

Apendicitis aguda guiada por biomarcadores plasmáticos y de orina. Estudio de casos y controles

Acute appendicitis guided by plasma and urine biomarkers. Case-control study

Alicia Martínez-Sebastián^a, Ana Rodríguez-Varela^{a,c}, Julia Colomer-Revuelta^{b,c},
Joaquín Carrasco-Luna^{c,d}, Álvaro Carrasco-García^c, María García-Valdelvira^e,
Pilar Codoñer-Franch^{a,c}

^aDepartamento de Pediatría, Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia España

^bUnidad de Pediatría, Centro de Salud Fuente de San Luis. Valencia, España.

^cDepartamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología, Universidad de Valencia. Valencia, España.

^dDepartamento de Biotecnología, Universidad Católica de Valencia. Valencia, España.

^eDepartamento de Bioquímica Clínica, Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia, España.

Recibido: 26 de septiembre de 2024; Aceptado: 3 de febrero de 2025

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El diagnóstico de apendicitis en pediatría puede ser desafiante, debido a la inespecificidad en su presentación clínica y al amplio diagnóstico diferencial.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

A través de un estudio observacional analítico de casos y controles prospectivo se observó que tanto el recuento de leucocitos, neutrófilos, índice neutrófilo linfocito y TNF-alfa fueron biomarcadores en sangre útiles en la discriminación del diagnóstico de apendicitis aguda en la infancia, respecto a otras causas de dolor abdominal.

Resumen

La apendicitis aguda, es una emergencia quirúrgica en pediatría. Un diagnóstico preciso, apoyado en nuevos biomarcadores podría disminuir las complicaciones asociadas. **Objetivo:** valorar la utilidad de biomarcadores en sangre y orina en el diagnóstico de apendicitis aguda en pediatría. **Pacientes y Método:** Estudio observacional analítico prospectivo de casos y controles, realizado en un centro entre 2019-2022. La población estudiada estuvo compuesta por 160 niños de entre 0 y 15 años, divididos en dos grupos (80 niños con apendicitis aguda y 80 sin apendicitis aguda), que consultaron por dolor abdominal sugestivo de abdomen agudo, evaluados con analítica y ecografía para su diagnóstico. Se evaluaron marcadores en sangre (proteína C reactiva (PCR), índice neutrófilo linfocito (INL), proadrenomedulina (PADM), pentraxina 3 (PTX3), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), interleucina 6 (IL6) y orina (alfa-2-glicoproteína rica en leucina (A2GRL)). Se estimaron modelos de regresión logística binaria simple para estudiar su asociación con variables analizadas, estimación de

Palabras clave:

Apendicitis;
Pediatría;
Biomarcadores;
Dolor Abdominal;
Urgencia Quirúrgica

un modelo múltiple con método de entrada paso a paso y consiguiente obtención de OR ajustados y construcción de curvas ROC. Consideramos como significativo un $p < 0,05$. **Resultados:** Comparado con controles, el recuento de leucocitos (AUC 0.829), neutrófilos (AUC 0.836) e INL (AUC 0,797) fueron significativamente superiores en el grupo apendicitis ($p < 0,001$), mientras que la elevación TNF-alfa (AUC 0,959) redujo la predicción de apendicitis, sin diferencias en los otros biomarcadores analizados. **Conclusiones:** Los valores de leucocitos, neutrófilos, INL y TNF-alfa son los que mejor discriminan apendicitis aguda de otras causas de dolor abdominal.

Abstract

Acute appendicitis is a surgical emergency in pediatrics. An accurate diagnosis, based on new biomarkers, could reduce associated complications. **Objective:** to assess the usefulness of blood and urine biomarkers in the diagnosis of acute appendicitis in pediatrics. **Patients and Method:** Prospective, analytical, observational case-control study, conducted in a single center between 2019-2022. The study population consisted of 160 children aged between 0 and 15 years, divided into two groups (80 children with acute appendicitis and 80 without it), who consulted due to abdominal pain suggestive of acute abdomen, evaluated with biochemical markers and ultrasound for diagnosis. For evaluation, blood markers included C-reactive protein (CRP), neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), proadrenomedullin (proADM), pentraxin 3 (PTX3), tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha), and interleukin 6 (IL6) and the urine marker leucine-rich alpha-2-glycoprotein (LRG). Simple binary logistic regression models were estimated to study their association with the variables analyzed, estimation of a multiple model with a stepwise entry method, and subsequent obtaining of adjusted ORs and construction of ROC curves. We considered a $p < 0.05$ as significant. **Results:** Compared with controls, leukocyte count (AUC 0.829), neutrophils (AUC 0.836), and NLR (AUC 0.797) were significantly higher in the appendicitis group ($p < 0.001$), while the TNF-alpha elevation (AUC 0.959) reduced the prediction of appendicitis, without differences in the other biomarkers analyzed. **Conclusions:** The values of leukocytes, neutrophils, NLR, and TNF-alpha are those that best discriminate acute appendicitis from other etiologies of abdominal pain.

Keywords:

Appendicitis;
Pediatrics;
Biomarkers;
Abdominal Pain;
Surgical Emergencies

Introducción

La apendicitis aguda es una entidad ampliamente conocida por el pediatra, ya que constituye la principal causa de abdomen agudo quirúrgico en el niño, representando hasta un 10% de los casos de dolor abdominal evaluados en los servicios de urgencias¹.

Debido a la poca especificidad de su presentación clínica en la infancia, especialmente en niños menores de 4 años², y a su amplio diagnóstico diferencial con otras patologías de similar clínica³, las tasas de fallo diagnóstico pueden alcanzar hasta el 30% en algunos estudios⁴.

