)	293 (242-354)	315 (274.25-379.25)	0.26
INL*	13.3 (8.68-18.72)	11 (6.89-15.77)	1 (0.66-1.59)	< 0.001
ILM*	1.24 (0.77-1.77)	1.62 (0.86-2.76)	5.72 (4.14-8.35)	< 0.001
IPL*	266.45 (192.9-410)	240.76 (164.21-346.79)	111.2 (71.18-146.71)	< 0.001
IIS (x10 ⁶)*	3.98 (2.558-5.447)	3.266 (1.86-4.41)	3.631 (1.99-6.3)	< 0.001
Adolescentes (niños: 12 años / niñas: 11 años) n = 130				
VARIABLES	Grupo I (n = 27)	Grupo II (n = 34)	Grupo III (n = 69)	p
Edad (años)*	13 (12-14)	13 (12-14.25)	14 (12-15)	0.2
Sexo (m)†	13	19	35	0.81
Peso (kg)*	52 (46.5-56.8)	51.9 (45.6-64.25)	45 (40-64.52)	0.25
CTL (10 ³ /μl)*	16.22 (14-19.89)	14.52 (10.7-14.15)	7.5 (5.87-8.48)	< 0.001
NT (10 ³ /μl)*	14.28 (12.3-17.14)	12.98 (7.98-14.93)	3.54 (2.75-5)	< 0.001
LT (x10 ³ /μl)*	1.18 (0.79-2)	1.52 (0.82-2.14)	2.47 (1.83-3.13)	< 0.001
MT (x10 ³ /μl)*	0.8 (0.6-1.2)	0.88 (0.49-1.25)	0.58 (0.43-0.7)	< 0.001
PT (x10 ³ /μl)*	265 (236-306)	265 (218-336.25)	285 (246.5-345.5)	0.23
INL*	13.56 (7.59-19.93)	8.66 (5.1-15.49)	1.37 (1-2.24)	< 0.001
ILM*	1.25 (0.89-2.28)	1.6 (0.9-2.73)	4.64 (3.24-6)	< 0.001
IPL*	218.61 (149-355.8)	182.73 (112-310.67)	113.15 (93.18-146.78)	< 0.001
IIS (x10 ⁶)*	3.527 (2.327-5.78)	2.51 (1.22-4.49)	4.10 (2.86-7.02)	< 0.001

m: masculino; CTL: cuenta total de leucocitos; NT: neutrófilos totales; LT: linfocitos totales; MT: monocitos totales; PT: plaquetas totales; INL: Índice neutrófilos/linfocitos; ILM: Índice linfocitos/monocitos; IPL: Índice plaquetas/linfocitos; IIS: Índice inmuno/sistémico

*Valores expresados en mediana y rangos intercuartiles; se empleó prueba Kruskal-Wallis

†Valores expresados en número; se usó prueba de Chi cuadrada

Cuadro II Resultados de las curvas características operativas del receptor (ROC) de los índices inflamatorios para la identificación de AA con respecto a pacientes sin AA por grupo etario

Variables	Punto de corte	Sens	Espec	LH +	ABC	IC 95%	p
Preescolares (3-5 años)							
INL	≥ 2.51	0.85	0.98	54	0.97	0.90-0.99	< 0.001
ILM	≥ 4.38	0.11	0.11	0.13	0.069	0.009-0.12	1
IPL	≥ 124.8	0.76	0.85	5.33	0.89	0.80-0.94	< 0.001
IIS (x10 ⁶)	≥ 4.97	0.92	0.92	11.70	0.97	0.93-0.99	< 0.001
Escolares (niños: 6-11 años / niñas: 6-10 años)							
INL	≥ 4.61	0.90	0.96	26.23	0.97	0.93-0.99	< 0.001
ILM	≥ 2.81	0.14	0.10	0.15	0.07	0.02-0.12	1
IPL	≥ 201.5	0.70	0.86	5.09	0.85	0.77-0.90	< 0.001
IIS (x10 ⁶)	≥ 1.24	0.91	0.91	10.63	0.97	0.93-0.98	< 0.001
Adolescentes (niños: ≥ 12 años / niñas: ≥ 11 años)							
INL	≥ 4.92	0.85	0.97	29.40	0.94	0.87-0.97	< 0.001
ILM	≥ 3.30	0.18	0.26	0.24	0.13	0.06-0.20	1
IPL	≥ 293.9	0.26	0.95	6.03	0.75	0.66-0.83	< 0.001
IIS (x10 ⁶)	≥ 1.00	0.86	0.86	6.66	0.92	0.85-0.96	< 0.001

