

Índice neutrófilo linfocito un marcador predictivo para el diagnóstico de apendicitis aguda complicada

Lisbeth Eradil Guevara Castro¹, Joseph Alburqueque-Melgarejo²,
Horus Virú Flores², Jhony Alberto de la Cruz Vargas²,
Juan Carlos Ezequiel Roque Quezada^{1,2}, Juan Jaime Herrera Matta³

Neutrophil-lymphocyte index, a predictive marker for the diagnosis of complicated acute appendicitis

Objective: To determine the diagnostic capacity of the neutrophil-lymphocyte index (NLR) to establish the diagnosis of complicated acute appendicitis in a national Peruvian hospital. **Material and Method:** Observational, descriptive, cross-sectional, retrospective study, diagnostic test type. The sample size was 333 patients with a diagnosis of acute appendicitis, being 207 patients with complicated acute appendicitis and 126 patients with uncomplicated acute appendicitis. A binary logistic regression model was used to generate a COR curve and estimate the operating characteristics of the Lymphocyte Neutrophil Index for complicated acute appendicitis, as well as the post-test probability for positive and negative cases. **Results:** The INL COR curve presented an AUC of 64.4% (95% CI 58.3% - 70.5%) with a P-value < 0.05. The sensitivity and specificity for the diagnosis of complicated acute appendicitis were 69.08%, 61.11%, respectively, in turn, the post-test probability for positive and negative cases was 63% (58 - 68%) and 33% (27% - 39%) respectively. **Conclusion:** The INL has adequate precision for the diagnosis of complicated acute appendicitis, as well as significant variations in the post-test probability when the cases are positive or negative.

Key words (DeCS/MeSH): peritonitis; blood cell count; appendicitis; neutrophils; lymphocytes.

Resumen

Objetivo: Determinar la capacidad diagnóstica del índice neutrófilo-linfocito (INL) para establecer el diagnóstico de apendicitis aguda complicada en un hospital de referencia nacional del Perú. **Material y Método:** Estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo, de tipo prueba diagnóstica. El tamaño muestral fue de 333 pacientes con diagnóstico de apendicitis aguda, siendo 207 pacientes con apendicitis aguda complicada y 126 pacientes con apendicitis aguda no complicada. Se utilizó un modelo de regresión logística binario para generar una curva COR y estimar las características operativas del Índice neutrófilo linfocito para la apendicitis aguda complicada, así como la probabilidad posprueba para casos positivos y negativos. **Resultados:** La curva COR del INL presentó un AUC de 64,4% (IC 95% 58,3% - 70,5%) con un P-valor < 0,05. La sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de apendicitis aguda complicada fueron de 69,08%, 61,11%, respectivamente, a su vez, la probabilidad posprueba para casos positivos y negativos fue de 63% (58 - 68%) y 33% (27% - 39%) respectivamente. **Conclusión:** El INL posee precisión adecuada para el diagnóstico de la apendicitis aguda complicada, así como variaciones significativas en la probabilidad posprueba cuando los casos son positivos o negativos.

Palabras clave (DeCS): apendicitis; peritonitis; recuento de células sanguíneas; neutrófilos; linfocitos.

Introducción

El índice neutrófilo linfocito (INL) se define como el cociente absoluto del conteo de neutrófilos y linfocitos; y es un marcador de inflamación sistémica puesto que refleja el mecanismo de in-

flamación expresado en el conteo de neutrófilos y la regulación de ésta por parte del sistema inmune expresado en el conteo de linfocitos^{1,2}. En los últimos años varios estudios han demostrado la capacidad diagnóstica del INL en la severidad de varias patologías infecciosas como neumonía, sepsis, falla

¹Universidad Privada San Juan Bautista, Facultad de Medicina Humana. Lima, Perú.

²Universidad Ricardo Palma, Facultad de Medicina Humana. Lima, Perú.

³Hospital Nacional de la Policía Luis N. Sáenz, Servicio de Cirugía General. Lima, Perú.

