

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMÉDICAS
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO
HOSPITAL SALVADOR ZUBIRAN ANCHONDO



NOMBRE DE LA OBRA: **PREDICTORES INFLAMATORIOS DE APENDICITIS
AGUDA COMPLICADA**

POR:
JOSE LUIS SERAFIO GOMEZ

TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALIDAD EN CIRUGIA GENERAL

DIRECTOR DE TESIS

DR CARLOS R. CERVANTES SANCHEZ

FIRMAS

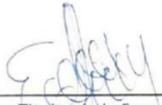
EN TESIS PARA TITULACIÓN DE POSGRADO

DR. JOSE LUIS SERAFIO GOMEZ

ESPECIALIDAD: CIRUGIA GENERAL

TÍTULO DE LA TESIS: PREDICTORES INFLAMATORIOS EN APENDICITIS AGUDA COMPLICADA


DR. _____
SAID ALEJANDRO DE LA CRUZ REY
Secretario de Investigación y Posgrado
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas
Universidad Autónoma de Chihuahua


DR(A) _____
Profesor Titular de la Especialidad
Dra. Laura Elizabeth Piñón Gaytán
Hospital Salvador Zubirán Anchondo


DR(A) _____
Director de Tesis
Dr. Carlos R. Cervantes Sánchez
Hospital Salvador Zubirán Anchondo


DR(A) _____
Dr. David Omar Chora Rojas
Asesor(a)
Hospital Salvador Zubirán Anchondo

Resumen

Antecedentes: La apendicitis aguda es una afección inflamatoria que requiere un diagnóstico preciso y temprano para evitar complicaciones. En este contexto, se han utilizado comúnmente marcadores inflamatorios como la Proteína C Reactiva (PCR), la Ratio Neutrófilos/Linfocitos (RNL) y la bilirrubina total para ayudar en el diagnóstico y predecir severidad. Sin embargo, su eficacia en la predicción de apendicitis aguda complicada no se ha evaluado adecuadamente en el entorno hospitalario local. **Objetivo:** Describir el rendimiento diagnóstico de la PCR, RNL, y bilirrubina total para predecir apendicitis aguda complicada. **Material y métodos:** El estudio tuvo un diseño ambispectivo, comparativo y unicéntrico. Incluimos adultos con apendicitis aguda y que contaban con medición de PCR, una biometría hemática (para calcular el INL) y bilirrubina total. Posteriormente, dicotomizamos la muestra de acuerdo con: apendicitis aguda no complicada y apendicitis aguda complicada. Para describir los factores asociados a apendicitis aguda complicada, comparamos las variables entre grupos usando chi cuadrada de Pearson y U de Mann Whitney. Correlacionamos los niveles de PCR, RNL y la bilirrubina total con la presencia de apendicitis aguda complicada con una prueba de Spearman. Calculamos la precisión, sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos de la PCR, el RNL y la bilirrubina total para predecir apendicitis aguda complicada. **Resultados:** Incluimos 90 pacientes con apendicitis aguda que se sometieron a apendicectomía. La mediana de INL fue de 9.86 células/mm³ (rango 1.45-67.5). El INL correlacionó con la presencia de apendicitis complicada (coeficiente de 0.222, p=0.035). La evaluación del rendimiento diagnóstico de la PCR, el INL y la BT reveló que un valor de corte de >0.25 para la PCR presenta la mayor AUC con 0.857, indicando un buen rendimiento diagnóstico. El INL >5.59 tuvo un AUC de 0.631 y la BT>0.75, tuvo un AUC de 0.587 para el desarrollo de apendicitis complicada. **Conclusión:** La PCR se es como un marcador significativo para predecir apendicitis complicada, con una sensibilidad y especificidad superior al 80%. Este estudio ha demostrado que un valor de corte de PCR mayor a 0.25 es indicativo de un riesgo elevado de apendicitis complicada.

Abstract

Background: Acute appendicitis is an inflammatory condition that requires accurate and early diagnosis to avoid complications. In this context, inflammatory markers such as C-Reactive Protein (CRP), Neutrophil/Lymphocyte Ratio (NLR), and total bilirubin have commonly been used to aid in diagnosis and predict severity. However, their effectiveness in predicting complicated acute appendicitis has not been adequately evaluated in the local hospital setting. **Objective:** To describe the diagnostic performance of CRP, NLR, and total bilirubin in predicting complicated acute appendicitis. **Materials and methods:** The study had an ambispective, comparative, and single-center design. We included adults with acute appendicitis who had measurements of CRP, a complete blood count (to calculate NLR), and total bilirubin. Subsequently, we dichotomized the sample according to uncomplicated acute appendicitis and complicated acute appendicitis. To describe factors associated with complicated acute appendicitis, we compared variables between groups using Pearson's chi-square and Mann-Whitney U tests. We correlated CRP, NLR, and total bilirubin levels with the presence of complicated acute appendicitis using Spearman's test. We calculated the accuracy, sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values of CRP, NLR, and total bilirubin for predicting complicated acute appendicitis. **Results:** We included 90 patients with acute appendicitis who underwent appendectomy. The median NLR was 9.86 cells/mm³ (range 1.45-67.5). NLR correlated with the presence of complicated appendicitis (coefficient of 0.222, $p=0.035$). The evaluation of diagnostic performance of CRP, NLR, and total bilirubin revealed that a cutoff value of >0.25 for CRP had the highest AUC of 0.857, indicating good diagnostic performance. NLR >5.59 had an AUC of 0.631, and total bilirubin >0.75 had an AUC of 0.587 for developing complicated appendicitis. **Conclusion:** CRP is a significant marker for predicting complicated appendicitis, with sensitivity and specificity exceeding 80%. This study has demonstrated that a CRP cutoff value greater than 0.25 is indicative of a high risk of complicated appendicitis

FIRMAS



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

HOSPITAL GENERAL "DR. SALVADOR ZUBIRÁN ANCHONDO"
AVE. CRISTÓBAL COLÓN #510 COL. BARRIO EL BAJO
C.P. 31000 CHIHUAHUA, CHIH.

CONBIOÉTICA-08-CEI-001-20170517

SECRETARÍA
DE SALUD

DICTAMEN

DR. JOSÉ LUIS SERAFIO GÓMEZ
MÉDICO RESIDENTE DE LA ESPECIALIDAD DE
CIRUGÍA GENERAL
P R E S E N T E.-

En atención a su presentación ante este Comité de Ética en Investigación el día Martes 12 DE DICIEMBRE DE 2023, para someter a consideración su Protocolo de Investigación:

PREDICTORES INFLAMATORIOS DE APENDICITIS AGUDA COMPLICADA

Los integrantes del Comité evaluaron la calidad metodológica y los aspectos éticos de la investigación, determinando en consenso, lo siguiente:

| | | |
|---|--------------------------------|--|
| ✓ | APROBADO | Cumple con los requisitos establecidos y se determina procedente su realización, con una vigencia de 1 año a partir de la presente fecha. |
| | PENDIENTE DE APROBACIÓN | Requiere modificaciones mayores y deberá ser evaluado por el Comité en pleno cuando se realicen dichas modificaciones, en un plazo que no exceda los 30 días naturales a partir de del día de hoy. |
| | NO APROBADO | Protocolo rechazado por razones éticas que ameritan una reestructuración mayor y el inicio de todo el procedimiento, como un nuevo protocolo. |

De ser **APROBADO** se registra en el libro *Registro de Protocolos de Investigación, Tomo III del Hospital General "Dr. Salvador Zubirán Anchondo"* con el Folio No. 0337 el cual tendrá una vigencia de 1 (uno) año, y se le solicita entregar a este Comité el formato de *Informe de Seguimiento de Protocolos Aprobados* en los siguientes meses:

- Septiembre 2023
- Diciembre 2023
- Marzo 2024
- Junio 2024

Por último, se le informa que deberá presentar sus resultados al finalizar su investigación, y se invita a realizar la publicación, de no hacerlo en un plazo máximo de 6 (seis) meses, el Comité tendrá la facultad de realizar dicha publicación.