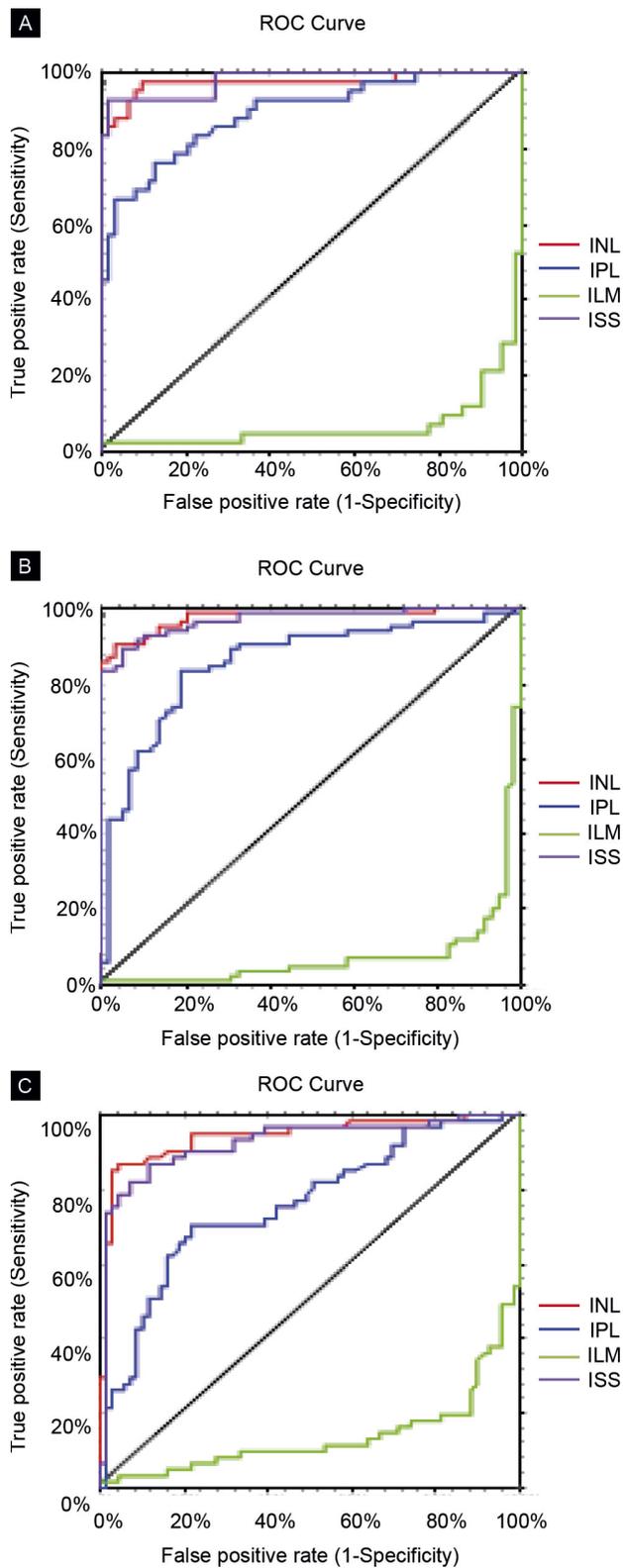
Sens: sensibilidad; Espec: especificidad; LH +: *likelihood ratio* + razón de verosimilitud; ABC: área bajo la curva; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; INL: Índice neutrófilos/linfocitos; ILM: Índice linfocitos/monocitos; IPL: Índice plaquetas/linfocitos; IIS: Índice inmunosistémico

Cuadro III Resultados de la curva característica operativa del receptor (ROC) de los índices inflamatorios para la identificación de AAC con respecto a AANC por grupo etario

