



## ORIGINAL

# Utilidad del índice neutrófilo-linfocito en la detección de apendicectomías negativas



Carlos Delgado-Miguel<sup>a,\*</sup>, Antonio Muñoz-Serrano<sup>a</sup>, María San Basilio<sup>a</sup>,  
Miriam Miguel-Ferrero<sup>a</sup>, María de Ceano-Vivas<sup>b</sup> y Leopoldo Martínez<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cirugía Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

<sup>b</sup> Urgencias Hospital Infantil, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

<sup>c</sup> Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IdiPaz), Red de Salud Materno Infantil y del Desarrollo (SAMID), Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Recibido el 28 de septiembre de 2021; aceptado el 14 de diciembre de 2021

Disponible en Internet el 27 de junio de 2022

## PALABRAS CLAVE

Índice  
neutrófilo-linfocito;  
Apendicitis;  
Apendicetomía  
negativa;  
Niños

## Resumen

**Introducción:** El índice neutrófilo-linfocito (INL) es un biomarcador inflamatorio fácilmente calculable a partir del recuento diferencial de leucocitos. El objetivo de este estudio es analizar el papel del INL en la detección de apendicetomías negativas, y comparar su utilidad con otros factores clínicos, ecográficos y de laboratorio previamente descritos.

**Métodos:** Estudio retrospectivo en pacientes menores de 16 años con sospecha de apendicitis aguda intervenidos en nuestra institución entre 2017-2020, que fueron divididos en 2 grupos según hallazgos histológicos apendiculares: Grupo AN: apendicitis negativa; ausencia de inflamación y grupo AP: apendicitis positiva; presencia de inflamación en la pared apendicular. Se analizaron las características demográficas, clínicas, ecográficas y de laboratorio.

**Resultados:** Se incluyeron 1.269 pacientes (1.244 en el grupo AP; 25 en el grupo AN), sin diferencias demográficas entre ellos. Los pacientes del grupo AN presentaron un porcentaje significativamente menor de náuseas y vómitos en comparación con el grupo AP ( $p < 0,001$ ) y menor diámetro ecográfico apendicular ( $8,1 \pm 2,1$  vs.  $9,7 \pm 2,8$  mm;  $p < 0,001$ ). Los recuentos de leucocitos, neutrófilos e INL fueron significativamente superiores en el grupo AP ( $p < 0,001$ ), así como la proteína C reactiva ( $18,6$  vs.  $2,6$ ;  $p = 0,005$ ). El análisis mediante curva ROC mostró que el INL fue el parámetro con mayor AUC (0,879) para el diagnóstico de apendicitis negativa, con un punto de corte de 2,65 con una sensibilidad del 84,2% y una especificidad del 83,8% máximas.

**Conclusiones:** El INL es el parámetro preoperatorio que mejor distingue a los pacientes sin apendicitis aguda. Los valores inferiores a 2,65 deben hacernos sospechar otra causa diferente a la apendicitis.

© 2022 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [carlosdelgado84@hotmail.com](mailto:carlosdelgado84@hotmail.com) (C. Delgado-Miguel).

**KEYWORDS**

Neutrophil-to-lymphocyte ratio;  
Appendicitis;  
Negative appendectomy;  
Children

**The role of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in avoiding negative appendectomies****Abstract**

**Introduction:** The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is an inflammatory biomarker that is easily calculated with data from the differential white blood cell count. The aim of our study was to analyse the role of the NLR in the detection of negative appendectomies and to compare its usefulness with other clinical, sonographic and laboratory factors previously described.

**Methods:** We conducted a retrospective study in patients aged less than 16 years who underwent appendectomy in our hospital between 2017 and 2020. We divided patients into 2 groups based on appendiceal histological findings: NA group (negative appendicitis: absence of appendiceal inflammation) and PA group (positive appendicitis: presence of inflammation in any layer of the appendiceal wall). We analysed demographic, clinical, sonographic and laboratory characteristics.

