



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PUERICULTURA Y PEDIATRIA
INSTITUTO AUTONOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES
DIVISIÓN DE LA UNIDAD DE POSTGRADO
POSTGRADO DE PUERICULTURA Y PEDIATRIA



**UTILIDAD DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO COMO
PREDICTOR DE APENDICITIS AGUDA COMPLICADA (AAC)**

Dr. Jean Carlos José Carrero Salas

www.bdigital.ula.ve

Tutor: Dra. Mary Carmen Morales

Co-tutor: Dra. Yoleida Jauregui

Mérida, 2021

**UTILIDAD DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO COMO
PREDICTOR DE APENDICITIS AGUDA COMPLICADA (AAC)**

www.bdigital.ula.ve

TRABAJO ESPECIAL DE GRADO
PRESENTADO POR EL MÉDICO
CIRUJANO JEAN CARLOS JOSÉ
CARRERO SALAS, CI: 19.047.426, ANTE
EL CONSEJO DE LA FACULTAD DE
MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE
LOS ANDES, COMO CREDENCIAL DE
MÉRITO PARA LA OBTENCIÓN DEL
GRADO DE ESPECIALISTA EN
PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

AUTOR: Dr. Jean Carlos José Carrero Salas. Médico Cirujano. Residente del tercer año del Postgrado de Puericultura y Pediatría de la Universidad de Los Andes. Mérida - Venezuela.

TUTOR: Dra. Mary Carmen Morales. Médico Cirujano. Especialista en Pediatría y Puericultura. Terapia Intensiva y Medicina Crítica Pediátrica. Profesor Asistente de la Facultad de Medicina de la Universidad de los Andes. Jefe del Servicio de Emergencia Pediátrica del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.

CO-TUTOR: Dra. Yoleida Jáuregui. Médico Cirujano. Especialista en Pediatría y Puericultura. Cirujano Pediatra. Cirujano de Tórax Infantil. Profesor Asistente de la Facultad de Medicina de la Universidad de Los Andes. Coordinadora del Postgrado de Cirugía Pediátrica de la Universidad de los Andes. Especialista II del Servicio de Cirugía Pediátrica en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida, Venezuela

CO-TUTOR METODOLÓGICO: Dra. Nilce Salgar. Médico Cirujano. Especialista en Puericultura y Pediatra. Terapia Intensiva y Medicina Crítica Pediátrica. Profesor Asistente de la Facultad de Medicina de la Universidad de los Andes. Coordinadora del Postgrado de Puericultura y Pediatría de la Universidad de Los Andes. Especialista II del servicio de UCI Pediátrica en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.

AGRADECIMIENTO

A Dios como fuente de la creación y de la sabiduría.

A mi Ángel en el cielo, Delia, llenaste mi mundo de amor y cariño, me enseñaste a vivir y seguir.

A mis Padres por darme el Don de la vida, llenarme de valores y conocimientos.

A mis pacientes por enseñarme todos los días, llenarme de humildad, paciencia, amor y ciencia, en especial a Juan José y Mayreth, por ustedes hice este trabajo, hoy brillan en el cielo.

A mis amigos en la distancia, de océanos y carreteras, Carla, Verónica, Mary y Mariangely, su granito de arena edificó esta meta. Gracias por tantos años de amistad y apoyo sin medida.

A mis amigos que lucharon todo este tiempo conmigo Dina, Camilo, Diana y Wendell. Gracias por su apoyo incondicional, palabras de apoyo, noches de risas y unas cuantas lágrimas.

A todos, Gracias.

DEDICATORIA

A Dios, mis padres, tía, amigos, sin su apoyo nada sería posible.

www.bdigital.ula.ve

ÍNDICE DE CONTENIDO

	Pág.
Introducción.....	1
Justificación.....	6
Antecedentes.....	9
Marco teórico.....	11
Objetivos.....	19
Marco metodológico.....	20
Resultados.....	24
Discusión.....	34
Conclusión y recomendaciones.....	39
Bibliografía.....	41
Anexos.....	46

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Distribución de los niños con apendicitis aguda (2019-2020), según centro de referencia.....	26
Tabla 2. Distribución de los niños con apendicitis aguda (2019-2020), según medicación previa al ingreso al IAHULA.....	27
Tabla 3. Distribución de los niños con apendicitis aguda (2019-2020), según hallazgos quirúrgicos.....	29
Tabla 4. Distribución de los niños con apendicitis aguda (2019-2020), según complicaciones intra-abdominales.....	29
Tabla 5. Distribución de los niños con apendicitis aguda (2019-2020), según categoría de complicación de la apendicitis.....	30
Tabla 6. Estadísticos del Área Bajo la Curva (ROC; por sus siglas en inglés) de la Relación Neutrófilos/Linfocitos, como prueba para predecir Apendicitis Complicada...	31
Tabla 7. Datos demográficos y clínicos de los participantes, según la presencia o no de apendicitis aguda complicada (AC).....	32
Tabla 8.- Datos clínicos y paraclínicos según la presencia de apendicitis aguda complicada (AAC) o apendicitis aguda simple (AAS).....	33

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Gráfico 1: Distribución por edad (en años) de los niños con apendicitis aguda.....	24
Gráfico 2: Distribución de los niños con apendicitis aguda (2019-2020), según evolución de los síntomas (en días).....	25
Gráfico 3: Distribución de los niños con apendicitis aguda (2019-2020), según tiempo transcurrido entre el diagnóstico de Abdomen Agudo Quirúrgico (AAQ) y la cirugía (en horas).....	28
Gráfico 4: Curva ROC de la Relación Neutrófilos/Linfocitos como prueba para predecir Apendicitis Complicada.....	30
Gráfico 5: Curva ROC de la Razón Neutrófilos/Linfocitos (NLR) como prueba para predecir Apendicitis Complicada, en menores de cinco años de edad (A) y mayores de cinco años de edad (B).....	31

RESUMEN

Presentación del problema: El diagnóstico de la AA en niños ha mejorado ostensiblemente, con el uso racional de los datos diagnósticos arrojados por el interrogatorio, examen físico, y pruebas paraclínicas de laboratorio e imagen. No obstante, sigue representando un desafío clínico para el pediatra. Por ello, se requiere estudiar relaciones como la razón Neutrófilos/Linfocitos (NLR; por sus siglas en inglés), que se preconiza como un elemento pronóstico de la complicación de la apendicitis aguda en niños. *Objetivo:* Determinar la utilidad del NLR al ingreso, como predictor de apendicitis complicada en niños ingresados a la emergencia pediátrica (EP), del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (IAHULA), en el período enero 2019-diciembre 2020. *Métodos:* Se realizó un estudio ambispectivo, para recolectar datos pertinentes a la valoración demográfica, paraclínica, quirúrgica, histopatológica y de desenlace post-quirúrgico, de niños con clínica de apendicitis aguda, quienes ingresaron al área de EP del IAHULA, en el período antes referido. *Resultados:* La mayoría de los niños estudiados fueron del sexo masculino (58,2%; n= 114), con edad promedio de 10,4 años y sólo 10,2% (n= 20), menores de cinco años de edad. La NLR presentó una capacidad global significativa y algo discriminante para AAC, tomándose como mejor punto de corte al valor de 3,5, para una sensibilidad del 82,6% y una especificidad del 36,8%. *Conclusiones:* La NLR al ingreso, a un valor de punto de corte de 3,5, se presentó como un índice hematológico con utilidad moderada para predecir AAC.

Palabras claves: Apendicitis aguda complicada; Razón Neutrófilos/Linfocitos (NLR; por sus siglas en inglés); Niños

ABSTRACT

Presentation of the problem: The diagnosis of AA in children has improved ostensibly, with the rational use of the diagnostic data obtained by the interrogation, physical examination, and paraclinical tests of laboratory and imaging. However, it continues to represent a clinical challenge for the pediatrician. Therefore, it is necessary to study relationships such as the Neutrophil/Lymphocyte ratio (NLR), which is advocated as a prognostic element of the complication of acute appendicitis in children. Objective: To determine the usefulness of the NLR at admission, as a predictor of complicated appendicitis in children admitted to the pediatric emergency (PE), of the Autonomous Institute “Hospital Universitario de los Andes” (AI-HULA), in the period January 2019-December 2020. Methods: carried out an ambispective study to collect data pertinent to the demographic, paraclinical, surgical, histopathological and post-surgical outcome assessment of children with symptoms of acute appendicitis, who were admitted to the PE area of IAHULA, in the aforementioned period. Results: Most of the children studied were male (58.2%; n = 114), with an average age of 10.4 years and only 10.2% (n = 20), under five years of age. The NLR presented a significant and somewhat discriminating global capacity for AAC, taking the value of 3.5 as the best cut-off point, for a sensitivity of 82.6% and a specificity of 36.8%. Conclusions: The NLR at admission, at a cut-off value of 3.5, was presented as a hematological index with moderate utility to predict CAA.

Keywords: Complicated acute appendicitis (CAA); Neutrophil/Lymphocyte Ratio (NLR); Children

INTRODUCCIÓN

La apendicitis aguda (AA) es la inflamación del apéndice cecal; debido a la obstrucción de la luz apendicular, que conduce a una congestión venosa y finalmente a un compromiso arterial de la pared apendicular con consiguiente perforación de la misma. Esta emergencia médica – quirúrgica representa entre el 1-2% de las admisiones quirúrgicas pediátricas. En general, del 1 al 8% de los niños que presentan dolor abdominal tienen AA. ¹

La incidencia de la AA aumenta gradualmente después del nacimiento y alcanza su punto máximo al final de la adolescencia. La aparición de esta emergencia varía considerablemente según el sexo. La incidencia de la AA ha disminuido de 3.6 /10,000 habitantes a 1.1/10,000 habitantes entre preescolares; de 18.6 /10,000 habitantes a 6.8/10,000 habitantes en niños de 5 a 9 años y de 29.2/10,000 habitantes a 19.3/10,000 habitantes en niños de 10 a 14 años. ²

En relación a la presentación clásica de la AA es la aparición de dolor abdominal agudo, tipo cólico, localizado en región periumbilical, que migra a cuadrante inferior derecho seguido de febrícula, náuseas o vómitos. En los niños estos síntomas son poco frecuentes y ocurren en menos del 50% de los pacientes. Por sus características clínicas atípicas, el diagnóstico erróneo en niños en edad preescolar oscila entre el 19 y el 57%, lo que conlleva una alta tasa de complicaciones. ³ Otros síntomas son la fiebre, anorexia, náuseas e irritabilidad. ⁴

El retardo en el diagnóstico de la AA es frecuente en los niños de menor edad, debido a la presentación atípica e inespecífica de la apendicitis en estos niños, y esto se relaciona con una mayor incidencia de perforación. El diagnóstico de la AA depende en gran medida de la

valoración clínica del cirujano, aunque en la edad pediátrica en muchas ocasiones es difícil hacer un diagnóstico precoz, debido a las dificultades de comunicación médico-paciente y a la ausencia de síntomas clásicos que se puedan corroborar mediante pruebas de laboratorio.