Se anexa formato de *Evaluación de Protocolos de Investigación*, donde se detallan las observaciones y/o recomendaciones de los integrantes del Comité.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E
"SUFRAGIO EFECTIVO: NO REELECCIÓN"
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

DR. CARLOS ROBERTO CERVANTES SÁNCHEZ

EVALUACIÓN DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN



Índice

| | |
|-------------------------------------|----|
| 1. Introducción ----- | 1 |
| 2. Marco teórico ----- | 2 |
| 3. Justificación ----- | 10 |
| 4. Planteamiento del problema ----- | 12 |
| 5. Pregunta de investigación ----- | 14 |
| 6. Objetivos ----- | 15 |
| 7. Hipótesis ----- | 16 |
| 8. Material y métodos ----- | 17 |
| 9. Resultados ----- | 26 |
| 10. Discusión ----- | 28 |
| 11. Conclusiones ----- | 30 |
| 12. Tablas y figuras ----- | 31 |
| 13. Aspectos éticos ----- | 38 |
| 14. Recursos y financiamiento ----- | 39 |
| 15. Cronograma ----- | 40 |
| 16. Referencias ----- | 41 |

Introducción

La apendicitis aguda, una inflamación del apéndice vermiforme, constituye una emergencia abdominal común, demandando un diagnóstico temprano para prevenir complicaciones graves. Se han empleado marcadores inflamatorios como la Proteína C Reactiva (PCR), la relación Neutrófilos/Linfocitos (RNL), y la bilirrubina total para mejorar el diagnóstico, aunque su eficacia en la predicción de apendicitis aguda complicada no ha sido suficientemente evaluada localmente. Este estudio se centra en pacientes adultos con apendicitis aguda, utilizando datos de expedientes clínicos para describir el rendimiento diagnóstico de dichos marcadores.

Desde una perspectiva epidemiológica global, la apendicitis aguda representa la emergencia quirúrgica más frecuente. En México, siguiendo tendencias globales, es la causa común de cirugía abdominal de emergencia, con un alto porcentaje de casos presentando perforación en el momento de la consulta. Factores socioeconómicos y demográficos influyen en la incidencia y complicaciones de la apendicitis en México, destacando la necesidad de estudios locales para adaptar las prácticas médicas a las realidades epidemiológicas del país.

La investigación se justifica por la importancia clínica de la apendicitis aguda, la falta de evidencia local sobre la eficacia de los marcadores inflamatorios en la estratificación de riesgos de severidad, y la presencia prevalente de obesidad en la población estudiada. Optimizar el uso de marcadores de bajo costo podría tener un impacto significativo en la toma de decisiones clínicas, mejorando la atención y contribuyendo al conocimiento global sobre la apendicitis aguda y su manejo.



Marco teórico

Apendicitis aguda: definición y epidemiología

La apendicitis aguda se define como una inflamación aguda del apéndice vermiforme, y constituye una de las emergencias abdominales más prevalentes en la práctica quirúrgica¹. El cuadro clínico característico es de dolor abdominal, frecuentemente en el cuadrante inferior derecho, anorexia, fiebre y leucocitosis, su diagnóstico se basa en la integración de la clínica con métodos de imagen y laboratorio². La Asociación Mundial de Gastroenterología (WGO, por sus siglas en inglés) destaca la importancia de una identificación temprana y un manejo apropiado para prevenir complicaciones como la perforación y la peritonitis, cuyas consecuencias pueden ser letales³.

La apendicitis aguda es la emergencia quirúrgica más frecuente a nivel global y representa la indicación más frecuente de cirugía abdominal⁴. Desde un panorama epidemiológico global, un metaanálisis reciente estimó que la incidencia de apendicitis aguda era de 100 por cada 100,000 habitantes con una predominancia en el grupo etario de 10 a 30 años⁵. La prevalencia no presenta grandes variaciones entre los distintos países, sin embargo, si se ha documentado que la incidencia ha aumentado significativamente en países en vías de desarrollo, mientras que en países occidentales, el número de casos ha disminuido⁶. Así mismo, la tasa de mortalidad muestra diferencias entre áreas geográficas, siendo menor en naciones con sistemas de salud más accesibles y con mejores recursos para la atención de urgencias quirúrgicas⁷.

En México, la incidencia de apendicitis aguda se alinea con las tendencias globales, y representa una causa principal de cirugía de emergencia, con un manejo que implica una significativa movilización de recursos sanitarios. Se ha calculado, que esta representa el 48% de los ingresos quirúrgicos en los servicios de urgencias hospitalarias en México y que hasta el 43% de los casos acuden con perforación^{8,9}.



La epidemiología de la apendicitis en México también refleja la influencia de factores socioeconómicos y demográficos en su manifestación y en las tasas de complicaciones. Estudios nacionales reportan que aunque la apendicitis puede afectar a cualquier grupo de edad, existe una mayor incidencia en la población joven, con una leve preponderancia masculina. Además, se ha observado que las complicaciones como la apendicitis perforada presentan una mayor frecuencia en contextos de menor acceso a servicios de salud, lo que resalta la relevancia de estudios locales que aborden la eficacia diagnóstica y terapéutica en poblaciones específicas, subrayando la necesidad de adaptar las prácticas médicas a las realidades epidemiológicas del país^{8,9}.

Apendicitis aguda: clasificación, diagnóstico, complicaciones y tratamiento

Una de las clasificaciones más completas en el contexto de la apendicitis aguda es la propuesta por Gomes y colaboradores, publicada en 2015, utilizada para categorizar la severidad de la apendicitis aguda. Este sistema estratifica la patología en dos grandes categorías: apendicitis aguda no complicada y apendicitis aguda complicada. En la primera categoría, se encuentran aquellos pacientes cuya condición no ha evolucionado hacia una complicación mayor, subdividiéndose en casos donde el apéndice puede parecer normal o presentar signos de inflamación sin complicaciones adicionales. La segunda categoría se reserva para casos con signos de complicación como necrosis del tejido apendicular, ya sea de forma segmentaria o en la base del apéndice, formaciones de masas inflamatorias como flemón o abscesos de distintos tamaños, y aquellos que han progresado a perforación con peritonitis difusa, con la posible presencia de aire libre en la cavidad peritoneal. Esta clasificación, basada en una combinación de hallazgos clínicos, de imagen y laparoscópicos, es fundamental para el análisis de la severidad y para la orientación del manejo clínico de los pacientes con apendicitis aguda en el contexto hospitalario¹⁰.



El diagnóstico de la apendicitis aguda comienza con una evaluación clínica meticulosa, que incluye una anamnesis detallada y un examen físico dirigido. Los hallazgos típicos como el dolor en el punto de McBurney, la presencia de rebote y la defensa muscular son indicativos, pero no definitivos¹¹. Para un diagnóstico más preciso, se recurre a estudios de laboratorio que muestran leucocitosis con neutrofilia y se pueden solicitar biomarcadores específicos de inflamación como la Proteína C-Reactiva (PCR). El uso de técnicas de imagen como la ecografía abdominal y la tomografía computarizada (TC) han mejorado la certeza diagnóstica, especialmente en pacientes con presentaciones atípicas o en aquellos en los que la exploración física es limitada, como en casos de obesidad severa o en el embarazo¹².

Las complicaciones de la apendicitis aguda abarcan un espectro que va desde la apendicitis flemonosa o supurada hasta la perforación, absceso periapendicular y peritonitis generalizada. La apendicitis perforada, particularmente, supone un riesgo elevado de morbilidad y mortalidad, asociándose a sepsis y, en ocasiones, a un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) que puede progresar a un choque séptico y fallo multiorgánico. La identificación temprana de estos estados complicados es vital para determinar el curso de acción terapéutico y evitar la evolución hacia un cuadro más grave¹³.

El tratamiento de la apendicitis aguda ha evolucionado, pero se mantiene primordialmente quirúrgico. La apendicectomía, ya sea por abordaje abierto o laparoscópico, sigue siendo el estándar de oro. Sin embargo, en casos seleccionados de apendicitis no complicada, se ha propuesto un manejo conservador con antibióticos, lo que representa un área de debate y estudio en la cirugía contemporánea. La selección del tipo de tratamiento debe ser individualizada, considerando la condición clínica del paciente, la probabilidad de complicaciones y las condiciones infraestructurales y de recursos del centro de salud donde se ofrece la atención¹⁴⁻¹⁶.



Marcadores inflamatorios: PCR, RNL, bilirrubina total.

La medición de marcadores de inflamación juega un papel importante en la evaluación inicial de la apendicitis aguda. Debido a que la apendicitis es una inflamación aguda del apéndice, los marcadores de inflamación sistémica, como los leucocitos totales y la proteína C reactiva (PCR), son útiles para hacer el diagnóstico y evaluar la severidad de la enfermedad. La medición de marcadores de inflamación es una parte esencial de la evaluación inicial de la apendicitis aguda y puede ayudar a garantizar un tratamiento oportuno y adecuado para los pacientes¹⁷.

Proteína C-Reactiva (PCR)

La Proteína C-Reactiva (PCR) es un marcador inflamatorio agudo producido por los hepatocitos en respuesta a factores estimulantes, principalmente citocinas como el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α) y las interleucinas 1 y 6 (IL-1, IL-6). Su función principal en el proceso inflamatorio es actuar como una proteína de fase aguda, la cual se eleva rápidamente ante la presencia de inflamación sistémica¹⁸. Al igual que muchas proteínas de fase aguda, la PCR se encuentra normalmente en niveles mínimos en el suero, pero aumenta de manera rápida y significativa en respuesta a diversas condiciones infecciosas o inflamatorias. Desde su descubrimiento, la PCR se ha investigado como un indicador de inflamación oculta, como un marcador de la actividad de la enfermedad y como una herramienta diagnóstica^{19,20}.