**Results:** We included a total of 1269 patients, 1244 in the PA group and 25 in the NA group, with no differences between groups in demographic characteristics. The proportion of patients that presented with nausea and vomiting was significantly smaller in the NA group compared to the PA group ( $P < .001$ ), and there were no other differences in symptoms. The appendiceal diameter on ultrasound was significantly smaller in the NA group ( $8.1 \pm 2.1$  vs.  $9.7 \pm 2.8$  mm;  $P < .001$ ). The white blood cell and neutrophil counts and the NLR were significantly higher in the PA group ( $P < .001$ ), as was the level of C-reactive protein ( $18.6$  vs.  $2.6$ ;  $P = .005$ ). The ROC curve analysis revealed that the NLR was the parameter with the highest AUC (0.879) for the diagnosis of negative appendicitis, with a cut-off point of 2.65 for a maximum sensitivity of 84.2% and specificity of 83.8%.

**Conclusion:** The NLR is the preoperative parameter that best discriminates patients without acute appendicitis. Values of less than 2.65 should make clinicians contemplate diagnoses other than appendicitis.

© 2022 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introducción**

La apendicitis aguda (AA) es la urgencia quirúrgica más frecuente en la edad pediátrica<sup>1</sup>. La progresión natural de la inflamación aguda a la perforación y la peritonitis típicamente transcurre en un intervalo de unos pocos días<sup>2</sup>. El diagnóstico precoz y preciso de la AA es crucial para evitar la perforación del apéndice, que puede causar morbilidad grave o incluso la muerte si no se trata<sup>3</sup>. Por lo tanto, idealmente, la apendicitis debería diagnosticarse y tratarse antes de la rotura del apéndice, limitando a la vez el número de apéndices normales operados, lo que se conoce como apendicetomía negativa (AN)<sup>4</sup>. En el pasado, varios estudios justificaban la alta tasa de AN en base a la necesidad de evitar la perforación del apéndice. Se suponía que la morbilidad asociada a la AN no era tan grave en comparación con el riesgo de perforación del apéndice<sup>5</sup>.

Sin embargo, en los últimos años se ha descrito que la AN se asocia a estancias hospitalarias más largas, una mayor morbilidad y costes más altos en comparación con la apendicetomía en pacientes con apendicitis no perforada<sup>6</sup>. Por ello, numerosos estudios han intentado mejorar la precisión del diagnóstico de AA y reducir la tasa de AN mediante la aplicación de escalas clínicas y técnicas de imagen<sup>7,8</sup>. Parámetros analíticos como el recuento de leucocitos y la proteína C reactiva (PCR) se encuentran elevados en diversas afecciones inflamatorias, incluyendo la AA. Distintos

autores han intentado establecer puntos de corte para predecir el diagnóstico preoperatorio de AA, con resultados contradictorios<sup>9,10</sup>.

El índice neutrófilo-linfocito (INL) es un biomarcador inflamatorio fácilmente calculable a partir del recuento diferencial de leucocitos. Su papel en la predicción de la peritonitis y los abscesos intraabdominales postoperatorios en niños se ha descrito recientemente<sup>11,12</sup>. No obstante, su utilidad en la predicción de la apendicetomía negativa no se ha descrito hasta la fecha. El objetivo de este estudio es analizar el papel del INL en la detección de apendicetomías negativas, y comparar su utilidad con otros factores clínicos, ecográficos y de laboratorio previamente descritos.

**Métodos**

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo en pacientes menores de 16 años con sospecha de apendicitis aguda intervenidos en nuestra institución entre enero de 2017 y diciembre de 2020. Se dividió a los pacientes en 2 grupos según los hallazgos histológicos apendiculares: grupo AN: apendicitis negativa; ausencia de inflamación y grupo AP: apendicitis positiva; presencia de inflamación en la pared apendicular. El grupo AP incluyó a pacientes con inflamación leve de la mucosa apendicular, inflamación transmural y perforación de la pared con signos de inflamación. El estudio histológico del apéndice cecal lo llevaron a cabo los mismos

2 patólogos en todos los pacientes. Se excluyó a pacientes sometidos a apendicetomía incidental como parte de otra intervención o apendicetomías diferidas o de intervalo tras tratamiento conservador por apendicitis perforada. El diagnóstico se confirmó mediante ecografía abdominal en todos los casos.