⁵ La inmadurez anatómica y, en especial, el escaso desarrollo del omento que no puede contener el material purulento contribuye a la rápida progresión de la enfermedad hacia la perforación y peritonitis en pacientes en edad preescolar. Generalmente, los varones se ven más afectados que las niñas. ⁶

Los signos y síntomas clásicos podrían tener incluso menos utilidad predictiva en los niños más pequeños debido a su capacidad limitada para comunicar eficazmente sus síntomas a los padres. En este sentido, los niños más pequeños tienen más probabilidades de presentar una enfermedad complicada, y esto puede estar relacionado en gran parte con la dificultad para diferenciar la apendicitis temprana de las causas de dolor no quirúrgicas como la gastroenteritis y los síndromes virales. ⁴

Uno de los enfoques más importantes de esta emergencia médica pediátrica son las complicaciones. La tasa de perforación varía del 16 al 40%, con una frecuencia mayor en los grupos de edad más jóvenes (40-57%). La perforación apendicular se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad en comparación con la AA simple. El riesgo de mortalidad de AA aguda no gangrenosa es menor del 0,1%, pero el riesgo aumenta al 0,6% en AA gangrenosa. Por otro lado, la AA perforada conlleva una tasa de mortalidad del 5%. Actualmente, la evidencia creciente sugiere que la perforación no es necesariamente el resultado inevitable de la obstrucción apendicular, y una cantidad cada vez mayor de evidencia sugiere ahora que

no todos los pacientes con AA progresarán a la perforación, pero incluso esa resolución puede ser un evento común.⁷

Se ha estudiado el papel de distintos parámetros de laboratorio como factores predictores de AA, que han proporcionado criterios objetivos no invasivos para apoyar el diagnóstico y, en algunos casos, pueden predecir la gravedad de la afección, sin efectos adversos para el paciente.⁵ De esta forma, se ha requerido siempre de una prueba diagnóstica precisa y fiable para discriminar efectivamente entre los pacientes pediátricos que requieren una rápida intervención quirúrgica de los que necesitan una gestión más conservadora. Todo este panorama ha llevado al desarrollo de diferentes sistemas de puntaje diagnóstico en niños intervenidos por apendicitis.⁸

www.bdigital.ula.ve

Son muchos los estudios en niños que han sido intervenidos por sospecha de apendicitis en los que se aplicaron algoritmos de diagnóstico, que han reportado una disminución en la resección de apéndices normales del 27% al 11,5%, con tasas de apendicitis perforada que varían entre 15% y 30% y morbilidad asociada en 5% a 20%. Estas tasas demuestran que una intervención real con la intención de modificar la historia natural de la apendicitis puede realizarse principalmente durante el proceso diagnóstico. Se cree que las puntuaciones diagnósticas constituyen métodos sistemáticos para evaluar pacientes con sospecha de apendicitis, ayudan a discriminar el cuadro clínico buscando los elementos que lo componen para llegar al diagnóstico acertado y oportuno y de esta manera disminuir las tasas de apendicitis perforada y apendicectomía normal.⁹

En 1986, Alfredo Alvarado propuso una escala o puntaje práctico que lleva su nombre, para el diagnóstico de AA. La escala también se conoce como MANTRELS, por las siglas de sus ocho elementos en inglés: migración del dolor, anorexia, vómitos o náuseas, sensibilidad dolorosa a la palpación en cuadrante inferior derecho, dolor a la descompresión, temperatura elevada, leucocitosis y desviación a la izquierda de leucograma. Este constituye un sistema de puntuación simple, práctico, económico y confiable; puede ser implementado con poca dificultad, y se recomienda para mejorar el diagnóstico de la AA en escenarios donde los recursos son limitados. En la edad pediátrica, se requieren métodos rápidos, seguros, no invasivos y económicos que apoyen este propósito.¹⁰

Junto con la escala de Alvarado, existen otras muy conocidas como la Puntuación Pediátrica para Apendicitis (PPA) y Lintula, que son probablemente las más conocidas. Estas dos últimas son las únicas desarrolladas específicamente para niños. La puntuación Lintula incluye nueve variables, con un mínimo de 0 puntos y un máximo de 32 puntos; por lo cual puede ser considerada como difícil de recordar por el observador primario o inclusive puede llevar a mayor número de errores.¹¹

Por tanto, una combinación de la exploración física y pruebas de laboratorio sigue siendo el estándar de oro, aunque ningún parámetro de laboratorio muestre suficiente sensibilidad y especificidad. En este sentido, se necesitan hacer pruebas hematológicas y bioquímicas en la fase inicial para evaluar la AA. En primera instancia se solicita, un hemograma completo para determinar la tendencia del desplazamiento de la hematología, observándose un aumento de los neutrófilos segmentados (más del 75%), ya que pueden estar elevados en las primeras etapas del proceso inflamatorio. Luego, varias horas después, puede haber un

aumento del número total de leucocitos; ubicándose en un valor de $10.000 * 10^3/\text{mm}^3$, demostrando una marcada leucocitosis.¹²

Los parámetros de laboratorio estándar, como el recuento de leucocitos y proteína C reactiva (PCR), no son lo suficientemente específicos y sensibles para el diagnóstico de la AA. La inflamación en la AA incluye la activación de células inmunes y su compleja interacción está mediada por varias citocinas; como la IL-6, IL-10 y la proteína MP1 α . La PCR junto con hallazgos físicos y radiológicos positivos, puede tener un buen valor diagnóstico en la AA. Sin embargo, como parámetro aislado no es útil debido a su baja especificidad.¹³

Recientemente, se ha postulado la razón neutrófilo-linfocito (NLR) como marcador inflamatorio en distintas patologías abdominales como la enfermedad inflamatoria intestinal, el cáncer colorrectal y la sepsis de origen abdominal.⁵ Zahorec R¹⁴ desarrolló este índice al observar que bajo estrés fisiológico, el número de neutrófilos tiende a aumentar mientras que el número de linfocitos disminuye, de esta forma propuso el índice para calcular estos cambios y correlacionarlos con la gravedad del estrés fisiológico.

La interpretación de los parámetros hematológicos incluye la evaluación del valor de los neutrófilos; tales como, recuento absoluto de neutrófilos, porcentaje de neutrófilos en la fórmula de leucocitos y la NLR. Estos se están considerando como un mejor agente de diagnóstico en AA, porque los neutrófilos se elevan más rápido que la PCR, que necesita de más tiempo para su síntesis en el hígado. Otros estudios han mostrado que la NLR parece tener una mayor precisión diagnóstica que los leucocitos. Por lo tanto, la utilidad de la NLR

en el diagnóstico temprano de AA es superior a la PCR, pero aún no es suficientemente confiable.¹⁵

La NLR proporciona información sobre dos vías inmunes e inflamatorias diferentes, que pueden convertirse en un marcador potencial para predecir la gravedad de la apendicitis. El recuento de neutrófilos destaca la inflamación activa y continua, mientras que el recuento de linfocitos destaca la vía reguladora.¹⁶

La sensibilidad y especificidad de algunas pruebas de laboratorio para el diagnóstico de la AA han mostrado ser bajas, tales como la PCR (57 y 87%) y de la leucocitosis (62 y 75%)¹⁷ Así mismo, los índices plaquetarios han mostrado un papel importante en el diagnóstico de enfermedad inflamatoria, que puede utilizarse como parámetro en el diagnóstico de la AA.¹⁸ Al igual, se ha descrito el aumento del valor de sedimentación globular (VSG) relacionándose de forma positiva con otros marcadores inflamatorios.¹⁹

Por todo lo expuesto, se realizó la siguiente investigación, para valorar la utilidad de la NLR como factor pronóstico de las apendicitis complicadas en niños, considerando a todos los individuos ingresados al estudio, de acuerdo a un grupo de asignación predeterminado.

JUSTIFICACIÓN

El diagnóstico de la AA en niños ha mejorado ostensiblemente, con el uso racional de los datos diagnósticos arrojados por el interrogatorio, examen físico, y pruebas paraclínicas de laboratorio e imagen. No obstante, sigue representando un desafío clínico para el pediatra.

En este sentido, es relevante acotar que los signos y síntomas orientadores de AA, son carácter predictivo, relativamente débiles.⁴ Como muestra de ello, se tiene el estudio de Becker T *et al*²⁰, quienes expusieron que muchos de los síntomas clásicos estaban ausentes en niños con apendicitis, a pesar que posteriormente se corroboró el diagnóstico de AA, por estudios anatomopatológicos. Destacando; en consecuencia, que el 40% de los niños con AA no tenían anorexia, el 29% estaban sin náuseas o antecedentes de vómitos, 50% sin migración del dolor y 50% con sensibilidad al tacto ausente.