Variables	Punto de corte	Sens	Espec	LH +	ABC	IC 95%	p
Preescolares (3-5 años)							
INL	≥ 7.4	0.28	0.95	6	0.84	0.66-0.93	< 0.001
ILM	≥ 1.63	0.47	0.33	0.71	0.31	0.13-0.47	0.98
IPL	≥ 405.7	0.33	0.95	7	0.78	0.60-0.89	< 0.001
IIS (x10 ⁶)	≥ 2.25	0.85	0.76	3.6	0.80	0.60-0.90	< 0.001
Escolares (niños: 6-11 años / niñas: 6-10 años)							
INL	≥ 12.43	0.53	0.61	1.38	0.6	0.46-0.70	0.05
ILM	≥ 1.47	0.37	0.41	0.64	0.38	0.25-0.49	0.96
IPL	≥ 687.80	0.11	0.97	4.33	0.56	0.43-0.67	0.14
IIS (x10 ⁶)	≥ 7.56	0.15	0.97	6.06	0.61	0.47-0.72	0.03
Adolescentes (niños: ≥ 12 años / niñas: ≥ 11 años)							
INL	≥ 16.80	0.37	0.93	5.44	0.86	0.78-0.91	< 0.001
ILM	≥ 2.17	0.29	0.27	0.40	0.22	0.11-0.31	1
IPL	≥ 504.70	0.14	0.97	5.08	0.73	0.61-0.81	< 0.001
IIS (x10 ⁶)	≥ 5.61	0.29	0.94	5.08	0.85	0.77-0.91	< 0.001

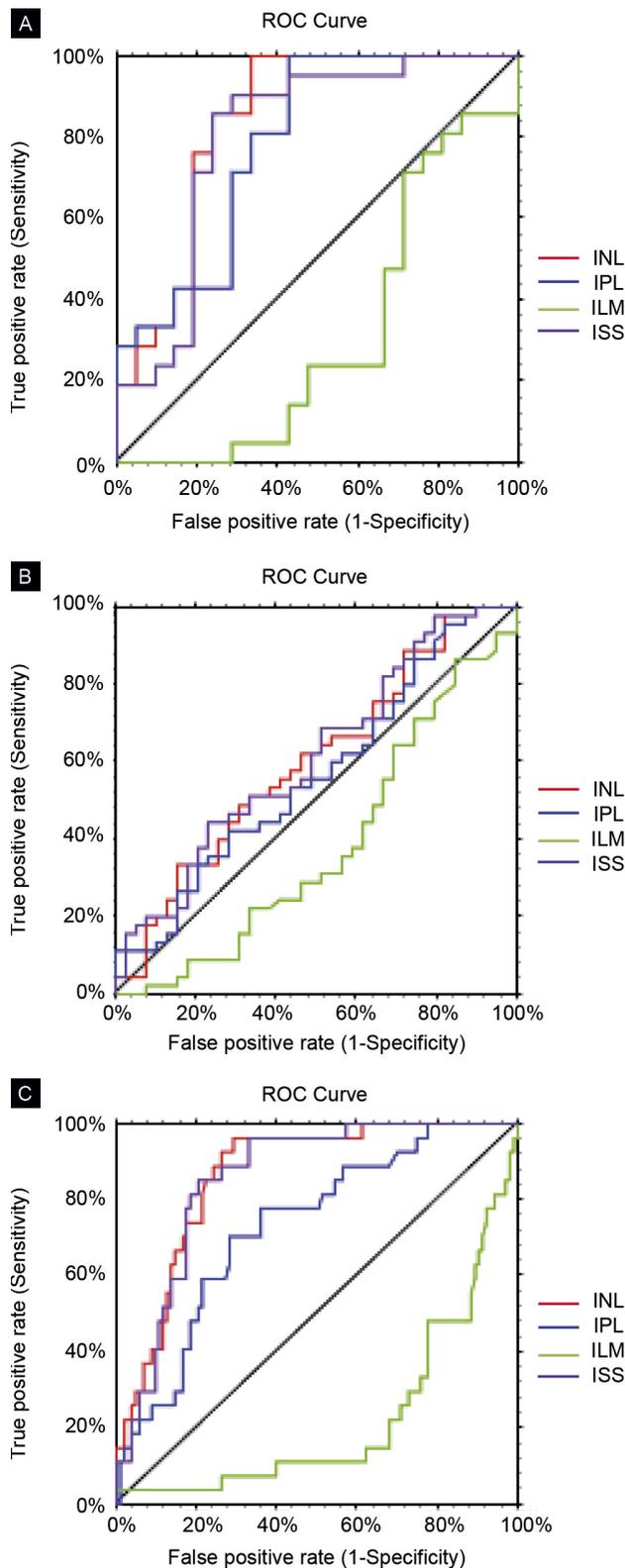
Sens: sensibilidad; Espec: especificidad; LH +: *likelihood ratio* + razón de verosimilitud; ABC: área bajo la curva; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; INL: Índice neutrófilos/linfocitos; ILM: Índice linfocitos/monocitos; IPL: Índice plaquetas/linfocitos; IIS: Índice inmunosistémico

