

Comparación del índice de neutrófilos/linfocitos, la escala de SOFA y la concentración sérica de procalcitonina como indicadores de la gravedad de la apendicitis aguda

Comparison of the neutrophil-to-lymphocyte ratio, SOFA score and serum procalcitonin as biomarkers of acute appendicitis

Ansony R. Godinez-Vidal*, Hirosi Sashida-Méndez, Christian I. Cruz-Romero,
Hamzeh Bandeh-Moghaddam, Carlos A. Gutiérrez-Banda y Noe I. Gracida-Mancilla
Departamento de Cirugía General, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: La apendicitis aguda (AA) es una de las principales causas de abdomen agudo. Un retraso en su diagnóstico y tratamiento elevan la morbilidad y mortalidad. **Objetivo:** Evaluar el índice de neutrófilos/linfocitos (INL), la escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), la procalcitonina (PCT) y la bilirrubina total (BT), y ver si existe relación como determinantes de la gravedad de la AA. **Método:** Estudio retrospectivo, observacional, para comparar el INL contra biomarcadores (PCT, BT) y contra escalas de gravedad (APACHE II [Acute Physiology and Chronic Health Evaluation] y SOFA) y quirúrgica (Mannheim). **Resultados:** 82 casos de enero a mayo de 2017. El 80.8% de los casos con peritonitis generalizada presentaron un INL > 12 ($p = 0.002$). El 66% de los casos con perforación apendicular presentaban un INL > 12 ($p = 0.024$). El 70% de los casos graves por BT mostraron un INL > 12 ($p = 0.004$). El 75% de los casos graves por PCT presentaban un INL > 12 ($p = 0.006$). El 50% de los casos con SOFA > 6 mostraron un INL > 12 (U de Mann-Whitney, $p = 0.023$). **Conclusión:** Existe una relación entre el INL tanto con SOFA, BT y PCT, lo cual indica que un INL > 12 puntos podría estar relacionado con peritonitis generalizada y apendicitis perforada.

PALABRAS CLAVE: Apendicitis aguda. Índice neutrófilos/linfocitos. Gravedad. Procalcitonina. SOFA.

Abstract

Background: Acute appendicitis (AA) is one of the main causes of acute abdomen that requires urgent surgical treatment, a delay in its diagnosis and therapeutic increase in morbidity and mortality. **Objective:** To evaluate the usefulness of inflammatory markers as a tool to compare the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), the SOFA scale (Sequential Organ Failure Assessment) and the serum level of procalcitonin, total bilirubin, and see if there is a relationship as indicators and determinants of the severity of AA. **Method:** An retrospective, observational, and analytical study to evaluate the usefulness of the NLR as a diagnostic and severity indicator of AA, comparing it against biomarkers (BT and PCT), and against two severity scales (APACHE II [Acute Physiology and Chronic Health Evaluation] and SOFA) and a surgical scale (Mannheim). **Results:** We included 82 cases from January to May 2017. 80.8% of those cases with generalized peritonitis had an NLR > 12 ($p = 0.002$). 66% of the cases with appendiceal perforation presented an NLR > 12 ($p = 0.024$). 70% of severe cases due to TB showed an NLR > 12 ($p = 0.004$). 75% of severe cases due to PCT have an NLR > 12 ($p = 0.006$). 50% of the cases with SOFA > 6 showed an NLR > 12 (U Mann-Whitney, $p = 0.023$). **Conclusions:** There is a relationship between the NLR with SOFA, total bilirubin and procalcitonin, indicating that an NLR > 12 points could be related to generalized peritonitis and perforated appendicitis.

KEY WORDS: Acute appendicitis. Neutrophil-to-lymphocyte ratio. Severity. Procalcitonin. SOFA.

Correspondencia:

*Ansony R. Godinez-Vidal

Dr. Balmis, 148

Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc

C P. 06726, Ciudad de México, México

E-mail: ansony rgv@gmail.com

Fecha de recepción: 05-03-2018

Fecha de aceptación: 16-06-2018

DOI: 10.24875/CIRU.18000216

Cir Cir. 2019;87:12-17

Contents available at PubMed

www.cirugiacircujanos.com

Introducción

La apendicitis aguda (AA) es la emergencia quirúrgica más común y fue descrita en 1886 por Fitz. La apendicectomía fue realizada por primera vez por Am-yand en Inglaterra, en 1902, y desde entonces es el tratamiento de elección para esta patología¹. La evidencia reciente ha demostrado que puede tratarse de forma conservadora sin cirugía². Sin embargo, el tratamiento conservador es probablemente inconveniente en casos de AA perforada. Por lo tanto, cualquier factor que permita la predicción de la perforación en la AA contribuye de manera significativa al tratamiento específico del paciente, pero además permitirá establecer el pronóstico desde el preoperatorio, y con base en ello seleccionar los medicamentos y las medidas terapéuticas necesarias.