Por este motivo, clasificar y elegir un tratamiento oportuno podría ayudar a prevenir complicaciones como formación de abscesos, perforación, obstrucción intestinal y secuelas potencialmente mortales, como peritonitis y sepsis. En el caso de los lactantes, el diagnóstico de esta afección es un desafío, ya que la presentación clínica es heterogénea, y puede ser difícil para un médico inexperto, obtener antecedentes confiables y hallazgos en el examen físico.⁷

En la actualidad, se están estudiando varios biomarcadores para estratificar los niveles de gravedad de una enfermedad. Estos marcadores pudieran dividirse en predicción de riesgo, diagnóstico, seguimiento y resultado. Fundamentalmente, se están buscando opciones de bajo costo y factibles para países de ingresos bajos y medios, como los de Latinoamérica.²¹ La NLR es un biomarcador inflamatorio que se define por el número absoluto de neutrófilos dividido por el número absoluto de linfocitos. Es una medida simple que no agrega costos para completar los exámenes de laboratorio que se realizan de forma rutinaria en los hospitales. La NLR se ha probado como guía para el pronóstico de diversas patologías.²² En

el caso de la población pediátrica, existen escasos estudios que analizan el papel de la NLR en el diagnóstico de la AA y en la determinación de su grado de severidad.⁵

En el estudio de Delgado-Miguel C *et al*⁵, se reporta una NLR de 8,5 para diferenciar una AA simple de una AA complicada, en niños. Yazici M *et al*²³, establecieron un punto de corte de la NLR de 3,5 para diagnóstico de AA, también en niños, con una sensibilidad de 90% y una especificidad de 88%, sin analizar el grado de evolución de la AA, ni la presencia de peritonitis.

Ahora bien, se tiene que el uso de marcadores inflamatorios de laboratorio como agentes predictivos para aclarar el diagnóstico de abdomen agudo, implica beneficios en términos de contar con pruebas más confiables, económicas, de fácil aplicación, no invasiva y de fácil acceso, direccionando a los pacientes con AA a recibir un tratamiento correcto, sin causarle pérdidas de tiempo en su resolución.²⁴

Es por esto que el presente estudio, plantea determinar la utilidad de la NLR como herramienta para predecir apendicitis complicada en los niños con diagnóstico de AA, quienes ingresen a la emergencia pediátrica del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.

ANTECEDENTES

Autor	Objetivo	Tipo de estudio	Resultados	Conclusiones
Delgado-Miguel C, <i>et al.</i> Cir Pediatr. 2019 ⁵	Analizar la utilidad de la NLR como predictor de peritonitis en niños con AA	Retrospectivo	La NLR tuvo un área bajo la curva (ABC) de 0,78, significativamente mayor que la determinación de leucocitos (ABC 0,71; p = 0,002) y de neutrófilos (ABC 0,74; p = 0,009). No se observaron diferencias cuando se comparó con la determinación de proteína C reactiva (ABC 0,79, p = 0,598). Se estimó un punto de corte de NLR > 8,75 con una sensibilidad y especificidad de 75,0 y 72,2%; respectivamente	La NLR es una herramienta útil para predecir la presencia de peritonitis en AA y podría considerarse una alternativa a otras determinaciones de mayor costo como la proteína C reactiva
Yazici M, <i>et al.</i> Turk J Pediatr. 2010 ²³	Investigar el valor diagnóstico de la NLR en la apendicitis infantil	Descriptivo retrospectivo	De 240 pacientes, 183 fueron tratados quirúrgicamente, con diagnóstico de apendicitis corroborado por histopatología. El 90,2% del grupo de apendicitis y el 12,3% del grupo de Dolor abdominal no especificado, tenían una relación NLR superior a 3,5	Los resultados indicaron que la NLR es un parámetro más sensible que la cuenta leucocitaria cuando se evalúa retrospectivamente. Una NLR de 3,5 se puede utilizar en la predicción de apendicitis en niños

Autor	Objetivo	Tipo de estudio	Resultados	Conclusiones
Yilmaz BK, Ayhan AY. Iranian Journal of Pediatrics. 2017 ²⁵	Evaluar la confiabilidad diagnóstica de la proporción de neutrófilos y linfocitos en casos de apendicitis pediátrica	Descriptivo retrospectivo	628 pacientes tenían AA. El recuento de glóbulos blancos ($p = 0,012$), el recuento de neutrófilos ($p < 0,001$), el recuento de linfocitos ($p < 0,001$) y la NLR ($p = 0,008$), fueron diferentes entre los dos grupos (uno de apendicitis aguda y otro sin apendicitis)	La NLR parece un buen predictor en el diagnóstico de apendicitis aguda en población pediátrica
Celik B, <i>et al.</i> Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2019 ²⁶	Evaluar la potencial utilidad clínica de los parámetros hematológicos basales medidos al ingreso como coadyuvantes en la identificación de apendicitis complicada y no complicada en niños	Descriptivo analítico	El grupo con AA complicada representó el 10,8% de los pacientes. El recuento de glóbulos blancos ($p < 0,001$), el porcentaje de neutrófilos ($p < 0,001$), NLR ($p < 0,001$) y la relación plaquetas/linfocitos (RPL) ($p = 0,004$) fueron más altos en el grupo de apendicitis complicada, en comparación con el grupo sin complicaciones	Los pacientes con AA y niveles más altos de la NLR y RPL, tienen más probabilidades de desarrollar una complicación. Los valores de la NLR y RPL combinados con un examen físico, estudios de imágenes y otras pruebas de laboratorio pueden ayudar en el diagnóstico de AA

Autor	Objetivo	Tipo de estudio	Resultados	Conclusiones
Prasetya D, <i>et al.</i> Annals of medicine and surgery. 2019 ²⁷	Evaluar la precisión de la proporción de neutrófilos-linfocitos (NLR) para el diagnóstico de apendicitis aguda y la discriminación de apendicitis simple y complicada en niños	Estudio observacional descriptivo caso control	Los neutrófilos y la NLR fueron significativamente más altos en el grupo de AA que en el grupo control ($p = < 0,0001$ y $p = 0,0001$), mientras que el conteo total de los leucocitos, la neutrofilia y la NLR fueron significativamente mayores, en el grupo de apendicitis complicada que en el grupo control ($p = 0,008$; $p = < 0,0001$ y $p = < 0,0001$)	La NLR muestra una alta precisión para el diagnóstico de AA y diferenciar una apendicitis complicada de la simple

www.bdigital.ula.ve

MARCO TEÓRICO

Apendicitis

Se define como la inflamación aguda del apéndice cecal. Empieza con la obstrucción del apéndice vermiforme, la cual lleva a un aumento de la presión intraluminal que da como resultado la obstrucción linfática, estasis venosa e isquemia. Si se permite que el proceso progrese se llega a la invasión bacteriana, gangrena, perforación y formación de absceso. La obstrucción apendicular se puede deber a factores lumenales, parietales o extraluminales, entre ellos, los más frecuentes son la hiperplasia de los tejidos linfoides 60%, fecalito 20%, parásitos (*Entamoeba*, *Ascaris*, *Strongyloides*) y cuerpos extraños. ²⁸

Etapas de la apendicitis

Con el fin de valorar el estado de la apendicitis hay diversas clasificaciones con bases clínicas e histológicas. La forma más utilizada por los cirujanos es de acuerdo con la observación macroscópica de los hallazgos quirúrgicos y se divide en cuatro estadios.⁴ En el estadio I, el apéndice se aprecia con hiperemia y congestión, en el II, es flegmonosa con erosiones de la mucosa, supuración y exudados fibrinopurulentos, en el grado III, está gangrenosa y con necrosis de la pared y el grado IV es cuando está perforada. Sin embargo, esta clasificación no tiene un sustento bibliográfico, por lo que algunos autores utilizan otras clasificaciones: apendicitis aguda complicada o no complicada, apendicitis aguda perforada o no perforada, entre otras. Esto demuestra que no existe un consenso unificado para su clasificación clínica. La forma más clásica es la apendicitis congestiva (úlceras mucosas y edema); apendicitis flegmonosa (bloqueo del drenaje venoso); apendicitis gangrenosa (compromiso arterial) y apendicitis perforada (perforación de las zonas infartadas). Cada etapa se puede presentar con peritonitis localizada o generalizada dependiendo del compromiso del resto de la cavidad abdominal.²⁹

Fisiopatología de la respuesta inflamatoria en apendicitis aguda

La inflamación aguda se reconoce como una respuesta natural, de carácter protector, mediante la cual, los organismos se liberan de la causa inicial de una lesión celular, así como, evita las consecuencias que esta provoca. En forma genérica, se tiene que una lesión celular, comienza una cascada compleja de interacciones bioquímicas y celulares, las cuales son mediadas por la actividad de múltiples agentes químicos, que provocan cambios en la

microvasculatura, destacando un aumento de leucocitos en la zona de la lesión, seguido de signos de respuesta inflamatoria aguda.³⁰

Así, se tiene que la inflamación desempeña un papel protagonista en la fisiopatología de la apendicitis aguda, donde las células que intervienen en la inflamación, pueden ser de la inmunidad innata como los neutrófilos, los macrófagos, los mastocitos y las células dendríticas; estas últimas, a nivel del epitelio. Las células epiteliales son las primeras que detectan el daño, por sus receptores de reconocimiento de patrones (PRR; por sus siglas en inglés); mientras que los linfocitos T y B son los efectores de la inmunidad adquirida.^{23, 30}

En cuanto a los neutrófilos, ejercen una función secretora, y al activarse aumentan su degranulación, con la liberación de enzimas proteolíticas. Además, producen radicales libres de oxígeno, los que causan la peroxidación de fosfolípidos de la membrana celular, estimulando la formación de leucotrienos, como última estación de la cascada inflamatoria. Por lo expuesto, es que los neutrófilos, tienen la función de llevar el proceso hacia la resolución, de ahí que se denominen los heraldos blancos de la inflamación. Una vez contenido el proceso, otras células pueden infiltrar el tejido en reacción, como los eosinófilos, las células asesinas naturales (NK; por sus siglas en inglés) y algunos basófilos.^{23, 30}

Otro aspecto relevante del proceso inflamatorio, es que favorece la diferenciación de los linfocitos T en dos tipos de poblaciones celulares: Th1, que son secretoras de citocinas proinflamatorias y los Th2, que producen citocinas antiinflamatorias; ambos tipos, regulan el proceso inflamatorio. Es decir, estas células Th1 y Th2 amplifican y orquestan la respuesta inmune adaptativa, permitiendo el acomodo del hospedero durante la inflamación.^{23, 30}