Figura 1 Curva Característica Operativa del Receptor (ROC) de los índices inflamatorios por grupo etario para distinguir AA de pacientes sin AA



A: Preescolares; B: Escolares; C: Adolescentes
 INL: Índice neutrófilos/linfocitos; IPL: Índice plaquetas/linfocitos;
 ILM: Índice linfocitos/monocitos; IIS: Índice inmunosistémico

Figura 2 Curva Característica Operativa del Receptor (ROC) de los índices inflamatorios por grupo etario para distinguir AAC de AANC



A: Preescolares; B: Escolares; C: Adolescentes
 INL: Índice neutrófilos/linfocitos; IPL: Índice plaquetas/linfocitos;
 ILM: Índice linfocitos/monocitos; IIS: Índice inmunosistémico

Cuadro IV Análisis bivariado de los índices inflamatorios por grupo etario para la presencia de AA y de AANC

Preescolares				
Pacientes con AA con respecto a pacientes sin AA				
Índices	AA (n = 42)	Sin AA (n = 63)	RM (IC 95%)	p
INL \geq 2.51	36	1	372 (43-3214)	< 0.001
ILM \leq 4.38	37	8	50.87 (15.43-167.65)	< 0.001
IPL \geq 124.8	32	9	19.20 (7.05-52.24)	< 0.001
IIS \geq 4.97x10 ⁶	39	5	150.8 (34-667.65)	< 0.001
Pacientes con AAC (grupo I) con respecto a pacientes con AANC (grupo II)				
Índices	Grupo I (n = 21)	Grupo II (n = 21)	RM (IC 95%)	p
INL \geq 7.4	18	5	2.2 (0.63-7.66)	0.2
ILM \leq 1.6	11	7	0.81 (0.22-2.87)	0.74
IPL \geq 405.7	7	1	10 (1.10-90.59)	0.049
IIS \geq 2.25x10 ⁶	18	5	19.2 (3.94-93.39)	< 0.001
Escolares				
Pacientes con AA con respecto a pacientes sin AA				
Índices	AA (n = 84)	Sin AA (n = 58)	RM (IC 95%)	p
INL \geq 4.61	76	2	266 (54.4-1301)	< 0.001
ILM \leq 2.81	72	6	52 (18.36-147.54)	< 0.001
IPL \geq 201.5	59	8	14.75 (6.11-35.58)	< 0.001
IIS \geq 1.24 x10 ⁶	77	5	116.6 (35-387)	< 0.001
Pacientes con AAC (grupo I) con respecto a pacientes con AANC (grupo II)				
Índices	Grupo I (n = 46)	Grupo II (n = 39)	RM (IC 95%)	p
INL \geq 12.43	24	15	1.82 (0.76-4.37)	0.17
ILM \leq 1.47	29	16	2.6 (1.07-6.4)	0.03
IPL \geq 687.80	5	1	4.75 (0.53-42.54)	0.27
IIS \geq 7.56 x10 ⁶	7	1	7.00 (0.82-59.67)	0.09
Adolescentes				
Pacientes con AA con respecto a pacientes sin AA				
Índices	AA (n = 61)	Sin AA (n = 69)	RM (IC 95%)	p
INL \geq 4.92	52	2	193.55 (40.08-934.4)	< 0.001
ILM \leq 3.3	51	18	14.45 (6-34.6)	< 0.001
IPL \geq 293.9	16	2	11.91 (2.61-54.33)	< 0.001
IIS \geq 1.00x10 ⁶	51	9	44.16 (15.9-122.6)	< 0.001
Pacientes con AAC (grupo I) con respecto a pacientes con AANC (grupo II)				
Índices	Grupo I (n = 27)	Grupo II (n = 34)	RM (IC 95%)	p
INL \geq 16.80	10	7	2.26 (0.72-7.09)	0.15
ILM \leq 2.17	20	21	1.76 (0.58-5.33)	0.3
IPL \geq 504.70	4	2	2.78 (0.46-16.49)	0.46
IIS \geq 5.61x10 ⁶	8	6	1.96 (0.58-6.57)	0.26