En el contexto de la apendicitis aguda, la PCR se eleva como resultado de la respuesta inflamatoria local que se extiende y genera un estímulo sistémico. La PCR es un reactante de fase aguda que comienza a elevarse 8-12 horas después del inicio de un proceso inflamatorio, alcanzando su punto máximo entre 24 y 48 horas. Este pico es más tardío que el de los recuentos de glóbulos blancos (entre 6 y 8 horas). La PCR se considera ampliamente un indicador deficiente para la apendicitis temprana o no complicada, pero es un marcador sólido de la apendicitis complicada o en etapas avanzadas^{21,22}.



Ratio Neutrófilos/Linfocitos (RNL).

El Ratio Neutrófilos/Linfocitos (RNL) es un indicador que se obtiene al dividir la cantidad de neutrófilos por la cantidad de linfocitos presentes en la sangre periférica. Este índice refleja un balance entre la respuesta inmunitaria innata, representada por los neutrófilos, y la adaptativa, representada por los linfocitos. En situaciones de estrés fisiológico agudo, como la inflamación por apendicitis, los neutrófilos suelen incrementar debido a su papel primario en la defensa contra infecciones bacterianas, mientras que los linfocitos pueden disminuir como resultado de una redistribución a los tejidos o por supresión mediada por cortisol. Por lo tanto, un aumento en el RNL es sugerente de un estado proinflamatorio agudo y ha sido propuesto como un marcador para evaluar la severidad de la inflamación y la infección en el contexto clínico²³.

Bilirrubina Total

La bilirrubina total, que comprende las fracciones directa (conjugada) e indirecta (no conjugada), es un producto del catabolismo del hemo contenido en la hemoglobina y otros hemo-proteínas. En condiciones normales, la bilirrubina generada es procesada en el hígado, donde es conjugada y excretada. En el contexto de la apendicitis aguda, una elevación de la bilirrubina total puede ser indicativa de una respuesta inflamatoria sistémica que compromete la función hepática, o de una obstrucción del flujo biliar por la inflamación en el área del hilio hepático. La elevación de la bilirrubina en estos contextos no es específica, pero puede ser un marcador auxiliar de complicaciones en procesos inflamatorios intraabdominales, como en el caso de un absceso o una inflamación que se extiende al sistema biliar^{24,25}.

Predictores de severidad: marcadores inflamatorios

Los marcadores como PCR, RNL y la bilirrubina total han sido explorados previamente en otros estudios que incluyen población no mexicana o que incluyen a éstos marcadores de forma independiente y no de forma conjunta. Por ejemplo,



en un estudio transversal con 54 pacientes sometidos a apendicectomía durante un periodo de seis meses, se investigó la correlación entre los niveles de PCR y el grado de inflamación apendicular en casos de apendicitis aguda. La utilidad diagnóstica de la PCR reveló una sensibilidad del 84.31%, una especificidad del 66.66%, un valor predictivo positivo del 97.72% y un valor predictivo negativo del 20% para predecir un cuadro de apendicitis aguda²⁶.

En un estudio llevado a cabo en el Hospital Regional de Orinoquía, Colombia, se evaluó una muestra aleatoria de 239 pacientes diagnosticados con apendicitis aguda y se midieron las concentraciones séricas de PCR y RNL así como los hallazgos quirúrgicos de la AA. Los resultados evidenciaron que, un valor de PCR superior a 15 mg/dL y la RNL >85% poseen una exactitud diagnóstica del 76.2% y 61.1% para predecir la severidad de la AA. Además, el estudio demostró una relación significativa entre estos marcadores y la probabilidad de complicaciones como la perforación intestinal. Un valor de PCR >15 mg/dL y la RNL >85% aumenta el riesgo de complicaciones 14.5 y 2.2 veces, respectivamente²⁷.

También se ha demostrado la utilidad del RNL y RN-leucocito en el contexto de AA en pacientes geriátricos (>65 años). Un estudio que incluyó a 4121 de los cuales 140 eran pacientes geriátricos y 3981 eran no geriátricos. Con un valor de corte óptimo de $12.11 \times 10^3/\mu\text{L}$ para los leucocitos totales, se determinaron valores de especificidad y sensibilidad del 65.4% y 57.9%, respectivamente, y un valor AUC de 0.632 ± 0.024 ($p < 0.001$). Sin embargo, el AUC de la relación neutrófilo-leucocitos totales resultó insuficiente (AUC <0.6)²⁸.

Otro estudio en donde participaron 663 pacientes se encontró una asociación estadísticamente significativa entre un NLR superior a 6.35, una PCR mayor a 55.6 y la presencia de apendicitis aguda severa ($p < 0.0001$). Además, el NLR medio fue mayor en los pacientes con complicaciones postoperatorias (13.7 vs 7.3, $p=0.016$)²⁹.



En un estudio que incluyó un total de 372 individuos que requirieron apendicectomía de urgencia, de los cuáles en 78.4% se realizó confirmación histopatológica. Para discernir entre grados de severidad moderada y severa de la apendicitis aguda, el punto de corte de la RNL se estableció en 9.7, obteniendo una sensibilidad del 71.4%, especificidad del 53.8%, un valor predictivo positivo del 85.4% y un valor predictivo negativo del 43.7%³⁰.

Una revisión sistemática y metanálisis también demostró que el RNL predice tanto el diagnóstico de apendicitis aguda como la presencia de complicaciones. En el estudio se incluyeron 17 estudios y un total de 9,914 pacientes y encontrar que un punto de corte de 4.7 en el RNL tiene una sensibilidad del 88.9%, especificidad de 90.9% y AUC de 0.96 para detectar casos de apendicitis aguda. Un valor de corte de 8.8 pudo predecir complicaciones con una sensibilidad, especificidad, y AUC de 76.9%, 100%, 0.91, respectivamente. Por último, en el estudio demostraron que el RNL con un valor de corte de 4.7 y 8.8 tienen un OR de 0.128 y 0.43 para predecir apendicitis aguda y complicaciones, respectivamente³¹.

Los marcadores inflamatorios de severidad han sido también útiles en el contexto de pacientes pediátricos con apendicitis aguda³²⁻³⁵. También se ha demostrado que en términos de relación costo-beneficio, algunos marcadores (PCR, leucocitos) pueden ser útiles para predecir AA complicada³⁶.

Pocos estudios han explorado la bilirrubina total como un marcador de predicción de severidad de la apendicitis aguda. En el análisis multivariado de un estudio retrospectivo que incluyó a 318 pacientes con apendicitis aguda demostraron que la hiperbilirrubinemia (>1.1 mg/dL) era un factor asociado al desarrollo de complicaciones (OR=1.75) independientemente de la edad de los pacientes³⁷.



En otro estudio retrospectivo que incluyó a 169 pacientes con apendicitis aguda se demostró que los pacientes con apendicitis aguda complicada tenían una mediana de concentración de bilirrubina total en el suero superior respecto a los pacientes sin apendicitis aguda (Jastrzębski, M). Un valor de corte de ≥ 0.94 mg/dL obtuvo una AUC de 0.652 (IC95% 0.543-0.761), un valor predictivo positivo del 44.9% y un valor predictivo negativo del 83.9%. Por lo tanto, es importante tomar en cuenta a la bilirrubina total como un potencial predictor de severidad en nuestra población mexicana

La apendicitis aguda es una patología comúnmente atendida en nuestro hospital. En un contexto con altos índices de obesidad la apendicitis aguda complicada es común en nuestra comunidad. A pesar de que frecuentemente medimos marcadores inflamatorios como PCR, RNL y bilirrubina total en el contexto de apendicitis aguda, desconocemos la capacidad de estos marcadores para predecir severidad en nuestros pacientes. Por lo tanto, nuestro objetivo principal es describir el rendimiento diagnóstico de la PCR, RNL, y bilirrubina total para predecir apendicitis aguda complicada.



Justificación

La apendicitis aguda es una entidad clínica que demanda un enfoque diagnóstico rápido y preciso para evitar complicaciones y mejorar los desenlaces quirúrgicos. La detección temprana de casos con potencial para evolucionar hacia una forma complicada es crucial, ya que la intervención oportuna puede disminuir significativamente la morbilidad asociada. No obstante, la identificación de pacientes con alto riesgo de apendicitis aguda complicada representa un desafío continuo para los profesionales de la salud en nuestro hospital.

Esta tesis está justificada en su intento por llenar un vacío crítico en la comprensión y aplicación de marcadores inflamatorios en la apendicitis aguda dentro de nuestra comunidad, la cual presenta características epidemiológicas particulares como son altas tasas de obesidad. La obesidad es reconocida por complicar el diagnóstico y el manejo de la apendicitis debido a factores como alteraciones en la respuesta inflamatoria y dificultades técnicas durante la evaluación clínica e imagenológica.