Se analizaron las características demográficas, los factores clínicos, el tiempo de evolución, los hallazgos ecográficos y los de laboratorio. En lo concerniente a los factores clínicos, se recogieron la presencia de dolor en la fosa ilíaca derecha, fiebre (definida como temperatura  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ ), náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, disuria, anorexia y síntomas de vías respiratorias altas. Los hallazgos ecográficos incluyeron el diámetro apendicular, la presencia de inflamación periapendicular, fluido peritoneal o pélvico, linfadenopatía adyacente o apendicolito. Se obtuvieron datos de laboratorio de las analíticas de sangre realizadas en el servicio de urgencias a la llegada del paciente, incluyendo recuento diferencial de leucocitos (valores absolutos de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos, basófilos y eosinófilos), bioquímica (ionograma, glucosa, urea, fibrinógeno) y PCR. El INL se calculó dividiendo el valor absoluto de neutrófilos por el de linfocitos. El protocolo del estudio se adhirió a los principios de la Declaración de Helsinki de 1975 y fue aprobado por la junta de revisión institucional y el comité ético del hospital. El consentimiento informado no fue necesario debido a la naturaleza retrospectiva del estudio y la anonimización de los datos de laboratorio recogidos, de acuerdo con las guías institucionales.

Los datos se recogieron en hojas de Microsoft Excel® versión 2010 (Redmond, WA, EE. UU.), y se analizaron con el software SPSS® Statistics versión 22 (Chicago, IL, EE UU). La distribución de las variables numéricas se comprobó mediante las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y de Shapiro-Wilk. Las variables continuas con distribución normal se expresaron como media y desviación estándar (DE) y se compararon mediante la prueba *t* de Student para muestras independientes. En el caso de las variables continuas que no seguían una distribución normal, los datos se resumieron como mediana y rango intercuartílico (RIC) y se compararon con la *U* de Mann-Whitney. Las variables categóricas se expresaron mediante frecuencia absolutas (*n*) y porcentajes (%), y se analizaron con la prueba Chi-cuadrado o, de no poderse aplicar, el test exacto de Fisher. Se realizó un análisis de regresión logística binomial para determinar qué características clínicas y ecográficas se asociaban a la apendicitis positiva versus la apendicitis negativa. Se calcularon *odds ratio* (OR) con sus intervalos de confianza del 95%. A continuación, se realizó un análisis multivariado incluyendo las variables positivas en el análisis bivariado. Se generaron curvas características operativas del receptor (ROC) para las variables continuas. Se calculó el área bajo la curva (AUC) y se identificaron puntos de corte apropiados para determinar la sensibilidad y la especificidad (índice de Youden)<sup>13</sup>. Todos los análisis estadísticos se realizaron a 2 colas, y se definió la significación estadística como una  $p < 0,05$ .

## Resultados

Se incluyeron 1.269 pacientes (793 varones y 476 mujeres) con una edad mediana al diagnóstico de 10,5 años (RIC:

8,1-12,9). Se dividieron en 2 grupos según hallazgos histológicos apendiculares (1.244 en el grupo AP y 25 en el grupo AN), sin diferencias en las características demográficas entre ellos. En lo respectivo a la clínica, en el grupo AN hubo un porcentaje significativamente menor de pacientes con náuseas y vómitos en comparación con el grupo AP ( $p < 0,001$ ), sin diferencias en el resto de los síntomas. En cuanto a los hallazgos ecográficos, el diámetro ecográfico apendicular fue de  $8,1 \pm 2,1$  en el grupo AN, significativamente menor que en el grupo AP ( $9,7 \pm 2,8$ ;  $p < 0,001$ ). La presencia de inflamación periapendicular también fue significativamente menos frecuente en pacientes sin apendicitis en comparación con el grupo AP (56 vs. 83,6%;  $p < 0,001$ ). No se encontraron diferencias en el resto de los hallazgos ecográficos. Las características demográficas, manifestaciones clínicas y hallazgos ecográficos de los pacientes de cada grupo se presentan en la [tabla 1](#). El análisis multivariado no encontró correlación alguna entre las variables con asociación positiva en el análisis bivariado: náuseas ( $p = 0,075$ ), vómitos ( $p = 0,218$ ) e inflamación periapendicular ( $p = 0,063$ ).