AA: apendicitis aguda; AANC: apendicitis aguda no complicada; RM: razón de momios; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; INL: Índice neutrófilos/linfocitos; ILM: Índice linfocitos/monocitos; IPL: Índice plaquetas/linfocitos; IIS: Índice inmunosistémico

Discusión

El presente estudio demuestra que los índices inflamatorios son predictores de apendicitis aguda complicada en niños. Los valores de sensibilidad, especificidad, razón de verosimilitud y área bajo la curva (ABC) para el INL, IPL e IIS permiten distinguir AA con respecto a pacientes sin AA, en todos los grupos etarios. Al ser analizados para distinguir AAC de AANC, la sensibilidad disminuye de forma importante, pero la especificidad se mantiene adecuada para el INL y el IPL tanto en preescolares como en adolescentes; el IIS muestra valores adecuados tanto en sensibilidad como especificidad en preescolares, pero con baja sensibilidad y alta especificidad en escolares y adolescentes; en el grupo etario de escolares solo el IIS muestra valores significativos, con baja sensibilidad pero alta especificidad para AAC. Se identificaron fuertes asociaciones entre los valores de INL, ILM, IPL e IIS con la presencia de AA en todos los grupos etarios; asimismo, IPL e IIS en preescolares e ILM en escolares se asociaron con AAC.

En esta investigación, el INL con buena sensibilidad y especificidad identifica a los pacientes con AA, con respecto a pacientes sin AA, en todos los grupos etarios analizados, en preescolares (INL \geq 2.51, ABC 0.97), escolares (INL \geq 4.61, ABC 0.97) y adolescentes (INL \geq 4.92, ABC 0.94); estos resultados fueron semejantes a los reportados en dos estudios previos en niños con apendicitis, en los que con punto de corte de 3.5 en el estudio de Yazici *et al.*, y 3.48 en el estudio de Begic Kapetanovic *et al.*, se predecía apendicitis aguda.^{13,14} De acuerdo, en el estudio realizado por Eun S., *et al.*, reportaron sensibilidad (0.82) y especificidad (0.76) para el INL con valores de 2.5 a 6.14 (ABC 0.86).¹⁵ Además, en la actual investigación, encontramos que el INL en AAC en preescolares (INL \geq 7.4, ABC 0.84), y adolescentes (INL \geq 16.80, ABC 0.86), mostró baja sensibilidad pero alta especificidad, resultados similares a los reportados por de la Cruz *et al.*, quienes refirieron que el INL de 10.4 muestra valores significativos para AA perforada (aunque con mayor sensibilidad que 0.78 y menor especificidad que 0.67).¹⁶ Estudios en adultos reportan resultados similares a los nuestros; tal es el caso del metaanálisis de Hajibandeh *et al.*, donde se estableció que el INL de 4.7 (ABC 0.96) era predictor de AA y el INL \geq 8.8 era predictor de AAC (ABC 0.91; RM 43).¹⁷ En otro estudio, Ishisuka *et al.* establecieron que el INL $>$ 8 (RM 3.016; IC 95% 1.535-5.926; $p = 0.001$) mostraba asociación significativa con AA gangrenosa en pacientes adultos sometidos a apendicectomía.¹⁸