El estudio se justifica además por la necesidad de optimizar la utilización de los recursos diagnósticos disponibles. La PCR, RNL y bilirrubina total son marcadores de fácil acceso y bajo costo, pero su uso no está actualmente guiado por evidencia local que confirme su eficacia en la estratificación de riesgos de severidad en la apendicitis aguda. Una comprensión más profunda de la utilidad pronóstica de estos biomarcadores puede conducir a mejoras significativas en la toma de decisiones clínicas, facilitando la priorización de casos para manejo quirúrgico urgente y posiblemente mejorando los tiempos de hospitalización y los costos asociados al cuidado de estos pacientes.



Por lo tanto, el presente estudio busca proporcionar datos empíricos que puedan ser la base para la implementación de protocolos clínicos mejorados y más dirigidos. Además, los resultados podrían ser de interés para la comunidad médica en general, ya que permitirían comparar los patrones locales con tendencias globales, contribuyendo así al cuerpo global de conocimiento sobre la apendicitis aguda y su manejo.

En resumen, la justificación de esta investigación radica en la potencial mejora del manejo clínico de la apendicitis aguda, el perfeccionamiento de las estrategias diagnósticas en uso y la contribución a la literatura médica en un área de salud crítica y de alto impacto.



Planteamiento del problema

La apendicitis aguda representa una de las urgencias quirúrgicas más comunes y constituye una patología de significativa relevancia clínica en el ámbito hospitalario, particularmente en nuestro hospital. En la comunidad que servimos, caracterizada por altas tasas de obesidad, la incidencia de apendicitis aguda complicada es preocupantemente elevada, lo que aumenta la carga sobre el sistema de salud y destaca la importancia de un diagnóstico precoz y preciso.

En la práctica clínica habitual, la evaluación de marcadores inflamatorios tales como la Proteína C Reactiva (PCR), la Ratio Neutrófilo-Linfocito (RNL) y la bilirrubina total se ha establecido como un recurso diagnóstico común ante sospechas de apendicitis aguda. Sin embargo, la eficacia pronóstica de estos marcadores para prever la severidad de la apendicitis aguda no ha sido suficientemente explorada ni cuantificada en nuestro entorno hospitalario. Esta laguna de conocimiento impide que se utilicen de manera óptima para influir en las decisiones clínicas y quirúrgicas, así como en la estratificación del riesgo de los pacientes.

En respuesta a esta necesidad clínica y científica, el presente estudio se propone abordar la siguiente pregunta de investigación: "En adultos con apendicitis aguda, ¿cuál es el rendimiento diagnóstico de la PCR, RNL y bilirrubina total para predecir apendicitis aguda complicada?". La respuesta a esta interrogante es de vital importancia para optimizar los protocolos de diagnóstico y mejorar los desenlaces en pacientes afectados por esta condición en nuestra institución.

El objetivo principal de este estudio es describir el rendimiento diagnóstico de la PCR, RNL y bilirrubina total en la predicción de apendicitis aguda complicada, con el fin de proporcionar una herramienta clínica que permita una intervención quirúrgica temprana y adecuada.



De forma complementaria, los objetivos secundarios incluyen la descripción detallada de la población estudiada, la comparación entre las características clínicas de pacientes con apendicitis aguda complicada versus no complicada y la correlación de los marcadores inflamatorios con la presencia de apendicitis aguda complicada. Esto permitirá no solo la evaluación de la exactitud, sensibilidad, especificidad y valores predictivos de los marcadores estudiados, sino también proporcionará una visión integral que podría transformar el enfoque actual de la apendicitis aguda en nuestra práctica médica.



Pregunta de investigación

En adultos con apendicitis aguda, ¿cuál es el rendimiento diagnóstico de la PCR, RNL, y bilirrubina total para predecir apendicitis aguda complicada?



Objetivos

Objetivo primario

1. Describir el rendimiento diagnóstico de la PCR, RNL, y bilirrubina para predecir apendicitis aguda complicada

Objetivos secundarios

1. Describir a la población incluida en el estudio
2. Comparar las características clínicas de los pacientes con apendicitis aguda complicada vs no complicada
3. Calcular la exactitud, sensibilidad, especificidad, y valores predictivos positivo y negativo de la PCR para predecir apendicitis aguda complicada
4. Calcular la exactitud, sensibilidad, especificidad, y valores predictivos positivo y negativo del RNL para predecir apendicitis aguda complicada
5. Calcular la exactitud, sensibilidad, especificidad, y valores predictivos positivo y negativo de la bilirrubina total para predecir apendicitis aguda complicada
6. Correlacionar la PCR, RNL, y bilirrubina total con la presencia de apendicitis aguda complicada



Hipótesis

Hipótesis alterna

Si los marcadores inflamatorios (PCR y RNL) o la bilirrubina total tiene la capacidad de predecir apendicitis aguda complicada, entonces, encontraremos una correlación entre alguno de estos marcadores y la presencia de complicación mayor al 0,3.

Hipótesis nula

Si los marcadores inflamatorios (PCR y RNL) o la bilirrubina total tiene la capacidad de predecir apendicitis aguda complicada, entonces, encontraremos una correlación entre alguno de estos marcadores y la presencia de complicación menor al 0,3.



Material y métodos

Diseño del estudio: ambispectivo, comparativo, unicéntrico, de recolección de datos por expediente clínico.

Universo del estudio: Hombres y mujeres mayores de 15 años con diagnóstico de apendicitis aguda confirmada por estudios de imagen (ultrasonido de abdomen, tomografía axial de abdomen) y por inspección directa (durante el procedimiento quirúrgico).

Tiempo de reclutamiento: Se recolectarán los datos de expedientes clínicos de los pacientes que acudan a nuestro centro con diagnóstico de apendicitis aguda entre febrero del 2023 y febrero del 2024.

Cálculo de muestra

Para el cálculo de la muestra usamos el programa G*power. Usamos una fórmula de correlaciones de Pearson, y calculamos a priori cuántos pacientes necesitamos para obtener una potencia del 80%, tomando en cuenta, dos colas, un tamaño del efecto de 0.3 de cualquiera de los marcadores estudiados, y un error alfa del 5% necesitamos un total de 82 pacientes para alcanzar estos parámetros (anexo 1).

Criterios de selección

Criterios de inclusión

1. Hombres y mujeres
2. >15 años
3. Diagnóstico de apendicitis aguda



Criterios de exclusión

1. Pacientes sin información clínica completa (ej., ausencia de PCR, RNL, o bilirrubina total)
2. Neoplasia activa o previa

Criterios de eliminación

1. Expedientes clínicos con información faltante

Operacionalización de variables

| Variable | Tipo de variable | Definición operacional | Estadístico* |
|----------|------------------|--|----------------------------------|
| Edad | Continua | Tiempo en años transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta la fecha de evaluación. | U de Mann Whitney o T de student |
| Sexo | Catórica | Características biológicas del paciente que indica si pertenece al sexo masculino o femenino. | Chi cuadrada |
| Peso | Continua | Medida en kilogramos de la masa corporal del paciente, que se obtiene utilizando una báscula adecuada. | U de Mann Whitney o T de student |
| Talla | Continua | Medida en centímetros de la estatura del paciente, que se obtiene con un instrumento de medición de longitud adecuado. | U de Mann Whitney o T de student |



| | | | |
|-------------------|------------|--|----------------------------------|
| IMC | Continua | Resultado de dividir el peso del paciente en kilogramos entre el cuadrado de su talla en metros (IMC = peso en kg / (talla en m) ²). | U de Mann Whitney o T de student |
| Tabaquismo | Categórica | Condición en la que un paciente es considerado fumador si ha consumido tabaco en forma de cigarrillos u otros productos de tabaco durante un período específico. | Chi cuadrada |
| Creatinina | Continua | Concentración de creatinina en el suero o la sangre del paciente, medida en mg/dL | U de Mann Whitney o T de student |
| Bilirrubina total | Continua | Concentración de bilirrubina total en el suero o la sangre del paciente, medida en mg/dL. | U de Mann Whitney o T de student |
| HAS | Categórica | presencia de una presión arterial sistólica igual o superior a un valor específico (por ejemplo, ≥ 140 mm Hg) y/o una presión arterial diastólica igual o superior a otro valor específico (por ejemplo, ≥ 90 mm Hg) en al menos dos | Chi cuadrada |



| | | | |
|----------------------|------------|---|--------------|
| | | mediciones separadas. | |
| ERC | Categórica | Presencia de una tasa de filtración glomerular (TFG) igual o inferior a un valor específico (por ejemplo, <math><60\text{ ml/min/1.73 m}^2</math>) durante un período de tiempo determinado. | Chi cuadrada |
| DM | Categórica | Presencia de una concentración de glucosa en sangre en ayunas igual o superior a 126 mg/dL en dos o más ocasiones, o la presencia de glucosa al azar ≥ 200 mg/dL en dos o más ocasiones, o el uso de medicamentos para el control de la glucosa. | Chi cuadrada |
| Complicación | Categórica | Cualquier evento médico o quirúrgico adverso que se presente en el paciente como resultado de la apendicitis aguda. | Chi cuadrada |
| Tipo de complicación | Categórica | Naturaleza específica del evento médico o quirúrgico adverso que se presenta en el paciente como resultado de | Chi cuadrada |