Su diagnóstico se basa principalmente en la anamnesis y la exploración física, apoyándose en pruebas complementarias como la analítica y la ecografía. Además, se utilizan las escalas de predicción clínica, como el Pediatric Appendicitis Score. Sin embargo, estas herramientas, en muchas ocasiones, resultan poco específicas en niños pequeños, y en el caso del Pediatric Appendicitis Score, no está validada para menores de 4 años⁵.

Es por ello, que en numerosos estudios se ha propuesto la búsqueda de nuevos biomarcadores que pue-

dan ayudar a discriminar qué niños puedan tener una apendicitis aguda. Sin embargo, los resultados publicados han sido variados y en ocasiones, poco concluyentes.

El objetivo del estudio fue valorar la utilidad de biomarcadores en sangre y orina en el diagnóstico de apendicitis aguda en pediatría.

Pacientes y Método

Estudio realizado conjuntamente entre el Hospital Universitario Doctor Peset y el departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Valencia, aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del centro hospitalario (12/19).

Se analizó prospectivamente una muestra compuesta por 80 niños con dolor abdominal causado por apendicitis y 80 niños con dolor abdominal por otras causas. Fue un estudio observacional analítico unicéntrico de casos y controles prospectivo basado en recursos (según presupuesto aprobado para el análisis de biomarcadores de la Facultad de Medicina de Valencia en colaboración con la Fundación para el fomento de la investigación sanitaria y biomédica de la Comunidad Valenciana).

Los criterios de inclusión fueron: ser menor de 15 años, sospecha clínica de apendicitis, aceptación de recogida de muestras de sangre y orina y consentimiento dado por padres y paciente (en caso de niños mayores de 12 años). No se reclutó a ningún niño con alguno de los criterios de exclusión siguientes: antecedentes de enfermedades gastrointestinales que precisaron seguimiento en consultas externas de pediatría, historia clínica de enfermedad hematológica, oncológica, hepática, infecciosa o inflamatoria, presente o diagnosticada en el mes previo al inicio del cuadro; apendicectomía o cualquier intervención de cirugía mayor en los 3 meses anteriores; tratamiento crónico con antiinflamatorios, inmunosupresores o corticoides durante el último mes y rechazo por parte de los padres/tutores o del propio menor a participar en el estudio.

Se empleó y analizó la determinación de diversos marcadores en muestras de sangre (proteína C reactiva (PCR), índice neutrófilo linfocito (INL), proadrenomedulina (PADM), pentraxina 3 (PTX3), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), interleucina 6 (IL6)) y orina (alfa-2-glicoproteína rica en leucina (A2GRL)) siendo este último de especial interés en Pediatría, por ser el menos invasivo en su obtención.

Para la recolección de las muestras, se realizó una extracción de sangre periférica (10 ml) solicitada con el perfil de "abdomen agudo" creado específicamente para el estudio por el laboratorio, que incluyó hemograma, bioquímica con PCR, estudio de coagulación y un tubo de bioquímica extra del que se separaron alícuotas de plasma, suero y serie celular en criotubos y muestra de orina con la técnica de chorro medio en envase estéril y pasándose posteriormente a tubo de vacío seco (10 ml, sin asepsia previa), que fueron almacenados a -80 °C hasta su análisis. Estas dos últimas muestras fueron procesadas de manera independiente por el servicio de laboratorio y enviadas a la Universidad de Valencia para realizar el estudio de los marcadores anteriormente expuestos, excepto los valores de PCR analizada por nephelometry, (Immagine from Beckman Coulter Brea Cal. USA) e INL, que se analizaron directamente del valor de la analítica extraída en urgencias pediátricas (analizadas directamente en el laboratorio hospitalario).

En el laboratorio de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia, se procesaron las alícuotas remitidas desde el laboratorio del hospital. El procesamiento de las muestras de sangre se llevó a cabo por centrifugación a 3500 rpm 10 minutos, en centrifuga refrigerada a 4°C (Hettich, Universal 320 R. D-78532 Tubingen, Germany) para separar suero y plasma. El TNF-alfa e IL6 fueron determinadas mediante análisis Multiplex Milliplex MAP Millipore Merck Multiplex assay mediante técnica de Luminex, en LABScan 100 (Merck Millipore Merck

KGaA Darmstadt Germany) utilizando el software 3.1 Luminex (Austin TX USA). Para el análisis de PADM, PTX3 y A2GRL en orina, se utilizó kits ELISA, con la técnica de inmunoensayo enzimático en sandwich. Para la determinación de PADM se utilizó human mid regional ProADM MR de Mybiosource (San Diego CA USA) y para PTX3 y A2GRL se utilizó enzyme linked immunosorbent assay kits ABK1-E2822 y ABK1 E- 1787 respectivamente de Abyntek (Zamudio, País Vasco, Spain).

Variables de estudio

Se recogieron las siguientes variables cualitativas y cuantitativas (tabla 1):

- Demográficas: Edad y sexo.
- Clínicas: localización del dolor (fosa iliaca derecha), tiempo de evolución y sensibilidad en fosa iliaca derecha, presencia de fiebre, náuseas, vómitos, hiporexia.
- Analíticas: valor de PCR, leucocitos, neutrófilos absolutos y porcentaje, valor de biomarcadores incluidos en el estudio en sangre y orina.
- Ecográficas: diagnóstico realizado, en caso de apendicitis aguda, diámetro y presencia de signos indirectos.
- Valor del Pediatric Appendicitis Score para comprobar poder de discriminación entre los grupos.