En este estudio el ILM fue significativamente más bajo en los pacientes con AAC, pero no demostró sensibilidad, ni especificidad, ni ABC significativas para identificar AA, ni AAC; aun así, se observó una fuerte asociación de valo-

res bajos con AA en preescolares (ILM \leq 4.38; RM 50.87, IC 95% 15.43-167.65; $p < 0.001$), escolares (ILM \leq 2.81; RM 52, IC 95% 18.36-147.54; $p < 0.001$) y adolescentes (ILM \leq 3.3; RM 14.45, IC 95% 6-34.6; $p < 0.0001$), en contraste con lo que se encontró en un estudio en que se compararon niños con AA ($n = 254$), AA perforada ($n = 82$), dolor abdominal inespecífico (NAP 197) y controles ($n = 150$), donde se reportó que el ILM mostró el valor de diagnóstico más alto (ABC 0.798) para AA.¹⁹ En otro estudio, se analizó su utilidad para diferenciar AA de fiebre mediterránea y de linfadenitis mesentérica, y se encontró que en el grupo de AA los valores de ILM fueron significativamente más bajos (ILM 2.86; ABC 0.25), semejante a lo observado en la presente investigación.²⁰ Hubo resultados similares en el trabajo realizado por Nissen *et al.*, en el que reportaron que los casos de AAC (gangrenosa y perforada) presentaban valores más bajos de ILM (ILM 2.1; ABC 0.73; $p = 0.003$), en contraste con pacientes con AANC (flegmonosa).²¹

El IPL también mostró una adecuada sensibilidad y especificidad para identificar apendicitis aguda en preescolares (IPL \geq 124.8; ABC 0.89), escolares (IPL \geq 201.5; ABC 0.85) y solo en los adolescentes disminuyó la sensibilidad, pero se mantuvo una alta especificidad (IPL \geq 293.9; ABC 0.75); asimismo, mostró una baja sensibilidad, pero alta especificidad para AAC con respecto a AANC en preescolares (IPL \geq 405.7, ABC 0.78) y adolescentes (IPL \geq 504.70, ABC 0.73). Los resultados fueron similares que los reportados en el estudio de Ayeni *et al.*, donde establecen que el IPL de 149 (ABC 0.66, $p < 0.001$) se asociaba con AA con respecto al control y que el IPL de 193.67 (ABC 0.69, $p < 0.001$) se asociaba con AAC con respecto a AANC en niños²² y también a lo reportado por de la Cruz R *et al.*, quienes reportaron asociación significativa entre IPL 284 (ABC 0.74, $p < 0.001$) y AA perforada en niños.¹⁶

De la misma manera, el IIS demostró adecuada sensibilidad y especificidad para predecir AA en el presente estudio, en todos los grupos etarios, preescolares (IIS \geq 4.97 x 10⁶; ABC 0.97), escolares (IIS \geq 1.24; ABC 0.97) y adolescentes (IIS \geq 1.00 x 10⁶; ABC 0.92). Para identificar AAC se observó la misma tendencia para los preescolares, sin embargo, en escolares y adolescentes la sensibilidad disminuye, pero mantiene alta especificidad con ABC significativa. Hse observó la misma tendencia para los preescolares, sin embargo, en escolares y adolescentes la sensibilidad disminuye, pero mantiene alta especificidad con ABC significativa. Hasta nuestro conocimiento este es el primer estudio que analiza este índice en pacientes con AA en edad pediátrica. Identificamos un estudio previo realizado en lactantes de 1 a 4 meses de edad con fiebre sin foco identificado, en el que se observaron niveles considerablemente altos del IIS en pacientes en quienes se identificó infección del tracto urinario.²³ Otro estudio encontró que el IIS podría ser útil para pre-

decir sepsis en recién nacidos con cardiopatías congénitas.²⁴ Finalmente, en otro estudio de sepsis en adultos, se observó un importante aumento en el IIS en pacientes más graves.²⁵

En cuanto a las fortalezas de la investigación, este es el primer estudio en evaluar el IIS en pacientes con apendicitis aguda en pediatría, y ha obtenido resultados prometedores con adecuada sensibilidad y especificidad. Además, se pudieron obtener puntos de corte de los diferentes índices inflamatorios tanto para AA como para AAC, a partir de los cuales se pudo calcular el riesgo de cursar ya sea con AA, así como, con AAC.