Recibido el 2021-11-13 y aceptado para publicación el 2022-01-25

Correspondencia a:

Dr. Juan Carlos Ezequiel Roque Quezada
juan.roque@upsjb.edu.pe

multiorgánica y no infecciosas como enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, varios tipos de cáncer, complicaciones obstétricas, exacerbación de enfermedad inflamatoria intestinal, entre otras. Recientemente se ha resaltado su utilidad en la determinación de severidad en patologías quirúrgicas como apendicitis aguda complicada¹⁻⁵.

La apendicitis aguda es una de las emergencias quirúrgicas más frecuentes a nivel mundial y presenta un riesgo estimado de 7-8%. Su incidencia suele tener un pico entre la segunda y tercera década de la vida, siendo infrecuente en los extremos de la vida. Esta presenta una clasificación clínica que se correlaciona con la secuencia de eventos fisiopatológicos a nivel macroscópico y microscópico, la cual permite determinar el tipo de manejo^{6,7}.

La apendicitis aguda complicada se define como la presencia de una apendicitis gangrenada, perforada o con la presencia de un absceso periapendicular y/o la presencia de peritonitis⁸. A nivel histopatológico la apendicitis aguda complicada se caracteriza por la presencia de necrosis en la pared apendicular⁶, la cual ocurre como consecuencia de la obstrucción del lumen apendicular, lo que incrementa la presión intraluminal causando edema tisular y obstrucción del drenaje linfático y venoso, con posterior translocación bacteriana hacia la pared apendicular, lo que conlleva al desarrollo de necrosis en la pared apendicular⁶⁻⁹.

En la actualidad existen diversas herramientas clínico-laboratoriales para evaluar la severidad de la apendicitis aguda, dentro de los cuales se encuentran marcadores bioquímicos, hematológicos y *scores*; sin embargo, a la fecha ninguno de éstos ha demostrado tener capacidad predictiva óptima para determinar la severidad por apendicitis aguda¹⁻¹⁰.

Diversos estudios han demostrado la precisión diagnóstica del INL en la determinación de la severidad de apendicitis aguda en pacientes adultos, se postula que el INL se eleva en apendicitis aguda complicada debido a que la elevación del recuento de neutrófilos en respuesta a la inflamación de la pared apendicular, lo que refleja la respuesta a la inflamación aguda, que en el caso de los neutrófilos se da de manera más rápida en comparación con los reactantes de fase aguda, ya que existe un *pool* de neutrófilos en la médula ósea, los cuales son liberados en respuesta a la infección¹⁰⁻¹². Sin embargo, muchos autores han mostrado heterogeneidad en los puntos de corte para el INL, por lo que se requieren más estudios al respecto¹⁻¹⁰. El presente artículo tiene como objetivo determinar la capacidad diagnóstica del índice neutrófilo-linfocito (INL) para establecer el diagnóstico de apendicitis aguda complicada.

Metodología

Diseño de estudio

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo, de tipo prueba diagnóstica. Se empleó la lista de cotejo STARD para estudios tipo prueba diagnóstica¹³.

Población y muestra

La población estuvo compuesta por pacientes adultos con diagnóstico de apendicitis aguda atendidos en el centro de emergencia del hospital de Huaycan entre los años 2018 a 2020. Se seleccionó a aquellos pacientes que contaran con un diagnóstico de apendicitis aguda por estudio anatomopatológico.

Como criterios de selección se incluyó a pacientes con edades mayores a 18 años y menores a 60 años, así como datos completos en la historia clínica y se excluyó pacientes con patologías oncológicas, colagenopatías, gestantes, condiciones inmunosupresoras.