El análisis de los hallazgos de laboratorio reveló diferencias significativas en el recuento diferencial de leucocitos. Los recuentos de leucocitos y neutrófilos y el INL fueron significativamente mayores en el grupo AP ( $p < 0,001$ ). En cambio, los pacientes en el grupo AN tuvieron recuentos mayores de linfocitos, monocitos, basófilos y eosinófilos en comparación con los del grupo AP, todas ellas diferencias significativas. La mediana del nivel de PCR en el grupo AN fue 2,6, significativamente menor en comparación con el grupo AP (18,6;  $p = 0,005$ ). No hubo diferencias significativas en el recuento plaquetario o los niveles de fibrinógeno, glucosa, urea e iones. La [tabla 2](#) compara los hallazgos analíticos al ingreso en ambos grupos.

El análisis de la sensibilidad y de la especificidad de las variables continuas mediante curvas ROC ([tabla 3](#)) mostró que el INL era el parámetro con el mayor AUC (0,879) para el diagnóstico de apendicetomía negativa. Se estableció un punto de corte de 2,65 con una sensibilidad del 84,2% y una especificidad del 83,8% máximas y un valor predictivo positivo del 95,7%. El AUC del INL fue significativamente superior en comparación con los del recuento de neutrófilos (0,871), el recuento leucocitario (0,857) y el diámetro ecográfico del apéndice (0,723), diferencias que fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ). Las curvas ROC de los hallazgos de laboratorio, el diámetro ecográfico apendicular y el tiempo de evolución para la predicción de la apendicitis negativa se muestran en la [figura 1](#).

## Discusión

En este estudio retrospectivo unicéntrico se analizaron datos de 1.269 pacientes sometidos a apendicetomía en nuestro hospital en los últimos 4 años para determinar el papel del INL como predictor de la apendicetomía negativa, comparándolo con factores clínicos, ecográficos y de laboratorio empleados con anterioridad. En función de nuestros hallazgos, el INL puede considerarse el parámetro preoperatorio con la sensibilidad y la especificidad más altas para la predicción de la ausencia de apendicitis en casos con sospecha clínica.

**Tabla 1** Características demográficas, clínicas y ecográficas de los 2 grupos

	Grupo AP (n = 1.244)	Grupo AN (n = 25)	OR (IC 95%)	Valor de p
<b>Sexo; n (%)</b>				
Varón	778 (62,5%)	15 (60%)	1,11 (0,50-2,50)	0,795
Mujer	466 (37,5%)	10 (40%)		
<b>Edad (años); mediana (RIC)</b>	10,5 (8,1-12,8)	11,7 (9,8-14)	—	0,032
<b>Síntomas asociados; n (%)</b>	951 (76,4%)	19 (76%)	1,02 (0,41-2,59)	0,989
Dolor FID	376 (30,2%)	8 (32%)	0,92 (0,39-2,15)	0,848
Fiebre	844 (67,8%)	6 (24%)	6,68 (2,65-16,86)	< 0,001
Náuseas	735 (59,1%)	5 (20%)	5,78 (2,15-15,49)	< 0,001
Vómitos	156 (12,5%)	3 (12%)	1,05 (0,31-3,55)	0,936
Diarrea	55 (4,4%)	1 (4%)	1,11 (0,15-8,35)	0,919
Estreñimiento	93 (7,5%)	1 (4%)	1,93 (0,26-14,5)	0,510
Disuria	480 (38,6%)	7 (28%)	1,62 (0,67-3,90)	0,280
Anorexia	68 (5,5%)	2 (8%)	0,66 (0,15-2,88)	0,583
Síntomas vías respiratorias altas				
<b>Tiempo de evolución (horas); mediana (RIC)</b>	24 (12-36)	24 (16,5-48)	—	0,263
<b>Diámetro apendicular eco (mm); media ± DE</b>	9,7 ± 2,8	8,1 ± 2,1	—	0,002
<b>Hallazgos ecográficos; n (%)</b>	1.040 (83,6%)	11 (56%)	4,0 (1,79-8,95)	< 0,001
Inflamación periapendicular	812 (65,3%)	17 (68%)	0,88 (0,37-2,07)	0,777
Fluido peritoneal/pélvico	385 (30,9%)	8 (33,3%)	0,95 (0,41-2,23)	0,910
Linfadenopatía adyacente	342 (27,5%)	2 (8%)	4,36 (1,02-18,6)	0,030
Apendicolito				

AN: apendicitis negativa; AP: apendicitis positiva; DE: desviación estándar; eco: ecografía; FID: fosa ilíaca derecha; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*; RIC: rango intercuartílico.