En relación con las limitantes del estudio, podemos referir que no se evaluó la asociación de los índices inflamatorios con scores pediátricos para apendicitis y que el diagnóstico quirúrgico se basó en la experiencia clínica de los cirujanos pediatras. Asimismo, no se analizó el antecedente del consumo de antibióticos o analgésicos previos al diagnóstico de AA, así como el tiempo de inicio de la sintomatología hasta el momento del tratamiento quirúrgico. Además, no se exploró el diagnóstico nutricional certero de los pacientes, por lo que no fue posible evaluar la asociación entre el estado nutricional y los índices inflamatorios. Otro punto importante sería considerar el análisis de los índices inflamatorios de acuerdo con los estadios de la

descripción histopatológica (estado gangrenoso, perforado o abscedado o peritonitis), aunado a la evaluación de otros marcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva, la velocidad de sedimentación globular, el ancho de distribución eritrocitaria y el volumen plaquetario medio. Si consideramos lo anteriormente mencionado, se presentan diversas áreas de oportunidad para futuras investigaciones.

Conclusión

Tanto el INL, como el ILM, IPL y el IIS son útiles para predecir AA en población pediátrica de la misma manera que para AAC lo son el IPL y el IIS en preescolares y el ILM en escolares.

Se requieren más estudios que analicen los índices inflamatorios con base en diferentes covariables para confirmar su utilidad diagnóstica en AA en pediatría. Además de estudiar la asociación de estos índices inflamatorios con otros biomarcadores sanguíneos en la predicción de AA.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Referencias

1. Alanis-Rivera B, Zúñiga-Vázquez LA, Silva-Escamilla MC. Hiperbilirrubinemia como factor predictivo de apendicitis perforada. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2016;54(5):552-61. Disponible en: http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/475/971
2. Sakellaris G, Partalis N, Dimopoulou D. Acute appendicitis in preschool age children. *Salud(i)Ciencia.* 2015;21:284-93. Disponible en: <https://www.siicsalud.com/dato/sic/213/126115.pdf>
3. Almaramhy HH. Acute appendicitis in young children less than 5 years: review article. *Ital J Pediatr.* 2017;43(1):15. doi: 10.1186/s13052-017-0335-2
4. Rebollar-González RC, García-Álvarez J, Trejo-Téllez R. Apendicitis aguda: revisión de la literatura. *Rev Hosp Jua Mex.* 2009;76(4):210-6.
5. Pogorelić Z, Rak S, Mrklić I, Jurić I. Prospective validation of Alvarado score and Pediatric Appendicitis Score for the diagnosis of acute appendicitis in children. *Pediatr Emerg Care.* 2015;31(3):164-8. doi: 10.1097/PEC.0000000000000375
6. Rojas-Dotor S, Pérez-Ramos J, Rico-Rosillo MG. Quimiotaxis y enfermedad. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2009; 47(1):51-6. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457745512012>
7. Şahbaz NA, Bat O, Kaya B, Ulukent SC, İlkgül Ö, Özgün MY, et al. The clinical value of leucocyte count and neutrophil percentage in diagnosing uncomplicated (simple) appendicitis and predicting complicated appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2014;20(6):423-6. doi: 10.5505/tjtes.2014.75044
8. Yardımcı S, Uğurlu MÜ, Coşkun M, Attaallah W, Yeğen ŞC. Neutrophil-lymphocyte ratio and mean platelet volume can be a predictor for severity of acute appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2016;22(2):163-8. doi: 10.5505/tjtes.2015.89346
9. Halaseh SA, Kostalas M, Kopec CA, Nimer A. Single-Center Retrospective Analysis of Neutrophil, Monocyte, and Platelet to Lymphocyte Ratios as Predictors of Complicated Appendicitis. *Cureus.* 2022;14(9):e29177. doi: 10.7759/cureus.29177
10. Liu L, Shao Z, Yu H, Zhang W, Wang H, Mei Z. Is the platelet to lymphocyte ratio a promising biomarker to distinguish acute appendicitis? Evidence from a systematic review with meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(5):e0233470. doi: 10.1371/journal.pone.0233470
11. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2014;20(23):6212-22. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0442
12. Celik B, Nalcacioglu H, Ozcatal M, Altuner Torun Y. Role of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in identifying complicated appendicitis in the pediatric emergency department. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2019;25(3):222-8. doi: 10.5505/tjtes.2018.06709
13. Yazici M, Ozkisacik S, Oztan MO, Gürsoy H. Neutrophil/lymphocyte ratio in the diagnosis of childhood appendicitis. *Turk J Pediatr.* 2010;52(4):400-3.
14. Begic-Kapetanovic S, Avdagic N, Zaciragic A, Hasic S, Babic N, Hadzimuratovic A. Could the neutrophil-to-lymphocyte ra-