Se calculó el tamaño muestral haciendo uso del paquete epidemiológico de libre acceso EPIDAT versión 4.2, para un diseño de tipo prueba diagnóstica retrospectivo. Se trabajó con un nivel de confianza de 95%, una precisión absoluta de 5% y características operativas esperadas de 84% y 91% para la sensibilidad y especificidad respectivamente, dentro de los intervalos de confianza al 95% reportados por Hajibandeh et al¹⁴. Se obtuvo un tamaño muestral total de 333 pacientes con apendicitis aguda, de los cuales se requirió 207 pacientes con apendicitis aguda complicada y 126 pacientes con apendicitis aguda no complicada.

La población de pacientes se dividió en dos estratos, con apendicitis aguda no complicada y con apendicitis aguda complicada, en cada uno de éstos se realizó un muestreo probabilístico de tipo aleatorio simple, unietapico, sin reposición, empleando el paquete epidemiológico de libre acceso Epidat versión 4.2.

Recolección de datos

Previo aprobación de las autoridades del hospital de Huaycan, se obtuvo del área de estadística el total de pacientes atendidos con diagnóstico anatomopatológico de apendicitis aguda por microscopia de luz, en un documento Excel. Se estratifico en grupos con apendicitis aguda complicada y no complicada, empleando el resultado anatomopatológico que es la prueba de oro diagnóstica; se aplicaron los criterios de selección a ambos grupos, se aplicó el muestreo mencionado para el tamaño muestral calculado.

Se trabajó con una ficha de recolección de datos,

las cuales tomaron como fuente de información las historias clínicas para la obtención de las variables sexo y edad, diabetes mellitus e hipertensión arterial. Los valores del índice neutrófilo linfocito e índice plaqueta linfocito se recolectaron de los hemogramas automatizados del servicio de patología clínica, los cuales se calibran una vez cada doce meses, no se han reportado sospechas de mal funcionamiento de estos instrumentos al momento de realizar el estudio.

Análisis estadístico

Se trabajó con tablas de contingencia para reportar las frecuencias absolutas y relativas de las variables cualitativas tales como sexo, diabetes mellitus e hipertensión arterial, así como la media y desviación estándar para las variables cuantitativas como edad, índice neutrófilo linfocito y índice plaqueta linfocito en pacientes con apendicitis aguda complicada y no complicada.

Posteriormente se empleó un modelo de regresión logística binario para obtener las características operativas del índice neutrófilo linfocito para el diagnóstico de la apendicitis aguda complicada, se empleó una curva COR para la obtención del área bajo la curva (AUC) con sus respectivos intervalos de confianza al 95% y punto de corte óptimo. Tomando este punto de corte se tomaron a todos aquellos pacientes con valores superiores o iguales como positivos para apendicitis aguda complicada y a todo aquel paciente con valores menores al punto de corte como negativos para dicha condición.

Posteriormente, se reportaron las características operativas tales como, precisión, sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y valor predictivo positivo, razón máxima verosimilitud positiva y negativa con sus respectivos intervalos de confianza al 95%, empleando el software estadístico MedCalc.

Para el cálculo la probabilidad posprueba del resultado de INL positivo o negativo, se empleó las razones de máxima verosimilitud positiva y negativa, así como una prevalencia local para una apendicitis aguda complicada con un valor del 49%, tomado del artículo publicado por Gamero et al¹⁵. Se representaron dichos cambios el nomograma de Fagan.

Cuestiones éticas

El presente artículo conto con la aprobación de la oficina de capacitación y docencia del hospital de Huaycan, así como del comité ética de la Universidad Privada San Juan Bautista. Se respetó el anonimato de cada uno de los sujetos que participaron en el estudio.

Resultados

En las características muestrales se evidenció una media y desviación estándar de edad, 42,07 (\pm 8,843 años), conteo de leucocitos 12.688 (\pm 1.473) e índice neutrófilo linfocito (7,34 \pm 1,44). De los 207 pacientes con apendicitis aguda complicada el sexo predominante fue el femenino con 111 (54%) pacientes, la comorbilidad más frecuente en este grupo fue la hipertensión arterial con 4 (2%) pacientes, siendo la diabetes mellitus tipo 2 una comorbilidad menos frecuente con 2 (1%) pacientes. El grupo etario que predominante en este grupo fue el de adulto maduro (entre 18-39 años) el cual estaba conformado por 110 (53%) pacientes (Tabla 1).