**Tabla 2** Comparación de los valores analíticos al ingreso en los 2 grupos

	Grupo AP	Grupo AN	Valor de p
<b>Leucocitos (<math>10^3/\mu\text{l}</math>)</b>	15.395 (12.252-18.300)	7.400 (6.425-9.150)	< 0,001
<b>Neutrófilos (<math>10^3/\mu\text{l}</math>)</b>	12.337 (9.299-15.366)	4.181 (3.185-6.320)	< 0,001
<b>Linfocitos (<math>10^3/\mu\text{l}</math>)</b>	1.621 (1.120-2.278)	2.111 (1.629-2.927)	0,001
<b>Monocitos (<math>10^3/\mu\text{l}</math>)</b>	824,5 (576,2-1.115,8)	572 (500-838)	0,003
<b>Eosinófilos (<math>10^3/\mu\text{l}</math>)</b>	72,1 (25-182)	207 (44,4-275)	0,009
<b>Basófilos (<math>10^3/\mu\text{l}</math>)</b>	34 (18,8-52,6)	44,5 (36,5-66,3)	0,005
<b>INL</b>	7,6 (4,4-12,4)	1,9 (1,1-3,0)	< 0,001
<b>Plaquetas (<math>1/\mu\text{l}</math>)</b>	279.000 (237.000-323.000)	286.000 (236.000-328.000)	0,663
<b>PCR (mg/l)</b>	18,6 (5,3-53,7)	2,9 (0,8-19,3)	0,005
<b>Glucosa (mg/dl)</b>	97 (87-110)	90 (85-100)	0,065
<b>Urea (mg/dl)</b>	27 (22-32)	30 (22-33)	0,984
<b>Fibrinógeno (mg/dl)</b>	409 (323-519)	346 (281-455)	0,051
<b>Electrolitos (mmol/l)</b>	137,2 (135,8-139)	139 (137,1-140,5)	0,062
Sodio	4 (3,8-4,2)	4,1 (3,8-4,3)	0,585
Potasio	103 (101-106)	105 (103-107)	0,110
Cloro			

AN: apendicitis negativa; AP: apendicitis positiva; INL: índice neutrófilo-linfocito; PCR, proteína C reactiva.

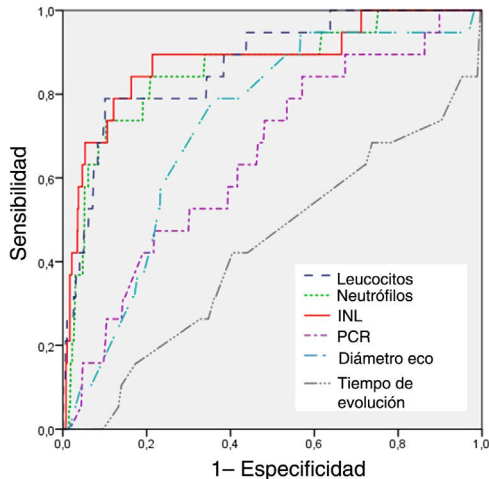
Históricamente, el dogma quirúrgico justificaba una tasa de AN de hasta el 15-25% para evitar resultados negativos como la perforación, la peritonitis, los abscesos o estancias hospitalarias prolongadas<sup>14</sup>. En niños, la tasa que se consideraba aceptable era aún mayor, quizá debido a la dificultad

de realizar una anamnesis y examen físico fidedignos en niños pequeños. No obstante, hace tiempo que se ha abandonado la posición de que la tasa de AN está inversamente relacionada con la tasa de apendicitis perforada<sup>5</sup>. Las tasas de AN reportadas han disminuido considerablemente en la

**Tabla 3** Área bajo la curva ROC para la apendicetomía negativa,

	AUC (IC 95%)	Punto de cote	Sensibilidad	Especificidad	P
INL	0,879 (0,788-0,971)	2,65	84,2%	83,8%	< 0,001
Neutrófilos ( $10^3/\mu\text{L}$ )	0,871 (0,790-0,951)	7600	78,9%	89,6%	< 0,001
Leucocitos ( $10^3/\mu\text{L}$ )	0,857 (0,765-0,949)	9200	73,7%	89,8%	< 0,001
Diámetro eco (mm)	0,723 (0,623-0,823)	8,0	78,9%	63,9%	0,003
PCR (mg/L)	0,652 (0,532-0,772)	24,5	84,2%	42,7%	0,023
Tiempo de evolución (horas)	0,433 (0,294-0,573)	18	42,1%	59,5%	0,320

AUC, área bajo la curva; eco, ecografía; IC, intervalo de confianza; INL, índice neutrófilo-linfocito; PCR, proteína C reactiva. La significación estadística se definió como  $AUC > 0,600$  y  $P < 0,05$ .