Las pruebas de confirmación preoperatoria de AA existentes y fácilmente accesibles tienen una baja sensibilidad. Si bien se ha informado que los valores elevados de bilirrubina total (BT) y proteína C reactiva (PCR) son marcadores de perforación, no son lo suficientemente precisos³. Se ha reportado el índice de neutrófilos/linfocitos (INL) como un complemento útil en la predicción de la gravedad de la apendicitis, las complicaciones posoperatorias y la duración de la estancia⁴. El INL es un marcador útil, simple y económico de inflamación subclínica, que se calcula fácilmente a partir del recuento diferencial de leucocitos⁵. Se ha demostrado que proporciona información sobre dos vías inmunitarias e inflamatorias diferentes: inflamación aguda y vía reguladora⁶. El INL se correlaciona con la actividad aguda en otras afecciones inflamatorias, como la enfermedad inflamatoria intestinal y la colecistitis aguda^{7,8}. Actualmente hay un interés creciente por evaluar la correlación del INL con el resultado de diferentes tipos de cáncer, como el colorrectal, el gástrico y otros tumores sólidos⁹⁻¹¹. El papel del INL en la AA ha sido estudiado por otros investigadores¹²⁻¹⁶, pero no se ha estandarizado un punto de corte para determinar su uso en situaciones de sepsis abdominal. Bajo la premisa de que la relación entre los neutrófilos y los linfocitos durante el desarrollo de la respuesta inflamatoria sistémica evalúa el grado de estrés, mediante una curva Característica Operativa del Receptor (ROC) obtuvimos nuestro mejor punto de discriminación para evaluar un caso como leve o grave.

El presente estudio investiga la utilidad del INL como medio diagnóstico y medidor de gravedad en la AA, mediante su correlación con biomarcadores ya validados, como la procalcitonina (PCT); con escalas de gravedad estandarizadas internacionalmente, como APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) y SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*); y con nuestra escala quirúrgica de elección (Mannheim), así como con los hallazgos quirúrgicos que nos hablan de una AA complicada, como el grado de peritonitis y la perforación apendicular reportada por histopatología.

Método

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y analítico para evaluar la utilidad de la determinación del INL como indicador diagnóstico y de gravedad de la AA, comparándolo contra dos biomarcadores (BT y PCT), dos escalas de gravedad (APACHE II y SOFA) y una escala quirúrgica (Mannheim), así como la gravedad determinada por los hallazgos quirúrgicos, el grado de peritonitis y el grado histopatológico de la AA (perforación). Se incluyeron los pacientes que se hubieren operado por AA en el servicio de cirugía de urgencias del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga de enero a mayo de 2017, seleccionando como muestra 83 pacientes.

Resultados

De los 83 casos, 33 eran de sexo femenino y 50 eran de sexo masculino. El promedio de edad de la muestra se situó en 36 años. El tiempo transcurrido entre el inicio de los datos clínicos y el ingreso a urgencias tuvo una media de 3.01 días. No hubo mortalidad en la muestra. En cuanto al líquido encontrado en la cirugía, hubo material purulento en 51 casos, material seroso en 18 casos y no se encontró líquido en 14 casos. Hubo peritonitis localizada (menos de tres espacios peritoneales involucrados) en 57 casos (68.7%) y peritonitis generalizada (más de cuatro espacios ocupados) en 26 casos (31.3%). En cuanto a la gravedad determinada por el hallazgo histopatológico, se encontró inflamación en 33 casos (39.8%) y perforación en 50 casos (60.2%). En cuanto a las escalas de gravedad evaluadas, se encontró una calificación de APACHE II promedio para la muestra de 7.5 (desviación estándar [DE] \pm 4.2).