| | | | |
|---------------------|------------|--|----------------------------------|
| | | la apendicitis aguda, como infección intraabdominal, absceso, peritonitis o perforación. | |
| Tipo de tratamiento | Categórica | Enfoque médico o quirúrgico aplicado al paciente para abordar la apendicitis aguda, que puede incluir apendicectomía o tratamiento conservador con antibióticos. | Chi cuadrada |
| RNL | Continua | Cociente resultante de dividir el número de neutrófilos total entre el número de linfocitos total en la sangre periférica del paciente obtenidos por biometría hemática. | U de Mann Whitney o T de student |
| PCR | Continua | Concentración de la proteína C reactiva en el suero o la sangre del paciente, medida en mg/dL. | U de Mann Whitney o T de student |
| Muerte | Categórica | Finalización irreversible de las funciones vitales del paciente, con evidencia médica y legal que respalde la defunción. | Chi cuadrada |



| | | | |
|----------------------|----------|--|----------------------------------|
| Días de hospital | Continua | Número de días completos que el paciente pasa en el entorno hospitalario como parte de su tratamiento para la apendicitis aguda. | U de Mann Whitney o T de student |
| Grado de apendicitis | Catórica | Grado de apendicitis de 0-4 según la clasificación propuesta por Gomes y colaboradores en el 2015. El cuál es el siguiente y se presenta con mayor detalle en la página siguiente ¹⁰ : 1= Apendicitis aguda no complicada 2= Apendicitis aguda complicada | Chi cuadrada |

La clasificación que usaremos para categorizar a los pacientes como apendicitis aguda complicada y no complicada, fue publicada por Gomes y colaboradores en el 2015. La clasificación de la apendicitis aguda según hallazgos clínicos, de imagen y laparoscópicos se organiza de la siguiente manera:

1) Apendicitis aguda no complicada:

Grado 0: Apéndice de aspecto normal, conocido como endoapendicitis o periapendicitis.

Grado 1: Apéndice inflamado, caracterizado por hiperemia y edema de fibrina, con ausencia o presencia mínima de líquido pericólico.

2) Apendicitis aguda complicada:



Grado 2: Necrosis

A - Necrosis segmental, con ausencia o presencia mínima de líquido pericólico.

B - Necrosis en la base del apéndice, también con ausencia o presencia mínima de líquido pericólico.

Grado 3: Tumor inflamatorio

A - Flemón.

B - Absceso de menos de 5 cm, sin aire libre en la cavidad peritoneal.

C - Absceso de más de 5 cm, también sin aire libre en la cavidad peritoneal.

Grado 4: Perforación: peritonitis difusa que puede presentarse con o sin aire libre en la cavidad peritoneal.

Procedimiento

Incluiremos a hombres y mujeres mayores de 15 años que hayan acudido a nuestro hospital por la sospecha de apendicitis aguda y que el diagnóstico haya sido confirmado por clínica, imagen y cirugía (inspección directa). Recabaremos la información usando información del expediente clínico. Obtendremos datos demográficos importante como lo son edad, sexo, índice de masa corporal, y también datos de laboratorio (ej., bilirrubina total, RNL, PCR). Clasificaremos a los pacientes de acuerdo con la presencia o ausencia de apendicitis aguda complicada. Toda la información será recabada usando una base de datos en el programa Excel de Microsoft Office. Una vez que la información se vacíe en la base de datos entonces pasaremos la información al programa SPSSstatistics en donde realizaremos los análisis estadísticos.

Análisis estadístico

Usaremos el programa Excel para hacer la base de datos y el programa SPSSstatistics v26 para el análisis estadístico. Documentaremos la normalidad de las variables con una prueba de Shapiro-Wilk. Después describiremos con media y desviación estándar o mediana y rango las variables cuantitativas. Usaremos frecuencia y porcentaje para describir las variables categóricas. Dicotomizaremos



la muestra de acuerdo con: apendicitis aguda no complicada y apendicitis aguda complicada. Para describir los factores asociados al desarrollo de apendicitis aguda complicada, compararemos las variables entre grupos usando chi cuadrada de Pearson y T de student (o U de Mann Whitney), dependiendo del caso. Usaremos correlaciones de Spearman o Pearson entre la PCR, RNL, bilirrubina total y la presencia de apendicitis aguda complicada.

Calcularemos la exactitud y AUC (intervalos de confianza del 95%), sensibilidad, especificidad, y valor predictivo positivo y negativo usando las siguientes expresiones:

- Exactitud (Precisión): Es la proporción de resultados verdaderos (tanto verdaderos positivos como verdaderos negativos) entre el total de casos examinados. La fórmula para calcular la exactitud es:

$$\text{Exactitud} = (\text{VP} + \text{VN}) / (\text{VP} + \text{FP} + \text{FN} + \text{VN})$$

Donde:

- VP: son los verdaderos positivos.
- VN: son los verdaderos negativos.
- FP: son los falsos positivos.
- FN: son los falsos negativos.

-Sensibilidad (Tasa de verdaderos positivos): Indica la proporción de positivos que fueron identificados correctamente por la prueba. La fórmula para calcular la sensibilidad es:

$$\text{Sensibilidad} = (\text{VP}) / (\text{VP} + \text{FN})$$

- Especificidad (Tasa de verdaderos negativos): Refiere a la proporción de negativos que fueron correctamente identificados por la prueba. La fórmula para calcular la especificidad es:



$$\text{Especificidad} = (VN) / (VN + FP)$$

- Valor Predictivo Positivo (VPP): Es la probabilidad de que sujetos con un resultado positivo en la prueba realmente tengan la enfermedad. La fórmula para calcular el valor predictivo positivo es:

$$VPP = (VP) / (VP + FP)$$

- Valor Predictivo Negativo (VPN): Es la probabilidad de que sujetos con un resultado negativo en la prueba no tengan la enfermedad. La fórmula para calcular el valor predictivo negativo es:

$$VPN = (VN) / (VN + FN)$$

Todas las pruebas son bivariadas y un valor de $p=0.05$ será considerado significativo. No se admitirán valores perdidos en el análisis.



Resultados

En nuestro estudio, se incluyeron 90 pacientes, de los cuales 37 (41.1%) eran mujeres y 53 (58.9%) hombres, destacando una mediana de edad de 29 años (rango 15-79). La mediana de peso fue de 75 kg (rango 50-95 kg), con una talla mediana de 1.70 m (rango 1.6-1.82 m) y una mediana de IMC de 25.47 kg/m² (rango 17.3-31.74). Se identificaron condiciones como DM e HAS en un 7.8% de los participantes, respectivamente, y el tabaquismo estuvo presente en el 40% de la muestra (Tabla 1). La evaluación de los parámetros de laboratorio en nuestra población mostró una mediana de PCR de 0 mg/L (rango 0-11.5), lo que sugiere un bajo grado de inflamación sistémica en la mayoría de los pacientes. Los neutrófilos presentaron una mediana de 12.6 células/mm³ (rango 2.7-29.5), y los linfocitos una mediana de 1.2 células/mm³ (rango 0.2-3.3), resultando en una mediana de INL de 9.86 (rango 1.45-67.5). Los valores de bilirrubina total (BT), bilirrubina directa (BD) y bilirrubina indirecta (BI) fueron medianamente bajos, indicando una función hepática preservada. La estancia hospitalaria tuvo una mediana de 2 días (rango 2-10) (Tabla 2).

En nuestra investigación, se identificaron diferencias significativas en el peso y la talla entre pacientes con apendicitis no complicada (n=55) y aquellos con apendicitis complicada (n=35), con medianas de peso de 71 kg (rango 50-89) vs. 77 kg (rango 57-95) (p=0.005). Además, la proporción de sexo, la presencia de DM y el tabaquismo mostraron diferencias significativas, destacando un mayor porcentaje de hombres, prevalencia de DM y tabaquismo en el grupo de apendicitis complicada. La edad y el IMC entre los grupos fue similar (Tabla 3).

Nuestro análisis reveló diferencias significativas en la PCR (0 vs 1.6, p=0.00001), y en los neutrófilos (11 vs. 13.2 células/mm³, p=0.006). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el recuento de linfocitos, índice neutrófilos/linfocitos (INL), BT, BD, y BI (p>0.05 para todas). También, la estancia



intrahospitalaria (EIH) fue superior en el grupo de pacientes que tuvo complicaciones (2 días vs 3 días, $p=0.0001$) (Tabla 4).