**Figura 1** Curvas ROC correspondientes a los parámetros analíticos, el diámetro ecográfico y el tiempo de evolución para el diagnóstico de apendicitis negativa.

última década con la urgencia de modalidades de imagen avanzadas, como la ecografía y los estudios de imagen por cortes<sup>4,15</sup>.

La literatura actual describe tasas de AN de entre el 1 y el 10%<sup>16,17</sup>. Esta variabilidad podría deberse a diferencias en las definiciones de apendicitis y apendicetomía negativa aplicadas por las instituciones en el cálculo de la tasa de AN, ya que la mayoría de los estudios publicados no proveen definiciones basadas en los hallazgos patológicos. Aunque la inflamación transmural del apéndice es la definición más común, algunas instituciones, como nuestro hospital, incluyen la inflamación o ulceración de la mucosa como signo de apendicitis temprana. La tasa de AN en nuestro estudio fue del 2%, similar a la reportada recientemente en la población pediátrica<sup>9</sup>.

A pesar de su ubicuidad, diagnosticar la apendicitis aguda puede ser mucho más complicado en niños que en adultos, pues los hallazgos de la anamnesis y el examen físico en niños pueden ser atípicos y resultar difícil obtenerlos en un niño poco cooperador<sup>18,19</sup>. Tras revisar todos los casos de AN en nuestro hospital en los últimos 4 años, concluimos que los factores clínicos tampoco eran útiles para identificar los falsos positivos. En nuestro estudio, el porcentaje de pacientes que presentó con náusea y vómitos fue mayor en el grupo AP que en el grupo AN, aunque no hubo diferencias significativas en ninguno de los otros síntomas. Por lo tanto, es

necesario utilizar otras pruebas para orientar el diagnóstico de apendicitis en la infancia.

La ecografía abdominal, que es el patrón de oro de imagen en la edad pediátrica, también puede ser menos informativa que en pacientes adultos por las dificultades en su realización. Además, como la ecografía es una técnica operador dependiente, su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de apendicitis dependen de la experiencia del radiólogo con pacientes pediátricos<sup>20</sup>. En nuestro hospital se realiza una ecografía en todos los pacientes pediátricos con sospecha de apendicitis. El diámetro apendicular fue significativamente mayor en el grupo AP (9,7 mm), lo que se debe a la inflamación progresiva de la pared del apéndice, que causa un aumento en el diámetro que progresa desde la punta hacia la base. Un punto de corte de 8 mm permitía la identificación de la apendicetomía negativa con una sensibilidad del 80%, lo que fue similar a estudios anteriores<sup>20,21</sup>. La presencia de inflamación periapendicular es el otro hallazgo ecográfico encontrado con mayor frecuencia en pacientes con AA. Sin embargo, en el análisis multivariado no fue útil para distinguir a los pacientes que resultaron no tener apendicitis en base a los hallazgos histopatológicos, lo que podría explicarse en parte por la baja tasa de AN en nuestro centro.

Por otro lado, los parámetros analíticos se determinan con facilidad y, al contrario que el diagnóstico de imagen, no requieren cualificaciones o experiencia para su obtención o interpretación ni aumentan los costes incurridos por el paciente o el hospital<sup>22</sup>. En lugar de utilizar los parámetros analíticos como valores dicotómicos (presente o ausente, según un punto de corte establecido), se decidió tratarlos como variables continuas para evaluar su rendimiento conforme cambiaba el umbral de discriminación. No obstante, debido a la relativa escasez de las AN (25/1.269 apendicetomías) las curvas ROC fueron algo irregulares.