Tabla 1. Categorización de la muestra en grupos de gravedad de acuerdo con puntajes ya establecidos internacionalmente.

| Indicador de gravedad | Graves | Leves |
|--------------------------|------------|------------|
| Procalcitonina | >2.1 ng/dl | <2.1 ng/dl |
| Perforación | Sí | No |
| Peritonitis generalizada | Sí | No |
| APACHE II | >15 | <14 |
| SOFA | >4 | <3 |
| Mannheim | >26 | <25 |
| Bilirrubina total | >1.5 mg | <1.4 mg |

Para la escala SOFA hubo una media de 2.85 (DE \pm 1.2). Para la escala de gravedad de Mannheim se encontró una media de 13.6 puntos (DE \pm 7). Respecto a los biomarcadores de gravedad empleados, se obtuvo un valor de BT media de 1.3 mg (DE \pm 1.12), y la PCT tuvo un valor medio para la muestra de 22.52 ng (DE \pm 48.43).

Primeramente se procedió a identificar el mejor punto de corte para los valores de INL que discriminaría entre los casos leves y graves, para lo cual se construyó una curva ROC, en la cual el mejor punto de corte se obtuvo para un INL de 12, con una sensibilidad del 86% y una especificidad del 68%, obteniendo un área bajo la curva (AUC) de 0.756, con una significación asintótica de 0.023. Al categorizar en grupos de gravedad de acuerdo con puntajes ya establecidos internacionalmente, se dividió la muestra en casos leves y graves, como se muestra en la tabla 1. Al relacionar la gravedad medida por el INL con el grado de peritonitis obtuvimos que el 55.4% de los casos con peritonitis localizada tuvieron un INL < 11 , mientras que el 80.8% de aquellos con peritonitis generalizada presentaron un INL > 12 . Al aplicar la prueba de ji al cuadrado se obtuvo un valor de $p = 0.002$ (fig. 1). En cuanto al INL y su relación con la gravedad histopatológica, se encontró que el 59.4% de los casos con inflamación presentaron un INL < 11 , mientras que el 66% de los casos con perforación apendicular presentaban un INL > 12 . La prueba de ji al cuadrado arrojó un valor de $p = 0.024$ (fig. 2).

Al relacionar la gravedad determinada por APACHE II con el riesgo atribuido por el puntaje INL se encontró que el 57.7% de los casos leves por APACHE II tuvieron un INL > 12 , mientras que el 66.7% de los casos graves tuvieron un INL > 12 . Al someter estas diferencias a la prueba de la hipótesis mediante el estadístico de prueba U de Mann-Whitney para

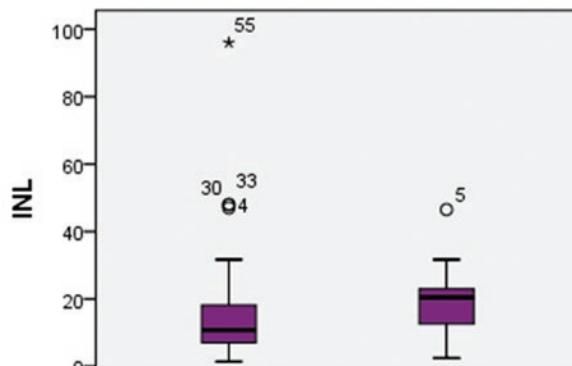


Figura 1. Relación entre la gravedad medida por el índice de neutrófilos/linfocitos (INL) y el grado de peritonitis. En el gráfico se aprecia que, a mayor INL, mayor presencia de peritonitis generalizada ($p = 0.002$).

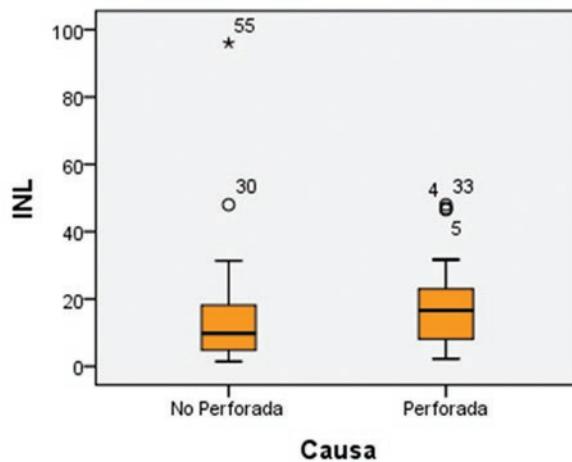


Figura 2. Relación entre la gravedad medida por el índice de neutrófilos/linfocitos (INL) y la presencia de perforación. En el gráfico se aprecia que, a mayor INL, mayor presencia de perforación ($p = 0.024$).

muestras independientes, obtenemos un valor de $p = 0.476$, que es mayor de 0.05, por lo que se confirma que no es significativamente estadístico (fig. 3).