Además, nuestros hallazgos indican una fuerte correlación entre la EIH y la apendicitis complicada, con un coeficiente de correlación de 0.761 ($p=0.0001$). Similarmente, la PCR mostró una correlación significativa con la apendicitis complicada (coeficiente de 0.662, $p=0.0001$) y con los días de estancia intrahospitalaria (coeficiente de 0.693, $p=0.0001$). El INL también tuvo una correlación positiva con la apendicitis complicada, aunque en menor medida (coeficiente de 0.222, $p=0.035$). No se encontraron correlaciones significativas entre el nivel de la bilirrubina total y el desarrollo de apendicitis complicada (Tabla 5).

La evaluación del rendimiento diagnóstico de la PCR, el INL y la BT para predecir apendicitis complicada, reveló que un valor de corte de >0.25 para la PCR presenta la mayor AUC con 0.857, indicando un buen rendimiento diagnóstico (Figura 1). La exactitud, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) para este marcador fueron del 85.6%, 88.6%, 83.6%, 77.5% y 92%, respectivamente. El INL y BT mostraron menor rendimiento diagnóstico en comparación con la PCR (Tabla 6).



Discusión

En este estudio identificamos marcadores clínicos y de laboratorio asociados con apendicitis complicada en una población de adultos con apendicitis aguda. Los hallazgos resaltan que la presencia de DM, el tabaquismo y niveles elevados de PCR están asociados a la presencia de apendicitis complicada. Específicamente, la PCR sobresalió como un predictor confiable de apendicitis complicada, como se evidenció en su capacidad para discriminar entre pacientes con y sin apendicitis complicada.

La PCR demostró ser un marcador predictivo eficaz para apendicitis complicada, con un valor de corte de >0.25 reflejando una AUC de 0.857. La sensibilidad y especificidad alcanzadas fueron 88.6% y 83.6%, respectivamente, lo que indica una alta capacidad para predecir apendicitis complicada. Estos parámetros sugieren que la PCR es un indicador fiable para identificar pacientes en riesgo y podría ser esencial en la toma de decisiones clínicas para mejorar los cuidados postquirúrgicos.

En el estudio de Wu et al., la PCR presentó valores de corte que variaban según el día del inicio de síntomas, con AUCs que diferenciaban la apendicitis aguda de otras afecciones abdominales, siendo de 1.5, 4.0 y 10.5 mg/dL para el primer, segundo y tercer día, respectivamente (22). Esto contrasta con nuestro hallazgo de un valor de corte para la PCR de >0.25 y una AUC de 0.857, lo que refleja un alto rendimiento diagnóstico en la predicción de apendicitis complicada.

El análisis de Nötrofil et al. apoya el valor del INL en la apendicitis aguda, aunque no se especifica la AUC para este marcador (23). Nuestros resultados mostraron una correlación menos robusta del INL, evidenciada por un coeficiente de correlación de 0.222 ($p=0.035$).

Zosimas et al. revelaron que la bilirrubina total tenía una especificidad alta de 0.88 pero una sensibilidad baja de 0.26 en la apendicitis aguda, con una precisión



diagnóstica de 0.40 (25). A pesar de que la bilirrubina no fue un predictor significativo en nuestro estudio, la importancia de considerar la bilirrubina como parte del trabajo diagnóstico se alinea con la sugerencia de otros estudios de su valor en apendicitis complicada (37, 38)

Por último, la relevancia de los recuentos de leucocitos en la apendicitis aguda fue confirmada por Bayrak et al. (28), con un valor de corte óptimo de $12.11 \times 10^3/\mu\text{L}$ y una AUC de 0.632, mientras que Kelly et al. (29) y Ahmed et al. (30) proporcionaron una visión completa del INL con valores de corte de 6.35 y 4.2, respectivamente, para la gravedad de la apendicitis y la predicción de complicaciones. Estos estudios, junto con los nuestros, subrayan la heterogeneidad de los marcadores de laboratorio en la apendicitis aguda y la necesidad de un enfoque diagnóstico integral.

Limitaciones del estudio

Una limitación destacada de este estudio es su diseño retrospectivo, que puede estar sujeto a sesgos inherentes a la naturaleza de la recolección de datos retrospectiva. El tamaño de la muestra, aunque adecuado para el análisis realizado, es limitado y puede no capturar completamente la variabilidad de una población más amplia. Además, al ser un estudio unicéntrico, los resultados pueden no ser generalizables a otras poblaciones o entornos clínicos, lo que subraya la necesidad de cautela al interpretar la aplicabilidad de los hallazgos.

Por lo tanto, se recomienda la realización de estudios prospectivos con muestras más grandes y multicéntricos para confirmar y validar nuestros resultados. La validación externa en diferentes cohortes y entornos clínicos proporcionaría una comprensión más robusta de la utilidad de la PCR como marcador predictivo de apendicitis complicada, y podría ayudar a estandarizar los valores de corte en la práctica clínica para una implementación más efectiva.



Conclusiones

En nuestro estudio, la PCR se ha identificado como un marcador significativo para predecir apendicitis complicada, con una sensibilidad y especificidad superior al 80%. Este estudio ha demostrado que un valor de corte de PCR mayor a 0.25 es indicativo de un riesgo elevado de apendicitis complicada, lo que subraya su importancia en la práctica clínica para una evaluación prequirúrgica detallada y un seguimiento postoperatorio cuidadoso.

Además, aunque los factores como la diabetes mellitus y el tabaquismo mostraron una asociación con la apendicitis complicada, y el INL y la bilirrubina no demostraron ser predictores tan fuertes como la PCR, estos hallazgos contribuyen a un enfoque de diagnóstico más integral. La correlación significativa entre la duración de la estancia hospitalaria y apendicitis complicada, ofrece una dirección clara para la intervención preventiva y estrategias de manejo para los pacientes afectados.

Estos resultados refuerzan la necesidad de un análisis multifacético en el diagnóstico y manejo de la apendicitis aguda, teniendo en cuenta la variabilidad de los marcadores de laboratorio y la importancia de considerar un espectro más amplio de factores clínicos en la toma de decisiones terapéuticas.



Tablas y figuras

Tabla 1. Características Demográficas y Clínicas de la Población Estudiada.

| | | |
|---|-------|-------------|
| Edad (mediana, rango) | 29 | 15-79 |
| Sexo (Mujer/Hombre) (n, %) | 37/53 | 41.1%/58.9% |
| Peso (kg) (mediana, rango) | 75 | 50-95 |
| Talla (m) (mediana, rango) | 1.70 | 1.6-1.82 |
| IMC (kg/m ²) (mediana, rango) | 25.47 | 17.3-31.74 |
| DM (n, %) | 7 | 7.8% |
| HAS (n, %) | 7 | 7.8% |
| Tabaquismo (n, %) | 36 | 40.0% |



Tabla 2. Parámetros de Laboratorio en la Población Estudiada.

| | Mediana | Rango |
|------------------------------------|----------------|--------------|
| PCR (mg/L) | 0 | 0-11.5 |
| Neutrófilos (cél/mm ³) | 12.6 | 2.7-29.5 |
| Linfocitos (cél/mm ³) | 1.2 | 0.2-3.3 |
| INL (cél/mm ³) | 9.86 | 1.45-67.5 |
| BT (mg/dL) | 1 | 0.2-4.1 |
| BD (mg/dL) | 0.4 | 0.1-2.8 |
| BI (mg/dL) | 0.5 | 0.1-2.1 |
| Días de hospitalización | 2 | 2-10 |



Tabla 3. Comparación de Características entre Pacientes con y sin apendicitis complicada.

| | Apendicitis no complicada (55, 61.1%) | | Apendicitis complicada (35, 38.9%) | | p |
|------------------------------|--|-------------|---|-------------|---------------|
| Edad (mediana, rango) | 27 | 15-79 | 30 | 16-73 | 0.063 |
| Peso (mediana, rango) | 71 | 50-89 | 77 | 57-95 | 0.005 |
| Talla (mediana, rango) | 1.7 | 1.6-1.78 | 1.73 | 1.62-1.82 | 0.0001 |
| IMC (mediana, rango) | 25.34 | 17.3-29.4 | 25.85 | 20.44-31.74 | 0.309 |
| Sexo (Mujer/Hombre) (n,%) | 28/27 | 50.9%/49.1% | 9/26. | 25.7%/74.3% | 0.018 |
| DM (n,%) | 1 | 1.8% | 6 | 17.1% | 0.008 |
| HAS (n,%) | 3 | 5.5% | 4 | 11.4% | 0.302 |
| Tabaquismo (n,%) | 17 | 30.9% | 19 | 54.3% | 0.027 |



Tabla 4. Parámetros de Laboratorio y Días de Estancia intrahospitalaria entre Pacientes con y sin apendicitis complicada.