Nuestros resultados sugieren que el INL funciona bien como una variable continua, con un AUC de 0,879, una sensibilidad del 84,2% y una especificidad del 83,8% aplicando un punto de corte de 2,65. Es el parámetro que identifica a pacientes sin apendicitis con mayor precisión, seguido del recuento de neutrófilos (AUC = 0,871) y el de leucocitos (AUC = 0,857). Goodman et al. fueron los primeros en proponer que el INL era más útil que el recuento leucocitario en el diagnóstico de la AA<sup>23</sup>. En los años siguientes se realizaron estudios para investigar la asociación entre el INL y la gravedad de la AA, el abordaje clínico y las complicaciones<sup>12,24,25</sup>. No obstante, el papel del INL como predictor de la apendicetomía negativa en niños no se ha descrito hasta la fecha, por lo que nuestro estudio representa una exploración

inicial sobre este tema. Se ha demostrado que el recuento de neutrófilos es más útil que el de leucocitos tanto para el diagnóstico de AA como para la evaluación del grado de apendicitis simple o complicada<sup>26</sup>. En cualquier caso, el INL aumenta la precisión diagnóstica con respecto a los recuentos de neutrófilos y de leucocitos porque la respuesta inmune desencadenada por factores infecciosos, isquémicos o inflamatorios produce un aumento del recuento de neutrófilos mediado por factores de crecimiento en progenitores hematopoyéticos y un descenso en el recuento de linfocitos debido a la apoptosis mediada por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )<sup>27</sup>. En este contexto, el INL también es un marcador más precoz de la respuesta de fase aguda en comparación con la PCR, ya que los neutrófilos reunidos en la médula ósea responden con más rapidez a la inflamación aguda. En cambio, la proteína C reactiva se tiene que sintetizar en el hígado en respuesta a la activación de la interleucina 6 y la vía de las citocinas, lo que resulta en un retraso<sup>28</sup>. Por añadidura, comparado con la PCR, el INL solo requiere una prueba sencilla que no aumenta el coste de la atención del paciente y que se puede calcular con facilidad con parámetros que están incluidos en el hemograma.

Las limitaciones de este estudio se derivan de su diseño unicéntrico y retrospectivo. Además, debido a la baja frecuencia de la AN, hubo una gran diferencia en el tamaño de los dos grupos. Aun así, se encontraron diferencias significativas en parámetros analíticos entre ambos grupos que permitirían identificar a pacientes en los que deberían evitarse las apendicetomías negativas, ya que son intervenciones innecesarias que suponen una carga considerable tanto para los pacientes como para el sistema de salud.

## Conclusiones

El INL es el parámetro preoperatorio que mejor distingue a los pacientes sin apendicitis aguda. Los valores inferiores a 2,65 deben hacernos sospechar otra causa diferente a la apendicitis. Es una herramienta de cribado simple y de bajo coste que debería tenerse en consideración para evitar apendicetomías negativas.