Análisis estadístico

Se estimaron modelos de regresión logística binaria simple para estudiar la asociación entre el grupo de membresía (caso apendicitis/control no-apendicitis) y las variables de perfil del paciente. Se aportó el odds ratio (OR) e intervalos de confianza al 95% de la asociación no ajustada. Una selección de las variables más relevantes ($p < 0,1$) se utilizaron para la estimación de un modelo múltiple con método de entrada paso a paso y consiguiente obtención de OR ajustados. Los modelos resultantes se compararon en términos de curvas ROC y validez predictiva. El nivel de significatividad empleado en los análisis fue el 5% ($\alpha = 0.05$). Para un modelo logístico estimado en la muestra actual ($n = 160$), la potencia alcanzada fue 90,4% para detectar como estadísticamente significativas tasas de apendicitis del 25% y 50% para dos grupos de pacientes, asumiendo un 95% de confianza.

Resultados

La muestra para la investigación estaba constituida por 160 pacientes pediátricos afectados por dolor abdominal finalmente diagnosticados como apendicitis (80 casos) o no-apendicitis (80 controles). Se trataba de 89 niños (55,6%) y 71 niñas (44,4%) con una edad

Tabla 1. Modelo de regresión logística binaria simple para probabilidad de padecer apendicitis aguda, respecto a otras causas de dolor abdominal

	Categoría	OR	IC 95%	p-valor
PCR		1,01	1,00 – 1,02	0,014*
Leucocitos		1,00026	1,00017 – 1,00036	< 0,001***
Linfocitos		0,99965	0,99933 – 0,99998	0,035*
Neutrófilos		1,00028	1,00018 – 1,00037	< 0,001***
Neutrófilos (%)		1,09	1,06 – 1,12	< 0,001***
INL		1,20	1,11 – 1,29	< 0,001***
IL6		1,00	0,99 – 1,01	0,415
TNF-alfa		0,81	0,75 – 0,86	< 0,001***
PADM		0,99	0,98 – 1,00	0,674
A2GRL		0,95	0,86 – 1,05	0,297
PTX3		0,99	0,98 – 1,01	0,739
PAS score		1,76	1,43 – 2,16	< 0,001***
Riesgo	Bajo	1		< 0,001***
	Intermedio	3,65	0,77 – 17,3	0,104
	Alto	20,6	4,27 – 99,6	< 0,001***
Hallazgos ecográficos	Normal	1		< 0,001***
	AA	682,5	73,6 - 6330	< 0,001***
	Otros	1,17	0,07 – 19,5	0,915
	No concluyente	1,00	1,00 – 1,00	1,000
Diámetro		6,84	2,83 – 16,6	< 0,001***
Signos indirectos	No			
	Sí	975,3	158,5 – 6002	<0,001***

Estimación de OR no ajustados. *IC: intervalo de confianza; PCR: proteína C reactiva; INL: índice neutrófilo linfocito; IL6: interleucina 6; TNF-alfa: factor de necrosis tumoral alfa; PADM: proadrenomedulina; A2GRL: alfa-2-glicoproteína rica en leucina; PTX3: pentraxina-3; PAS: Pediatric Appendicitis Score

media global de $10,9 \pm 2,9$ años y un rango de 3 a 15 años.

Un buen número de variables y ciertos biomarcadores se expresaron fuertemente relacionados con el diagnóstico.

La tabla 1 presenta los resultados de los modelos de regresión logística para evaluar el grado de asociación de todos los biomarcadores con la clasificación del paciente (apendicitis vs. control).

- *En cuanto a los biomarcadores detectados en la analítica:*

Podemos decir que cada unidad adicional de PCR elevó el odds de apendicitis un +1% (OR = 1,01; $p = 0,014$). Cada unidad adicional del INL multiplicó el odds de apendicitis por 1,20, o sea, elevó el riesgo un 20% ($p < 0,001$), por lo que ambos marcadores podrían ayudarnos a predecir una apendicitis.

En contraposición, la elevación del TNF-alfa redujo el odds de pertenencia al grupo apendicitis (OR = 0,81; $p < 0,001$). Cada unidad adicional de

TNF-alfa repercutió en una disminución del odds del 19%.

Para los leucocitos, un incremento de 1000 unidades supuso elevar el riesgo de presentar apendicitis en un 29,6% (OR = 1,00026; $p < 0,001$). Para los linfocitos, un incremento de 100 unidades redujo el riesgo de presentar apendicitis en un 4,5% (OR = 0,99965; $p = 0,035$). Para los neutrófilos, un incremento de 1.000 unidades supuso elevar el riesgo de presentar apendicitis en un 32,3% (OR = 1,00028; $p < 0,001$). Cada punto porcentual adicional en el porcentaje de neutrófilos multiplicó el odds de apendicitis por 1,09, o sea, elevó el riesgo un 9% ($p < 0,001$).