- tio serve as a marker in the diagnosis and prediction of acute appendicitis complications in children? *Arch Med Sci.* 2019;17(6):1672-8. doi: 10.5114/aoms.2019.87697
15. Eun S, Ho IG, Bae GE, Kim H, Koo CM, Kim MK, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio for the diagnosis of pediatric acute appendicitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(22):7097-107. doi: 10.26355/eurrev_202111_27263
 16. De la Cruz-Vallejo RN, Quispe-Zaga E, Nieto-Gutiérrez W. Neutrophilic-lymphocytes and platelet-lymphocytes ratios as predictors for acute perforated appendicitis in children. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* 2021;78(6):557-64. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/bmim/v78n6/1665-1146-bmhim-78-6-557.pdf>
 17. Hajibandeh S, Hajibandeh S, Hobbs N, Mansour M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts acute appendicitis and distinguishes between complicated and uncomplicated appendicitis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Surg.* 2020;219(1):154-63. doi: 10.1016/j.amjsurg.2019.04.018
 18. Ishizuka M, Shimizu T, Kubota K. Neutrophil-to-lymphocyte ratio has a close association with gangrenous appendicitis in patients undergoing appendectomy. *Int Surg.* 2012;97(4):299-304. doi: 10.9738/CC161.1
 19. Duman L, Karaibrahimoğlu A, Büyükyavuz Bİ, Savaş MÇ. Diagnostic Value of Monocyte-to-Lymphocyte Ratio Against Other Biomarkers in Children With Appendicitis. *Pediatr Emerg Care.* 2022;38(2):e739-42. doi: 10.1097/PEC.0000000000002347
 20. Tuncer AA, Cavus S, Balcioglu A, Silay S, Demiralp I, Calkan E, et al. Can mean platelet volume, Neutrophil-to-Lymphocyte, Lymphocyte-to-Monocyte, Platelet-to-Lymphocyte ratios be favourable predictors for the differential diagnosis of appendicitis? *J Pak Med Assoc.* 2019;69(5):647-54.
 21. Nissen M, Tröbs RB. The lymphocyte-to-monocyte ratio may distinguish complicated from non-complicated pediatric appendicitis: A retrospective study and literature review. *Pediatr Neonatol.* 2022;63(2):146-53. doi: 10.1016/j.pedneo.2021.08.018
 22. Ayeni A, Mahmood F, Mustafa A, Mcleish B, Kulkarni V, Singhal S, et al. Predicting the Severity of Acute Appendicitis in Children Using Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR). *Cureus.* 2022;14(8):e28619. doi: 10.7759/cureus.28619
 23. Güngör A, Göktuğ A, Yaradılmış RM, Güneylüoğlu MM, Öztürk B, Bodur İ, et al. Utility of the systemic immune-inflammation index to predict serious bacterial infections in infants with fever without a source. *Postgrad Med.* 2022;134(7):698-702. doi: 10.1080/00325481.2022.2091373
 24. Aydoğan S, Dilli D, Soysal C, Akduman H, Örün UA, Taşar M, et al. Role of systemic immune-inflammatory index in early diagnosis of sepsis in newborns with CHD. *Cardiol Young.* 2022;32(11):1826-32. doi: 10.1017/S1047951122001202
 25. Lagunas-Alvarado M, Mijangos-Huesca FJ, Terán-González JO, Lagunas-Alvarado MG, Martínez-Zavala N, Reyes-Franco I et al. Índice de inmunidad-inflamación sistémica en sepsis. *Med Int Méx.* 2017;33(3):303-9. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/mim/v33n3/0186-4866-mim-33-03-00303.pdf>