| | Apendicitis no complicada (55, 61.1%) | | | Apendicitis complicada (35, 38.9%) | | | p |
|------------------------------------|--|--------|--------|---------------------------------------|--------|--------|---------------|
| | Mediana | Mínimo | Máximo | Mediana | Mínimo | Máximo | |
| PCR (g/L) | 0 | 0 | 5.6 | 1.6 | 0 | 11.5 | 0.0001 |
| Neutrófilos (cél/mm ³) | 11 | 3.1 | 22.7 | 13.2 | 2.7 | 29.5 | 0.006 |
| Linfocitos (cél/mm ³) | 1.3 | 0.2 | 3.3 | 1.1 | 0.2 | 2.9 | 0.117 |
| INL (cél/mm ³) | 8.43 | 1.45 | 67.5 | 11.28 | 3.86 | 67.5 | 0.097 |
| BT (mg/dL) | 0.9 | 0.2 | 4.1 | 1.1 | 0.4 | 3.6 | 0.28 |
| BD (mg/dL) | 0.3 | 0.1 | 1.8 | 0.4 | 0.2 | 2.8 | 0.3 |
| BI (mg/dL) | 0.5 | 0.1 | 1.8 | 0.7 | 0.2 | 2.1 | 0.16 |
| Días de hospitalización | 2 | 2 | 5 | 3 | 2 | 10 | 0.0001 |



Tabla 5. Correlación entre apendicitis complicada y Parámetros Clínicos y de Laboratorio.

| Apendicitis complicada (comparador) | Correlación | p |
|--|--------------------|---------------|
| Días de hospitalización | 0.761 | 0.0001 |
| PCR (g/L) | 0.662 | 0.0001 |
| INL (cél/mm ³) | 0.222 | 0.035 |
| BT (mg/dL) | 0.136 | 0.2 |
| Días de hospitalización | | |
| Apendicitis complicada | 0.761 | 0.0001 |
| PCR | 0.693 | 0.0001 |
| INL | 0.121 | 0.257 |
| BT | -0.002 | 0.985 |



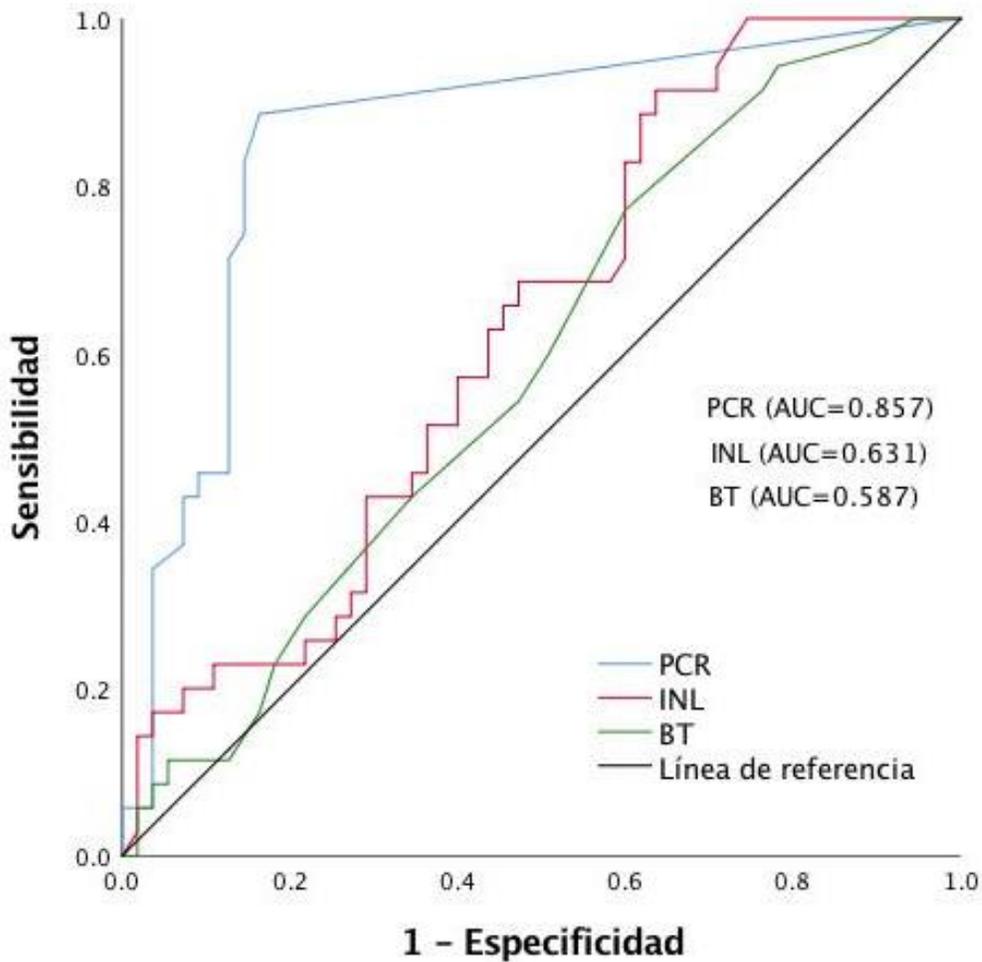
Tabla 6. Rendimiento Diagnóstico de PCR, INL y BT para Predecir apendicitis complicada.

| | Valor de corte* | AUC (IC95%) | Exactitud (IC95%) | Sensibilidad (%) | Especificidad (%) | VPP (%) | VPN (%) |
|-----|------------------------|---------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|----------------|----------------|
| PCR | >0.25 | 0.857 (0.772-0.942) | 85.6 (76.6-92.1) | 88.6 | 83.6 | 77.5 | 92 |
| INL | >5.5917 | 0.631 (0.517-0.746) | 57.8 (46.9-68.1) | 91.4 | 36.4 | 47.8 | 87 |
| BT | >0.75 | 0.587 (0.469-0.705) | 54.4 (43.6-65) | 77.1 | 40 | 45 | 73.3 |

*El índice de corte se seleccionó basado en el índice de Youden



Figura 1. Curvas ROC para PCR, INL y BT en la Predicción de apendicitis complicada.



La Figura 1 ilustra las curvas Características Operativas del Receptor (ROC) para la Proteína C Reactiva (PCR), la relación neutrófilo-linfocito (INL) y la bilirrubina total (BT) en la predicción de apendicitis complicada. La curva de la PCR, con un Área Bajo la Curva (AUC) de 0.857, muestra un rendimiento diagnóstico superior en comparación con las curvas de INL y BT, que tienen AUCs de 0.631 y 0.587 respectivamente. La línea de referencia representa un test sin capacidad discriminativa, donde las áreas bajo las curvas de los marcadores de PCR, INL y BT reflejan su respectiva eficacia predictiva.



Aspectos éticos

Todos los procedimientos propuestos están de acuerdo con las normas éticas, el reglamento de la ley General de Salud y la declaración de Helsinki del 2013, así como con los códigos y normas internacionales y locales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica. Tendremos cuidado con mantener la confidencialidad de los datos. No se usará información que pueda identificar a ningún paciente por personas ajenas a la investigación.



Recursos y financiamiento

Recursos y financiamiento

El presupuesto y el financiamiento serán aportados por recursos propios del Hospital General Dr. Salvador Zubirán Anchondo. El estudio es de recolección de datos a través de un instrumento en hoja de papel por lo que consideramos que el presupuesto necesario para este estudio es muy bajo.

Recursos humanos

El Hospital General Dr. Salvador Zubirán Anchondo cuenta con el recurso humano para desarrollar el protocolo de investigación. Los pacientes con apendicitis aguda son cotidianamente diagnosticados y atendidos en nuestro hospital.

Recursos materiales

Todos los recursos materiales derivan del mismo Hospital General Dr. Salvador Zubirán Anchondo. Por ser un estudio de recolección de datos de expediente clínico los recursos materiales que necesitamos se limitan a cosas como hojas de papel, acceso a internet, y uso de una computadora. Actualmente contamos con los programas G*power, Excel de Microsoft Office, y SPSSStatistics v26, por lo que no será necesario gastar recursos para desarrollar el estudio.