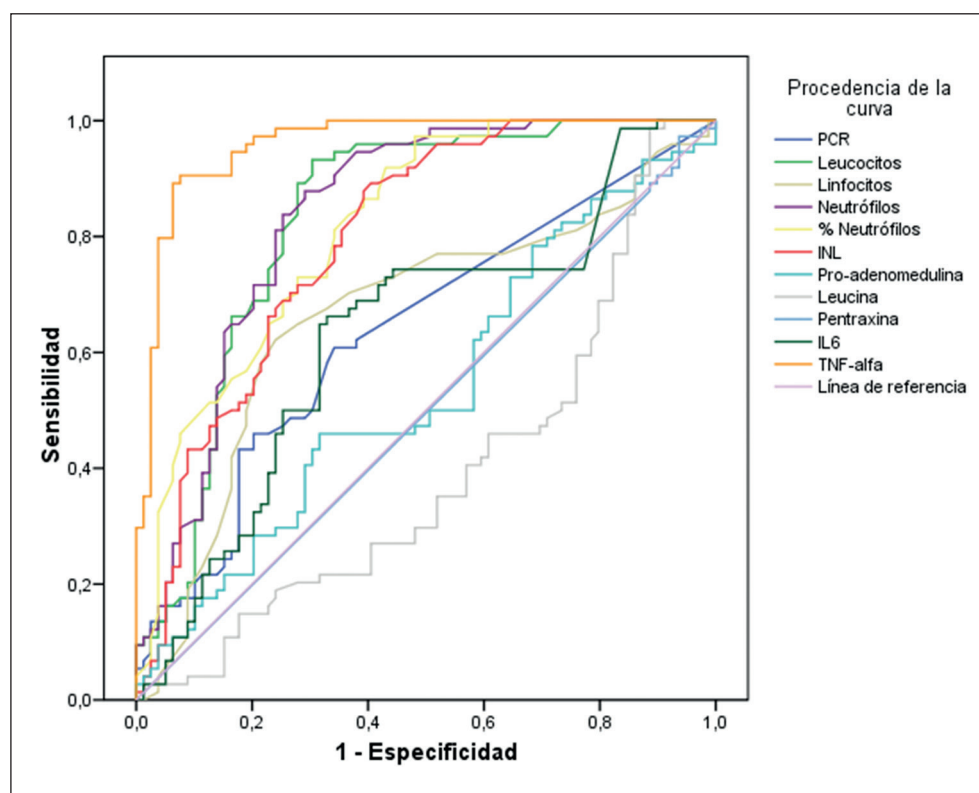
Como objetivo principal se encontraba evaluar el potencial predictivo de los diferentes biomarcadores, para ello se estimó la curva ROC para cada marcador analítico (figura 1):

La tabla 3 resume los indicadores de validez diagnóstica de cada uno de los parámetros que se detectaron como significativos a partir de los puntos óptimos de corte:

Tabla 2. Riesgo de apendicitis según grupo de estudio, estratificado por niveles de riesgo de PAS score

	Grupo					
	Total		Controles		Casos	
	N	%	N	%	N	%
Total	160	100,0%	80	50,0%	80	50,0%
PAS Bajo	16	100,0%	14	87,5%	2	12,5%
PAS Intermedio	73	100,0%	48	65,8%	25	34,2%
PAS Alto	71	100,0%	18	25,4%	53	74,6%

PAS: Pediatric Appendicitis Score.

**Figura 1.** Curvas ROC de biomarcadores individuales para la discriminación de apendicitis aguda de otras causas de dolor abdominal. El TNF-alfa, neutrófilos (y %), leucocitos e INL son los parámetros con mayores AUC y, por tanto, más relevantes a nivel predictivo por encerrar áreas mayores. *PCR: proteína C reactiva; INL: índice neutrófilo linfocito; IL6: interleucina 6; TNF-alfa: factor de necrosis tumoral alfa.**Tabla 3. Validez predictiva de apendicitis aguda de los principales biomarcadores en sangre**

	PCR	Leucocitos	Linfocitos	Neutrófilos	Neutrófilos %	INL	TNF-alfa
AUC (95% IC)	0,637 (0,549-0,725); p = 0,003**	0,829 (0,761-0,897); p = 0,001**	0,665 (0,576-0,754); p < 0,001***	0,836 (0,771-0,901); p < 0,001***	0,818 (0,752-0,883); p < 0,001***	0,797 (0,726-0,867); p < 0,001***	0,959 (0,929-0,989); p < 0,001***
Punto de corte	15,5	10450	1750	7300	60,5	3,0	18,3
Sensibilidad (%)	46,3%	92,5%	61,3%	86,3%	96,3%	86,3%	88,8%
Especificidad (%)	80,0%	70,0%	76,3%	71,3%	51,3%	60,0%	92,5%
VPP (%)	69,8%	75,5%	72,1%	75,0%	66,4%	68,3%	92,2%
VPN (%)	59,8%	90,3%	66,3%	83,8%	93,2%	81,4%	89,2%
Correctos (%)	63,1%	81,3%	68,7%	78,7%	73,7%	73,1%	90,6%

Resultados del análisis de la curva ROC (AUC) y puntos de corte óptimo según índice de Youden. *PCR: proteína C reactiva; INL: índice neutrófilo linfocito; TNF-alfa: factor de necrosis tumoral alfa; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; IC: intervalo de confianza.

- *En cuanto a la escala de predicción clínica Pediatric Appendicitis Score:*

Cada unidad adicional del Pediatric Appendicitis Score multiplicó el odds del grupo apendicitis por 1,76, o sea, elevó el riesgo un 76% ($p < 0,001$). Se obtuvieron valores medios de Pediatric Appendicitis Score de 5,1 en controles y 7,1 en grupo apendicitis.

El nivel de riesgo derivado del Pediatric Appendicitis Score tuvo también una asociación significativa con el grupo de pertenencia del paciente. No se alcanzaron diferencias entre nivel intermedio y bajo ($OR = 3,65$; $p = 0,104$); pero sí entre nivel alto y bajo ($OR = 20,6$; $p < 0,001$). Ver en tabla 2 cómo la tasa de casos de apendicitis va incrementándose conforme se escala en los niveles de riesgo bajo, intermedio y alto respectivamente: 12,5%, 34,2% y 74,6%.