Al analizar la gravedad determinada mediante la escala SOFA con la gravedad determinada mediante el INL se observa que el 55.1% de los casos leves por SOFA obtuvieron un INL > 12 y que el 50% de los casos con SOFA > 6 mostraron un INL > 12 . Al aplicar el estadístico de prueba de Fisher se obtiene un valor de $p = 0.701$, superior a 0.05, sin significancia estadística. Al someter estas diferencias a la prueba de la hipótesis mediante el estadístico de prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes obtenemos un valor de $p = 0.023$, que es menor de 0.05, estadísticamente significativo (fig. 4).

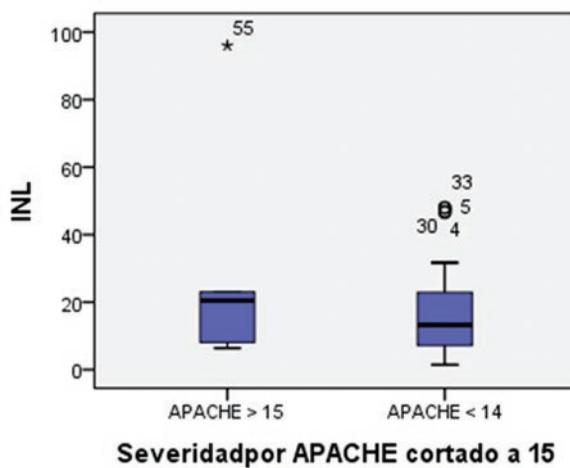


Figura 3. Relación entre la gravedad medida por el índice de neutrófilos/linfocitos (INL) y la escala APACHE II. En el gráfico se aprecia que, a mayor INL, mayor puntuación de APACHE II, pero sin significancia estadística ($p = 0.476$).

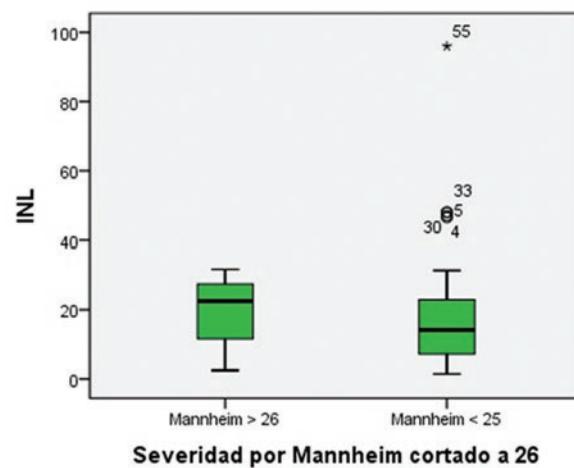


Figura 5. Relación entre la gravedad medida por el índice de neutrófilos/linfocitos (INL) y la escala de Mannheim. En el gráfico se aprecia que, a mayor INL, mayor puntuación de Mannheim ($p = 0.008$).

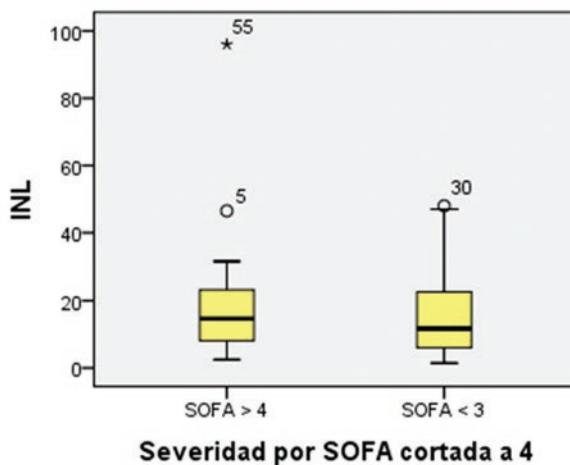


Figura 4. Relación entre la gravedad medida por el índice de neutrófilos/linfocitos (INL) y la escala SOFA. En el gráfico se aprecia que, a mayor INL, mayor puntuación de SOFA ($p = 0.023$).