En cuanto a presentar una potencial explicación fisiopatológica al potencial rol predictivo del índice neutrófilos/linfocitos en la valoración pronóstica de la apendicitis complicada, se tiene, por una parte, que al acumularse, primeramente, los neutrófilos en el torrente sanguíneo, a través de la reserva marginal y luego desde la médula ósea, según la cantidad de inflamación, se tendría una respuesta temprana que se verifica como un aumento en el recuento de neutrófilos en el torrente sanguíneo; y por la otra, existiría una fuerte de linfopenia, que se explicaría por el efecto directo de toxinas, glucocorticoides, citocinas y otros mediadores, que producirían un secuestro en el flemón inflamatorio.^{23, 30}

El recuento fisiopatológico expuesto permite comprender porque la determinación de leucocitos circulantes de sangre periférica, como un método barato y sencillo y de disponibilidad generalizada para evaluar la presencia de inflamación, en términos de reconocer la existencia de una asociación significativa con los niveles de citocinas proinflamatorias, con diversos parámetros leucocitarios, entre ellos, el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos, denominado como índice neutrófilo/linfocito (INL) o índice de Zahorec.¹⁴

Diagnóstico

A pesar de la reciente expansión de conocimientos respecto a la apendicitis y los avances técnicos, el diagnóstico certero sigue siendo poco preciso. El diagnóstico inicial erróneo en niños varía desde 28 a 57% en niños de 12 años o mayores, hasta casi el 100% para niños de

dos años o menores. No existe estudio paraclínico sensible o específico para el diagnóstico de esta patología.³¹ Sin embargo, se cuenta con los siguientes elementos:

1. Hemograma

En el proceso inflamatorio que se inicia, los leucocitos son los primeros en aumentar a expensas de los linfocitos, esto se refleja en un recuento alto a las pocas horas de iniciada la sintomatología. Después de las 48 horas puede haber un secuestro celular en el tejido inflamado disminuyendo los leucocitos circulantes, lo que explicaría que en algunos casos existe una leucopenia relativa. Diversos trabajos muestran una alta correlación entre leucocitosis y desviación izquierda en apendicitis aguda. Tiene además la ventaja que está siempre disponible, es fácil de realizar, es mínimamente invasivo, de bajo costo, no retrasa el diagnóstico y se puede repetir si es necesario.³¹

www.bdigital.ula.ve

2. Proteína C Reactiva

La proteína C Reactiva (PCR) es una proteína no glicosilada sintetizada por los hepatocitos en respuesta a procesos inflamatorios, infecciosos o de daño tisular. Se fija a los polisacáridos y fosforilcolina de superficies microbianas actuando como opsonina, facilitando de esta manera la fagocitosis de bacterias especialmente las encapsuladas; también actúa en la activación del sistema de complemento. El valor considerado normal no debe superar los 6 mg/dl. Se ha demostrado que la PCR aumenta significativamente después de las 24 horas de iniciado los síntomas, independientemente de la rapidez del proceso inflamatorio, por lo que su valor puede ser normal durante las primeras horas de evolución. Cuando se combina con el recuento de blancos y la desviación izquierda en el hemograma, llega a una sensibilidad de un 98%.³¹

3. Radiografía

Los datos radiográficos que sugieren AA, resultan ser escoliosis del lado derecho, masa en partes blandas, íleo localizado, obstrucción intestinal, líquido peritoneal libre y fecalito. El más específico de estos hallazgos para el diagnóstico de apendicitis aguda es este último, que se encuentra en el 28 al 33% de los pacientes con apéndice inflamado y existe en menos del 1 al 2% de los casos sin inflamación del apéndice. La mayoría de los estudios recientes predicen que las radiografías simples normales en la AA son engañosas en la mayoría de los casos. Por tanto, las radiografías simples de abdomen se recomiendan sobre todo en aquellos casos de abdomen agudo, en los que se sospecha obstrucción intestinal, peritonitis, cálculos renales o biliares. ²

4. Ultrasonido

Los hallazgos ecográficos sugestivos de AA son: distensión y obstrucción de la luz apendicular, apéndice inflamado (diámetro > 6 mm), un apendicolito que es un signo diana con cinco capas concéntricas, alta ecogenicidad que rodea el apéndice, líquido libre pericecal y perivesical y asas intestinales engrosadas con peristalsis muy limitada. La sensibilidad y especificidad de esta técnica varían del 80 al 92% y del 86 al 98%, respectivamente. El Colegio Estadounidense de Radiología recomendó que un niño con una presentación clínica atípica o equívoca de AA, y hallazgos sin visualización o no en el examen ecográfico, debe ser observado con exámenes físicos seriados e imágenes repetidas, lo que puede resultar en una marcada reducción de las imágenes de TC en niños. ²

5. Tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM)

Los criterios diagnósticos en la TC incluyen apéndice inflamado (diámetro superior a 6 mm), estrías de grasa, engrosamiento apical del apéndice, linfadenopatía, apendicolito, abscesos, amputación del contraste colónico en la luz del apéndice proximal (signo de la punta de flecha) y separación del contraste en el lumen del ciego por un apendicolito proximal (barra cecal). Varios estudios han informado de una sensibilidad de la tomografía computarizada en el diagnóstico de apendicitis entre el 87 y el 100%, y una especificidad del 83% al 100%. Esta técnica es útil para reducir el número de apendicectomías negativas y es útil para hacer un diagnóstico alternativo de dolor abdominal. Un estudio multicéntrico de 55.227 niños, encontró que el uso de la tomografía computarizada preoperatoria en niños menores de 5 años de edad, redujo significativamente la tasa de apendicectomía negativa (NAR), en comparación con aquellos que no la utilizan.²

www.bdigital.ula.ve

Tratamiento y complicaciones

El tratamiento actual de la AA va desde modalidades quirúrgicas, hasta un manejo conservador, en dependencia de la clasificación de la AA, como no complicada (AA sin datos de perforación) o complicada, que serían los casos de apendicitis aguda perforada con y sin absceso localizado y/o con peritonitis purulenta. En este sentido, anteriormente, se consideraba una alternativa para el manejo de las apendicitis no complicadas, el utilizar un protocolo de tratamiento conservador con antibióticos; no obstante, los últimos resultados de metaanálisis, con comparación del manejo conservador versus el quirúrgico, han encontrado que el manejo quirúrgico, es la modalidad de tratamiento de elección en los enfermos con AA no complicada. Existe la particularidad, cuando el enfermo desea el tratamiento

conservador y acepta el riesgo de recurrencia de 38%, pudiéndose ofrecerse el enfoque de manejo con antibióticos. En cuanto al manejo quirúrgico, en forma ideal, se plantea realizarse mediante abordaje laparoscópico, aun cuando la modalidad abierta siempre será una elección, en aquellos casos donde no se cuente con las condiciones y medios para realizar abordajes laparoscópicos.¹⁷

En cuanto a las complicaciones de la AA, mayormente se presentan por los retrasos en el diagnóstico de la patología, debido a que aumentan el riesgo de presentarse complicaciones graves, siendo las más comunes, la perforación y la obstrucción del apéndice vermicular, con frecuencias de presentación que varían del 80% al 90%. Igualmente, los retrasos en el diagnóstico del cuadro clínico de AA, se asocia con aumentos en la morbilidad y la mortalidad, sobre todo, por la presencia de un absceso o peritonitis intra-abdominal. Se considera que el intervalo de tiempo de diagnóstico medio estimado, más adecuado, desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico propiamente dicho, sería de alrededor de 3-4 días.

7

Ahora bien, se reconoce que la infección de la herida postoperatoria es la complicación más común de la apendicitis, teniéndose que la tasa de infección de la herida varía del 5% al 50%. Otro tipo de complicaciones que se pueden presentar, en el post-operatorio de la AA, es la obstrucción intestinal adhesiva y los abscesos intra-abdominales, cuya tasa es de alrededor del 5%. Raramente, puede observarse obstrucción intestinal post-operatoria, a los seis meses después de la apendicectomía. La mortalidad post-apendicectomía es nula.³²

OBJETIVOS

General:

Determinar la utilidad de la Razón Neutrófilo/Linfocito (NLR) al ingreso, como predictor de apendicitis complicada en niños ingresados a la emergencia pediátrica, del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, en el período enero 2019-diciembre 2020.

Específicos:

1. Describir las variables demográficas y clínicas de los niños con diagnóstico de apendicitis aguda, ingresados en el estudio.
2. Clasificar los niños del estudio de acuerdo a los hallazgos intraoperatorios, como Apendicitis aguda simple (AAS) o Apendicitis aguda complicada (AAC).
3. Determinar las variables demográficas, clínicas, analíticas y terapéuticas relacionadas con la frecuencia de Apendicitis aguda complicada.
4. Calcular el poder de la NLR para la discriminación entre Apendicitis aguda complicada y no complicada, en niños menores de cinco años de edad y mayores de este límite.
5. Determinar la morbilidad (complicaciones postoperatorias) y mortalidad en los dos grupos de niños con apendicitis aguda, ingresados en el estudio (Con $NLR < 8,3$ y con $NLR > 8,3$).

MARCO METODOLÓGICO

Tipo de estudio

Estudio de carácter observacional, documental y analítico, de corte ambispectivo (retrospectivo, año 2019 y prospectivo, año 2020).

Lugar del estudio

Sala de la Emergencia pediátrica del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA).

Período de estudio

Enero 2019 a diciembre 2020.

www.bdigital.ula.ve

Población del estudio

Estuvo comprendida por los niños entre un mes y quince años de edad, con diagnóstico de apendicitis aguda, ingresados durante el período de estudio.

Criterios de inclusión

Pacientes con datos completos en la historia clínica, especialmente, los referidos a los valores hematológicos previos al acto operatorio y la nota operatoria, que tenga descripción detallada de los hallazgos.

Criterios de exclusión

Aquellos pacientes con hallazgos operatorios diferentes a apendicitis aguda.

Variables del estudio

Variable dependiente:

- Apendicitis aguda complicada (Sí/No).

Variable independiente:

- NLR en la hematología del pre-operatorio.

Variables intervinientes:

- Relacionadas con el paciente: Edad, sexo, peso y procedencia.
- Relacionadas con el cuadro clínico y la terapéutica: Tiempo de evolución de la enfermedad actual, tratamiento pre-operatorio recibido (antibióticos, analgésicos, antiespasmódicos, infusiones).
- Relacionadas con el resultado de la hospitalización: Presencia de complicaciones y mortalidad.