La Curva COR del índice neutrófilo linfocito presento un área por debajo de la curva de 64,4%, con intervalos de confianza al 95% de 58,3% - 70,5% y un P-valor $<$ 0,05 (Figura 1), esto nos dice que posee condiciones satisfactorias para discriminar entre la presencia y ausencia de la apendicitis aguda complicada. Como punto de corte óptimo se identificó al valor 7,04 para generar una tabla de contingencia para dividir en positivos a aquellos con valores mayor o igual a 7,04 y negativos a aquellos con valores menores a 7,04 y compararlo con la presencia y

Tabla 1. Características de los pacientes según su diagnóstico de apendicitis aguda complicada

Variable	Apendicitis aguda complicada	
	Sí (n = 207) n (%)	No (n = 126) n (%)
Sexo		
Hombre	96 (46%)	65 (51%)
Mujer	111 (54%)	61 (49%)
Hipertensión		
Sí	4(2%)	3(3%)
No	202(98%)	123(97%)
Diabetes mellitus 2		
Sí	2 (1%)	5 (4%)
No	205 (99%)	121 (96%)
Grupo etario		
Adulto joven (18-39 años)	97 (47%)	58(46%)
Adulto maduro (40-59 años)	110 (53%)	68 (54%)
INL*	7,96 \pm 1,21	6,33 \pm 1,20
Conteo de leucocitos	13,150 \pm 1.442	11,929 \pm 1.182

*Índice neutrófilo linfocito.

ARTÍCULO ORIGINAL

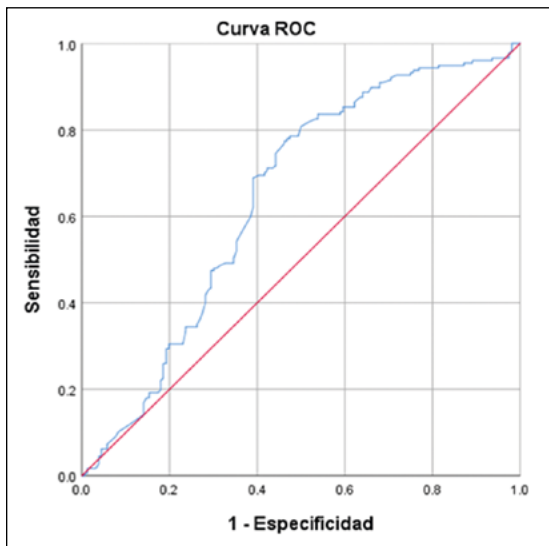


Figura 1. Curva COR de Índice neutrófilo linfocito para apendicitis aguda complicada.

ausencia de apendicitis aguda complicada, diagnosticada por examen microscópico, que es la prueba de oro (Tabla 1). Se obtuvieron las características operativas con sus respectivos intervalos de confianza al 95%, tales como precisión global 66,07% (60,7% - 71,14%), sensibilidad 69,08% (62,3% - 75,3%), especificidad 61% (52,02% - 69,66%), valor predictivo positivo 74,48% (69,72% - 78,72%) y valor predictivo negativo 54,61% (48,46% - 60,63%) (Tabla 2).

Se obtuvieron los datos de probabilidad pre-prueba 49%, así como las razones de máxima verosimilitud positiva y negativa con intervalos de confianza al 95%, 1,78 (1,40 - 2,25) y 0,51 (0,40 - 0,65) (Tabla 3), respectivamente, para la obtención de las probabilidades posprueba cuando el *test* es negativo y positivo con sus respectivos intervalos de confianza al 95%, siendo, 63% (58 - 68%) y 33% (27% - 39%) respectivamente, estos se representaron empleando un nomograma de Fagan (Figura 2).