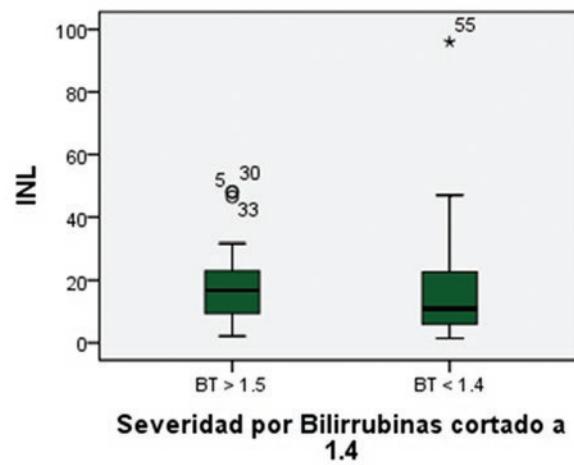


Figura 6. Relación entre la gravedad medida por el índice de neutrófilos/linfocitos (INL) y la bilirrubina total. En el gráfico se aprecia que, a mayor INL, mayor valor de la bilirrubina ($p = 0.004$).

En cuanto a la asociación de la gravedad determinada por el índice de Mannheim y su relación con la gravedad por el INL se encontró que el 59.7% de los casos leves por Mannheim tuvieron un INL > 12, mientras que el 71.4% de los casos graves por Mannheim tuvieron un INL > 12. Al someter estas diferencias a la prueba de la hipótesis mediante el estadístico de prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes obtenemos un valor de $p = 0.008$, estadísticamente significativo (fig. 5).

Al evaluar la gravedad determinada por el valor de la BT y su relación con la gravedad medida por el INL encontramos que el 51% de los casos leves por BT

presentaron un INL < 11, mientras que el 70% de los casos graves por BT mostraron un INL > 12. Al someter estas diferencias a la prueba de la hipótesis mediante el estadístico de prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes obtenemos un valor de $p = 0.004$ (fig. 6).

Al analizar la gravedad determinada por la PCT y su relación con la gravedad por el INL se observa que el 60% de los casos leves por PCT muestran un INL < 11, mientras que el 75% de los casos graves por PCT presentan un INL > 12. Al someter estas diferencias a la prueba U de Mann-Whitney obtenemos un valor de $p = 0.006$, estadísticamente significativo (fig. 7).

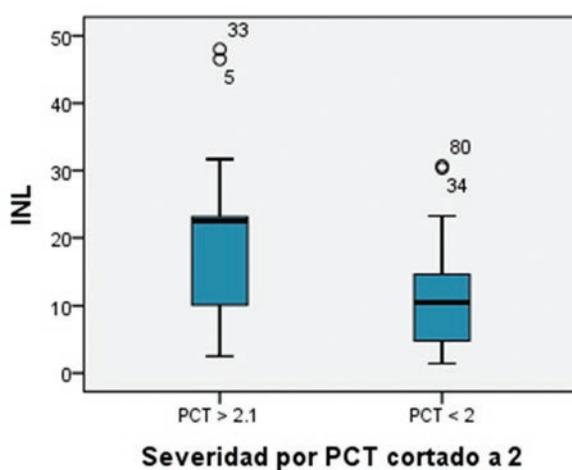


Figura 7. Relación entre la gravedad medida por el índice de neutrófilos/linfocitos (INL) y la procalcitonina. En el gráfico se aprecia que, a mayor INL, mayor valor de la procalcitonina ($p = 0.006$).

Discusión

El recuento leucocitario fue la primera prueba para indicar inflamación apendicular, con una sensibilidad del 82-96%¹⁷. Los aumentos en los recuentos de leucocitos y neutrófilos estaban relacionados con la gravedad de la AA¹⁸. La sensibilidad del recuento de neutrófilos en la AA fue del 60-87% en ensayos previos¹⁹. La hiperbilirrubinemia, las altas tasas de sedimentación de eritrocitos y los valores elevados de PCR se notificaron también como marcadores de complicaciones en la AA²⁰. Los valores de PCR elevados tienen un 40-99% de sensibilidad y un 27-90% de especificidad en el diagnóstico de AA²¹. En el estudio de Khan, et al.²² se muestra que el INL tiene una mejor AUC (0.74) de la curva ROC en comparación con la PCR (0.61) para predecir apendicitis complicada. Esto sugiere que el INL es un mejor marcador de la respuesta de fase aguda para los procesos inflamatorios en comparación con la PCR, ya que los neutrófilos reunidos en la médula ósea están listos para reaccionar ante la inflamación aguda, mientras que la respuesta de la PCR se retrasa, ya que se sintetiza en el hígado en respuesta a la activación de la interleucina 6 y la vía de las citocinas²².