Recolección de la muestra

La recolección de la muestra se realizó en dos fases, una retrospectiva mediante la revisión de las historias clínicas de los niños egresados del IAHULA con el diagnóstico de abdomen agudo quirúrgico. Otra fase prospectiva, donde la recolección de la muestra se llevó a cabo, de manera secuencial, incluyendo a todos los niños sometidos a laparotomía exploradora con diagnóstico de apendicitis aguda.

Metodología

Las variables obtenidas de la historia clínica, fueron recolectadas en una ficha diseñada para tal fin (Anexo 1). Los datos obtenidos se trasladaron a una base de datos en el programa estadístico SPSS® versión 20.0 para Windows®.

Para calcular la NLR se aplicó la siguiente fórmula desarrollada por Zahorec R¹⁴ utilizando valores absolutos o relativos de la hematología., de la siguiente forma:

$$\text{Razón Neutrófilos/Linfocitos (NLR)} = \frac{\text{Neutrófilos en valor absoluto (células/10}^3\text{/mm}^3\text{)}}{\text{Linfocitos en valor absoluto (células/10}^3\text{/mm}^3\text{)}}$$

Los niños incluidos en el estudio, fueron clasificados en dos grupos, por una parte, dependiendo de los valores obtenidos en la NLR; y por la otra, utilizando como punto de corte 8,3⁵; para estudiar asociación con la edad y con las complicaciones post-operatorias.

Definición de términos:

Apendicitis aguda simple o no complicada (AAS): Cuando el hallazgo quirúrgico se corresponde con un apéndice en fase congestiva o flegmonosa, sin perforaciones macroscópicamente visibles ni líquido libre intraabdominal purulento.⁵

Apendicitis aguda complicada (AAC): Cuando existe el hallazgo de un apéndice cecal perforado o gangrenado, que da origen a una peritonitis localizada o diseminada, y esta

última, definida por la presencia de líquido libre intraabdominal de características purulentas o fecaloideas, y que este líquido no haya sido producido por rotura accidental del apéndice cecal, durante la intervención. ⁵

Análisis estadístico

Para la descripción de la población se realizó tablas de frecuencia y proporción para las variables cualitativas; para las variables cuantitativas se usó las medidas de tendencia central (media y mediana) y medidas de dispersión (rango, varianza, desviación estándar).

Los datos de naturaleza bivariable para evaluar las características demográficas y clínicas entre los niños con apendicitis complicada y no complicada, se presentaron mediante tablas en las que se comparan las medias y desviaciones estándar de las variables continuas con prueba *t* de Student o estadística paramétrica según la distribución normal o anormal de los datos; y a través de tablas 2x2 cuando se analizan Apendicitis complicada y no complicada por las variables dicotómicas incluidas (por ejemplo: sexo, tratamiento antibiótico previo, entre otras). Las pruebas se consideraron significativas con un valor de $p < 0,05$.

Para evaluar el poder de discriminación de la razón neutrófilos-linfocitos (NLR) entre apendicitis aguda complicada y no complicada, se seleccionó el mejor punto de corte para el área bajo la curva (ROC; por sus siglas en inglés), con Intervalo de Confianza al 95%; considerándose discriminación aceptable con valores entre 0,70-0,79, buena discriminación $\geq 0,80$, y excelente discriminación $\geq 0,90$. ³³

RESULTADOS

Se incluyeron 196 pacientes con diagnóstico de apendicitis, 86 fueron recolectados de manera retrospectiva (43,9%), a través del registro de historias médicas del IAHULA, y 110 de manera prospectiva, directamente de la historia clínica, durante el año 2020 (56,1%). El 58,2% eran del sexo masculino (n= 114), la edad promedio fue de 10,4 años (rango= 0,08 a 15 años), con mediana de 11,0 años y moda de 15,0 años (Gráfico 1).

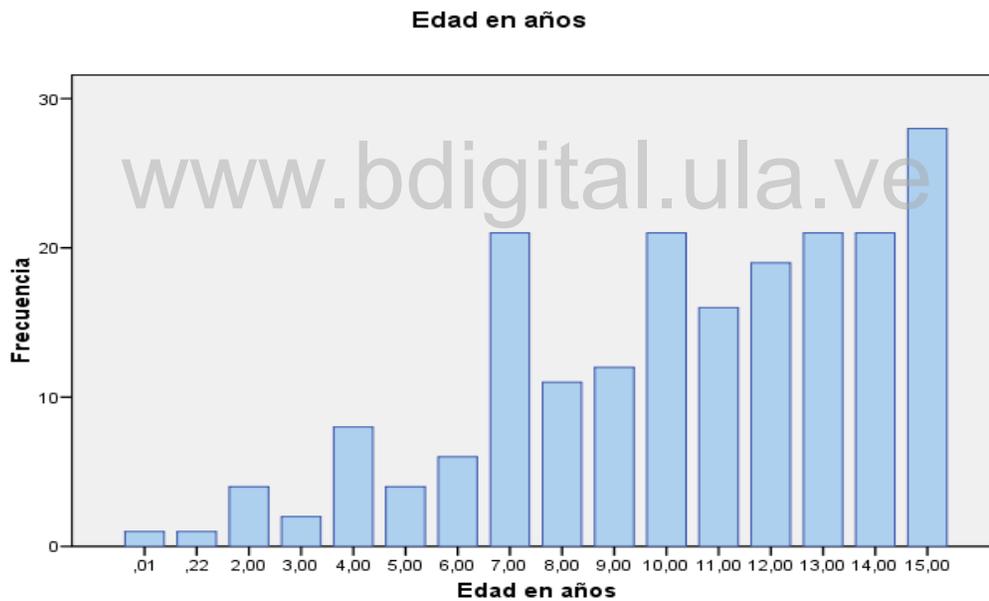


Gráfico 1: Distribución por edad (en años) de los niños con apendicitis aguda

La evolución de los síntomas tenía en promedio 2,20 días, con un rango de 1 a 15 días (Mediana y Moda: 1 día) (Gráfico 2).

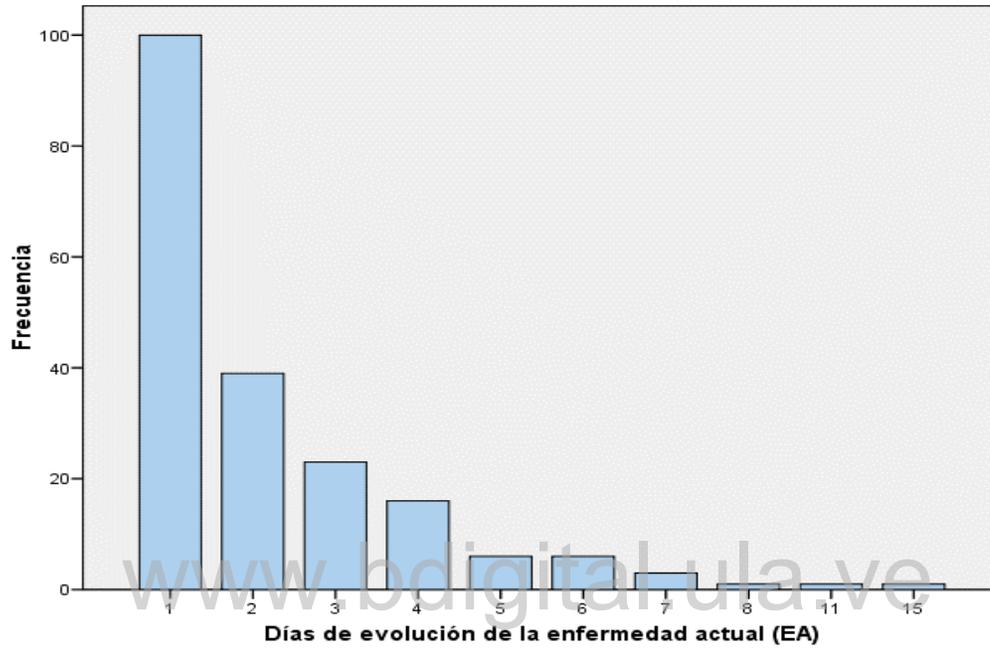


Gráfico 2: Distribución de los niños con apendicitis aguda (2019-2020), según evolución de los síntomas (en días)

El 78,6% de los pacientes, venían referidos de otro centro asistencial (n=154). La mayoría de los pacientes referidos, procedían de los distritos sanitarios de la periferia del estado Mérida (Tovar, El Vigía, Páramo y Lagunillas) y del estado Zulia (n=111; 56,6%). Los centros asistenciales públicos del distrito sanitario Mérida, refirieron el 18,3% de los casos (n=36) (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de los niños con apendicitis aguda (2019-2020), según centro de referencia

Centro de referencia	Frecuencia	Porcentaje
Tovar	36	18,4
El Vigía	30	15,3
Páramo	18	9,2
Lagunillas	16	8,2
Estado Zulia	11	5,6
Ambulatorios urbanos (Ejido y Chama)	14	7,1
IVSS*- Mérida	10	5,1
Sor Juana**- Mérida	12	6,1
Clínicas particulares de Mérida	6	3,1
No referido	43	21,9
Total	196	100,0

* Hospital Dr. Tulio Carnevali Salvatierra del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales, de la ciudad de Mérida; **Hospital Sor Juana Inés de la Cruz, de la Ciudad de Mérida

Recibieron medicación previa en sus hogares o en el centro asistencial de referencia, el 40,8% de los pacientes, donde predominaron acetaminofén, otros Aines, antiespasmódicos y antibióticos. El 4,1% recibió infusiones de plantas medicinales (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución de los niños con apendicitis aguda (2019-2020), según medicación previa al ingreso al IAHULA

Medicación previa	Frecuencia	Porcentaje	% acumulado
Acetaminofén	39	19,9	19,9
AINES	11	5,6	25,5
Antibióticos	8	4,1	29,6
Antiespasmódicos	18	9,2	38,8
Otros	4	2,0	40,8
Plantas medicinales	8	4,1	44,9
Ninguna	108	55,1	100
Total	196	100,0	

El tiempo promedio transcurrido entre el diagnóstico de abdomen agudo quirúrgico (AAQ) y la cirugía fue de 21,1 horas, mediana y moda de 24,0 horas (rango de 2 a 120 horas) (Gráfico 3).