Tabla 2. Tabla de contingencia de Índice neutrófilo linfocito y apendicitis aguda complicada

	Apendicitis aguda		Total
	Complicada	No complicada	
Índice Neutrófilo Linfocito			
≥ 7,04	143	49	192
< 7,04	64	77	141
Total	207	126	333

Tabla 3. Características operativas del Índice neutrófilo linfocito para apendicitis aguda complicada

Estadístico	Valor	IC al 95%
Sensibilidad	69,08%	62,30% - 75,30%
Especificidad	61,11%	52,02% - 69,66%
Razón de verosimilitud positiva	1,78	1,40 - 2,25
Razón de verosimilitud negativa	0,51	0,40 - 0,65
Prevalencia de la enfermedad	62,16%	56,71% - 67,39%
Valor predictivo positivo	74,48%	69,72% - 78,72%
Valor predictivo negativo	54,61%	48,46% - 60,63%
Precisión	66,07%	60,70% - 71,14%

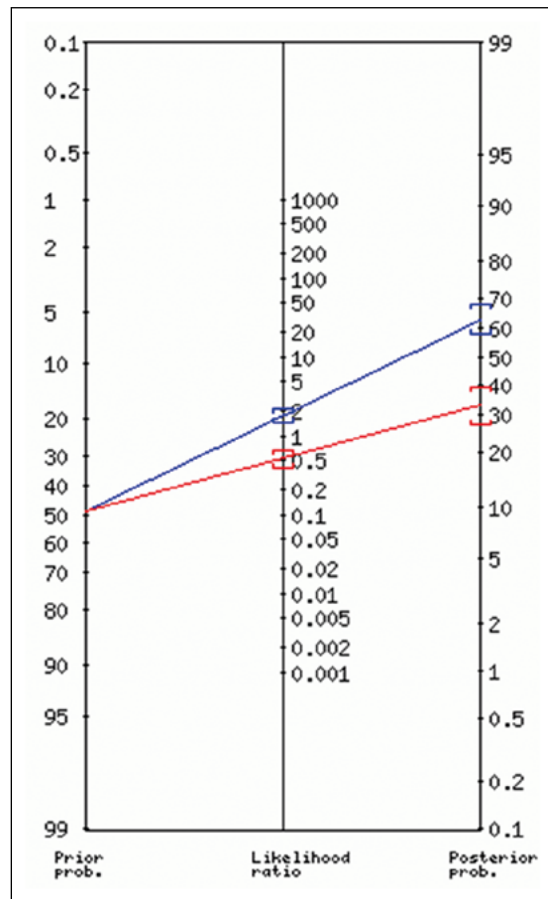


Figura 2. Nomograma de Fagan para la probabilidad posprueba del test índice neutrófilo linfocito. **a:** Probabilidad posprueba positiva; **b:** Probabilidad posprueba negativa.

Discusión

El presente estudio demostró una capacidad diagnóstica aceptable del INL para la apendicitis aguda complicada, presentando una sensibilidad y especificidad del 69,08% y 61,11%, respectivamente; a su vez, se identificaron variaciones significativas en la probabilidad posprueba cuando el paciente tenga un valor positivo (INL $\geq 7,04$) y negativo ($< 7,04$), siendo 63% y 33% respectivamente, en contraste a la probabilidad preprueba de 49%.

Los resultados del estudio son comparables a los resultados del trabajo de Hajibandeh et al¹⁰, que demostraron un punto de corte para el índice neutrófilo linfocito (INL) de 8,8, a partir del cual este tenía capacidad predictiva para el diagnóstico de apendicitis aguda complicada con una sensibilidad de 76,92% y especificidad del 100% con un área bajo la curva de 0,91% (OR:43, p valor $< 0,0001$). Sin embargo, este estudio fue realizado en población europea y asiática, y solo tomó estudios observacionales retrospectivos, por lo que las características de la población de estudio difieren con la del presente estudio.