Cronograma de actividades

| Fecha | Actividad |
|----------------|---|
| Diciembre 2023 | presentación de protocolo por comité de ética |
| Enero 2023 | Recolección de datos de expediente clínico. |
| Enero 2024 | Creación de la base de datos. Análisis estadístico y escritura de la tesis. |
| Febrero 2024 | Entrega de la tesis |



Referencias bibliográficas

- 1.- Dixon, F., & Singh, A. (2020). Acute appendicitis. *Surgery (Oxford)*, 38(6), 310-317.
- 2.- Moris, D., Paulson, E. K., & Pappas, T. N. (2021). Diagnosis and management of acute appendicitis in adults: a review. *Jama*, 326(22), 2299-2311.
- 3.- Westfall, K. M., & Charles, A. G. (2019). Risk of perforation in the era of nonemergent management for acute appendicitis. *The American Surgeon*, 85(11), 1209-1212.
- 4.- Benedetto, G., Puchol, M. F., & Solaz, A. L. (2019). Suspicion of acute appendicitis in adults. The value of ultrasound in our hospital. *Radiología (English Edition)*, 61(1), 51-59.
- 5.- Ferris, M., Quan, S., Kaplan, B. S., Molodecky, N., Ball, C. G., Chernoff, G. W., ... & Kaplan, G. G. (2017). The global incidence of appendicitis: a systematic review of population-based studies. *Annals of surgery*, 266(2), 237-241.
- 6.- Villeda, R. H. P., Reyes, D. L. F., Rivera, J. F. S., Flores, D. L., & Suazo, J. (2023). Acute Appendicitis: Epidemiological, Clinical, Surgical, and Post-surgical Characteristics in a Honduran General Hospital. *Cureus*, 15(6).
- 7.- Sutton, T. L., Pracht, E. E., & Ciesla, D. J. (2016). Acute appendicitis: variation in outcomes by insurance status. *Journal of Surgical Research*, 201(1), 118-125.
- 8.- Athié, G. C., Guízar, B. C., & Rivera, R. H. (1999). Epidemiología de la patología abdominal aguda en el servicio de urgencias del Hospital General de México. Análisis de 30 años. *Cir Gen*, 21(2), 99-104.
- 9.- Aguirre, R. R. (2008). Tratado de Cirugía General, AMCG y CMCGA.
- 10.- Gomes, C. A., Massimo, S., & Solomon, D. S. (2015). Apendicitis aguda: propuesta de un nuevo sistema de clasificación integral basado en hallazgos clínicos, de imagen y laparoscópicos. *Mundo J Emerg Surg*, 10, 60.
- 11.- Bhangu, A., Søreide, K., Di Saverio, S., Assarsson, J. H., & Drake, F. T. (2015). Acute appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. *The Lancet*, 386(10000), 1278-1287.
- 12.- Rud, B., Vejborg, T. S., Rappoport, E. D., Reitsma, J. B., & Wille-Jørgensen, P. (2019). Computed tomography for diagnosis of acute appendicitis in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (11).
- 13.- Schildberg, C. W., Reissig, K., Hunger, R., Paasch, C., Stillger, R., & Mantke, R. (2022). Diagnostic, Therapy and Complications in Acute Appendicitis of 19,749 Cases Based on Routine Data: A Retrospective Multicenter Observational Study. *Journal of Clinical Medicine*, 11(15), 4495.
- 14.- Podda, M., Gerardi, C., Cillara, N., Fearnhead, N., Gomes, C. A., Birindelli, A., ... & Di Saverio, S. (2019). Antibiotic treatment and appendectomy for uncomplicated acute appendicitis in adults and children: a systematic review and meta-analysis. *Annals of surgery*, 270(6), 1028-1040.
- 15.- Yang, Z., Sun, F., Ai, S., Wang, J., Guan, W., & Liu, S. (2019). Meta-analysis of studies comparing conservative treatment with antibiotics and appendectomy for acute appendicitis in the adult. *BMC surgery*, 19(1), 1-10
- 16.- Collard, M., Lakkis, Z., Loriau, J., Mege, D., Sabbagh, C., Lefevre, J. H., & Maggiori, L. (2020). Antibiotics alone as an alternative to appendectomy for uncomplicated acute appendicitis in adults: Changes in treatment modalities related to the COVID-19 health crisis. *Journal of visceral surgery*, 157(3), S33-S42.



- 17.- Peeters, T., Martens, S., D'Onofrio, V., Stappers, M. H., van der Hilst, J. C., Houben, B., ... & Gyssens, I. C. (2020). An observational study of innate immune responses in patients with acute appendicitis. *Scientific RepoRtS*, 10(1), 17352.
- 18.- Clyne, B., & Olshaker, J. S. (1999). The C-reactive protein. *The Journal of emergency medicine*, 17(6), 1019-1025.
- 19.- Kolb-Bachofen, V. (1991). A review on the biological properties of C-reactive protein. *Immunobiology*, 183(1-2), 133-145.
- 20.- Ballou, S. P., & Kushner, I. (1992). C-reactive protein and the acute phase response. *Advances in internal medicine*, 37, 313-336
- 21.- Paajanen, H., Mansikka, A., Laato, M., Ristamäki, R., Pulkki, K., & Kostianen, S. (2002). Novel serum inflammatory markers in acute appendicitis. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 62(8), 579-584.
- 22.- Wu, H. P., Lin, C. Y., Chang, C. F., Chang, Y. J., Huang, C. Y. (2005). Predictive value of C-reactive protein at different cutoff levels in acute appendicitis. *The American journal of emergency medicine*, 23(4), 449-453.
- 23.- Nötrofil, A. A., Oranı, L., Deneyimi, B. D. H. (2016). Neutrophil/lymphocyte ratio in acute appendicitis: a state hospital experience. *Turk J Colorectal Dis*, 26, 121-124.
- 24.- Socea, B., Carâp, A., Rac-Albu, M., Constantin, V. (2013). The value of serum bilirubin level and of white blood cell count as severity markers for acute appendicitis. *Chirurgia (Bucur)*, 108(6), 829-34.
- 25.- Zosimas, D., Lykoudis, P. M., Strano, G., Burke, J., Al-Cerhan, E., Shatkar, V. (2021). Bilirubin is a specific marker for the diagnosis of acute appendicitis. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 22(4), 1-5.
- 26.- Ghimire, R., Sharma, A., & Bohara, S. (2016). Role of C-reactive Protein in Acute Appendicitis. *Kathmandu University medical journal (KUMJ)*, 14(54), 130–133.
- 27.- Vargas-Rodríguez, L. J., Barrera-Jerez, J. F., Ávila-Ávila, K. A., Rodríguez-Monguí, D. A., & Muñoz-Espinosa, B. R. (2022). Severity Markers of Acute Appendicitis: Diagnostic Test Study. *Revista colombiana de Gastroenterología*, 37(1), 3-9.
- 28.- Bayrak, S., Tatar, C., Cakar, E., Colak, S., Gunes, M. E., Tekesin, K., et al. (2019). Evaluation of the predictive power of laboratory markers in the diagnosis of acute appendicitis in the elderly. *Northern clinics of Istanbul*, 6(3), 293–301.
- 29.- Kelly, M. E., Khan, A., Riaz, M., Bolger, J. C., Bennani, F., Khan, W., et al. (2015). The Utility of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Severity Predictor of Acute Appendicitis, Length of Hospital Stay and Postoperative Complication Rates. *Digestive surgery*, 32(6), 459–463.
- 30.- Ahmed, S., Jha, A., Ali, F. M., Ghareeb, A. E., Garg, D., Jha, M. (2019). Sensitivity and Specificity of the Neutrophil-lymphocyte Ratio in the Diagnosis of Acute Appendicitis. *Annals of clinical and laboratory science*, 49(5), 632–638.
- 31.- Hajibandeh, S., Hajibandeh, S., Hobbs, N., & Mansour, M. (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts acute appendicitis and distinguishes between complicated and uncomplicated appendicitis: A systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Surgery*, 219(1), 154-163.



- 32.- Chen, Y., Wang, Z., Xiao, D., Zeng, H., & Ma, X. (2021). Predicting the Severity of Acute Appendicitis of Young Children (<3 Years Old): Development and Assessment of a New Prediction Nomogram. *Frontiers in pediatrics*, 9, 763125.
- 33.- Miyauchi, H., Okata, Y., Hatakeyama, T., Nakatani, T., Nakai, Y., & Bitoh, Y. (2020). Analysis of predictive factors for perforated appendicitis in children. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*, 62(6), 711–715.
- 34.- Haider Kazmi, S. J., Tabassum, S., Asghar, M. S., Siddiqui, M. A., Avinash, Yasmin, F., Tahir, M. J., Aziz, Y., Kirmani, T. A., & Ahmed, M. (2022). Role of inflammatory and hematological markers in predicting the complicated and perforated acute appendicitis in pediatric population: A cohort study. *Annals of medicine and surgery* (2012), 76, 103524.
- 35.- Virmani, S., Prabhu, P. S., Sundeep, P. T., & Kumar, V. (2018). Role of laboratory markers in predicting severity of acute appendicitis. *African journal of paediatric surgery : AJPS*, 15(1), 1–4.
- 36.- Acharya, A., Markar, S. R., Ni, M., & Hanna, G. B. (2017). Biomarkers of acute appendicitis: systematic review and cost-benefit trade-off analysis. *Surgical endoscopy*, 31(3), 1022–1031.
- 37.- Akai, M., Iwakawa, K., Yasui, Y., Yoshida, Y., Kato, T., Kitada, K., et al. (2019). Hyperbilirubinemia as a predictor of severity of acute appendicitis. *The Journal of international medical research*, 47(8), 3663–3669.
- 38.- Jastrzębski, M., Krasnodębski, M., Szczęśniak, M., Wierzchowski, M., Pikul, J., Jabłoński, D., et al. (2020). Serum bilirubin concentration as a marker of severity of acute appendicitis. *Wideochirurgia i inne techniki małoinwazyjne = Videosurgery and other miniinvasive techniques*, 15(1), 117–122.