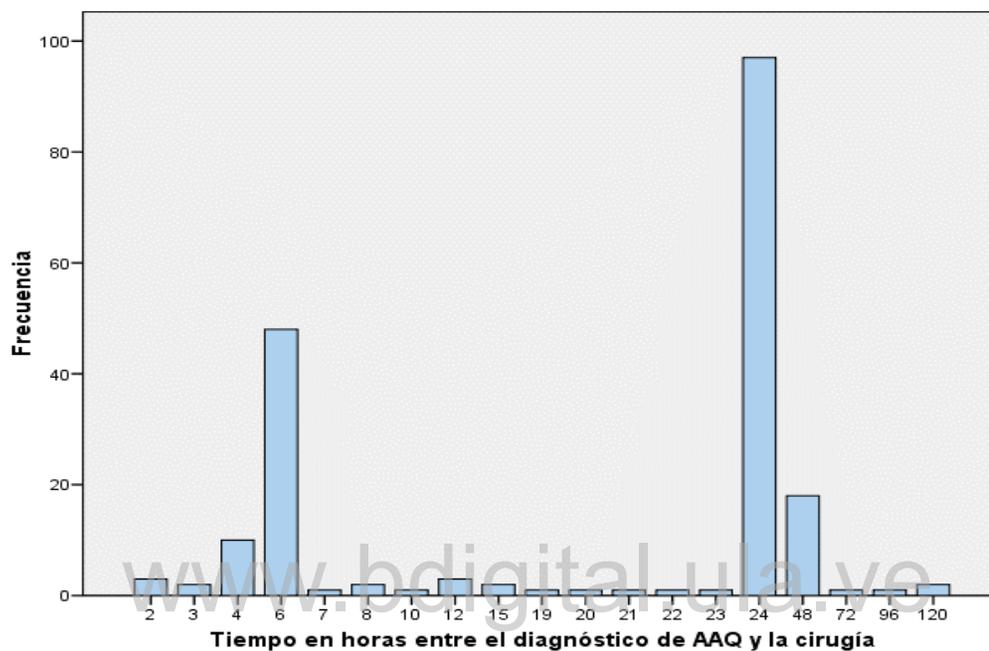


Gráfico 3: Distribución de los niños con apendicitis aguda (2019-2020), según tiempo transcurrido entre el diagnóstico de Abdomen Agudo Quirúrgico (AAQ) y la cirugía (en horas)

El 99,5% (n=195) de las cirugías se hicieron por laparotomía, una sola se realizó por laparoscopia. Dentro de los hallazgos operatorios, predominaron la apendicitis flegmonosa (37,3%) y la apendicitis perforada (38,8%) (Tabla 3).

Tabla 3. Distribución de los niños con apendicitis aguda (2019-2020), según hallazgos quirúrgicos

Hallazgo quirúrgico	Frecuencia	Porcentaje
Apendicitis edematosa	14	7,1
Apendicitis flegmonosa	73	37,3
Apendicitis necrótica	33	16,8
Apendicitis perforada	76	38,8
Total	196	100,0

En cuanto a las complicaciones intra-abdominales, las más frecuentes fueron, peritonitis localizada, con un 41.3% (n= 81), y peritonitis diseminada (12,8%; n= 25) (Tabla 4).

Tabla 4. Distribución de los niños con apendicitis aguda complicada y peritonitis (2019-2020)

Formas de AAC con peritonitis	Frecuencia	Porcentaje
Localizada	81	41,3
Diseminada	25	12,8
Abscesos	3	1,5
Sin peritonitis	87	44,4
Total	196	100,0

Al categorizar el tipo de apendicitis, como complicada o no complicada, el 55,6% (n= 109), se catalogaron como AAC, según el hallazgo quirúrgico post-operatorio; mientras que el restante 44,4% (n= 87), fueron AAS (Tabla No. 5).

Tabla 5. Distribución de los niños con apendicitis aguda (2019-2020), según categoría de complicación de la apendicitis

Categoría de complicación de la apendicitis	Frecuencia	Porcentaje
Apendicitis aguda complicada (AAC)	109	55,6
Apendicitis aguda simple (AAS)	87	44,4
Total	196	100,0

El valor promedio de la Razón Neutrófilos/Linfocitos (NLR), fue de $6,8 \pm DE 4,8$ (rango de 0,9 a 30,3). Su capacidad global significativa, como prueba para predecir la presencia de Apendicitis Complicada (AC), fue del 60%, con mejor punto de corte en 3,5; para una sensibilidad del 82,6% y especificidad del 36,8%, con índice de Youden de 0,194 (Gráfico 4 y Tabla 6). Para un valor de punto de corte de 8,3 de la NLR, la sensibilidad de la prueba sería del 34% y la especificidad del 75%.

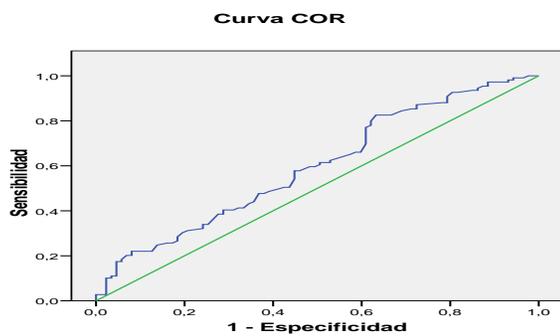


Gráfico 4: Curva ROC de la Razón Neutrófilos/Linfocitos (NLR) como prueba para predecir Apendicitis Complicada

Tabla 6. Estadísticos del Área Bajo la Curva (ROC; por sus siglas en inglés) de la Razón Neutrófilos/Linfocitos (NLR), como prueba para predecir Apendicitis Complicada

	Área	Error Típico	IC al 95%	p
Razón				
Neutrófilos/Linfocitos	0,598	0,041	0,518-0,677	0,019
(NLR)				
	Punto Corte	Sensibilidad	Especificidad	Índice de Youden
Razón				
Neutrófilos/Linfocitos	3,5	82,6%	36,8%	0,194
(NLR)				

La exploración de la capacidad de la relación Neutrófilos/Linfocitos (RNL) para predecir AAC, en el grupo de niños estudiados, de acuerdo a si eran mayores o menores a cinco años de edad (n= 180 y n= 16; respectivamente), mostró que la prueba de Área Bajo la Curva (ROC) fue significativa, sólo para el grupo de niños mayores de cinco años de edad (Gráfico 5).

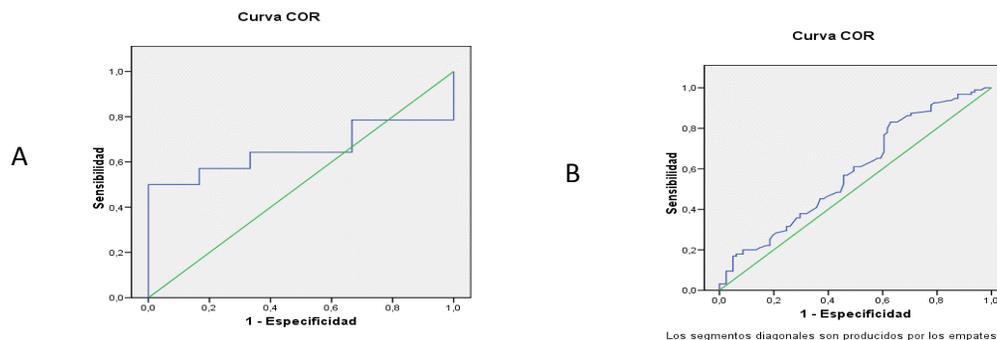


Gráfico 5: Curva ROC de la Razón Neutrófilos/Linfocitos (NLR) como prueba para predecir Apendicitis Complicada, en menores de cinco años de edad (A) y mayores de cinco años de edad (B)

Se encontraron diferencias significativas para la edad, entre los niños con apendicitis complicada versus aquellos niños que presentaron apendicitis simple (Tabla 7).

Tabla 7. Datos demográficos y clínicos de los participantes, según la presencia o no de apendicitis aguda complicada (AAC)

Variables	AAC n= 109	AAS n= 87
Sexo		
Femenino	45 (54,9)	37 (45,1)
Masculino	64 (56,1)	50 (43,9)
www.bdigital.ula.ve		
Edad (años)	10,0 (6,0)	12,0 (5,0) *
Referido de otro centro:		
Sí	90 (58,4)	64 (41,6)
No	19 (45,2)	23 (54,8)
Tipo de medicación previa tomada		
Fármacos	50 (62,5)	30 (37,5)
Productos naturales	7 (87,5)	1 (12,5)

Datos de variables categóricas en n (%) y de variables continuas en $\bar{X} \pm DE$ o Me (Rango intercuartílico); * p= 0,010 (Prueba U de Mann-Whitney); AAC= Apendicitis aguda complicada; AAS= Apendicitis aguda simple;

En cuanto a otros datos clínico-operatorios y paraclínicos, se hallaron diferencias significativas, entre los niños con AAC versus aquellos con AAS, para los días de evolución de la enfermedad actual, el número de días recibiendo antibióticos en el post-operatorio, los días totales de hospitalización, el recuento total de leucocitos, el recuento de neutrófilos y la razón neutrófilos/linfocitos (NLR) (Tabla 8).