Del mismo modo, el estudio de Ahmed S. et al¹⁶, mostró un punto de corte de 6,1 para valores del índice neutrófilo linfocito (INL) a partir del cual demostró capacidad diagnóstica para apendicitis aguda complicada con las características operativas de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de 69,8%, 53%, 81,5% y 38%, respectivamente. Sin embargo, el valor de INL no demostró beneficio sobre el conteo de neutrófilos para el diagnóstico de apendicitis aguda o para el diagnóstico de severidad. (punto de corte para conteo de neutrófilos =9,7, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de 71,4%, 53,8%, 85,4% y 43,7%, respectivamente).

Kahramanca et al¹², en su estudio de prueba diagnóstica demostró la utilidad del índice neutrófilo linfocito (INL) para el diagnóstico de apendicitis aguda y la diferenciación entre apendicitis aguda complicada y no complicada, estableciendo un punto de corte de 5,74 para los niveles de INL con una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de 70,8% y 48,5%, 20,8% y 89,7%, respectivamente. Sin embargo, su estudio solo incluyó pacientes que fueron sometidos a cirugía, mas no a pacientes con apendicitis aguda que fueron sometidos a un manejo conservador. Por otro lado, el grupo de apendicectomía negativa estuvo conformado, principalmente, por pacientes del sexo masculino, lo que se atribuyó a la presencia de enfermedades ginecológicas que tienen presentación similar a la apendicitis aguda.

Un estudio realizado en Perú por Seclén-Hidalgo et al¹⁷, demostró el valor diagnóstico del índice neutrófilo-linfocito para identificar apendicitis aguda complicada, el cual se evidenció con un punto de corte de 6,0, a partir del cual se obtuvieron las características operativas sensibilidad, especificidad, exactitud diagnóstica, valores predictivos positivo y negativo; y razones de verosimilitud positiva y negativa de 78,1%, 84,3%, 82,0%, 80,8%, 4,99 y 0,26, respectivamente.

Dentro de las limitaciones del presente estudio se debe tomar en cuenta que la data se tomó de un único establecimiento de salud, el diseño del estudio fue retrospectivo con lo cual no se pudo tener un control estricto respecto a la calidad y precisión de los datos reportados en la historia clínica, a su vez no se contaron con pruebas como la proteína C-reactiva y la procalcitonina, debido al presupuesto y recursos limitados del hospital. La población estuvo compuesta por pacientes del área urbana y de estratos sociales bajo a medio bajo, lo cual podría generar sesgos al momento de generalizar los datos a nivel nacional o de Lima metropolitana.

Como fortalezas, se contó con la prueba de oro para el diagnóstico de la apendicitis aguda complicada, el examen anatomopatológico de la pieza operatoria; se empleó la lista de cotejo STARD para pruebas diagnósticas¹³, y se contó con una muestra representativa que permitió estimar los datos a la población y servir de fuente de información para futuras revisiones sistemáticas y metaanálisis que busquen condensar la información en población de latinoamericana.

En los últimos años han aparecido estrategias novedales para el manejo de la apendicitis aguda no complicada, siendo este un tratamiento conservador basado en antibioticoterapia¹⁸⁻²⁰. Lo que resalta la importancia de estudios de imagen y de laboratorio capaces de discriminar con adecuada precisión el estado complicado o no complicado de una apendicitis aguda durante el preoperatorio²¹⁻²⁴. Por esta razón, se han estudiado biomarcadores de bajo costo y sencilla obtención que permitan hacer predicciones precisas para el diagnóstico de apendicitis aguda complicada¹⁰⁻¹². Por tal motivo la importancia de aumentar la evidencia científica respecto a la precisión diagnóstica del biomarcador serológico índice neutrófilo linfocito, el cual ha demostrado una sensibilidad y especificidad considerable en diversos estudios con diversas poblaciones^{23,24}.