De acuerdo con los resultados obtenidos en nuestro estudio, en cuanto a datos demográficos se evidenció que la AA afecta en igual proporción a ambos sexos (60% hombres y 40% mujeres); y el promedio de edad fue de 36.4 años, lo que se relaciona con ser una enfermedad de adultos jóvenes, al menos en nuestro país. La mortalidad fue del 0% en la muestra. Nuestro

punto de corte del INL obtenido fue de 12, que está por encima del valor fisiológico recomendado inicialmente²³. Diversos estudios reportan que el INL se relaciona con la infección bacteriana grave, así como la respuesta inflamatoria sistémica²⁴. El INL tiene un poder estadístico global bajo, con sensibilidad y especificidad bajas para evaluar la gravedad y la mortalidad de los pacientes con sepsis abdominal; sin embargo, en nuestro estudio, al analizar los casos graves con nuestro punto de corte > 12, reportamos asociación con la presencia de peritonitis generalizada ($p = 0.002$), perforación ($p = 0.024$), SOFA ($p = 0.023$), Mannheim ($p = 0.008$), BT > 1.5 mg ($p = 0.004$) y PCT > 2.1 ng/dl ($p = 0.006$). En cuanto a la gravedad reportada por APACHE II > 15 puntos no se asoció con el INL > 12 ($p = 0.476$). El diagnóstico preciso de la AA y su gravedad puede ser difícil de alcanzar. Anteriormente se reportaban tasas negativas de apendicectomía de mas del 20%, pero en los últimos años esto se ha reducido significativamente^{25,26}. El uso de biomarcadores como el INL podría reducirlo aún más, mientras se ayuda a delinear aquellos pacientes que requieren cirugía urgente debido a apendicitis complicada/grave.

Nuestro estudio señala que el valor del INL puede utilizarse para identificar aquellos pacientes que tienen un mayor riesgo de complicaciones y, por lo tanto, se tiene que considerar una vigilancia más estrecha. En cuanto a las limitantes del estudio, se reconocen dos muy importantes: ser un estudio retrospectivo y el tamaño de la muestra. Se debe profundizar en el INL en correlación con biomarcadores y escalas como herramienta para predecir la gravedad de los pacientes con AA, y como alcance de nuestro estudio es pertinente realizar un estudio longitudinal prospectivo, diseñado con el propósito de validar la prueba, así como, en lo posible, tratar de aumentar el tamaño de la muestra, con la finalidad de que los datos estadísticos que se obtengan sean de mayor poder para su consecuente aplicación en la práctica médica.

Conclusión

Uno de los objetivos del estudio es la propuesta de que el INL en comparación con biomarcadores así como con escalas de gravedad podría determinar la gravedad de la patología relacionada con AA, por lo que posterior a la evaluación del ejercicio estadístico con curva ROC, así como tablas cruzadas 2 x 2, se sugiere que existe una relación entre el INL tanto con la escala SOFA como con la BT y la PCT,

así como las presentaciones, lo cual indica que un INL > 12 podría estar relacionado con peritonitis generalizada y apendicitis perforada. Asimismo, se requieren más estudios en los que se incluya una muestra mayor para confirmar o descartar estos resultados.

Financiación

Los autores declaran carecer de fuente de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