- *En cuanto a la ecografía:*

El resultado de la ecografía fue un notable predictor del diagnóstico. Cuando la ecografía fue normal no hubo ningún caso de apendicitis. Cuando concluyó apendicitis aguda, en el 95,2% se confirmó el diagnóstico. Cuando encontró otros hallazgos no-apendicitis, sólo en el 3,23% de los pacientes hubo finalmente una apendicitis. Por último, si el resultado de la ecografía fue no concluyente, tampoco se confirmó ningún caso de apendicitis. Un hallazgo ecográfico de apendicitis elevó el odds de apendicitis casi 700 veces ($p < 0,001$).

El diámetro medido estuvo también significativamente asociado al diagnóstico. El impacto de 1 mm adicional supuso una elevación del odds de casi 7 veces ($OR = 6,84$; $p < 0,001$).

La presencia de signos indirectos determinó también una elevada probabilidad de diagnóstico de apendicitis ($OR = 975,3$; $p < 0,001$).

Discusión

La apendicitis aguda es la causa más frecuente de abdomen agudo quirúrgico⁵. Su diagnóstico se basa fundamentalmente en la anamnesis y exploración física, pudiéndose ayudar de marcadores inflamatorios, pruebas de imagen o escalas de predicción clínica.

Son muchos los estudios que proponen diversos biomarcadores que podrían ayudar en su diagnóstico⁶⁻³⁹. Según los resultados del estudio realizado, los valores de leucocitos, neutrófilos, INL y TNF-alfa fueron los que mejor discriminaron apendicitis aguda. La escala Pediatric Appendicitis Score, que tiene en cuenta algunos de los parámetros analíticos anteriormente mencionados (valor absoluto de leucocitos y neutrófilos), encontró diferencias significativas para el diagnóstico entre los valores de riesgo bajo y alto. Por su parte, la ecografía, se mostró como una herramienta diagnóstica útil, presen-

tando los parámetros analizados (diámetro transversal y presencia de signos indirectos) OR elevadas.

En cuanto a los biomarcadores analizados, los valores de leucocitos, neutrófilos (valor absoluto y porcentaje) e INL, extraídos de la analítica habitual realizada en urgencias, fueron significativamente superiores ($p < 0,001$) en el grupo con apendicitis, coincidiendo estos resultados con otros estudios publicados en la literatura científica⁶⁻¹⁶. Por su parte, tanto el TNF-alfa como el INL, resultaron estadísticamente significativos ($p < 0,001$), lo que podría favorecer su inclusión en los algoritmos diagnósticos de dolor abdominal en urgencias pediátricas, no mostrándose útil el análisis del resto de biomarcadores.

Nos parece interesante destacar el papel del INL (cálculo de la división neutrófilos-linfocitos), ya que en algunos estudios como el desarrollado por Delgado Miguel C. et al., 2023¹³, se observó que un valor elevado podría estar asociado con la presencia de apendicitis¹³⁻¹⁶. Esto podría ser debido a que en la apendicitis, hay una respuesta inflamatoria que puede resultar en una neutrofilia y/o una linfopenia, lo que aumentaría dicho índice. Sin embargo, debemos de tener en cuenta que el INL no es específico de apendicitis y podría estar elevado en otras condiciones inflamatorias y/o infecciosas. Por lo tanto y según nuestros resultados, proponemos que el INL podría ser útil como un marcador adicional para el diagnóstico de apendicitis, siempre como apoyo de otros parámetros, resultando fácil y coste-efectivo su realización desde urgencias. La medición de este parámetro podría ser especialmente útil en centros hospitalarios donde puede ser muy difícil y costoso el acceso a nuevos biomarcadores.

La elevación del TNF-alfa en el grupo control podría ser útil como marcador diagnóstico de apendicitis. Esto podría ser debido a que el TNF-alfa es un mediador de los procesos inflamatorios intestinales, siendo una de las principales citoquinas implicadas en la patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal³⁵. La mayoría de los pacientes que fueron incluidos en el grupo control fueron diagnosticados de enfermedades secundarias a procesos infecciosos-inflamatorios intestinales, como cuadros de gastroenteritis aguda, adenitis mesentérica y/o dolor abdominal inespecífico secundario en su mayoría a procesos infecciosos intercurrentes en la infancia, que pudieron elevar el TNF-alfa en una mayor magnitud debido a la producción de una inflamación más generalizada del intestino, entre otros posibles factores³⁶⁻³⁷. Por lo que podríamos hipotetizar que la elevación de TNF-alfa secundario en su mayoría a cuadros infecciosos y/o inflamatorios digestivos generalizados³⁵, haría menos probable estar ante un cuadro de apendicitis. La mayoría de nuestros diagnósticos de apendicitis correspondieron a casos no

complicados, con inflamación localizada en fosa iliaca derecha, lo que podría corresponder a menores cifras de este biomarcador.

Por último, hay que destacar la utilidad de los marcadores tradicionales (leucocitos, neutrófilos y PCR), que pueden ser analizados en una analítica sanguínea desde urgencias, como ya proponen algunos estudios como el de Prada-Arias M. et al., 2018⁵ y su utilidad dentro de la escala clínica de predicción de apendicitis, Pediatric Appendicitis Score. En las últimas décadas, se han desarrollado diversas escalas de predicción clínico-analítica para el diagnóstico de apendicitis, asociándose su uso clínico a un incremento de la precisión diagnóstica. Pediatric Appendicitis Score es la mejor evaluada en pacientes pediátricos, aunque debe ser interpretada con cautela, ya que no está validada en niños menores de 4 años⁵. Esta escala, que utiliza parámetros clínicos y analíticos a los que asigna una puntuación, categoriza a los pacientes según el riesgo de sufrir una apendicitis en diferentes subgrupos: riesgo bajo (1-3 puntos), intermedio (4-6) o alto (7-10). Se le reconoce utilidad para estratificar a los pacientes en grupos de bajo y alto riesgo, coincidiendo con los resultados de nuestro estudio, en los que puede ser innecesario realizar otras pruebas diagnósticas⁴⁰⁻⁴¹. Algunos estudios recomiendan realizar estudio con ecografía solo ante niveles de riesgo intermedio (4-6), ya que ante niveles de riesgo bajo podría aumentar los falsos positivos (y por tanto, el número de cirugías innecesarias), aportando poco ante valores de riesgo alto o actuando incluso como factor confusor por el significativo número de falsos negativos asociados a apendicitis perforadas⁴⁴.