Tabla 8.- Datos clínicos y paraclínicos según la presencia de apendicitis aguda complicada (AAC) o apendicitis aguda simple (AAS)

Variables	AAC n= 109	AAS n= 87
Días de evolución de la enfermedad actual	2,0 (2,0)	1,0 (1,0) *
Tiempo en horas – entre dx. AAQ-cirugía	21,1 ± 18,4	21,2 ± 15,8
Número de días antibióticos post-operatorio	6,0 (3,0)	2,0 (2,0) *
Días totales de hospitalización	6,5 (4,0)	3,0 (2,0) *
Hb (g/dL)	12,9 ± 1,6	13,3 ± 1,5
Leucocitos totales (10 ³ * mm ³)	15.695,2 ± 5.412,7	13.800,3 ± 4.708,2 **
Neutrófilos (10 ³ * mm ³)	12.855,9 ± 5.055,0	10.890,3 ± 4.803,9 **
Linfocitos (10 ³ * mm ³)	2.223,3 ± 1.104,1	2.341,1 ± 1.036,9
Razón Neutrófilos/Linfocitos (NLR)	6,0 (6,1)	4,9 (5,8) *
Recuento de plaquetas (10 ³ * mm ³)	287.500,0 (102.000,0)	263.000,0 (102.500,0)

Datos de variables continuas en $\bar{X} \pm DE$ o Me (Rango intercuartílico); * p < 0,05 (Prueba U de Mann-Whitney); ** p < 0,05 (Prueba ANOVA);

DISCUSIÓN

La razón neutrófilos/linfocitos (NLR), se cuenta entre uno de los indicadores hematológicos que se ha utilizado para predecir, tanto la presencia de un cuadro agudo de apendicitis, como de la propensión a complicarse que tiene la enfermedad inflamatoria apendicular, en niños. En la presente investigación, se encontró que la NLR tuvo un desempeño global significativo no aceptable (0,598) para discriminar el hallazgo de AAC versus la AAS, tomando como mejor punto de corte, al valor de la NLR en 3,5; debido a que apunta al señalamiento de una sensibilidad del 82,6% y una especificidad del 36,8%. A continuación, se presentan los resultados de cinco estudios, en cada uno de los cuales, se estimó el mejor valor de punto de corte de la NLR, para predecir AAC, encontrándose amplia variabilidad, con respecto del hallado en la presente investigación. En el primero de ellos, titulado: “Utilidad de la puntuación de apendicitis pediátrica y la proporción de neutrófilos a linfocitos para evaluar la apendicitis complicada en niños”³⁴, tuvo un valor de ROC de la NLR de 0,899, con mejor valor de punto de corte de dicha razón, en 6,2 (sensibilidad del 81,9% y especificidad del 85,2%), seguido por la investigación de Kostakis *et al*³⁵, quienes reportan valores de ROC de la NLR de 0,661, con mejor punto de corte en 6,5 (sensibilidad del 67,1% y especificidad del 54,5%). En tercer lugar, autores en su investigación: “Índice neutrófilo-linfocito como predictor de peritonitis en apendicitis aguda en niños”⁵, con valor de ROC para la NLR de 0,78, con mejor punto de corte en 8,3 (sensibilidad del 75,0% y especificidad del 72,2%), seguido por el estudio de Celik *et al*²⁶, quienes reportan valor de ROC para la NLR de 0,717, con mejor punto de corte en 10,4 (sensibilidad del 61,1% y especificidad del 73,2%). Finalmente, autores en sus trabajo titulado: “El papel de los biomarcadores de laboratorio en

suero para la apendicitis complicada y no complicada en adolescentes”³⁶, en el cual, se reporta valor de ROC de la NLR de 0,961, con mejor punto de corte en 7,3 (sensibilidad del 95,2% y especificidad del 83,3%).

Ahora bien, la argumentación que sustenta a la NLR como un parámetro más sensible que el conteo total de leucocitos, como predictor de AAC, correspondiendo hacer referencia a los estudios pioneros de Goodman *et al*³⁷; seguido por el trabajo de Ishizuka *et al*³⁸, quienes determinaron un valor de corte de 8,0 de la NLR, para diferenciar la apendicitis gangrenosa, de la apendicitis catarral, con una sensibilidad del 73% y una especificidad del 39%; mientras que Kahramanca *et al*³⁹, informaron dos valores de corte de la NLR, de 4,68 (65% de sensibilidad, 55% de especificidad) y 5,74 (71% de sensibilidad, 49% de especificidad) para distinguir apendicitis aguda de apéndice normal y apendicitis complicada de apendicitis no complicada, respectivamente. La última publicación es la de Sevinç *et al*⁴⁰, quienes informan de valores de corte de la NLR, en 3,0 (81% de sensibilidad, 53% especificidad) y 5,5 (78,4% de sensibilidad, 41,7% de especificidad), para el diagnóstico de apendicitis aguda y apendicitis perforada; respectivamente. En el estudio de Chuluun *et al*³⁴, la mayoría de los pacientes valorados fueron del sexo masculino y con una edad media de 5 a 10 años, lo que coincide con los hallazgos de la presente investigación, donde 58,2% eran del sexo masculino (n= 114) y la edad promedio fue de 10,4 años.

En cuanto a la base fisiopatológica del rol de la NLR, en la predicción de AAC, es relevante señalar que la respuesta inflamatoria sistémica incluye neutrofilia y linfocitopenia, lo que implica un aumento de la relación neutrófilos/linfocitos, que sería, por tanto, un marcador inflamatorio, que como tal, ha sido valorado en el estudio de enfermedades en las que

intervienen procesos inflamatorios. Así, el aumento de la razón neutrófilos/linfocitos en pacientes críticamente enfermos y que presentan sepsis grave, se asocia con un curso clínico tórpido. Igualmente, la NLR, es mayor en los niños con fibrosis quística, quienes suelen tener un estado clínico muy deteriorado. Además, valores aumentados de la NLR, se asocian con una mayor morbilidad y mortalidad en pacientes con síndromes coronarios agudos y crónicos. Finalmente, la razón NLR también está elevada en los pacientes con diversos tipos de neoplasias, como cáncer colorrectal, gástrico, de páncreas, de pulmón y de mama, coincidiendo con aquellos que tienen la enfermedad más avanzada, más agresiva y con peor pronóstico.³⁴

Como elemento relevante para concluir y establecer lineamientos hacia un estado del arte, sobre el rol de la NLR, como un excelente o buen predictor de AAC en niños, se tiene que en un metaanálisis del año 2020⁴¹, se expone que los valores de la Razón Plaquetas/Linfocitos (PLR; por sus siglas en inglés), son significativamente mayores en los individuos con AA, en comparación con quienes no tienen AA; no obstante, también comunican el hallazgo referente al hecho de que los niveles de la PLR, no se correlacionan significativamente con la presencia de AA perforada, lo que probablemente se deba a que pudieron incluir pocos estudios para realizar dicha valoración, alcanzando, por ende, un bajo poder estadístico. Por esta razón, se recomienda realizar estudios prospectivos bien diseñados, para poder añadir evidencia empírica sólida a la relación entre niveles elevados de la NLR, con la predicción de AAC, en niños.

En relación con el estudio de la NLR en niños menores de cinco años de edad, resulta irrelevante su análisis en la presente investigación, por cuanto, representaron muy poca

cantidad de pacientes (n= 16), con respecto a los mayores de cinco años de edad. No obstante, resalta el caso de dos lactantes menores, quienes presentaron formas atípicas del cuadro de apendicitis aguda, teniendo uno de ellos, valor de la NLR de 4,6, que se puede considerar lejano, al mejor punto de corte (3,5), adoptado en la presente investigación, para discriminar AAC; mientras que el otro, estuvo más cercano de dicho punto de corte, con un valor de 2,9.

Entre las limitaciones del presente estudio, se tuvo el carácter unicéntrico de la investigación, que impidió incluir mayor cantidad y variedad de pacientes diagnosticados con apendicitis, sobre todo, de niños que presentaran una edad inferior a los cinco años. Además, se careció de un grupo control ideal, que pudiera haber estado conformado por niños con dolor abdominal en el cuadrante inferior derecho y sin apendicitis aguda.

Con todo lo expuesto, a pesar de que los resultados de la presente investigación, hacen considerar a la NLR, como una prueba sin capacidad aceptable para la discriminación de la AAC versus la AAS, para lo cual, corresponde tomar en cuenta, el poco tamaño de muestra de la misma; se considera importante, seguir indagando sobre el rol de la NLR, no sólo como factor predictor de AAS en niños, con lo que se podría realizar un diagnóstico precoz que permita un rápido tratamiento quirúrgico; sino también, como un factor predictor de complicaciones del proceso apendicular inflamatorio en los niños; y más específicamente, de cuadros clínicos de peritonitis. Así, con estas características y debido a su relativa fácil disponibilidad en la práctica clínica que se lleva a cabo en los servicios de urgencias infantiles, sobre todo, aquellos que disponen de laboratorio de urgencias, la NLR, debería ser considerada como una herramienta diagnóstica adicional, a otros indicadores hematológicos,

y más aún, en aquellos centros de atención de salud pediátrica, donde se carece de pruebas de imagen radiológicas de urgencias.

www.bdigital.ula.ve

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

- La NLR al ingreso, a un valor de punto de corte de 3,5, se presentó como un índice hematológico con utilidad moderada para predecir apendicitis complicada en los niños que ingresaron a la emergencia pediátrica, del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, en el período enero 2019-diciembre 2020.
- En relación con los hallazgos intraoperatorios de la presente investigación, la frecuencia de AAC fue mayor que la de AAS (55,6% versus 44,4%).
- La muestra de estudio de niños menores de cinco años de edad, fue muy baja, lo que limitó la estimación del cálculo del poder del índice neutrófilos-linfocitos mayor de 8,5 para la discriminación entre apendicitis aguda complicada y no complicada.

Recomendaciones

- Realizar estudios prospectivos, multicéntricos, con mayor cantidad de niños menores de cinco años de edad y que tomen en cuenta, varios indicadores hematológicos, para la realización de un diagnóstico precoz integral de la AAC en niños.
- Valorar la importancia de incluir la definición pragmática de la apendicitis, por clínica e imagen, como elemento contrastante tipo prueba de oro, en relación con un protocolo que integre varios indicadores hematológicos, como elementos predictivos de AAC.