El presente artículo ilustra la utilidad del INL para discriminar entre apendicitis aguda complicada y no complicada, ya que ha demostrado tener buena precisión diagnóstica, lo que podría optimizar la

ARTÍCULO ORIGINAL

priorización sobre los casos de apendicitis aguda complicada en los que se podría utilizar un manejo alternativo al estándar y obtener el máximo beneficio por parte de éste. Su utilidad podría ser de suma relevancia en países en vías de desarrollo, como en el caso de Perú, donde la prevalencia de apendicitis aguda complicada es más alta comparada con otros países de Latinoamérica, y donde el acceso a tomografía es limitado, en contraste con el INL, el cual suele ser una prueba de rutina que se toma en el preoperatorio¹⁰⁻¹².

Por esta razón, se recomienda generar más estudios que evalúen la utilidad del índice neutrófilo linfocito en otras poblaciones de Latino América, y de este modo brindar información necesaria para la génesis de un metaanálisis enfocado en la región, puesto que no se cuenta con estudios al respecto. Asimismo, se requieren más estudios que puedan comparar la precisión diagnóstica de la apendicitis aguda complicada con pruebas de imagen, tal como tomografía computarizada y/o ecografía; así como el desarrollo de modelos diagnósticos para la identificación adecuada de la apendicitis aguda complicada. Por otro lado, se recomiendan futuros estudios enfocados en desarrollar un modelo diagnóstico para

apendicitis aguda complicada que utilicen más de una variable de tal manera que se pueda incrementar la precisión diagnóstica.

Conclusión

El INL posee precisión adecuada para el diagnóstico de la apendicitis aguda complicada, así como variaciones significativas en la probabilidad post-prueba cuando los casos son positivos o negativos.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que en este manuscrito no se han realizado experimentos en seres humanos ni animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación: Ninguna.

Conflictos de interés: Ninguno.

Bibliografía

- Kelly ME, Khan A, Riaz M, Bolger JC, Bennani F, Khan W, et al. The Utility of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Severity Predictor of Acute Appendicitis, Length of Hospital Stay and Postoperative Complication Rates. *Digestive Surgery* 2015;32:459-63. doi:10.1159/000440818
- Tan TP, Arekapudi A, Metha J, Prasad A, Venkatraghavan L. Neutrophil-lymphocyte ratio as predictor of mortality and morbidity in cardiovascular surgery: a systematic review. *ANZ Journal of Surgery* 2015;85:414-19. doi:10.1111/ans.13036
- Yan X, Li F, Wang X, Yan J, Zhu F, Tang S, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio as Prognostic and Predictive Factor in Patients with Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Cross-sectional Study. *J Med Virol.* 2020 Jun 9;10.1002/jmv.26061. doi: 10.1002/jmv.26061 [Epub ahead of print]
- Shimizu T, Ishizuka M, Kubota K. A lower neutrophil to lymphocyte ratio is closely associated with catarrhal appendicitis versus severe appendicitis. *Surgery Today* 2015;46:84-9. doi:10.1007/s00595-015-1125-3
- Rehman FU, Khan A, Aziz, Iqbal M, Mahmood S, Ali N. Neutrophils to Lymphocyte Ratio: Earliest and Efficacious Markers of Sepsis. *Cureus* 2020;12:e10851. https://doi.org/10.7759/cureus.10851
- Bhangu A, Søreide K, Di Saverio S, Assarsson JH, Drake FT. Acute appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. *The Lancet* 2015;386(10000):1278-87. doi:10.1016/s0140-6736(15)00275-5
- Rebollar GRC, García AJ, Trejo TR. Apendicitis aguda: Revisión de la literatura. *Rev Hosp Jua Mex.* 2009;76:210-6.
- Mariage M, Sabbagh C, Grelpois G, Prevot F, Darmon I, Regimbeau JM. Surgeon's Definition of Complicated Appendicitis: A Prospective Video Survey Study. *Euroasian J Hepatogastroenterol.* 2019;9:1-4. doi:10.5005/jp-journals-10018-1286
- Fallas González Jorge. *Apendicitis Aguda.* Med. leg. Costa Rica [Internet]. 2012 [cited 2021 Oct 27]; 29(1): 83-90. Available from: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152012000100010&lng=en.
- Hajibandeh S, Hajibandeh S, Hobbs N, Mansour M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts acute appendicitis and distinguishes between complicated and uncomplicated appendicitis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Surg.* 2020;219:154-63. doi: 10.1016/j.amjsurg.2019.04.018. Epub 2019 Apr 27.
- Jung SK, Rhee DY, Lee WJ, Woo SH, Seol SH, Kim DH, et al. Neutrophil-to-lymphocyte count ratio is associated with perforated appendicitis in elderly patients of emergency department. *Aging Clinical and Experimental Research* 2016;29:529-36. doi:10.1007/s40520-016-0584-8
- Kahramanca S, Ozgehan G, Seker D, Gokce EI, Seker G, Tunc G, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of acute appendicitis. *Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery* 2014;20:19-22. doi:10.5505/tjtes.2014.20688

13. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, et al. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BMJ* 2015;h5527.
14. Hajibandeh S, Hajibandeh S, Hobbs N, Mansour M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts acute appendicitis and distinguishes between complicated and uncomplicated appendicitis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Surg.* 2020;219:154-63.
15. Gamero M, Barreda J, Hinostraza G. Apendicitis aguda: incidencia y factores asociados. Hospital Nacional "Dos de Mayo" Lima, Perú 2009;15.
16. Ahmed S, Jha A, Ali FM, Ghareeb AE, Garg D, Jha M. Sensitivity and Specificity of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio in the Diagnosis of Acute Appendicitis. *Ann Clin Lab Sci.* 2019;49:632-8. PMID: 31611206.
17. Seclén-Hidalgo D, Perales-Che-León F, Díaz-Vélez C. Valor diagnóstico de la razón neutrófilos-linfocitos identificar apendicitis aguda complicada. *Rev. Cuerpo Med. HNAAA* [Internet]. 24 de enero de 2019 [citado 31 de mayo de 2022];11(2):81-7. Disponible en: <http://cmhnaaa.org.pe/ojs/index.php/rcmhnaaa/article/view/70>
18. Mirza MR, Habib L, Jaleel F. Factors identified for negative appendectomies. *Mymensingh Med J.* 2009;18:198-202. PMID: 19623147.
19. Yang Z, Sun F, Ai S, Wang J, Guan W, Liu S. Meta-analysis of studies comparing conservative treatment with antibiotics and appendectomy for acute appendicitis in the adult. *BMC Surg.* 2019;19:110. <https://doi.org/10.1186/s12893-019-0578-5>
20. Salminen P, Paajanen H, Rautio T, Nordström P, Aarnio M, Rantanen T, et al. Antibiotic Therapy vs Appendectomy for Treatment of Uncomplicated Acute Appendicitis. *JAMA* 2015;313(23):2340. doi:10.1001/jama.2015.6154
21. Yu CW, Juan LI, Wu WH, Shen CJ, Wu JY, Lee CC. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cell count for suspected acute appendicitis. *British Journal of Surg.* 2012; 100: 322-9. doi:10.1002/bjs.9008
22. Acharya A, Markar SR, Ni M, Hanna GB. Biomarkers of acute appendicitis: systematic review and cost-benefit trade-off analysis. *Surgical Endoscopy* 2016;31:1022-31. doi:10.1007/s00464-016-5109-1
23. Daly MC, von Allmen D, Wong HR. Biomarkers to estimate the probability of complicated appendicitis. *Journal of Pediatric Surgery* 2018;53:437-40. doi:10.1016/j.jpedsurg.2017.09.004
24. Beecher SM, Hogan J, O'Leary DP, McLaughlin R. An Appraisal of Inflammatory Markers in Distinguishing Acute Uncomplicated and Complicated Appendicitis. *Digestive Surgery* 2016;33:177-81. doi:10.1159/000444101.