El diagnóstico clínico de la apendicitis es difícil en el niño, debido entre otras causas, al amplio diagnóstico diferencial, a su presentación clínica atípica, o a la mayor dificultad diagnóstica y menor índice de sospecha, en niños muy pequeños. La ecografía se ha propuesto como una herramienta útil, accesible en la mayoría de centros hospitalarios y cada vez más centros de salud españoles, demostrando ser útil para establecer el diagnóstico definitivo de esta patología, como concluimos en este trabajo⁴². Algunos estudios proponen incluso que su rendimiento diagnóstico puede llegar a ser superior a la clínica y al laboratorio, aumentando su certeza diagnóstica asociándola a estos parámetros⁴³. Los resultados obtenidos son coincidentes con los de la literatura, y confirman que la ecografía es una herramienta útil para el diagnóstico de apendicitis aguda en el niño⁴²⁻⁴⁴. En cuanto a los parámetros medidos dentro del estudio ecográfico, destacamos los analizados en el presente trabajo (diámetro transversal y presencia de signos indirectos), que presentaron OR elevadas.

En conclusión, exponemos que tanto los valores analíticos de leucocitos, neutrófilos, INL y TNF-alfa son valores a tener en cuenta ante una sospecha de

apendicitis, los cuales pueden aumentar su rentabilidad diagnóstica en combinación con la ecografía, proponiéndose el uso de esta ante valores de riesgo intermedio en el Pediatric Appendicitis Score. No podemos olvidar que los resultados de estudios publicados en cuanto al uso de biomarcadores específicos para el diagnóstico de apendicitis, siguen siendo muy variados y deben ser analizados con detenimiento, en cuanto a su uso a nivel diagnóstico en solitario, destacando en la mayoría, la utilidad conjunta de su análisis con otros parámetros^{17-34; 38-39}.

Las limitaciones de este estudio se derivan de su diseño unicéntrico, de un tamaño muestral reducido, de la presentación atípica de la apendicitis en niños pequeños y de la precocidad en la consulta en urgencias (media de 24,9 horas de evolución del dolor abdominal), lo que pudo hacer que estos pacientes no fueran detectados correctamente e incluidos en el estudio, sospechándose otros procesos diagnósticos, en su consulta a urgencias, así como la menor disponibilidad e implicación del personal médico que participó en el estudio para la inclusión de pacientes, especialmente durante el tiempo de pandemia de COVID-19 y mayor dificultad para recogida de muestra durante este periodo.

La investigación médica debe continuar explorando nuevos biomarcadores para mejorar el diagnóstico de apendicitis. Son necesarios más estudios en este ámbito, que ayuden a mejorar la precocidad y especificidad diagnóstica de la apendicitis en la infancia.

Conclusiones

El diagnóstico tradicional de apendicitis mediante una combinación de historia clínica, examen físico y pruebas complementarias como analítica sanguínea (leucocitos, neutrófilos, PCR) y ecografía abdominal, siguen siendo la base de este. El INL y el TNF-alfa, se proponen como marcadores a tener en cuenta para el diagnóstico de una apendicitis aguda, en combinación con el resto de los parámetros.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento

Para poder llevar a cabo el estudio, en lo que concierne

a la determinación de los biomarcadores, se contactó con el laboratorio de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia, financiándose en colaboración con la Fundación para el fomento de la investigación sanitaria y biomédica de la Comunidad Valenciana.

Agradecimientos

Agradecemos el excelente trabajo realizado por todo el personal del servicio de Pediatría, en especial a las Urgencias Pediátricas y personal de laboratorio, del Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia, que ayudaron a la correcta selección, recolección y tratamiento de las muestras de los niños incluidos en este estudio.