- Diseñar y mantener activa una línea de investigación clínica y paraclínica, para determinar una NLR con capacidad discriminante de aceptable a excelente, en cuanto a la detección temprana y rápida de AAC en niños.

www.bdigital.ula.ve

BIBLIOGRAFÍA

1. Rassi R, Muse F, Cuestas E. Acute appendicitis in children under 4 years: a diagnostic dilemma. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2019;76(3):180-4.
2. Almaramhy H. Acute appendicitis in young children less than 5 years: review article. *Italian journal of pediatrics*. 2017;43(1):1-9.
3. Aneiros B, Cano I, García A, Yuste P, *et al.* Pediatric appendicitis: age does make a Difference. *J Revista Paulista de Pediatria*. 2019;37:318-24.
4. Glass C, S. Rangel. Overview and diagnosis of acute appendicitis in children. *Semin Pediatr Surg*. 2016;25(4):198-203.
5. Delgado-Miguel C, Muñoz-Serrano AJ, Barrena Delfa SB, *et al.* Índice neutrófilo-linfocito como predictor de peritonitis en apendicitis aguda en niños. *Cir Pediatr*. 2019;32:185-189. PMID: 31626403.
6. Sakellaris G, Tilemis S, Charissis G. Acute appendicitis in preschool-age children. *Eur J Pediatr*. 2005;164(2):80-83. doi:10.1007/s00431-004-1568-9.
7. Hamid K, Mohamed M, Salih A. Acute appendicitis in young children: A persistent diagnostic challenge for clinicians. *Cureus*. 2018;10(3):e2347-e.
8. Mujica J, Pierdant M, Gordillo A, Martínez Mt, *et al.* Comparación de los puntajes PAS y Lintula en la sospecha diagnóstica de apendicitis en niños. *J Acta pediátrica de México*. 2018;39(3):209-15.
9. Almonacid J, Gutiérrez J, Cruces K. Puntuación diagnóstica de apendicitis aguda en niños realizada por pediatras de las Unidades de Emergencia. *Revista chilena de pediatría*. 2007;78(6):584-591.

10. Ramírez A, Navarro A, Gámez L. Desempeño diagnóstico de la escala de Alvarado para la apendicitis aguda en el niño. 2019;91(4).
11. Miranda A, Camacho I, Samano J, González G, *et al.* Evaluation of pediatric appendicitis score for mexican population. Acta Médica Grupo Ángeles. 2018;16(4):283-9.
12. Alvarado A. How to improve the clinical diagnosis of acute appendicitis in resource limited settings. World J Emerg Surg. 2016;11:16. doi:10.1186/s13017-016-0071-8.
13. Kany S, Vollrath JT, Relja B. Cytokines in inflammatory disease. Int J Mol Sci. 2019;20(23):6008. doi:10.3390/ijms20236008.
14. 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(1):5-14.
15. Stankovic N, Surbatovic M, Stanojevic I, Simić R, *et al.* Possible cytokine biomarkers in pediatric acute appendicitis. Italian journal of pediatrics. 2019;45(1):125.
16. Hajibandeh S, Hajibandeh S, Hobbs N, Mansour M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts acute appendicitis and distinguishes between complicated and uncomplicated appendicitis: A systematic review and meta-analysis. Am J Surg. 2020;219(1):154-63.
17. Hernández-Cortez J, León-Rendón JLD, Martínez-Luna MS, Guzmán-Ortiz J D, *et al.* Apendicitis aguda: revisión de la literatura. Cirujano general. 2019;41(1):33-38.
18. Oktay MM, Boğan M, Çolak ST, Sabak M, *et al.* Evaluation of the diagnostic value of platelet indices in pediatric acute appendicitis. J Int Med Res. 2020;48(9):300060520946515. doi:10.1177/0300060520946515.
19. Amanollahi O, Salimi J, Diaz DN. Diagnostic value of inflammatory markers (complete blood count, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein) in children with acute appendicitis. Annals of Pediatric Surgery. 2014M10(2):39-41.

20. Becker T, Kharbanda A, R. Bachur. Atypical clinical features of pediatric appendicitis. *Acad Emerg Med.* 2007;14(2):124-9.
21. Martins EC, Silveira LDF, Viegas K, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio in the early diagnosis of sepsis in an intensive care unit: a case-control study. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2019;31(1):64-70. doi:10.5935/0103-507X.20190010.
22. Li T, Dong G, Zhang M, et al. Association of Neutrophil-Lymphocyte ratio and the presence of neonatal sepsis. *J Immunol Res.* 2020;2020:7650713. doi:10.1155/2020/7650713.
23. Yazici M, Ozkisacik S, Oztan MO, Gürsoy H. Neutrophil/lymphocyte ratio in the diagnosis of childhood appendicitis. *Turk J Pediatr.* 2010;52(4):400-403.
24. Tuncer AA, Cavus S, Balcioglu A, et al. Can mean platelet volume, Neutrophil-to-Lymphocyte, Lymphocyte-to-Monocyte, Platelet-to-Lymphocyte ratios be favourable predictors for the differential diagnosis of appendicitis? *J Pak Med Assoc.* 2019;69(5):647-654.
25. Yilmaz BK, Ayhan AY. Investigation of the diagnostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in pediatric appendicitis cases. *Iranian Journal of Pediatrics.* 2017; 27(3).
26. Celik B, Nalcacioglu H, Ozcatal M, Altuner T. Role of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in identifying complicated appendicitis in the pediatric emergency department. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2019;25(3):222-8.
27. Prasetya D, Rochadi C, L. Gunadi. Accuracy of neutrophil lymphocyte ratio for diagnosis of acute appendicitis in children: A diagnostic study. *Annals of medicine and surgery.* 2019;48:35-8.
28. Udaquiola J, Arriaga V, R. Oesterreich. Cañada M, Giambini D. Apendicitis aguda. *Revista Pediátrica Elizalde.* 2014;5(1):1-56.

29. Flores G, Jamaica M, Landa R, Parraguirre S, A. Lavalle. Apendicitis en la etapa pediátrica: correlación clínico-patológica. *J Boletín médico del Hospital Infantil de México.* 2005;62(3):195-201.
30. Regal MLL, Borges AA, de Armas García JO, et al. Respuesta inflamatoria aguda. Consideraciones bioquímicas y celulares. *Revista de Enfermedades no Transmisibles Finlay.* 2015;5(1):47-62.
31. Castro Fd, I. Castro. Apendicitis aguda en el niño: cómo enfrentarla. *J Pediatría.* 2008;8(1):1-7.
32. Mughal SA, Soomro S. Acute appendicitis in children. *J Surg Pakistan.* 2007;12(3):123-125.
33. Zhang L, Wu Y, Huang H, *et al.* Performance of PRISM III, PELOD-2, and P-MODS Scores in two Pediatric Intensive Care Units in China. *Front. Pediatr.* 2021;9:626165. doi: 10.3389/fped.2021.626165.
34. Chuluun E, Ankhbayar B, Ganzorig G, *et al.* Usefulness of the Pediatric Appendicitis Score and Neutrophil to Lymphocyte Ratio for assessing the complicated appendicitis in children. *Open Journal of Clinical Diagnostics.* 2020;10(4):93-103.
35. Kostakis I, Angelidou M, Kambouri K, et al. Hematological diagnostic markers of acute appendicitis in children. *Hellenic J Surg.* 2018;90:127-136. <https://doi.org/10.1007/s13126-018-0457-z>.
36. Sengul S, Guler Y, Calis H, Karabulut Z. The role of serum laboratory biomarkers for complicated and uncomplicated appendicitis in adolescents. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan: JCPSP,* 30(4), 420-424.
37. Goodman DA, Goodman CB, Monk JS. Use of the neutrophil: lymphocyte ratio in the diagnosis of appendicitis. *The American surgeon.* 1995;61(3):257-259.

38. Ishizuka M, Shimizu T, Kubota K. Neutrophil-to-lymphocyte ratio has a close association with gangrenous appendicitis in patients undergoing appendectomy. *International surgery*. 2013;97(4):299-304.
39. Kahramanca Ş, Özgehan G, Şeker D, *et al*. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of acute appendicitis. *Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2014;20(1):19-22.
40. Sevinç MM, Kınacı E, Çakar E, *et al*. Diagnostic value of basic laboratory parameters for simple and perforated acute appendicitis: an analysis of 3392 cases. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2016 Mar;22(2):155-62. doi: 10.5505/tjtes.2016.54388.
41. Liu L, Shao Z, Yu H, Zhang W, Wang H, Mei Z. Is the platelet to lymphocyte ratio a promising biomarker to distinguish acute appendicitis? Evidence from a systematic review with meta-analysis. *PLoS ONE*. 2020;15(5):e0233470.

www.bdigital.ula.ve

ANEXOS

Ficha de recolección de datos



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO AUTONOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES
POSTGRADO DE PUERICULTURA Y PEDIATRIA



Ficha N°: _____

FICHA DE RECOLECCIÓN: TRABAJO DE GRADO CONDUCENTE AL TITULO DE MÉDICO PEDIATRA

UTILIDAD DEL INDICE NEUTROFILO – LINFOCITO COMO PREDICTOR DE PERITONITIS EN APENDICITIS AGUDA EN LA EMERGENCIA PEDIATRICA DEL IAHULA DURANTE EL PERIODO 2019-2020

1.- IDENTIFICACIÓN Nombre y apellidos: _____ Edad: _____ Sexo: _____ Nº HC: _____ Referido de: _____ Fecha de ingreso E/P: _____ Fecha de egreso: _____
2.- VARIABLES CLINICAS Y DE LABORATORIO: Días de evolución de la EA: _____ Medicación previa recibida: _____ Recuento total de leucocitos: _____ Recuento de neutrófilos: _____ Recuento de Linfocitos: _____ Relación N/L: _____ Plaquetas: _____ Hemoglobina: _____ Glicemia: _____ PCR: _____ TP: _____ C: _____ TPT: _____ C: _____, BT: _____ BD: _____ BI: _____
3.- VARIABLES ACTO OPERATORIO: Tiempo en horas desde el diagnóstico hasta la cirugía: _____ HALLAZGOS INTRAOPERATORIOS: Apendicitis aguda: _____ Edematosa/catarral _____ Flegmonosa/supurativa: _____ Necrótica/gangrenosa: _____ Perforada: _____ Peritonitis localizada: _____ Peritonitis generalizada: _____ Shock séptico I: _____ Absceso intrabdominal: _____ COMPLICACIONES INTRAOPERATORIAS: _____
4.-VARIABLES POST OPERATORIAS: Recibió antibióticos: _____ Cuales? _____ Nº Días: _____ Desarrolló complicaciones? SI _____ NO _____. Cual o cuales: _____ Resultado de la hospitalización? Vivo sin secuelas _____ Vivo con secuelas _____ Muerto _____ Días de hospitalización: _____ Anotaciones: _____ _____