## Financiación

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de organismos de financiación del sector público, comercial o sin ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Salminen P. Acute Appendicitis Incidence-Predisposing Factors, From Microbiota to Socioeconomic Status? *JAMA Surg.* 2020;155:338–9.
- Narsule CK, Kahle EJ, Kim DS, Anderson AC, Luks FI. Effect of delay in presentation on rate of perforation in children with appendicitis. *Am J Emerg Med.* 2011;29:890–3.
- Bickell AN, Aufses AH Jr, Rojas M, Bodian C. How time affects the risk of rupture in appendicitis. *J Am Coll Surg.* 2005;202:401–6.
- Seetahal SA, Bolorunduro OB, Sookdeo TC, Oyeturji TA, Greene WR, Frederick W, et al. Negative appendectomy: A 10-year review of a nationally representative sample. *Am J Surg.* 2011;201:433–7.
- Velanovich V, Satava R. Balancing the normal appendectomy rate with the perforated appendicitis rate: Implications for quality assurance. *Am Surg.* 1992;58:264–9.
- Lu Y, Friedlander S, Lee SL. Negative Appendectomy: Clinical and Economic Implications. *Am Surg.* 2016;82:1018–22.
- Chong CF, Adi MI, Thien A, Suyoi A, Mackie AJ, Tin AS, et al. Development of the RIAPSA score: A new appendicitis scoring system for the diagnosis of acute appendicitis. *Singap Med J.* 2010;51:220–5.
- TanWJ, Acharyya S, Goh YC, Chan WH, Wong WK, Ooi LL, et al. Prospective comparison of the Alvarado score and CT scan in the evaluation of suspected appendicitis: A proposed algorithm to guide CT use. *J Am Coll Surg.* 2015;220:218–24.
- Bates MF, Khander A, Steigman SA, Tracy TF Jr, Luks FI. Use of white blood cell count and negative appendectomy rate. *Pediatrics.* 2014;133:e39–44.
- Ibrahim R, Veeralakshmanan P, Ackah J, Panahi P. Best evidence topic: Can acute appendicitis manifest with normal inflammatory markers? *Ann Med Surg (Lond).* 2020;58:147–50.
- Delgado-Miguel C, Muñoz-Serrano AJ, Barrena Delfa S, Núñez Cerezo V, Estefanía K, Velayos M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of peritonitis in acute appendicitis in children. *Cir Pediatr.* 2019;32:185–9.
- Delgado-Miguel C, Muñoz-Serrano AJ, Núñez V, Estefanía K, Velayos M, Miguel-Ferrero M, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio as a predictor of postsurgical intraabdominal abscess in children operated for acute appendicitis. *Front Pediatr.* 2019;7:424.
- Fluss R, Faraggi D, Reiser B. Estimation of the Youden Index and its associated cutoff point. *Biom J.* 2005;47:458–72.
- Detmer DE, Nevers LE, Sikes EDJ. Regional results of acute appendicitis care. *JAMA.* 1981;246:1318–20.
- Kim SH, Choi YH, Kim WS, Cheon J-E, Kim I-O. Acute appendicitis in children: Ultrasound and CT findings in negative appendectomy cases. *Pediatr Radiol.* 2014;44:1243–51.
- Kim JR, Suh CH, Yoon HM, Young Jung Ah, Seong Lee J, Heon Kim J, et al. Performance of MRI for suspected appendicitis in pediatric patients and negative appendectomy rate: A systematic review and metaanalysis. *J Magn Reson Imaging.* 2018;47:767–8.
- Oyeturji TA, Ong'uti SK, Bolorunduro OB, Cornwell 3rd EE, Nwomeh BC. Pediatric negative appendectomy rate: trend, predictors, and differentials. *J Surg Res.* 2012;173:16–20.
- Rothrock SG, Pagane J. Acute appendicitis in children: Emergency department diagnosis and management. *Ann Emerg Med.* 2000;36:39e51.
- Podevin G, De Vries P, Lardy H, Garignon C, Petit T, Azzis O, et al. An easy-to-follow algorithm to improve pre-operative diagnosis for appendicitis in children. *J Visc Surg.* 2017;154:245–51.
- Mittal MK, Dayan PS, Macias CG, Bachur RG, Bennett J, Dudley NC, et al. Pediatric emergency medicine Collaborative research Committee of the American Academy of pediatrics. Performance of ultrasound in the diagnosis of appendicitis in children in a multicenter cohort. *Acad Emerg Med.* 2013;20:697e702.
- Doria AS, Moineddin R, Kellenberger CJ, Epelman M, Beyene J, Schuh S, et al. US or CT for diagnosis of appendicitis in children and adults? A meta-analysis. *Radiology.* 2006;241:83–94.
- Yazar FM, Urfalioglu A, Bakacak M, Boran ÖF, Bülbüloğlu E. Efficacy of the Evaluation of Inflammatory Markers for the Reduction of Negative Appendectomy Rates. *Indian J Surg.* 2018;80:61–7.

23. Goodman DA, Goodman CB, Monk JS. Use of the neutrophil: Lymphocyte ratio in the diagnosis of appendicitis. *Am Surg.* 1995;61:257-9.
24. Kahramanca S, Ozgehan G, Seker D, Gökçe El, Seker G, Tunç G, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of acute appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2014;20:19-22.
25. Shimizu T, Ishizuka M, Kubota K. A lower neutrophil to lymphocyte ratio is closely associated with catarrhal appendicitis versus severe appendicitis. *Surg Today.* 2016;46:84-9.
26. Bozkurt S, Kose A, Erdogan S, Bozali GI, Ayrik C, Arpaci RB, et al. MPV and other inflammatory markers in diagnosing acute appendicitis. *J Pak Med Assoc.* 2015;65:637-41.
27. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts: Rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy.* 2001;102:5-14.
28. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J.* 1990;265:621-36.