Referencias

- Wai S, Ma L, Kim E, Adekunle-Ojo A. The utility of the emergency department observation unit for children with abdominal pain. *Pediatr Emerg Care*. 2013; 29: 574-8. doi: 10.1097/PEC.0b013e31828e572d
- García-Camiño E, Campillo-López F, Delgado-Díez B, Ballesteros-Moya E, Calle-Gómez A, Martín-Sánchez J. Apendicitis en menores de cuatro años. Identificación de signos, síntomas y parámetros analíticos y radiológicos hacia un diagnóstico precoz. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2014;16:213-8. doi: <https://dx.doi.org/10.4321/S1139-76322014000400005>
- Chang PT, Schooler GR, Lee EY. Diagnostic errors of right lower quadrant pain in children: beyond appendicitis. *Abdom Imaging*. 2015;40(7):2071-90. doi: 10.1007/s00261-015-0482-0
- Cheong LH, Emil S. Determinants of appendicitis outcomes in Canadian children. *J Pediatr Surg*. 2014;49:777-81. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2014.02.074
- Prada-Arias M, Salgado-Barreira A, Montero-Sánchez M, Fernández-Eire P, García-Saavedra S, Gómez-Veiras J, Fernández-Lorenzo JR. Apendicitis versus dolor abdominal agudo inespecífico: evaluación del Pediatric Appendicitis Score. *An. Pediatr*. 2018; 88(1):32-8. doi: 10.1016/j.anpedi.2017.01.006
- Fawcner-Corbett D, Hayward G, Alkhmees M, Van-Den-Bruel A, Ordóñez-Mena JM, Holtman GA. Diagnostic accuracy of blood tests of inflammation in paediatric appendicitis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2022;12(11):e056854. doi: 10.1136/bmjopen-2021-056854
- Naqvi SA, Thompson GC, Joffe AR, et al. Cytokines and Chemokines in Pediatric Appendicitis: A Multiplex Analysis of Inflammatory Protein Mediators. *Mediators Inflamm*. 2019; 21:2359681. doi: 10.1155/2019/2359681
- Withers AS, Grieve A, Loveland JA. Correlation of white cell count and CRP in acute appendicitis in paediatric patients. *S Afr J Surg*. 2019;57(4):40. doi: <http://dx.doi.org/10.17159/2078-5151/2019/v57n4a2953>
- Benito J, Acedo Y, Medrano L, Barcena E, Garay RP, Arri EA. Usefulness of new and traditional serum biomarkers in children with suspected appendicitis. *Am J Emerg Med*. 2016;34(5):871-6. doi: 10.1016/j.ajem.2016.02.011
- Zviedre A, Englis A, Tretjakovs P, Jurka A, Zile I, Petersons A. Role of serum cytokines in acute appendicitis and acute mesenteric lymphadenitis among children. *Medicina*. 2016; 52:291-7. doi: 10.1016/j.medic.2016.10.002
- Acharya A, Markar SR, Ni M, Hanna, GB. Biomarkers of acute appendicitis: systematic review and cost-benefit trade-off analysis. *Surg. Endosc*. 2016; 31(3): 1022-31. doi: 10.1007/s00464-016-5109-1
- Huckins DS, Simon HK, Copeland K, Spiro DM, Gogain J, Wandell M. A novel biomarker panel to rule out acute appendicitis in pediatric patients with abdominal pain. *Am J Emerg Med*. 2015;33(9):1323. doi: 10.1016/j.ajem.2013.06.016
- Delgado-Miguel C, Munoz-Serrano A, San-Basilio M, Miguel-Ferrero M, Ceano-Vivas M, Martínez L. Utilidad del índice neutrófilo-linfocito en la detección de apendicectomías negativas. *An. Pediatr* 2023; 98: 12-18. doi: 10.1016/j.anpedi.2021.12.003
- Guevara-Castro LE, Alburquerque-Melgarejo J, Virú-Flores H, de la Cruz-Vargas JA, Roque-Quezada JCE, Herrera-Matta JJ. Índice neutrófilo linfocito un marcador predictivo para el diagnóstico de apendicitis aguda complicada. *Rev. Cir*. 2022;74(5):473-9. doi: <http://dx.doi.org/10.35687/s2452-454920220051525>
- Esquivel-Esquivela N, Horta-Baasb G. Índice neutrófilos-linfocitos en el diagnóstico de apendicitis aguda. Una evaluación de su precisión diagnóstica. *Arch Argent Pediatr*. 2022;120(5):317-24. doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022.317>
- Zambrano-Andrade FI, Acuña-Chong MG, Coello-Blacio OM, Andrade-Montalván CA. Índice neutrófilo-linfocito como predictor de apendicitis aguda. *Polo del Conocimiento*. 2017;2(7):345-56. doi: 10.23857/pc.v2i7.245
- Saeed K, Legramante JM, Angeletti S, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin as a supplementary tool to clinical parameters in cases of suspicion of infection in the emergency department. *Expert Rev Mol Diagn*. 2021;21(4):397-404. doi: 10.3390/jcm11154543
- Oikonomopoulou N, Míguez-Navarro C, Rivas-García A, et al. Assessment of proadrenomedullin as diagnostic or prognostic biomarker of acute appendicitis in children with acute abdominal pain. *Am J Emerg Med*. 2019;37(7):1289-94. doi: 10.1016/j.ajem.2018.09.038. Epub 2018 Sep 26.
- Míguez C, Tomatis-Souverbielle C, Haro A, et al. Evaluation of proadrenomedullin as a diagnostic or prognostic biomarker of acute appendicitis in children. *Am J Emerg Med*. 2016;34(12):2298-305. doi: 10.1016/j.ajem.2016.08.032. Epub 2016 Aug 16.
- Mahalik SK, Bandyopadhyay D, Tripathy BB, et al. Diagnostic accuracy of Leucine-rich α -2 glycoprotein (LRG) as a urinary