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 en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Ceresoli M, Zucchi A, Allievi N, Harbi A, Pisano M, Montori G, et al. Acute appendicitis: epidemiology, treatment and outcomes-analysis of 16544 consecutive cases. *World J Gastrointest Surg.* 2016;8:693-9.
2. Simillis C, Symeonides P, Shorthouse AJ, Tekkis PP. A meta-analysis comparing conservative treatment versus acute appendectomy for complicated appendicitis (abscess or phlegmon). *Surgery.* 2010;147:818-29.
3. McGowan DR, Sims HM, Zia K, Uheba M, Shaikh IA. The value of biochemical markers in predicting a perforation in acute appendicitis. *ANZ J Surg.* 2013;83:79-83.
4. Kelly ME, Khan A, Riaz M, Bolger JC, Bennani F, Khan W, et al. The utility of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a severity predictor of acute appendicitis, length of hospital stay and postoperative complication rates. *Dig Surg.* 2015;32:459-63.
5. Shimizu T, Ishizuka M, Kubota K. A lower neutrophil to lymphocyte ratio is closely associated with catarrhal appendicitis versus severe appendicitis. *Surg Today.* 2016;46:84-9.
6. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J.* 1990;265:621-36.
7. Posul E, Yilmaz B, Aktas G, Kurt M. Does neutrophil-to-lymphocyte ratio predict active ulcerative colitis? *Wien Klin Wochenschr.* 2015;127:262-5.
8. Kuon Lee S, Chul Lee S, Park JW, Kim SJ. The utility of the preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting severe cholecystitis: a retrospective cohort study. *BMC Surg.* 2014;14:100.
9. Galizia G, Lieto E, Zamboli A, De Vita F, Castellano P, Romano C, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio is a strong predictor of tumor recurrence in early colon cancers: a propensity score-matched analysis. *Surgery.* 2015;158:112-20.
10. Li MX, Lui XM, Zhang XF, Zhang JF, Wang WL, Zhu Y, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2014;134:2403-13.
11. Yamanaka T, Matsumoto S, Termukai S, Ishiwata R, Nagai Y, Kukushima M. The baseline ratio of neutrophils to lymphocytes is associated with patient prognosis in advanced gastric cancer. *Oncology.* 2007;73:215-20.
12. Sevinç MM, Kinaci E, Çakar E, Bayrak S, Özakay A, Aren A. Diagnostic value of basic laboratory parameters for simple and perforated acute appendicitis: an analysis of 3392 cases. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2016;22:155-62.
13. Bayhan Z, Zeren S, Kargi E, Yaylak F, Korkmaz M, Sanal B, et al. Does neutrophil to lymphocyte ratio predict hospital stay in appendectomy patients? *Int Surg.* 2016 Apr 25. [Epub ahead of print].
14. Yardımcı S, Uğurlu MÜ, Coşkun M, Attaallah W, Yegen SC. Neutrophil-lymphocyte ratio and mean platelet volume can be a predictor for severity of acute appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2016;22:163-8.
15. Kucuk A, Erol MF, Senel S, Eroler E, Yumun HA, Uslu AU. The role of neutrophil lymphocyte ratio to leverage the differential diagnosis of familial Mediterranean fever attack and acute appendicitis. *Korean J Intern Med.* 2016;31:386-91.
16. Yazar FM, Bakacak M, Emre A, Urfalioglu A, Serin S, Cengiz E, et al. Predictive role of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios for diagnosis of acute appendicitis during pregnancy. *Kaohsiung J Med Sci.* 2015;31:591-6.
17. Hallan S, Asberg A, Edna TH. Additional value of biochemical tests in suspected acute appendicitis. *Eur J Surg.* 1997;163:533-8.
18. Chen SC, Wang SM. C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis. *Am J Emerg Med.* 1996;14:101-3.
19. Yang HR, Wang YC, Chung PK, Chen WK, Jeng LB, Chen RJ. Laboratory tests in patients with acute appendicitis. *ANZ J Surg.* 2006;76:71-4.
20. Sand M, Bechara FG, Holland-Letz T, Sand D, Mehnert G, Mann B. Diagnostic value of hyperbilirubinemia as a predictive factor for appendiceal perforation in acute appendicitis. *Am J Surg.* 2009;198:193-8.
21. Hallan S, Asberg A. The accuracy of C-reactive protein in diagnosing acute appendicitis — a meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest.* 1997;57:373-80.
22. Khan A, Riaz M, Kelly ME, Khan W, Waldron R, Barry K, et al. Prospective validation of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a diagnostic and management adjunct in acute appendicitis. *Ir J Med Sci.* 2018;187:379-84.
23. McLymont N, Glover GW. Scoring systems for the characterization of sepsis and associated outcomes. *Ann Transl Med.* 2016;4:527.
24. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA.* 2001;286:1754-8.
25. Seethal SA, Bolorunduro OB, Sookdeo TC, Oyetunji TA, Greene WR, Frederick W, et al. Negative appendectomy: a 10-year review of a nationally representative sample. *Am J Surg.* 2011;201:433-7.
26. Talian DA, Saltzman DJ, Mower WR, Krishnadasan A, Jude CM, Amii R, et al. Antibiotics-first versus surgery for appendicitis: a US pilot randomized controlled trial allowing outpatient antibiotic management. *Ann Emerg Med.* 2017;70:1-11 e9.