- biomarker in pediatric appendicitis: a prospective observational pilot study from Eastern India. *Ann Pediatr Surg.* 2021; 17, 22. doi: <https://doi.org/10.1186/s43159-021-00090-y>
21. Yap TL, Fan JD, Chen Y, et al. A novel noninvasive appendicitis score with a urine biomarker. *J Pediatr Surg.* 2019;54(1):91-6. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.10.025
 22. Rainer TH, Leung LY, Chan C, et al. Circulating human leucine-rich α -2-glycoprotein 1 mRNA and protein levels to detect acute appendicitis in patients with acute abdominal pain. *Clin Biochem.* 2017;50(9):485-90. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.02.010
 23. Salö M, Roth B, Stenström P, Arnbjörnsson E, Ohlsson B. Urinary biomarkers in pediatric appendicitis. *Pediatr Surg Int.* 2016;32(8):795-804. doi: 10.1007/s00383-016-3918-x
 24. Kharbanda AB, Rai AJ, Cosme Y, Liu K, Dayan PS. Novel serum and urine markers for pediatric appendicitis. *Acad Emerg Med.* 2012;19(1):56-62. doi: 10.1111/j.1553-2712.2011.01251.x
 25. Kentsis A, Ahmed S, Kurek K, et al. Detection and diagnostic value of urine leucine-rich α -2-glycoprotein in children with suspected acute appendicitis. *Ann Emerg Med.* 2012;60:78-83. doi: 10.1016/j.annemergmed.2011.12.015
 26. Octavius GS, Muljono MP, Budiputri CL. Serum pentraxin-3 in diagnosing acute appendicitis in patients with acute abdominal pain: A systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Surgery.* 2023;173(5):1122-8. doi: 10.1016/j.surg.2023.01.007
 27. Arredondo-Montero J, Antona G, Bronte-Anaut M, et al. Diagnostic performance of serum pentraxin-3 in pediatric acute appendicitis: a prospective diagnostic validation study. *Pediatr Surg Int.* 2022;39(1):27. doi: 10.1007/s00383-022-05289-7
 28. Anand S, Pakkasjärvi N, Bajpai M, et al. Utility of pentraxin-3 as a biomarker for diagnosis of acute appendicitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int.* 2022;38(8):1105-12. doi: 10.1007/s00383-022-05149-4
 29. Duman L, Cesur Ö, Kumbul Doğuç D, Çelik S, Karabrahimoğlu A, Savaş MÇ. Diagnostic value of serum pentraxin 3 level in children with acute appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2020;26(5):699-704. doi: 10.14744/tjtes.2020.23258
 30. Ates U, Bahadır K, Ergun E, et al. Determination of pentraxin 3 levels in diagnosis of appendicitis in children. *Pediatr Int.* 2020;62(5):624-8. doi: 10.1111/ped.14131
 31. Gul VO, Destek S. Using pentraxin-3 for diagnosing acute appendicitis and predicting perforation: A prospective comparative methodological study. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2020;26(1):21-9. doi: 10.14744/tjtes.2019.27916
 32. Abouhamda A. Pentraxin-3, Interleukin-6, and Acute Appendicitis: Biomarkers That Need Further Exploration. *Cureus.* 2020 Aug 24;12(8):e9991. doi: 10.7759/cureus.9991
 33. Oztan MO, Aksoy-Gokmen A, Ozdemir T, Müderris T, Kaya S, Koyluoğlu G. Pentraxin-3: A strong novel biochemical marker for appendicitis in children. *Am J Emerg Med.* 2019;37(10):1912-6. doi: 10.1016/j.ajem.2019.01.010
 34. Hu C, Zhou Y, Liu C, Kang Y. Pentraxin-3, procalcitonin and lactate as prognostic markers in patients with sepsis and septic shock. *Oncotarget.* 2018;9:5125-36. doi: 10.18632/oncotarget.23701
 35. Souza RF, Caetano MAF, Magalhães HIR, Castelucci P. Study of tumor necrosis factor receptor in the inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2023 May 14;29(18):2733-46. doi: 10.3748/wjg.v29.i18.2733
 36. Fragoso JM, Vargas-Alarcón G, Jiménez-Morales S, Reyes-Hernández OD, Ramírez-Bello J. El factor de necrosis tumoral α (TNF- α) en las enfermedades autoinmunes (EA): biología molecular y genética. *Gaceta Médica de México.* 2014;150:334-44.
 37. León-Regal M, Alvarado-Borges A, de Armas-García J, Miranda-Alvarado L, Varens-Cedeño J, Cuesta-del Sol J. Respuesta inflamatoria aguda. Consideraciones bioquímicas y celulares. *Revista Finlay [revista en Internet].* 2015 [citado 2024 Jun 16]; 5(1):[aprox. 15 p.]. Disponible en: <https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/329>
 38. Haghi AR, Kasraianfard A, Monsef A, Kazemi AS, Rahimi S, Javadi SMR. The diagnostic values of procalcitonin and interleukin 6 in acute appendicitis. *Turk J Surg.* 2018;35(1):1-3. doi: 10.5152/turksurg.2018.4113
 39. Di Mitri M, Parente G, Bonfiglioli G, et al. IL-6 Serum Levels Can Enhance the Diagnostic Power of Standard Blood Tests for Acute Appendicitis. *Children (Basel).* 2022;9(10):1425. doi: 10.3390/children9101425
 40. Goldman RD, Carter S, Stephens D, Antoon R, Mounstephen W, Langer JC. Prospective validation of the pediatric appendicitis score. *J Pediatr.* 2008;153:278-82. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.01.033. Epub 2008 Mar 19.
 41. Bhatt M, Joseph L, Ducharme FM, Dougherty G, McGillivray D. Prospective validation of the pediatric appendicitis score in a Canadian pediatric emergency department. *Acad Emerg Med.* 2009;16:591-6. doi: 10.1111/j.1553-2712.2009.00445.x. Epub 2009 Jun 22
 42. Yang S, Wang M, Yang L, Ning L. Valor diagnóstico de la ecografía abdominal en pacientes con apendicitis aguda y análisis de la expresión de factores inflamatorios relacionados. *Invest. clín [online].* 2024; 65 (1): 27-36. doi: <https://doi.org/10.54817/ic.v65n1a03>
 43. Armas-Álvarez AL. Validez y confiabilidad diagnósticas de la ecografía en apendicitis aguda en niños [Tesis doctoral]. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela; 2021. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10347/27111>
 44. Arias MP, Vázquez JL, Barreira AS, et al. Apendicitis versus dolor abdominal agudo inespecífico: rendimiento diagnóstico de la ecografía. *Cir Pediatr.* 2017;30: 146-51.